

Makrolid-Antibiotika

J.P. Guggenbichler

Univ.-Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg

Schlüsselwörter:

Makrolide, Ketolide, empirische Behandlung von Pneumonien, gute Verträglichkeit, hohe intrazelluläre Wirkstoffkonzentrationen, zunehmende Resistenz bei Makroliden mit 14- und 15-gliedrigem Laktonring, Empfindlichkeit vieler resistenter Keime auf Josamycin und Telithromycin

Zusammenfassung

Das breite Wirkspektrum der Makrolide, das die Leitkeime von Infektionen der oberen Luftwege einschließlich intrazellulärer Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen einschließt, machen diese Substanzgruppe zu beliebten Präparaten in der Kinderheilkunde. In den letzten Jahren ist es jedoch zu einem Einbruch in der Wirksamkeit von Pneumokokken, Streptokokken und Staphylokokken gekommen. Obwohl die Resistenzsituation in Österreich erheblich günstiger ist als in Frankreich und Spanien, sind doch bereits 15 – 20% der Streptokokken und Pneumokokken auf Makrolide unempfindlich.

Nicht alle Makrolide sind jedoch gleich. Josamycin, das einzige Präparat mit einem 16-gliedrigen Laktonring, ist gegen Mikroorganismen mit einer Efflux-Pumpen (*mef*)-Resistenz wirksam. Auch 75% der Makrolid-resistenten Staphylokokken sind auf Josamycin empfindlich. Ketolide sind ebenso, ähnlich wie Josamycin, gegen viele Makrolid-resistente Mikroorganismen wirksam.

Makrolide erreichen besonders hohe Wirkstoffkonzentrationen intrazellulär und in der Mucinschicht. Die gute Bioverfügbarkeit von Clarithromycin mit Wirkstoffkonzentrationen, die deutlich über denen von Erythromycin, vor allem aber Azithromycin, liegen, ermöglicht es dadurch, niedrig – d.h. *mef*-resistente Mikroorganismen mit einem MHK-Wert 0,5 – ≤ 8 µg/ml – zu eradizieren.

Azithromycin besitzt eine Halbwertszeit von bis zu 96 Stunden. Dadurch ist einerseits eine 3-Tage-Verabreichung möglich. Subinhibitorische Wirkstoffkonzentrationen über 4 – 6 Wochen führen jedoch zur Induktion einer *mef*-Resistenz und Selektion resistenter Mikroorganismen in der Rachenflora.

Makrolide eignen sich als empirische Ersttherapie zur Behandlung von Infektionen der oberen und unteren Luftwege, von gastrointestinalen Infektionen durch *Helicobacter* und *Campylobacter* sowie von Haut- und Weichteilinfektionen. Makrolide werden auch in der Behandlung von Borrelieninfektionen im Stadium I und Infektionen durch *Mycobacterium avium* eingesetzt.

Key-words:

Macrolides, Ketolides, increasing resistance of macrolides with 14- and 15-membered lacton ring structure, Josamycin and Ketolides are susceptible to many macrolide resistant microorganisms, high intracellular concentrations, empiric therapy of community acquired pneumonia

Summary

The broad spectrum of activity against the majority of microorganisms responsible for upper and lower respiratory tract infections, and the high intracellular concentrations in macrophages and in the epithelial lining fluid make macrolides to a favoured group of antibiotics in pediatrics. Also a number of difficult to treat infections e.g. *Mycobacterium avium* intracellular are in the spectrum of macrolides.

Unfortunately the rate of macrolide resistant microorganisms (*Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*) is increasing worldwide in Japan, the USA and southern European countries to the extent, that macrolides should be used only after susceptibility testing. Two resistance mechanisms are observed. The low level resistance (*mefA* gene, MIC 0.5 – ≤ 8 µg/ml), due to the development of an efflux pump is inducible; the high level resistance (*ermB* gene with an MIC of > 32 µg/ml) is mainly due to selection. Both genes are evenly distributed. The combination *mefA* and *ermB* resistance is found in at least half of the resistant microorganisms and is rising. Josamycin and the new ketolides are still active against the majority of resistant microorganisms in particular *mefA* resistant bacteria.

There is a substantial difference in the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile in particular the newer macrolides. Azithromycin shows low serum and concentrations in the

epithelial lining fluid (ELF) and a half-life of up to four days. This results in subinhibitory concentrations e.g. in saliva for up to 6 weeks with induction and selection of mostly *mefA* resistant microorganisms. Serum ELF and macrophage concentrations of Josamycin, Clarithromycin and Roxithromycin are substantially higher.

Macrolides are generally well tolerated, allergic hypersensitivity reactions are rare. Erythromycin is responsible for gastrointestinal side effects, abdominal cramps, vomiting and diarrhea due to its prominent gastrointestinal properties.

Macrolide antibiotics are especially valuable for the empiric therapy of

upper (e.g. sinusitis) and lower respiratory tract infections e.g. community acquired pneumonia. Therapy of streptococcal tonsillitis is indicated in penicillin allergic children after susceptibility testing. Macrolides are indicated for treatment of pertussis, skin and soft tissue infections including erythema chronicum migrans.

Einleitung

Erythromycin, das erste Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide, ist seit der Einführung 1952 ein überaus geschätztes Präparat in der Kinderheilkunde. Erythromycin besitzt ein breites antimikrobielles Spektrum, das vor allem die Leitkeime von Infektionen der oberen und unteren Atemwege umfasst, und eine gute Verträglichkeit. Makrolid-Antibiotika haben ihren Namen vom makrozyklischen Laktoring und dessen glykosidischen Verbindungen an Zucker und/oder Aminozucker. Die Struktur von Erythromycin enthält einen 14-gliedrigen Laktoring, der mit Hydroxyl- und Ketogruppen substituiert ist. Die Struktur wird durch 6-Desoxy-Hexose (Cladinose) ergänzt. Zahlreiche natürliche und halbsynthetische Wirksubstanzen mit 14- bis 17-gliedrigen Laktoringen wurden seither entwickelt und weisen eine zum Teil wesentliche Verbesserung der antimikrobiellen Wirksamkeit, geringere Resistenzentwicklung, bessere Säurestabilität und Bioverfügbarkeit auf.

Clarithromycin und Roxithromycin als Weiterentwicklungen von Erythromycin besitzen einen 14-gliedrigen Laktoring, Azithromycin besitzt als einziges Makrolid-Antibiotikum einen 15-gliedrigen Laktoring, Josamycin hat einen 16-gliedri-

gen und Spiramycin einen 17-gliedrigen Laktoring. Der 16-gliedrige Laktoring bedingt einen wichtigen Unterschied zu den übrigen Makroliden, denn dadurch sind Resistenzen, die auf einem Makrolid-Efflux-Mechanismus beruhen, unwirksam. Spiramycin mit einem 17-gliedrigen Laktoring zeigt eine um das 4- bis 32-fach geringere Wirksamkeit gegen Erythromycin-empfindliche Mikroorganismen, besitzt aber zumindest im Tierversuch eine gewisse Wirksamkeit gegen *Toxoplasma gondii*.

Eine weitere Entwicklung sind die Ketolide, wobei die Hexose Cladinose durch eine Ketobindung ersetzt wird. Bei Telithromycin ist eine Pyridinium- und Imidazolgruppe durch eine Arylgruppe mit dem C11-C12-Carbonat des Laktoringes verbunden. Telithromycin besitzt eine Wirksamkeit gegen vormals Erythromycin-empfindliche Stämme wobei insbesondere *mef*-resistente Mikroorganismen empfindlich sind.

Wirkmechanismus

Makrolid-Antibiotika weisen eine reversible Bindung an die 50S und 70S der Ribosomen von Bakterien auf. Dieser Vorgang interferiert mit der Fixierung des t-RNA-Aminosäurekomplexes und verhindert die korrekte Ablesung der messenger-RNS und somit in Folge die Funktion der

Ribosomen, wodurch die Proteinsynthese gehemmt wird. Untersuchungen von Mazzei zeigten, dass dadurch das Längenwachstum blockiert wird. Diese Wirkweise bedingt grundsätzlich eine bakteriostatische Wirksamkeit, die jedoch bei höheren Konzentrationen und rasch proliferierenden Mikroorganismen als bakterizide Wirkung imponiert. Bei Konzentrationen über dem 2- bis 4-fachen MHK-Wert wirkt z.B. Josamycin bakterizid. Die Destabilisierung des Ribosomen-Peptidyl-tRNA-Komplexes wird von der Molekülgröße beeinflusst: Großmolekulare Makrolide mit dem 16-gliedrigen Laktoring, aber auch Lincosamide und Streptogramine destabilisieren den Ribosomen-Peptidyl-Komplex stärker als 14- und 15-gliedrige Makrolide. Als Folge kommt es durch großmolekulare Makrolide (z.B. Josamycin) deutlich seltener zur Resistenzinduktion.

Makrolide zeigen eine zeitabhängige Wirkung, wobei zusätzlich ein anhaltender postantibiotischer Effekt, d.h. eine fortbestehende Suppression des Keimwachstums bei Abfall der Wirkstoffkonzentration unter den MHK-Wert, beschrieben wird.

Von besonderer Bedeutung ist die Fähigkeit der Makrolide, die Zellmembran der Wirtszelle zu durchdringen und sich im Intrazellulärraum, insbesondere im endoplasmati-

schen Retikulum, anzureichern. Dadurch sind Makrolide besonders gegen intrazelluläre Mikroorganismen wirksam.

Wirkspektrum

Das breite Wirkspektrum der Makrolid-Antibiotika bedingt besonders in der Kinderheilkunde ein vielfältiges Einsatzgebiet. Das antimikrobielle Spektrum der Makrolide enthält die Leitkeime von Infektionen oberer und unterer Atemwege wie Streptokokken (β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A und *Streptococcus viridans*), Pneumokokken, Coagulase-positive und -negative Staphylokokken einschließlich penicillinasebildender Stämme, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*. Die Wirksamkeit von Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin und Josamycin gegen *Haemophilus influenzae* ist schwach. Bemerkenswert ist, dass Josamycin und Clarithromycin einen antimikrobiell aktiven Metaboliten, z.B. das 14-Hydroxy-Clarithromycin, mit guter Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae* bildet. Muttersubstanz und Metabolit wirken gegen *Haemophilus influenzae* additiv bzw. teilweise auch synergistisch. Azithromycin ist das wirksamste Makrolid gegen *Haemophilus influenzae*, gegen die Majorität der übrigen Keime zeigt Azithromycin jedoch einen um 1 – 2 Titerstufen höheren MHK-Wert. Alle Makrolide zeigen eine gute Wirksamkeit gegen *Bordetella pertussis/parapertussis*.

Eine Domäne der Makrolide ist die sehr gute Wirksamkeit gegen *Mycoplasma* und *Chlamydia pneumoniae*, nachdem das Alternativpräparat Tetrazyklin bei Kindern bis zum 8. – 10. Lebensjahr nicht eingesetzt werden kann, da es sich in den Epiphysen-

fugen (Wachstumsstörungen) und im Zahnschmelz (Zahnverfärbungen) ablagert. Makrolide sind auch gegen *Legionella pneumophila* sowie *Corynebacterium diphtheriae* wirksam. Im Wirkspektrum ist auch *Neisseria meningitidis* enthalten, wenn auch diese Präparate wegen fehlender Liquorpenetration nicht zur Behandlung einer Meningokokken-Meningitis geeignet sind.

Makrolide sind auch zur Behandlung einiger gastrointestinaler und urogenitaler Infektionen geeignet: Im Spektrum sind *Helicobacter* und *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis* sowie *Ureaplasma urealyticum* enthalten. Empfindlich sind auch *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium avium* intrazelluläre und Spirochäten.

Primär unempfindlich sind Gram-negative Mikroorganismen wie *Enterobacteriaceae*, *Azinetobacter spp*, *Pseudomonas spp*. Der Grund dafür liegt in einer Undurchlässigkeit der Zellmembran für hydrophile antibiotisch wirksame Substanzen, wenn auch einige Publikationen eine gewisse Wirksamkeit von Azithromycin gegen *Pseudomonas* beschreiben. Ob dieser Befund eine klinische Relevanz hat, ist jedoch sehr unsicher. Erythromycin-unempfindlich sind *Bacteroides fragilis* und andere *Bacteroides spp*, *Brucellen*. Diese Keime wie auch Peptostreptokokken sind jedoch auf Josamycin empfindlich.

Resistenz bakterieller Mikroorganismen auf Makrolide

Inzidenz

Ein besonderes Problem bei der Verabreichung von Makroliden besteht darin, dass Mikroorganismen bei stei-

gendem Einsatz rasch eine Resistenz gegen diese Wirkstoffgruppe entwickeln. Als Beispiel in den 60er-Jahren gilt das Auftreten von mehr als 30% Erythromycin-resistenter Streptokokken innerhalb von 3 Jahren in Finnland, nachdem Makrolide als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer Streptokokkentonsillitis empfohlen wurden.

Nach den internationalen Vereinbarungen spricht man bei einem MHK-Wert von $<0,5 \mu\text{g/ml}$ von einem empfindlichen, bei $0,5 - 1 \mu\text{g/ml}$ von einem intermediär-empfindlichen, bei einem MHK-Wert von $> 1 \mu\text{g/ml}$ von einem resistenten Keim.

In den letzten Jahren kam es vor allem in den USA und in Kanada zu einem erheblichen Rückgang der Empfindlichkeit von Pneumokokken aber auch Streptokokken auf Makrolide (Abbildung 1, Daten G. Doorn, G. Zahnel).

Besonders betroffen sind davon Säuglinge und Kleinkinder bis zum 5. Lebensjahr sowie Jugendliche mit Infektionen der oberen und unteren Luftwege (Abbildung 2a, 2b).

Dies konnte in Europa in diesem Ausmaß bisher nicht beobachtet werden. Reinert berichtet von insgesamt 28,0% Makrolid-resistenter Stämmen in Europa, wobei die Rate in Spanien und Frankreich über dem Durchschnitt, in Österreich und Deutschland (19,9% der Pneumokokken und 14% der *S. pyogenes*-Isolate) unter dem Durchschnitt lag. Georgopoulos untersuchte die antimikrobielle Empfindlichkeit invasiver Pneumokokkenstämme in Österreich und beobachtete, dass 19 von 56 Isolaten eine verminderte Empfindlichkeit (MIC $\geq 1 \text{ mg/L}$) aufwiesen. Jebelean berichtet 2003 von 16% Makrolid-resistenten Pneumokokken

Abbildung 1: Makrolid-Resistenz von *Streptococcus pneumoniae* in den USA

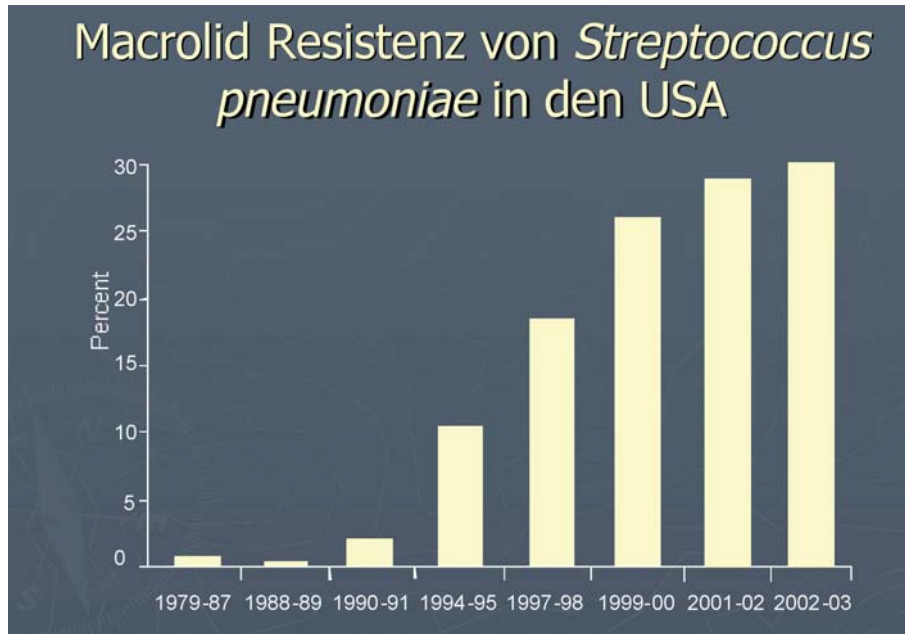


Abbildung 2a: Makrolid-resistente Pneumokokken, 2003 – 2005

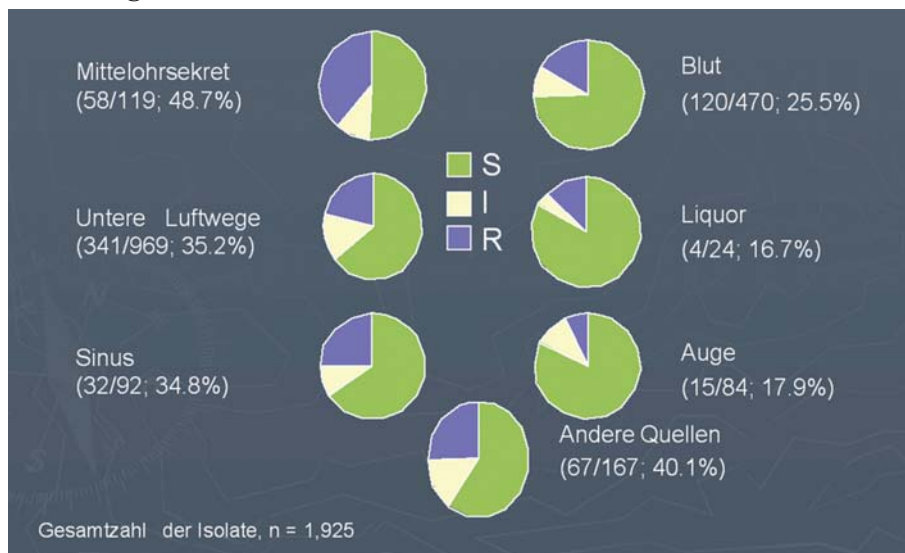
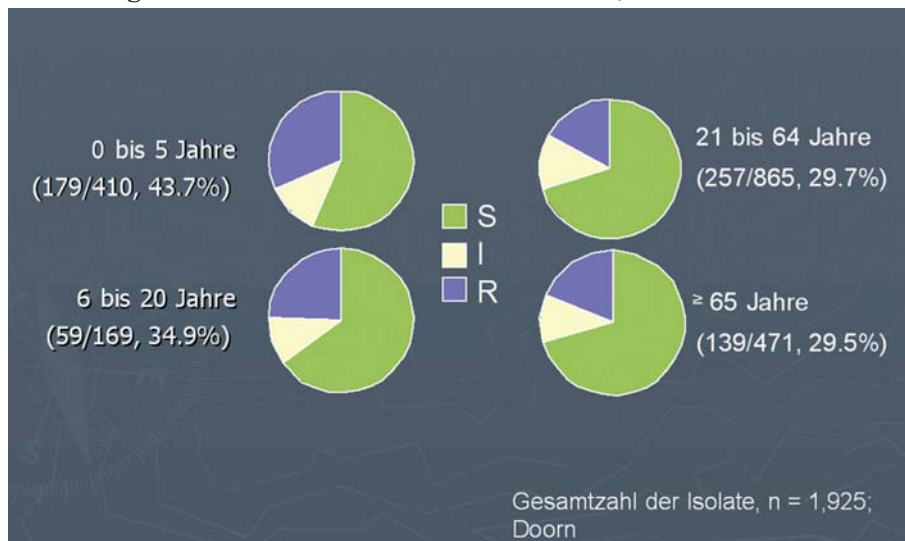


Abbildung 2b: Makrolid-resistente Pneumokokken, 2003 – 2005



und 13,3% der *S. pyogenes*-Isolate mit großen lokalen Unterschieden. Resistenzraten von 20% der β -hämolyisierenden Streptokokken wurden z.B. in Graz, Linz und Wien beschrieben, in Westösterreich ist die Resistenzsituation mit 3 – 5% wesentlich günstiger.

Es bestehen jedoch entscheidende Unterschiede in der Resistenz zwischen den einzelnen Präparaten mit einem 14-, 15- oder 16-gliedrigen Laktoring. Für Josamycin besteht eine Sonderstellung insofern, als sowohl für Pneumokokken, *S. pyogenes* und Staphylokokken Resistenzraten zwischen 2 – 5% beobachtet werden. So sind z.B. >70% der Erythromycin-resistenten Staphylokokken auf Josamycin empfindlich.

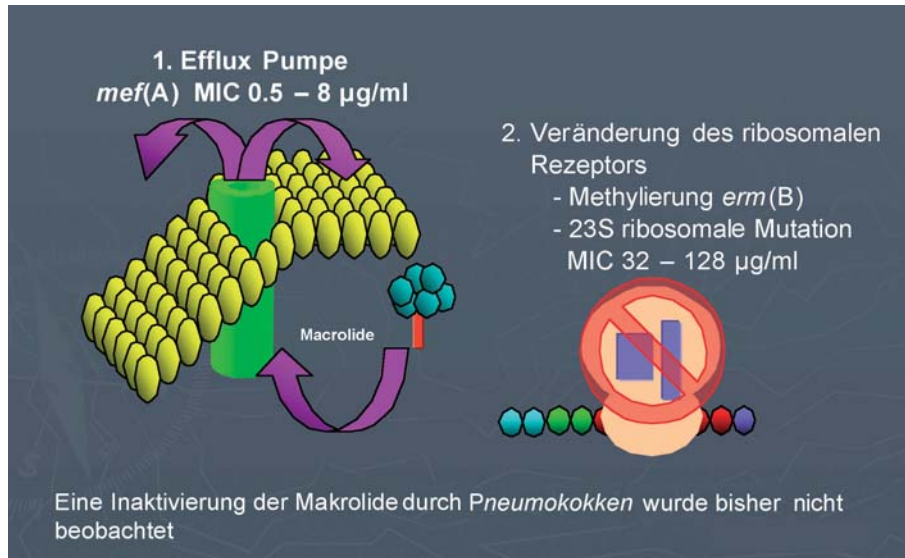
Resistenzmechanismen

Für die Resistenzentwicklung sind zwei Mechanismen verantwortlich.

Der häufigere Mechanismus ist die Entwicklung einer Efflux-Pumpe; dies kommt überwiegend dadurch zustande, dass Bakterien unter subinhibitorischen Konzentrationen einen Pumpmechanismus aktivieren, der das Antibiotikum aus dem Antibiotikum ausschleust, und so keine wirksamen Konzentrationen im Mikroorganismus aufrecht zu halten sind (Abbildung 3).

Die zweite Möglichkeit der Resistenzentwicklung ist eine Änderung des ribosomalen Rezeptors, wodurch Makrolide nicht mehr in der Lage sind, die Proteinsynthese zu inhibieren. Es handelt sich dabei um eine Hochresistenz mit MHK-Werten zwischen 32 und 128 $\mu\text{g/ml}$. Die Methylierung des Adenins an der 23S-Ribonukleinsäure erfolgt durch verschiedene Methylasen durch *erm*-Gene

Abbildung 3: Mechanismen der Makrolid-Resistenz von *S. pneumoniae*



(Erythromycin-Methylase-Gene). Diese Keime sind vollkommen unempfindlich gegen alle Makrolid-Antibiotika.

35,6% der 430 Makrolid-resistenten Stämme waren in der Untersuchung von Reinert *erm(B)*-positiv, 63,5% waren *mef(A)*-positiv. Gegenwärtig wird eine Zunahme von Pneumokokken mit einer Kombination von *mef*- und *erm*-Resistenz beobachtet.

Resistenzentwicklung in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik

Ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung der *mef*-Resistenz besteht in lang anhaltenden subinhibitorischen Wirkstoffkonzentrationen. Bei Konzentrationen unterhalb des MHK-Wertes kommt es zu keiner Eradikation der Keime, jedoch zu funktionellen Veränderungen der Mikroorganismen auf mehrfache Weise:

Mikroorganismen bilden unter subinhibitorischen Konzentrationen weniger Lipooligo- und Lipopolysaccharide in der Zellwand aus und sind so weniger elektronegat, leichter phagozytierbar und induzieren eine geringere Entzündungsreaktion. Untersuchungen haben auch gezeigt, dass

diese Mikroorganismen auch Virulenzfaktoren wie Adhärenz und Toxinbildung einbüßen.

Subinhibitorische Wirkstoffkonzentrationen über 10 bis 14 Tage induzieren die Entwicklung einer *mef*-Resistenz, d.h. die Entwicklung einer Efflux-Pumpe. Bacquero kreierte für den Konzentrationsbereich zwischen dem MHK-Wert und der minimalen Antibiotikakonzentration (MAK-

Wert, d.h. keine nachweisbare antimikrobielle Wirksamkeit) den Begriff des selektiven Fensters. Je größer dieses „Fenster“ ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Induktion einer *mef*-Resistenz (Abbildung 4).

Die *mef*-Resistenz ist übertragbar. Der Transfer der *mef*-Resistenz z.B. von einem Makrolid-resistenten *Streptococcus mitis* auf einen Penicillinempfindlichen *Streptococcus pyogenes* erfolgt unter subinhibitorischen Wirkstoffkonzentrationen innerhalb von 5 Tagen. Im antibiotikafreien Medium kommt es zu keiner Übertragung der Resistenzgene (Abbildung 5).

Untersuchungen haben gezeigt, dass nach Gabe von Azithromycin mit einer Halbwertszeit von 48 – 96 Stunden über 6 Wochen subinhibitorische Wirkstoffkonzentrationen im Rachensekret nachzuweisen sind. Der Einfluss verschiedener Makrolid-Antibiotika auf die Rachenflora wurde in einer klinischen Studie bei 180 Patienten, bei denen eine Makrolid-

Abbildung 4: Schematisierter Konzentrationsverlauf von Clarithromycin und Azithromycin in der Epithelial-Lining-Fluid (ELF). Der Konzentrationsbereich zwischen MHK-Wert und MAK-Wert wird als selektives Fenster (Bacquero) bezeichnet. Je größer dieses selektive Fenster umso größer ist das Risiko einer Resistenzentwicklung der Mikroorganismen auf Makrolid-Antibiotika.

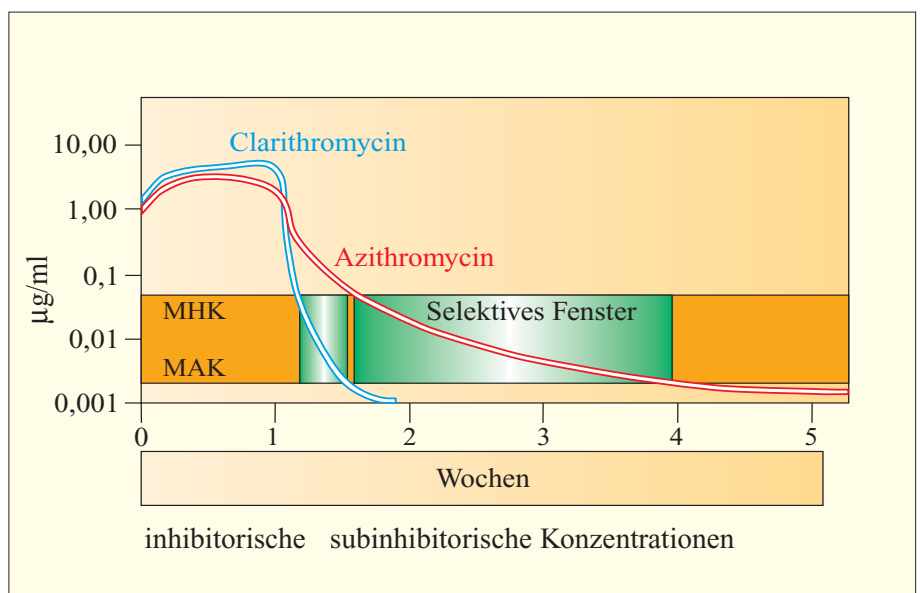
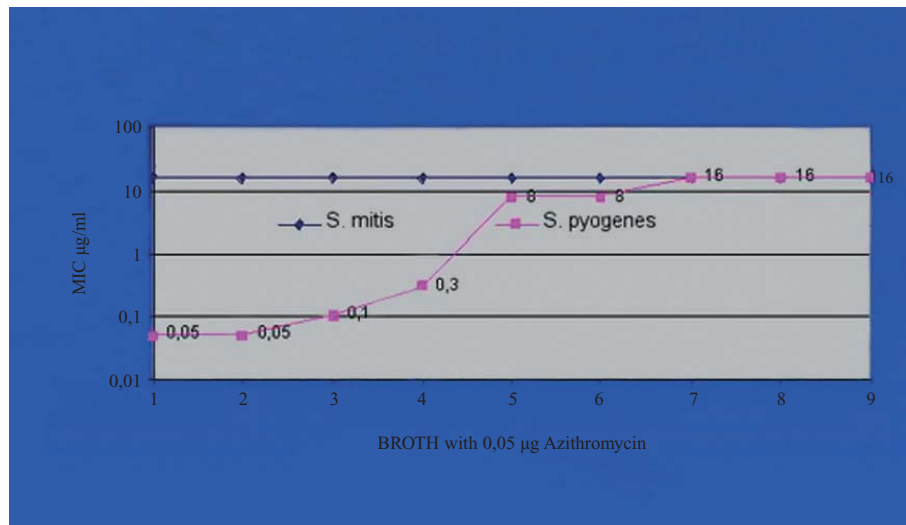


Abbildung 5: Transfer der Makrolid-Resistenz von einem Makrolid-resistenten *Streptococcus mitis* auf einen *Streptococcus pyogenes* unter subinhibitorischen Konzentrationen eines Makrolid-Antibiotikums. Anstieg des MHK-Wertes von *S. pyogenes* von 0,05 µg/ml auf 16 µg/ml



resistente Gram-positive Mikroorganismen wie

Streptococcus viridans spp,
Peptostreptokokken,
S. aureus,
S. epidermidis,
Pneumokokken,
H. influenzae,
Moraxella catarrhalis.

Bei 40% der Patienten wurden folgende Gram-negative Mikroorganismen bzw. eine Mischinfektion mit Gram-positiven und Gram-negativen Keimen isoliert:

Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

behandlung indiziert war, untersucht, Ausschlusskriterium war der Nachweis eines Makrolid-resistenten Keims in der Rachenflora vor Beginn der Antibiotikatherapie. 135 Patienten waren auswertbar. Es wurde in wöchentlichem Abstand nach 1, 2, 3, 4 und 6 Wochen die Rachenflora untersucht. Die Untersuchung auf Makrolid-resistente Mikroorganismen erfolgte mit dem e-Teststreifen, mit dem eine semiquantitative MHK-Bewertung möglich ist (Abbildung 6).

Ergebnisse der Untersuchung nach Gabe von Erythromycin, Roxithromycin und Azithromycin:

Die Zusammensetzung der Rachenflora 2, 3, 4 und 6 Wochen nach Gabe von Azithromycin zeigt steigende Prozentzahlen bis zu 94% Makrolid-resistente Mikroorganismen in der Rachenflora im Gegensatz zu von 45% auf 20% fallende Konzentrationen bei Patienten unter Clarithromycin und 10% nach Gabe von Erythromycin.

Die Zusammensetzung der Makrolid-unempfindlichen Mikroorganismen zeigt bei 50% der Patienten Makrolid-

Abbildung 6: Einfluss verschiedener Makrolid-Antibiotika auf die Rachenflora von Patienten, die mit einem Makrolid (Erythromycin und Clarithromycin 7 Tage, Azithromycin 3 Tage) behandelt wurden. Wöchentliche Untersuchung der Rachenflora mit dem e-Test. Vor Behandlungsbeginn wurden keine Makrolid-unempfindlichen Mikroorganismen in der Rachenflora isoliert (Einschlusskriterium) nach 1, 2, 3, 4 und 6 Wochen wurde die Rachenflora mit dem semiquantitativen e-Test auf das Vorhandensein Makrolid-resistenter Keime untersucht. Am Therapieende (nach 1 Woche) wurde bei 25% der Patienten, die Erythromycin (40 mg/kg KG) erhielten, bei 45% der Patienten nach Clarithromycingabe (12 mg/kg KG) und bei 50% der Patienten nach Azithromycingabe (10 mg/kg KG) Makrolid-unempfindliche Mikroorganismen in der Rachenflora isoliert. Während die Zahl der Patienten, die nach Gabe von Erythromycin und Clarithromycin mit Makrolid-resistenten Keimen besiedelt waren, kontinuierlich abnahm, nahm die Zahl der Patienten mit Makrolid-resistenten Mikroorganismen nach Gabe von Azithromycin kontinuierlich bis 6 Wochen auf > 90% zu.

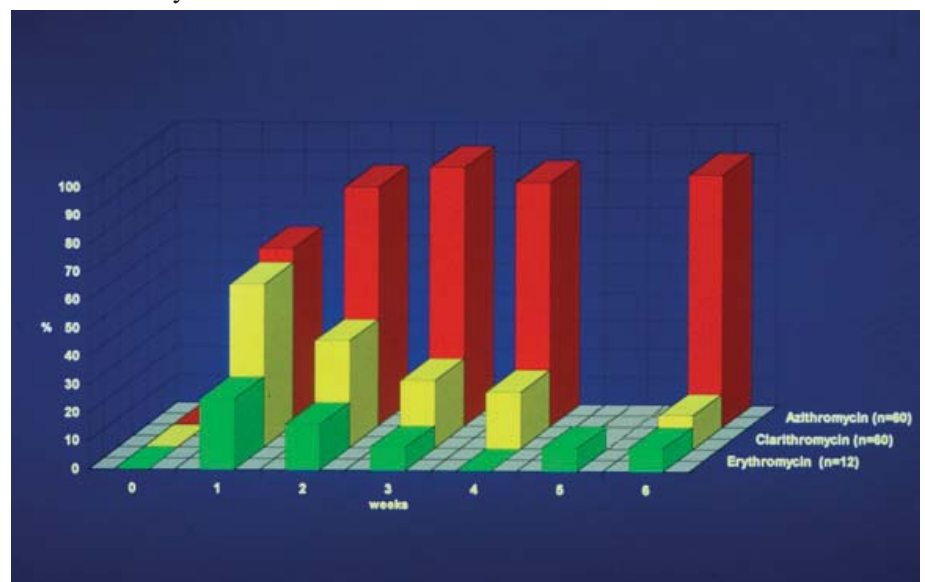
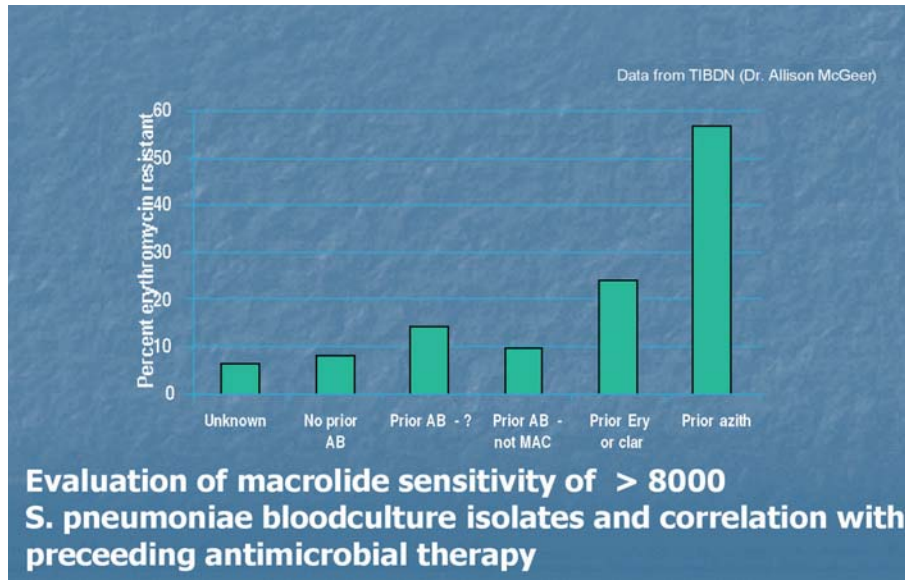


Abbildung 7: Prozentsatz Makrolid-resistenter Pneumokokken aus Blutkulturen von 8 000 Patienten in Korrelation mit einer vorangegangenen antimikrobiellen Behandlung. Nach Vorbehandlung mit Erythromycin oder Clarithromycin ist der Prozentsatz Makrolid-resistenter Pneumokokken 25%, nach Gabe von Azithromycin 68%. Wenn die Patienten entweder kein, ein nicht näher definiertes oder ein anderes Antibiotikum als ein Makrolid erhielten, betrug der Prozentsatz Makrolid-resistenter Pneumokokken zwischen 8 und 15%.



Enterobacter spp
Klebsiella spp

Bei 10% der Patienten war der dominante Keim der Rachenflora *Candida albicans*.

Auch die klinische Auswirkung wurde untersucht:

7 der 60 Patienten in der Azithromycin-Gruppe hatten innerhalb von 6

Wochen eine Reinfektion mit einem Makrolid-resistenten Keim im Gegensatz zur Clarithromycin-Gruppe, bei der nur 1 Patient an einer Reinfektion erkrankte.

Über die globalen Folgen einer Resistenzinduktion auf der Basis von *mef*-Genen durch Makrolide mit langer Halbwertszeit berichtet eine Studie

von Allison McGeer aus Kanada: Sie korrelierte bei 8 000 Patienten mit einer Pneumokokken-positiven Blutkultur die Empfindlichkeit der Mikroorganismen auf Makrolid-Antibiotika mit einer vorausgegangenen Antibiotikatherapie. Sie beobachtete, dass zwar eine Vorbehandlung mit allen Makrolid-Antibiotika mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung Makrolid-resistenter Pneumokokken einhergeht, dies aber nach Gabe von Azithromycin besonders eindrücklich ist (Abbildung 7).

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik oral verabreichter Makrolide weist einen entscheidenden Unterschied zur Pharmakokinetik der β -Laktam-Antibiotika auf. Während β -Laktam-Antibiotika aus dem Intestinaltrakt in die Blutbahn resorbiert werden und sich dann im interstitiellen Flüssigkeitskompartiment verteilen, ist die Situation bei den Makrolid-Antibiotika anders. Makrolide werden aus dem Intestinaltrakt in das Pfortaderblut resorbiert und füllen zuerst die Leber-, danach die Makrolidspeicher der Lunge intrazellulär und reichern sich in der

Tabelle 1: Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik einzelner Makrolid-Antibiotika

	Erythromycin	Clarithromycin	Azithromycin
Bioverfügbarkeit	abh. vom Präparat aber < 50%	55%	37%
Eiweißbindung	70 – 90%	65 – 75%	50%
Halbwertszeit	1,4 – 2 h	1 – 2 h*	48 – 96 h*
C _{max} µg/ml	0,8 – 3	2 – 5	0,25
Biliäre Ausscheidung	Majorität	Minimal	> 50%
Renale Ausscheidung	Minimal	Majorität	4,5%

* Daten bei Kindern

Mucinschicht = epithelial lining fluid (ELF) an. Dabei kommt es zu sehr hohen Wirkstoffkonzentrationen intrazellulär, in Makrophagen und Granulozyten sowie zu hohen Konzentrationen in der Mucinschicht der Schleimhautoberflächen (ELF). Erst die nicht gebundene Wirkstoffmenge gelangt in die Blutbahn. Dies erklärt die 10-fach höheren Wirkstoffkonzentrationen z.B. im Tonsillengewebe als im Blut.

Die einzelnen Makrolid-Antibiotika unterscheiden sich erheblich in ihrer Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik. Insgesamt haben Makrolide eine geringe Säurestabilität, die sich bei den einzelnen Präparaten und entsprechend der Galenik noch unterscheidet (Tabelle 1).

Erythromycin, die eigentliche Wirksubstanz, ist eine schwache Base, die mit organischen Säuren leicht Salze und Ester bildet, aus denen im Blut die antimikrobiell wirksame Erythromycin-Base entsteht. Vor allem die Erythromycin-Base, aber auch die einzelnen Ester und Salze werden in unterschiedlichem Maß durch die Magensäure inaktiviert. Die Erythromycin-Base kann nur als Tablette mit einem Magensaft-resistenten Überzug verwendet werden, es gibt zu diesem Zeitpunkt jedoch kein verfügbares Präparat in Österreich. Die gegenwärtig verwendeten Präparate sind Salze, z.B. das Erythromycin-Äthylsuccinat und das Erythromycin-Stearat, die ebenso säurelabil sind und als Magensaft-resistente Tablette (für ältere Kinder und Jugendliche) oder in Saftform mit einem Puffer verabreicht werden. Das Erythromycin-Estolat (Propionyl-Erythromycin-ester-Laurylsulfat) ist gegenüber saurem Magensaft resistenter. Die Aufnahme erfolgt als Propionylester, der zu Erythromycin-Base hydrolysiert wird. Es entfallen jedoch nur

Abbildung 8a: Plasma-Konzentration: Clarithromycin vs. Azithromycin nach Gabe von 10 mg/kg KG

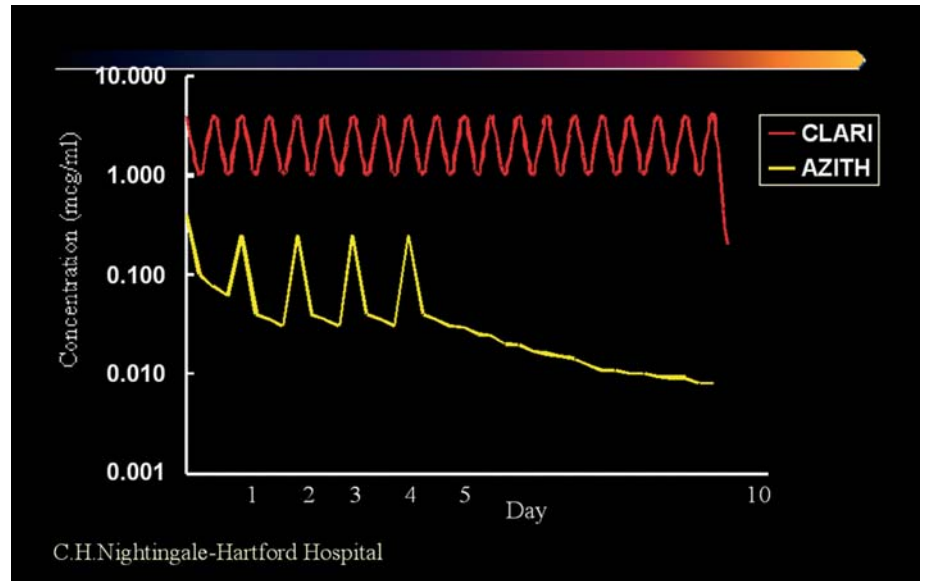


Abbildung 8b: ELF-Konzentrationen von Clarithromycin und Azithromycin nach Gabe von 10 mg/kg KG in Relation zur MIC₉₀

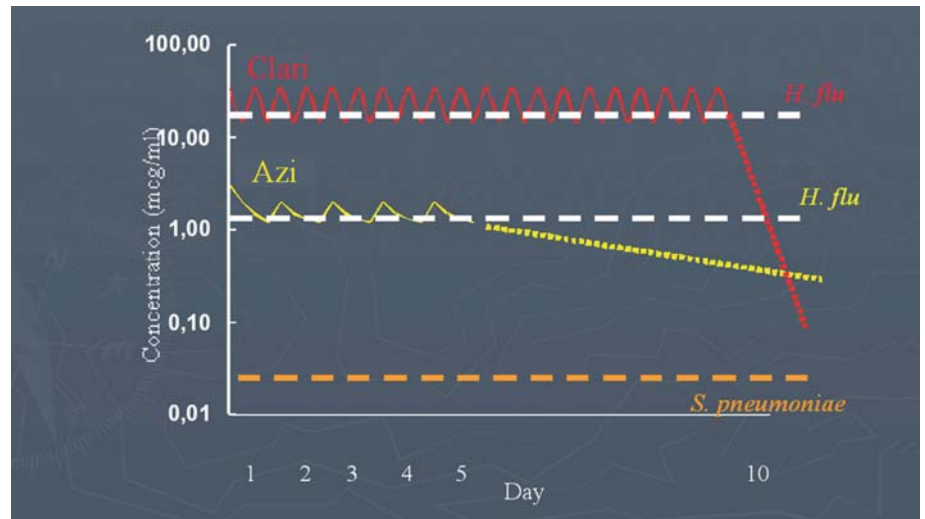


Abbildung 8c: Konzentration in alveolären Makrophagen Clarithromycin vs. Azithromycin

Time After Dosing(h)	AM Cell Ratio Clari	AM Cell Ratio AZI
4	543	1292
8	465	15,237
12	1,041	12,807
24	1,265	14,386

20 – 30% des resorbierten Antibiotikums auf die Erythromycin-Base, der Rest ist der antimikrobiell unwirksame Ester. Das Erythromycin-Stinoprat zeigt zwar im Vergleich zu Erythromycin-Äthylsuccinat einen um den Faktor 4,5 höheren Blutspiegel, ist aber kommerziell nicht verfügbar. Es besteht aber nach wie vor Uneinigkeit, welches Präparat die biologisch höchste Konzentration am Wirkort entfaltet.

Neuere Makrolide wie das Roxithromycin und das Clarithromycin zeigen eine erheblich bessere Bioverfügbarkeit. Die höchsten Serumkonzentrationen mit 9,1 µg/ml werden nach Gabe von 10 mg/kg KG Roxithromycin erreicht. Dies ist jedoch auf Kosten niedrigerer Konzentrationen intrazellulär und in der Epithelial Lining Fluid. Die Halbwertszeit beträgt 8 Stunden, dadurch ist eine einmal tägliche Verabreichung möglich.

Clarithromycin zeigt eine Bioverfügbarkeit von 55% und bei Verabreichung von 10 mg/kg KG Serumkonzentrationen bei Säuglingen und Kleinkindern von 2 – 5 µg/ml. Die Halbwertszeit beträgt 2,5 Stunden.

Azithromycin zeigt die niedrigsten Serum- und ELF-Konzentrationen. Durch die extrem lange Halbwertszeit ist durch eine ausreichende Fläche unter der Konzentrationskurve (AUC) jedoch eine antimikrobielle Wirksamkeit gegeben. Die niedrigen Serumkonzentrationen können aber dazu führen, dass Mikroorganismen in der Blutbahn überleben. Auch die intrazellulären Wirkstoffkonzentrationen sind 1/10 derer von Clarithromycin.

Abbildungen 8a, b, c: Wirkstoffkonzentrationen von Clarithromycin versus Azithromycin in verschiedenen Kompartments nach Nightingale/Rodvold.

Von Bedeutung sind die aktuellen Werte, die nach Gabe von 5 mg/kg KG bei freiwilligen Probanden ermittelt wurden. Eine Ratio zwischen Serum und alveolären Makrophagen zu berechnen, wie vielfach gemacht, ist klinisch nicht relevant.

Zur parenteralen, d.h. intravösen Verabreichung, liegt Erythromycin als Lactobionat vor. Auch Clarithromycin liegt in einer parenteral verabreichbaren Form als Lactobionsäure vor.

Korrelation der Grenzwerte für Empfindlichkeit und Pharmakokinetik

Die Resistenz von Mikroorganismen auf Makrolide ist aber nicht nur aus einer mikrobiologischen Sicht zu bewerten, sondern auch als Korrelation der Pharmakokinetik, d.h. der erreichbaren Serum-, Gewebs- und intrazellulären Konzentrationen mit den MHK-Werten. Die *mef*-Resistenz ist eine sogenannte niedrige Resistenz mit MHK-Wert von 0,5 – 8 µg/ml. Dies bedeutet aber, dass Präparate, die hohe Wirkstoffkonzentrationen am Infektionsort z.B. in der ELF erreichen, die Keime trotzdem eradizieren können. Untersuchungen von Zahnel zeigten, dass Makrolid-resistente Stämme mit einem MHK-Wert von bis zu 8 µg/ml durch Clarithromycin unter klinischen Bedingungen eradiziert werden, da Wirkstoffkonzentrationen in der ELF diese Werte deutlich überschreiten. Im Gegensatz dazu werden Makrolid-resistente Pneumokokken mit einem MHK-Wert von 2 durch Azithromycin nicht eradiziert, da die entsprechenden Wirkstoffkonzentrationen am Infektionsort nicht erreicht werden (Abbildung 9, 10).

Ein Nachteil der neueren Makrolide wie Roxithromycin und Clarithromycin ist der Geschmack der oralen Präparation in Saftform. Trotz inten-

siver Entwicklungstätigkeit konnte man den bitteren Nachgeschmack weder durch Bananen noch Erdbeeraroma bzw. auch nicht durch Lös-tabletten (Roxithromycin) kaschieren.

Proteinbindung und Gewebsverteilung

Die Proteinbindung der Makrolide ist konzentrationsabhängig. Sie ist innerhalb der therapeutisch erzielbaren Konzentrationen gesättigt, bei steigender Konzentration sind Makrolide jedoch frei verfügbar. Makrolid-Antibiotika zeichnen sich durch eine sehr gute Gewebegängigkeit aus, allerdings mit der Ausnahme der Liquor- und Gehirnpenetration.

Zusätzliche Wirksamkeit

Neben der bakteriostatischen/bakteriziden Wirksamkeit von Makroliden wurden auch Mechanismen beschrieben, die die Virulenzfaktoren von bakteriellen Mikroorganismen hemmen; es sind dies eine Herabregulierung der Adhärenz von Haftrezeptoren und eine Hemmung der Biofilmbildung. Die Wirksamkeit von Makroliden auf *Pseudomonas aeruginosa* beruht nicht so sehr in einer antibakteriellen Wirksamkeit, sondern durch Hemmung der Proteinsynthese in einer Verminderung der Alginatbildung und einer dadurch erleichterten Angreifbarkeit durch klassische Antibiotika mit Pseudomonaswirkung.

Es wurden zudem bei Makrolid-Antibiotika eine Reihe von Eigenschaften beschrieben, die unabhängig von der antimikrobiellen Wirksamkeit einen günstigen Effekt auf chronische entzündliche Prozesse besitzen, wie z.B. eine verminderte Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten und In-

Abbildung 9: Absterbekinetik von Makrolid-empfindlichen und *mef*-resistenten Pneumokokken unter Wirkstoffkonzentrationen, die nach Gabe von Clarithromycin in der ELF erreicht werden (nach Zhanel)

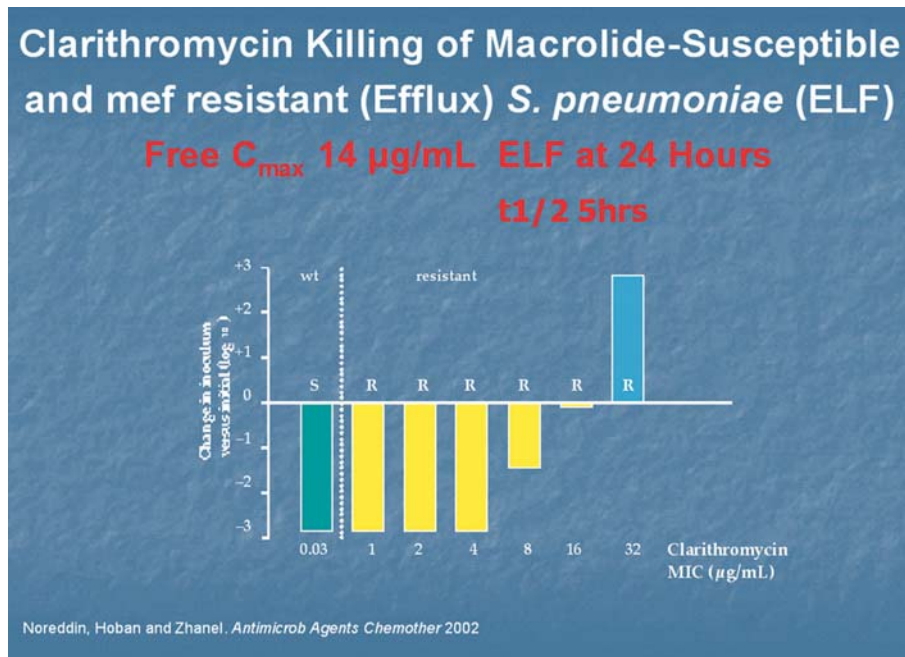
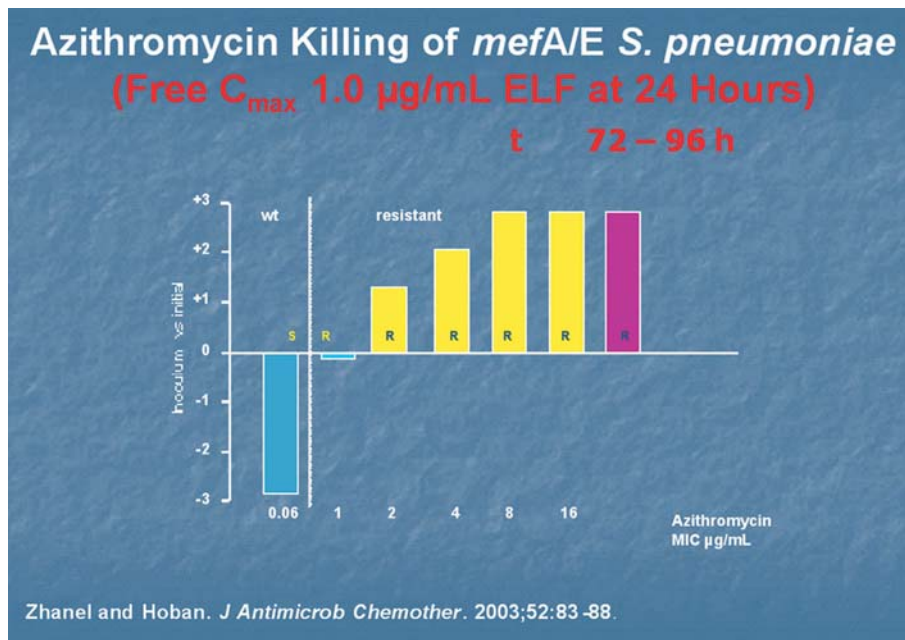


Abbildung 10: Absterbekinetik von Makrolid-empfindlichen und *mef*-resistenten Pneumokokken unter Wirkstoffkonzentrationen, die nach Gabe von Azithromycin in der ELF erreicht werden (nach Zhanel)



filtration des Epithels der Bronchen. Eine Hemmung des Transkriptionsfaktors ergibt eine Verminderung der Bildung proinflammatorischer Zytokine sowie eine reduzierte Bildung freier Sauerstoffradikale, einer gesteigerten Apoptose von neutrophilen Granulozyten.

Immunmodulatorische Eigenschaften wurden bei Makroliden im Rahmen therapeutischer Erfolge bei der chronischen diffusen Panbronchiolitis (DPB) beobachtet. Auch auf die mukoziliäre Clearance haben Makrolide eine günstige Wirkung, wie z.B. eine Verminderung der Schleimpro-

duktion und eine Harmonisierung der Viskosität der Mucinschicht. Kontinuierliche Verabreichung von Makroliden führt zu einem günstigen klinischen Effekt bei der Verhinderung von Rezidiven und einer Verbesserung der Lungenfunktion bei Patienten mit bronchialer Hyperreagibilität, Mukoviscidose und intrinsic Asthma.

Tacrolimus, aus dem Bakterium *Streptomyces tsukubaensis*, ist ein Makrolid mit sehr geringer antimikrobieller Wirksamkeit. Tacrolimus wird als Arzneistoff aus der Gruppe der Immunmodulatoren oder Calcineurinhemmer verwendet. Tacrolimus wird als selektives Immunsuppressivum gegen Abstoßungsreaktionen bei der Organtransplantation (Handelsname: Prograf®), sowie als Alternative zu den Glucocorticoiden beim atopischen Ekzem bzw. der atopischen Dermatitis (Handelsname: Protopic®) verwendet. Diese Eigenschaften sind auch rudimentär bei allen Makroliden zu beobachten.

Metabolismus und Elimination

Erythromycin wird wie auch Josamycin zu 50% in der Leber metabolisiert. Bemerkenswert ist, dass sowohl Josamycin als auch Clarithromycin (z.B. das 14-Hydroxy-Clarithromycin) antimikrobiell aktive Metaboliten bilden, die synergistisch mit der Muttersubstanz wirken. Clarithromycin ist gegen *H. influenzae* weniger wirksam als Erythromycin, der Metabolit zeigt jedoch die gleiche Wirksamkeit wie Erythromycin.

Interaktionen mit anderen Medikamenten

Die Dosierung von Erythromycin beträgt 40 – 50 mg/kg KG. Dies erforder-

dert eine aktive Metabolisierung durch die Leber. Makrolide, insbesondere Erythromycin, führen zu einer Komplexbildung und Hemmung von Cytochrom P-450 IIIA4 (CYP3A4) in der Leber und in Enterozyten. Bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin und anderen Präparaten, die in der Leber metabolisiert werden, wie z.B. Theophyllin, sind die Theophyllinkonzentrationen im Blut erhöht und es kann zu toxischen Nebenwirkungen von Theophyllin (Erbrechen, Herzrhythmusstörungen, Krampfanfälle) kommen. Auch bei gleichzeitiger Verabreichung von Dihydroergotamin oder einem nicht hydrierten Mutterkorn-Alkaloid kann es zu einer verstärkten Vasokonstriktion kommen. Erythromycin kann die nephrotoxische Wirkung von Cyclosporin A (vor allem bei Nierentransplantierten Patienten) verstärken. Die Elimination von Methylprednisolon, Carbamazepin und Coumarinderivaten wird verzögert. Bei digitalisierten Patienten kann Erythromycin zur Erhöhung der Digoxinspiegel führen. Die neueren Makrolide werden in einer Dosierung von 8 – 12 mg/kg KG verabreicht. Dadurch ist die Interaktion mit anderen Medikamenten erheblich geringer.

Toxizität und Nebenwirkungen

Makrolide werden im Kindesalter meist sehr gut vertragen. Eine Überempfindlichkeit ist bekannt, jedoch im Kindesalter sehr selten. Allergische Exantheme sind sehr selten.

Gastrointestinale Nebenwirkungen (Bauchschmerzen, Übelkeit, durchfällige Stühle, Flatulenz) werden vor allem bei höheren Dosen beobachtet, da Erythromycin als Motilin-Rezeptor-Agonist die intestinale Peristaltik

beschleunigt. Bei anhaltenden Durchfällen ist eine pseudomembranöse Enterokolitis auszuschließen und die Behandlung abbrechen.

Bei Verabreichung von Erythromycin-Estolat wurde in einem vermehrten Maße eine intrahepatische Cholestase mit oder ohne Ikterus beschrieben, besonders bei schon bestehender Leberschädigung. In prospektiven randomisierten Untersuchungen konnte diese Beobachtung jedoch nicht bestätigt werden, es empfiehlt sich dennoch, Erythromycin-Estolat nicht länger als 7 – 10 Tage zu verabreichen und bei Patienten mit bestehender Leberschädigung auf ein anderes Präparat umzustellen. Auch bei anderen Erythromycinderivaten wurden Störungen der Leberfunktion und eine Transaminasen-Erhöhung beschrieben. Clarithromycin, Josamycin, aber auch Azithromycin werden besser vertragen.

Eine Verlängerung der QT-Zeit wird bei allen Makroliden und Ketoliden beobachtet, Herzrhythmusstörungen sind allerdings selten. Klinisch relevante Probleme treten beim autosomal rezessiv vererbten Long-QT-Syndrom Jervell Jarvis bzw. beim dominant vererbten Romano-Ward-Syndrom auf.

Eine sehr seltene Nebenwirkung aller 14- und 15-gliedrigen Makrolide ist eine Neutropenie und Eosinophilie sowie eine hämolytische Anämie.

Bei intravenöser Verabreichung von Erythromycin-Lactobionat wird häufig Venenwandreizung an der Infusionsstelle und Thrombosierung der Vene beobachtet. Gastrointestinale Nebenwirkungen treten auch bei parenteraler Verabreichung von Erythromycin-Lactobionat auf.

Ein Nachteil bei der oralen Verabreichung der neuen Makrolid-Antibioti-

ka wie Roxithromycin und Clarithromycin in Saftform ist der bittere Nachgeschmack. Trotz intensiver Bemühungen für eine Verbesserung der Galenik durch Erbeer-Bananenaroma bzw. der Entwicklung von Löstabletten (Roxithromycin) konnte man dieses in der Kinderheilkunde gravierende Manko nicht lösen. Der Geschmack von Josamycin ist im Gegensatz dazu ausgezeichnet.

Therapeutische Indikationen

Makrolid-Antibiotika haben einen hohen Stellenwert bei der Behandlung von Infektionen sowohl des oberen als auch des unteren Respirationstraktes.

Infektionen des oberen Respirationstraktes

Sinusitis

Einer akuten Sinusitis geht üblicherweise eine Virusinfektion der Nasenschleimhäute voraus. Durch die Virusinfektion werden vor allem unspezifische Abwehrmechanismen wie die mucoziliäre Clearance, die Zilienmotilität, die Viskosität der Schleimschicht nachhaltig gestört. Virusinfizierte Epithelzellen werden mit 100-fach höheren Keimzahlen besiedelt als nicht virusinfizierte Zellen. Die Schleimhautschwellung, die durch proinflammatorische Zytokine bedingt ist, die für die Virenabwehr wichtig sind, führt zur Obstruktion von Öffnungen, wodurch es zum Sekretstopp in den Nasennebenhöhlen kommt. Diese Mechanismen führen bei 9 – 12% der Säuglinge und Kleinkinder zu einer bakteriellen Superinfektion der Nasennebenhöhlen.

Mikroorganismen, die dabei beobachtet werden, sind Pneumokokken, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, seltener *Staphylococcus aureus* und

Streptococcus pyogenes. Oft besteht eine Mischinfektion mit Anaerobiern wie *Bacteroides spp.*

Klinische Studien zeigten sehr gute therapeutische Erfolge durch Erythromycin, aber vor allem Clarithromycin, Josamycin, Roxithromycin und Azithromycin sowohl bei der Behandlung der akuten aber auch chronisch schwelenden Sinusitis. Diese Mikroorganismen werden bei uns noch weitgehend durch das Spektrum der neueren Makrolide abgedeckt.

Bei einer Orbitalphlegmone sind jedoch die oral verabreichten Makrolide überfordert. In diesem Fall ist eine parenterale Therapie mit einem Cephalosporin der Cefuroximgruppe in Kombination mit Fosfomycin gefordert.

Otitis media

Auch einer Otitis media geht in den meisten Fällen eine Virusinfektion der oberen Luftwege voraus. Die Leitkeime für eine Otitis media sind weitgehend dieselben, die auch bei einer Sinusitis isoliert werden, und sind im Spektrum der Makrolide enthalten. Im entzündlichen Sekret der Paukenhöhle werden von allen Makroliden Wirkstoffkonzentrationen erreicht, die über dem MHK-Wert der entsprechenden Mikroorganismen liegen. Resistenzprobleme treten allerdings in einem vermehrten Maße in den letzten Jahren auf und nehmen weiter zu, wie vorher beschrieben.

Klinische Behandlungserfolge sind mit Makroliden zu erreichen. Eigene Erfahrungen zeigten jedoch, dass der Prozentsatz von Patienten mit einem persistierenden Tuben-Paukenhöhlen-Katarrh nach Behandlung mit einem Makrolid-Antibiotikum und dadurch die Rate an Rezidiven nach Verabreichung von Makrolid-Antibiotika

höher ist als nach Gabe eines β -Laktam-Antibiotikums. Dies ist möglicherweise auf die langsamere Keimelimination zurückzuführen.

Tonsillitis/Pharyngitis

Die Behandlung der Tonsillitis ist eine Domäne des Penicillins bzw. der Oralcephalosporine. Makrolide können bei Penicillin-Überempfindlichkeit als Alternative verabreicht werden. Während man sich auf die Empfindlichkeit von *Streptococcus pyogenes* auf Penicillin verlassen kann, ist die Rate an Makrolid-resistenten Mikroorganismen regional unterschiedlich zwischen 5 und 50%. Auch hier bestehen deutliche Unterschiede im therapeutischen Erfolg zwischen den einzelnen Makrolid-Antibiotika.

Unterschiede im therapeutischen Erfolg ergeben sich zwischen Clarithromycin und Azithromycin. Rondini berichtet klinische und mikrobiologische Erfolgsraten bei der Behandlung der Streptokokkenangina mit Azithromycin von 85,3% und 73,3%, mit Clarithromycin von 90,0% und 85,3% respektive. Besonders bemerkenswert erscheint, dass 6 Patienten mit einem Makrolid-unempfindlichen *Streptococcus pyogenes* mit Clarithromycin geheilt werden konnten, während bei 4 Patienten, die mit Azithromycin behandelt wurden, während der Behandlung Makrolid-resistente Streptokokken auftraten.

Josamycin hat die geringste Resistenzproblematik von allen Makrolid-Antibiotika. Prinzipiell sollte die Behandlung einer Streptokokken-Angina mit einem Makrolid-Antibiotikum nur nach Keimisolierung und Resistenzprüfung erfolgen, der Einsatz von Josamycin ist ohne mikrobiologische Diagnostik jedoch möglich und mit einem sehr geringen Risiko behaftet.

Es gibt eine weitere Facette dieses Problems:

Während bisher praktisch ausschließlich β -hämolisierende Streptokokken als Erreger einer bakteriellen Tonsillitis in Frage kamen, mehren sich Berichte in der Literatur, dass auch *Mycoplasma* oder *Chlamydia pneumoniae* in 5 – 15% der Fälle als Ursache einer akuten Tonsillopharyngitis ätiologisch in Betracht zu ziehen sind. Der klinische Verlauf ist keineswegs unkompliziert, und eine Tonsillopharyngitis durch diese Mikroorganismen hat eine Tendenz zur Chronifizierung mit häufigen Exazerbationen. Kokardenförmige Hautausschläge (Seidlmayersche Kokardenpurpura), Bronchitis, Conjunctivitis, Urethritis, Arthritis sind weitere Komplikationen. In diesen Fällen ist eine Behandlung mit einem Makrolid-Antibiotikum indiziert.

Abbildung 11 zeigt Seidlmayersche Kokardenpurpura bei einem Patienten mit einer *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion der Tonsillen und Bronchen.

Infektionen der unteren Luftwege

An einer Pneumonie erkranken jährlich ca. 40 von 1 000 Säuglingen und Kleinkindern unter 3 Jahren und 15 von 1 000 älteren Kindern. Das klinische Bild ist vielfältig. Es unterscheidet sich je nach Lebensalter, der individuellen Reaktionslage des Körpers, zugrunde liegenden Erkrankungen. Probleme bestehen nach wie vor bei der klinischen und mikrobiologischen Diagnose und damit auch in der gezielten Wahl eines Therapeutikums.

Makrolide eignen sich besonders zur initialen empirischen Behandlung einer „Community Acquired Pneumonia“, CAP, wobei die Leitkeime im Spektrum der Makrolide enthalten sind.

Abbildung 11: Seidlmayersche Korkardenpurpura bei einem Patienten mit einer *Mycoplasma pneumoniae*-Infektion der Tonsillen und Bronchen



Ab dem 3. Lebensjahr kommen sowohl virale als auch bakterielle Pneumonien gleich häufig vor. Bakterielle Erreger sind Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* sowie *Mycoplasma* und *Chlamydia pneumoniae*. Zur Behandlung einer sog. atypischen Pneumonie eignen sich im Kindesalter ausschließlich Makrolid-Antibiotika, bei Pneumokokken ist eher ein β -Laktam-Antibiotikum vorzuziehen. Da aber eine mikrobiologische Diagnose meist nicht möglich ist, muss man empirisch mit der Behandlung beginnen, wobei Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* sich von *Mycoplasma pneumoniae* sowohl in ihrer Proliferationsrate, in der Bildung von Toxinen und dadurch im Patho-

mechanismus und der klinischen Präsentation des Krankheitsbildes unterscheiden. Pneumokokken führen durch ihre Toxine zu einer Kapillarschädigung und einer Exsudation in den Alveolarbaum. Dabei hört man die typischen feinblasigen Rasselgeräusche, das Knisterrasseln. Mykoplasmen hingegen führen zu einer terminalen Bronchiolitis mit Resorption der Luft aus den Alveolen und einer Segment- und Subsegmentatektase. Dies hat einen Volumenverlust des betroffenen Lungenareals zur Folge und abgeschwächte bis fehlende Atemgeräusche. Bemerkenswert ist, dass erst ab dem 3. Lebensjahr Haftrezeptoren für Mykoplasmen in den terminalen Bronchiolen vorhanden

Tabelle 2: Korrelation von klinischen Symptomen mit Erregern bakterieller Pneumonien (*Mycoplasma pneumoniae* versus Pneumokokken)

	Pneumokokken/ <i>Haemophilus influenzae</i>	Mykoplasma/ <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Lebensalter	Jedes Lebensalter, Säuglinge, Kleinkinder, ältere Kinder	Ab dem 3. Lebensjahr; häufigster Erreger
Umgebungsanamnese	unergiebig	Familienmitglieder 8 – 10 Tage zeitversetzt erkrankt
Temperaturbeginn	Akut mit Schüttelfrost	Treppenförmiger Fieberanstieg über 2 – 3 Tage
Husten	Produktiv	Trocken, stakkatoartig
Begleitsymptome	Eitrige Rhinitis, Sinusitis, Otitis media, Sepsis	Myalgien, Pharyngitis, Bauchschmerzen
Pleuritische Beschwerden	häufig	selten
Physikalischer Lungenbefund	Klingende ohrnahe Rasselgeräusche	Abgeschwächte bis fehlende Atemgeräusche, Giemen
Röntgen	Lobärpneumonie	Segment- und Subsegmentatektasen, Volumenverminderung
Labor	Leukozytose mit Linksverschiebung, CRP, BKS deutlich erhöht	Normale Gesamt-Leukozytenzahl, Linksverschiebung, positive Kälteagglutinine

sind. Vorher führen Mykoplasmen und Chlamydien zu einer Bronchitis oft mit obstruktiver Komponente (Tabelle 2, Abbildung 12a, 12b).

Mycoplasma pneumoniae, ein zellwandloser intrazellulärer Mikroorganismus, ist *in vitro* auf β -Laktam-Antibiotika unempfindlich. Er zeigt im Vergleich zu Pneumokokken (Proliferationszeit 12 Minuten) eine langsame Proliferation (6 – 8 Stunden) sowie eine geringe Bildung von Pyrogenen.

Für ambulant erworbene Pneumonien bieten sich zwei Möglichkeiten einer Behandlung an:

- Entweder man beginnt mit einem Aminopenicillin (mit oder ohne β -Laktamase-Inhibitor) bzw. einem Oralcephalosporin (z.B. Cefpodoxim-Proxetil) und stellt bei mangelndem klinischen Erfolg auf ein Makrolid-Antibiotikum um, oder

- Man beginnt mit einem Makrolid-Antibiotikum, z.B. Clarithromycin oder Josamycin, und setzt die Behandlung bei Unwirksamkeit nach 48 Stunden auf ein β -Laktam-Antibiotikum um. Dabei kommt es allerdings oft zu einer Notwendigkeit einer stationären Aufnahme mit parenteraler Therapie.

- Man kann auch ein Oralcephalosporin mit einem Makrolid kombinieren.

- Das klinische Erscheinungsbild, Laborbefunde und das Röntgen helfen in der Wahl der empirischen Behandlung. Insgesamt kann man jedoch nach der klinischen Präsentation empirisch die erste oder die zweite Variante wählen (educated guess)

Auch auf Grund der altersspezifisch unterschiedlichen Erregerwahrscheinlichkeit sollte bei Kindern unter 3 1/2

Abbildung 12a: Lobärpneumonie im Rahmen einer Pneumokokkenpneumonie

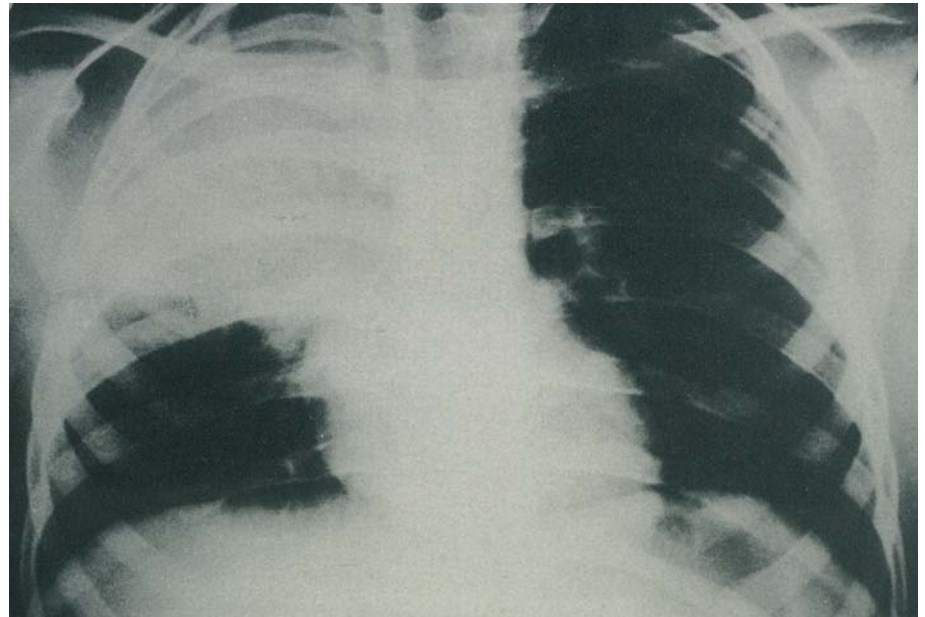
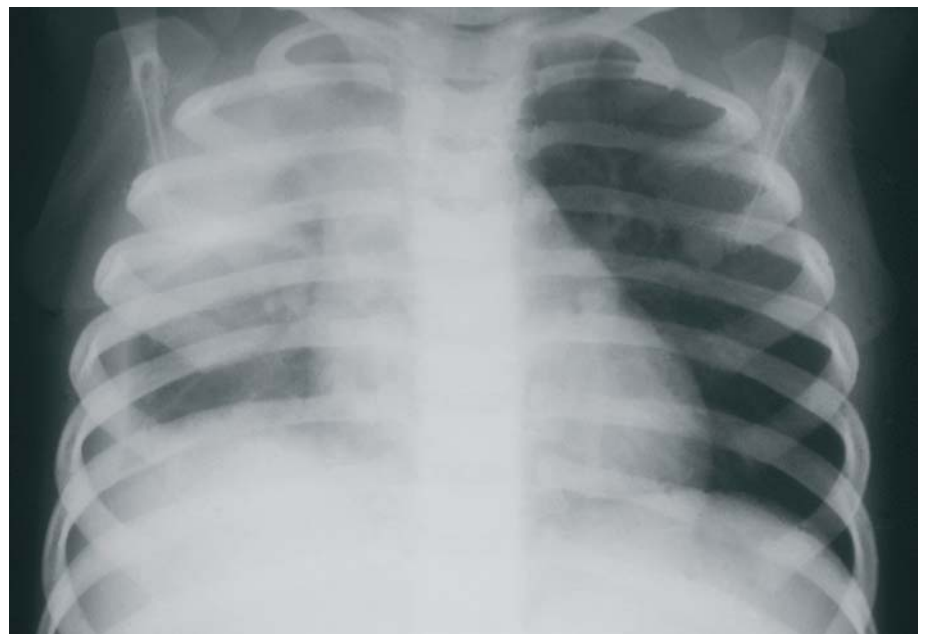


Abbildung 12b: Mykoplasmen-/Chlamydien-Pneumonie: Volumenverlust des rechten oberen Lungensegmentes. Das Zwerchfell steht als Ausdruck einer Volumenverminderung im rechten Thorax um ca. 1 1/2 Rippenräume höher. Der Mittelschatten ist zur Seite der Läsion hin verschoben.



Jahren die erste Variante gewählt werden, bei Kindern über 3 Jahren die zweite Variante bevorzugt werden. Im Schulalter sind Mykoplasmen für mehr als 50% der Erkrankungen verantwortlich. Außerdem ist auch die epidemiologische Situation in Familie/Schule/Kindergarten zu berücksichtigen.

Eine abszedierende Staphylokokkenpneumonie bedarf einer parenteralen Therapie mit einem Cephalosporin der Cefuroxim-Gruppe, vorzugsweise in Kombination mit Fosfomycin.

Bei Patienten, die in ihrer Abwehr geschwächt sind (z.B. nach Nierentransplantation, exzessivem Leistungssport), kommen Legionellen als

Erreger in Frage. Diese werden im Kindesalter mit Makroliden behandelt. Die Symptomatik besteht in einer zunehmenden Störung der Lungenfunktion mit Tachypnoe, Dyspnoe mit jugulären und intercostalen Einziehungen und Cyanose durch eine Ventilations-Perfusions-Dissoziation mit Rechts-Links-Shunt auf Lungen-ebene.

Abbildung 13: Legionellenpneumonie bei einer 16 Jahre alten Leistungssportlerin, die nach dem Training regelmäßig in der Turnhalle duschte. Die Patientin zeigte eine massive Lungenfunktionsstörung, Tachypnoe und Cyanose. Der Auskultationsbefund war durch den massiv eingeschränkten Gasaustausch bemerkenswert unergiebig und manifestierte sich mit verminderten Atemgeräuschen. Die Behandlung bei dieser Patientin bestand in der intravenösen Verabreichung von Clarithromycin am ersten

Tag 20 mg/kg KG, danach 12 mg/kg KG, aufgeteilt auf 2 Tagesdosen.

Behandlung der Chlamydia trachomatis-Pneumonie bei Früh- und Neugeborenen

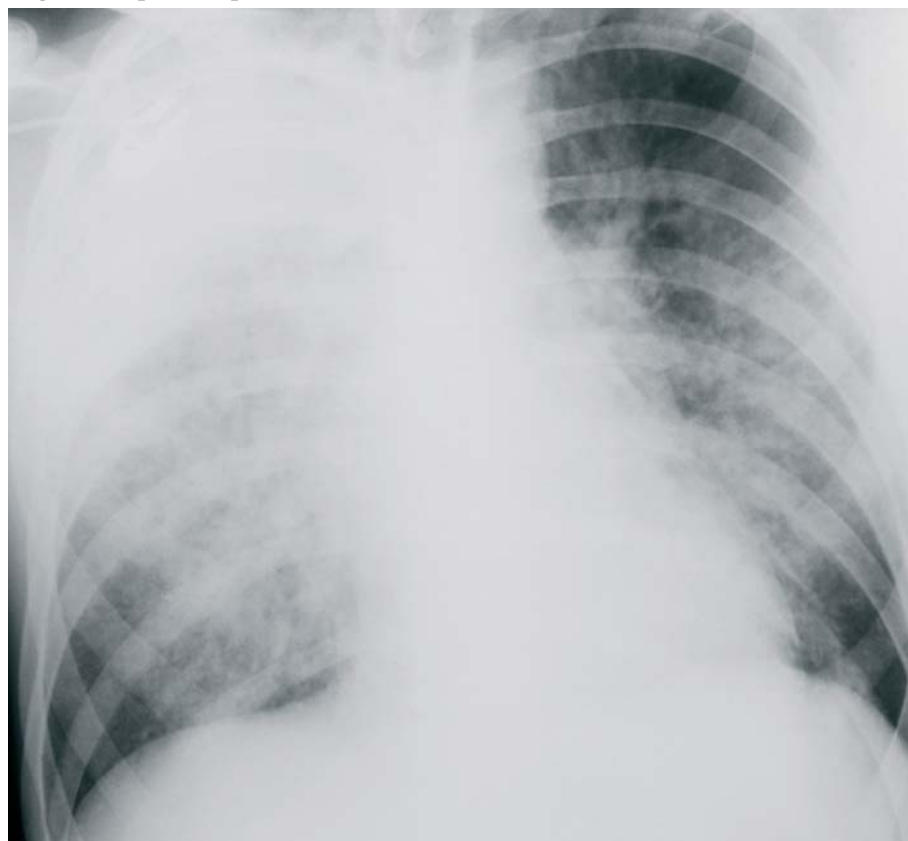
Chlamydien-Infektionen werden bei Neugeborenen, deren Mutter an einer Urethritis mit diesen Erregern leidet, bei Durchtritt durch die Geburtswege erworben. Andere Infektionswege sind bei Kindern praktisch ausgeschlossen. Die Inkubationszeit beträgt 5 – 14 Tage, Symptome treten zwischen der 3. und 6. Lebenswoche auf. Die Erkrankung manifestiert sich mit einer Rhinitis und Trinkproblemen, zunehmenden stakkatoartigem Husten, Tachypnoe und Tachycardie ohne Fieber, oft mit einer meist einseitigen Conjunctivitis. Die Erkrankung präsentiert sich als milde Entzündungsreaktion bis zu massivem mukopurulentem Ausfluss. Auch eine Infektion des Rektums und der Vagina mit eitri-

gem Ausfluss sind möglich. Der Auskultationsbefund ergibt Zeichen einer obstruktiven Bronchitis. Im Röntgenbild finden sich diffuse kleine Infiltrate mit Segment und Subsegmentatektasen. Das Blutbild zeigt keine erhöhten Entzündungsparameter, aber häufig eine Eosinophilie.

Die Diagnose gelingt durch den kulturellen Nachweis von *Chlamydia trachomatis* in entsprechenden Sekreten. Dies erfordert jedoch Zeit (>1 Woche). Als orientierende Untersuchung ist der Nachweis von Einschlusskörperchen z.B. aus dem Trachealsekret oder aus dem Conjunctivalabstrich möglich. Der Nachweis von Chlamydien gelingt auch mit einem Enzym Immunoassays und der PCR. Der direkte Nachweis einer *Chlamydia trachomatis*-Urethritis bei der Mutter peri- oder postpartal gibt einen guten Hinweis, da Tests primär für den Nachweis einer Chlamydieninfektion bei der Mutter mit hoher Spezifität und Sensitivität entwickelt und zertifiziert wurden. Die serologische Diagnostik ist schwierig, da mütterliche übertragene Antikörper auch bei einer Ausheilung der Infektion bei der Mutter bei dem Kind in den ersten 6 – 9 Monaten nachweisbar sind. Die Erkrankungen sind in unserem Krankengut selten.

Eine unspezifische Urethritis einer Schwangeren prädisponiert zu Frühgeburtlichkeit. Bei Durchtritt des Früh- bzw. Neugeborenen durch die Geburtswege ist eine Aspiration dieser Mikroorganismen und eine Ansteckung mit *Chlamydia trachomatis* möglich, die in den ersten Lebensstadien symptomlos bleibt. Bei einem beatmeten Früh- oder Neugeborenen aufgrund eines hyalinen Membran-Syndroms oder einer perinatalen Asphyxie kann es im Laufe der weiteren Beatmung zu einer Dop-

Abbildung 13: Pneumonie bei einem 16 Jahre alten Mädchen durch *Legionella pneumophila*



pelinfektion einerseits mit einem nosocomialen Infektionserreger wie *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp* oder *Enterobacter spp*, andererseits mit *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* kommen. Diese Doppelinfektionen prädisponieren zur Langzeitbeatmung und der Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie. Diese Kinder sind auch über Monate nach der Entwöhnung vom Respirator sauerstoffabhängig.

Die Behandlung vor allem bei Frühgeborenen besteht in der Verabreichung eines Makrolid-Antibiotikums, vorzugsweise von Clarithromycin in der Dosierung von 6 mg/kg KG bei Frühgeborenen < 1500 g bis 8 mg/kg KG bei Neugeborenen in 1 Tagesdosis. Chlamydien können, wenn unbehandelt, bis zu 2 Jahre im Nasopharyngealsekret nachgewiesen werden. Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* führen zu Lungenfunktionsstörungen im Kindesalter (Abbildung 14, 15).

Pseudomonasinfektionen bei Mucoviscidose

Makrolide werden auch bei der Behandlung einer Pseudomonasinfektion bei Patienten mit Mucoviscidose eingesetzt: Obwohl Makrolide gegen verschiedene *Pseudomonas spp* keine ausreichende antimikrobielle Wirksamkeit aufweisen, hat sich die Zugabe von Makroliden insbesondere von Azithromycin oral zur intravenösen Behandlung einer Exacerbation einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit Mucoviscidose als günstig erwiesen. Dabei wird der Einfluss der Makrolide auf die Bildung von Virulenzfaktoren der Keime wie eine Hemmung der Alginatebildung ausgenützt. Dadurch sind diese Mikroorganismen besser mit der Standardtherapie (Kombination

Abbildung 14: Bronchopulmonale Dysplasie nach Langzeitbeatmung bei Doppelinfektion *Chlamydia trachomatis* + *Klebsiella pneumoniae*

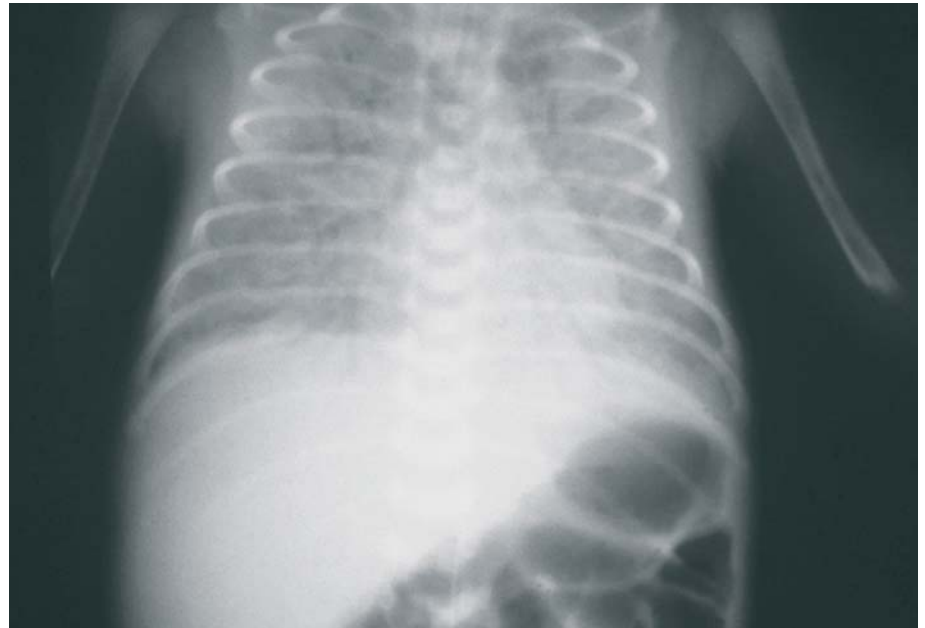
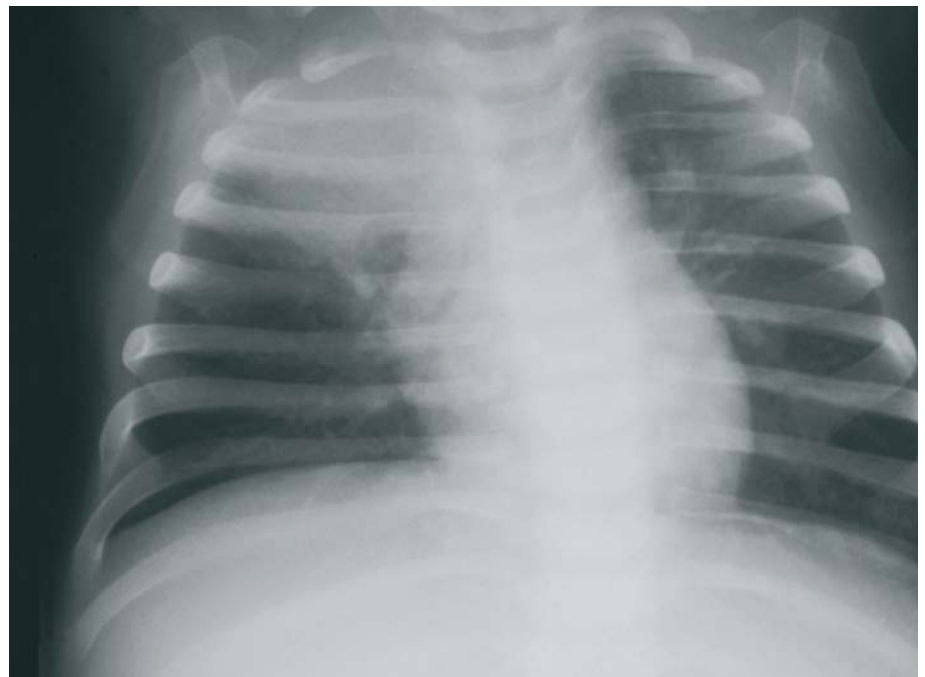


Abbildung 15: *Chlamydia trachomatis*-Infektion bei einem 3 Wochen alten Säugling



eines Aminoglykosids mit einem *Pseudomonas*-wirksamen β -Laktam-Antibiotikum) zu erreichen. Außerdem werden die antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Eigenschaften der Makrolide sowie die Verbesserung der mucociliären Clearance ausgenützt.

Makrolide

bei obstruktiver Bronchitis

Eine obstruktive Komponente bei einer Bronchitis ist im Säuglings- und Kleinkindesalter bei 10 – 15% der Patienten häufig und zeigt eine hohe Tendenz zu Rezidiven. Der Auslöser einer obstruktiven Bronchitis bei Säuglingen und Kleinkindern < 2 Jahre ist überwiegend eine Virus-

infektion bei bronchopulmonaler Hyperreagibilität (intrinsic Asthma). Es werden aber auch Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae* als Ursache einer obstruktiven (asthmoiden) Bronchitis in 5 – 15% der Patienten beschrieben. Als praktische Vorgangsweise bietet sich an, ab dem 5. Tage bei mangelndem therapeutischen Erfolg unter der üblichen Inhalationsbehandlung mit β -Sympathikomimetika, Ipratropium Bromid, Budesonid, Theophyllin, mit einem Makrolid-Antibiotikum, z.B. Josamycin, zu behandeln.

Pertussis

Trotz der Verfügbarkeit und der nahezu lückenlosen Durchimpfung der Säuglinge mit dem gut verträglichen azellulären Komponenten-Impfstoff gegen Keuchhusten kommt es immer wieder zu Kleinerepidemien mit *Bordetella pertussis*. Makrolide eignen sich zur Behandlung einer Pertussis. Erythromycin und Josamycin werden in einer Dosierung von 50 mg/kg KG für 14 Tage, Clarithromycin in einer Dosierung von 12 mg/kg KG für 10 Tage als erfolgreiche Behandlung beschrieben.

Haut- und Weichteilinfektionen

Impetigo

Die Impetigo contagiosa ist eine primär vesikulöse, oberflächliche Infektion der Haut. Die Erreger sind β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A, die auf kleinen Hautschädigungen (Insektenstich, Mazeration der Haut durch Speichel) als transiente Flora Fuß fassen können. Gleichzeitig kommt es auf der geschädigten, entzündlich veränderten Haut zu einer substanzialen Zunahme der residenten Flora (*S. aureus*, *S. epidermidis*). Die Erkrankung ist ansteckend und kann als Problem bei Vorliegen

nephritogener Stämmen zu einer Poststreptokokken-Glomerulonephritis führen.

Die Behandlung besteht in erster Linie in der Elimination der transienten Flora von *Streptococcus pyogenes*. Eine Reduktion der residenten Flora ist sicher nützlich. Makrolide decken – unter Berücksichtigung der Resistenzproblematik von Streptokokken – das Erregerspektrum ab und sind auch gegen β -Laktamase-bildende Staphylokokken wirksam. Das Ekthym ist der Impetigo contagiosa verwandt und unterliegt den gleichen therapeutischen Überlegungen. Einsatz von Makroliden nach Erregerisolation und Resistenzprüfung, Josamycin kann wegen der weitgehend erhaltenen Wirksamkeit gegen Staphylokokken und Streptokokken empirisch gegeben werden.

Akne, Follikulitis, Furunkel, Pemphigoid

Propionbacterium acnes führt zur Spaltung von Fetten der Talgdrüsen in Glycerin und Fettsäuren, die wiederum zu einer chemischen Entzündung der Talgdrüsen führen. Auf der geschädigten Haut breiten sich Staphylokokken und andere Kommensalen ungehindert aus. Bei der Behandlung der schweren papulopustulösen Akne ist daher eine systemische antimikrobielle Therapie mit Makroliden zusätzlich zur lokalen Behandlung günstig. Auch die anti-entzündlichen Eigenschaften der Makrolide unterstützen den Heilerfolg. Makrolide akkumulieren auf der Haut und erreichen 2- – 5-fach höhere Wirkstoffkonzentrationen als im Blut. Sie eignen sich dadurch auch zur Behandlung von Furunkeln und Karbunkeln zusätzlich zur chirurgischen und lokalen antiseptischen Therapie.

Erysipel

Bei anderen infektiösen Hauterkrankungen wie z.B. dem Erysipel sind Makrolide als zweite Wahl nach Penicillin zu betrachten. Dies ist auch durch die unsichere Empfindlichkeit der Streptokokken auf Makrolid-Antibiotika bedingt. Der Einsatz der Makrolide bedarf einer Isolierung und Resistenzprüfung des Keimes.

Spezielle Indikationen

Borreliose

Die Behandlung der Borreliose Stadium 1, d.h. des Erythema chronicum migrans, kann gut mit einem Makrolid-Antibiotikum erfolgen. In dieser Indikation kann auch Azithromycin verwendet werden, da zur Eradikation von Borrelien vor allem pro-trahierte Wirkstoffspiegel erforderlich sind. Erythromycin wird für 3 Wochen, Clarithromycin für 14 Tage, Azithromycin für 7 Tage verabreicht.

Die Behandlung der Borreliose Stadium 2 und 3 bedarf einer parenteralen Behandlung mit einem Ceftriaxon 75 – max. 100 mg/kg KG über 14 Tage. Eigene Erfahrungen haben gezeigt, dass mit Clarithromycin auch im Stadium 2, mit Ausnahme einer Borrelienmeningitis, und evtl. 3 Symptome, z.B. die lanzinierenden einschießenden Schmerzen gelindert werden können, wenn wegen einer Überempfindlichkeitsreaktion das parenterale Cephalosporin vorzeitig abgesetzt werden muss (Abb. 16).

Katzen-Kratz-Krankheit

Die Katzen-Kratz-Krankheit ist eine suppurative Lymphadenitis der tributären Lymphknoten einer Kratzverletzung durch Katzen. Als Erreger der Katzen-Kratz-Krankheit (Cat scratch disease) wurde das Proteobakterium *Bartonella henselae* identifiziert.

Abbildung 16: Erythema chronicum migrans



Die Erkrankung manifestiert sich nach einer Inkubationszeit von 7 – 12 Tagen mit indurierten Knötchen bzw. einer diffusen Rötung an der Stelle der Kratz- oder Bissverletzung durch Katzen. Nach 1 – 4 Wochen stellt sich eine Lymphadenitis der zugehörigen Lymphknoten dar. Die Lymphknoten sind schmerzhaft, die darüberliegende Haut ist gerötet. Bis zu 40% der Lymphknoten vereitern und führen zu einer chronisch eiternden Fistel. Die Dauer der Lymphadenitis kann bis zu einem Jahr betragen.

Die Patienten klagen über Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, bei 30% der Patienten besteht Fieber bis 39°C. Eine schwere Komplikation besteht in Form einer Enzephalitis mit Krampfanfällen. Beim okuloglandulären Syndrom (Parinaud) ist die Eintrittspforte für Bartonellen die Conjunctiva mit Conjunctivitis und Entzündung der präauriculären Lymphknoten (Abbildung 17).

Die Diagnose ist oft schwierig zu stellen. Sie kann am besten aus dem Lymphknoten-Biopsat mit der Hämatoxilin-Eosin-Färbung bzw. der Wharton-Starry-Silberfärbung gestellt werden. Serologische Tests sind nicht verlässlich, eine PCR bzw. eine indirekte Immunfluoreszenzmethode ist meist nicht verfügbar.

Es bewährt sich jedoch bei Verdacht auf eine Katzen-Kratz-Krank-

heit eine Behandlung mit Erythromycin (50 mg/kg KG) über 3 – 4 Wochen bzw. Clarithromycin oder Azithromycin (Präparat mit dem niedrigsten MHK-Wert) je 10 mg/kg KG einzuleiten.

Helicobacter pylori-Infektionen

Die Behandlung der erosiven Gastritis und des Magengeschwürs wurde durch eine antiinfektiöse Therapie revolutioniert, nachdem *Helicobacter pylori* als ätiologisches Agens identifiziert wurde. Im Kindesalter sind jedoch die typischen Ulkusbeschwerden nicht ausgeprägt, sondern Symptome bestehen in epigastrischen Bauchschmerzen, nächtlichem Erwachen mit Bauchschmerzen, rezidivierendem Erbrechen evtl. mit Hämatemesis. Diese Symptome treten vor allem bei Duodenalulzera auf, der positive mikrobiologische Befund geht sehr häufig ohne klinische Befunde einher.

Als Komplikation einer *Helicobacter*-Infektion wird gelegentlich eine proteinverlierende Enteropathie beobachtet, wobei jedoch *H. pylori* als Ursache nicht gesichert ist.

Die pragmatische Vorgangsweise besteht darin, dass bei Kindern mit Beschwerden im Oberbauch eine *Helicobacter pylori*-Diagnostik durchgeführt werden muss. Der Goldstandard ist zwar die Gastroskopie und Antrumbiospie, da eine Biopsie der Antrumschleimhaut für Kleinkinder sehr belastend ist, ist die serologische Diagnose im Blut und im Speichel, der Ureasenachweis im Atemtest und der Nachweis von *Helicobacter* im Stuhl durch eine PCR eine wesentlich attraktivere Methode.

Helicobacter ist schwer zu eradizieren. Eine erfolgreiche Behandlung erfordert den Einsatz von mindestens 2 Antibiotika mit einem Säureblocker. Clarithromycin ist im Kindesalter ein

Abbildung 17: Patient mit einer präauriculären Lymphadenitis und Rötung der darüberliegenden Haut durch Infektion mit *Bartonella henselae*



Standbein der Behandlung. Der Kombinationspartner ist häufig Metronidazol, der jedoch in den letzten Jahren wegen Resistenzentwicklung an Attraktivität verloren hat. Als Kombinationspartner kommt auch Amoxicillin in Betracht. Gleichzeitig wird ein Säureblocker wie Cimetidin verabreicht. Die Behandlungsdauer beträgt 14 Tage. Damit sind im Kindesalter Eradikationsraten von 95% zu erzielen, wobei jedoch besonders bei Kindern in Entwicklungsländern, aber auch bei Kindern türkischer Herkunft in Zentraleuropa die Rezidivrate hoch ist. Eine Bestätigung einer erfolgreichen Behandlung nach 1 Monat sollte mit dem Urease-Atemtest erfolgen. Eine chronische *Helicobacter pylori*-Infektion steigert das Risiko für Magenkarzinom und Lymphom.

Die Behandlung einer Gastroenteritis durch *Campylobacter jejuni*, die mit blutigen Stühlen einhergeht, kann man mit einem Makrolid behandeln. In der Realität erübrigt sich jedoch meist eine Antibiotikagabe, da die Erkrankung mit 1 – 3 Tagen selbstlimitierend ist und zum Zeitpunkt der Befundübermittlung, die 3 – 4 Tage dauert, die klinischen Symptome bereits abgeklungen sind. Eine schwere *Campylobacter*-Gastroenteritis, die sicher eine Ausnahme bildet, sollte jedoch mit einem Makrolid, in erster Linie mit Erythromycin, behandelt werden.

***Mycobacterium avium*-Infektionen** wurden meist mit einer eingeschränkten körpereigenen Abwehr, z.B. bei AIDS, assoziiert. Diese Erkrankung kommt aber durchaus häufig als Ursache einer Lymphadenitis bei Säuglingen und Kleinkindern in Frage. Die Erkrankung manifestiert sich mit der Lymphadenitis cervicalis/nuchalis, wobei das Wachstum der Lymphkno-

ten langsam progredient verläuft. Die Lymphknoten sind üblicherweise indolent, mit der Unterlage und der darüber liegenden Haut verbacken und polyzyklisch begrenzt. Die Diagnose wird durch Biopsie gestellt, wobei die komplette Exstirpation des Lymphknotens bereits einen wesentlichen Teil der Behandlung darstellt. Erfahrungen zeigen jedoch, dass im Gegensatz zur Literatur, nach der die chirurgische Entfernung des Lymphknotens bereits ausreicht, auch eine Folgetherapie mit einem Makrolid (z.B. Clarithromycin) in Kombination mit Isoniacid für mindestens 3, eher 4 – 6 Wochen nötig ist.

Dosierung

Die Dosierung von Erythromycin beträgt 40 – 60 mg/kg KG, aufgeteilt auf 3 Tagesdosen.

Clarithromycin wird nach der Neugeborenenperiode in einer Dosierung von 10 – 12 mg/kg KG, aufgeteilt auf 2 Tagesdosen, Roxithromycin in einer Tagesdosis von 6 – 8 mg/kg KG als einmal tägliche Dosis verabreicht. Josamycin wird in einer Tagesdosis von 40 mg/kg KG aufgeteilt auf 2 – 3 Tagesdosen verabreicht.

Azithromycin wird in einer Dosierung von 10 mg/kg KG über 3 Tage, bei der Streptokokken-Tonsillitis über 5 Tage verabreicht. Gegenwärtig wird die Einmalgabe von 30 mg/kg KG empfohlen. Dies ergibt zwar initial höhere Wirkstoffkonzentrationen, verlängert jedoch den Zeitraum mit subinhibitorischen Konzentrationen.

Kontraindikationen

Schwere bakterielle Infektionen mit einem septischen Zustandsbild.

Bei Lebererkrankungen sollen Erythromycin-Derivate mit Vorsicht oder nicht eingesetzt werden. Für Clari-

thromycin, das überwiegend renal eliminiert wird, ist bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich.

Ketolide

Ketolide sind eine neue Antibiotikaklasse, die aus der Erythromycin-Familie hervorgegangen sind.

Ketolide besitzen wie Erythromycin einen makrozyklischen Lactonring. Der Wirkmechanismus und das Wirkungsspektrum ist prinzipiell mit dem Wirkmechanismus der Makrolide vergleichbar. Ketolide weisen jedoch an den Seitenketten Veränderungen auf, die wesentliche Struktur-Wirkungsbeziehungen bedingen. Ketolide unterscheiden sich auch von den Makroliden in der Stärke der Wechselwirkung.

Die C11 – C12 Carbamat-Seitenkette ist für

- eine direkte Wirkung auf die Bildung von 50S- und 30S-Untereinheiten der Ribosomen verantwortlich. Der besondere duale Wirkmechanismus mit Wechselwirkung in der Domäne II und V der 23S rRNA bedingt, dass der Aufbau der 30S- und 50S-Ribosomenuntereinheiten gehemmt wird. Darüber hinaus besteht eine

- hohe *In vitro*-Aktivität sowohl gegen Penicillin-empfindliche als auch Penicillin- und Erythromycin-resistente Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und Coagulase-positive und -negative Staphylokokken. MHK-Werte von Ketoliden sind gegen Streptokokken um mindestens 1 Titerstufe niedriger als die von Clarithromycin und Azithromycin. Selbstverständlich sind intrazelluläre Mikroorganismen wie Mykoplasmen und Chlamydien im Spektrum weiterhin enthalten.

- Die günstige Pharmakokinetik mit einer Bioverfügbarkeit von nahezu 60%, der schnellen Anflutung, den hohen Serumkonzentrationen und hohen Konzentrationen über die Zeit (AUC) sowie die hohen Gewebekonzentrationen vor allem in entzündlichen Geweben, wo die Konzentrationen im Plasma bei Weitem überschritten werden, ist ebenso vorteilhaft gesehen.

Klinisch hat dies zur Folge, dass die Proteinbiosynthese wirkungsvoll blockiert wird, und dass Ketolide

- eine bakterizide Wirksamkeit aufweisen und
- eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass *mef*-kodierte Resistenzen nicht aktiviert werden. Diese günstige Resistenzsituation ist vergleichsweise auch stabil, d.h., dass auch mehrfache Passagen der Keime in subinhibitorische Konzentrationen von Teli-thromycin keine Resistenzen selektieren.

Die Ketofunktion an der C3-Stelle ist für die Säurestabilität verantwortlich und trägt auch zur Verhinderung der Resistenzinduktion bei. Die Methoxyfunktion an C6 verhindert die Ketalisierung mit der Ketogruppe an C3.

Die Verträglichkeit der Ketolide ist jedoch im Vergleich zu den neueren Makroliden und Josamycin schlechter. Als Nebenwirkungen werden eine stärkere gastrointestinale Beeinträchtigung wie Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Durchfälle, Erbrechen beschrieben. Auch ein Anstieg der Leberenzyme und ein cholostatischer Ikterus wird berichtet. Als besondere Nebenwirkung werden Geschmacksstörungen sowie verschwommenes Sehen, eine Akkomodationsstörung sowie Störung des Farbsehens beschrieben. Auch die QT-Verlänge-

rung ist nach Gabe von Ketoliden ausgeprägter als bei den neueren Makroliden. Die Beeinflussung der körpereigenen Flora mit Überwucherung mit *Candida albicans* und – sehr selten – die Entwicklung einer pseudomembranösen Enterocolitis wird wie bei anderen Makrolid-Antibiotika beobachtet.

Klinische Erfahrungen bestehen weltweit bei mehreren 100 000 Erwachsenen. Klinische Studien im Kindesalter liegen erst bei älteren Kindern ab 12 Jahren z.B. zur Behandlung einer Streptokokkentonsillitis, einer Sinusitis und Otitis media mit ausgezeichneten klinischen und mikrobiologischen Ergebnissen vor. Ketolide eignen sich auch wegen des sicheren Wirkspektrums und des Fehlens resistenter Mikroorganismen als empirische Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie.

Die klinischen Erfahrungen im Kindesalter sind jedoch bescheiden. Dies ist nicht zuletzt die Folge, dass für Ketolide bisher keine orale Verabreichungsform als Saft zur Verfügung steht. Die Zulassung besteht bisher für Behandlung von Infektionen mit empfindlichen Mikroorganismen ab dem 12. Lebensjahr. Die Dosierung beträgt 10 mg/kg KG als Einzeldosis. Die Zulassung für Kinder und der dokumentierte Einsatz bei Säuglingen und Kleinkindern wäre im Angesicht der zunehmenden Resistenzen auf die klassischen Makrolid-Antibiotika von Vorteil.

Das Auftreten schwerer Nebenwirkungen, insbesondere schwere Leberschäden, verändern jedoch das Risikoprofil. In Kanada wurde deshalb die Behandlung von Sinusitiden und der Streptokokkentonsillitis aus dem Indikationskatalog gestrichen. Es verbleibt der Einsatz bei ambulant erwor-

benen Pneumonien. Der Einsatz in der Kinderheilkunde bedarf deshalb einer sorgfältigen Abwägung.

Lincosamide resp. Clindamycin

Lincosamide sind eine Gruppe von Antibiotika, die im Wirkmechanismus, im Wirkspektrum und in der Pharmakologie viele Gemeinsamkeiten mit den Makroliden aufweisen. Sie binden wie Makrolide an die 50S-Subeinheit bakterieller Ribosomen und unterbinden die Proteinsynthese. Der erste Vertreter dieser Gruppe ist das Lincomycin, das jedoch vom semisynthetischen Clindamycin völlig abgelöst wurde. Chemisch hat diese Gruppe von Antibiotika keine Ähnlichkeit mit anderen Antibiotika.

Wirkspektrum

Clindamycin wirkt gegen Staphylokokken, *Streptococcus pyogenes* und Streptokokken der Viridansgruppe, Peptostreptokokken und Pneumokokken bakterizid. Die gute Aktivität gegen viele Anaerobier wie *Bacteroides spp*, *Fusobacterium* und die meisten *Clostridium perfringens*-Stämme weisen dieser Wirksubstanz einen besonderen Stellenwert zu. Andere Clostridienstämme, wie *Clostridium difficile*, sind unwirksam.

Außerdem wirkt Clindamycin gegen *Corynebacterium diphtheriae*, Milzbrand, Nokardien, Aktinomyzeten und *Campylobacter jejuni*. Die Wirksamkeit gegen *Propionibacterium acnes* weist dieser Substanz ein Alleinstellungsmerkmal bei der Behandlung der Akne zu.

Enterobakterien, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter*, Klebsiellen aber auch *Haemophilus*, Enterokokken, Meningokokken und Listerien sind unempfindlich. Unwirksam ist Clindamycin

aber auch gegen Mykoplasma (*Chlamydia pneumoniae*).

Clindamycin kann mit β -Laktam-Antibiotika kombiniert werden und wirkt meist synergistisch bzw. zumindest additiv.

Resistenzentwicklung

Folgende Mechanismen spielen für die Resistenzentwicklung gegen Clindamycin eine Rolle:

- Veränderung eines einzelnen Proteins in der 50S-Ribosomen-Untereinheit
- Methylierung der 23S-ribosomalen RNA der 50S-Untereinheit. Es ist dies eine meist durch Plasmide übertragene kombinierte Makrolid-, Clindamycin- und Streptogramin-Resistenz. Dieser Resistenztyp kann sich, wenn auch selten, unter einer Behandlung mit Clindamycin entwickeln.
- Die enzymatische Inaktivierung von Clindamycin spielt eine untergeordnete Rolle.

Wie auch bei den Makrolid-Antibiotika bereits beobachtet zeigen auch viele Mikroorganismen gegen Clindamycin eine zunehmende Resistenz, wenn auch in einem erheblich geringeren Ausmaß. Es besteht eine gewisse Kreuzresistenz mit Makroliden mit dem *erm*-Resistenzgen. Clindamycin-resistente Streptokokken sind selten (< 3%). Zwischen 3 – 5% der Staphylokokken sind resistent. Penicillin G-resistente Pneumokokken sind meist auch gegen Clindamycin unempfindlich.

Pharmakokinetik

Clindamycin wird nach oraler Gabe weitgehend unabhängig von der Nahrungsaufnahme resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 80%. Das Blutspiegelmaximum wird nach ca. 45 Minuten erreicht, die Halbwertszeit

beträgt 2 1/2 Stunden. Die Plasmaeweißbindung beträgt 85%.

Clindamycin liegt auch in einer parenteral verabreichbaren Form vor.

Clindamycin zeigt eine gute Gewebegängigkeit z.B. in das Knochengewebe und auch intrazellulär ins endoplasmatische Retikulum von Granulozyten, Alveolärmakrophagen und in Abszesse.

Die Liquorgängigkeit ist unzureichend.

Die Elimination erfolgt nach hepatischer Glukuronierung überwiegend durch die Leber. Es entstehen antimikrobiell aktive Metaboliten. Die renale Elimination beträgt 15 – 35%. Eine Dosisanpassung ist bei schwerer Leberschädigung sowie bei einer wesentlichen Einschränkung der Kreatininclearance (> 75%) nötig.

Toxizität und Nebenwirkungen

Clindamycin wird weniger gut als die Makrolide vertragen. Im Darm liegen, bedingt durch die hohe biliäre Elimination und die aktiven Metaboliten, hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen mit erheblichem Einfluss auf die Darmflora vor. Besonders problematisch ist daher der Intestinaltrakt bei durchfälligen Stühlen, die in bis zu 20% der Patienten auftreten, aber meist nicht zum Therapieabbruch führen. Problematisch ist die Entwicklung einer pseudomembranösen Colitis, die zwar selten ist, aber mit schweren blutigen Durchfällen, Tenesmen, Kreislaufeinschränkung und in Einzelfällen lebensbedrohlich verläuft. Die Ursache ist die unter dem Selektionsdruck auftretende Überwucherung der Darmflora mit *Clostridium difficile*. Mit gastrointestinalen Nebenwirkungen muss bis zu 10 Tage nach Therapieende gerechnet werden.

Weitere seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen sind Blutbildveränderungen bis zur Agranulozytose, Transaminasenerhöhung und neuromuskuläre Blockaden, die insbesondere bei bestehenden neuromuskulären Erkrankungen und Narkose zum Tragen kommen. Unter Dauertherapie ist eine regelmäßige Blutdruckkontrolle nötig. Allergische Manifestationen, Hautreaktionen und anaphylaktischer Schock sind sehr selten.

Bei intravenöser Verabreichung kann ein metallischer Geschmack im Mund auftreten.

Interaktionen mit anderen Substanzen

Clindamycin kann aufgrund seiner neuromuskulären Blockade die Wirkung von Muskelrelaxantien verstärken, was zu lebensbedrohlichen Narkosezwischenfällen führen kann.

Physikalische Unverträglichkeit schließt eine gemeinsame parenterale Verabreichung mit Theophyllin, Barbituraten, Calcium-Glukonat und Phenytoin aus.

Therapeutische Indikation

Die Domäne für eine Verabreichung von Clindamycin sind Mischinfektionen mit Staphylokokken und Anaerobiern.

Solche Situationen bestehen z.B. bei einer akuten, vor allem aber bei der chronisch schwelenden Sinusitis. Auch bei einem Lungenabszess und Aspirationspneumonie bzw. bei Fremdkörperaspiration organischen Materials (z.B. Grasrispen) sind aerob/anaerobe Mischinfektionen häufig. Bei eitrigen Prozessen im Mundhöhlen- und im Zahnbereich sind Anaerobier beteiligt, die das β -Laktamase-instabile Penicillin hydro-

lysieren. Clindamycin ist hier das Mittel der ersten Wahl.

Clindamycin wird als Kombinationspartner bei intraabdominalen aerob/anaeroben Mischinfektionen, z.B. bei einem perityphlitischen Abszess nach Appendicitis perforata oder bei einer Tubo-Ovarialinfektion -abszess in Kombination mit einem Azylureidopenicillin oder Cephalosporin der Cefotaxim-Gruppe verwendet.

Wegen der guten Knochengängigkeit wird Clindamycin als Mittel der Wahl bei der Behandlung der Osteomyelitis empfohlen. Neue Erkenntnisse über den Pathomechanismus der akuten hämatogenen Osteomyelitis weisen darauf hin, dass intrazellulär in phagozytären Vakuolen von Granulozyten, Makrophagen und Osteoblasten überlebende Staphylokokken für die Infektion im Knochenmark ein dauerndes Keimreservoir darstellen und die Elimination der intrazellulären Staphylokokken ein entscheidender therapeutischer Ansatz sein muss. Clindamycin penetriert jedoch in das endoplasmatische Reticulum, nicht aber in die phagozytäre Vakuole.

Clindamycin wird bei Penicillin-Allergie zur Endocarditisprophylaxe im Rahmen von Zahn- und HNO-ärztlichen Eingriffen, jedoch nicht zur Endocardistherapie empfohlen.

In der Therapie der nekrotisierenden Fasciitis durch *Streptococcus pyogenes* bzw. des Streptokokken-Toxic-Shock-Syndroms stellt Clindamycin in Kombination mit Penicillin wegen der hemmenden Wirkung auf die Toxinproduktion die Therapie der Wahl dar. Auch bei Infektionen durch *Clostridium perfringens* ist eine Kombinationstherapie Clindamycin mit Penicillin einer Monotherapie mit einem der beiden Präparate zu überlegen.

Clindamycin wird in der Literatur in Kombination mit anderen Präparaten zur Behandlung einer Toxoplasma-Enzephalitis und -Chorioretinitis empfohlen, wohl wissend, dass die Liquorpenetration nicht gut ist.

Clindamycin zeigt auch eine sehr gute Wirksamkeit bei der Eradikation von *Streptococcus pyogenes* bei chronischen oropharyngealen Trägern.

Die Hauptanwendung für eine topische Anwendung von Clindamycin ist die Aknetherapie.

Literatur:

1. Guay DR. Macrolide antibiotics in paediatric infectious diseases. *Drugs* 1996; 51(4):515-36.
2. van der Linden M, Al-Lahham A, Haupts S, Reinert RR. Clonal spread of *mef*-positive macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing invasive disease in adults in Germany. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 May;51(5): 1830-1834.
3. Reinert RR, Reinert S, van der Linden M, Cil MY, Al-Lahham A, Appelbaum P. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jul;49(7):2903-13.
4. Noguchi N, Tano J, Nasu Y, Koyama M, Narui K, Kamishima H, Saito T, Tsuyuki K, Sasatsu M. Antimicrobial susceptibilities and distribution of resistance genes for beta-lactams and macrolides in *Streptococcus pneumoniae* isolated between 2002 and 2004 in Tokyo. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Jan;29(1):26-33.
5. Doern GV. Macrolide and ketolide resistance with *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin North Am.* 2006 Nov;90(6):1109-24. Review.
6. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. Emergence of high resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 40 891 – 894, 1996.
7. Nightingale CH. Future *in vitro* and animal studies: development of pharmacokinetic and pharmacodynamic efficacy predictors for tissue-based antibiotics. *Pharmacotherapy.* 2005 Dec;25(12 Pt 2): 146-149.
8. Norrby SR, Quinn J, Rangaraju M, Leroy B. Evaluation of 5-day therapy with telithromycin, a novel ketolide antibacterial,

for the treatment of tonsillopharyngitis. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Jul;10(7): 615-23.

9. Noreddin AM, Roberts D, Nichol K, Wierzbowski A, Hoban DJ, Zhanel GG. Pharmacodynamic modeling of clarithromycin against macrolide-resistant [PCR-positive *mef*(A) or *erm*(B)] *Streptococcus pneumoniae* simulating clinically achievable serum and epithelial lining fluid free-drug concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Dec;46(12): 4029-34.

10. Hoffman HL, Klepser ME, Ernst EJ, Petzold CR, Sa'adah LM, Doern GV. Influence of macrolide susceptibility on efficacies of clarithromycin and azithromycin against *Streptococcus pneumoniae* in a murine lung infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Feb;47(2): 739-46.

11. Kays MB, Denys GA. *In vitro* activity and pharmacodynamics of azithromycin and clarithromycin against *Streptococcus pneumoniae* based on serum and intrapulmonary pharmacokinetics. *Clin Ther.* 2001 Mar;23(3):413-24.

12. Bryskier. Ketolides-telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents. *Clin Microbiol Infect.* 2000 Dec;6(12):661-9.

13. Reinert RR. Clinical efficacy of ketolides in the treatment of respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jun;53(6):918-27.

14. Shackcloth J, Williams L, Farrell DJ. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from a paediatric population in Great Britain and Ireland: the *in vitro* activity of telithromycin versus comparators. *J Infect.* 2004 Apr;48(3): 229-35.

15. Felmingham D, Farrell DJ, Reinert RR, Morrissey I. Antibacterial resistance among children with community-acquired respiratory tract infections (PROTEKT 1999-2000). *J Infect.* 2004 Jan;48(1):39-55.

16. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother.* 39, 577 – 585, 1995.

17. Bingen E, Doit C, Loukil C, Brahimi N, Bidet P, Deforche D, Geslin P. Activity of telithromycin against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered from French children with invasive and noninvasive infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Jul;47(7): 2345-7

18. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J*

Antimicrob Chemother. 2002 Sep;50 Suppl S1:49-59.

19. Benninger P, Cooper A, Moisan R, Patel P, Elvin A, Thiessen JJ. A comparative clarithromycin bioavailability study: determination of clarithromycin and 14-(R)-hydroxylclarithromycin under fasting and fed conditions. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004 Jun;42(6):342-9.

20. Buxbaum A, Forsthuber S, Graninger W, Georgopoulos A. Austrian Bacterial Surveillance Network Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jul;54(1):247-50.

21) Seppälä H, Nissinen A, Järvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E, Holm SE, Jahkola M, Katila ML, Klaukka T. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med.* 1992 Jan 30;326(5):339-40.

22. Buxbaum A, Forsthuber S, Graninger W, Georgopoulos A. Comparative activity of telithromycin against typical community-acquired respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Sep;52(3):371-4

23. Kastner U, Guggenbichler JP. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection.* 2001 Oct;29(5):251-6.

24. Leclercq R, Couvalin P. Mechanism of resistance to macrolide, lincosamides and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother.* 35, 1267-1272, 1993.

25. Scaglione F, Demartini G, Dugnani S, Frascini F. *In vitro* comparative dynamics of modified-release clarithromycin and of azithromycin. *Chemotherapy.* 2000 Sep-Oct;46(5):342-52.

26. Nightingale CH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Apr;16(4):438-43.

27. Vanderkooi Powis JE, Green K, Low DE, Pong-Porter S, Shigayeva A, Plevneski, McGeer A, and the Toronto Invasive Network. Predicting pneumococcal resistance on basis of antimicrobial history.

28. R. J. Davidson, C. C. K. Chan, G. Doern, G. G. Zhanel. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Canada: correlation with azithromycin use. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 10-13 May 2003, Glasgow, UK.

29. Maglio D, Capitano B, Banevicius MA, Geng Q, Nightingale CH, Nicolau DP. Differential efficacy of clarithromycin in lung versus thigh infection models. *Chemotherapy.* 2004 Jun;50(2):63-6.

30. Maglio D, Capitano B, Banevicius MA, Tessier PR, Nightingale CH, Nicolau DP.

Efficacy of clarithromycin against *Streptococcus pneumoniae* expressing *mef(A)*-mediated resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 May;23(5):498-501.

31. Bauernfeind A, Jungwirth R, Eberlein E. Comparative pharmacodynamics of clarithromycin and azithromycin against respiratory pathogens. *Infection.* 1995 Sep-Oct;23(5):316-21.

32. Seppälä H, Nissinen A, Huovinen Q. Three different phenotypes of erythromycin resistant streptococci in Finland. *J Antimicrob Chemother.* 32, 885-891, 1993.

33. Rondini G, Cocuzza CE, Cianflone M, Lanzafame A, Santini L, Mattina R. Bacteriological and clinical efficacy of various antibiotics used in the treatment of streptococcal pharyngitis in Italy. An epidemiological study. *Int J Antimicrob Agents.* 2001 Jul;18(1):9-17.

34. Varaldo PE, Debbia EA, Nicoletti G, Pavesio D, Ripa S, Schito GC, Tempera G. Nationwide survey in Italy of treatment of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis in children: influence of macrolide resistance on clinical and microbiological outcomes. Artemis-Italy Study Group. *Clin Infect Dis.* 1999 Oct;29(4):869-73.

35. Lode HM H. Managing community-acquired pneumonia: A European perspective. *Respir Med.* 2007 Sep;101(9):1864-73.

36. Schmitzberger R, Guggenbichler JP, Zeman E. Diagnosis and therapeutic strategies in pneumonia in childhood. *Pediatr Padol.* 1989;24(1):49-61.

37. Bui KQ, Banevicius MA, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. *In vitro* and *in vivo* influence of adjunct clarithromycin on the treatment of mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Jan;45(1):57-62.

38. Felmingham D, Zahnel G, Hoban D. Activity of ketolide antibacterial telithromycin against typical community acquired respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 48, 33- 42, 2001.

39. Leclerc R. Safeguarding future antimicrobial options: strategies to minimise resistance. *Clin Microb Infect Dis 7 Suppl 3*, 18-23, 2001.

40. Douthwaite S. Structure-activity relationship of ketolides vs macrolides. *Clin Microb Infect Dis 7 Suppl 3*, 11-17, 2001.

41. Georgopoulos A, Buxbaum A, Straschil U. The Austrian bacterial surveillance network. *Scan J Inf Dis* 30, 345 349, 1998.

42. Drusano G. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in antimicrobial selection. Focus on telithromycin. *Clin Microb Infect Dis 7 Suppl 3*, 2-10, 2001.

43. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2007 Feb 10;369(9560):482-90.

44. Hoban DJ, Zhanel GG. Clinical implications of macrolide resistance in community-acquired respiratory tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006 Dec;4(6):973-80. Review.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. J. Peter Guggenbichler
Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
D-91054 Erlangen, Loschgstraße 15
E-Mail: prof.guggenbichler@gmx.de