

Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Kombinationsantibiotikums (Flanamox® 500) bei Hautinfektionen

R. Stadler
M. Westenberger-Treumann

Efficacy and Tolerability of a Combination Antibiotic (Flanamox® 500) in Skin Infections

Zusammenfassung

Die bisherigen Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Flanamox® 500, einem Kombinationsantibiotikum aus Amoxicillin und Flucloxacillin (je 250 mg pro Kapsel), wurden unter praxismässigen Anwendungsbedingungen bei Hautinfektionen überprüft. In 15 dermatologischen Praxen wurden 155 Patienten mit verschiedenen Hautinfektionen behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Präparat nicht nur für die routinemässige Therapie bei Furunkel und Erysipel eignet, sondern dass es auch bei anderen Hautinfektionen bzw. Hauterkrankungen mit ursächlicher bzw. konsekutiver Beteiligung von Staphylokokken eine wichtige Bereicherung in der antibakteriellen Therapie darstellt. Als wichtigste Zielgrösse wurde die klinische Heilungs- und Besserungsrate gewählt. Der Therapieerfolg zeigte sich zum Therapieende in einer Heilungs- und Besserungsrate von insgesamt 97,4% nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 8,4 Tagen.

Abstract

The present knowledge regarding efficacy and tolerability of flanamox® 500, a combination antibiotic consisting of amoxicillin and flucloxacillin (250 mg of each substance per capsule) was evaluated under practical application conditions in skin infections. 155 patients with different skin infections were treated in 15 dermatologic surgeries. It could be shown that the drug cannot only be used in routine therapy of furuncles and erysipelas but also is an important enrichment in the antibacterial therapy of skin infections or skin diseases with causal or consecutive involvement of staphylococcus. The clinical healing and improvement rate was the main objective parameter. At the end of therapy the healing and improvement rate was 97.4% after median therapy duration of 8.4 days.

Einleitung

Der Dermatologe oder Allgemeinmediziner wird täglich von Patienten konsultiert, die an einer bakteriell bedingten Hauterkrankung leiden. Dabei handelt es sich häufig um Mischinfektionen mit den typischen Erregern Staphylokokken und Streptokokken. Es ist daher nahe liegend, ein Kombinationsantibiotikum einzusetzen.

Die mittlerweile umfangreich vorliegenden Anwendungserfahrungen mit Flanamox® 500 legten die Vermutung nahe, dass diesem Präparat ein wesentlich größerer Stellenwert in der routinemässigen Therapie der Mischinfektionen zukommt, als bisher angenommen.

Die vorliegende Anwendungsbeobachtung soll Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Flanamox® 500 in der Behandlung von Hautinfektionen unter dem Gesichtspunkt der Anwendung bei mutmaßlicher Staphylokokken-Mischinfektion liefern.

Institutsangaben

Hautklinik am Klinikum Minden, Minden

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. R. Stadler · Hautklinik am Klinikum Minden · Portasstraße 7–9 · 32423 Minden · E-mail: hautklinik@klinikum-minden.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 82–86 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

Insgesamt wurden 155 Patienten mit 168 Hautinfektionen in 15 dermatologischen Praxen beobachtet.

Patienten und Methoden

Zwischen September 2000 und Dezember 2000 wurden 155 Patienten, bei denen eine Hautinfektion klinisch diagnostiziert wurde, in 15 dermatologischen Praxen im Rahmen einer einarmigen offenen Anwendungsbeobachtung untersucht. Zu Therapiebeginn erfolgte eine Aufnahmeuntersuchung mit klinischer Diagnosestellung, Erhebung der Symptome, Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und Feststellung der bisherigen Krankheitsdauer. Nach Möglichkeit wurde ein bakteriologischer Abstrich entnommen und als Entzündungsparameter das C-reaktive Protein (CRP) als Ausgangs- und Endwert bestimmt. Kontrolluntersuchungen erfolgten am 3. Therapietag und nach Therapieende. Zielparameter waren die Beurteilung der Wirksamkeit durch Patient und Arzt sowie die Beurteilung der Verträglichkeit durch Patient und Arzt.

Die Anwendung des Präparates erfolgte entsprechend der Gebrauchsinformation durch orale Einnahme von je 1 Kapsel Flanax[®] 500 dreimal täglich.

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Methoden der beschreibenden Statistik. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe von Häufigkeitstabellen dargestellt. Hauptzielparameter ist die klinische Responderate, die aus den Heilungs- bzw. Besserungsraten in Relation zum Gesamtkollektiv ermittelt wird. Die sekundären Zielparameter werden gesondert erhoben.

Ergebnisse

Insgesamt standen für die Auswertung der Daten 154 der insgesamt 155 Patienten zur Verfügung. Ein Drop-out wurde wegen Fehlen des Abschlussstatus registriert. Insgesamt wurden 78 männliche und 76 weibliche Patienten beobachtet. Das Alter der Patienten lag zwischen 6 und 89 Jahren (Median 44,1 Jahre). Die gesamte Behandlungsdauer (Therapiebeginn bis individuell letzte Kontrolluntersuchung) betrug im Mittel 8,4 Tage.

Unter Berücksichtigung von Mehrfachdiagnosen wurden insgesamt 168 Diagnosen gestellt. 52-mal (33,8%) wurde ein Furunkel diagnostiziert, 49-mal (31,8%) ein Erysipel. Eine Impetigo lag 24-mal (15,6%) vor, eine *Bulla repens* 5-mal (3,2%). Sonstige Hautinfektionen wie Abszess, impetiginisiertes Ekzem, *Ulcus cruris* und andere impetiginisierte Hauterkrankungen wurden 38-mal (23,7%) festgestellt. Die Schwere der Hauterkrankung wurde 19-mal (11,3%) als schwer eingestuft, 119-mal als mäßig schwer (70,8%) und 30-mal als leicht (17,9%) beurteilt.

Die bisherige Dauer der Erkrankung vor Therapiebeginn betrug im Mittel 6,3 Tage, sie variierte von 2,3 Tagen bei *Bulla repens* bis 12,9 Tage bei sonstigen Hautinfektionen. Eine Begleitmedikation wurde von 22 Patienten angegeben.

Die Symptome, die zu Beginn der Behandlung festgestellt wurden, bestanden in den Entzündungszeichen Rötung bei 99,3%

der Patienten, Schwellung bei 90,3% sowie dem Symptom Fieber in 19,5%.

Der Wirkungseintritt wurde als Befundstatus vom Arzt am 3. Therapietag erhoben. Bei 100 Patienten (64,9%) wurde bereits eine Heilung konstatiert, bei 25 Patienten (16,2%) eine Besserung. Noch keinen Effekt der Therapie zeigten bis zum dritten Behandlungstag 25 Patienten, von denen 11 an einem Erysipel litten (22,5% der an Erysipel Erkrankten). Noch nicht beurteilbar waren 4 Patienten (2,7%).

Das Arzturteil am individuellen Therapieende ergab als Urteil „Heilung“ bei 100 (65,6%) Patienten, „Besserung“ bei 49 Patienten (31,8%), „kein Effekt“ bei 4 (2,6%) Patienten und in 1 Fall (0,6%) „nicht beurteilbar“.

Zwischen den verschiedenen Diagnosen ergaben sich insofern Unterschiede, als bei Impetigo und *Bulla repens* eine Heilung oder Besserung in 100% der Fälle eingetreten ist, während 2 Patienten mit Erysipel (4,1%) keinen Effekt der Therapie zeigten. Beim Furunkel wurde die Wirksamkeit als „Heilung“ oder „Besserung“ bei 50 von 52 Patienten (96,2%) beurteilt.

Die Therapiebewertung durch Arzt und Patienten bezüglich der Wirksamkeit (bezogen auf die Gesamtzahl der 168 Diagnosen) lautete „sehr gut“ für 66,2% (Patientenurteil), 70,8% (Arzturteil), „gut“ für 31,2% bzw. 29,2%, „mäßig“ 12,3% bzw. 6,5%, „schlecht“ 1,3% bzw. 2,6%. Insgesamt wurden für 155 Patienten 4 unerwünschte Arzneimittelwirkungen dokumentiert (UAW), „Diarrhö“ 3-mal (die Therapiedauer war hierdurch nicht beeinträchtigt, Restitution). In einem Fall wurde nach 2 Therapietagen am 3. Tag über Pruritus geklagt, die Therapie wurde nicht fortgesetzt, auch hier kam es zur Restitution. Die Beurteilung der Verträglichkeit durch Arzt und Patienten (bezogen auf die Gesamtzahl der 168 Diagnosen) lautete „sehr gut“ für 73,4% (Patientenurteil), 88,3% (Arzturteil), „gut“ für 31,2% bzw. 17,5%, „mäßig“ 3,2% bzw. 2,6%, „schlecht“ 1,3% bzw. 0,6%.

Das CRP konnte je 2-mal bei 97 Patienten erhoben werden und zeigte in 45,4% eine Absenkung unter der Therapie, wobei diese bei Patienten mit Erysipel am deutlichsten war (63,9%) und am geringsten bei Patienten mit Impetigo (16,7%). Bei insgesamt 55 erhobenen bakteriologischen Befunden wurde in 92,7% eine Staphylokokkeninfektion nachgewiesen. In 14,5% konnten die darüber hinaus noch vermuteten weiteren Keime nachgewiesen werden.

Diskussion/Kommentar

Flanax[®] 500 der Firma Dr. August Wolff (Bielefeld) befindet sich seit April 1996 auf dem Markt, wobei es sich um eine bereits Ende der 70er Jahre entwickelte Antibiotika-Kombination handelt, deren Weiterentwicklung im Gegensatz zu einigen anderen Ländern in Deutschland zunächst nicht weiter verfolgt wurde. Die klinisch ausgezeichnete Wirksamkeit und Verträglichkeit ist besonders für Infektionen im respiratorischen Bereich gut belegt [1,2,4]. 90- bis 94-prozentige Heilungsraten erzielte 1978 Sachelariu [3] bei Patienten mit Infektionen des Atemtraktes und Haut- und Weichteilinfektionen.

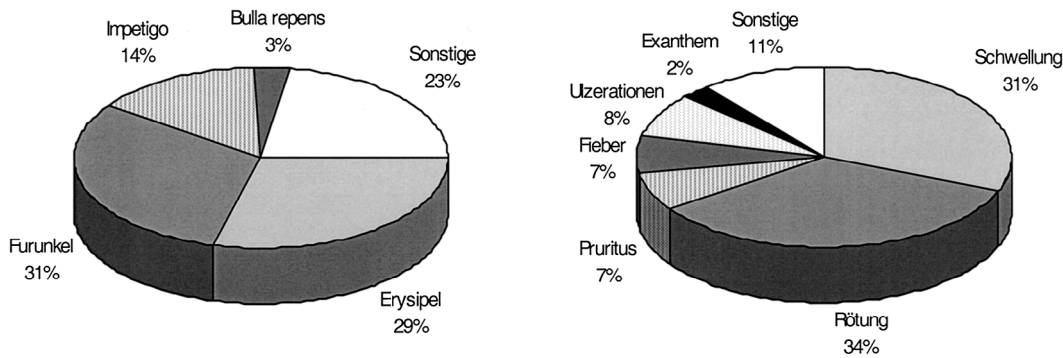


Abb. 1 Verteilung der Diagnosen (linke Grafik) und der Symptomatik (rechte Grafik).

Flanamox® 500 ist die Kombination eines Breitspektrumpenicillins mit einem Isoxazolylpenicillin. Das Präparat enthält 250 mg Amoxicillin und 250 mg Flucloxacillin. Flanamox® 500 ist für die Therapie von Mischinfektionen mit Staphylokokken und amoxicillinempfindlichen Erregern konzipiert und deckt somit das Erregerspektrum vieler Hautinfektionen ab. Bei häufig gestellten Diagnosen wie Erysipel und Furunkel, Impetigo und superinfiziertem Ekzem handelt es sich nicht immer um die typischen Streptokokken- bzw. Staphylokokken-Monoinfektionen, sondern beide Erreger können auch in Kombination vorkommen. In diesen Fällen muss mit einem Versagen der im Normalfall indizierten Penicillin-Monotherapie gerechnet werden, da die meisten Staphylokokken Penicillinase bilden bzw. da Flucloxacillin nicht ausreichend gegen Streptokokken wirkt.

Bei der vorliegenden Anwendungsbeobachtung handelt es sich um die Auswertung von Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Flanamox® 500 bei verschiedenen Hautinfektionen (wie Erysipel, Furunkel, Impetigo, superinfiziertes Ekzem u. a.) unter routinemäßigen, praxisorientierten Anwendungsbedingungen. Als wichtigste Zielgröße wurde die klinische Heilungs- und Besserungsrate gewählt.

Dabei bestätigt die Anwendungsbeobachtung die gute Wirksamkeit von Flanamox® 500, die bezogen auf die Gesamtzahl der Diagnosen bei Therapieende durch den Arzt und Patienten in der Mehrzahl als sehr gut bis gut bezeichnet wurden, wobei tendenziell das Arzturteil etwas günstiger ausfiel. Der sekundäre Zielparame-ter CRP zeigte in 45% eine Absenkung unter der Therapie. Bei insgesamt 55 erhobenen bakteriologischen Befunden wurde in 92,7% eine Staphylokokkeninfektion nachgewiesen. In 14,5% wurden darüber hinaus noch weitere Keime nachgewiesen. Die Verträglichkeit wurde nahezu übereinstimmend als sehr gut bis gut von Arzt und Patient bewertet. Dies spiegelt sich auch in der geringen Zahl von UAW wider. Schwere UAW wurden nicht berichtet.

In der Gesamtbeurteilung zeigte sich der Therapieerfolg zum Therapieende in einer Heilungs- und Besserungsrate von insgesamt 97,4% der 154 Patienten nach einer durchschnittlichen Therapiedauer von 8,4 Tagen.

Bei dem Präparat Flanamox® 500 handelt es sich um eine sinnvolle Kombination von zwei seit vielen Jahren bewährten Antibiotika, deren Nebenwirkungsprofil als abgeklärt gelten kann.

Eine Besonderheit der Kombination ist der synergistische Wirkeffekt, der eine im Vergleich zur Monotherapie relativ niedrige Dosierung von täglich 3-mal 500 mg Flanamox® bei Patienten ab sechs Jahren gestattet.

Die Verordnung eines Antibiotikums basiert meist auf dem vermuteten ursächlichen Keimspektrum. Da bei vielen Hautinfektionen neben Streptokokken oft eine Mischflora mit Staphylokokken vorliegt und diese meist Beta-Laktamase bilden, ist der Einsatz eines Kombinationsantibiotikums sinnvoll.

Die Beta-Laktamase hemmende Chemotherapeutika-Kombinationen mit Clavulansäure sind durch eine Häufung von clavulansäurebedingten Leberschäden in der Literatur negativ diskutiert worden. Viele Zephalosporine der dritten Generation besitzen eine so genannte „Staphylokokkenlücke“.

Das Breitbandantibiotikum Amoxicillin hat gegenüber Penicillin V ein breiteres Wirkspektrum, wirkt aber nicht gegen Beta-Laktamase bildende Staphylokokken, deren Anteil in Deutschland bei über 90% liegt. Flucloxacillin blockiert die (chromosomal medierte) Beta-Laktamase [6] und verhindert dadurch teilweise die Hydrolyse des Amoxicillins, was zu einer Steigerung der Amoxicillinwirkung führt. Bei der Kombination addieren sich somit nicht nur die Wirkungsbereiche, sondern zu der protektiven Wirkung des Flucloxacillins kommt bei Vorliegen von Beta-Laktamase produzierenden Erregern ein zusätzlicher synergistischer Effekt [4–8]. Die gute Verträglichkeit des Kombinationspräparates könnte dadurch erklärt werden, dass im Gegensatz zur Monotherapie die beiden Substanzen nur jeweils halb so hoch dosiert sind, möglicherweise kann die sich bisher abzeichnende geringe Exanthemrate hierdurch erklärt werden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung, dass es sich bei Flanamox® 500 um eine sehr gut wirksame und verträgliche Therapie bei Hautinfektionen handelt, bei denen eine Mischinfektion unter Beteiligung von Staphylokokken zu vermuten ist. Summationseffekte und synergistische Effekte der Antibiotikakombination zeichnen dieses Präparat als nebenwirkungsarmes Antibiotikum mit einem hohen Maß an therapeutischer Sicherheit aus. Dem Präparat könnte ein wesentlich größerer Stellenwert in der routinemäßigen Therapie von Mischinfektionen der Haut zukommen.

Tab. 1 Verteilung der Diagnosen und Therapieergebnisse in Prozent (in Klammern: Fallzahlen) sowie der Krankheits- und Therapiedauer in Tagen. Aufgrund von Mehrfachdiagnosen ist die Zahl der Einzeldiagnosen größer als die Patientenzahl

		<i>Erysipel</i>	<i>Furunkel</i>	<i>Impetigo</i>	<i>Bulla repens</i>	<i>sonstige Hautinfektion</i>	<i>Gesamtzahl bzw. Durchschnitt (*)</i>
Verteilung		31,8% (49)	33,8% (52)	15,6% (24)	3,2% (5)	23,7% (38)	100,0% (168)
Schwere (Arzturteil)	leicht	20,4% (10)	9,6% (5)	4,2% (1)	–	7,9% (3)	11,3% (19)
	mäßig	63,3% (31)	71,2% (37)	75,0% (18)	80,0% (4)	76,3% (29)	70,8% (119)
	schwer	16,3% (8)	19,2% (10)	20,8% (5)	20,0% (1)	15,8% (6)	17,9% (30)
Symptome	Schwellung	91,8% (46)	100,0% (52)	70,8% (17)	100,0% (5)	78,9% (30)	90,3% (139)
	Rötung	100,0% (49)	100,0% (52)	95,8% (23)	100,0% (5)	97,4% (37)	99,3% (153)
	Pruritus	18,4% (9)	9,6% (5)	41,7% (10)	40,0% (2)	26,3% (10)	20,1% (31)
	Fieber	34,7% (17)	13,5% (7)	12,5% (3)	–	10,5% (4)	19,5% (30)
	Ulzerationen	26,5% (13)	9,6% (5)	29,2% (7)	20,0% (1)	42,1% (16)	22,1% (34)
	Exanthem	4,1% (2)	1,9% (1)	16,7% (4)	–	15,8% (6)	7,1% (11)
	sonstige	20,4% (10)	32,7% (17)	37,5% (9)	20,0% (1)	50,0% (19)	31,8% (49)
Mittlere bisherige Dauer (Tage)		6,5	5,6	8,5	2,3	12,9	6,3*
Mittlere Therapiedauer (Tage)		8,7	8,6	7,2	8,8	8,5	8,4*
Endstatus	Heilung	63,3% (31)	65,4% (34)	79,2% (19)	100,0% (5)	55,3% (21)	65,6% (100)
	Besserung	32,7% (16)	30,8% (16)	20,8% (5)	–	36,8% (14)	31,8% (49)
	kein Effekt	4,1% (2)	1,9% (1)	–	–	2,6% (1)	2,6% (4)
	nicht beurteilbar	–	1,9% (1)	–	–	–	0,6% (1)
Arzturteil zur Wirksamkeit	sehr gut	61,2% (30)	63,5% (33)	79,2% (19)	60,0% (3)	63,2% (24)	70,8% (109)
	gut	26,5% (13)	28,8% (15)	20,8% (5)	40,0% (2)	26,3% (10)	29,2% (45)
	mäßig	8,2% (4)	5,8% (3)	–	–	7,9% (3)	6,5% (10)
	schlecht	4,1% (2)	1,9% (1)	–	–	2,6% (1)	2,6% (4)
Arzturteil zur Verträglichkeit	sehr gut	79,6% (39)	76,9% (40)	83,3% (20)	80,0% (4)	86,8% (33)	88,3% (136)
	gut	18,4% (9)	17,3% (9)	16,7% (4)	20,0% (1)	10,5% (4)	17,5% (27)
	mäßig	2,0% (1)	3,8% (2)	–	–	2,6% (1)	2,6% (4)
	schlecht	–	1,9% (1)	–	–	–	0,6% (1)

Tab. 2 Unerwünschte Ereignisse

Zentrum	Patient	Einschlussdiagnose	Therapiedauer (Tage)	Art des unerwünschten Ereignisses	Aufgetreten am	Dauer	Restitution
2	1	Furunkel	8	Diarrhö	6. Tag	3 Tage	ja
2	23	Furunkel	8	Diarrhö	1. Tag	1 Tag	ja
13	19	Furunkel	2	Pruritus	3. Tag	1 Tag	ja
14	1	Furunkel	10	Diarrhö	1. Tag	1 Tag	ja

Schlussfolgerung

Die Anwendungsbeobachtung mit Flanamox® 500 zeigt, dass ein hoher Therapieerfolg bei verschiedenen Hautinfektionen mit mutmaßlicher Staphylokokken-Beteiligung unter praxisingerechten Anwendungsbedingungen erzielt werden kann. Die Beobachtungsstudie vertieft die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Präparates und räumt ihm einen hohen Stellenwert in der Behandlung von Hautinfektionen ein (Abb. 1, Tab. 1, Tab. 2).

Beteiligte Prüfarzte/-zentren

Dr. G. Barth, Dr. R. Schlegel-Gomez, Dr. P. B. Hoffmann, Dr. P. Brauel, Dr. U. Becker, Dr. M. B. Hornstein, Dr. W. Wehrmann, Dr. Dr. R. Bierwirth, Dr. R. Burdinski, Dr. W. Stieler, Dr. B. Esser, Dr. W. Knöchel, Dr. E. Koßmann, Dr. U. Büchner, Dr. B. Addicks.

Danksagung

Ein besonderer Dank geht an Herrn Dr. Barth und Frau Dr. Schlegel-Gomez für deren außergewöhnlich engagierte Mitwirkung und an Herrn Dr. Klöveborn für das Ermöglichen der Studie in seiner Praxis.

Literatur

- Kritzinger NA. A General Practice Trial of an Amoxycillin/Flucloxacillin Combination (Suprapen) in Proven Bacterial Infections. *J Int Med Res* 1979; 7: 531 – 534
- Pavesto D, Mora P. Preliminary results of the use of a combination of amoxicillin and flucloxacillin in children infects. *Giornale die Malattie Infettive e Parassitarie* 1978; 30: 246 – 250
- Sachelariu M. The therapeutic efficacy of a new antibiotic combination (amoxycillin-flucloxacillin 1 : 1). *Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie* 1978; 30: 236 – 239

- ⁴ Di Nola F et al. A double-blind kinetic and clinical trial of a new association of amoxicillin and flucloxacillin in equal w/w doses. *Minerva Medica* 1977; 68: 917–928
- ⁵ Burchardt K. Infektionen der oberen Atemwege – Ergebnisse einer Therapiestudie mit Flanamox® 500. *Der Kassenarzt* 1997; 19: 37–39
- ⁶ Comber KR et al. Antibacterial Activity and Synergy, in vitro and in vivo, of a Combination of Amoxycillin and Flucloxacillin. *Chemotherapy* 1979; 25: 30–39
- ⁷ Ravagnan G et al. The in vitro and in vivo Antibacterial Activity of Amoxicillin-Flucloxacillin Combination (1 : 1 Ratio). *Antibiotica* 1974; 12: 40–55
- ⁸ Ripa S et al. Experimental Studies of Amoxycillin-Flucloxacillin Combination. *Antibiotica* 1974; 12: 88–106

Preisausschreibung

Allergologie

Bis heute sind die grundlegenden Mechanismen bei der Entstehung von Allergien nicht geklärt. Diese Grundlagen sind jedoch Voraussetzung zur Vorbeugung und wirksamen Behandlung. Vor diesem Hintergrund hat die Landesstiftung Baden-Württemberg das mit 3,5 Mio. € dotierte Forschungsprogramm „Allergologie“ ausgeschrieben.

An der Ausschreibung teilnahmeberechtigt sind Universitäten, Universitätskliniken, Fachhochschulen und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen. Anträge können bis zum **8. Mai 2003** an den Projektträger der Landesstiftung gerichtet werden:

Institut für Wissensmanagement
Dr. Martin Grauer
Hallimaschweg 26
70599 Stuttgart