
Inhalt

20. Jahrgang
Heft 4/2004

A. Georgopoulos

Vorwort

A. Georgopoulos 1, A. Buxbaum 1,2

1 Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

2 Univ.-Klinik für Innere Medizin IV, Klin. Abt. für Pulmologie, AKH Wien

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. L.H. Block)

Josamycin - das bessere Makrolid?

Zusammenfassung

Einleitung

Pharmakokinetik

Antimikrobielle Aktivität

Klinischer Einsatz

Einsatz in der Pädiatrie

Einsatz in der Schwangerschaft

Verträglichkeit

[zurück zur Übersicht](#)



Vorwort

Die pharmazeutische Industrie hat ihre Forschungsaktivitäten im Bereich Infektiologie in den letzten Jahren stark eingeschränkt.

Waren von den Neueinführungen innovativer Moleküle der Jahre 1978 bis 1981 noch 12% antibiotische Substanzen, so liegt der Anteil zwischen 1982 bis 2002 nur noch bei 3%.

Die Verfügbarkeit neuer Moleküle in der Gruppe der Antibiotika nimmt sehr stark ab, im Gegenzug dazu nimmt die Zahl und die Gefährlichkeit von Krankheitserregern weltweit rapide zu.

Die Forderung nach einer gezielten Antibiotikatherapie mit dem jeweils wirksamsten Präparat ist daher doppelt zu stellen. Diese Forderung setzt aber voraus, auch länger im Markt eingeführte Antibiotika regelmäßig kritisch zu beleuchten, um den jeweiligen Stellenwert für eine gezielte Therapie neu definieren zu können.

Makrolid-Antibiotika erfreuen sich seit ihrer Einführung vor etwa 50 Jahren eines stetig steigenden Interesses. Eine Reihe von Besonderheiten macht diese Gruppe von Antibiotika besonders attraktiv. Breites Wirkspektrum im Gram-positiven Bereich, die besonders gute Gewerbegängigkeit wie auch eine geringe Nebenwirkungsrate zeichnen diese Gruppe aus. Berichte über zunehmende Resistenzprobleme, besonders bei Gram-positiven Kokken, müssen aber kritisch beleuchtet werden.

Die unterschiedlichen Molekülstruktur (14-gliedrige Makrolide wie z.B. Clarithromycin bzw. 15-gliedrige wie Azithromycin sind stärker betroffen als JOSAMYCIN - Josalid®, ein 16-gliedriges Makrolid) dürfte den entscheidenden Unterschied bezüglich der unterschiedlichen Resistenzmuster ausmachen.

Der vorliegende ANTIBIOTIKA MONITOR möchte der Frage nachgehen, welchen Stellenwert JOSAMYCIN - Josalid® in der Gruppe der Makrolide aktuell einnimmt.

*Univ.-Prof. Dr. A. Georgopoulos
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für
Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien*

[zurück zum Inhalt](#)

Josamycin - das bessere Makrolid?

A. Georgopoulos 1, A. Buxbaum 1,2

1 Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

2 Univ.-Klinik für Innere Medizin IV, Klin. Abt. für Pulmologie, AKH Wien

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. L.H. Block)

- **Schlüsselwörter**
 - **Zusammenfassung**
 - **Key-words**
 - **Summary**
 - **Einleitung**
 - **Pharmakokinetik**
 - **Antimikrobielle Aktivität**
 - **Klinischer Einsatz**
 - **Einsatz in der Pädiatrie**
 - **Einsatz in der Schwangerschaft**
 - **Verträglichkeit**
 - **Literatur**
-

Schlüsselwörter:

Atemwegsinfektionen, Josamycin, Streptokokken, Pneumokokken, Resistenzsituation

Zusammenfassung

Josamycin ist ein Antibiotikum aus der Makrolidgruppe und wird bei Infektionen der Atemwege, des HNO-Traktes, des Urogenitalbereiches, von Haut- und Weichteilen, im Dentalbereich und bei posttraumatischen und postoperativen Infektionen erfolgreich eingesetzt. Im Gegensatz

zu herkömmlichen Makroliden basiert die Struktur von Josamycin auf einem 16-gliedrigen Laktonring. Dieser Unterschied hat sich als klinisch relevant erwiesen. Ein häufig bei Streptokokken vorkommender Resistenzmechanismus ("M-Resistenz") beruht auf einer Efflux-Pumpe, die Makrolide kontinuierlich aus dem Zellinneren heraustransportiert. Dieser Resistenzmechanismus bewirkt eine Resistenz gegen Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin und Roxithromycin, ist aber gegen Josamycin wirkungslos. Außerdem kommt es durch Josamycin seltener zu einer Resistenzinduktion als durch andere Vertreter der Makrolidgruppe. Neue Daten zeigen auch eine hervorragende Wirkung gegen *Ureaplasma urealyticum* und *Mycoplasma hominis*.

Key-words:

Infection of the respiratory tract, josamycin, streptococci, pneumococci, resistance

Summary

Josamycin as an antibiotic substance of the macrolid group is used with great effect against infections of the respiratory tract, of the ear/nose/throat region, against urogenital, dermatological and abdominal diseases, in dentistry and against post-traumatic and postoperative infections. In comparison with traditional macrolids josamycin has a 16-limbed lacton-circle. This structural difference results in clinical relevance. Streptococci often manifest resistance mechanism (M-resistance) based on an efflux-pump which

transports continuously macrolids out of the cell. This resistance mechanism effects resistential reaction against erythromycin, clarithromycin, azithromycin and roxithromycin but not against josamycin. Furthermore resistance induction is not as often as in other substances of the macrolid group. Excellent effect against *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* could be demonstrated in recent studies.

Einleitung

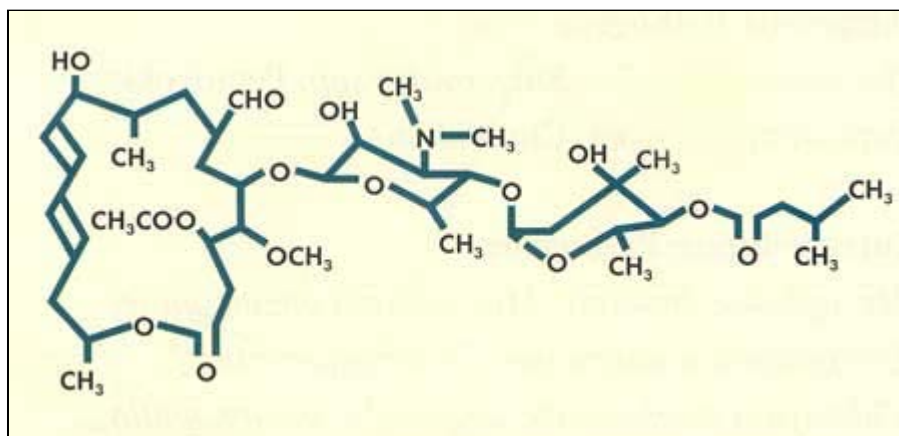
Josamycin ist ein oral verabreichbares Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide, isoliert aus dem Kulturmedium von *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus*.

Die zu der großen Gruppe der Makrolide gehörenden Antibiotika unterscheiden sich trotz der gemeinsamen makrozyklischen Laktonstruktur vielfach in ihrem molekularen Aufbau. Josamycin besitzt - im Gegensatz zu den anderen im Handel befindlichen Makroliden - einen 16-gliedrigen Laktoring und durch eine lineare Anordnung von Aminozyucker und Zucker, verestert mit einer aliphatischen Carbonsäure, eine sehr lange Seitenkette.

Ein klinisch besonders wichtiger Unterschied liegt im Aufbau des Laktoringes. Während Erythromycin, Clarithromycin und Roxithromycin einen 14-gliedrigen und Azithromycin einen 15-gliedrigen Laktoring besitzen, hat der Laktoring von Josamycin 16 Glieder. Ein überaus wichtiger Unterschied, denn dadurch sind Resistenzen, die auf einem Makrolid-Efflux-Mechanismus beruhen, gegen Josamycin unwirksam.

Es ist nicht überraschend, dass derartige strukturelle Charakteristika nicht nur die physikochemischen Eigenschaften, sondern auch das pharmakologische Verhalten beeinflussen (Abbildung 1) [1]. Es erscheint daher nötig, Josamycin als speziellen Vertreter der Gruppe der Makrolide differenzierter zu betrachten, um Besonderheiten bzw. Vorteile für die Therapie besser ausschöpfen zu können.

Abbildung 1: Chemische Struktur



Pharmakokinetik

Josamycin ist deutlich säurestabiler als Erythromycin und wird nach oraler Applikation im Gastrointestinaltrakt fast vollständig resorbiert, maximale Serumkonzentrationen können nach etwa einer Stunde nachgewiesen werden [2]. Nahrungsaufnahme verzögert zwar die

Resorption, maximale Konzentrationen werden in diesem Fall erst nach 2 Stunden gemessen. Signifikante Unterschiede der Spitzenkonzentrationen zwischen nüchternen und nicht nüchternen Probanden bestehen nicht. Gemessen wurden nach oraler Einzelgabe (nüchtern) von 1 g nach einer Stunde Plasmakonzentrationen von 2,4 bis 3 mcg/mL, nach Einzelgabe von 1,5 g nach 1,5 Stunden 3,5 bis 7,2 mcg/mL (Mittelwert 5 mcg/mL) [3, 4, 5]. Die Plasmaspiegel steigen während längerer Einnahme an und erreichen schließlich Steady-State-Bedingungen. Bei Tagesdosen von 1.500 mg werden nach 49 Stunden Serumkonzentrationen von 1,64 mcg/mL, bei 2.000 mg zum gleichen Zeitpunkt 2,3 mcg/mL erreicht [6].

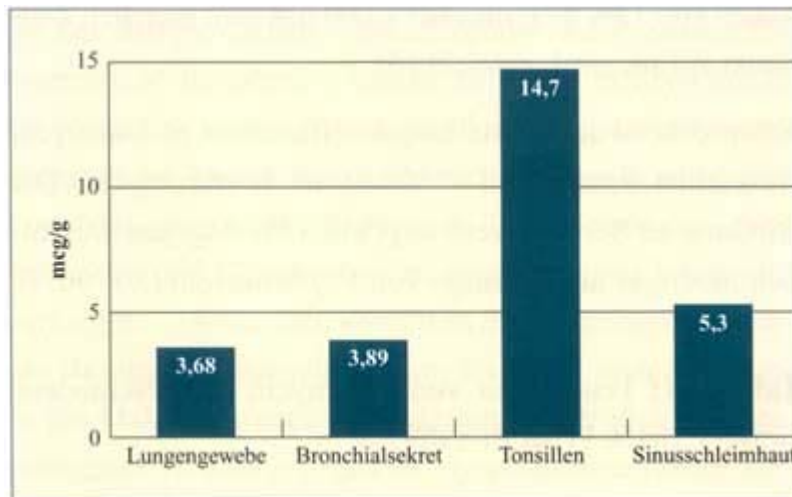
Entsprechend dem Verteilungskoeffizienten ist Josamycin wesentlich lipophiler (> 15fach) als Erythromycin. Die Bindung an Serumeiweiß liegt mit 15% dagegen wesentlich niedriger als diejenige von Erythromycin (80 - 90%).

Tabelle 1: Penetration von Josamycin in verschiedene Gewebe (nach Periti P., 1989)

	Penetration	Konzentrationsverhältnis Gewebe / Serum
Bronchialflüssigkeit	+	0,28 - 0,48
Röhrenknochen	+	0,8
Lunge	++	1,3 - 2,9
Mittelohr (Exsudat)	++	0,49 - 2,3
Kieferknochen	-	0,4
Speichel	-	0,4
Tränenflüssigkeit	-	0,8
Tonsillen	++	7 - 28
++ = ausgezeichnet + = gut		- = schlecht

Josamycin penetriert daher hervorragend ins Gewebe (Tabelle 1) [4]. Das errechnete Verteilungsvolumen beträgt cirka 300 L [3]. Die Gewebskonzentrationen liegen im Allgemeinen bei adäquater Dosierung über den für die Wirksamkeit nötigen Hemmkonzentrationen von 0,5 mcg/mL bei z.B. *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae* und *Neisseria meningitidis* bzw. über 2 mcg/mL bei *Staphylococcus aureus* und *Bacteroides fragilis* (Abbildung 2) [7, 8, 9]. Wie alle Makrolid-Antibiotika penetriert Josamycin auch sehr gut in den intrazellulären Raum, was für die Wirkung gegen in der Zelle gelegene Pathogene, wie Mykoplasmen, Chlamydien oder Legionellen, aber auch bei in Phagozyten eingeschlossenen Staphylokokken sehr wichtig ist.

Abbildung 2: Josamycin-Konzentrationen im Gewebe (nach Carlone N.A., 1982; Wildfeuer A., 1987)



Josamycin wird in der Leber metabolisiert und primär biliär eliminiert, weniger als 20% der eingenommenen Dosis gelangen unverändert in den Urin. 4 Metaboliten wurden identifiziert, nur der 15-hydroxylierte Metabolit ist antimikrobiell aktiv, allerdings in einem geringeren Ausmaß als die Muttersubstanz. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 0,9 - 2,0 Stunden [4, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Antimikrobielle Aktivität

Wie alle Makrolide wirkt Josamycin unabhängig von der Zellwandsynthese auch auf zellwandlose, nicht proliferierende Keime bakteriostatisch durch Blockierung der Peptidyltransferase in der Proteinbiosynthese infolge Bindung an die Fraktion 50S und 70S der Ribosomen der Zielbakterien. Dieser Vorgang behindert durch Interferenz mit der Fixierung des t-RNA-Aminosäurenkomplexes die Ablesung der messenger-RNS und so in Folge auch die Funktion der Ribosomen. Bei Konzentrationen über dem 2 - 4 fachen minimalen Hemmkonzentrationswert

(MHK) wirkt Josamycin auch bakterizid. Die Destabilisierung des Ribosomen-Peptidyl-tRNA-Komplexes wird dabei von der Größe des Makrolid-Moleküls beeinflusst.

Großmolekulare Makrolide mit einem 16-gliedrigen Laktoring, sowie Lincosamine oder Streptogramin B destabilisieren den Ribosomen-Peptidyl-tRNA-Komplex viel stärker als kleinere Moleküle. Aus diesem Grund kommt es durch Josamycin deutlich seltener zu einer Resistenzinduktion als durch andere Vertreter der Makrolide (Tabelle 2) [17].

Tabelle 2: *In-vitro*-Keimspektrum von Josamycin

***In-vitro*-Keimspektrum von Josamycin**

Gram-positive aerobe Pathogene

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*,
Staphylococcus citreus, *Streptococcus pneumoniae*,
Streptococcus pyogenes, *Corynebacterium
diphtheriae*
Listeria monocytogenes

Gram-negative aerobe Pathogene

Bordetella pertussis, *Haemophilus influenzae*,
Neisseria meningitidis, *Neisseria gonorrhoeae*,

Treponema pallidum

Anaerobe Pathogene

Bacteroides fragilis, *Bacteroides spp*, Peptokokken,
Peptostreptokokken, Clostridien

Intrazelluläre Pathogene

Mycoplasma hominis, *Mycoplasma pneumoniae*,
Ureaplasma urealyticum, *Chlamydia psittaci*,
Chlamydia trachomatis, *Legionella pneumophila*,
Rickettsiaceae

Streptokokken

Seit einigen Jahren steigt die Resistenz von Streptokokken gegen Makrolide weltweit an. Österreich und Deutschland sind zwar noch nicht in dem Ausmaß wie andere Staaten (USA, Südeuropa, Japan etc.) betroffen, es zeigt sich aber dennoch eine stetig steigende Tendenz (Abbildungen 3, 4). Allerdings sind nicht alle Makrolide gleichmäßig betroffen - durch die 16-gliedrige Struktur des Laktoringes gelten diese Daten nicht für Josamycin (Abbildung 5, 6, 7) [18, 19, 20, 21].

Abbildung 3: Anstieg der Resistenzen gegen Erythromycin bei Pneumokokken in Linz (nach Jeeblean C. et al., 2001)

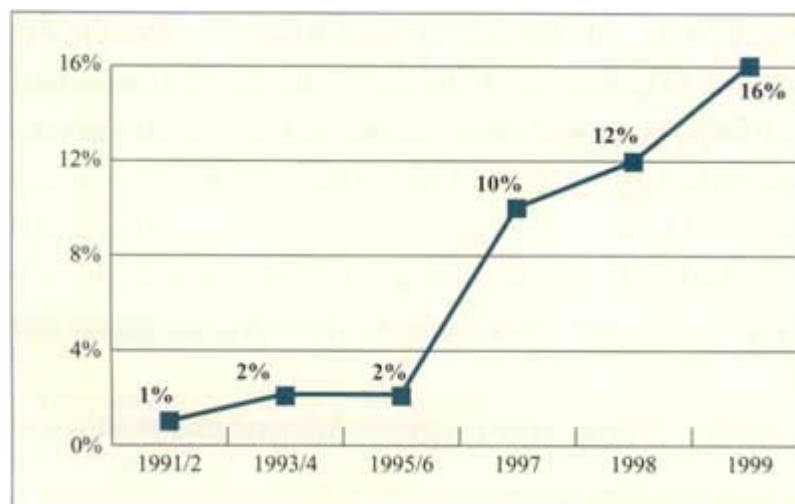


Abbildung 4: Anstieg der Makrolid-Resistenzen bei *Streptococcus pyogenes* in Deutschland (nach Sauer mann R. et al., 2003)

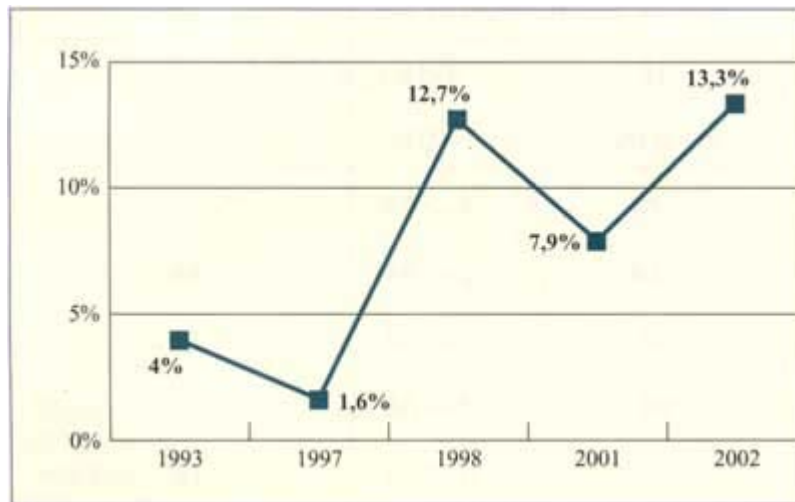


Abbildung 5: Anstieg resistenter Pneumokokken, Vergleich 1996 - 2002 (nach Buxbaum A., 2004, Georgopoulos A., 2004)

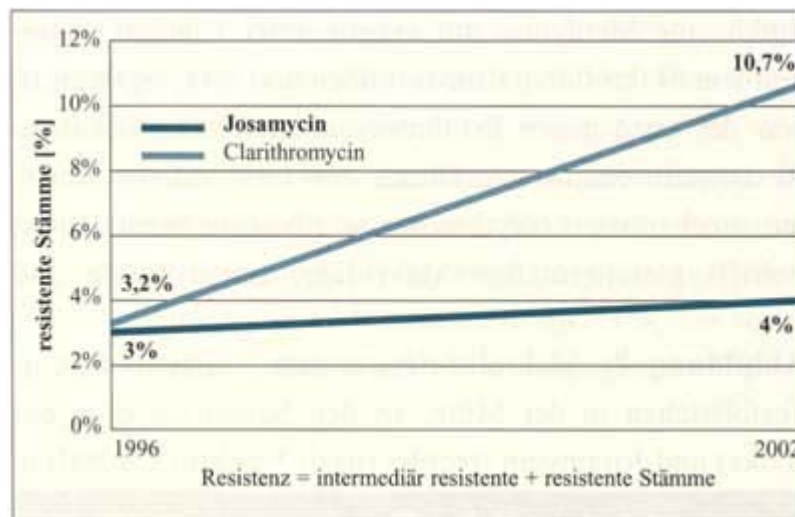


Abbildung 6: Aktivität gegen Streptococcus pyogenes, 540 Isolate (Bayern 1999 - 2000) (nach Sauermann R., 2003)

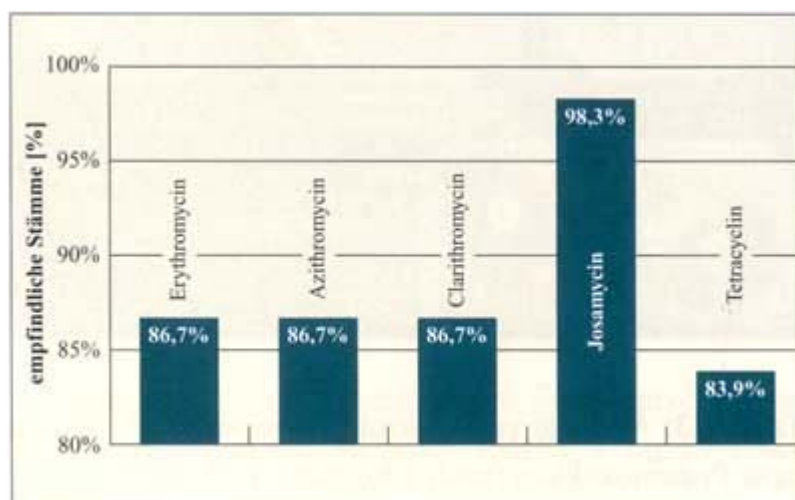
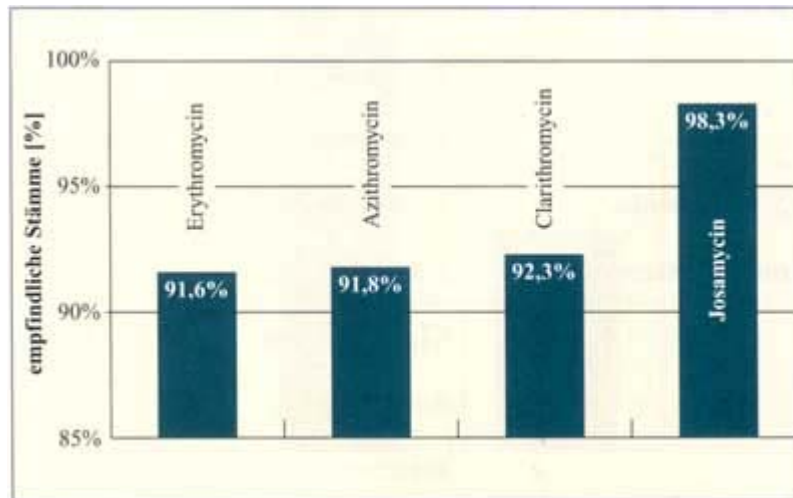


Abbildung 7: Aktivität gegen Pneumokokken, 598 Isolate (Österreich 1999 - 2001) (nach Jeeblean C., 2002)



Makrolide, wie auch Lincosamine und Streptogramine, wirken durch Behinderung der Proteinsynthese an bakteriellen Ribosomen. Eine Ribosomen-Alteration durch eine Methylase mit verminderter Bindungsfähigkeit von Makroliden, Lincosaminen und Streptograminen war der erste gegen Erythromycin gerichtete, bekannte Resistenzmechanismus. Dieser *erm*-Gen-codierte Resistenzmechanismus (erythromycine ribosome methylation) betrifft gleichermaßen Makrolide, Lincosamide und Streptogramin B ("MLS_B-Resistenz"). Daher sollte bei diesem Typ die alleinige Testung von Erythromycin ausreichend Auskunft über die zu erwartende Wirksamkeit der gesamten Makrolid-Gruppe geben. Das gilt jedoch nur mit Einschränkungen, denn manche Erreger tragen induzierbare MLS_{Bi}-Resistenzen, die zwar im Genotyp vorhanden, jedoch im Phänotyp noch nicht ausgeprägt sind. Da Josamycin wesentlich seltener Resistenzen induziert als herkömmliche Makrolide, sind diese Pathogene, obwohl sie eine *erm*-Gen-codierte MLS_{Bi}-Resistenz besitzen, empfindlich gegen Josamycin. Kommen diese Erreger mit MLS_{Bi}-Resistenz in Kontakt mit herkömmlichen Makroliden, wie Erythromycin, dann wird der Resistenzmechanismus induziert und der resistente Phänotyp ausgebildet (MLS_{Bc}). Gegen diese Erreger ist dann auch Josamycin unwirksam (Abbildung 8) [22].

Abbildung 8: Makrolid-Resistenzen - Erythromycin-Testblättchen in der Mitte, an den Seiten Clindamycin (links) und Josamycin (rechts) (nach Jeeblean C., 2001)



Ein weiterer Resistenzmechanismus ("M-Resistenz") gegen Makrolide beruht auf einer Efflux-Pumpe, die das Makrolid kontinuierlich aus dem Zellinneren transportiert [23, 24]. Dieser *mef*-Gen-codierte Resistenzmechanismus (macrolide efflux) betrifft nur Makrolide und unter ihnen nur die 14- und 15-gliedrigen, nicht aber die 16-gliedrigen Makrolide, wie Josamycin. Diese Stämme erscheinen daher bei *In-vitro*-Tests immer Erythromycin-resistent und zeigen eine Kreuzresistenz gegen Clarithromycin, Azithromycin und Roxithromycin. Daher gibt die alleinige Testung von Erythromycin hier keine ausreichende Auskunft über eine Resistenz gegen Josamycin, denn auch bei Unempfindlichkeit gegen Erythromycin wirkt Josamycin bei M-Resistenzen.

Bei *Streptococcus pneumoniae* existieren noch andere Resistenzmechanismen gegen Makrolide, wie Esterasen, Phosphorylasen und Mutationen in den ribosomalen Proteinen L4 und L22 bzw. in der ribosomalen 23S rRNA, die aber wesentlich seltener sind [25].

Infolge seiner Sonderstellung wirkt Josamycin daher bei einem nicht unbeträchtlichen Teil jener Streptokokken, bei denen andere Makrolide unwirksam sind (Tabelle 3) [26]. Der Unterschied zwischen Josamycin und den anderen, herkömmlichen Makroliden ist von der Inzidenz der einzelnen Resistenzmechanismen abhängig. Je höher der Anteil der *mef*-Gen-codierten M-Resistenz liegt, desto besser wirkt Josamycin, auch wenn andere Makrolide versagen. Die Häufigkeit der Resistenzmechanismen wird unterschiedlich angegeben und scheint geographischen Einflüssen zu unterliegen. In einer rezenten Publikation aus Österreich wird bei Erythromycin-resistenten *Streptococcus pyogenes*-Stämmen der Anteil von M-Resistenzen mit 71%, bei resistenten Pneumokokken mit 34% angegeben (Tabelle 4, 5) [18,22].

Tabelle 3: Aktivität von Makroliden gegen Erythromycin-resistente *Streptococcus pyogenes*-Stämme und multiresistente Pneumokokken (nach Klugmann K.P., 1998)

Pathogen (n)	Makrolid	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	Bereich	Laktonring-Glieder
S. pyogenes, Erythromycin-resistent (40)	Erythromycin	4	8	2 - 8	14
	Roxithromycin	8	8	4 - 8	14
	Clarithromycin	16	32	16 - 32	14

	Azithromycin	16	16	4 - 16	15
	Josamycin	< 0,06	< 0,06	< 0,06	16
S. pneumoniae, multiresistent (40)	Erythromycin	8	> 64	4 - > 64	14
	Roxithromycin	16	> 64	2 - > 64	14
	Clarithromycin	4	32	2 - > 64	14
	Azithromycin	32	64	2 - > 64	15
	Josamycin	0,5	2	0,12 - 4	16

Tabelle 4: Inzidenz der Resistenzmechanismen von Streptokokken - Erythromycin-resistente Streptokokken in Österreich 1999/2000 (nach Jeeblean C., 2001)

Pathogen	<i>erm</i> *	<i>mef</i>	Kombination	andere
<i>S. pyogenes</i>				
<i>S. agalactica</i>	27%	71%	2%	
<i>S. pneumoniae</i>	85%	15%		
Vergrünende <i>S.</i>	66%	34%		
	36%	48%		16%
* <i>erm</i> + <i>ermTR</i>				

Tabelle 5: MHK - Grenzwerte für *Streptococcus pneumoniae* (nach Jeeblean C., 2002)

	empfindlich	intermediär-empfindlich	resistent
Erythromycin	≤ 0,25	0,5	≥ 1
Roxithromycin	≤ 1	-	> 4
Clarithromycin	≤ 0,25	0,5	≥ 1
Azithromycin	≤ 0,5	1	≥ 2
Josamycin	≤ 2	-	> 8
* Grenzwerte des Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie			
**NCCLS - Grenzwerte 01 / 2001			

Staphylokokken

Wie bei anderen Pathogenen zeigt die Resistenzrate gegen Makrolide auch bei Staphylokokken steigende Tendenz. Dem 16-gliedrigen Josamycin kommt auch hier eine Sonderstellung zu. Laut Untersuchungen scheint Josamycin den 14- und 15-gliedrigen Makroliden in der *In-vitro*-Wirksamkeit gegen Erythromycin-resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme überlegen zu sein (Abbildung 9, 10) [27, 28]. Nach Gabe von Josamycin bleibt auch ein deutlicher postantibiotischer Effekt gegen intraleukozytäre *Staphylococcus aureus* bestehen [29].

Abbildung 9: Empfindlichkeit von Erythromycin-resistenten *Staph. aureus*-Stämmen (MHK 4 mg/L) (nach Georgopoulos M., 1993)

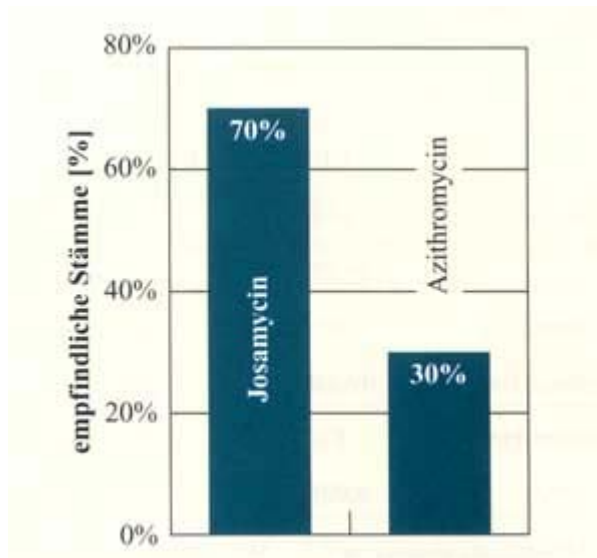
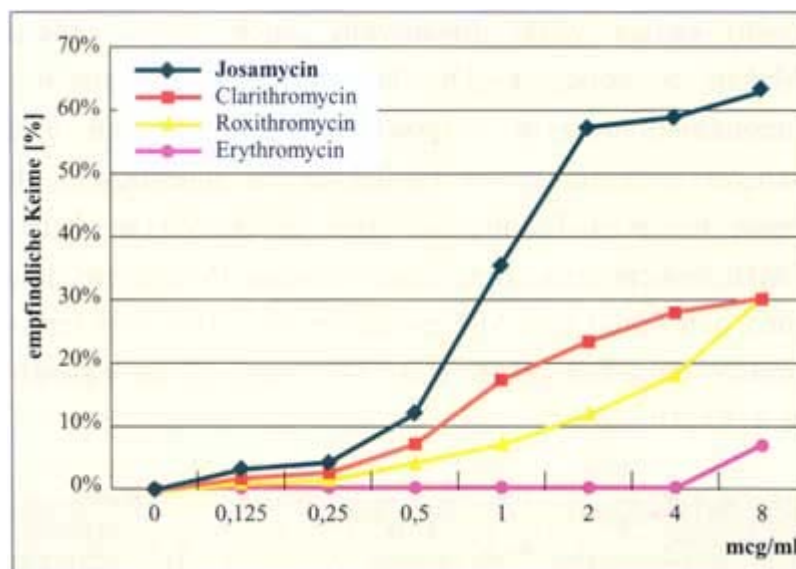


Abbildung 10: *In-vitro*-Aktivität gegen Erythromycin-resistente *Staphylokokken* (MHK 4 mcg/ml) (nach Georgopoulos A., 1993)



Intrazelluläre Pathogene

Infolge seiner guten Penetrationsfähigkeit in das Zielgewebe und in den Intrazellularraum wirkt Josamycin auch sehr gut gegen intrazelluläre Pathogene, wie *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* und Legionellen. Die zur antimikrobiellen Wirksamkeit notwendigen Konzentrationen werden von Josamycin problemlos erreicht (Tabelle 6a, 6b) [30, 31]. Die Wirksamkeit gegen *Mycoplasma pneumoniae* entspricht laut Vergleichsstudien zumindest derjenigen von Erythromycin [16, 32, 33]. Gegen *Ureaplasma urealyticum* ist Josamycin deutlich wirksamer als Roxithromycin oder Azithromycin, insbesondere bei kombinierten Infektionen durch *Ureaplasma urealyticum* und *Mycoplasma hominis* (Tabelle 7) [34].

Tabelle 6a: Empfindlichkeit von 137 *Mycoplasma pneumoniae*-Isolaten gegen Josamycin (nach Suzuki K.,

Anzahl empfindlicher Isolate	MHK (mcg/ml)	% empfindlicher Isolate
2	0,0031	1,5%
25	0,0061	18,2%
76	0,0122	55,5%
34	0,024	24,8%
137	Summe	100%

Tabelle 6b: Empfindlichkeit von 36 Legionella-Stämmen gegen Makrolide (nach Bornstein N., 1985)

Makrolid	MHK
Josamycin	0,06 - 0,25 mcg/ml
Erythromycin	0,12 - 0,5 mcg/ml
Spiramycin	1,0 - 5,0 mcg/ml

Tabelle 7: *In-vitro*-Empfindlichkeit von *Ureaplasma urealyticum* und *Mycoplasma hominis* gegen Makrolide (nach Huang C., 2003)

	empfindlich		intermediär empfindlich		resistent	
	UU	UU + MH	UU	UU + MH	UU	UU + MH
Josamycin	145 96,67%	30 71,43%	3 2,00%	0 0%	2 1,33%	12 28,57%
Roxithromycin	59 39,33%	4 9,5%	64 42,67%	2 4,76%	27 18,00%	35 85,72%
Azithromycin	12 8,00%	0 0%	112 74,67%	4 9,52%	25 17,33%	38 90,48%

UU = *Ureaplasma urealyticum* MH = *Mycoplasma hominis*

Klinischer Einsatz

Josamycin wurde im Rahmen von Studien an über 35.000 Patienten verabreicht. In erster Linie handelt es sich dabei um Studien über Infektionen der oberen und unteren Atemwege und des HNO-Traktes. Die klinischen Behandlungserfolge betragen durchschnittlich etwa 97%. Aufgrund der hohen Erfolgsraten ist Josamycin ein Antibiotikum der ersten Wahl bei HNO- und Atemwegsinfekten und eignet sich zur empirischen Therapie, das heißt ohne vorherige Bestimmung des Pathogens. Infolge der im Vergleich mit herkömmlichen Makroliden überlegenen Wirksamkeit gegen

Streptokokken ist Josamycin vor allem bei Tonsillitis bzw. Pharyngitis ein idealer Ersatz für Penicillin-Antibiotika.

Durch seine gute Wirksamkeit gegen Staphylokokken kann Josamycin auch erfolgreich gegen Infektionen von Haut und Weichteilen sowie bei schwereren Formen von Akne eingesetzt werden. Die gute Penetration macht Josamycin, vor allem bei Patienten mit Betalaktam-Allergien, auch zu einem geeigneten Antibiotikum bei dentalen Eingriffen.

Josamycin wurde in verschiedenen klinischen Studien bei Infektionen der unteren und oberen Atemwege, des HNO-Traktes, bei Haut- und Weichteilinfekten, sowie bei urologischen Indikationen erfolgreich eingesetzt.

Atemwegsinfektionen

Josamycin erwies sich in verschiedenen Studien bei Atemwegsinfektionen als sehr wirkungsvoll. Bei Infektionen der oberen Atemwege, im Pharynx- und Tonsillen-Bereich sind die hohen Erfolgsraten (zwischen 96,3% und 97,8%) zu einem hohen Grad auf die verlässlichere

Wirksamkeit gegen Streptokokken zurückzuführen (Tabelle 8) [35]. Josamycin wurde auch erfolgreich bei akuten Exazerbationen von chronischen Bronchitiden eingesetzt. Die klinische Erfolgsrate der 14-tägigen Therapie lag im Durchschnitt bei 95,2% - bei Patienten unter 65 Lebensjahren bei 96,3% und bei über 65-Jährigen bei 93,3% (Tabelle 9) [36].

Unter der Therapie mit Josamycin konnte in 95,2% der Fälle eine Eradikation des Pathogens erreicht werden (Tabelle 10). Auch die Symptome der chronischen Bronchitis wurden durch die Behandlung signifikant gebessert (Abbildung 11).

Tabelle 8: Klinische Wirksamkeit von Josamycin bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege (nach Osono T., 1979)

Diagnose	Anzahl Patienten	Erfolgsrate
Laryngopharyngitis	1.481	97,8%
Pharyngitis	934	96,3%
Laryngitis	167	96,4%
Tonsillitis	2.656	97,7%
Obere Atemwegsinfekte	2.068	97,8%
Angina	157	93,0%
Bronchitis	4.946	96,5%
Pneumonie	668	94,5%
Bronchopneumonie	482	95,4%
Mykoplasmenpneumonie	89	96,6%

Tabelle 9: Klinische Wirksamkeit von Josamycin (1.500 mg/Tag) bei akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis (nach Frascini F., 1990)

	Patienten alle n = 42	Patienten < 65a n = 27	Patienten ≥ 65a n = 15
Heilung			
Besserung	76,2%	85,2%	60,0%
Kein	19,0%	11,1%	33,3%

Erfolg	4,8%	3,7%	6,7%
Klinischer Erfolg	95,2%	96,3%	93,3%

Tabelle 10: Eradikation der Erreger durch 14-tägige Therapie mit Josamycin bzw. Clarithromycin bei akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis (nach Fraschini F., 1990)

	Josamycin	Clarithromycin
Anzahl Patienten	n = 42	n = 39
Eradikation	95,2%	94,9%
Erregerpersistenz	4,8%	5,1%

Abbildung 11: Besserung der Symptome bei akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis durch Josamycin (1.500 mg/d) (nach Franschini F., 1990)

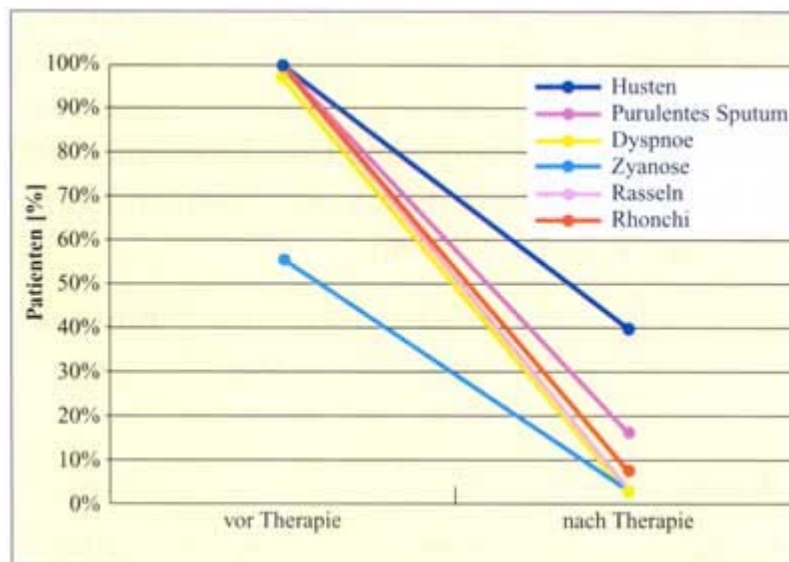


Tabelle 11: Klinische Wirksamkeit von Josamycin bei unterschiedlichen bronchopulmonalen Infekten (n=6.033) (nach Lozano R., 1991)

	Pneumonie	Atypische Pneumonie	Akute Bronchitis	Chronische Bronchitis
Anzahl Patienten				
Anzahl Patienten (%)	834 (14%)	468 (8%)	2.638 (44%)	2.093 (35%)
Heilung	84,8%	84,6%	81,5%	30,3%
Besserung	12,9%	12,9%	16,5%	66,0%
	2,3%	2,5%	2,0%	3,7%

Kein Erfolg Klinischer Erfolg	97,7%	97,5%	98,0%	96,3%
---	--------------	--------------	--------------	--------------

Tabelle 12: Klinische Wirksamkeit von Josamycin bei Infektionen des HNO-Bereiches (nach Osono T., 1979)

Diagnose	Anzahl Patienten	Erfolgsrate
Sinusitis		
Sinusitis maxillaris	621	92,1%
Otitis media	34	100,0%
Otitis externa	953	92,2%
Furunculosis des äußeren Gehörganges	127	96,9%
	191	97,4%

Ein ähnlich gutes Ergebnis konnte bei der Behandlung von 6.033 ambulanten Patienten mit verschiedenen Atemwegsinfekten erzielt werden. Die klinische Erfolgsrate von Josamycin lag je nach Art des bronchopulmonalen Infektes zwischen 98,0% und 96,3% (Tabelle 11) [37]. Durch die breite Wirkung gegen atypische Erreger von Atemwegsinfektionen ist Josamycin ohnehin ein Mittel der ersten Wahl gegen Infektionen mit Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen.

HNO-Trakt-Infektionen

Der Einsatz von Josamycin bei Infektionen im Hals-Nasen-Ohrenbereich wurde bei fast 2.000 Patienten in klinischen Studien dokumentiert. Die klinischen Erfolgsraten lagen zwischen 92,1% und 100,0%. Der gute Erfolg bei Infektionen des äußeren Gehörganges ist wahrscheinlich auf die überlegene Wirksamkeit gegen Staphylokokken zurückzuführen (Tabelle 12) [35].

Haut- und Weichteil-Infektionen

Durch seine überlegene Wirksamkeit gegen Staphylokokken, die höhere Unempfindlichkeit gegen Resistenzmechanismen von Streptokokken und seine gute Penetrationsfähigkeit kann Josamycin auch erfolgreich gegen Infektionen im Haut- und Weichteilbereich eingesetzt werden (Tabelle 13) [35]. Vor allem bei Allergien gegen Penicilline bzw. Cephalosporine ist Josamycin eine wirksame Alternative zu den Betalaktam-Antibiotika. Darüber hinaus ist Josamycin hochwirksam gegen *Propionibacterium acnes* und kann auch daher effizient zur Therapie von Akne eingesetzt werden (Tabelle 14) [38].

Tabelle 13: Klinische Wirksamkeit von Josamycin bei Infektionen von Haut- und Weichteilen (nach Osono T., 1979)

Diagnose	Anzahl Patienten	Erfolgsrate
Pyodermie	47	95,7%
Folikulitis	94	95,7%
Akne		

Furunkel	359	95,0%
Karbunkel	653	97,9%
Flurunkulosis	73	97,3%
Suppuratives	141	94,3%
Atherom	130	96,2%
Panaritium	189	95,8%
Phlegmone	121	95,0%
Abszess	23	100,0%

Tabelle 14: *In-vitro*-Aktivität von Makroliden gegen *Propionibacterium acnes* (nach Yamaji E., 1997)

	Josamycin	Erythromycin	Roxithromycin
MHK 50	0,05 mcg/ml	0,1 mcg/ml	0,1 mcg/ml
MHK 90	0,1 mcg/ml	0,1 mcg/ml	0,2 mcg/ml

Infektionen im Urogenitalbereich

Bei urogenitalen Infektionen ist die hohe klinische Erfolgsrate großteils auf die gute Wirksamkeit gegen intrazelluläre Pathogene bzw. auf die überlegene Wirksamkeit gegen *Ureaplasma urealyticum* und *Mycoplasma hominis* zurückzuführen. Wie eine rezente Studie zeigt, ist Josamycin eines der wirksamsten Antibiotika bei NGU (non-gonococcal Urethritis). *Ureaplasma urealyticum* sind zu 96,67% empfindlich, auch bei Kombinationsinfektionen von *Ureaplasma urealyticum* plus *Mycoplasma hominis* sprechen 71,43% der Pathogene auf Josamycin an (Tabelle 15, 16). Im Gegensatz zu den anderen Makroliden hat die Resistenz gegen Josamycin in den letzten Jahren nicht zugenommen, Josamycin sollte daher bei Mykoplasmeninfektionen im Urogenitaltrakt als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden [35, 39].

Tabelle 15: Wirksamkeit von verschiedenen Antibiotika gegen *Ureaplasma urealyticum* und Kombinationsinfektionen von *Ureaplasma urealyticum* plus *Mycoplasma hominis* (nach Huang C., 2003)

Josamycin	>	Doxycyclin	>	Minocyclin	
		>	Sparfloxacin	>	Roxithromycin
		>	Ofloxazin	>	Azithromycin

Tabelle 16: Klinische Wirksamkeit von Josamycin bei Infektionen im Urogenitalbereich (nach Osono T., 1979)

Diagnose	Anzahl Patienten	Erfolgsrate
Urethritis	30	90,0%
Zystitis	168	96,4%
Epididymitis	3	100,0%

Infektionen im Dentalbereich

Josamycin dringt sehr gut in das Zahngewebe bzw. dessen Umgebung vor. In Zahngranulomen wurden nach Einnahme von nur 600 mg Josamycin Konzentrationen von 2,39 mcg/ml, also über der MHK der entsprechenden Pathogene gefunden [40]. Die klinischen Erfolgsraten zeigen, dass Josamycin bei Infektionen im Zahnbereich erwartungsgemäß sehr effektiv ist. In einer doppelblinden Studie wurde die Eradikationsrate bei odontogenen Infekten für Josamycin mit 97,4% angegeben (Tabelle 17) [41,35].

Tabelle 17: Klinische Wirksamkeit von Josamycin bei Infektionen im Dentalbereich (nach Osono T., 1979)

Diagnose	Anzahl Patienten	Erfolgsrate
Peridontitis	858	97,7%
Alveolitis	174	96,6%
Pericoronitis	605	96,9%
Sinusitis maxillaris	34	100,0%
Gnathitis	108	90,7%
Alveolarabszess	468	99,4%

Posttraumatische und postoperative Infektionen

Durch das breite Spektrum, die gute Staphylokokken-Wirksamkeit und die geringere Inzidenz von Resistenzen bei Streptokokken kann Josamycin auch sehr erfolgreich bei posttraumatischen und postoperativen Infektionen eingesetzt werden (Tabelle 18) [35].

Tabelle 18: Klinische Wirksamkeit von Josamycin bei posttraumatischen und postoperativen Infektionen (nach Osono T., 1979)

Diagnose	Anzahl Patienten	Erfolgsrate
Postoperative Infekte	727	97,4%
Infekte nach Verbrennungen	126	98,0%
Wundinfektionen	300	98,0%

Einsatz in der Pädiatrie

In der Pädiatrie wurde Josamycin vor allem bei Infektionen der Atemwege und des HNO-Bereiches erfolgreich geprüft. In den einzelnen Indikationen sind die klinischen Erfolgsraten von 2 großen multizentrischen Studien mit insgesamt fast 3.800 Patienten vergleichbar und bewegen sich zwischen 90,0% und 100,0% (Tabelle 19, 20; Abbildung 12, 13) [14,42]. Josamycin erwies sich im Rahmen dieser Studien sowohl bei Infekten der unteren als auch der oberen Atemwege bzw. des HNO-Traktes als sehr wirksam, bei Scharlach war die Anwendung in beiden Studien ein jeweils 100%iger Erfolg.

Tabelle 19: Klinische Wirksamkeit von Josamycin (Multizenterstudie, 1.908 Kinder Ø 5,27 Jahre) (nach PriviteraG., 1984)

Infektion	Patientenzahl	klinischer
-----------	---------------	------------

		Erfolg
Pharyngitis, Tonsillitis	1.158	97,2%
Otitis media, Sinusitis	193	96,4%
Bronchitis	328	96,3%
Pneumonie	37	97,3%
Pertussis	104	96,2%
Scharlach	19	100,0%
Dentale Infekte	27	98,3%
Haut-, Weichteilinfekte	14	100,0%

Tabelle 20: Klinische Wirksamkeit von Josamycin (Multizenterstudie, 1.887 Kinder Ø 4,3 Jahre) (nach Waßmer B., 1985)

Infektion	Patientenzahl	klinischer Erfolg
Otitis	813	93,97%
Bronchitis	340	93,24%
Tonsillitis	254	96,85%
Pneumonie	114	95,61%
Sinusitis	114	98,25%
Pertussis	113	94,69%
Scharlach	11	100,00%
Sonstige	128	90,63%

Abbildung 12: Klinische Wirksamkeit von Josamycin in einer Multizenterstudie an 1.908 pädiatrischen Patienten (nach Privitera G., 1984)

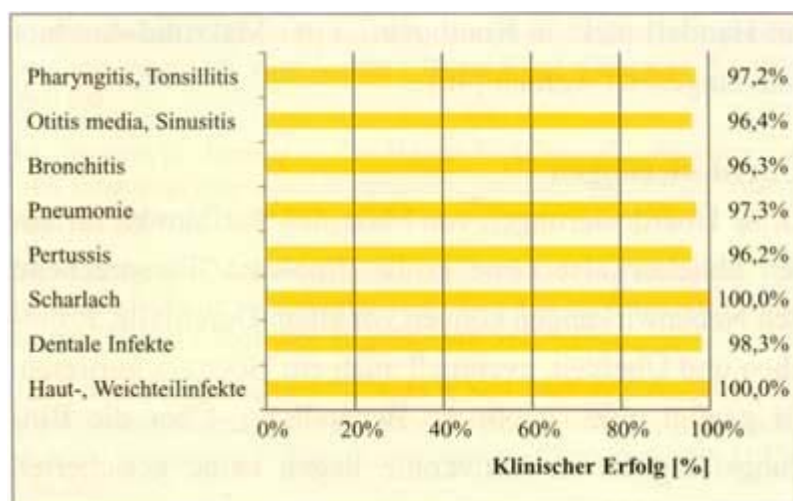
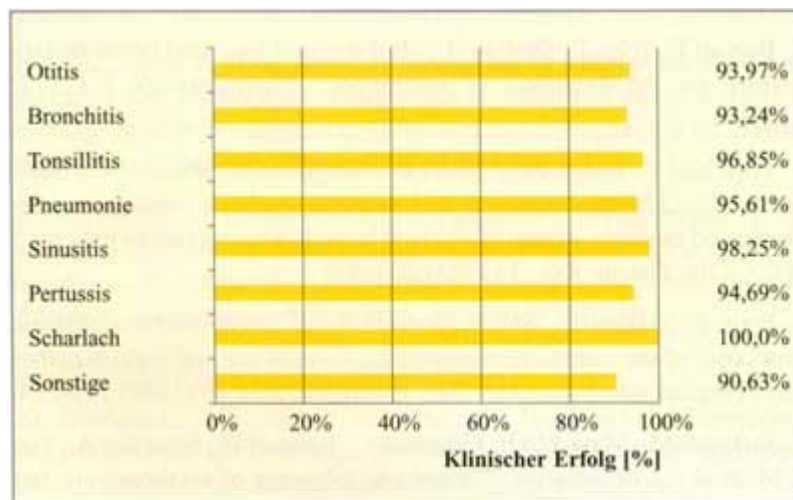


Abbildung 13: Klinische Wirksamkeit von Josamycin in einer Multizenterstudie an 1.887 pädiatrischen Patienten (nach Waßmer B., 1985)



In kleineren Studien an 241 bzw. 78 Kindern war der Einsatz von Josamycin bei Atemwegsinfekten und Infektionen des HNO-Bereiches ebenfalls sehr effizient. Die Erfolgsraten lagen in diesen Studien zwischen 93% und 98,4%, als Erreger konnten Streptokokken, Staphylokokken, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, Mykoplasmen und Chlamydien identifiziert werden [43,44].

Auch in einer rezenten Studie an 223 auswertbaren pädiatrischen Patienten mit Tonsillitis war die Wirkung von Josamycin derjenigen von Penicillin-Antibiotika durchwegs vergleichbar [45].

Bei dentalen Infekten und Infektionen von Haut- und Weichteilen sind die Patientenzahlen geringer, die Erfolgsraten (98,3%-100%) sprechen aber für sich [35].

Einsatz in der Schwangerschaft

Josamycin wird in verschiedenen europäischen Staaten als Mittel der Wahl zur Therapie der Toxoplasmose bei Schwangeren empfohlen. Die Dosierung beträgt dabei 3-mal 1 g/Tag über 10 Tage. Nach je einer Pause von 10 Tagen sind eine zweite und dritte Therapiefolge anzuschließen. Im langjährigen Einsatz bei Graviden wurde Josamycin bisher ohne nachteilige Wirkungen eingesetzt, auch in Tierversuchen wurden in höchsten Dosen bis heute keine teratogenen Effekte nachgewiesen. Prinzipiell sollte das Antibiotikum dennoch zur Vorsicht im ersten Trimenon nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden [46]. Josamycin in einer Tagesdosis von 1,5 g hat sich auch als sehr effektiv zur Behandlung von Chlamydien-Infektionen von Schwangeren erwiesen [47].

Verträglichkeit

Die Klasse der Makrolid-Antibiotika zeichnet sich generell durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Das gilt auch für Josamycin. Bei Erfassung der Daten von 27.090 im Rahmen von Studien behandelten Patienten wurden Nebenwirkungen bei 4,91% der Teilnehmer registriert (Abbildung 14) [35]. Bei einer etwas kleineren Studie an 1.887 Kindern (04,3 Jahre) kam es in 8,6% der Fälle zu größtenteils problemlosen,

unerwünschten

Ereignissen, das Absetzen der Medikation war aber nur in 1,32% erforderlich (Abbildung 15) [42]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Tenesmen, Magenschmerzen, pelzige Zunge, Soor, ...). Wesentlich seltener sieht man allergische Reaktionen. Neurologische Störungen (Schwindel, Kopfschmerzen) kommen nur vereinzelt vor. Eventuell kann bei Früh- und Neugeborenen bzw. bei längerfristiger Einnahme von Josamycin ein reversibler Anstieg der Leberenzyme oder eine Cholestase registriert werden [46].

Abbildung 14: Unerwünschte Wirkungen von Josamycin (27.090 behandelte Patienten) (nach Osono T., 1979)

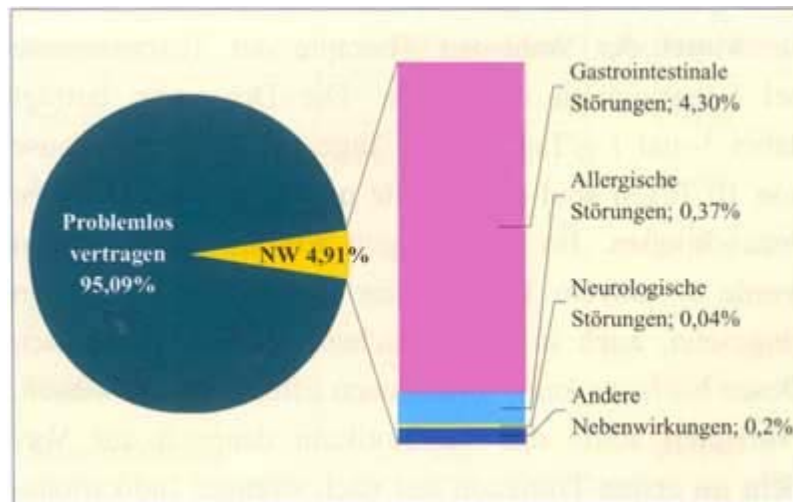
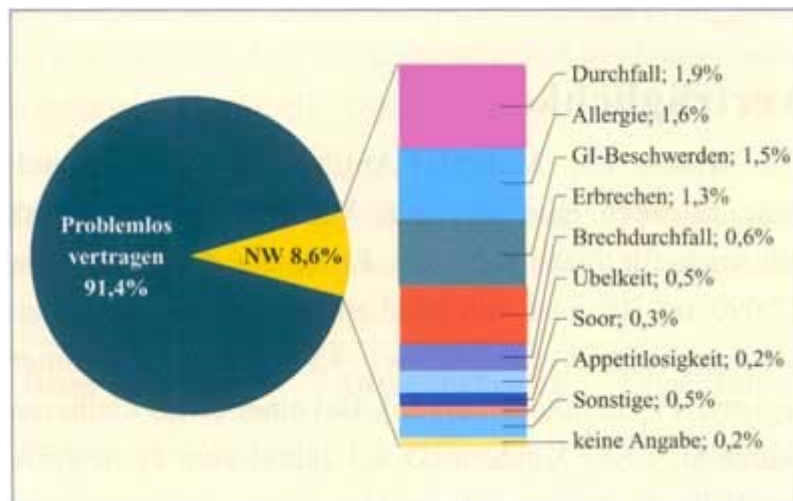


Abbildung 15: Unerwünschte Wirkungen von Josamycin (Multizenterstudie, 1.887 Kinder Ø 4,3 Jahre) (nach Waßmer B., 1985)



Interaktionen

Wie alle Makrolid-Antibiotika wird Josamycin durch das Cytochrom-P-450-System in der Leber metabolisiert. Es kann daher zu einer Beeinflussung der Konzentrationen anderer Substanzen, die am gleichen Isoenzym metabolisiert werden, kommen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitigem Einsatz von Ergotamin-Präparaten, da speziell bei gestörter Leberfunktion eine Kumulation mit ischämischen Reaktionen (Vasospasmus) an den Extremitäten (Ergotismus) nicht auszuschließen ist. Das gilt auch für Theophyllin, obwohl

Josamycin im Gegensatz zu

Erythromycin die Serumkinetik nur sehr gering beeinflusst, sodass eine gleichzeitige Behandlung mit Theophyllin in niedriger oder mittlerer Dosierung gefahrlos möglich ist. Bei einer Langzeittherapie bzw. bei überdurchschnittlich hoher Dosierung von Theophyllin sollte jedoch auf eine mögliche Kumulierung geachtet werden [48]. Auch bei der gleichzeitigen Verabreichung von Cyclosporin und Josamycin kann es zu einer Beeinflussung der Kinetik mit erhöhten Cyclosporin-Konzentrationen im Serum kommen [49, 50]. Vorsichtshalber sollten auch die Antihistamine Astemizol (in Österreich nicht mehr registriert) und Terfenadin (in Österreich nicht mehr im Handel) nicht in Kombination mit Makrolid-Antibiotika eingesetzt werden [46].

Überdosierungen

Orale Überdosierungen von Makrolid-Antibiotika verlaufen üblicherweise ohne große Probleme. Entsprechend den Nebenwirkungen können vor allem Durchfälle, Erbrechen und Übelkeit, eventuell auch ein Hörsturz auftreten.

Es genügt eine supportive Behandlung. Über die Bindungsfähigkeit an Aktivkohle liegen keine gesicherten Daten vor [51].

Literatur:

1. Wildfeuer A.: "Ein Beitrag zur Pharmakologie von Josamycin." *extracta medica practica* 6 Suppl. I (1985) 9-18.
2. Bergan T., Tolas P., Oydvin B.: "Influence of food and hepatobiliary disease on the excretion of josamycin." *Pharmacology* 8 (1972) 336-343.
3. Frascini F., Braga P.C., Biella G., Scaglione F., Montoli C., Scarpazza G.: "Pharmacokinetics and sputum levels of josamycin after single and multiple administrations in bronchopneumopathic patients." *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 3 (1983) 203-208.
4. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A.: "Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics: effects of age and various pathophysiological states (part.1)." *Clin. Pharmacokinet.* 16 (1989) 193-214.
5. Sefton A.M., Maskell J.P., Kerawala C., Cannell H., Seymour A., Sun Z.M. et al.: "Comparative efficacy and tolerance of erythromycin and josamycin in the prevention of bacteraemia following dental extraction." *J. Antimicrob. Chemother.* 25 (1990) 975-984.
6. Strausbaugh L.J., Bolton W.K., Dilworth J.A., Guerrant R.L., Sande M.A.: "Comparative pharmacology of josamycin and erythromycin stearate." *Antimicrob. Agents Chemother.* 10 (1976) 450-456.
7. Carlone N.A., Cuffini A.M., DelMastro S., Bonino S.: "Determinazione microbiologica dei livelli tonsillari ed oculari di josamicina in soggetti ospedalizzati." *G. Ital. Chemother.* 29 Suppl. I (1982) 77-83.
8. Wildfeuer A., Laufen H., Räder K.: "Activity of Josamycin in human tissue and neutrophils." 14th ICC 1985, Kyoto.
9. Wildfeuer A., Bockmeyer M.: "Penetration of Josamycin into the sinus mucosa after oral treatment of patients with chronic maxillary sinusitis." 15th ICC 1987, Istanbul.
10. Bella F., Font B., Uriz S., Munoz T., Espejo E., Traveria J. et al.: "Randomized trial of doxycycline versus josamycin for Mediterranean spotted fever." *Antimicrob. Agents Chemother.* 34 (1990) 937-8.
11. Frascini F., Braga P.C., Gagliardi V., Falchi M., Scaglione F., Scarpazza G. et al.: "Pharmakokinetik von Josamycin beim Menschen und Verteilung in verschiedenen Kompartimenten." *extracta medica practica* 6 Suppl. I (1985) 18-27.
12. Okolicsanyi L., Venuti M., Strazzabosco M., Biral A., Orlando R., Iemmolo R.M.: "Pharmacokinetics of josamycin in patients with liver cirrhosis and Gilbert's syndrome after repeated doses." *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 23 (1985) 434-438.
13. Peyramond D., Biron E., Lucht F.: "Josamycin utilization in paediatrics infections: 140 case reports." *Drugs Exptl. Clin. Res.* 8 (1982) 297-302.
14. Privitera G., Bonino S., Del Mastro S.: "Clinical multicentre trial with josamycin propionate in paediatric patients." *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 4 (1984) 201-207.

15. Strausbaugh L.J., Dilworth J.A., Gwaltney J.M. Jr., Sande M.A.: "In vitro susceptibility studies with josamycin and erythromycin." *Antimicrob. Agents Chemother.* 9 (1976) 546-548.
16. Wenzel R.P., Hendley J.O., Dodd W.K., Gwaltney J.M.: "Comparison of josamycin and erythromycin in the therapy of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia." *Antimicrob. Agents Chemother.* 10 (1976) 899-901.
17. Guggenbichler J.P.: "Josamycin, ein Makrolid-Antibiotikum mit bemerkenswerten Eigenschaften." *Arzneimittelpraxis* 27 (4/5) (1997) 1061-1064.
18. Jebelean C., Luger C., Binder L., Watschinger R., Haditsch M., Mittermayer H. : "Vergleich der antimikrobiellen Aktivität der Makrolide auf 598 österreichischen Pneumokokken." *ICMAS 2002, Bologna.*
19. Sauer mann R., Gattringer R., Graninger W, Buxbaum A., Georgopoulos A. : "Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolated from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics." *J. Antimicrob. Chemother.* 51 (2003) 53-7.
20. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W, Georgopoulos A. on behalf of The Austrian Bacterial Surveillance Network: "Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria." *J. Antimicrob. Chemother.* 54 (2004) 247-250.
21. Georgopoulos A., 2004. Data on file.
22. Jebelean C., Mittermayer H.: "Makrolid-Resistenz bei *Streptococcus pneumoniae* in Österreich: Prävalenz, Phänotypen und Resistenz-Gene." *Antibiotika Monitor* tom XVII 5/6 (2001) 96-104.
23. Giovanetti E., Brenciani A., Burioni R., Varaldo P.E.: "A novel efflux system in inducibly erythromycin-resistant strains of *Streptococcus pyogenes*." *Antimicrob. Agents Chemother.* 46 (2002) 3750,5.
24. Nikaido H., Zgurskaya H.I.: "Antibiotic efflux mechanism." *Curr. Opin. Inf. Dis.* 12 (1999) 529-536.
25. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P.C.: "Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America." *Antimicrob. Agents Chemother.* 44 (2000) 3395-3401.
26. Klugman K.P., Capper T., Widdowson C.A., Koornhof H.J., Moser W: "Increased activity of 16-membered lactone ring macrolides against erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of South African isolates." *J. Antimicrob. Chemother.* 42 (1998) 729-34.
27. Georgopoulos M., Ridl W., Mühlbacher J., Georgopoulos A.: "In vitro susceptibility of Erythromycin-resistant Staphylococci to Azithromycin versus Josamycin." *Recent advances in chemotherapy, 18th ICC 1993.*
28. Georgopoulos A., Feistauer S.M., Guggenbichler J.P., Scharrer P., Kobilonsky C., Dierich M.P.: "Comparative activity of Josamycin, Roxithromycin and Clarithromycin against Erythromycin-resistant staphylococci." *5th ECCMID 1991, Oslo.*
29. Shibutani J., Akimoto Y., Omata H., Kaneko K., Fujii A.: "Postantibiotic effects of rokitamycin and josamycin against intraleukocytic *Staphylococcus aureus*." *Recent advances in Chemotherapy, 18th ICC 1993, Stockholm, Sweden.*
30. Suzuki K., Miyaji T., Niitsu Y.: "Susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* isolate to Josamycin." *Jap. J. Antibiot.* 35(2) (1982) 318-324.
31. Bornstein N., Roudier C., Fleurette J.: "Determination of the activity on Legionella of eight macrolides and related agents by comparative testing on three media." *J. Antimicrob. Chemother.* 15(1) (1985) 17-22.
32. Mensa J., Trilla A., Tarrero I., Vidal J., Estruch R., Martinez J.A.: "Tratamiento de la neumonia atípica con josamicina." *Med. Clin. (Barc)* 92 (1989) 285-287.
33. Kenny G.E., Cartwright F.D.: "Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to GAR-936, dalbopristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalbopristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones." *Antimicrob. Agents Chemother.* 45(9) (2001) 2604-2608.
34. Huang C., Liu Z., Lin N., Tu Y., Li J., Zhang D.: "Susceptibility of mixed infection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* to seven antimicrobial agents and comparison with that of *Ureaplasma urealyticum* infection." *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 23(2) (2003) 203-205.
35. Osono T.: "Efficacy rates and side effects in Josamycin treatment. Post-marketing surveillance of 27090 cases covering 1971-1978." *Basisinformation Josalid® 1979.*
36. Fraschini F.: "Clinical Efficacy and Tolerance of Two New Macrolides, Clarithromycin and Josamycin, in the Treatment of Patients with Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis." *J. Int. Med. Res.* 18 (1990) 171-176.
37. Lozano R., Balaguer A.: "Josamycin in the treatment of broncho-pulmonary infections." *Clin. Ther.* 13(2) (1991) 281-288.

38. Yamaji E., Nakayama I., Hirata H., Kawaguchi H.: "*In vitro* antibacterial activity of macrolide antibiotics against *Propionibacterium acnes*." 20th ICC 1997, Sydney, Australia.
39. Guo X., Ye Z., Deng R.: "Male urogenital tract mycoplasma infection and drug-resistance evolution." *Zhonghua Nan Ke Xue* 10(2) (2004) 122-124.
40. Akimoto Y., Shibutani J., Ikeda M., Takato T., Yamamoto H.: "Antibiotic concentration in radicular granuloma after oral administration of cefaclor, cephalexin, josamycin, amoxicillin, bacampicillin or talampicillin." 20. ICC 1997, Sydney, Australia.
41. Sasaki J., Morihana T.: "Double blind comparison of roxithromycin and josamycin in odontogenic infections." 16th ICC 1989, Jerusalem, Israel.
42. Waßmer B., Schneider H.T.: "Multizentrische Studie mit Josamycin bei 187 Kindern." *extracta medica practica* 6 Suppl. I (1985) 52-56.
43. Schreinert B.: "Josamycin- ein neues Makrolid-Antibiotikum. Klinische Erfahrungen in der Pädiatrie." *extracta medica practica* 6 Suppl. 1 (1985) 59-62.
44. Weigand K.H., Waßmer B.: "Bedeutung von Josamycin bei der Therapie von Erkrankungen des Hals-, Nasen-, Ohren- und des Respirations-Traktes im Kindesalter." *extracta medica practica* 6 Suppl. 1 (1985) 82-85.
45. Portier H., Bourrillon A., Lucht F., Choutet P., Gehanno P., Meziane L., Bingen E. : "Treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis in children with a 5-day course of josamycin." *Arch. Pediatr.* 8(7) (2001) 700-706.
46. Fachinformation Josamycin. Austria Codex 2004 - Österreichischer Apothekerverlag.
47. Söltz-Szöts J., Schneider S., Niebauer B., Knobler R.M., Lindmaier A.: "Significance of the dose of josamycin in the treatment of chlamydia infected pregnant patients." *Z. Hautkr.* 64(2) (1989) 129-131.
48. Vallarino G., Merlini M., Vallarino R.: "Josamicina e tiofillinicinella patologia respiratoria pediatrica." *Giornale Italiano di Chemioterapia* 29 Suppl. 1 (1982) 129-133.
49. Kreft-Jais C., Billaud E.M., Gaudry C., Bedrossian J.: "Effect of josamycin on plasma cyclosporine levels." *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 32 (1987) 327-328.
50. Azanza J.R., Catalan M., Alvarez M.P., Sadaba B., Honorato J., Llorens R., Harreros J.: "Possible interaction between cyclosporine and josamycin: a description of three cases." *Clin. Pharmacol. Ther.* 51 (1992) 572-575.
51. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J.: "Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Section II(B) anti-infective drugs." 2nd ed. Baltimore; Williams & Wilkins; 1997.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. DDr. Apostolos Georgopoulos
Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
Klin. Abt. für Infektionen und Chemotherapie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail: apostolos.georgopoulos@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)