

# Kliniko-pharmakologische Prüfung eines neuen penicillinase-stabilen Penicillins, Pyrazocillin, F<sub>75</sub>

GY. IVÁDY und P. BARANYAI

Kinderkrankenhaus Paul Heim, Budapest

(Eingegangen am 21. Januar 1971)

1. Pyrazocillin F<sub>75</sub>, ein neues halbsynthetisches Penicillinpräparat, wurde gegen *Staphylococcus aureus* ausprobiert; eine ausgesprochene bakteriostatische bzw. bakterizide Wirkung wurde beobachtet.
2. Das peroral gegebene F<sub>75</sub> wird schnell resorbiert. Die maximale Konzentration im Blut wurde binnen 1 1/2 Stunden erreicht und in 6 Stunden wurde das Mittel ausgeschieden.
3. Das F<sub>75</sub> hat sich bei Staphylokokken-Infektionen von Säuglingen und Kleinkindern zu 75% vorzüglich bewährt und scheint eines der prominentesten Vertreter der Antibiotika gegen Staphylokokken darzustellen.

Die resistenten Staphylokokken bedeuten ein großes Problem, vor allem in der Pädiatrie [1—4, 6, 7 etc.]. Diese Lage versucht man mit der Herstellung von immer neueren und wirksameren Antibiotika zu verbessern.

In der vorliegenden Arbeit möchten wir über kliniko-pharmakologische Untersuchungen berichten, die mit einem neuen, gegen Staphylokokken wirksamen, penicillinase-stabilen Antibiotikum, Pyrazocillin, F<sub>75</sub> (1—2,

6-Dichlorphenyl-4-methyl-5pyrazolyl-Penicillin-Natrium) durchgeführt wurden (Abb. 1). Das Präparat wurde im Arzneimittelforschungsinstitut, Budapest synthetisiert. Das F<sub>75</sub> unterscheidet sich vom Dicloxacillin darin, daß die Isoxazolylwurzel durch eine Pyrazolwurzel ersetzt wurde. Das Mittel ist peroral anzuwenden, da es von der Magensalzsäure nicht abgebaut wird. In vitro ist es 30—40% wirksamer als das Oxacillin und bin-

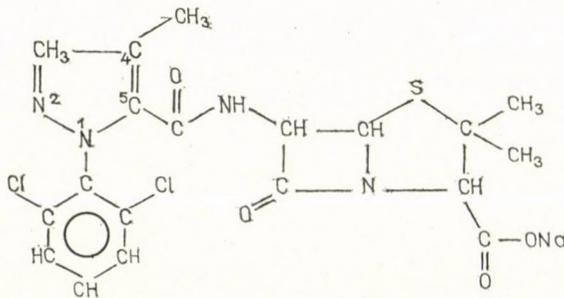


ABB. 1

det sich weniger als das Oxacillin an die Serumeiweiße [5].

Es wurden die folgenden Fragen untersucht:

1. Die auf *Staphylokokkus aureus*-Stämme bakteriostatische bzw. bakterizide Konzentration des Mittels.

2. Die nach der Verabreichung entstehende Serumkonzentration bzw. Resorption und Ausscheidung des Mittels.

3. Die therapeutische Wirksamkeit des Mittels.

#### MATERIAL UND ERGEBNISSE

Ad 1) Wir bestimmten die Resistenz von 46 *Staphylokokkus aureus*-Stäm-

men gegenüber den F<sub>75</sub> und 10 anderer Antibiotika. Die Bestimmung der minimalsten wirksamen bakteriostatischen Konzentration wurde mit einer Verdünnungsreihe einer Standard-Pulver-Bouillonlösung durchgeführt. Zur Bestimmung der minimalsten bakteriziden Konzentration fertigten wir aus den Bouillonverdünnungen Ausstriche auf Blutagar-Platten an, auf denen wir nach 18 Stunden im Thermostat die Koloniebildung kontrollierten. Die Resistenz der Stämme der übrigen 10 Antibiotika gegenüber untersuchten wir mit der Scheibenreihe »Biotest-Human« (Abb. 2).

Ad 2) Von 30 Säuglingen bzw. Kleinkindern nahmen wir 1/2, 1 1/2, 3 und

Empfindlichkeit von 46 *Staph. aureus*-Stämmen verschiedenen Antibiotika gegenüber in Prozenten

Penicillin		Oxacillin	Methicillin	F <sub>75</sub>
E.	0,0	71,8	58,4	84,8
ME.	17,4	26,0	36,9	8,7
R.	82,6	2,2	4,7	6,5
Chloramphenicol		Tetracyclin		Oleandomycin
E.	34,8	19,6		67,4
ME.	63,0	43,5		23,9
R.	2,2	36,9		8,7
Streptomycin		Neomycin	Polymyxin	Erythromycin
E.	28,2	84,8	93,5	56,5
ME.	56,5	15,2	0,0	30,4
R.	15,3	0,0	6,5	13,1

E = empfindlich  
ME = mäßig empfindlich  
R = resistent

ABB. 2

Blutentnahme nach Verabrei- chung von F <sub>75</sub>	Serumspiegel µg/ml		
	niedrigster	Durchschnitt	höchster
1/2 St.	0,24	2,18	8,00
1 1/2 St.	2,00	5,00	16,00
3 St.	0,24	2,33	8,00
6 St.	0,10	0,52	4,00

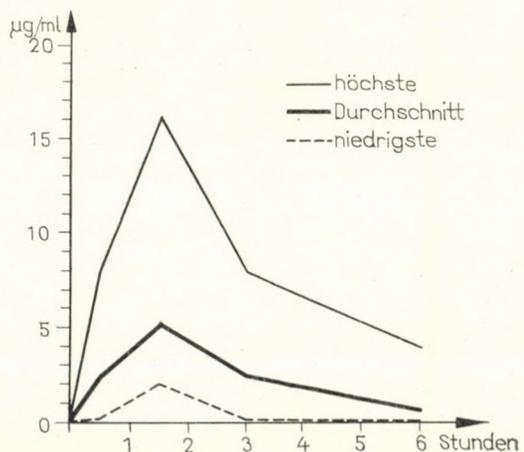
ABB. 3

6 Stunden nach der Einnahme des F<sub>75</sub> Blutproben; die abgetrennten Serumproben wurden inaktiviert und in einer Standard-Bouillonlösung Verdünnungsreihen von 1 : 2 bis 1 : 200 gefertigt, in die aus einer 4stündigen Bouillonzüchtung vom Staphylococcus epidermidis Stamm 110 001 in jedes Röhrchen ein Tropfen verabreicht wurde. Die Resistenz der Stämme schwankte zwischen 0,04–0,08 µg F<sub>75</sub>/ml. Die Patienten bekamen zur Zeit dieser Versuche keine anderen Antibiotika. Die niedrigsten, höchsten und durchschnittlichen Serumspiegel, die nach der Einnahme von F<sub>75</sub> entstanden, sind in Abb. 3 und 4 ersichtlich. Das peroral gegebene F<sub>75</sub> wurde ungefähr in einer halben Stunde resorbiert, die maximale Konzentration wurde nach 1 1/2 Stunden erreicht und binnen 6 Stunden wurde das Mittel ausgeschieden.

Ad 3) Mit therapeutischem Ziel verabreichten wir Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen 1 Monat und 3 Jahren, in einem Fall einem Erwachsenen mit Staphylokokkenangina per os 40–120 mg/Kg F<sub>75</sub>, im Durchschnitt 50 mg/Kg 4–29 Tage lang, durchschnittlich 5–7 Tage

lang. Die tägliche Dosis wurde 6stündlich verabreicht. Das Mittel wandten wir vor allem bei Staphylokokken-Infektionen (Pyoderma, Pemphigoid neonatorum, Staphylokokkenangina, -enteritis, Otitis, Phlegmone usw.) an. Bis zur Zusammenstellung dieser Arbeit behandelten wir 44 Patienten (Abb. 5). Nach der Behandlung konnte der Staphylokokkus in 32 Fällen nicht nachgewiesen werden, die Symptome waren saniert. In diesen Fällen verabreichten wir das Mittel allein.

In 3 Fällen gaben wir das Mittel in Hinsicht auf die Komplikationen der Krankheit (Mastoiditis, Bronchopneumonie, Pyoderma, Staphylokokkenangina, Otitis, Sinusitis) mit anderen Mitteln kombiniert. Von diesen konnte nur in einem Fall die Staphylokokkenangina, die die Grundkrankheit begleitete, geheilt werden. Diesen Fall haben wir als Gebessert qualifiziert. In 11 Fällen war das Mittel nicht wirksam (Abb. 6).

ABB. 4 F<sub>75</sub> Serumspiegel-Veränderungen

(mit einer Mischung von Diphenoxylat 2,5 mg, Atropinum sulf. 0,025 mg pro ml = 25 Tropfen 1 Tropfen/Kg 4mal täglich) verabreichten. Zur Vorbeu-

Altersverteilung der behandelten Patienten

1-3 Monate	9
4-6 Monate	8
7-9 Monate	8
10-12 Monate	9
über 1 Jahr	10
Insgesamt	44

ABB. 5

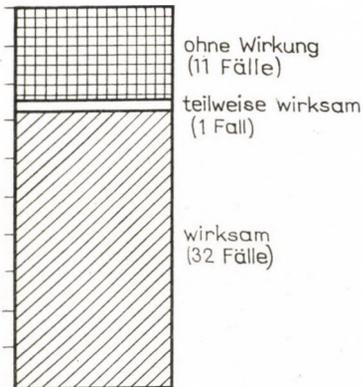


ABB. 6

gung der Dysbakteriose gaben wir auch ein Präparat von lyophilisiertem Antibiotika-resistentem *Lactobacillus acidophilus* (*Lactobact.*).

Der Soor oris war in allen beobachteten Fällen minimal und hörte nach der üblichen lokalen Behandlung (20% Boraxglycerin-, 1% Gentianaviolett-pinselung) auf. Allergische Symptome wurden in keinem Fall verzeichnet.

Im therapeutischen Zeitabschnitt fanden wir keine Abweichungen in

bezug auf Blutbild, Nieren- und Leberfunktion. Ansonsten beobachteten wir folgende Nebenwirkungen: Brechreiz, Erbrechen in einem Fall, Durchfall bei 7 Fällen, Soor oris bei 5 Fällen (Abb. 7). Die Dyspepsie, die eine Folge der Dysbakteriose war, hörte nach Weglassen des Medikamentes meist auf. Ein Durchfall meldete sich nicht, wenn wir das F<sub>75</sub> zusammen mit Reasec

#### Nebenwirkungen

Zahl der behandelten Patienten	44
Brechreiz, Erbrechen	1
Dyspepsie	7
Erbrechen + Durchfall	1
Soor oris	5
Überempfindlichkeit	—

ABB. 7

Es sei erwähnt, daß in einem Fall — der in den Abbildungen nicht angeführt ist und in dem wir wegen der Untersuchung der Serumkonzentration das Mittel verabreichten — keine meßbare Menge von F<sub>75</sub> im Serum nachgewiesen werden konnte. Das Kleinkind litt an Epilepsie mit 20—30 Anfällen täglich und bekam höhere Dosen von Anticonvulsiva (Sevenal, Sertan, Seduxen, Diphedan). Es ist nicht auszuschließen, daß die Anticonvulsiva die Resorption des F<sub>75</sub> hemmen. Diese Hypothese müßte natürlich experimentell unterstützt werden.

Frau Dr. Sólyom danken wir für technische Hilfe

LITERATUR

1. BENTLEY, J. F. R., D. POLLOCK: Lincomycin in the treatment of Penicillin-resistant Staphylococcal infections in children. Arch. Dis. Childh., **43**: 58, 1968.
2. DOBSZAY, L.: Staphylococcus fertőzések a gyermekkorban. Medicina, Budapest, 1961.
3. MARGET, W.: Staphylokokkeninfektionen in OPITZ, H. und F. SCHMID: Handbuch der Kinderheilkunde, V. Bd. Infektionskrankheiten. Springer, Berlin—Heidelberg—New York, 1963.
4. MARGET, W. u. M. KIENITZ: Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1966.
5. Összefoglaló az F<sub>75</sub>-ről. Gyógyszerkutató Intézet, Budapest, 1970.
6. SHIENEFIELD, H. R., J. RIBBLE, M. BORIS, H. EICHENWALD: Preliminary observations on arteficial colonisation of newborns. Amer. J. Dis. Child., **105**: 646, 1963.
7. WALTER, A. M., L. HEILMEYER, M. PLEMPPEL, H. OTTEN: Antibiotika-Fibel. Thieme, Stuttgart, 1969.

Chefarzt Dr. G. IVÁDY  
Üllői út 86  
Budapest VIII., Ungarn