Clarithromycin

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 6-(4-dimethylamino-3-hydroxy- 6-methyl-tetrahydropyran-2-yl) oxy-14-ethyl-12,13-dihydroxy- 4-(5-hydroxy-4-methoxy-4,6- dimethyl-tetrahydropyran-2-yl) oxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-1- oxacyclotetradecane-2,10-dione.
Summenformel: $C_{38}H_{69}NO_{13}$
Molekulargewicht: 747.95 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Makrolidantibiotikum (semisynthetisches Derivat von Erythromycin)

Wirkungsweise

Clarithromycin hemmt die Proteinsynthese empfindlicher Keime durch Bindung an die bakterielle 50-S-Ribosomenuntereinheit und Beeinflussung der Translokation aktivierter Aminosäuren. Dadurch kommt es zu einer vorzeitigen Unterbrechung der Proteinbiosynthese (bakteriostatische Wirkung) [1,2].
Als empfindlich werden folgende Keime angegeben [3]:

- Grampositive Erreger: alle *Streptokokkenarten (NICHT Enterokokken), S. aureus (NICHT MRSA), Peptostreptokokken, Peptokokken, Propionibacterium acnes, Clostridium perfringens, Listerien*
- Gramnegative Erreger: *Bacteroides, Bordetella, Campylobacter, Haemophilus, Helicobacter, Legionella, Moraxella, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella multocida*
- Atypische Erreger: *Chlamydia, Mykoplasma, Ureaplasma*
- Nicht-tuberkulöse Mykobakterien

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Clarithromycin ist säurestabil, unterliegt einem deutlichen First-Pass-Metabolismus und weist dadurch eine Bioverfügbarkeit von ca. 50% auf, welche kaum durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst wird. Die Absorption erfolgt vorwiegend im Dünndarm. Die maximale Plasmakonzentration wird ca. 2 Std. nach der Einnahme erreicht. *Distribution:* Das Verteilungsvolumen der stark lipophilen Substanz beträgt ca. 2l/kg, die Proteinbindung ca. 70%. *Metabolismus*: Clarithromycin wird vor allem über N-Demethylierung und Oxidation in Position 14 metabolisiert. Dabei entsteht ein ebenfalls antibakteriell wirksamer Metabolit, das 14-Hydroxy-Clarithromycin. Dieser Schritt ist sättigbar, was sich in der nicht-linearen Kinetik widerspiegelt. Clarithromycin und 14-Hydroxy-Clarithromycin penetrieren gut ins Gewebe und in die Körperflüssigkeiten. Die Gewebespiegel betragen ein Vielfaches des Plasmaspiegels. *Elimination:* Die Eliminationshalbwertszeit ist dosisabhängig und beträgt für Clarithromycin 3-7 Std., für den aktiven Metaboliten 5-9 Std. Die Halbwertszeiten nehmen mit steigender Dosis zu. Clarithromycin wird dosisabhängig zu ca. 20-40% unverändert renal ausgeschieden (extrarenale Dosisfraktion Qo=0.6-0.7). Der Metabolit weist ein Qo von 0.3-0.7 auf [4].

Schwangerschaft

Kinetikuntersuchungen in der Schwangerschaft liegen nicht vor. In vitro Daten geben den Hinweis, dass die fetale Plasmakonzentration von Makroliden im Bereich von einigen Prozenten der mütterlichen liegt, wobei Clarithromycin mit 6.1% den höchsten Prozentsatz von allen Makroliden aufweist [5].

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Stillzeit
Studien zur Verteilung von Clarithromycin in **der Muttermilch sind kaum** vorhanden. In einer kleinen Arbeit mit 12 Patientinnen wurden nach 2x 250 mg per os Clarithromycin-Spiegel im mütterlichen Serum und in der Muttermilch bestimmt. Clarithromycin erreichte in der Muttermilch 25%, der Hydroxymetabolit 75% der mütterlichen Serumkonzentration [6].

Anwendung
Als Indikation in der CH zugelassen [7]
- Infektionen des unteren Respirationstraktes, des Hals-, Nasen- Ohrenbereichs und der Haut
  - Zur Behandlung und Prävention von Infektionen durch *M. avium* oder *M. intracellulare* bei HIV-Patienten
  - Eradikation von *Helicobacter pylori*

Als Indikation von der FDA zusätzlich *zugelassen* [8,9]
- Endokarditis-Prophylaxe
  - Bartonellose bei HIV-Patienten
  - Erythema migrans durch *Borrelien*

Anwendung in der Schwangerschaft
Vorzeitiger Blasensprung (VBLSP): Die generelle prophylaktische Gabe von Antibiotika beim VBLSP <37.0 SSW bzw. Premature Rupture of Membranes (PROM) <37.0 weeks of gestation (=Preterm Premature Rupture of Membrane, PPROM) wird in der Fachliteratur kontrovers diskutiert [10]. Von Fachgesellschaften werden Mezlocillin, Piperacillin, Ampicillin, Erythromycin und Clindamycin empfohlen [11,12]. Clarithromycin wird beim PPROM offiziell noch nicht erwähnt. Clarithromycin ist das einzige Makrolid, das suffiziente Konzentrationen zur Behandlung von *Streptokokken Gruppe B* oder *Ureaplasmen* im kindlichen Organismus erreicht [5]. Deshalb würde sich beim PPROM (in 44% der Fälle spielen *Ureaplasmen* eine Rolle) wie auch bei weiteren intrauterinen Infektionen z.B. durch *Mykoplasmen* Clarithromycin gut eignen. Aktuelle retrospektive Studien zeigen denn auch bei PPROM unter Clarithromycin gewisse Vorteile: Gegenüber Erythromycin ist die kindliche Morbidität signifikant reduziert (geringere Inzidenz von Bronchopulmonaler Dysplasie und intraventrikulärer Hämorrhagie ≥ Grad 3) [13]; Clarithromycin in Kombination mit Ceftriaxon und Metronidazol ist gegenüber Penicillinen, Cephalosporinen und/oder anderen Makroliden bzw. Kombinationen davon bei der Keimeradikation der Amnionflüssigkeit klar überlegen (allerdings geringe Fallzahlen) [14].

Anwendung bei Säuglingen
Clarithromycin ist bei Kindern ab 6 Monaten zugelassen [7].

Dosierung
2x 250 mg bis 2x 500 mg per os oder 2x 500 mg intravenös pro Tag [7,9].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Schwangerschaftsunspezifisch
Kopfschmerzen, Geschmacksveränderungen, Schlaflosigkeit, gastrointestinale Störungen wie Nausea, Erbrechen, Diarrhöe, Pruritus und Störungen der Leberfunktion [7].

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Schwangere
Keine spezifischen bekannt.
Embryo/Fetus
1. Trimenon: In einer in vitro Arbeit an Rattenembryos wurde festgestellt, dass alle Makrolide konzentrationsabhängig gewisse toxische Effekte auf Wachstum und Entwicklung haben. Clarithromycin war das Makrolid mit den toxischsten Eigenschaften auf den Embryo [15]. In vivo traten bei Mäusen nach Gabe von Clarithromycin (1000 mg/kgKG pro Tag; Dosis entspricht einer 17-fachen Überdosierung beim Menschen) während der Embryonalzeit vermehrt Gaumen- spalten auf. Bei Ratten wurde eine niedrige Inzidenz kardiovaskulärer Fehlbildungen beobachtet (bei bis zu 150 mg/kgKG pro Tag). Bei 4 weiteren Studien an Ratten (Dosis bis 160 mg/kgKG pro Tag) konnte keine erhöhte Teratogenität durch Clarithromycin festgestellt werden [9]. Bei Affen wurde bei einer Dosis von 70 mg/kg/d (entspricht ungefähr der maximalen humanen Dosis) eine Wachstumsverzögerung beobachtet.
Beim Menschen zeigen bisherige Untersuchungen in verschiedenen Settings keine erhöhte Fehlbildungsrate. Die Studie mit den bisher grössten Fallzahlen ist eine retrospektive Kohortenstudie an Schwangeren aus Quebec, die im 1. Trimenon Clarithromycin (n=686), Azithromycin, Erythromycin, Penicillin oder keinem Antibiotikum ausgesetzt waren. Unter keinem der Makrolide war eine erhöhte Rate an grösseren Fehlbildungen (=major congenital malformations, MCM) oder im Speziellen von kardialen Fehlbildungen zu verzeichnen, allerdings lagen die MCM Raten in allen Gruppen - auch in der Vergleichsgruppe - bei rund 10%. (Clarithromycin RR = 1.12, 95%CI: 0.99-1.41, n=79) [16]. In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit insgesamt 511 Fällen einer Makrolidexposition im 1. Trimenon konnte ebenfalls kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko festgestellt werden [17]. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie in den USA von 1991-1995 wurden anhand von Krankenakten 143 Frauen identifiziert, welchen im 1.Trimenon Clarithromycin verschrieben worden war. Diese 143 Frauen haben 149 Babies geboren, davon 5 (3.4%) mit schweren Fehlbildungen. Diese Rate war nicht signifikant verschieden von der erwarteten Rate von 2.8%, die in früheren nationalen Daten schon erhoben wurde. [18]. Allerdings soll die Clarithromycin Einnahme im ersten Trimenon im Vergleich zu anderen Antibiotika wie Erythromycin oder Ampicillin mit einer signifikant höheren Rate von Spontanaborten verbunden sein (10% vs. 8.3% [19] bzw. 14% vs. 7% [20]); die Raten liegen aber im Bereich der Variationsbreite von Spontanaborten.
2.-3. Trimenon/Neugeborene: Der Zusammenhang zwischen einer Makrolidtherapie der Mutter in der Frühschwangerschaft [21] bzw. im letzten Trimenon [22] und einer Pylorusstenose beim Neugeborenen wurde mehrfach diskutiert. Bisher konnte ein solcher Zusammenhang bei intrauteriner Exposition im letzten Trimenon nicht bestätigt werden [23;24].
Fallberichte zur Therapie von symptomatischen *H. pylori* Infektionen bei der Mutter im 2. Trimenon zeigten keine unerwünschten Wirkungen auf den Schwangerschaftsausgang [25].
Stillzeit
Erfahrungen zu Clarithromycin in der Stillzeit sind nicht vorhanden.
Bei Ratten wurden auch nach 3-wöchiger Exposition des Muttertiers keine unerwünschten Wirkungen bei den Jungtieren beobachtet [3].

Kontraindikationen
Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Makroliden.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Gleichzeitige Verabreichung mit interagierenden Substanzen (siehe unten) [7].

Interaktionen
Cytochrom P450 3A4 basierte Interaktionen: Astemizol, Carbamazepin, Chinidin, Cisaprid, Dihydroergotamin, Disopyramid, Ergotamin, Statine (Lovastatin/ Simvastatin), Itraconazol, Saquinavir, Atazanavir etc. [7].

Empfehlungen
Fachgesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):** Empfiehlt beim VBLSP prophylaktisch Antibiotika, (ohne zu favorisieren) z.B. Meclozillin, Piperazillin, Clindamycin, Ampicillin oder Erythromycin. Clarithromycin wird nicht genannt (Leitlinien aus dem Jahre 2011, abgelaufen, keine aktuellen vorhanden) [11].
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC):** Beim vorzeitigen Blasensprung < 37.0 SSW (PPROM) wird ein Penicillin oder ein Makrolid (explizit Erythromycin) empfohlen [12].

Keine Guidelines verfügbar: ACOG, CNGOF, OEGGG, RCOG, SGGG;
Motherisk Program Toronto, Reprotox

Empfehlung der SAPP
Bei empfindlichen Keimen im ersten Trimenon wegen ev. erhöhtem Risiko für Fehlgeburten < 20. SSW Reserveantibiotikum. Beim vorzeitigen Blasensprung < 37.0 SSW (PPROM), speziell bei nachgewiesenem Infekt mit Ureaplasmen, eignet sich Clarithromycin wegen der Plazentagängigkeit vor Erythromycin.

Literatur

Cochrane Database Review
[10] Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes, Cochrane Database Syst Rev 2010:CD001058.

Epidemiologische, prospektive Beobachtungsstudien
[17] Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, Clementi M, Di Gianantonio E, de Vries L, De Santis M, Merlob P, Stahl B, Eleftheriou G, Maňáková E, Hubičková-Heringová L, Youngster I, Berkovitch M. The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: a prospective, multicentre, observational study. Drug Saf 2012;35:589-98.
[18] Drinkard CR, Shatin D, Cluse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithomycin and birth malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2000; 9:549-56.
[21] Källén BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? Reprod Toxicol 2005;20:209-14.
[23] Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Safety of macrolides during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2013;208:221.e1-8.
[24] Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. Obstet Gynecol 2002;100:101-6.

Fall-Kontroll Studie
[20] Einarson A, Philips E, Mawji D, D'Alimonte D, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. Am J Perinatol 1998;15:523-5.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Retrospektive Kohortenstudien
[13] Chang KH, Kim HJ, Yu HJ, Lee J, Kim JS, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Comparison of antibiotic regimens in preterm premature rupture of membranes: neonatal morbidity and 2-year follow-up of neurologic outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30:2212-8.
[14] Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaithong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29:2727-37.
[16] Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Nordeng H. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015;24:1241-8.
[19] Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, Keiding N, Poulsen HE. Clarithromycin in early pregnancy and the risk of miscarriage and malformation: A register based nationwide cohort study. PLoS One 2013;8(1):e53327.
[22] Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. J Pediatr 2001;139:380-4.

Fallbeispiel
[25] Jacoby EB, Porter KB. Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum. Am J Perinat 1999;16:85-8.

Pharmakokinetik
[3] MICROMEDEX® Healthcare Series 2011, Thomson Reuters, Monographie Clarithromycin.
[4] Fraschini F, Scaglione F, Demartini G. Clarithromycin. Clin Pharmacokinet 1993,25;189-204.
[5] Witt A, Sommer EM, Cichna M, Postlbauer K, Widhalm A, Gregor H, Reisenberger K. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:816-9.
[6] Sedlmayr T, Peters F, Raasch W, Kees F. Clarithromycin, a new macrolide antibiotic. Effectiveness in puerperal infections and pharmacokinetics in breast milk, Geburtshilfe Frauenheilkd 1993;53:488-91.

Tierversuch
[15] Karabulut AK, Uysal II, Acar H, Fazliogullari Z. Investigation of developmental toxicity and teratogenicity of macrolide antibiotics in cultured tat embryos. Anat Histol Embryol 2008;37:369-75.

Fachbücher
[1] Dinnendahl, V, Fricke, U (Hrsg). Arzneistoffprofile, Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe, Fortsetzungswerk, Monographie Clarithromycin; Frankfurt am Main, Govi Verlag; 2009.
[2] Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds.). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Oxford: Elsevier Ltd. Churchill Livingstone 2014.

Fachinformationen
[7] Arzneimittelkompendium der Schweiz: https://www.compendium.ch;
https://www.swissmedicinfo.ch
[9] Physicians' Desk Reference (PDR): Medical Economics Data Production Company, Monograph Clarithromycin (Biaxin). https://www.pdr.ne

Empfehlungen
[8] FDA: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/
[11] DGGG: Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung (abgelaufen).
https://www.dggg.de/fileadmin/documents/leitlinien/archiviert/federfuehrend/015029_Empfehlungen_zum_Vorgehen_beim_vorzeitigen_Blasensprung/015029_2010.pdf
[12] SOGC: Clinical Practice Guideline. No. 233-Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes, September 2017. Yudin MH et al. J Obstet Gynaecol Can 2017;39:e207-e212
https://www.jogc.com/article/S1701-2163(17)30582-0/pdf

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
https://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Datum
29.12.2018 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): IV, AB, UM

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.