

Clarithromycin, ein neues Makrolid-Antibiotikum. Wirksamkeit bei puerperalen Infektionen und Übertritt in die Muttermilch

Th. Sedlmayr¹, F. Peters¹, W. Raasch², F. Kees²

¹ St. Hildegardis-Krankenhaus Mainz

² Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersucht die pharmakokinetischen und klinischen Parameter von Clarithromycin, einem neuen Makrolid-Antibiotikum, sowie seinen Übertritt in die Muttermilch. 12 Patientinnen (Alter von 24 bis 38 Jahren), die unter puerperalen Infektionen litten, wurden mit zweimal täglich 250 mg Clarithromycin oral über 6 Tage behandelt. Blut- und Muttermilchproben wurden zu festgelegten Zeitpunkten entnommen. Mit Hilfe der HPLC und elektrochemischen Detektion wurden Clarithromycin und sein aktiver Metabolit, 14-Hydroxy-Clarithromycin, analysiert. Die Serumkonzentrationen von Clarithromycin fielen bei den untersuchten Patientinnen höher aus als die einer gesunden Kontrollgruppe (historischer Vergleich). Die höchsten Konzentrationen von Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin in der Muttermilch betrugen 25 bzw. 75 % der entsprechenden Serumkonzentrationen. Alle Patientinnen wurden innerhalb von 2 bis 4 Tagen beschwerdefrei. Es waren keine Nebenwirkungen der Therapie erkennbar. Clarithromycin erscheint als ein geeignetes Antibiotikum zur Behandlung puerperaler Infektionen und wegen seiner beträchtlichen Konzentrationen in der Muttermilch insbesondere auch zur Behandlung der puerperalen Mastitis.

Clarithromycin: Pharmacokinetics, Clinical Effectiveness Transmission into Breast Milk of a New Macrolide Antibiotic in Patients with Puerperal Infections

The aims of this study were, to determine the pharmacokinetic parameters of clarithromycin and to study the passage of the drug into breast milk. Twelve patients (age 24 to 38; weight 44 to 83 kg), suffering from puerperal infections, were treated orally with 250 mg clarithromycin b.i.d. for 6 days. Samples of blood and breast milk were taken at timed intervals. The specimens were assayed for clarithromycin and its active metabolite 14-hydroxy-clarithromycin by HPLC and electrochemical detection. Serum concentrations of clarithromycin in the investigated patients were higher than those reported in healthy volunteers. The mean peak concentrations of clarithromycin and 14-hydroxy-clarithromycin in breast milk were about 25 %, and 75 % respectively of the corresponding serum concentrations. All patients recovered within 2 to 4 days and no drug-associated side effects (eg. gastrointestinal) were noted. Clarithromycin appears to be an appropriate antibiotic for the treatment of puerperal infections and (because of its considerable concentrations in breast milk) for puerperal mastitis as well.

Einleitung

Clarithromycin ist ein neues Makrolid-Antibiotikum mit einem ähnlichen Wirkspektrum wie Erythromycin, aber mit einem günstigeren pharmakokinetischen Profil. Es unterscheidet sich von Erythromycin nur durch eine Methoxy-Gruppe in Position C-6 anstatt einer Hydroxyl-Gruppe, welche Clarithromycin gegen den sauren pH des Magens stabilisiert (1).

Die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Clarithromycin ist nicht-linear und komplex. Clari-

thromycin wird in vivo teilweise zum mikrobiologisch aktiven Metaboliten 14-Hydroxy-Clarithromycin reduziert (2). Untersuchungen im Bronchialsystem zeigten, daß Wirkungsstoff und Metabolit besonders hohe Gewebespiegel erreichten, die teilweise über dem Zehnfachen der Plasmaspiegel lagen; für die intrazelluläre Aufnahme wird dabei ein Carrier-vermittelter Transportmechanismus angenommen (3). Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration im steady state beträgt bei oraler Aufnahme von zweimal täglich 250 mg Clarithromycin 1,0 µg/ml für die Muttersubstanz und 0,6 µg/ml für den aktiven Metaboliten (2). Die Halbwertszeit der Muttersubstanz in dieser Dosierung beträgt annähernd 3,5 Stunden und für den Metaboliten 4,7 Stunden. Diese Pharmakokinetik ermöglicht es, mit nur zwei Anwendungen pro 24 Stunden auszukommen.

Nr.	Pat.	Alter	Parität	Diagnose	Keim
1	MA	38	III	Endomyometritis n. Sectio	Staph. aureus
2	PE	25	I	Endomyometritis n. Sectio	Mycoplasma hominis
				Bauchdeckenhämatom	(Lochien)
3	RS	33	I	Sekundärnaht Episiotomie	E. coli
4	CL	25	I	Endomyometritis post partum	Ureaplasma urealyticum
					Leptotrichia vaginalis
5	RA	28	I	Harnwegsinfekt	Staph. aureus
6	YA	24	I	Endomyometritis n. Sectio	Enterokokken
7	LE	28	I	Endomyometritis n. Sectio	Streptokokken B
8	WO	27	II	Sekundärnaht Episiotomie	Staph. aureus
9	KL	29	I	Endomyometritis n. Sectio	Enterokokken
				Bauchdeckenhämatom	
10	TR	26	I	Wundinfektion n. Sectio	Staph. aureus
11	WE	25	I	Sekundärheilung Episiotomie/ Dammriß III. Grades	E. coli
12	SI	32		Sekundärnaht einer Episiotomie	Enterokokken

Tab. 1 Demographische Daten der Patientinnen und Diagnose.

Bei Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe haben wir es in der Regel mit einer überschaubaren Verteilung von Keimen zu tun. Das Keimspektrum puerperaler Infektionen (Endomyometritis, Mastitis, Wundinfektion, Harnwegsinfekt) umfaßt in erster Linie Streptokokken A und B, Staph. aureus, E. coli, Enterokokken und Chlamydien. Bis auf die Enterobacteriaceae deckt Clarithromycin dieses Spektrum ab. Ein weiterer Anwendungsbereich liegt in der Therapie von Infektionen mit Mycoplasmen und Chlamydien. Ziel der vorliegenden Studie war es, die pharmakokinetischen Parameter von Clarithromycin bei Patientinnen mit puerperalen Infektionen zu bestimmen und den Übertritt des Medikamentes in die Muttermilch zu untersuchen.

Patientinnen und Methoden

Zwölf Wöchnerinnen im Alter von 24 bis 38 Jahren (Median 27,5 Jahre), Gewicht 44 bis 83 kg (Median 64 kg), Größe 158 bis 179 cm (Median 168 cm) wurden in die Studie aufgenommen. Sechs Patientinnen hatten eine Endomyometritis (Tag 4–8 post partum, Median 5,3), drei Patientinnen wurden anlässlich einer Sekundärnaht der Episiotomiewunde prophylaktisch behandelt. Eine Patientin litt an einer Pyelonephritis, zwei Patientinnen hatten infizierte Wunden (Pfannenstielschnitt und Episiotomie). Es wurden folgende Keime isoliert: 4 × Staph. aureus, 3 × Enterokokken, 2 × E. coli, 1 × Streptokokken B, 1 × Mycoplasma hominis, 1 × Ureaplasma urealyticum in Kombination mit Leptotrichia vaginalis (Tab. 1).

Alle Patientinnen wurden entsprechend der Helsinki-Charta über die Studie und das Medikament aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Sie wurden mit 250 mg Clarithromycin in Kapselform zweimal pro die über sechs Tage behandelt. Die Substanz wurde uns freundlicherweise von der Fa. Abbott GmbH, Wiesbaden, zur Verfügung gestellt. Während der Behandlung wurden die Kinder nicht gestillt; die Muttermilch wurde abgepumpt. Zur Bestimmung der Serum- und Muttermilchkonzentrationen von Clarithromycin und seines Metaboliten wurden zu folgenden Zeiten Proben genommen: Drei Tage lang jeweils morgens und abends im 12-Stunden-Abstand, nach Erreichen eines steady-state am vierten Tag, morgens vor Medikamentengabe, sowie 2, 4, 8 und 12 Stunden danach. Die Proben wurden bis zur Analyse bei –30 °C aufbewahrt.

Clarithromycin und sein aktiver Metabolit, 14-Hydroxy-Clarithromycin, wurden mit Hilfe der Hochdruckflüssig-

keitschromatographie (HPLC) und elektronischer Detektion bestimmt. Die untere Nachweisgrenze lag bei 40 bis 50 ng/ml. Zusätzlich wurde die gesamte antibakterielle Aktivität mit Hilfe des Bioassays bestimmt (Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, USA) (3). Die pharmakokinetischen Parameter wurden modellunabhängig aus den Serumkonzentration von Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin am vierten Therapietag berechnet.

Ergebnisse

Klinik

Das klinische Ziel der Entfieberung, Beschwerdefreiheit und/oder Wundheilung wurde bei allen Patientinnen erreicht. Die Einzeldaten der Diagnosen sind in Tabelle 1 angegeben. Alle Patientinnen schlossen die Behandlung, wie vorgesehen, ab. Es waren keine unerwünschten Wirkungen zu verzeichnen, insbesondere keine gastro-intestinalen Nebenwirkungen.

Pharmakokinetik

In Abb. 1 sind die medianen Konzentrationen von Clarithromycin und seines aktiven Metaboliten,

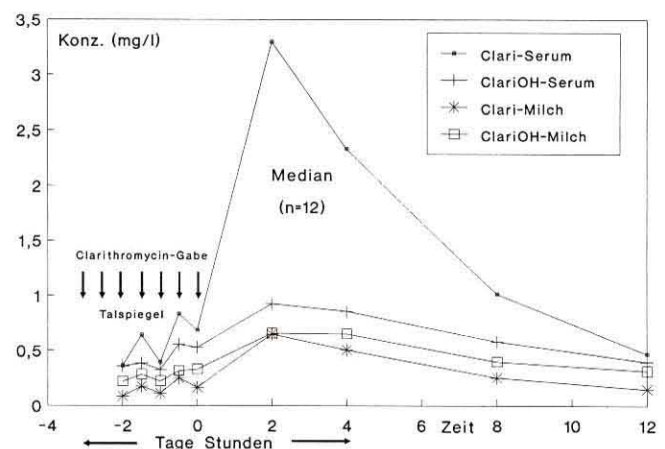


Abb. 1 Konzentrationen (Median) von Clarithromycin (Clari) und seines aktiven Metaboliten, 14-Hydroxy-Clarithromycin (ClariOH), in Serum und Milch von Wöchnerinnen (n = 12), gemessen im steady state nach dreitägiger Therapie mit 2 × 250 mg Clarithromycin pro Tag.

	Serum		Muttermilch	
	Clari	ClaOH	Clari	ClaOH
Cmin (mg/l)	0,90 ± 0,25	0,59 ± 0,10	0,21 ± 0,05	0,36 ± 0,05
Cmax (mg/l)	3,59 ± 0,64	0,98 ± 0,28	0,85 ± 0,12	0,63 ± 0,08
t _{1/2} (h)	4,0 ± 0,3	8,6 ± 0,6	4,3 ± 0,3	9,0 ± 1,2*
t _{max} (h)	2,0 ± 0,0	2,7 ± 0,3	2,2 ± 0,2	2,8 ± 0,3
AUC _{0-12h} (mg/l [*] h)	21,0 ± 3,8	8,48 ± 1,12	5,29 ± 0,72	5,57 ± 0,65

* n = 9 (SU)

Clari = Clarithromycin, ClaOH = 14-Hydroxy-Clarithromycin; Cmin = Talspiegel unmittelbar vor der letzten Gabe, Cmax = maximale Konzentration, t_{max} = Zeitpunkt der maximalen Konzentration; t_{1/2} = Eliminationshalbwertszeit, AUC_{0-12h} = Fläche unter der Kurve als Maß für die Bioverfügbarkeit, gemessen im steady State.

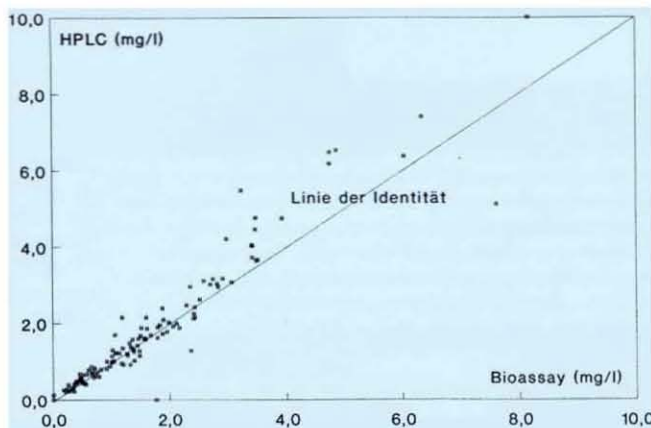


Abb. 2 Korrelation aus der Summe der Serumkonzentrationen von Clarithromycin (Clari) und seines aktiven Metaboliten, 14-Hydroxy-Clarithromycin (ClaOH), gemessen mit Hilfe der HPLC (Hochdruckflüssigkeitschromatographie) und der antibakteriellen Aktivität, gemessen mit dem Bioassay.

14-Hydroxy-Clarithromycin, in Serum und Muttermilch abgebildet, in Tab. 2 die berechneten pharmakokinetischen Parameter. Die steady-state-Serumkonzentrationen von Clarithromycin und seines wirksamen Metaboliten, 14-Hydroxy-Clarithromycin, waren mit den Serumkonzentrationen von mit zweimal täglich 500 mg Clarithromycin behandelten gesunden Probanden vergleichbar (5). Die Konzentrationen des Metaboliten betrugen im Plasma ca. 25 % und in der Muttermilch etwa 75 % der Konzentrationen der Muttersubstanz. Sie zeigten einen flacheren Konzentrations-Zeit-Verlauf (Abb. 1). Eine gute Korrelation wurde für die Summe aus den Konzentrationen von Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin und der gesamten antibakteriellen Aktivität gefunden ($r = 0,95$ in Serum, Abb. 2, bzw. $r = 0,94$ in Muttermilch).

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse belegen die klinische Wirksamkeit von Clarithromycin bei puerperalen Infektionen. Der Wirkstoff hat gegenüber Erythromycin günstigere pharmakokinetische Eigenschaften: bessere Resorption, höhere Serum- und Gewebespiegel, relative Stabilität gegen Magensäure und das Vorliegen des mikrobiologisch aktiven Metaboliten 14-OH-6-O-Methyl-Erythromycin, der mindestens so wirksam ist wie Ery-

Tab. 2 Pharmakokinetische Parameter ($m \pm \text{SEM}$) von Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin in Serum und Milch von Wöchnerinnen ($n = 12$), gemessen im steady State nach dreitägiger Therapie mit 2×250 mg Clarithromycin pro Tag.

thromycin. Die Verträglichkeit von Clarithromycin ist gut. Die unter Erythromycin bekannten Nebenwirkungen, wie Übelkeit oder Erbrechen, wurden in dieser Studie nicht beobachtet. Das Spektrum der häufigsten Infektionen im Wochenbett kann mit Clarithromycin abgedeckt werden. Die klinische Wirksamkeit bei E. coli-Infekten dieser Studie kann u. U. damit erklärt werden, daß andere bei der Keimisolation nicht zutage getretene Erreger einer Mischbesiedelung die eigentlichen Auslöser der Erkrankung waren.

In der Muttermilch wurden beträchtliche Konzentrationen von Clarithromycin nachgewiesen. Die relative Menge des polaren Metaboliten, 14-Hydroxy-Clarithromycin, war, verglichen mit der Muttersubstanz, in der Muttermilch höher als im Serum, was Muttermilch als ein Ausscheidungskompartiment charakterisiert. Gestillte Kinder sollten deshalb für die Zeit der Behandlung mit Clarithromycin die Muttermilch nicht erhalten, um eventuellen Nebenwirkungen vorzubeugen.

Andererseits erscheinen die Eigenschaften dieses Antibiotikums für die Behandlung der Brustentzündung im Wochenbett besonders geeignet. Die puerperale Mastitis wird in über 90 % der Fälle von Staphylococcus aureus verursacht (6). Zur adäquaten Therapie bieten sich heute beispielsweise ein entsprechend wirksames Cephalosporin oder Dicloxacillin an. Beide Substanzgruppen treten aber nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über. Man würde deshalb eine Substanz mit bakteriziden Konzentrationen in der Muttermilch bevorzugen. Diese Eigenschaften trifft man beim Clarithromycin an. Deshalb erscheint die Substanz zur Behandlung der puerperalen Mastitis gut geeignet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Clarithromycin in einer Dosierung von täglich 2×250 mg in oraler Form ein gut verträgliches und wirksames Antibiotikum zur Behandlung puerperaler Infektionen ist.

Literatur

- ¹ Morimoto, S., Y. Takahashi, Y. Watanabe, S. Omaru: Chemical modification of erythromycins. I. Synthesis and antibacterial activity of 6-O-methylethromycins. *J. Antibiot.* 37 (1984) 187–189.
- ² Ferrero, J. L., B. A. Bopp, K. C. Marsh, S. C. Quigley, M. J. Johnson, D. J. Anderson, J. E. Lamm, K. G. Tolmann, S. W. Sanders, J. H. Cavanaugh, R. C. Sonders: Metabolism and disposition of clarithromycin in man. *Drug. Metab. Disp.* 18 (1990) 441–446.
- ³ Kohno, Y., H. Yoshida, T. Suwa, T. Suga: Uptake of clarithromycin by rat lung cells. *Antimicrob. Chemother.* 26 (1990) 503–513.
- ⁴ Cachet, Th., I. O. Kibwage, E. Roets, J. Hoogmartens, H. Vanderhaeghe: Optimization of the separation of erythromycin and related substances by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 409 (1987) 91–100.
- ⁵ Neu, H. C.: The development of macrolides: Clarithromycin in perspective. *J. Antimicrob. Chemother.* 27, Suppl. A (1991) 1–9.
- ⁶ Peters, F.: Gutartige Erkrankungen der Brust. Urban und Schwarzenberg, München (1991) 79.

Prof. Dr. med. F. Peters

Frauenklinik St. Hildegardis-Krankenhaus
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Hildegardstr. 2
55131 Mainz