

Erythromycin

Charakterisierung

IUPAC (englisch) 3,5,7,9,11,13-hexamethyl-1-oxacyclotetradecane-2,10-dione

Summenformel: C₃₇H₆₇NO₁₃

Molekulargewicht: 733.9 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Erythromycin A (Erythromycinbase) ist die Leitsubstanz der Makrolidantibiotika. Die Erythromycinbase ist säurelabil, weshalb die Substanz als Prodrug vorzugsweise in veresterter Form vermarktet wird.

Wirkungsweise

Erythromycin 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].

Als empfindlich werden folgende Keime angegeben [2]:

- Gram positive Erreger: alle *Streptokokkenarten*, *S. aureus*, *B. anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *C. diphtheria*, *Peptostreptokokken*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Actinomyces*, *Gardnerella vaginalis*
- Gram negative Erreger: *Bacteroides*, *Bordetella*, *Borrelia*, *Campylobacter*, *Haemophilus*, *Helicobacter*, *Legionella*, *Moraxella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*
- Atypische Erreger: *Chlamydia*, *Mykoplasma*, *Ureaplasma*

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Die orale Bioverfügbarkeit wird mit 40% beziffert, die Absorption erfolgt aus dem Ileum. Die maximale Plasmakonzentration wird nach ca. 1 Std. nach der Einnahme erreicht. Die Freisetzung der antimikrobiell wirksamen Base erfolgt mittels Hydrolyse. **Distribution:** Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 75 l, die Proteinbindung konzentrationsabhängig ca. 70% zur Hauptsache an das saure α_1 -Glykoprotein und zu einem kleineren Teil an Albumin. Erythromycin erreicht eine hohe intrazelluläre Konzentration und ist gut gewebebegängig mit Ausnahme des ZNS. **Metabolismus und Elimination:** Erythromycin wird in der Leber zum inaktiven Des-N-Methylerythromycin abgebaut und über die Galle eliminiert. Weniger als 5% einer oralen Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden ($Q_0=0.95$). Die Eliminationshalbwertszeit von Erythromycin beträgt 1-2 Std. [3].

Schwangerschaft

Kinetikuntersuchungen in der Schwangerschaft fehlen. Infolge der hohen Molekülgrösse sind Makrolide grundsätzlich schwach plazentagängig. In vitro Daten geben den Hinweis, dass die Konzentration von Makroliden im fetalen Kreislauf im Bereich von einigen Prozenten der mütterlichen liegen (Erythromycin: 3%) [4,5].

Stillzeit

Erythromycin wird zu ca. 50% der mütterlichen Serumkonzentration in der Brustmilch gefunden. Nach einer oralen Gabe von 400 mg Erythromycin alle 8 Std. wurden in der Milch Konzentrationen im Bereich von 0.4-1.6 µg/ml gemessen, bei 2 g Erythromycin p.o. pro Tag im Bereich von 1.6-3.2 µg/ml [6].

Anwendung

Als Indikation in der CH zugelassen

- Infektionen im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich: Pharyngitis, Tonsillitis, Diphtherie Scharlach
- Infektionen der unteren Luftwege: Pneumonie, Pertussis
- Infektionen der Haut: Acne vulgaris, Anthrax, Erysipel, Phlegmone etc.
- Infektionen des Urogenitalsystems: Urethritis (nicht-gonorrhoeische; kontrovers zur Anwendung bei PID Zulassung FDA), Lymphogranuloma venereum, weicher Schanker
- Augeninfektionen: Einschlusskörperchenkonjunktivitis, Trachom
- Prophylaxe des rheumatischen Fiebers
- Campylobacter-Enteritis [3]

Als Indikation von der FDA zusätzlich zugelassen

- Listeriose
- Diphtherie
- Intestinale Amoebiasis
- akute PID (pelvic inflammatory disease) durch *Gonokokken*
- primäre Syphilis bei Penicillin-Allergie
- Erkrankungen durch *Legionellen* / *Chlamydien*
- Urogenitale Infektionen während der Schwangerschaft
- Urethritis durch *U.urealyticum* [2,7]

In der Schwangerschaft

Erythromycin in der Schwangerschaft sollte sich auf eine strenge Indikationsstellung beschränken [3]:

- Behandlung von *Chlamydia trachomatis*-Infektionen [8-10]
- Therapie von Infektionen der Luftwege: Pneumonie, verursacht durch Legionellen [11,12]
- Antibiotikaprophylaxe beim vorzeitigen Blasensprung (VBLSP) am Termin (Premature Rupture of membranes, PROM) bzw. insbesondere bei VBLSP <37.0 SSW (=Preterm Premature Rupture of Membranes, PPRM <37.0 weeks): Die prophylaktische Gabe generell von Antibiotika beim PPRM wird kontrovers diskutiert [15]. Bei gewissen Konstellationen werden jedoch Antibiotika empfohlen: Mezlocillin, Piperacillin, Clindamycin, Ampicillin und auch Erythromycin [13-15] (siehe auch „Empfehlungen“).
- Therapie der Listeriose (*Listeria monocytogenes*), v.a. im 1. Trimenon bei einer bekannten Penicillinallergie [16].
- Antibiotikaprophylaxe bei einer Sectio caesarea bei einer Cephalosporinallergie [17]
- Selten: Therapie von *Streptokokken Gruppe B*-Infektionen bei einer Beta-Lactam Allergie (Empfehlung der Canadian Paediatric Society [18]; von vielen anderen Fachorganisationen heute aber nicht mehr empfohlen).

Dosierung

Die Tagesdosis liegt bei 1–2 g und kann maximal auf 4 g erhöht werden. Die Einzeldosen von 250–1000 mg sollten im Abstand von 6–12 Stunden eingenommen werden. Bei *C. trachomatis* Infektionen wird 4x 500 mg p.o. für 7 Tage resp. bei schlechter gastrointestinaler Verträglichkeit 4x 250 mg p.o. für 14 Tage empfohlen [8,9]. Die Einnahme sollte nüchtern erfolgen, d.h. mindestens 60 Min. vor den Mahlzeiten, um

eine schnelle Absorption und eine möglichst gute Bioverfügbarkeit zu erreichen [3,19].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

Häufig sind gastrointestinale Beschwerden (Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Diarrhöe) sowie allergische Reaktionen (Juckreiz, Urtikaria, Eosinophilie). Gelegentlich treten eine cholestatische Hepatitis, ein Ikterus und bei der i.v. Anwendung eine Thrombophlebitis auf [6]. Erythromycin (wie auch Clarithromycin) zeigt ein proarrhythmisches Potential mit „Early After Depolarizations“ (EADs) und „Torsades de Pointes“ (TdP) [20].

Schwangere

Keine spezifischen bekannt.

Embryo/Fetus

1. Trimenon: Beim Menschen werden nach Exposition von Makroliden in der Schwangerschaft kardiovaskuläre Fehlbildungen diskutiert. Prospektive Untersuchungen aus dem schwedischen Geburtenregister mit grösseren Fallzahlen ($n > 500'000$) aus derselben Zeitperiode (1995-2001) konnten jedoch keinen sicheren Zusammenhang erörtern [21,22]: Bei 1844 Fällen mit Erythromycin-Exposition im 1. Trimenon wurden 103 (5.6%) Neugeborene mit Fehlbildungen festgestellt, 34 davon mit Herzfehlbildungen (v.a. Septumdefekte); im Gegensatz dazu waren von 9110 Penicillin-exponierten Müttern 420 (4.7%) Neugeborene mit Fehlbildungen (OR 1.02; 95% CI 0.92-1.13) [21]. Fall-Kontroll-Untersuchungen aus Ungarn [23] und den USA [26] stellten kein erhöhtes teratogenes Risiko fest. Kontrollierte Humanstudien zum Einsatz von Erythromycin in der Schwangerschaft fehlen. Ob bei den kardiovaskulären Fehlbildungen das proarrhythmische Potential von Erythromycin sich negativ auf die embryonale Herzbildung auswirkte, ist eine in der Fachliteratur geäusserte Vermutung [21].

2.-3. Trimenon / Perinatal: Der Zusammenhang zwischen Makrolidtherapie der Schwangeren und Pylorusstenose beim Kind nach der Geburt wurde mehrfach diskutiert [21,25]; bisher konnte ein solcher Zusammenhang bei intrauteriner Exposition im letzten Trimenon jedoch nicht bestätigt werden [26].

Stillzeit

Eine Makrolidtherapie der stillenden Mutter bzw. Exposition des Kindes via Muttermilch wird ebenfalls in Zusammenhang mit einer Pylorusstenose gebracht. So konnte in einer grossen retrospektiven Kohortenstudie mit $n=804$ Kindern ein 8-fach erhöhtes Risiko festgestellt werden, falls die Kinder < 13 Tage alt und Erythromycin-exponiert waren [27]. In einer weiteren Arbeit mit Daten aus dem Schwedischen Geburtenregister wurde ein 2.3- bis 3-fach erhöhtes Risiko festgestellt [28]. In einer älteren prospektiven Kohortenstudie traten bei Makrolid-exponierten Kindern via Muttermilch keine Pylorusstenosen auf [29]. In einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie mit $n= 55$ gestillten Kindern, deren Mütter mit Makroliden behandelt wurden, konnten bei 7 Kindern gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhöe, Erbrechen oder Appetitlosigkeit festgestellt werden [30].

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **American Academy of Pediatrics (AAP):** Compatible with breastfeeding [31].

- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** “To reduce maternal and neonatal infections and gestational-age dependent morbidity, a 7-day course of therapy with a combination of erythromycin and ampicillin or amoxicillin is recommended during expectant management of women with preterm PROM who are less than 34 0/7 weeks of gestation (Evidence level A) [32]”.
- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):** „Bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung reduziert eine prophylaktische Antibiotikaprophylaxe die maternale und fetale Morbidität und kann zu einer Verlängerung der Schwangerschaftsdauer führen. Die prophylaktische Gabe soll z.B. mit Meclozillin, Piperacillin, Clindamycin, Ampicillin oder Erythromycin erfolgen“ [15].
- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG):** “Erythromycin should be given for 10 days following the diagnosis of PPROM“ (Evidence level A) [33].
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC):** Beim vorzeitigem Blasensprung <37 SSW (PPROM) wird ein Penicillinpräparat oder Erythromycin empfohlen [14]. Bei der Antibiotikaprophylaxe beim Kaiserschnitt ist Erythromycin Mittel der zweiten Wahl [17].

Fachorganisationen

- **Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA:** Erythromycin ist Mittel der Wahl zur Therapie von Chlamydien-Infektionen während der Schwangerschaft. Zur Prophylaxe der Streptokokken Gruppe B-Infektion wird bei Penicillin-Allergie Erythromycin nicht mehr als Alternative angesehen [10,34].
- **Embryotox:** Erythromycin kann in der Schwangerschaft und in der Stillzeit indikationsgerecht eingesetzt werden [35].

Nicht verfügbar: SGGG

Empfehlung der SAPP

Bzgl. Risiko in der Schwangerschaft ist Erythromycin von allen Makroliden das am besten untersuchte Molekül. Im Falle einer Betalactam-Allergie ist Erythromycin Mittel der Wahl bei Chlamydien- oder Mykoplasmen-Infektionen, Infektionen der Luftwege und der Haut, sowie beim vorzeitigem Blasensprung <37.0 SSW bzw. PPROM.

Literatur

Cochrane Database Reviews

[9] Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000054.

[13] Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2013 Dec 2;(12):CD001058.

Metaanalyse

[8] Lavazzo C, Athanasiou S, Falagas ME. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Antimicrob Agents 2007;30:213-21.

Epidemiologische, prospektive Beobachtungsstudien

- [21] Källén BA, Olausson PO, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005;20:209-14.
- [22] Källén BA, Olausson PO, maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect, *Reprod Toxicol* 2003;17:255-61.
- [24] Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:978-85.
- [26] Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet Gynecol* 2002;100:101-6.
- [28] Sørensen HT, Skriver MV, Pedersen L, Larsen H, Ebbesen F, Schønheyder HC. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis* 2003;35:104-6.
- [30] Goldstein LH, Berlin M, Tsur L, Bortnik O, Binyamini L, Berkovitch M. The safety of macrolides during lactation. *Breastfeed Med* 2009;4:197-200.

Fall-Kontroll Studie

- [23] Czeizel A, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999;13:531-6.

Prospektive Kohortenstudie

- [29] Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1393-9.

Retrospektive Kohortenstudien

- [25] 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.
- [27] Cooper WO, Griffin MR, Arbogast P, Hickson GB, Gautam S, Ray WA. Very early exposure to erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:647-50.

Fallbeispiele

- [11] Eisenberg VH, Eidelman LA, Arbel R, Ezra Y. Legionnaire's disease during pregnancy: a case presentation and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:15-8.
- [12] Gaillac N, Floccard B, Ould T, Benatir F, Levrat A, Meunier P, Allaouchiche B. Legionella pneumophila pneumonia during pregnancy: a case report. *J Infect* 2006;52:e163-4.
- [16] Taillefer Catherine, Boucher M, Laferrière C, Morin L. Perinatal Listeriosis: Canada's 2008 Outbreaks. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:45-8.

Pharmakokinetik

- [4] 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.
- [5] Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:770-5.
- [6] Knowles JA. Excretion of drugs in milk – A review. *J Pediatr* 1965;66:1068-72.
- [19] Thompson PJ, Burgess KR, Marlin GE. Influence of food on absorption of erythromycin ethyl succinate, *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:829-31.

Review

- [20] Simkó J, Csilek A, Karászi J, Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection* 2008;36:194-206.

Fachbuch

- [1] Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease, 8th ed. Elsevier; 2015.

Fachinformationen

- [2] U.S. Food and Drug Administration. Drug Shortages. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/050611s027lbl.pdf
- [3] Arzneimittelinformation der Schweiz. <https://compendium.ch>; www.swissmedicinfo.ch

© 2016 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.

[7] www.drugs.com/monograph/erythromycin.html
 [35] www.embryotox.de

Empfehlungen

[10] CDC: Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-110.

<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm>

[14] SOGC: Clinical Practice Guideline. Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes. September 2009; <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui233CPG0909.pdf>

[15] DGGG: Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung, AWMF. Abgelaufen 30.6.2011 (zur Zeit in Überarbeitung). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-029_S1_Empfehlungen_zum_Vorgehen_beim_vorzeitigen_Blasensprung_06-2006_06-2011_01.pdf

[17] SOGC: Van Schalkwyk J, Van Eyk N. Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures. J Obstet Gynaecol Can 2010;32:878-84.

[18] CPS: Money DM, Dobson S. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. J Obstet Gynaecol Can 2004;26:826-32.

[31] AAP: <http://aappolicy.aappublications.org/cgi/content/full/pediatrics;108/3/776/T6>

[32] ACOG: Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes 2016. Obstet Gynecol 2016;12:e39–e51.

http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2016/01000/Practice_Bulletin_No__160___Premature_Rupture_of.52.aspx<http://www.mdpcases.org/ob/articles/PROM.pdf>

[33] RCOG: Preterm Prelabour Rupture of Membranes (Green-top Guideline No. 44) 2010.

<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg44/>

[34] CDC: MMWR, Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease, 2010.

<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5910.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 <http://www.cebm.net/?o=1025>

https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

21.10.2016 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): IV, UM