

Sultamicillin als therapeutische Alternative zu Amoxicillin und Clavulansäure

Christoph Schindler, Ralf Stahlmann

Als Alternative zu Amoxicillin in der Zahnmedizin und in der MKG-Chirurgie kann die Kombination aus Ampicillin und Sulbactam beziehungsweise bei oraler Therapie Sultamicillin, die Esterverbindung dieser Wirkstoffe, angesehen werden. Von Bedeutung für die Zahnheilkunde ist insbesondere die Aktivität des Präparats gegen anaerobe Bakterien. Bacteroides-Arten sowie Clostridien und Peptokokken werden bereits bei niedrigen Konzentrationen gehemmt. Ferner ist die Knochengängigkeit sehr gut.

Antibiotika gehören – neben Analgetika und Lokalanästhetika – zu den am häufigsten zahnärztlich angewendeten Arzneimitteln und verursachen in Deutschland auch mit Abstand die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), wie die jährlichen Zusammenstellungen der Arzneimittelkommission der BZÄK zeigen [Schindler C. et al., 2014]. Die richtige antibiotische Prophylaxe und Therapie spielt für den Therapieerfolg bei odontogenen Infektionen und Abszessen eine entscheidende Rolle. Odontogene Infektionen sind bakterielle Entzündungen, die von den Zähnen oder vom Zahnhalteapparat ausgehen. Diese führen zu entzündlichen Veränderungen in der unmittelbaren Umgebung, die sich regional oder auf lymphogenem und/oder hämatogenem Weg weiter ausbreiten können. Es handelt sich dabei um aus der Bakterienbesiedelung der Mundhöhle hervorgehende bakterielle Infektionen mit nur schwer vollständig erfassbaren Erregergemischen. Dabei sind immer anaerobe, häufig aber auch aerobe Bakterien beteiligt. Nicht immer kann zwischen Erregern und Begleitflora sicher differenziert werden [AWMF, 2010].

Odontogene Infektionen werden durch Mischinfektionen verursacht, das heißt, am Infektionsgeschehen sind mehrere Keime beteiligt. Aufgrund zunehmender Resistenzen, vor allem anaerober Keime gegenüber Penicillin V, ist seitens der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) bereits



Foto: CC

vor einigen Jahren die Empfehlung ausgesprochen worden, primär mit einem Aminopenicillin (Ampicillin oder Amoxicillin) in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor anstatt mit Penicillin V zu behandeln. Aminopenicilline weisen im Direktvergleich mit Penicillin V ein etwas breiteres Spektrum im gramnegativen Erregerbereich auf. Die zunehmende Entwicklung von Resistenzen gegen etablierte Substanzen erschwert die rationale Therapieentscheidung zusätzlich: Waren zum Beispiel 1990 noch 96 Prozent der Stämme empfindlich gegenüber Clindamycin, waren es 2004 nur noch 84 Prozent. Die Empfindlichkeit gegenüber Makroliden ist von 90 Prozent im Jahr 1990

auf 25 Prozent im Jahr 2004 gesunken. Insgesamt ist eine Zunahme der Resistenzen besonders gegenüber Makroliden und Chinolonen zu beobachten und weniger gegenüber Clindamycin und Penicillinen. Daher werden diese Substanzen auch in der Zahnmedizin favorisiert.

Für Clindamycin wird als entscheidender Grund für den Einsatz in der Zahnmedizin immer wieder die gute Knochengängigkeit angeführt, wobei festzustellen ist, dass die Knochengängigkeit von Aminopenicillinen faktisch kaum schlechter ist. Eine erhebliche Limitation von Clindamycin ist jedoch das gut bekannte und ausgeprägte gastrointestinale Nebenwirkungsspektrum [Schindler

C. et al., 2014]. Das Präparat führt seit über zehn Jahren die UAW-Statistik der AKZ der BZÄK an. In der Zahnmedizin werden nach wie vor primär Betalaktamantibiotika empfohlen aufgrund guter Aktivität gegen die zahnmedizinisch relevanten Erreger in Kombination mit großer therapeutischer Breite [DGZMK, 2002].

Bakterielle Resistenz und Betalaktamase-Inhibitoren

Bakterien entwickeln zunehmend Antibiotikaresistenzen aufgrund des Besitzes von Enzymen, die den Betalactamring der antibiotisch wirksamen Substanzen öffnen können und diese somit inaktivieren. Um Betalaktamantibiotika weniger anfällig für Resistenzen zu machen, werden diese therapeutisch mit einem Betalaktamaseinhibitor kombiniert. Diese binden irreversibel an das Enzym und verhindern dadurch die enzymatische Öffnung des Betalaktamrings. Mit Sulbactam, Tazobactam und Clavulansäure stehen drei Inhibitoren zur Therapie zur Verfügung, die klinisch in verschiedenen Kombinationen mit Penicillinen verfügbar sind und oral und/oder intravenös verabreicht werden können (Ampicillin/Sulbactam; Piperacillin/Tazobactam; Amoxicillin/Clavulansäure). Sulbactam steht darüber hinaus auch als Monotherapie zur intravenösen Anwendung zur Verfügung, das frei mit anderen Antibiotika kombiniert werden kann.

Neben der weit verbreiteten Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure (wie Augmentan® und mehr) steht mit Sultamicillin (wie Unacid PD oral® und andere) ein weiteres Präparat mit ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften zur Verfügung, das aufgrund seines Wirkspektrums auch bei Indikationen in der Zahnheilkunde als geeignet angesehen werden kann, obwohl es für diesen Bereich nicht explizit zugelassen ist. Die übliche Dosierung für Erwachsene beträgt zweimal täglich 375 bis 750 mg oral. Ein weiterer Vorteil von Sulbactam liegt darin, dass die Substanz nicht nur als Betalaktamaseinhibitor wirksam ist, sondern selbst auch eine eigene antimikrobielle Aktivität gegenüber Bacteroides, Acinetobacter

Pharmakokinetische Parameter		
Parameter	Ampicillin	Sulbactam
C _{max} (mg/L)	9,1 ± 3,6	8,9 ± 3,4
T _{max} (h)	0,92 ± 0,30	0,96 ± 0,29
AUC (mg h/L)	17,8 ± 3,6	16,7 ± 2,5
T _{1/2} (h)	0,96 ± 0,25	1,11 ± 0,69
Urinausscheidung (% der Dosis)	59,4 ± 7,1	66,3 ± 6,7

Tabelle: Pharmakokinetische Parameter (MW ± STABW) bei gesunden Probanden für Ampicillin und Sulbactam nach Einnahme von 750 mg Sultamicillin per os (entspricht 440 mg Ampicillin und 294 mg Sulbactam) [nach: Lode H et al., 1989]

und Neisseria spp aufweist [Williams JD., 1997]. Dies lässt den Einsatz von Sulbactam auch in der Zahnmedizin als besonders geeignet erscheinen, da das antibiotische Wirksamkeitsspektrum des Ampicillins entsprechend erweitert wird.

Pharmakologie: Ampicillin/Sulbactam/Sultamicillin

Pharmakokinetik: Die Mischung von Ampicillin, einem halbsynthetischen, nicht Betalaktamase-festen Aminopenicillin und dem -Laktamaseinhibitor Sulbactam steht zur parenteralen Therapie zur Verfügung. Sultamicillin ist eine oral applizierbare Ester-Verbindung aus Ampicillin und Sulbactam. Sultamicillin als Prodrug von Ampicillin und Sulbactam wird im Körper schnell in seine beiden Einzelkomponenten gespalten, so dass im Plasma als wirksame Bestandteile nur Ampicillin und Sulbactam nachweisbar sind. Die orale Applikation als Sultamicillin löst somit das bekannte pharmakologische Problem der schlechten gastrointestinalen Absorption von Ampicillin und Sulbactam. Die orale Einnahme als Ester-Verbindung führt jedoch zu einer ausreichenden Bioverfügbarkeit der beiden Einzelsubstanzen. Für Sultamicillin wurde in Studien eine gute klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit bei bakteriellen Infektionen, sowohl bei Erwachsenen [Pitts NE et al., 1989; Friedel

HA et al., 1989] als auch bei Kindern [Dajani A., 2001] gezeigt. Sulbactam hat ein ähnliches pharmakokinetisches Profil wie Ampicillin, weshalb die kombinierte Gabe in einer Formulierung möglich ist [Lode H et al., 1989]. Sowohl Ampicillin als auch Sulbactam penetrieren gut in verschiedene Gewebe und Körperflüssigkeiten (zum Beispiel Mukosa, Sputum, Peritonealflüssigkeit, peritoneale eitrige Abszesse, Zerebrospinalflüssigkeit bei eitrigen Meningen, Knochen, Muskel und Haut), und es werden hohe antibakteriell wirksame Konzentrationen von Ampicillin erreicht. Diese überschreiten in der Regel deutlich die MHK (minimale Hemmkonzentration) für die meisten Erreger von ambulant und nosokomial erworbenen Infektionen mit entsprechender Lokalisation [Foulds G., 1986; Campoli Richards DM et al., 1987]. Aufgrund der hohen Bioverfügbarkeit von Sultamicillin werden hohe Gewebekonzentrationen auch nach oraler Gabe erreicht [Lode H et al., 1989]. Insbesondere ist die gute Fähigkeit von Ampicillin/Sulbactam, in Knochengewebe zu penetrieren und dort schnell hohe Gewebekonzentrationen zu erreichen, für die therapeutische Anwendung in der Zahnheilkunde beziehungsweise in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie hervorzuheben, da es aufgrund schlechter Perfusionsbedingungen in devitem Knochengewebe aber auch in transplantierten Geweben im Allgemeinen

schwierig ist, dort therapeutisch über einen längeren Zeitraum ausreichend hohe und wirksame Antibiotikaspiegel zu erreichen und vor allem auch aufrechtzuerhalten.

Obwohl die Eliminationshalbwertszeit sowohl von Ampicillin als auch von Sulbactam nur etwa eine Stunde beträgt (Tabelle), ist die zweimal tägliche orale Dosierung von Sultamicillin ausreichend. Dies erklärt sich dadurch, dass durch die gemeinsame Gabe von Ampicillin und Sulbactam als Prodrug Sultamicillin eine wesentlich bessere Bioverfügbarkeit erzielt werden kann als bei Gabe der Einzelsubstanzen. Dies wiederum führt zu hohen Serum- und Gewebekonzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen für die meisten Erreger. Eine zweimal tägliche orale Applikation von 375 bis 750 mg oral ist auch unter den Gesichtspunkten der Compliance und der Verträglichkeit günstig. Daher sollte dieses Dosisregime nach Möglichkeit eingehalten werden.

Pharmakodynamik: Ampicillin wirkt bakterizid durch Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese. Es bindet kovalent an die Transpeptidase und an andere Penicillinbindende Proteine (PBPs) und blockiert so die Querverknüpfung des Peptidoglykans. In Kombination mit Sulbactam wird die Inaktivierung von Ampicillin durch bestimmte Betalaktamasen gehemmt. Dabei schützt Sulbactam das Ampicillin vor dem Abbau durch die meisten Betalaktamasen von Staphylokokken sowie einigen plasmidkodierten Betalaktamasen (wie TEM, OXA, SHV, CTX-M) und bestimmten chromosomalkodierten Betalaktamasen von gramnegativen Bakterien. Diese Betalaktamasen kommen wie bei *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* und *Haemophilus influenzae* vor [Fachinformation Unacid PD oral., 2012]. Das antibakterielle Wirkungsspektrum von Ampicillin wird um Bakterien erweitert, deren Betalaktamasen durch Sulbactam hemmbar sind, das sind intensiv Betalaktamase produzierende Stämme von Staphylokokken, *Escherichia coli*, andere Spezies von Enterobakterien sowie Anaerobier, die gegen Ampicillin resistent sind.



Foto: CC

Sicherheit von Sultamicillin und Verträglichkeit

Sultamicillin wird – sowohl oral als auch i.v. oder i.m. appliziert – von Erwachsenen und auch von Kindern im Allgemeinen gut vertragen. Die am häufigsten beschriebenen UAW sind Diarrhöen und allergische Hautreaktionen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass gastrointestinale Nebenwirkungen generell nach Antibiotikagabe häufig sind und keine spezifische UAW für Sultamicillin darstellen. Bemerkenswert im Hinblick auf die Bewertung des UAW-Potenzials von Sultamicillin sind die Ergebnisse einer Studie mit Patienten, die aufgrund von Infektionen der oberen Atemwege mit Sultamicillin behandelt wurden: Signifikant weniger Patienten erlitten unter Therapie mit Sultamicillin (29 Prozent) im Vergleich zu Amoxicillin/Clavulansäure (71 Prozent) Diarrhöen ($p = 0,02$) [Ferreira JB et al., 2006]. Diese Studie unterstreicht das generell vorteilhafte UAW-Profil von Sultamicillin, obwohl die Repräsentativität dieser Studie fraglich ist. In einer neueren, randomisierten Open-label-Studie, in der das Antibiotikum Tigecycline mit Ampicillin-Sulbactam beziehungsweise Amoxicillin-Clavulansäure für den Indikationsbereich komplizierte Haut- und Hautstrukturinfektionen verglichen wurde, traten bei vergleichbarer klinischer Wirkung unter Tigecycline mit 14,3 Prozent bei deutlich mehr behandelten Patienten Diarrhöen

auf, verglichen mit nur 5,3 Prozent unter Ampicillin-Sulbactam beziehungsweise Amoxicillin-Clavulansäure in der Vergleichsgruppe [Matthews P et al., 2012].

Ein weiterer wichtiger Sicherheitsparameter ist die Beeinflussung der Leberfunktion. Während unter Sultamicillin bisher nur sehr selten Hepatotoxizität beschrieben wurde [Lees L et al., 1986; Pitts NE et al., 1989], gibt es unter Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure in der Literatur mehrere Berichte über Fälle therapieassoziiierter cholestatischer Hepatitiden [Berg P et al., 2001]. Es gibt allerdings in der Literatur auch einen Fallbericht über Arzneimittelinduzierte Cholestase [See TT et al., 2001], aufgetreten neun Tage nach i.v.-Behandlung mit Ampicillin und Sulbactam (3 g i.v. alle 8 h) zur Behandlung des diabetischen Fußsyndroms. Die Kausalität ist in diesem Fall nicht eindeutig geklärt. Jedoch können daher auch für Ampicillin/Sulbactam Leberunverträglichkeitsreaktionen nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Basierend auf der aktuellen Literaturlage ist aber davon auszugehen, dass das Risiko für Leberunverträglichkeitsreaktionen unter Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure deutlich höher eingeschätzt werden muss, als unter Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam beziehungsweise mit Sultamicillin.

Kontraindikationen

Bei Patienten mit bekannter Penicillinallergie ist die Anwendung von Ampicillin/Sulbactam beziehungsweise von Sultamicillin kontraindiziert.

Evidenz für den sicheren und wirksamen Einsatz von Sultamicillin als therapeutische Alternative zu Amoxicillin/Clavulansäure beziehungsweise Clindamycin in der Zahnmedizin und in der MKG-Chirurgie – zwei neuere Arbeiten erscheinen in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung:

■ In einer Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und der Wirksamkeit einer perioperativen Antibiotikaphylaxe mit der Fixkombination Ampicillin (1 g) / Sulbactam (0,5 g) oder mit dem Cephalosporin Cefotiam (2 g) als Kurzinfusion i.v. vor großen orthopädischen Eingriffen (Knie-

beziehungsweise Hüft-TEP) zeigte sich eine sehr ähnliche Verteilung der drei Einzelwirkstoffe in verschiedene Gewebe und eine insgesamt sehr ähnliche Pharmakokinetik [Wildfeuer A et al., 1997]. Ampicillin, Sulbactam und Cefotiam penetrierten innerhalb von Minuten nicht nur in Haut-, Fett- und Muskelgewebe, sondern auch in Knochengewebe. Insbesondere diese Eigenschaft ist für ein in der Zahnmedizin beziehungsweise in der MKG-Chirurgie angewendetes Antibiotikum von hoher therapeutischer Bedeutung. Die in dieser Studie gefundene Ähnlichkeit in pharmakokinetischen Wirkspiegelverläufen von Ampicillin und Sulbactam in den verschiedenen Kom-

partimenten begründet die synergistische Aktivität und therapeutische Effizienz der beiden Wirkstoffe.

7,6 Prozent. Die totale postoperative Komplikationsrate betrug 16,5 Prozent. Bemerkenswert war aber, dass die Infektionsrate in der nur mit Clindamycin behandelten Gruppe bei etwa 19 Prozent lag, wohingegen unter Behandlung mit Ampicillin/Sulbactam keine einzige Infektion gesehen wurde. Auch die Ergebnisse dieser Studie dokumentieren nicht nur die Wirksamkeit und Effektivität von Ampicillin/Sulbactam, sondern unterstreichen auch, dass Clindamycin aufgrund seines unvorteilhaften Verträglichkeitsprofils und seiner begrenzten therapeutischen Wirksamkeit in der Zahnmedizin nicht als Antibiotikum der ersten Wahl zu betrachten ist.

jedoch ebenfalls berücksichtigt werden. Hinzuweisen ist hier insbesondere auf allergische Reaktionen aller Schweregrade, meist Hautreaktionen und auf die besonders für Clavulansäure beschriebene Leberunverträglichkeit mit ausgeprägten Transaminasenerhöhungen [Gresser U., 2001]. Als weitere therapeutische Alternative in Zahnmedizin und MKG-Chirurgie kann die Kombination aus Ampicillin und Sulbactam beziehungsweise bei oraler Therapie Sultamicillin, die Esterverbindung dieser Wirkstoffe, angesehen werden, auch wenn es keine explizite Zulassung für den zahnmedizinischen Anwendungsbereich gibt. Durch den Betalaktamaseinhibitor Sulbactam ist die antibakterielle Wirkung des Aminopenicillins verstärkt und sein Spektrum erweitert. Von Bedeutung für die Zahnheilkunde ist insbesondere die Aktivität des Präparats gegen anaerobe Bakterien. Bacteroides-Arten sowie Clostridien und Peptokokken werden bereits bei niedrigen Konzentrationen gehemmt. Ferner ist auf die gute Knochengängigkeit der beiden Bestandteile von Sultamicillin, Ampicillin und Sulbactam, hinzuweisen. Zusammenfassend stellt die Gabe von Sultamicillin im zahnmedizinischen Bereich bei richtiger Indikationsstellung aus pharmakologischer Sicht eine sinnvolle therapeutische Alternative zu einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure oder mit Clindamycin dar.



Foto: MEV

partimenten begründet die synergistische Aktivität und therapeutische Effizienz der beiden Wirkstoffe.

■ In einer aktuellen retrospektiven Übersichtsarbeit mit 79 Fällen untersuchten die Autoren der US-amerikanischen Harvard School of Dentistry, ob sich mittels Osteosynthese behandelte Mandibulafrakturen unter antibiotischer Prophylaxe mit Clindamycin oder unter Ampicillin/Sulbactam mit höherer Wahrscheinlichkeit infizieren [Schaefer et al., 2013]. Historische Kontrollen zeigen nach derartigen Eingriffen Infektionsraten zwischen 6 Prozent und 32 Prozent, hauptsächlich mit normaler oraler Flora, bestehend aus fakultativen und obligaten Anaerobiern. Die Autoren fanden in dieser Studie eine Gesamtfektionsrate von

Resümee

Die Wirkstoffklasse der Betalaktamantibiotika ist insgesamt durch ein vorteilhaftes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil charakterisiert. In der Zahnmedizin werden nach wie vor primär Betalaktamantibiotika aufgrund guter Wirksamkeit auf bakterielle Erreger odontogener Infektionen und hoher therapeutischer Breite als Mittel der ersten Wahl zur antibiotischen Prophylaxe und Therapie empfohlen. Die Kombination aus Amoxicillin/Clavulansäure ist als gut wirksam dokumentiert und sollte zum Einsatz kommen, wenn eine erhöhte Resistenzquote zu befürchten ist. Die Risiken für unerwünschte Wirkungen bei einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure müssen

Prof. Dr. med. Christoph Schindler
Clinical Research Center Hannover &
Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Schindler.Christoph@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Luisenstr. 7
10117 Berlin



Die Literaturliste kann auf www.zm-online.de abgerufen oder in der Redaktion angefordert werden.