

Amoxicillin - mit und ohne Clavulansäure

EINLEITUNG

Amoxicillin ist ein Aminopenicillin, welches im Vergleich zu Penicillin durch seine Aminogruppe ein erweitertes Wirkspektrum in den gramnegativen Bereich aufweist.¹ Clavulansäure ist ein potenter Beta-Laktamase-Inhibitor, der in Kombination mit Amoxicillin die Stabilität des Antibiotikums gegenüber Beta-Laktamase bildenden Erregern erhöht.²

Heutzutage stellen Kombinationen von Penicillinen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren mit 26 % des gesamten Antibiotikakonsums in der Schweiz (Stand 2021) die am häufigsten verwendete Gruppe systemischer Antibiotika dar. Unter allen Antibiotika war Amoxicillin-Clavulansäure im Jahr 2021 die am häufigsten eingesetzte Monotherapie.³

Dieser Artikel beschäftigt sich mit den Eigenschaften und Unterschieden von Amoxicillin mit und ohne Clavulansäure, insbesondere ihrer Pharmakokinetik und gängigen Dosierungsempfehlungen, und liefert Empfehlungen für eine optimale Beratung in der Apotheke.

WIRKUNG & INDIKATIONEN

Amoxicillin entfaltet seine antibiotische Wirkung durch die Hemmung der Zellwandsynthese, indem es die dafür notwendigen Transpeptidasen blockiert.⁴ In ausreichend hoher Dosierung besitzt es

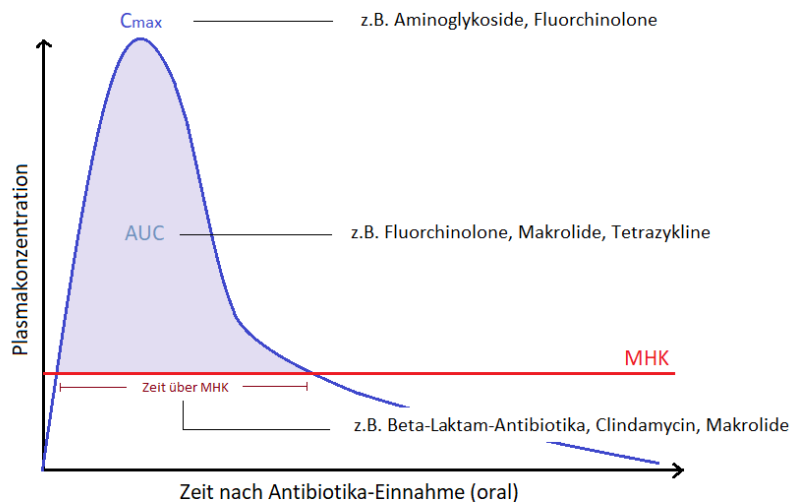


Abbildung 1: Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Beziehungen von Antibiotika: Faktoren für die optimale Wirksamkeit verschiedener Klassen (s. Box 2), adaptiert nach⁹

eine bakterizide Wirkung.⁵ Es ist säurestabil, jedoch empfindlich gegenüber Beta-Laktamasen, weshalb eine Kombination mit Clavulansäure als Beta-Laktamase-Inhibitor sinnvoll ist, um Resistenzen zu umgehen. Typische Indikationsgebiete von Amoxicillin sind bakterielle Infektionen der unteren Atemwege, Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis sowie Streptokokken-Pharyngitis (s. i.mail-Artikel Nr. 1/2024). Amoxicillin wird ausserdem auch häufig bei Kindern unter 8 Jahren mit Borreliose eingesetzt.⁵ Fachinformationen empfehlen den Einsatz von Amoxicillin plus Clavulansäure im Falle des Nachweises bestimmter Erreger wie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* oder *Moraxella catarrhalis*. Im ambulanten Setting findet jedoch selten ein Erregernachweis statt, weshalb eine sinnvolle empirische Therapie im Kampf gegen das zunehmende Resistenzproblem einen hohen Stellenwert besitzt.

Hierfür erarbeitet die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie (SSI) regelmässig Guidelines mit klaren Empfehlungen für den Einsatz von Amoxicillin in Kombination mit Clavulansäure (s. Box 1). Zusätzlich stellt das Schweizerische Zentrum für Antibiotikaresistenzen einen

Box 2: Wirksamkeit von Antibiotika

Voraussetzung für die Wirksamkeit jedes Antibiotikums ist das Erreichen der Minimalen Hemmkonzentration (MHK). Dennoch unterscheiden sich die Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Beziehungen zwischen den einzelnen Antibiotika-Klassen und -Substanzen (s. Abb. 1).⁹ Sie können in zeitabhängige ($T > MHK$), konzentrationsabhängige (C_{max}/MHK) und sowohl zeit- als auch konzentrationsabhängige (AUC/MHK) Substanzklassen eingeteilt werden. Für die optimale Wirksamkeit mit gleichzeitiger Minimierung von Resistenzentwicklung und Toxizität ist für Beta-Laktam-Antibiotika, und damit für Amoxicillin, die Zeitspanne über der MHK der entscheidende Faktor.⁹

Guide mit aktuellem Überblick über die Resistenz-Situation zur Verfügung (<https://guide.anresis.ch/human-bacteria>).

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Amoxicillin und Clavulansäure gelten im Allgemeinen als gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen sind milde bis moderate gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö mit einer Prävalenz von 4–15 % und

Box 1: Empirische Therapie bei unklarem Erreger⁶ - Amoxicillin MIT Clavulansäure, wenn...

- Leichte Pneumonie mit Komorbiditäten
- Mittel-/schwere Pneumonie
- Risiko für Kontakt oder Kolonisation mit Penicillin nicht-empfindlichen Pneumokokken (PNSP)
- Antibiotika-Therapie in den letzten 30 Tagen oder bei Anamnese von rezidivierender Infektion
- Patient:in spricht auf Amoxicillin-Therapie nicht innerhalb von 72 h an
- Schwere Infekt
- Immunsupprimierung



Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen orales Amoxicillin mit und ohne Clavulansäure^{5,6,10}

	Erwachsene/Kinder > 40 kg	Kinder < 40 kg	Niereninsuffizienz
Amoxicillin	3–4x täglich 375–750 mg (dispergierbare Tabletten können halbiert werden); max. 4000–6000 mg/Tag Otitis Media: 3x täglich 1000 mg	50–100 mg/kg pro Tag, aufgeteilt auf 2–4 Einzeldosen: 2–3x täglich 25 mg/kg; max. 3000 mg/Tag Otitis Media: 2x täglich 25–40 mg/kg; max. 1000 mg/Dosis; max. 2000 mg/Tag	Kreatinin-Clearance 10–30 ml/min: max. 500 mg alle 12 h < 10 ml/min: max. 500 mg alle 24 h
Amoxicillin + Clavulansäure	2–3x täglich 625–1000 mg; max. 3000 mg/Tag^a Otitis Media: 3x täglich 1000 mg^a	45 mg/kg pro Tag ^{b,c} , aufgeteilt in 2–3 Einzeldosen: 3x täglich 15 mg/kg (4:1 Verhältnis) oder 2x täglich 22,5 mg/kg (7:1 Verhältnis) - max. 1500 mg/Tag (4:1 Verhältnis) oder 1750 mg/Tag (7:1 Verhältnis) Otitis Media: 2x täglich 40 mg/kg; max. 875 mg/Dosis; max. 1750 mg/Tag (7:1 Verhältnis)	Kreatinin-Clearance 10–30 ml/min: 625 mg^a alle 12 h < 10 ml/min: 625 mg^a alle 24 h

^aDie Dosierungsangaben beziehen sich auf die Gesamtmenge Amoxicillin + Clavulansäure (gemäss SSI-Guideline)

^bDie Dosierungsangaben beziehen sich auf den Anteil Amoxicillin im Amoxicillin-Clavulansäure-Gemisch (gemäss SwissPedDose)

^cEs wird empfohlen, den Clavulansäure-Anteil bei Kindern auf <10 mg/kg/Tag zu beschränken um GI-Nebenwirkungen zu limitieren. Gemäss Expertinnen SwissPedDose sind 11,25 mg/kg/Tag vertretbar (erreicht mit Dosierung von 45 mg/kg/Tag bei Amoxicillin-Clavulansäure-Verhältnis von 4:1).

Nausea, Erbrechen oder Krämpfe mit einer Prävalenz von 3–6 %. Die hohe Resorptionsrate führt im Vergleich zu anderen Beta-Laktamen zu geringeren GI-Nebenwirkungen. Im Safety Review schnitt Amoxicillin allein bezüglich GI-Nebenwirkungen besser ab als die Kombination mit Clavulansäure.⁷ Die Häufigkeit von GI-Nebenwirkungen scheint hierbei mit der Menge an Clavulansäure in Relation zu stehen.

Amoxicillin mit Clavulansäure ist eines der am häufigsten mit Leberereignissen assoziierten Antibiotika. Es gibt Hinweise darauf, dass Clavulansäure direkt für diese unerwünschten Ereignisse verantwortlich ist.⁷ Die Nebenwirkung tritt bis zu 5x häufiger auf als bei Amoxicillin allein.^{5,7} Generell ist ein Anstieg der Transaminasen nach Amoxicillin-Clavulansäure nicht ungewöhnlich und als gelegentliche Nebenwirkung deklariert (< 1/100, ≥ 1/1000). Deutlich seltener sind ernsthafte Lebererkrankungen wie Hepatitis und cholestatischer Ikterus. Das Risiko scheint mit einem Alter über 65 Jahre, längerer Therapiedauer und dem männlichen Geschlecht erhöht zu sein.⁵ Weitere häufige Nebenwirkungen von Amoxicillin mit und ohne Clavulansäure sind Hautreaktionen in Form von Ausschlag oder Rötungen, jedoch eher seltener handelt es sich dabei um eine echte Penicillin-Allergie (s. [i.mail-Artikel Nr. 17/2023](#)).

PHARMAKOKINETIK

Nach oraler Gabe wird Amoxicillin zu ca. 80 % und Clavulansäure zu ca. 70 % im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Resorption findet nahrungsunabhängig statt, dennoch kann die Einnahme für eine bessere Verträglichkeit zu Beginn einer Mahlzeit – sofern mit dem Dosierungsintervall vereinbar – sinnvoll sein (s. [i.mail-Artikel Nr. 4/2024](#)).⁵ Die maximalen Serumspiegel

beider Substanzen werden 1–1,5 h nach der Einnahme erreicht.⁷ Im Plasma wird Amoxicillin zu 18 % und Clavulansäure zu 25 % an Plasmaproteine gebunden. Sie weisen ein Verteilungsvolumen von 22 bzw. 16 l auf. Durch die hohen Serumkonzentrationen nach oraler Gabe und der guten Gewebediffusion, kann von einer hohen Penetration der Substanzen in die Körperflüssigkeiten ausgegangen werden.⁵ Amoxicillin wird zu 70–80 % und Clavulansäure zu 40–65 % unverändert innerhalb von 6 h über die Niere ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beider Substanzen liegt bei normaler Nierenfunktion bei ca. 60–90 min.^{4,5} Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist diese Elimination abhängig vom Schweregrad verlangsamt und es sollten Dosisanpassungen gemacht werden. Auch bei Früh- und Neugeborenen ist die Halbwertszeit durch verlangsamte Resorption und verzögerte Ausscheidung länger (ca. 3,5–4 h).⁵ Die Maximalkonzentrationen (C_{max}) sind dadurch höher und werden später erreicht als bei Erwachsenen.⁸

DOSIERUNG

Amoxicillin mit Clavulansäure ist in der Schweiz in zwei verschiedenen Verhältnissen auf dem Markt: 7:1 (i. d. R. 2x tägliche Dosierung) und 4:1 (i. d. R. 3x tägliche Dosierung). In Tablettenform entspricht dies 875 mg Amoxicillin zu 125 mg Clavulansäure (= 1000 mg) bzw. 500 mg zu 125 mg (= 625 mg).⁵ Ebenso sind dispergierbare Tabletten in gleicher Stärke verfügbar. Für Kinder unter 40 kg stehen mit beiden Wirkstoffverhältnissen Suspensionen unterschiedlicher Stärke zur Verfügung: 156,25 mg/5 ml (4:1), 312,5 mg/5 ml (4:1) sowie 457 mg/5 ml (7:1). Im Allgemeinen ist die Dosierung des Antibiotikums abhängig von⁵:

- **Alter**
- **Gewicht**
- **Nierenfunktion**
- **Schwere der Infektion**
- **Empfindlichkeit des Erregers**
- **Anwendungsart**

Aufgrund seiner Zeitabhängigkeit wird die Gabe von Amoxicillin mit und ohne Clavulansäure in der Regel als 3x tägliche Dosis empfohlen, je nach Schwere der Infektion auch 4x täglich (z. B. Meningitis). In der Praxis wird jedoch nicht selten die Dosierungshäufigkeit auf 2x täglich reduziert, um die Adhärenz zu verbessern, insbesondere in der Pädiatrie im ambulanten Bereich (s. **Box 3**).¹⁰ Die Ergebnisse eines Cochrane Reviews von 2013 zeigten, dass die Behandlung der akuten Otitis media mit 1x, 2x oder 3x täglich Amoxicillin mit oder ohne Clavulansäure vergleichbare Heilungsraten erzielte und auch eine vergleichbare Häufigkeit von UAWs wie

Box 3: Wichtig für die Beratung in der Apotheke

Um eine optimale Wirksamkeit von Amoxicillin zu erreichen, ist eine möglichst regelmässige Einnahme entscheidend. In der Beratung ist es daher wichtig, Patient:innen über ein möglichst exaktes Einhalten der Dosierungsintervalle von 8 h (3x täglich) bzw. 12 h (2x täglich) aufzuklären und dessen Wichtigkeit für den Behandlungserfolg zu erläutern. Für die optimale Dauer einer Antibiotika-Therapie findet zunehmend ein Dogma-wechsel hin zu kürzeren Therapien und flexibleren Therapieenden statt. Patient:innen mit gutem klinischen Ansprechen können bezüglich eines frühzeitigen Beendens der Therapie in Rücksprache mit Arzt/Ärztin beraten werden (s. [i.mail-Artikel Nr. 11/2018](#)).

Durchfall und Hautreaktionen zeigte.¹¹ In zahlreichen Studien für Amoxicillin mit und ohne Clavulansäure konnte eine Symptombefreiung ohne Rückfall auch bei einer 2x täglichen Gabe (alle 12 h) beobachtet werden.⁸

Auch die Höhe der Dosierung kann in der Praxis, insbesondere in Spitälern oder Kinderspitälern, von den gängigen Richtwerten abweichen. In der nationalen Datenbank zur Dosierung von Arzneimitteln bei Kindern (SwissPedDose) werden je nach Art und Schwere der Infektion auch höhere Maximaldosen (bis zu 4000 mg/Tag) empfohlen.¹⁰ Soll Amoxicillin in hoher Dosierung mit Clavulansäure eingesetzt werden, wird zur Geringhaltung der Clavulansäure-Menge und damit zur Vermeidung von GI-Nebenwirkungen die 7:1 Formulierung empfohlen.⁴ **Tab. 1, S. 2** fasst die gängigsten Dosierungsempfehlungen für Amoxicillin mit und ohne Clavulansäure zusammen.

Auch in internationalen Leitlinien wurden basierend auf Expert:innenmeinungen und aufgrund der aufkommenden Resistenzentwicklung hohe Amoxicillin-Dosen zur Behandlung der ambulant erworbenen

KONKLUSION

- Amoxicillin ist ein Beta-Laktamase empfindliches Aminopenicillin, welches ein erweitertes **Wirkpektrum im gramnegativen Bereich** aufweist. In Kombination mit dem Beta-Laktamase-Inhibitor Clavulansäure können Resistenzen umgangen werden.
- Eine Kombination **mit Clavulansäure** soll empirisch eingesetzt werden bei: leichter **Pneumonie** mit Komorbiditäten, mittel/-schwerer Pneumonie, einem **besonders schweren Infekt, Immunsuppression**, bei **Nicht-Ansprechen** auf Antibiotika-Therapie oder **Rezidiven** (s. **Box 1, S. 1**).
- Die häufigsten **Nebenwirkungen** von Amoxicillin sind **gastrointestinale Beschwerden** wie Diarrhö, Nausea, Erbrechen oder Krämpfe.
- Die **Zeitspanne über der MHK** ist für Amoxicillin der entscheidende Faktor für eine optimale Wirksamkeit (s. **Box 2, S. 1**).
- In der Beratung sollte auf eine **regelmässige Einnahme im 8-Stunden-Intervall** (3x täglich) hingewiesen werden.
- Um die **Adhärenz** zu verbessern, wird insbesondere im **pädiatrischen Bereich** oftmals eine **2x tägliche Gabe** verschrieben (12-Stunden-Intervall).

Pneumonie empfohlen wie z. B. 2011 von der Infectious Diseases Society of America.¹² Bislang gibt es wenige Studien, die die am besten geeignete Tagesgesamtdosis für eine orale Amoxicillin-Behandlung untersuchten. Im Jahr 2021 wurde eine randomisiert kontrollierte Studie durchgeführt, welche die Nicht-Unterlegenheit einer Low-Dose-Therapie gegenüber einer High-Dose-Therapie bei Pneumonie

zeigen konnte.¹³ Auch bei Otitis media wurde im Review von 2022 beim Vergleich von Low-Dose zu High-Dose Amoxicillin kein signifikanter Unterschied im Behandlungserfolg beobachtet.¹⁴ Insgesamt ist die Evidenz hierzu bislang sehr gering und es fehlen weiterhin hochwertige randomisiert kontrollierte Studien.

REFERENZEN

1. Akhavan BJ et al. Amoxicillin. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024.
2. Geddes AM et al. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin/clavulanate. Int J Antimicrob Agents. 2007;30:109-112.
3. Federal Office of Public Health, ed. Swiss Antibiotic Resistance Report 2022. Usage of Antibiotics and Occurrence of Antibiotic Resistance in Switzerland. Published online 2022.
4. Huttner A et al. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. Clin Microbiol Infect. 2020;26(7):871-879.
5. Fachinformation. www.swissmedicinfo.ch
6. www.ssi.guidelines.ch. Zuletzt aufgerufen am 5.6.2024.
7. Salvo F et al. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. Expert Opin Drug Saf. 2009;8(1):111-118.
8. Keij FM et al. Oral antibiotics for neonatal infections: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2019;74(11):3150-3161.
9. Sörgel F et al. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika in der Intensivmedizin. Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin. 2017;112(1):11-23.
10. SwissPedDose. <https://db.swisspeddose.ch>.
11. Thanaviratnanich S et al. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12).
12. Rajapakse NS et al. Time to reconsider routine high-dose amoxicillin for community-acquired pneumonia in all Canadian children. Paediatr Child Health. 2016;21(2):65-66.
13. Bielicki JA et al. Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia: The CAP-IT Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(17):1713-1724.
14. Children's Mercy Kansas City. Acute Otitis Media (AOM) Low-Dose versus High-Dose Amoxicillin. Published online 2022.