Clindamycin

Charakterisierung

IUPAC (englisch): (2S,4R)-N-[2-chloro-1-[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-methylsulfanyloxan-2-yl]propyl]-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboxamide
Summenformel: $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$
Molekulargewicht: 424.983 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Lincosamid-Antibiotikum (halbsynthetisches Derivat von Lincomycin)

Wirkungsweise

Clindamycin bindet sich an die 50S-Untereinheit bakterieller Ribosomen und hemmt dadurch die Proteinsynthese. Die Wirkung ist bakteriostatisch. Therapeutisch verwendet werden Clindamycinhydrochlorid (Kapseln) und die Ester, Clindamycin-2-palmitat-hydrochlorid (Saft) sowie Clindamycin-2-phosphat (parenterale, lokale und vaginale Applikationsformen), die als Prodrug unwirksam sind und zur aktiven Base Clindamycin hydrolysiert werden.
Das Wirkungsspektrum von Clindamycin umfasst folgende Keime [1,2]:

- Grampositive Erreger: Alle *Streptokokkenarten (*NICHT Enterokokken*), S.aureus (*Methicillin empfindlich*),* Anaerobier
- Gramnegative Erreger: Sensible Anaerobier (gramnegative Aerobier sind nicht empfindlich*)*
- Atypische Erreger: *Chlamydia trachomatis*

Es besteht eine partielle Parallelresistenz zu Erythromycin.

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Orales Clindamycin wird rasch und nahezu vollständig (ca. 90%) absorbiert. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst den maximalen Plasmaspiegel nicht, die Absorption kann jedoch etwas verlangsamt sein. Vaginal verabreichtes Clindamycin weist eine Bioverfügbarkeit von 5% auf, kutan verabreichtes Clindamycinphosphat wird nicht absorbiert. *Distribution:* Aufgrund der lipophilen Natur von Clindamycin verteilt sich die Substanz gut in allen Geweben. Die Proteinbindung beträgt 60-95%, das Verteilungsvolumen im Gleichgewicht (Vd_{SS}) 0.6-1.2 l/kg. *Metabolismus:* Clindamycin wird durch die Leber zu Abbauprodukten mit unterschiedlicher antibakterieller Wirksamkeit, wie N-Dimethyl-Clindamycin (pharmakologisch aktiver als Clindamycin) und Clindamycinsulfoxid (weniger aktiv als Clindamycin) metabolisiert. *Elimination:* Die Ausscheidung der meist inaktiven Metaboliten erfolgt hauptsächlich über die Galle und Faeces (Q_0 = 0,9). Ca. 10% der verabreichten Dosis wird renal in Form von aktiven Metaboliten eliminiert. Die terminale Halbwertszeit beträgt 2.4 (1.5-5) Std.; sie ist bei Lebererkrankungen wie Zirrhose oder Hepatitis verlängert [1,3].

Schwangerschaft/Stillzeit

Nach wiederholten i.v. Gaben (4x 600 mg/Tag bzw. 3x 900 mg/Tag) bei 6 Schwangeren (34-42 SSW) finden sich unter der Geburt bei grossen Schwankungen im fetalen venösen Blut 22-89% (0.1-3.3 µg/ml) und im fetalen arteriellen Blut 48-67% (0.1-4 µg/ml) der mütterlichen Plasmakonzentration (0.19-6.0 µg/ml) [4]. Eine Studie aus dem Jahre 2017 bei 23 Patientinnen mit Streptokokken Gruppe B nahe am oder beim Termin (36-41 SSW) und einer Dosis von 900 mg, die i.v. im Abstand von 8

© 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.

Std. 1-3x vor der Entbindung gegeben wurde, ermittelt ähnliche Werte bzw. eine ähnliche Streubreite, bestätigt aber, dass die Konzentrationen mit Ausnahme eines Mutter-Kind Paares innerhalb der MHK von Clindamycin für Streptokokken Gruppe B liegen [5]. In einer Untersuchung mit Schwangeren zwischen 10. und 22. SSW betrugen die fetalen Blutspiegel nach einer oralen Gabe von 450 mg Clindamycin maximal 25% der mütterlichen [6].
Clindamycin erreicht in der Muttermilch Konzentrationen zwischen 0.7 und 3.8 µg/ml (entspricht ca. 50-100% der mütterlichen Plasmakonzentration) [7].

Früh- und Neugeborene

Körpergewicht, Gestationsalter und Plasmaproteinkonzentrationen korrelieren signifikant mit dem Verteilungsvolumen und der Clearance von Clindamycin; diese beträgt bei Termingeborenen 50% der mütterlichen. Die Gleichgewichtskonzentration nach i.v., dem Gestationsalter angepasster Dosierung erreicht die Hälfte der MHK [8].

Anwendung

Generell

Clindamycin eignet sich zur Therapie/Prophylaxe verschiedener Infektionen, insbesondere bei Patientinnen mit einer Unverträglichkeit bzw. Allergie gegen Penicillin oder andere Antiinfektiva [1].

Anwendung in der Schwangerschaft und peripartal

- Bakterielle Vaginose: Als Indikation von der FDA zugelassen [9]. Der Erfolg einer Behandlung wird kontrovers diskutiert. Der neuste Cochrane Review von 2013 mit mehreren randomisierten Studien mit insgesamt 7847 Schwangeren unter antibiotischer Therapie wegen bakterieller Vaginose oder gemischter Vaginalflora kommt zum Schluss, dass die Behandlung effektiv ist und das Risiko einer späteren Fehlgeburt reduziert. Die Therapie reduziert aber das Risiko einer Frühgeburt nicht, dies weder bei Behandlung vor der 20. Schwangerschaftswoche (risk ratio 0.85; 95% CI: 0.62-1.17; n = 4088) noch für den Zeitraum bis zur 37. Schwangerschaftswoche (risk ratio 0.88; 95% CI: 0.71-1.09; n = 6491). Ebenso wird das Risiko für einen frühzeitigen Blasensprung nicht reduziert (risk ratio 0.74; 95% CI: 0.30-1.84; n = 493). Auch bei Frauen, welche bereits eine Frühgeburt hatten, wird das Risiko einer erneuten Frühgeburt nicht reduziert [10]. Eine systematische Reviewarbeit von 2016 [11] zieht ähnliche Schlussfolgerungen sowohl für Metronidazol als auch für Clindamycin.
- Prophylaxe der Neugeborenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken Gruppe B (bei einer gesicherten Penicillin- und Cephalosporin-Allergie) [12,13].
- Genitale *Chlamydia trachomatis* Infektion (nach dem 1. Trimenon): Clindamycin (oder Azithromycin) bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Amoxicillin resp. Erythromycin [14].
- Vaginale Kolonisation mit Ureaplasmen: Gemäss einer Cochrane-Analyse ist es unklar, ob Schwangere antibiotisch (Makrolide oder Clindamycin) therapiert werden sollten, um eine Frühgeburt bzw. frühen vorzeitigen Blasensprung (PPROM) zu verhindern [15].
- Unkomplizierte Malaria im ersten Trimester [PHE]
- Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei elektiver bzw. Notfallsektio (nur bei einer gesicherten Penicillin- und Cephalosporin Allergie) [16].
- Behandlung einer postpartalen Endometritis: Clindamycin kombiniert mit einem Aminoglykosid ist eine adäquate Therapiewahl [17].

© 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.

Dosierung

- **Bakterielle Vaginose:** 2x 300 mg p.o./Tag für 7 Tage oder 1x täglich 5 g Creme intravaginal für 7 Tage (Empfehlungen der DGGG und der SOGC) [18,19].
- **Prophylaxe der Neugeborenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken Gruppe B:** 900 mg i.v. alle acht Stunden (Empfehlungen der DGGG, der SOGC und der SGGG) [12,13,20].
- **Genitale *Chlamydia trachomatis* Infektion:** 4 x 450 mg p.o./Tag für 14 Tage resp. 3x 600 mg p.o./Tag für 10 Tage [14].
- **Antibiotikaprophylaxe bei einer Sectio caesarea**: 600 mg i.v. als „single shot" [16].
- **Anwendung beim Neugeborenen** [1,4]:
  Frühgeborene: 1. Woche: 5 mg/kg i.v. alle 12 Std., 2.-4. Woche: 5 mg/kg i.v. alle 8 Std., danach 15 mg/kg/Tag i.v. in 3 bis 4 Dosen
  Neugeborene < 1 Monat: 15-20 mg/kg/Tag i.v. in 3 bis 4 Dosen
  Säuglinge > 1 Monat: 20-40 mg/kg/Tag in 3 bis 4 Dosen (i.v. oder p.o.)
  Es muss beachtet werden, dass die Injektionslösung Benzylalkohol als Konservierungsmittel enthält (siehe UAW).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

Gastrointestinale Störungen wie Bauchschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhöe, Ösophagitis und Geschmacksstörungen („Metallgeschmack"). Pseudomembranöse Kolitis durch *Clostridium difficile*. Ikterus und Veränderung der
Leberfunktion (Bilirubin, Aspartat Aminotransferase, alkalische Phosphatase) [1].

Schwangere

Es sind keine spezifischen UAW bekannt.

Fetus

Reproduktionsstudien bei Ratten und Mäusen mit oralen Dosen bis 180 mg/kg/Tag haben keine teratogenen Risiken für den Feten gezeigt [21]. In einer Kohorte aus Quebec (1998-2008; n=139938) war unter den - allerdings nur 60 - exponierten Lebendgeborenen das Risiko für grössere Fehlbildungen (major congenital malformations) erhöht (adjusted OR 1.34, 95% CI 1.02-1.77) im Speziellen für muskuloskelettale Fehlbildungen und Septumdefekte (adjusted OR 2.46, 95% CI 1.21-4.99 bzw. adjusted OR 3.19, 95% CI 1.57-6.48) [22]. Kontrollierte Studien zur Anwendung von Clindamycin bei schwangeren Frauen existieren nicht.

Neugeborenes

Clindamyin-2-phosphat Injektionslösung (CH: Dalacin®C) enthält als Konservierungsmittel Benzylalkohol, der bei Frühgeborenen mit einer tödlichen toxischen Reaktion (Gasping Syndrom) in Zusammenhang gebracht wurde; der Zusammenhang beruht auf einer kleinen Fallzahl von Frühgeborenen mit Gasping Syndrom (n=6), die mit Benzyalkohol-haltigem Agens zum Spülen von arteriellen Nabelschnurkathetern in Kontakt kamen und bei denen Benzylalkohol im Serum und signifikant höhere Benzoesäure- und Hippursäureurinspiegel gefunden wurden im Vergleich zu gematchten Kontrollen ohne Gasping Syndrom und ohne diesen Kontakt (n=5) [1,23].

Stillzeit

Durchfall und blutiger Stuhl wurde bei einem gestillten Säugling beschrieben, dessen Mutter mit Clindamycin (4x 600 mg i.v.) plus Gentamicin (3x 80 mg i.v.) behandelt wurde [24].

© 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.

Kontraindikationen
Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Clindamycin oder Lincomycin.

Interaktionen
Antagonismus zwischen Clindamycin und Erythromycin. Clindamycin besitzt neuromuskuläre Hemmeigenschaften, die die Wirkung anderer neuromuskulärer Hemmstoffe möglicherweise verstärken [1].

Empfehlungen
Fachgesellschaften

- **American Academy of Pediatrics Rating: "**Maternal medication usually compatible with breastfeeding" [25].
- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Keine neueren Empfehlungen: *Prophylaxe der Neugeborenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken Gruppe B:*** Die Empfehlung bezüglich Substanzwahl entspricht derjenigen der SOGC [26]. ***Therapie der bakteriellen Vaginose (BV)***: Die Empfehlung entspricht derjenigen der SOGC [27]. ***Antibiotikaprophylaxe bei der Sectio caesarea:*** Bei Vorliegen einer signifikanten Beta-Laktamallergie wird Clindamycin kombiniert mit Gentamicin empfohlen [28].
- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): *Therapie der bakteriellen Vaginose (BV):*** Leitlinie abgelaufen [18]. ***Prophylaxe der Neugeborenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken Gruppe B***: Clindamycin ist nur dann eine Alternative, wenn mit einer Allergie gegen Cefazolin gerechnet werden muss. Da bei Clindamycin Resistenzen gegenüber Streptokokken Gruppe B beschrieben sind, soll eine Resistenzprüfung durchgeführt werden [12].
- **Public Health England (PHE):** Unkomplizierte Malaria im ersten Trimester wird mit Chinin plus Clindamycin behandelt [29].
- **Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG):** Prophylaxe der Neugeborenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken Gruppe B bei Geburtsbeginn bzw. vorzeitigem Blasensprung: Bei schwerer Penicillinallergie nach Resistenzprüfung Clindamycin i.v. 900 mg alle 8 Std. [20].
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC):**
  Therapie der bakteriellen Vaginose (BV): Empfiehlt zur Prävention von „adverse pregnancy outcomes" (z.B. Frühgeburt) bei einer BV die orale Behandlung mit Metronidazol 2 x täglich 500 mg oder Clindamycin 2 x täglich 300 mg während 7 Tagen. Die vaginale Therapie wird für diese Indikation nicht empfohlen [19]. ***Prophylaxe der Neugeborenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken Gruppe B***: Als 3. Wahl bei einer Penicillinallergie und Anaphylaxierisiko; eine Resistenzprüfung wird gefordert [13]. ***Antibiotikaprophylaxe bei* einer elektiven/notfallmässigen Sectio caesarea:** Als Alternative bei Allergikerinnen auf Penicilline (Anaphylaxie) [16].

Fachorganisationen

- **Embryotox**: Clindamycin ist Reserveantibiotikum in der Schwangerschaft. Es sollte nur nach Prüfung besser geeigneter Alternativen eingesetzt werden [30].
- **World Health Organization (WHO)**: "Avoid breastfeeding if possible. Monitor infant for side effects" [31].

© 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.

Empfehlung der SAPP

Bei einer bakteriellen Vaginose ist die orale Therapie mit Clindamycin wirksam und derjenigen von Metronidazol gleichgestellt. Als Reserveantibiotikum bei Schwangeren mit einer Unverträglichkeit/Allergie gegen andere Antiinfektiva zur Prophylaxe der Neugeborenensepsis mit Streptokokken der Gruppe B, bei Chlamydien, zur Antibiotikumprophylaxe bei Sectio caesarea und zur Therapie der Malaria. Unter Clindamycin kann gestillt werden, sofern das Kind auf gastrointestinale Symptome überwacht wird.

Literatur

Cochrane Database Reviews
[10] Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD000262.
[14] Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy, Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000054.
[15] Raynes Greenow CH, Roberts CL, Bell JC, peat B, Gilbert GL, Parker S. Antibiotics for ureaplasma in the vagina in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD003767.
[17] French LM, Smaill FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. Cochrane Database Syst Rev 2004:CD001067.

Systematischer Review
[11] Haahr T, Ersbøll AS, Karlsen MA, Svare J, Sneider K, Hee L, Weile LK, Ziobrowska-Bech A, Øster-gaard C, Jensen JS, Helmig RB, Uldbjerg N. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation. Acta Obstet Gynecol Scand 2016;95:850-60.

Kohortenstudie
[22] Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. Br J Clin Pharmacol 2017;83:2557-71.

Fallbeispiele
[23] Gershanik J, Boecler B, Ensley H, McCloskey S, George W. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. N Engl J Med 1982;307:1384-8
[24] Mann CF. Clindamycin and breast-feeding. Pediatrics 1980;66:1030-1.

Pharmakokinetik
[4] Muller AE, Mouton JW, Oostvogel PM, Dörr PJ, Voskuyl RA, DeJongh J, Steegers EA, Danhof M. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:2175-81.
[5] Wear CD, Towers CV, Brown MS, Weitz B, Porter S, Wolfe L. Transplacental passage of clindamycin from mother to neonate. J Perinatol 2016;36:960-1.
[6] Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. N Engl J Med 1973;288:1219-21.
[7] Steen B, Rane A. Br J Clin Pharm 1982;13:661-4.
[8] Gonzalez D, Delmore P, Bloom BT, Cotten CM, Poindexter BB, McGowan E, Shattuck K, Bradford KK, Smith PB, Cohen-Wolkowiez M, Morris M, Yin W, Benjamin DK Jr, Laughon MM. Clindamycin pharmacokinetics and safety in preterm and term infants. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:2888-94.

Tierversuch
[21] Gray JE, Weaver RN, Bollert JA, Feenstra ES. The oral toxicity of clindamycin in laboratory animals. Toxicol Appl Pharmacol 1972;21:516-31.

© 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.

Fachbuch
[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
[1] Arzneimittelkompendium der Schweiz: www.compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch
[3] Physicians' Desk Reference (PDR): Medical Economics Data Prodution Company, Monographie Clindamycin (Cleocin). https://www.pdr.net
[9] FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050162s085lbl.pdf

Empfehlungen
[12] DGGG: Leitlinie 2010: Prophylaxe der Neugeborenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-020l_S2k_Prophylaxe_Neugeborenensepsis_Streptokokken_2016-04.pdf [13] SOGC: Clinical Practice Guideline. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. Money DM et al. J Obstet Gynaecol Can 2013;35:e1-e10.
https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/09/October2013-CPG298-ENG-Online_Final.pdf
[16] SOGC: Clinical Practice Guideline. Von Schalkwyk J et al. J Obstet Gynaecol Can 2010;32:878-92. https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui247CPG1009E_000.pdf
[18] Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe (Leitlinie der AWMF abgelaufen 2013). https://www.dggg.de/fileadmin/documents/leitlinien/archiviert/federfuehrend/015028_Bakterielle_Vaginose_in_Gynaekologie_und_Geburtshilfe/015028_2010.pdf
[19] SOCG: Clinical practice guideline. Screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy.
Yudin MH et al. J Obstet Gynaecol Can 2008;30:702–8.
https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui211ECPG0808E_ReAff_Dis.pdf
[20] SGGG Expertenbrief No 19: Prophylaxe der Early-onset-Neugeborenensepsis durch Streptokokken der Gruppe B (aktualisierte Version, 19.7.2012)
[25] AAP: American Academy of Pediatrics committee on drugs: transfer of drugs and other chemicals into human milk, Pediatrics 2001; 108(3):776-789 http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/3/776
[26] ACOG: Committee Opinion No 485. Obstet Gynecol 2011;117:1019-27.
[27] ACOG: Committee Opinion No 72. Obstet Gynecol 2006;07:1195-1206.
[28] ACOG: Committee Opinion No 465. Obstet Gynecol 2010;116:791-2.
[29] PHE: Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL; PHE advisory committee on malaria prevention in UK travellers. UK malaria treatment guidelines. J Infect 2016:72:635-49.
[30] Embryotox: https://www.embryotox.de
[31] WHO: Breastfeeding and Maternal Medication. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002 https://whqlibdoc.who.int/hq/2002/55732.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

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.