

Kliniko-pharmakologische Daten über die Wirksamkeit des oralen Penicillinpräparates Penamecillin*

Von

GY. IVÁDY, P. BARANYAI, LENKE TUMA, JULIA INKEI

Heim Pál Kinderkrankenhaus und I. Kinderabteilung
des Ärztefortbildungsinstitutes, Budapest

(Eingegangen am 7. April 1972)

Es wurde in klinischen und Laboruntersuchungen gefunden, daß das Verhalten des Penamecillin dem des Phenoxymethyl-penicillins ähnlich, seine Resorption und Ausscheidung jedoch etwas langsamer ist. Demgegenüber ist die Resorption des Benzathin-penicillins unsicher und ergibt einen niedrigen Blutspiegel. Unseren Erfahrungen nach ist die Wirkung von Penamecillin und Phenoxymethyl-penicillin stärker als die des Benzathin-penicillins.

Die Vorteile der oralen Penicillinpräparate besonders in der Pädiatrie sind wohlbekannt. Bei ihrer Anwendung ist der durch die Injektion verursachte Schmerz, weiterhin die Gefahr einer Abszeßbildung und Infek-

tion (z. B. Serumhepatitis) ausgeschaltet, und auch allergische Symptome treten seltener auf. Die sog. säurestabilen Präparate veranschaulicht Tabelle I [4, 10].

Die Aktivität des Pheneticillins ist ungefähr die gleiche, wie die des Penicillin-V, das Propicillin wirkt in vitro 2-3-mal schwächer, als das Penicillin-G bzw. Penicillin-V [10]. Die antibakterielle Wirkung des Pheneticillins ist schwächer, als die des Phenoxymethylpenicillins [4].

Um eine bakteriostatische bzw. bakterizide Wirkung zu sichern, muß im Blut bzw. in den Geweben eine Zeit hindurch ein entsprechend hoher Penicillinspiegel bestehen. Mit dieser Absicht wurde eine ganze Reihe neuer Penicillinpräparate hergestellt. Davon ist eines ein Penicillin-G-ester, das Penamecillin, über das nur wenig

TABELLE I

	Säurestabilität
<i>I. Biosynthetische Penicilline</i>	
a) Benzyl-G-penicillin	-
b) Benzathin-G-penicillin	++
c) Phenoxymethylpenicillin (Penicillin-V Penicillin-V-kalium)	++++ ++++
<i>II. Halbsynthetische Penicilline</i>	
a) Phenoxyäthyl-penicillin (Pheneticillin)	++++
b) Phenoxybenzylpenicillin (Phenbenicillin)	++++
c) Phenoxypropylpenicillin (Propicillin)	++++

* Herrn Prof. GY. LUDÁNY zum 65. Geburtstag gewidmet.

Angaben zur Verfügung stehen [1, 3, 5, 7, 8].

In der gegenwärtigen Arbeit möchten wir über klinische und Laboruntersuchungen mit einem ungarischen Penicillin-G-ester Präparat (Maripen®), berichten. Dabei wollten wir vor allem auf folgende Fragen Antwort erhalten:

1. Was für einen Blutspiegel erreicht man nach der Verabreichung von Penamecillin, Phenoxyethylpenicillin und Benzathin-penicillin?

2. bzw. wie entwickelt sich der Blutspiegel zu einer bestimmten Zeit nach der Verabreichung dieser Mittel?

3. bei welcher Konzentration dieser Präparate wird die Vermehrung von *St. aureus*, Enterokokken, *Micrococcus tetragenes*, Pneumokokken, *Str. haemolyticus*, die bei unseren Patienten durch Züchtung nachgewiesen werden konnten, gehemmt?

4. wie gestaltet sich diese bakteriostatische Wirkung bei einem bestimmten Blutspiegel?

5. verändert sich die Empfindlichkeit der *St. aureus*-Stämme auf die untersuchten Penicilline, wenn die Keime in Antibiotikum enthaltender Bouillon fraktioniert inkubiert werden?

6. wie wirken die Mittel im Säuglings- und Kleinkindesalter?

MATERIAL UND METHODEN

Ad 1,2. Wir bestimmten den Blutspiegel von Penamecillin bei 32, den von Penicillin-V bei 37, den von Benzathin-G-penicillin bei 24 Säuglingen bzw. Kleinkindern. 50 waren jünger als 1 Jahr, 29 waren 1 Jahr alt und 14 Patienten waren älter als 2 Jahre; alle litten an leicht verlaufenden Krankheiten der oberen Atemwege (Bron-

chopneumonie usw.). Die tägliche Dosis der einzelnen Präparate berechneten wir nach der IVÁDY—DIRNERSchen Formel [6], die so errechnete Dosierung entspricht der Körperoberfläche. Die Formel ($2 \times$ Körpergewicht in kg + 5, bei Kindern über 20 kg: Körpergewicht in kg + 30) zeigt an, wieviel Prozent der Erwachsenenendosis gegeben werden müssen. Die Erwachsenenendosis von Penamecillin ist 1,500.000 E, die des Penicillin-V und des Benzathin-penicillins 1,200.000 E pro Tag.

Vor der Verabreichung der Antibiotika und 1/2, 1 1/2, 3 und 6 Stunden danach wurde von den Säuglingen und Kleinkindern steril Blut entnommen und in den Seren die Konzentration der Mittel mit der Bouillon-Verdünnungsmethode bestimmt. Als Testkeim wurde der *St. epidermidis*-Stamm 110 001 (OKI, Budapest) verwendet. Die Empfindlichkeit dieses Stammes war bei unseren Untersuchungen bei allen Penicillinpräparaten zwischen 0,04—0,08 µg/ml.

Ad 3,4. Wir bestimmten die Empfindlichkeit von aus unseren Patienten isolierten 20 *St. aureus*-, 20 Enterokokken-, 20 Mikrokokken (*tetragenes*-), 20 Pneumokokken- und 21 *Str. haemolyticus*-Stämmen gegenüber Penamecillin, Penicillin-V und Benzathinpenicillin.

Die Bestimmung der minimalen bakteriostatischen Konzentration wurde mit einer Standard-Bouillon-Verdünnungsreihe durchgeführt. Die entnommenen Proben wurden auf Blutagarplatten ausgestrichen und die Kolonienbildung nach 18stündiger Thermostatinkubation kontrolliert.

Ad 5. Die Empfindlichkeit von 24 *St. aureus*-Stämmen gegenüber Penamecillin und Penicillin-V bestimmten wir so, daß wir aus der die minimale hemmende Penicillinkonzentration enthaltender Bouillon eine Verdünnung 1 : 2 anfertigten (in welcher also nur noch die Hälfte der vorherigen Antibiotikumkonzentration war) und die in dieser Verdünnungen inkubierten Stämme in antibiotikumfreie Bouillon impften. Nach 24stündiger Inkubation impften wir davon wieder in die Bouillon

TABELLE II
Durchschnittliche und (in Klammern) minimale
und maximale bakteriostatische Antibiotika-Konzentrationen

	Benzathin-penicillin, µg/ml	Penamecillin µg/ml	Phenoxymethyl-penicillin, µg/ml
St. aureus	7,35 (2,50—10,0)	7,35 (2,50—10,0)	6,50 (2,50—10,0)
Enterococcus	7,37 (2,50—10,0)	7,37 (2,50—10,0)	7,42 (1,25—10,0)
Micrococcus tetragenes	3,84 (0,62—10,0)	4,09 (0,62—10,0)	3,03 (0,62—10,0)
Pneumococcus	1,42 (0,31—5,0)	1,45 (0,31—5,0)	1,20 (0,31—2,5)
Streptococcus haemolyticus	0,050 (0,008—0,125)	0,048 (0,008—0,125)	0,048 (0,008—0,125)

Patienten und nur eine kurze Zeit hindurch.

Bei der Verabreichung von Penamecillin entwickelte sich bei einem kleinen Teil der Fälle auch ein bakteriostatischer Blutspiegel gegen die empfindlicheren St. aureus-Stämme und die Enterokokken. Bei der Hälfte der Patienten konnte ein Blutspiegel, der die Micrococcus tetragenes-Keime zu 50% hemmte, nachgewiesen werden. Bei einem 3/4 Teil der Patienten fanden wir eine Konzentration, die die Pneumokokken hemmte. Ein den Str. haemolyticus hemmender Spiegel konnte jedoch bei allen Patienten beobachtet werden.

24 St. aureus-Stämme entwickelten nach 24stündiger Inkubation in Penicillin-V bzw. Penamecillin enthaltender Bouillon eine Resistenzsteigerung gegen die antibiotische Wirkung.

Benzathin-penicillin erhielten 22 Patienten. Davon wurden 6 gesund, bei 5 besserte sich die Krankheit und bei 11 Patienten zeigte sich keine Wirkung. In einem Fall wurde der St. aureus-positive, in einem anderen

der stark Streptococcus positive Rachenabstrich auf Wirkung des Medikaments negativ.

Penicillin-V bekamen 29 Patienten. Bei 8 Kindern sahen wir eine vollkommene Heilung, bei 9 trat eine Besserung ein. Unbeeinflusst blieb die Krankheit in 12 Fällen. Aus dem Rachenabstrich von 2 Kindern wurde Str. haemolyticus nachgewiesen. Nach der Kur wurde der Abstrich zwar negativ, doch der Zustand blieb unverändert. Als Nebenwirkung konnte bei einem Fall Dyspepsie beobachtet werden.

Penamecillin erhielten 41 Patienten. Davon heilten 13 Kinder, 17 besserten sich, unverändert blieben 11. Als Nebenwirkung trat bei 2 Fällen eine leichte Dyspepsie auf (Tab. III).

Unsere Ergebnisse stimmen im allgemeinen mit denen anderer Autoren überein [1, 5, 8]. Eine Ausnahme ist die Halbwertszeit, die von GIBALDI und SCHWARZ [3] in 2 Stunden angegeben wird. Die Ursachen dieses Unterschiedes dürften 1. eine unterschiedliche chemische Stabilität der

TABELLE III
Behandelte Fälle

Antibiotikum	Geheilt	Gebessert	Unverändert	Insgesamt
Penamecillin	13	17	11	41
Phenoxymethyl-penicillin	8	9	12	29
Benzathin-penicillin	6	5	11	22

Bindung, 2. der Unterschied zwischen dem Tierexperiment und der Probe bei Säuglingen sein. Unsere Versuche unterstützen die Meinung, daß die Resorption des Benzathin-penicillins unbestimmt ist und einen niedrigen Blutspiegel ergibt. Deshalb hält man heute die Anwendung dieses Mittels für unmodern [10], umsomehr da es wirksamere orale Präparate gibt. Hierher gehört auch das Penamecillin.

Zum Schluß möchten wir die Worte SPITZKYS [9] zitieren: »Hoch genug, lang genug, oft genug dosieren!« Auf dem Symposium der oralen Penicilline 1970, wurde die therapeutische Dosis für Erwachsene in ungefähr 3—4 Millionen E/die bestimmt. Wenn wir uns in der Pädiatrie darauf stützen wollen, müssen wir die zur Zeit gebräuchliche Dosis überprüfen.

Dr. Gy. IVÁDY
Üllői út 86
Budapest 8, Ungarn

LITERATUR

1. AGERSBORGH, H. P. K., BATCHELOR, A., CAMBRIDGE, G. W., RULE, A. W.: The pharmacology of penamecillin. *Brit. J. Pharmacol.* **26**, 649 (1966).
2. DOST, F. H.: *Der Blutspiegel*. Thieme, Leipzig 1953.
3. GIBALDI, M., SCHWARTZ, M. A.: The pharmacokinetics of penamecillin. *Brit. J. Pharmacol.* **28**, 360 (1966).
4. GLAZ, E., GYIMESI, J.: *Az újabb chemoterápiás gyógyszerek*. Medicina, Budapest 1966.
5. GOMEZ, J., GOMEZ, G.: General practice trial of a new penicillin-G-ester. *Brit. J. clin. Pract.* **21**, 183 (1967).
6. IVÁDY, GY., DIRNER, Z.: Ein neues, einfaches Verfahren zur Berechnung von Arzneimitteldosen im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* **114**, 493 (1966).
7. JANSEN, A. B. A., RUSSEL, T. J.: Some novel penicillin derivatives. *J. chem. Soc.* **1**, 2127 (1965).
8. SEWART, J. H.: The penicillins with particular reference to a trial of penamecillin, a new ester. *J. roy. nav. med. Serv.* **85**, 151 (1967).
9. SPITZKY, K. H.: In: Internationales Symposium über Oral-Penicillin. Biochemische Ges., Wien 1970.
10. WALTER, A. M., HELMEYER, L., PLEMPPEL, M., OTTEN, H.: *Antibiotika*. Fibel. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1969.