

## 10.1 Antibakteriell wirksame Chemotherapeutika 5

### 10.1.1 Antibiotika 7

#### **β-Lactam-Antibiotika 7**

- Penicilline 7
- Amoxicillin 9
- Ampicillin 10
- Benzylpenicillin 12
- Benzylpenicillin-Benzathin 14
- Flucloxacillin 14
- Phenoxymethylpenicillin 16
- Phenoxymethylpenicillin-Benzathin 17
- Piperacillin 18
- Pivmecillinam 19
- Temocillin 21
- β-Lactamase-Inhibitoren 22
- Avibactam 22
- Clavulansäure 23
- Relebactam 25
- Sulbactam 26
- Tazobactam 28
- Cephalosporine 29
- Cefaclor 31
- Cefadroxil 33
- Cefalexin 34
- Cefazolin 35
- Cefepim 36
- Cefiderocol 37
- Cefixim 39
- Cefotaxim 41
- Cefpodoxim 42
- Ceftarolin 44
- Ceftazidim 45
- Ceftobiprol 46
- Ceftriaxon 48
- Cefuroxim 49
- Carbapeneme und Monobactame 51
- Aztreonam 52
- Ertapenem 53
- Imipenem 54
- Meropenem 56
- Aminoglykosid-Antibiotika 58**
- Amikacin 59
- Clindamycin 60

- Framycetin 62
- Gentamicin 62
- Kanamycin 65
- Neomycin/Framycetin 66
- Paromomycin 68
- Streptomycin 69
- Tobramycin 71

#### **Tetracycline 72**

- Chlortetracyclin 73
- Doxycyclin 74
- Minocyclin 76
- Oxytetracyclin 77
- Tetracyclin 78
- Tigecyclin 80

#### **Makrolid-Antibiotika 81**

- Azithromycin 82
- Clarithromycin 84
- Erythromycin 86
- Fidaxomicin 88
- Roxithromycin 89
- Spiramycin 91

#### **Polypeptid-Antibiotika 93**

- Colistin 93
- Dalbavancin 94
- Daptomycin 96
- Polymyxin B 98
- Teicoplanin 99
- Tyrothricin 101
- Vancomycin 102

#### **Verschiedene Antibiotika 104**

- Chloramphenicol 104
- Fosfomycin 105
- Fusidinsäure 107
- Mupirocin 108
- Rifamycin 110
- Rifaximin 112

### 10.1.2

#### **Synthetische**

#### **Chemotherapeutika 113**

#### **Chinolone (Gyrasehemmer) 113**

- Ciprofloxacin 115
- Levofloxacin 117
- Moxifloxacin 118
- Nadifloxacin 120
- Norfloxacin 121

	Ofloxacin	122		Elbasvir	178
	<b>Sulfonamide</b>	<b>124</b>		Elvitegravir	179
	Sulfacetamid	125		Emtricitabin	180
	Sulfadiazin	125		Enfuvirtid	181
	Sulfamethoxazol	126		Entecavir	182
	Sulfasalazin	127		Etravirin	183
	<b>Diaminopyrimidine</b>	<b>128</b>		Famciclovir	184
	Pyrimethamin	128		Fosamprenavir	186
	Trimethoprim	128		Foscarnet	187
	<b>Weitere Wirkstoffe</b>	<b>130</b>		Fostemsavir	188
	Bezlotoxumab	130		Ganciclovir	190
	Linezolid	131		Glecaprevir	191
	Metronidazol	133		Grazoprevir	193
	Nitrofurantoin (Nitrofurazon)	135		Ibalizumab	195
	Nitrofurantoin	135		Imiquimod	196
	Taurolidin	137		Interferone	197
	Tedizolid	138		Lamivudin	197
<b>10.1.3</b>	<b>Antituberkulotika</b>	<b>139</b>		Ledipasvir	198
	Bedaquilin	140		Letermovir	200
	Delamanid	141		Lopinavir	201
	Ethambutol	142		Maraviroc	202
	Isoniazid	143		Maribavir	203
	p-Aminosalicylsäure	145		Molnupiravir	205
	Protionamid	146		Nevirapin	206
	Pyrazinamid	147		Nirmatrelvir	207
	Rifabutin	148		Ombitasvir	209
	Rifampicin	150		Oseltamivir	210
	Streptomycin	151		Paritaprevir	211
	Terizidon	151		Penciclovir	212
<b>10.1.4</b>	<b>Lepratherapeutika (Antileprotika)</b>	<b>152</b>		Pibrentasvir	213
	Clofazimin	153		Raltegravir	215
	Dapson	153		Remdesivir	216
<b>10.2</b>	<b>Virustatika</b>	<b>155</b>		Ribavirin	217
	Abacavir	156		Rilpivirin	219
	Aciclovir	158		Ritonavir	220
	Adefovir	160		Saquinavir	222
	Amantadin	161		Sofosbuvir	223
	Amprenavir	161		Sotrovimab	225
	Atazanavir	161		Tenofovir	226
	Baloxavir marboxil	162		Tipranavir	228
	Bictegravir	164		Trifluridin	229
	Brivudin	165		Valaciclovir	229
	Bulevirtid	166		Valganciclovir	230
	Cabotegravir	168		Velpatasvir	231
	Cidofovir	169		Voxilaprevir	233
	Cilgavimab plus Tixagevimab	170		Zanamivir	234
	Daclatasvir	171	<b>10.3</b>	Zidovudin	235
	Darunavir	172		<b>Antimykotika</b>	<b>237</b>
	Dasabuvir	174	<b>10.3.1</b>	<b>Ergosterol-Biosynthese-Inhibitoren</b>	<b>238</b>
	Docosanol	175		<b>Azole</b>	<b>238</b>
	Dolutegravir	175		Bifonazol	239
	Efavirenz	176		Clotrimazol	240

	Econazol	242		Chinin	285
	Fenticonazol	243		Chloroquin	287
	Fluconazol	244		Lumefantrin	288
	Isavuconazol	245		Mefloquin	288
	Isoconazol	247		Miltefosin	290
	Itraconazol	248		Pentamidin	290
	Ketoconazol	249		Proguanil	291
	Miconazol	251		Pyrimethamin	292
	Posaconazol	252	<b>10.4.3</b>	<b>Externe Antiparasitaria</b>	<b>293</b>
	Sertaconazol	254		Benzybenzoat	294
	Voriconazol	255		Crotamiton	294
	<b>Allylamine</b>	<b>256</b>		Pyrethrum-Extrakte/Pyrethroide	295
	Naftifin	256		Kombinationspräparate	297
	Terbinafin	257	<b>10.5</b>	<b>Antiseptika und</b>	
	<b>Morpholine</b>	<b>259</b>		<b>Desinfektionsmittel</b>	<b>297</b>
	Amorolfin	259	<b>10.5.1</b>	<b>Schwermetallverbindungen</b>	<b>298</b>
<b>10.3.2</b>	<b>Polymen-Antibiotika</b>	<b>260</b>		Silberverbindungen	298
	Amphotericin B	260	<b>10.5.2</b>	<b>Oxidationsmittel</b>	<b>299</b>
	Nystatin	262	<b>10.5.3</b>	<b>Halogene</b>	<b>299</b>
<b>10.3.3</b>	<b>Sonstige Antimykotika</b>	<b>263</b>		Chlorverbindungen	299
	Anidulafungin	263		Bromverbindungen	300
	Caspofungin	265		Iodverbindungen	300
	Ciclopirox	266	<b>10.5.4</b>	<b>Aldehyde</b>	<b>300</b>
	Flucytosin	268	<b>10.5.5</b>	<b>Alkohole</b>	<b>301</b>
	Griseofulvin	269	<b>10.5.6</b>	<b>Phenole</b>	<b>302</b>
	Micafungin	270	<b>10.5.7</b>	<b>Quartäre</b>	
	Tolnaftat	271		<b>Ammoniumverbindungen</b>	<b>304</b>
<b>10.4</b>	<b>Antiparasitaria</b>	<b>272</b>	<b>10.5.8</b>	<b>Weitere Wirkstoffe</b>	<b>306</b>
<b>10.4.1</b>	<b>Anthelmintika</b>	<b>272</b>		Aluminiumsalze	306
	Albendazol	274		Chlorhexidin	306
	Ivermectin	275		Ethacridin	308
	Mebendazol	276		Hexetidin	309
	Nicosamid	277		Octenidin	310
	Praziquantel	278		Polihexanid	311
	Pyrantel	279	<b>10.5.9</b>	<b>Kombinationspräparate</b>	<b>312</b>
<b>10.4.2</b>	<b>Antiprotozoenmittel</b>	<b>280</b>			
	Artemether, Co-Artemether	282			
	Atovaquon	284			



„Antiinfektiva“ ist der Oberbegriff für Arzneimittel, die zur Behandlung von Infektionskrankheiten dienen und gegen Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten wirksam sind. Im Rahmen einer antiinfektiven Therapie gibt es verschiedene Behandlungsmöglichkeiten. Abhängig von der jeweiligen Infektion des Patienten müssen die für seinen speziellen Bedarf geeignete Medikation und Behandlungsmethode festgelegt werden. Dem fachgerechten Gebrauch von Antiinfektiva kommt eine wichtige Rolle zu, um der Entstehung und Weiterverbreitung von resistenten Erregern vorzubeugen.

Im Kapitel Antiinfektiva werden alle Substanzen zusammengefasst, die zur Bekämpfung und Prophylaxe von Infektionen verwendet werden, unabhängig vom Anwendungsbereich, also systemisch wirksame ebenso wie lokal anwendbare Wirkstoffe. Im engeren Sinn

gehören zu den Antibiotika nur solche Stoffe, die spezifisch gegen Prokaryoten wirken. Im weiteren Sinne wird der Begriff „Antibiotikum“ für alle Substanzen verwendet, die gegen Mikroorganismen jeder Form (Bakterien, Pilze und Protozoen) wirksam sind, unabhängig davon, ob sie hoch- oder niedermolekular, natürlicher oder synthetischer Herkunft sind. Als neuer Sammelbegriff wurde der Name Antiinfektivum eingeführt. Impfstoffe und Sera, die meist durch Beeinflussung des Immunsystems wirken, werden in Kap. 26 behandelt.

- 10.1 Antibakteriell wirksame Chemotherapeutika
- 10.2 Virustatika
- 10.3 Antimykotika
- 10.4 Antiparasitaria
- 10.5 Antiseptika und Desinfektionsmittel

## 10.1

## Antibakteriell wirksame Chemotherapeutika

Als antibakteriell wirksame Chemotherapeutika werden unterschiedliche Substanzgruppen zusammengefasst, die direkt auf die Erreger wirken und zu ihrer Zerstörung oder Wachstumshemmung führen. Eine Trennung in die synthetisch gewonnenen Chemotherapeutika und die von Pilzen oder Bakterien gebildeten ist heute nicht mehr strikt aufrechtzuerhalten, da zahlreiche antibakteriell wirksame Chemotherapeutika voll- oder halbsynthetisch hergestellt werden. Eher aus historischen Gründen werden im Folgenden nach einer kurzen, allgemeinen Einführung, die einzelnen Wirkstoffe entsprechend der folgenden Gliederung vorgestellt.

- 10.1.1 Antibiotika
- 10.1.2 Synthetische Chemotherapeutika
- 10.1.3 Antituberkulotika
- 10.1.4 Lepratherapeutika (Antileprotika)

Die antibakterielle Wirkung eines Chemotherapeutikums kann entweder auf einer Hemmung der Ver-

mehrung der Erreger (Bakteriostase) oder auf einer Abtötung der Erreger (Bakterizidie) beruhen, wobei der Angriff an verschiedenen Orten der Erregerzelle erfolgen kann (Tab. 10.1.1 und 10.1.2). Grundsätzlich ist die Wirkung, wie bei anderen Arzneimitteln auch, von der Konzentration des Chemotherapeutikums am Wirkort abhängig. Als weitere Faktoren kommen die Empfindlichkeit und die Wachstumsphase der Erreger sowie die Einwirkungsdauer hinzu. Es gibt Chemotherapeutika, die konzentrationsabhängig entweder bakteriostatisch oder bakterizid wirken, wobei durch bakterizide Wirkung in der Regel der gewünschte Effekt rascher und vollständiger einsetzt. Bei bakteriostatischer Wirkung tritt der erwünschte Effekt gelegentlich langsamer ein, da die geschädigten zusammen mit den noch vorhandenen, vermehrungsfähigen Erregern durch körpereigene Abwehrmechanismen abgetötet bzw. entfernt werden müssen.

## 10.1 Antibakteriell wirksame Chemotherapeutika

Tab. 10.1.1. Angriffspunkte von Antiinfektiva (Auswahl)

Hemmung der Zellwandsynthese	Störung der Zytoplasmamembran	Blockade der Proteinsynthese	Hemmung der Nucleinsäuresynthese
β-Lactame Glykopeptide <i>Isoniazid</i> <i>Caspofungin</i>	Polyene Azole Allylamine	Aminoglykoside Makrolide Ketolide Streptogamine Tetracycline <i>Chloramphenicol</i>	Chinolone <i>Rifampicin</i> Sulfonamide Nitroimidazole <i>Fucytosin</i>

Die Erregerempfindlichkeit bzw. Resistenz eines Antibiotikums wird in einem mikrobiologischen Labortest (Antibiogramm) bestimmt. Die minimale Hemmkonzentration (MHK), bestimmt nach standardisierten DIN-Verfahren, ist die für die Hemmung eines Erregers erforderliche minimale Konzentration.

Mikroorganismen sind resistent, wenn sie durch zuvor wirksame antimikrobielle Arzneimittel nicht mehr abgetötet oder gehemmt werden. Einige Bakterien sind natürlicherweise resistent gegen bestimmte Antibiotika (intrinsische Resistenz). Ein besonderes Problem ist die erworbene Resistenz, die durch genetische Veränderungen der Bakterien entsteht. Je nach deren Ursprung lassen sich die Resistenzen in primäre und sekundäre oder erworbene einteilen. Bei letzterer wird noch hinsichtlich Resistenz durch Mutationen und Resistenz durch Übertragung unterschieden.

Tab. 10.1.2 Wirkungstypen der Antiinfektiva

Bakterizide Wirkung	Bakteriostatische Wirkung
Chinolone β-Lactame Glykopeptide Aminoglykoside <i>Isoniazid</i> <i>Caspofungin</i> <i>Rifampicin</i>	Sulfonamide Tetracycline Makrolide (ältere) <i>Chloramphenicol</i> <i>Ethambutol</i>

Eine Resistenz gegenüber β-Lactam-Antibiotika kann z. B. durch enzymatische Inaktivierung durch β-Lactamasen, aufgrund veränderter Penicillin-bindender-Proteine, z. B. bei *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*, oder durch verminderte Permeabilität, besonders bei gramnegativen Erregern, verursacht sein. Während einer Therapie kann eine Resistenz entweder nach einmaligem Kontakt (Streptomycintyp) oder stufenweise, protrahiert (Penicillintyp) auftreten.

Eine Kreuzresistenz ist die Unempfindlichkeit einer Bakterienart gegenüber zwei oder mehreren Antibio-

tika, die eine ähnliche chemische Struktur oder den gleichen Wirkmechanismus besitzen. Kreuzresistenzen können primär vorliegen oder sekundär erworben werden. Eine Kreuzresistenz besteht beispielsweise zwischen Penicillinen und Cephalosporinen. Beide Antibiotikaklassen ähneln sich chemisch und hemmen die Enzyme, die für die Zellwandbiosynthese der Bakterien verantwortlich sind.

Die gleichzeitige, kombinierte Anwendung von zwei oder mehr Chemotherapeutika ist nur dann sinnvoll, wenn die Einzelkomponenten in vollwirksamer Dosierung gegeben werden, einen unterschiedlichen Wirkungsmechanismus besitzen und keine Kreuzresistenz aufweisen. Sie kann zu additiver, potenziert (synergistischer) oder antagonistischer Wirkung führen.

Der Einsatz von Chemotherapeutika sollte grundsätzlich nur bei (Allgemein-)Infektionen mit empfindlichen Erregern erfolgen, sofern kein günstiger Spontanverlauf zu erwarten ist. Insbesondere bei schweren Infektionen ist vor dem Einsatz eines Chemotherapeutikums die Durchführung eines Antibiogramms angeraten. Eine topische bzw. lokale Anwendung ist nur in Sonderfällen erforderlich und indiziert. Gleiches gilt für eine prophylaktische Anwendung. Eine Langzeit- oder Reinfektionsprophylaxe wird z. B. beim rheumatischen Fieber, bei chronischer Bronchitis, Mukoviszidose oder vesikoureteralem Reflux durchgeführt. Eine perioperative Kurzzeitprophylaxe wird nur unter besonderen Umständen empfohlen, z. B. bei bedingt aseptischen Operationen (wie Implantation von Fremdmaterial) in der kardiovaskulären Chirurgie und Orthopädie oder bei kontaminierten Eingriffen.

Mitunter lösen Chemotherapeutika, wie andere Arzneimittel, Nebenwirkungen aus. So können z. B. hämatotoxische Erscheinungen u. a. durch *Chloramphenicol*, *Novobiocin* oder *Sulfonamid/Trimethoprim* verursacht werden. Blutgerinnungsstörungen wurden nach extrem hohen Dosen von manchen Penicillinen und Cephalosporinen beobachtet. Hepatotoxisch wirken u. a. *Novobiocin*, Tetracycline, *Isoniazid* und Rifamycine. Penicilline wirken bei extrem hoher Do-

sierung (> 20 Mega I.E. intravenös) potenziell neurotoxisch, ebenso Aminoglykoside, Makrolide, Tetracycline, Polymyxine, *Trimethoprim*, Fluorchinolone, *Nitrofurantoin*, *Metronidazol*, *Viomycin* und *Cycloserin*. Ototoxisch wirken hohe Konzentrationen von Aminoglykosid- oder Polypeptid-Antibiotika. Bei eingeschränkter Nierenfunktion können sich diese Konzentrationen zusätzlich erhöhen und lange bestehen bleiben. Atemlähmungen durch neuromuskuläre Blockade können durch parenterale oder intraperitoneale Gabe von Aminoglykosiden oder Polypeptid-Antibiotika ausgelöst werden. Nephrotoxisch sind z. B. *Cephaloridin*, Polymyxine, *Bacitracin*, *Amphotericin B*, *Viomycin*, *Meticillin*, Sulfonamide und Aminoglykoside. Überempfindlichkeitsreaktionen infolge Sensibilisierung werden vornehmlich bei Penicillinen, Cephalosporinen, Sulfonamiden, *Streptomycin*, *Vancomycin*, *Novobiocin*, *Griseofulvin*, *Nitrofurantoin* und *Viomycin* sowie bei der Lokalanwendung weiterer Chemotherapeutika beobachtet. Schließlich können Störungen der Bakterienflora im Körper, besonders bei länger dauernder Anwendung von Breitbandantibiotika in Form einer Dysbakterie oder eines Erregerwechsels, auftreten. Besonders gefürchtet sind Staphylokokken-Enteritiden, *Pseudomonas*-Sepsen und Pilzinfektionen.

Chemotherapeutika, die sicher oder möglicherweise teratogen wirken, dürfen in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten und bei Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen der Eintritt einer Schwangerschaft nicht auszuschließen ist, in der Regel nicht angewendet werden. Hierzu gehören u. a. Chinolone, *Ethionamid*, *Gentamicin*, *Griseofulvin*, *Metronidazol*, *Neomycin*, *Nitrofurantoin*, *Pyrimethamin*, *Rifampicin*, *Streptomycin*, Sulfonamide, *Trimethoprim* und *Vancomycin*.

## Literatur

- Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. S3- Leitlinie AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018.
- Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. PEG S2k Leitlinie AWMF-Registernummer 082-006 – update 2018.
- Lipp HP. Altbewährte Antibiotika im neuen Licht. *Med Mo Pharm*, 35(10):367–377, 2012
- Schmitz FJ. Therapie von ESBL-Infektionen unter dem Aspekt „Antibiotic Stewardship“. *Arzneimitteltherapie*, 31(6):160–166, 2013
- Stille W; Brodt HR; Groll AH; Just-Nübling G: Antibiotika-Therapie, Schattauer, Stuttgart, 2006 (1. Nachdruck der 11. Auflage), ISBN 3-7945-2160-9.

## 10.1.1 Antibiotika

Antibiotika werden in der Regel nach ihren chemischen Strukturen in verschiedene Gruppen gegliedert. Dieses Prinzip wird auch hier verwendet.

- 10.1.1.1  $\beta$ -Lactam-Antibiotika
- 10.1.1.2 Aminoglykosid-Antibiotika
- 10.1.1.3 Tetracycline
- 10.1.1.4 Makrolid-Antibiotika
- 10.1.1.5 Polypeptid-Antibiotika
- 10.1.1.6 Verschiedene Antibiotika

### 10.1.1.1 $\beta$ -Lactam-Antibiotika

$\beta$ -Lactam-Antibiotika sind eine Gruppe von Antibiotika, die als gemeinsames chemisches Merkmal einen  $\beta$ -Lactam-Ring enthalten. Sie stören dadurch die Synthese der bakteriellen Zellwand. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit D-Alanyl-D-Alanin wirken sie als Substratanaloga und binden kovalent an das Serin im aktiven Zentrum der Transpeptidase. Auf diese Weise blockieren sie das für die Zellwandsynthese essenzielle Enzym irreversibel. Alle  $\beta$ -Lactam-Antibiotika sind unwirksam gegen zellwandlose Bakterien (Mykoplasmen) und Erreger, die sich intrazellulär vermehren (z. B. Chlamydien und Legionellen). Darüber hinaus kann ihre Wirkung durch  $\beta$ -Lactamasen abgeschwächt werden. Bei einer hohen Bakterienkonzentration zeigen sie eine reduzierte Wirkung, was als Eagle-Effekt bezeichnet wird.

Zu den  $\beta$ -Lactam-Antibiotika gehören:

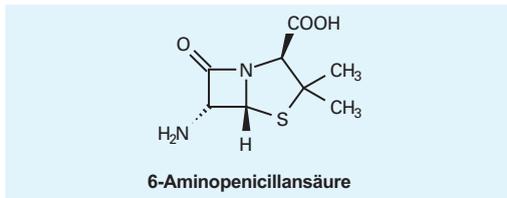
- Penicilline
- $\beta$ -Lactaminhibitoren
- Cephalosporine
- Carbapeneme und Monobactame

### Penicilline

Die antibiotische Wirksamkeit von Stoffwechselprodukten des *Penicillium notatum* wurde 1929 von *Sir Alexander Fleming* entdeckt. In den 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde die bis dahin völlig unbekannte Struktur dieser Stoffwechselprodukte durch anglo-amerikanische Forschergruppen aufgeklärt. In der Folge wurde Penicillin (Penicillin G, *Benzylpenicillin*) aus Mutanten von *Penicillium chrysogenum* mit erhöhter Leistung gewonnen. Hieraus konnte 1959 auch die 6-Aminopenicillansäure, 6-APS,  $\alpha$ -D-APA, (2S,5R,6R)-6-Amino-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure isoliert werden.

## 10.1 Antibakteriell wirksame Chemotherapeutika

Es ist der Grundbaustein der Penicilline. Mithilfe von 6-APS und eines Präkursors (Kopplungsstück) können alle semisynthetischen Penicilline wie z. B. *Ampicillin* oder *Amoxicillin* hergestellt werden. 6-APS ist ein Bicyclus, der formal aus einem 5-gliedrigen Thiazolidinring und einem 4-gliedrigen  $\beta$ -Lactamring aufgebaut ist, biosynthetisch entsteht er aus den Aminosäuren Cystein und Valin. Besonders der  $\beta$ -Lactamring mit der *cis*-Konfiguration an C-5 und C-6, jedoch auch die aminationartige Struktur des C-5 sind für die hohe Empfindlichkeit von Penicillinen gegenüber Säuren, Basen und Schwermetallen, andererseits aber auch für die Wirksamkeit verantwortlich und notwendig. Durch Salzbildung können Stabilität, Löslichkeit und Resorptionsgeschwindigkeit der Penicilline bis zu einem gewissen Grad beeinflusst werden. Über die Seitenketten an der Aminogruppe lässt sich die antibakterielle Wirkung, d. h. das Wirkungsspektrum, beeinflussen.



Die partialsynthetischen Penicilline zeigen im Vergleich zu den biosynthetischen Penicillinen zum Teil neue und veränderte Eigenschaften. Nachteile der natürlichen Penicilline, besonders von *Benzylpenicillin*, wie kurze Halbwertszeit, Resorptionsverluste nach peroraler Gabe, fehlende Wirkung auf gramnegative Keime, Empfindlichkeit gegenüber inaktivierenden  $\beta$ -Lactamasen u. a. konnten in unterschiedlichem Ausmaß beseitigt oder abgeschwächt werden, z. T. jedoch nur unter Inkaufnahme von reduzierter Wirkstärke und/oder verstärkter Induktion von  $\beta$ -Lactamasen. Während eine reduzierte Wirkstärke meist durch eine höhere Dosierung ausgeglichen werden kann, ist die Induktion von  $\beta$ -Lactamasen, die zu resistenten Erregern führt, bis heute ein ernstes Problem, und einer der Gründe, warum neue antibakterielle Arzneistoffe entwickelt wurden und werden müssen. Seit 1960 wurde eine Vielzahl von Penicillinen in die Therapie eingeführt, etliche von ihnen sind bereits wieder vom Markt genommen, sehr oft, weil sie Resistenzen entwickelt und dadurch ihre Wirksamkeit verloren haben.

Penicilline sind im Allgemeinen gut verträglich. Toxische Wirkungen wurden nur bei extrem hohen Dosen (> 20 Mega I.E. intravenös) oder bei intrathekaler Applikation in Form von neurologischen Nebenwir-

kungen beobachtet. Das Risiko ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Epilepsie oder Meningitis erhöht. Allerdings findet man besonders bei neueren partialsynthetischen Penicillinen in manchen Fällen seitenspezifische unerwünschte Effekte. Allergische Reaktionen aller Art und Schwere kommen bei 0,5–2 % der Behandelten vor. Neben dem intakten Penicillin wirken auch inaktive Metabolite, z. B. Penicilloisäuren, allergen. In der Regel besteht Kreuzallergie, die sich auf alle Penicilline erstreckt, seltener auch auf Cephalosporine. Die Penicillinallergie kann sich sofort nach der ersten Applikation oder erst nach mehrtägiger Anwendung manifestieren. Beim Auftreten allergischer Reaktionen, z. B. Urtikaria, dürfen keine weiteren Penicilline verabreicht werden. Besonders stark sensibilisierend wirken lokale Anwendungen von Penicillinen an Haut und Schleimhäuten. Deshalb muss eine topische Therapie abgelehnt werden.

Die Allergiediagnostik gestaltet sich nach wie vor problematisch. Hauttestungen können selbst sensibilisierend wirken. Spezifische IgE-Antikörper kommen auch bei nicht-manifester Penicillinallergie vor, können aber bei eindeutiger Allergie auch fehlen. Bei Behandlung der Lues oder des Typhus mit Penicillinen kann es durch massiven Erregerzerfall zu einer Herxheimer-Reaktion mit Fieber, Schüttelfrost und allgemeinen Herdreaktionen kommen, die nicht mit einer Allergie zu verwechseln und mit hochdosierten Glucocorticoiden i. v. zu behandeln ist.

Spätreaktionen, immunvermittelt oder toxisch bedingt, können nach längerer hochdosierter Behandlung mit Penicillinen auftreten in Form von Fieber, Hämolyse, Neutropenie, Eosinophilie, Thrombopenie, interstitieller Nephritis, hämorrhagischer Zystitis, Hepatitis, morbilliformen Exanthenen, „serum sickness like disease“, gastrointestinales und neurotoxischen Symptomen. Die Häufigkeit einer Neutropenie wird nach Gesamt-Penicillindosen von 150–200 g mit 5–15 % angegeben.

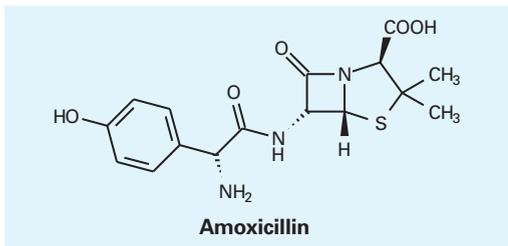
Penicilline können peroral oder parenteral (i. v. oder i. m.) appliziert werden, wobei eine perorale Applikation, wegen besserer Resorption bevorzugt nüchtern, nur bei säurestabilen Penicillinen sinnvoll ist. Aufgrund kurzer Halbwertszeiten der meisten Penicilline sind bei i. v.-Applikation kurze Applikationsintervalle mit Abständen von 3–6 Stunden erforderlich. Intraperitoneale, intraartikuläre sowie intrathekale Injektionen und Hohlrauminstillationen sind wegen der Sensibilisierungsgefahr und der Verfügbarkeit anderer wirksamer Chemotherapeutika mit guter Penetration weitestgehend verlassen worden.

Generell dürfen Penicilline bei Penicillinallergie nicht eingesetzt werden. Bei Niereninsuffizienz und/oder Epilepsie sind hohe Dosierungen zu vermeiden.

Im Folgenden werden die verfügbaren Penicilline in alphabetischer Reihung besprochen.

## Amoxicillin

*Amoxicillin*, (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure, Smp. 194 °C, ist ein partiahsynthetisches Penicillin, das aus Stabilitäts- und Löslichkeitsgründen entweder als Natriumsalz, *Amoxicillin-Natrium* Ph.Eur., oder als *Amoxicillin-Trihydrat* vorwiegend peroral eingesetzt wird. Das Trihydrat ist in Wasser schlecht, in Phosphatpuffer (pH 8,0) besser löslich. Das Natriumsalz ist in Wasser gut löslich. Die Stabilität wässriger Lösungen nimmt mit steigender Konzentration stark ab. 5 %ige Lösungen sind in NaCl-Lösung etwa 6 Stunden stabil. Die Säurestabilität entspricht der von *Ampicillin*.



### Wirkungen

*Amoxicillin* zeigt gegenüber *Benzylpenicillin* einen erweiterten Wirkungsbereich und zählt zu den Breitspektrumpenicillinen. Es wirkt bakterizid gegen grampositive und einige gramnegative Bakterien. So sind folgende wichtige Erreger zusätzlich empfindlich: Enterokokken, Listerien, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter* mit MHK-Werten < 5  $\mu$ g/ml, Salmoneellen, Shigellen, *E. coli* (regional > 50 % resistent), *Proteus mirabilis* (unterschiedliche Empfindlichkeit). Grampositive Erreger sind gegenüber *Amoxicillin* oft deutlich geringer empfindlich als gegenüber *Benzylpenicillin* oder *Phenoxymethylpenicillin*.

Resistent sind in der Regel *Klebsiellen*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Yersinien*, *Serratia*, *Bacteroides* und *Pseudomonas spp.* Überwiegend resistent sind *Proteus vulgaris* und *rettgeri* sowie *Morganella morganii*.

*Amoxicillin* ist wie sämtliche Aminopenicilline gegen  $\beta$ -Lactamasen empfindlich. Durch Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamasehemmer wie *Clavulansäure*

oder *Sulbactam*, kann diese Eigenschaft unterdrückt werden, sodass auch (sonst unempfindliche) *E. coli*, *Klebsiellen*, *Bacteroides fragilis* und *Staphylococcus aureus* erreicht werden.

### Pharmakokinetik

*Amoxicillin* wird nach peroraler Gabe nahezu vollständig (97 %) resorbiert. Durch Nahrungsaufnahme verzögert sich die Resorption. Maximale Plasmakonzentrationen werden 60–120 Minuten nach peroraler Gabe erreicht und liegen bei Erwachsenen nach 250 mg bei 5  $\mu$ g/ml, nach 500 mg bei 5,7–10,8  $\mu$ g/ml, nach 750 mg bei 11  $\mu$ g/ml und nach 1000 mg bei 9,8–19,8  $\mu$ g/ml. Bei Kindern im Alter von 7–12 Jahren wurden eine Stunde nach Gabe von 250 mg, als Trockensaft, Plasmakonzentrationen um 7,8–8,9  $\mu$ g/ml gemessen. Eine Stunde nach i.v.-Injektion von 1 g wird die Plasmakonzentration mit ca. 20  $\mu$ g/ml, nach vier Stunden mit ca. 2  $\mu$ g/ml angegeben. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel eine Stunde, die Plasmaproteinbindung liegt bei 17–20 %. Bei Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit verlängert. Deshalb sollte das Dosierungsintervall hier verlängert werden. *Amoxicillin* wird zu 10–20 % hepatisch metabolisiert. Im Urin werden innerhalb von sechs Stunden nach peroraler Gabe 40–80 % der verabreichten Dosis in aktiver Form ausgeschieden.

### Indikationen

*Amoxicillin* dient zur peroralen Therapie von (schweren) Infektionen durch empfindliche Erreger, wie *Haemophilus*, Enterokokken (Endokarditis), Salmoneellen und Listerien und kann bei Infektionen des Magen-Darm-Trakts, der Gallenwege und der ableitenden Harnwege sowie gegen Atemwegsinfektionen, Rhinosinusitis und Infektionen des Mittelohrs, gegen Infektionen der Haut und zur Bekämpfung aggressiver Parodontitis angewendet werden.

### Unerwünschte Wirkungen

Nach peroraler Gabe kommt es häufig zu gastrointestinaler Unverträglichkeit wie Übelkeit, Brechreiz, unangenehmen Geschmackssensationen und Durchfällen. Ebenfalls häufig sind Schleimhautentzündungen sowie ein Anstieg der Leberenzymwerte. Ein intensiver Geruch des Urins wird gelegentlich als lästig empfunden. Im Bereich der ableitenden Harnwege sind Reinfektionen mit selektionierten resistenten Keimen möglich. Das Auftreten allergischer Reaktionen entspricht in Häufigkeit und Ausprägung prinzipiell denen nach *Benzylpenicillin*-Anwendung. Unabhängig von einer Penicillinallergie kommt es

bei 5–10 % der Behandelten meist einige Tage nach Behandlungsbeginn zu morbilliformen Exanthenen. Diese treten besonders häufig im Zusammenhang mit Virusinfektionen auf, bei Infektionen durch das Epstein-Barr-Virus (infektiöse Mononukleose, Pfeiffersches Drüsenfieber) und bei Leukämie (annähernd 100 %). Nephrotoxische Wirkungen (Hämaturie, interstitielle Nephritis) wurden bei sehr hochdosierter Therapie und Kombination mit Cephalosporinen beobachtet. Ein vorübergehender Anstieg der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase, von Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff-N ist möglich. Ein positiver Coombs-Test und Hypokaliämien können gelegentlich auftreten. Zu berücksichtigen ist ferner, dass bei langfristiger oder wiederholter Anwendung Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen auftreten können. Weiterhin muss mit einer pseudomembranösen Kolitis gerechnet werden, hervorgerufen durch *Clostridium difficile*.

### Wechselwirkungen

Andere Antibiotika mit bakteriostatischer Wirkung dürfen nicht mit *Amoxicillin* kombiniert werden, weil die Substanzen sich gegenseitig in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigen. Dazu gehören Tetracycline und *Erythromycin*. Die gleichzeitige Gabe von *Phenylbutazon*, *Indometacin*, *Probenecid* oder *Allopurinol* sowie von Diuretika verstärkt Wirkung und Nebenwirkungen von *Amoxicillin*. Ebenso wird die Wirkung von Herzglykosiden und Gerinnungshemmern durch *Amoxicillin* mitunter verstärkt. *Amoxicillin* kann die Resorption von oralen Kontrazeptiva verringern und so deren Wirksamkeit beeinträchtigen.

### Kontraindikationen

*Amoxicillin* darf nicht bei erwiesener Penicillin-Überempfindlichkeit angewendet werden. Es besteht eine mögliche Kreuzallergie mit anderen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika.

Vorsicht ist bei Patienten mit infektiöser Mononukleose und Patienten mit lymphatischer Leukämie (Exanthemrisiko erhöht) geboten. Bei Leberfunktionsstörungen sowie bei Nierenfunktionsstörungen muss die Wirkstoffdosis entsprechend verringert werden. Die Funktionen dieser Organe sowie das Blutbild sind während der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren.

### Dosierung

Peroral erhalten Erwachsene täglich 3- bis 4-mal tgl. 500–1000 mg, Kinder 50–100 mg/kg.

### Kommentar

Im Gegensatz zu *Ampicillin* erfolgt nach peroraler Gabe eine fast vollständige Resorption, daher sind niedrigere Dosen ausreichend und es besteht eine geringere Gefahr von intestinalen Störungen. Peroral eingesetztes *Amoxicillin* ist nicht zur Behandlung des Keuchhustens geeignet, da die zur Bekämpfung des Erregers *Bordetella pertussis* erforderlichen Konzentrationen in der Bronchialschleimhaut nicht erreicht werden. *Amoxicillin* wird daher in den aktuellen Leitlinien nicht mehr zur Therapie des Keuchhustens empfohlen.

### Handelspräparate (Auswahl)

- Amoxi 250/500/750/1000 mg 1A Pharma<sup>®</sup>** (1A Pharma GmbH), Filmtbl., Pulv. f. Suspension
- Amoxicillin Aristo<sup>®</sup> 500/750/1000 mg** (Aristo Pharma GmbH), Filmtbl., Tbl.
- Amoxicillin AbZ<sup>®</sup> 500/1000 mg** (AbZ-Pharma), Filmtbl.
- Amoxicillin AL<sup>®</sup> 500/750/1000 mg** (ALIUD PHARMA<sup>®</sup> GmbH), Filmtbl., Pulv. f. Suspension
- Amoxicillin-ratiopharm<sup>®</sup> 250/500 mg TS, 500/750/1000 mg**, (ratiopharm), Pulv. f. Suspension, Filmtbl.
- Amoxicillin STADA<sup>®</sup> 1000 mg** (STADAPharm GmbH), Filmtbl.
- AmoxiHEXAL<sup>®</sup> 500/750/1000 mg** (HEXAL AG), Filmtbl., Filmtbl. HP, Pulv. f. Suspension
- Amoxicillin-Micro Labs<sup>®</sup> 125/250 TS, 500/750/1000 mg** (Micro Labs GmbH), Pulv. f. Suspension, Filmtbl.
- Infectomox<sup>®</sup> 250/500/750 mg** (InfectoPharm Arzneimittel u. Consilium GmbH), Plv. f. Suspension z. Einnehmen

### Kombinationspräparate

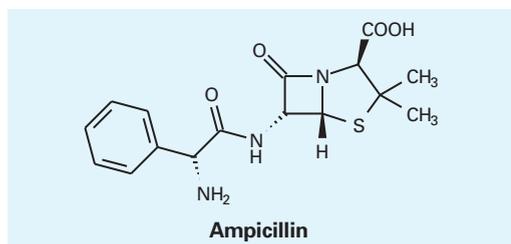
**Flanamox<sup>®</sup>** (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel), *Amoxicillin-Trihydrat*, *Flucoxacin-Natrium*, Kps.

Kombinationspräparate mit *Clavulansäure* siehe dort.

## Ampicillin

*Ampicillin*, (2*S*,5*R*,6*R*)-[(*R*)-2-Amino-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptan-2-carbonsäure, Smp. 208 °C, ist eine in Wasser wenig lösliche Substanz, die sich in verdünnten Säuren und Alkalihydroxidlösungen relativ schnell zersetzt. Etwas stabiler ist das in

Wasser leicht (1:2) lösliche Natriumsalz, *Ampicillin-Natrium* Ph.Eur., dessen Stabilität in Lösungen von Glucose, Fructose und anderen Kohlenhydraten, selbst bei Zimmertemperatur schnell abnimmt. Es wird meist als Trockensubstanz zusammen mit einem Lösungsmittel für die parenterale Applikation angeboten. Weiter gebräuchlich ist *Ampicillin-Trihydrat*; in Wasser schwer löslich wird es in peroralen Applikationsformen verwendet.



### Wirkungen

Siehe Kapiteleinleitung und *Amoxicillin*. – Die Wirkung von *Ampicillin* beruht wie bei allen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika auf der Blockierung von D-Ala-Transpeptidasen und damit der Neusynthese der bakteriellen Zellwand. Die Teilung menschlicher Zellen wird nicht behindert, da diese nur eine Zellmembran aber keine Zellwand besitzen. *Ampicillin* hat gegenüber *Benzylpenicillin* ein erweitertes Wirkspektrum, vor allem im gramnegativen Bereich. Eine Lücke im Wirkungsspektrum besteht gegenüber Bakterien, die zur Bildung von Penicillinase befähigt sind, also unter anderem gegenüber den meisten Staphylokokken. Bei Klebsiellen, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacter, Serratia, Yersinien und intrazelluläre Bakterien (Chlamydien, Mycoplasmen) ist *Ampicillin* ebenfalls nicht wirksam.

### Pharmakokinetik

*Ampicillin* wird nach peroraler Gabe nur zu 35–50 % resorbiert. Folgende Plasmakonzentrationen wurden bestimmt: Erwachsene 2 Stunden nach peroraler Gabe von 0,5 bzw. 1 g etwa 3 bzw. 6  $\mu\text{g/ml}$ , 6 Stunden nach 0,5 g etwa 0,2  $\mu\text{g/ml}$ , 30 Minuten nach i. m.-Injektion von 0,5 g ca. 10  $\mu\text{g/ml}$ , nach 60 Minuten ca. 5  $\mu\text{g/ml}$ . Die Halbwertszeit beträgt ca. eine Stunde, die Plasmaproteinbindung liegt bei 18 %. Die Gewebediffusion ist gut, die Liquorgängigkeit bei Meningitis ist nach hochdosierter i. v.-Gabe ausreichend, um wirksame Konzentrationen im Liquor zu erreichen, nicht jedoch bei nicht entzündeten Meningen. Die Ausscheidung mit dem Urin erfolgt inner-

halb von 24 Stunden nach peroraler Gabe zu 20–30 %, nach i. v.-Gabe zu 60 % mit Konzentrationen im Urin von > 1000  $\mu\text{g/ml}$ .

### Indikationen

*Ampicillin* dient zur Behandlung akuter und chronischer Infektionen durch empfindliche Keime. Wegen der zunehmenden Resistenzentwicklung sollte der Einsatz möglichst nur bei nachgewiesener oder höchstwahrscheinlicher Infektion durch empfindliche Erreger, *Haemophilus influenzae*, Enterokokken, Salmonellen, Listerien, im Bereich des Mittelohrs, der Lunge, der Meningen oder der Harnwege erfolgen. Peroral dient *Ampicillin* zur Sanierung von Salmonellenausscheidern.

Zur sonstigen peroralen Therapie soll wegen der besseren Resorption *Amoxicillin* verwendet werden.

### Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen entsprechen denen von *Amoxicillin*. Unter hochdosierter parenteraler Behandlung, besonders bei stark eingeschränkter Nierenfunktion, sind in seltenen Fällen Thrombozytenfunktionsstörungen mit verlängerter Blutungszeit, Purpura oder Schleimhautblutungen beobachtet worden. In diesen Fällen ist das Medikament abzusetzen. Leukopenien bis zur Agranulozytose, Anämien oder Thrombozytopenien wurden in Einzelfällen beobachtet. Sehr hohe i. v.-Dosen, besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion, können zu zentralnervösen Erregungszuständen mit Myoklonien und Krämpfen infolge überhöhter Konzentrationen im Liquor führen.

### Wechselwirkungen

Andere bakteriostatisch wirkende Antibiotika wie Tetracycline und *Erythromycin* sollten nicht mit *Ampicillin* kombiniert werden, weil die Substanzen sich gegenseitig in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigen. Lösungen von *Ampicillin* dürfen bei einer Kombinationsbehandlung schwerer Infektionen nicht mit anderen Antibiotika gemischt werden. Die gleichzeitige Gabe mit *Phenylbutazon*, *Indometacin*, *Probenecid* oder *Allopurinol* sowie mit Diuretika kann Wirkung und Nebenwirkungen von *Ampicillin* verstärken. Die Wirkung von Herzglykosiden sowie von gerinnungshemmenden Wirkstoffen wird möglicherweise verstärkt. Eine verminderte Wirkung oraler Kontrazeptiva durch Beeinflussung der Darmflora kann auftreten.

**Dosierung**

Peroral erhalten Erwachsene 3- bis 4-mal tgl. 1 g, Kleinkinder tgl. 50–100 mg/kg KG. Bei schweren Infektionen 0,5–5 g 3-mal tgl. als i. v.-Kurzinfusion. Maximale TD 8 g.

**Kommentar**

*Ampicillin* ist gegenüber anderen Breitbandpenicillinen wie *Amoxicillin* bei peroraler Einnahme schlechter verträglich, da es von der Darmwand relativ schlecht aufgenommen wird, wodurch ein hoher Anteil des Wirkstoffes im Darm verbleibt und dort die verdauungsfördernde mikrobielle Besiedlung schädigt.

Eine ausreichende Wirksamkeit ist nur bei intravenöser Gabe zu erwarten. Bei peroraler Gabe ist *Amoxicillin* stets vorzuziehen

**Handelspräparate**

**Ampicillin-ratiopharm® 0,5/1,0/2,0/5,0 g** (ratiopharm GmbH), Inf.-Lsg.  
Kombinationspräparate mit *Sulbactam* siehe dort.

**Benzylpenicillin**

*Benzylpenicillin*, Penicillin G, (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Dimethyl-7-oxo-6-(phenylacetamido)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure, 6-(Phenylacetyl-amino)penicillansäure, Smp. 216 °C, ist eine in Wasser wenig lösliche, leicht zersetzliche Substanz, die besonders in Gegenwart von Säuren (pH-Werte < 4) und Alkalien (pH-Werte > 8) sehr schnell inaktiviert wird. Auch Schwermetallionen (Pb, Cu, Hg, Sn, Zn u. a.) führen zu rascher Zersetzung.



*Benzylpenicillin* wird wegen seiner Instabilität nicht in freier Form, sondern nur in Form stabilisierter Derivate angewendet, wie die leicht wasserlöslichen Salze *Benzylpenicillin-Kalium* Ph.Eur. und *Benzylpenicillin-Natrium* Ph.Eur. sowie die als Depotformen

zur i. m.-Injektion geeigneten Derivate *Benethamin-Penicillin* (*N*-Benzylphenethylamin-Salz 1:1), *Benzylpenicillin-Benzathin* Ph.Eur. (*N,N'*-Dibenzylethylendiamin-Salz, 2:1), *Benzylpenicillin hydrabamin* (*[N,N'*-Bis(1,2,3,4,4aβ,9,10,10α-octahydro-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1-phenanthrylmethyl)-ethylendiamin-Salz 2:1), *Benzylpenicillin-Procaïn* Ph.Eur. (*Procaïn*-Salz 1:1) sowie *Clemizol-Penicillin* (*Clemizol*-Salz 1:1)<sup>1</sup>.

Eine internationale Einheit (I.E.) *Benzylpenicillin-Natrium* entspricht 0,5988 µg des internationalen Standards. Für klinische Zwecke kann eine I.E./eine Million I.E. *Benzylpenicillin* als äquivalent zu 0,6 µg/0,6 g reinem *Benzylpenicillin-Natrium* angegeben werden. Zunehmend setzt sich jedoch wie bei den halbsynthetischen Penicillinen die gewichtsbezogene Deklaration durch.

**Wirkungen**

*Benzylpenicillin* wirkt bakterizid auf grampositive (Streptokokken, Pneumokokken, penicillinase-sensitive Staphylokokken) und gramnegative Kokken (Gonokokken, Meningokokken) sowie grampositive Stäbchen (Milzbrandbazillen, Clostridien, Diphtheriebakterien, Actinomyceten). Spirochäten und einige seltene Krankheitserreger (Bartonellen, Rotlaufbakterien, Erreger der Rattenbisskrankheit) sind ebenfalls empfindlich.

Pneumokokken weisen gegenüber *Benzylpenicillin* regional in sehr unterschiedlichem Ausmaß (Deutschland < 5 %, Spanien, Ungarn > 50 %) eine verminderte Empfindlichkeit (MHK 0,12–1 mg/l) oder Resistenzen (MHK > 2 mg/l) auf. Gegen gramnegative Stäbchen, Rickettsien, Viren, Protozoen und Pilze ist *Benzylpenicillin* unwirksam. Gleiches gilt auch für Staphylokokken, bei denen maximal 30 % der Stämme Penicillinase-negativ sind. Lediglich *Salmonella typhi* wird durch sehr hohe Konzentrationen von *Benzylpenicillin* abgetötet.

**Pharmakokinetik**

Nach peroraler Gabe werden wegen der Säureinstabilität nur geringe Mengen resorbiert. Nur bei Neugeborenen mit geringer Magensäureproduktion können nach peroraler Gabe von *Benzylpenicillin* wirksame Plasmakonzentrationen gemessen werden.

Nach i. m.-Injektion von 100 000 I.E. *Benzylpenicillin* werden nach einer Stunde maximale Plasmakonzentrationen von 2–4 I.E./ml erreicht, die innerhalb von vier Stunden wieder in unwirksame Konzentrationsbereiche abfallen. Nach i. v.-Injektion von einem

<sup>1</sup> *Clemizol*, 1-(4-Chlorbenzyl)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzimidazol, H<sub>1</sub>-Antihistaminikum

Tab. 10.3 Kinetische Daten von *Benzylpenicillin* und Derivaten

	Proteinbdg. (%)	Plasma-HWZ (h)	Ausscheidung (%)*
<i>Benzylpenicillin</i>	50	0,6	R > 85, B 2
<i>B.-Benzathin</i>	45	> 24	R 10
<i>B.-Procain</i>	45	> 12	R 20
<i>Clemizol-B.</i>	45	> 24	R 10

\* R = renal, B = biliär

Mega I.E. *Benzylpenicillin* liegt die maximale Plasmakonzentration bei etwa 75 I.E./ml, nach einstündiger Kurzinfusion bei 24 I.E./ml. Nach Kurzinfusion von zehn Mega I.E. beträgt die maximale Plasmakonzentration ca. 500 I.E./ml, sie fällt innerhalb 6–8 Stunden auf etwa 5 I.E./ml und nach 12–16 Stunden auf 1 I.E./ml ab. Eine Dauertropfinfusion von 20 Mega I.E./24 Stunden führt zu mittleren Plasmakonzentrationen von 22 I.E./ml.

*Benzylpenicillin* reichert sich gut in Lunge, Leber, Niere, Haut und Schleimhäuten an. Es zeigt eine schlechte Gewebepenetration in Nervengewebe, Muskulatur, Knochen und Kammerwasser des Auges. Auch erfolgt kein Übergang in die Körperzellen, sodass die Wirksamkeit gegen intrazelluläre Keime ungenügend ist. Die Liquorkonzentrationen sind bei konventioneller Dosierung und nicht entzündetem Gewebe unzureichend. Dagegen werden mit Maximaldosierungen (6-mal tgl. 50000 I.E./kg KG bei Kindern, bzw. 1–2 Mega I.E. bei Erwachsenen) therapeutisch wirksame Liquorkonzentrationen für empfindliche Erreger (Meningokokken, Streptokokken, Pneumokokken) erreicht. *Benzylpenicillin* ist plazentagängig. Im fetalen Kreislauf findet man 10–15 % der mütterlichen Plasmaspiegel. Hohe Konzentrationen werden auch im Fruchtwasser erreicht. Dagegen ist der Übergang in die Milch gering (1–15 %).

### Indikationen

*Benzylpenicillin* und seine Derivate sind Mittel der ersten Wahl bei Infektionen durch empfindliche Keime wie Diphtherie, Scharlach, Erysipel, rheumatischem Fieber, Endocarditis lenta, Pneumonie, Meningitis, Gasbrand, Milzbrand und Lues. Bei schweren Verläufen hat sich aufgrund eines synergistischen Effekts die Kombination von *Benzylpenicillin* mit einem Aminoglykosid bewährt.

### Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehören Überempfindlichkeitsreaktionen, allergische

Hautreaktionen, Reaktionen an der Verabreichungsstelle, Arzneimittelfieber, Mundschleimhautentzündung, schwarze Haarzunge, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

### Wechselwirkungen

Aufgrund der Beeinflussung der Darmflora durch *Benzylpenicillin* und der damit zusammenhängenden Durchfälle kann es zu einer erniedrigten Resorption von oralen Kontrazeptiva kommen. Es resultiert eine verminderte Wirksamkeit, sodass zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen empfohlen werden. Die gleichzeitige Anwendung von *Indometacin*, Salicylaten, *Probenecid* oder *Phenylbutazon* führt zu einer Wirkungsverstärkung von *Benzylpenicillin*. Die gleichzeitige Behandlung mit *Benzylpenicillin* und Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern führt zu einer verstärkten Wirkung Letzterer und erhöht damit das Risiko einer Blutung.

### Kontraindikationen

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf *Benzylpenicillin* bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen dieses Antibiotikum nicht angewendet werden. In ca. 5 % der Fälle besteht eine Kreuzallergie zu Cephalosporinen. Während der Behandlung von Pfeifferschem Drüsenfieber oder bestimmten Formen der Leukämie sollte die Behandlung mit *Benzylpenicillin* nur unter besonderer Abwägung von Nutzen und Risiko begonnen werden.

### Dosierungen

*Benzylpenicillin* hat einen breiten Dosisspielraum. Erwachsene sollen 1–5 Mio I.E. *Benzylpenicillin* i. m. oder i. v. verteilt auf 4–6 Einzeldosen erhalten, Kinder 200000 I.E. eines (kombinierten) Depotpräparates i. m.

Bei Meningitis werden bei Erwachsenen 6-mal tgl. 1–5 Mega I.E., bei Kindern 50000 I.E./kg KG jeweils als i. v.-Kurzinfusion über 10–20 Minuten eingesetzt.

**Kommentar**

Die Zulassung von *Benzylpenicillin* erlaubt einen Einsatz bei nahezu allen systemischen und lokalen Infektionen, unabhängig von der Infektlokalisation, wenn die Infektion durch Penicillin-empfindliche Erreger verursacht wird. Bei Erysipel und bei Monoinfektion durch Streptokokken und Pneumokokken gilt *Benzylpenicillin* jedoch wegen der günstigen Gewebepenetration, der sehr guten Verträglichkeit und der in Deutschland niedrigen Resistenzraten immer noch als ein Mittel der Wahl.

Zur Vermeidung von Elektrolytstörungen sollten bei hoher Dosierung Mischungen von *Benzylpenicillin-Natrium* und *-Kalium* verwendet werden. Bei Niereninsuffizienz müssen Dosierungen bzw. Applikationsintervalle dem Grad der Insuffizienz entsprechend angepasst werden.

**Handelspräparate**

**INFECTOCILLIN® parenteral 1/5/10 Mega** (InfectoPharm Arzneimittel u. Consilium GmbH), Tr.-Subst. f. Inj./Inf.-Lsg.

**Penicillin G INFECTOPHARM® 1/5/10 Mega** (InfectoPharm Arzneimittel u. Consilium GmbH), Tr.-Subst. f. Inj./Inf.-Lsg.

Kombinationspräparate siehe nachstehend.

**Benzylpenicillin-Benzathin**

Das *N,N'*-Dibenzylethylendiamin-Salz ist schlecht wasserlöslich. Als Depotpenicillin dient es zur Aufrechterhaltung wirksamer Plasmakonzentrationen von *Benzylpenicillin* über einen längeren Zeitraum. Nach intramuskulärer Injektion von 1,2 Millionen I.E. werden im Blutplasma Konzentrationen von ca. 0,03 I.E./ml erreicht. *Benzylpenicillin-Benzathin* wird zur Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers eingesetzt. Anwendungslimitierend ist die starke Schmerzhaftigkeit der Injektion. Die Dosierung beträgt für Erwachsene und Kinder 1–2-mal monatlich 1,2 Mio I.E. i. m.

**Kommentar**

*Benzylpenicillin-Benzathin* wird zur Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers als monatliche Injektion angewendet. Weiterhin gilt die einmalige Injektion als Standardtherapie der Syphilis in Stadium 1 und 2.

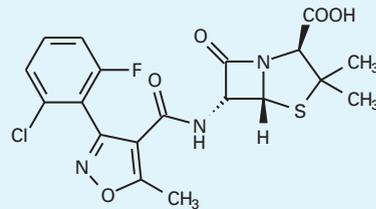
**Handelspräparate**

**Pendysin® 1,2 Mio** (INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH), Tr.-Subst. + Lsgm. f. Inj.-Lsg. (derzeit nicht lieferbar)

**TardoCillin® 1200** (INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH), Inj.-Suspension

**Flucloxacillin**

*Flucloxacillin*, (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[3-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylcarboxamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure, wird als leicht wasserlösliches Hydrat des Natriumsalzes, *Flucloxacillin-Natrium* Ph.Eur., sowohl peroral als auch parenteral eingesetzt.

**Flucloxacillin****Wirkungen**

*Flucloxacillin* ist ein Schmalspektrumantibiotikum und wie die übrigen Isoxazolylpenicilline weitgehend resistent gegen Staphylokokken-Penicillinase. Es wirkt gut gegen penicillinasebildende Staphylokokken. Die Wirkung gegen *Benzylpenicillin* empfindliche Keime ist deutlich vermindert. Kreuzresistenz besteht zwischen den einzelnen Isoxazolylpenicillinen und zu den meisten Cephalosporinen.

**Pharmakokinetik**

Das säurestabile *Flucloxacillin* wird nach peroraler Gabe gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 80 %. Eine Stunde nach peroraler Gabe (nüchtern) von 500 mg *Flucloxacillin* wird eine Plasmakonzentration im Bereich von 12,6 µg/ml erreicht. Eine Stunde nach einer i. v.-Injektion von 0,5 g *Flucloxacillin* beträgt die Plasmakonzentration etwa 15 µg/ml. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei ca. 45–75 Minuten. Die Proteinbindung ist wie bei den übrigen Isoxazolylpenicillinen mit 90–96 % nahezu quantitativ. Nach peroraler Gabe von *Flucloxacillin* werden innerhalb 6 Stunden 60 % einer Dosis mit dem Urin

in wirksamer Form ausgeschieden. Die Liquorgängigkeit ist unzureichend und erreicht selbst bei Meningitis nicht mehr als 10 % der Plasmakonzentration. Die Substanz passiert die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

### Indikationen

*Flucloxacillin* eignet sich zum Einsatz bei leichten Infektionen mit penicillinasebildenden Staphylokokken. Häufige Anwendung erfolgt bei Infektionen von Haut, Schleimhäuten und Weichteilgeweben, wie Furunkeln und Abszessen, Pyodermie und Paronychien sowie der Atemwege, der Knochen und des Knochenmarks.

### Unerwünschte Wirkungen

Gelegentlich treten Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Auch über Schmerzen und Indurationen an der Injektionsstelle nach i. m.-Injektion wurde berichtet. Reversibel sind Auswirkungen auf das Blutbild in Form von Thrombozytopenien, Anämien, Neutropenien oder allergisch bedingte Leukopenien mit Eosinophilie. In seltenen Fällen kann eine subklinisch verlaufende interstitielle Nephritis induziert werden oder eine leichte, vorübergehende Erhöhung der Leberenzymwerte auftreten. Längerfristige oder wiederholte Anwendung von *Flucloxacillin* kann Superinfektionen mit resistenten Keimen begünstigen.

### Wechselwirkungen

*Flucloxacillin* beeinflusst die Darmflora. Dadurch kann es in seltenen Fällen zu einer erniedrigten Aufnahme und somit zu einer abgeschwächten Wirkung oraler Kontrazeptiva kommen. Antibiotika, die wie Tetracycline und *Erythromycin* das Wachstum von Bakterien hemmen, dürfen nicht mit *Flucloxacillin* kombiniert werden, da sie dessen Wirkung abschwächen. Die Wirkung von *Flucloxacillin* wird durch gemeinsame Anwendung mit *Indometacin*, *Salicylaten*, *Probenecid*, *Phenylbutazon* und *Sulfinpyrazon* verstärkt. Bei der Kombination von *Flucloxacillin* mit *Warfarin* oder *Phenprocoumon* erhöht sich die Blutungsgefahr. Die Wirkung von *Digoxin* kann während der Behandlung mit *Flucloxacillin* verstärkt werden.

### Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen Penicilline und Cephalosporine ist die Behandlung mit *Flucloxacillin* nicht erlaubt. Injektions- bzw. Infusionslösungen dürfen nicht in Arterien oder in den Liquorraum

sowie den Bindehautsack des Auges eingebracht werden. Patienten, die während einer früheren Behandlung mit *Flucloxacillin* Leberfunktionsstörungen oder Gelbsucht entwickelten, sollen *Flucloxacillin* nicht erneut anwenden. Bei Früh- und Neugeborenen sowie bei Pfeifferschem Drüsenfieber oder bestimmten Formen der Leukämie sollte *Flucloxacillin* nur nach strenger Abwägung von Nutzen und Risiko angewendet werden. Gleiches gilt für Patienten mit schwerem Asthma.

### Dosierung

Peroral erhalten Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren 3-mal tgl. 1 g, Schulkinder 3- bis 4-mal tgl. 0,75–2 g, Kleinkinder, Säuglinge, Neu- und Frühgeborene tgl. 40 mg/kg KG in 3 ED. Parenteral, als i. v.- oder i. m.-Injektion erhalten Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahre. 3-mal tgl. 1 g bis 4-mal tgl. 2 g, Schulkinder von 3-mal tgl. 250 bis zu 4-mal tgl. 500 mg, Kleinkinder, Säuglinge, Früh- und Neugeborene tgl. 40–50 mg/kg KG in jeweils 3 ED.

### Kommentar

*Flucloxacillin* gehört zu den Antibiotika der Wahl in der Schwangerschaft. Es sollte allerdings nicht bei lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden.

### Handelspräparate

**FLUCLOX<sup>®</sup> Stragen 2 g** (Stragen Pharma GmbH), Tr.-Subst. f. Inj./Inf.-Lsg.

**Staphylex<sup>®</sup> 500 mg/2 g** (PUREN Pharma GmbH & Co. KG), Kps., Tr.-Subst. f. Inj.-Lsg., f. Inf.-Lsg.

**Flucloxacillin Altamedics<sup>®</sup> 500 mg** (ALTA-MEDICS GmbH), Hartkps.

**Flucloxacillin Ibisqus<sup>®</sup> 250/500/1000/2000 mg** (Ibisqus GmbH), Tr.-Subst. f. Inj./Inf.-Lsg.

**Flucloxacillin Kabi<sup>®</sup> 1000/2000 mg** (FRESENIUS KABI Deutschland GmbH), Tr.-Subst. f. Inj./Inf.-Lsg.

**Staphylex<sup>®</sup> Infusion 250/500/1000/ 2000 mg** (PUREN Pharma GmbH & Co. KG), Tr.-Subst. f. Inj./Inf.-Lsg.

### Kombinationspräparate

**Flanamox<sup>®</sup> 500** (Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel), *Amoxicillin-Trihydrat*, *Flucloxacillin-Natrium*, Kps.