



Antibiotika bei akuter Bronchitis?

Eine klinische Prüfung am Beispiel von Azithromycin

Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!

Alle Jahre wieder kommt die Saison der Erkältungskrankheiten. Als häufige Symptome werden Ihnen allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Schnupfen, Halsschmerzen, Husten und Fieber genannt. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um eher harmlose virale Infektionen, die innerhalb von 5–7 Tagen wieder ausheilen. Ähnliches gilt in den meisten Fällen auch für eine begleitende oder als einziger Ausdruck der Infektion auftretende akute Bronchitis, auch wenn hier etwa 2 Wochen bis zur spontanen Ausheilung vergehen. Die Therapie solcher Erkältungskrankheiten erfolgt im wesentlichen symptomatisch. Neben der teilweise notwendigen Behandlung von Fieber und Schmerzen mit z.B. Paracetamol, kommen u.a. abschwellende Nasentropfen, Lutschtabletten und Badzusätze zur Anwendung. Daneben existiert eine Reihe verschiedener Pharmaka zur Behandlung der akuten Bronchitis. Hierzu zählen im Rahmen der Selbstmedikation meist pflanzliche Expektorantien mit ätherischen Ölen (z.B. Gelomyrtol®), Mukolytika wie Ambroxol (Mucosolvan®) und Antitussiva wie Clobutinol (Silomat®). In vielen Fällen suchen Patienten mit akuter Bronchitis den Arzt auf und kommen dann mit einer Verordnung über Antibiotika in Ihre Apotheke. Überträgt man Zahlen aus den USA auf hiesige Verhältnisse, kann man von etwa 3–4 Millionen solcher Patienten pro Jahr ausgehen.

Die Anwendung von Antibiotika bei akuter Bronchitis

Der therapeutische Nutzen der Anwendung von Antibiotika bei akuter Bronchitis wird kontrovers diskutiert. Als wichtige Gegenargumente gelten:

1. wenig Evidenzen für den klinischen Vorteil (unklare Nutzen/Risiko-Relation),
2. Förderung der Resistenzentwicklung wegen der breiten Anwendung,
3. Unwirksamkeit gegenüber viralen Infektionen.

Diese Argumente sind nicht von der Hand zu weisen. Darüber hinaus müssen gerade heute auch die Kosten einer Antibiotikatherapie berücksichtigt werden. Dagegen weisen Befürworter der Antibiotikatherapie darauf hin, dass gerade bei bestimmten Patientengruppen (Senioren, Immungeschwächte, vorliegende andere Bronchialerkrankung) die Gabe von Antibiotika bakteriellen Infektionen vorbeuge, die unter Umständen für die Betroffenen lebensbedrohlich werden könnten (z.B. Pneumonie). Häufige Erreger solcher Sekundärinfektionen sind z.B. Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*)

oder *Haemophilus influenzae*. Als wichtiger Hinweis auf eine bakterielle Infektion gilt ein eitriges Sputum. Bisherige randomisierte kontrollierte klinische Studien zur Anwendung von Antibiotika bei akuter Bronchitis zeigen ein uneinheitliches Ergebnis. Untersucht wurden vor allem ältere Substanzen wie Doxycyclin, Erythromycin und Co-Trimoxazol, während zu Neuentwicklungen, wie z.B. den neueren Makroliden, kaum Daten vorliegen. Es wurde bisher auch nicht detailliert erfasst, ob die Antibiotika-Therapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Sinne einer verminderten Beeinträchtigung täglich wichtiger Aktivitäten der Patienten führt. In der Studie, über die ich Ihnen heute berichten möchte, wurde untersucht, ob das Makrolid Azithromycin bei Patienten mit akuter Bronchitis die Lebensqualität verbessern und die Ausheilung der Erkrankung beschleunigen kann (Evans et al., Lancet 2002;359:1648-54).

Das Makrolid Azithromycin

Azithromycin (Zithromax®) zählt zur neuen Generation der Makrolide, die mittlerweile eine vorrangige Stellung bei der Antibiotikatherapie in der ambulanten Versorgung einnehmen. Makrolide sind Produkte verschiedener Stämme von *Streptomyces erythreus*, die nach Isolierung z.T. partialsynthetisch derivatisiert werden. Sie entfalten ihre **bakteriostatische Wirkung** nach Penetration ins Zytoplasma der Bakterienzelle und Bindung an Proteine der 50S-Untereinheit von Ribosomen. Dadurch kommt es u.a. zu einer Behinderung der Kettenverlängerung bei der Synthese bakterieller Proteine. Erfasst werden vor allem **grampositive** Erreger. Hierbei sind insbesondere Streptokokken (*pyogenes*, *pneumoniae*), Clostridien (*perfringens*, *tetani*), *Listeria monocytogenes* sowie *Propionibacterium acnes* hochempfindlich. Die Wirkung gegenüber Staphylokokken ist variabel. Darüber hinaus wirken Makrolide auch gut gegen einige **gramnegative** Keime, vor allem gegen *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae* und *Bordetella pertussis*, sowie gegen Keime, vor allem gegen *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae* und *Bordetella pertussis*, sowie gegen **andere Erreger** wie *Chlamydia pneumoniae* und *Mycoplasma pneumoniae*. Damit erfassen Makrolide viele wichtige Erreger, die als Verursacher von Infektionen des Bronchialtraktes, wie Bronchitis oder Pneumonie, bekannt sind. Als vorteilhaft für Azithromycin gegenüber Erythromycin >>

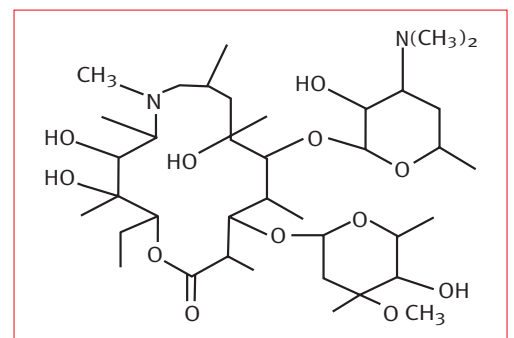


Abbildung 1: Struktur von Azithromycin

EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

kann vor allem die längere Halbwertszeit gewertet werden, die eine einmal tägliche Gabe ermöglicht. Darüber hinaus wirkt Azithromycin in-vitro besser gegen Haemophilus influenzae. Im Gegensatz dazu zeigt Azithromycin aber eine deutlich schwächere Wirksamkeit gegenüber Streptokokkus pneumoniae und wird wie Erythromycin nur unvollständig und mit großer Variabilität resorbiert (Bioverfügbarkeit etwa 35%).

„Quality of Life“ (QOL)

Dieser heute oft verwendete Anglizismus beschreibt Faktoren, die zu einem sinnvollen, erfüllten und glücklichen Leben beitragen. Im Hinblick auf die Wirkung von Arzneimitteln bedeutet dies im Wesentlichen, inwieweit die Symptomatik der entsprechenden Erkrankung gelindert wird, bzw. in welchem Ausmaß die Pharmakotherapie dem Patienten ermöglicht, ohne Beeinträchtigung seinen täglichen Tätigkeiten nachzugehen. Obwohl es sich um ein „weiches“ Beurteilungskriterium handelt, sollte der Wert einer solchen Arzneimittelwirkung nicht unterschätzt werden. So beruht z.B. der Einsatz von Digitalisglykosiden bei Herzinsuffizienz nicht auf einer Verringerung der Mortalität, sondern auf einer Verbesserung der Lebensqualität.

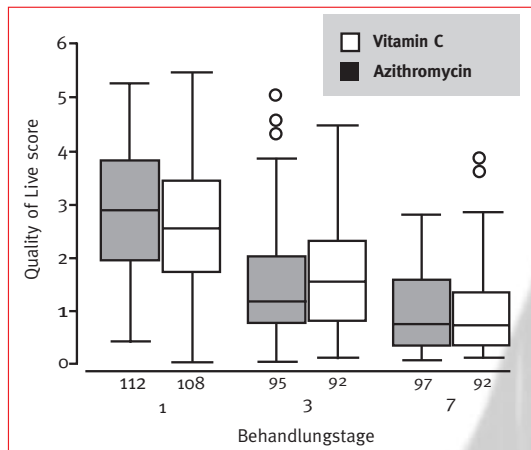


Abbildung 2: Veränderung des Lebensqualität-Punktwertes durch die Therapie. Nur am 3. Behandlungstag ergibt sich ein geringer Vorteil für Azithromycin ($P > 0.05$).

Wirkung von Azithromycin bei akuter Bronchitis

Patienten mit akuter Bronchitis ($n=189$) erhielten täglich für 5 Tage entweder 250 mg Azithromycin ($n=97$) oder 250 mg Vitamin C ($n=92$). Außerdem erhielten die Patienten einen Albuterol-Inhalator (Salbutamol-Analogen) und einen Dextromethorphansirup (Antitussivum). Das mittlere Alter betrug bei gleicher Geschlechterverteilung 44–47 Jahre (18–88 Jahre) und mehr als 60% der Patienten waren Schwarze. Sie litten zu Studienbeginn bereits seit 4–5 Tagen an Husten, hatten jedoch kein Fieber und nur jeder 6. Patient zeigte pfeifende Atemgeräusche. Die Studienteilnehmer wurden aufgefordert, zu Beginn der Studie und an den Tagen 1, 3 und 7, einen QOL-Erfassungsbogen auszufüllen. Der sich ergebende „quality of life score“ ist umso höher, je stärker die Lebensqualität eingeschränkt war. Außerdem wurde an jedem Tag die Zahl der Patienten festgehalten, die wieder zu ihren üblichen Tagesaktivitäten zurückgekehrt

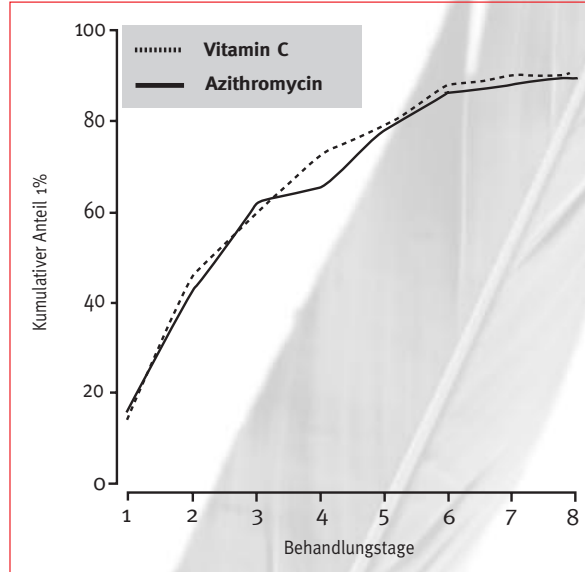


Abbildung 3: Kumulativ aufgetragene Anzahl der Patienten, die wieder zu ihren üblichen Tagesaktivitäten zurückgekehrt waren. Es zeigt sich kein Unterschied zwischen Azithromycin und Vitamin C.

waren. Betrachtet man die Auswertung der QOL-Bögen, zeigt sich ein geringer und nicht signifikanter Vorteil von Azithromycin nach 3 Tagen (Abb. 2), aber nicht mehr nach 7 Tagen. Der geringe Vorteil durch Azithromycin bleibt also nicht erhalten. Daher kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Azithromycin bei akuter Bronchitis nicht besser wirkt als Vitamin C. Diese Schlussfolgerung wird durch die Beobachtung unterstützt, dass Azithromycin keine raschere Wiedereingliederung in das tägliche Leben ermöglichte als Vitamin C. So stieg die Anzahl der Patienten, die wieder zu ihren üblichen Tagesaktivitäten zurückgekehrt waren, unter Azithromycin nicht schneller als unter Vitamin C (Abb. 3).

Streng genommen bedeutet dieses Ergebnis nicht direkt, dass Azithromycin bei akuter Bronchitis keine Wirkung aufweist, denn es wurde nicht gegen ein reines Placebo getestet. Allerdings weisen die Autoren der Studie darauf hin, dass keine Daten für eine günstige Wirkung von Vitamin C bei akuter Bronchitis vorliegen. Darüber hinaus sei Vitamin C einem reinen Placebo vorgezogen worden, weil sich die Mehrzahl der potentiellen Studienteilnehmer im Vorfeld der Studie gegen eine Teilnahme ausgesprochen hatte, falls die Placebogruppe nur eine reine „Zuckerpille“ erhalten sollte.

Fazit

Der Wert einer Antibiotikatherapie bei akuter Bronchitis bleibt weiter fraglich. Am Beispiel des neueren und heute häufig verwendeten Makrolids Azithromycin wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an 189 Patienten mit mittelgradiger akuter Bronchitis gezeigt, dass die Antibiotikatherapie den Lebensqualität-Punktwert und die Dauer der Erkrankung nicht anders beeinflusst als Vitamin C.

Herzlichst
Ihr



EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT