

Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone

Die Expertenkommission der Infektloga: Friedrich Vogel, Hofheim, Kurt G. Naber, Straubing, Dieter Adam, München, Klaus-Friedrich Bodmann, Hildesheim, Cordula Lebert, Nürnberg, Arne Rodloff, Leipzig, Fritz Sörgel, Nürnberg

Beratende Experten: Wolfgang Graninger, Wien, Norbert Lehn, Regensburg, Hannes Wacha, Frankfurt/M., Bernd Wiedemann, Bonn

1998 wurde in einer Konsensuskonferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG) eine Bewertung der Fluorchinolone durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt neue Substanzen auf den Markt kamen. Die Einteilung erfolgte nach dem klinischen Einsatzgebiet, der Pharmakokinetik, dem antibakteriellen Spektrum und der Verfügbarkeit der Substanzen in die Gruppen I bis IV. Sie wurde im Chemotherapie Journal 1998;7:66–8 publiziert.

In der Zwischenzeit sind verschiedene Fertigarzneimittel vom Markt genommen worden, weitere neue Substanzen zugelassen und Indikationsgebiete erweitert worden, weshalb eine aktuelle Bewertung der Fluorchinolone unter klinischen Anwendungsgesichtspunkten auf der Grundlage der Gruppeneinteilung durch die PEG-Expertengruppe von 1998 sinnvoll erscheint.

Arzneimitteltherapie 2005;23:130–6.

Seit 1998 werden der *Gruppe I* die Fluorchinolone *Norfloxacin* und *Pefloxacin* mit Schwerpunkt auf Harnwegsinfektionen zugeordnet. Pefloxacin ist nicht mehr verfügbar und das Einsatzgebiet von Norfloxacin ist auf die Behandlung von (unkomplizierten) Harnwegsinfektionen, der bakteriellen Enteritis und der Prostatitis beschränkt.

Zur *Gruppe II* zählen systemisch anwendbare Fluorchinolone mit breiterer Indikation wie *Enoxacin*, *Fleroxacin*, *Oxfloxacin* und *Ciprofloxacin*. Fleroxacin ist in der Zwischenzeit vom Markt genommen worden. Enoxacin wird im Wesentlichen bei Harnwegsinfektionen eingesetzt und ist nur oral verfügbar.

Oxfloxacin liegt als Razemat vor. Seine antibakterielle Wirkung beruht ausschließlich auf der linksdrehenden Form (identisch mit Levofloxacin), der rechtsdrehende Anteil belastet hingegen mit zusätzlichen Nebenwirkungen.

Die Hauptindikationen von Ciprofloxacin sind Harnwegsinfektionen, Infektionen der Atemwege, insbesondere

verursacht durch gramnegative Erreger, Haut-, Weichgewebe- sowie Knocheninfektionen und systemische Infektionen bis hin zur Sepsis.

Die Vertreter dieser Gruppe haben eine hohe In-vitro-Aktivität gegen Enterobacteriaceae und *Haemophilus influenzae*. Sie besitzen jedoch nur mittlere oder schwächere antibakterielle Aktivität gegen Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken und „atypische“ Erreger (z. B. Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen). Die In-vitro-Aktivität gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* ist unterschiedlich und bei Ciprofloxacin am stärksten ausgeprägt.

In die *Gruppe III* sind Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger eingeordnet. Hierzu zählten die oral verfügbaren Substanzen *Grepafloxacin* und *Sparfloxacin*, die wegen unerwünschter Wirkungen vom Markt genommen wurden.

Levofloxacin besitzt gegenüber Oxfloxacin eine doppelt so hohe antibakte-

rielle Aktivität in vitro und kann daher auch zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, auch verursacht durch Pneumokokken, eingesetzt werden. Deshalb wird Levofloxacin der *Gruppe III* zugeordnet. Daneben wird Levofloxacin zur Behandlung von Harnwegs-, Haut- und Weichgewebeeinfektionen eingesetzt. Levofloxacin ist parenteral und oral verfügbar.

In der *Gruppe IV* sind Fluorchinolone mit noch verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger sowie gegen Anaerobier mit einem breiten Indikationsfeld zusammengefaßt. Hierzu zählten *Trovafloxacin* und *Gatifloxacin*, die mittlerweile vom Markt genommen wurden. Die Pneumokokken-Aktivität von Moxifloxacin

Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. Friedrich Vogel, Medizinische Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim a. Ts.,
Prof. Dr. Kurt G. Naber, Urologische Klinik, St.-Elisabeth-Str. 23, 94315 Straubing

ist gegenüber den Substanzen in Gruppe III noch verbessert, so dass es zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, auch verursacht durch Pneumokokken, eingesetzt werden kann.

Allgemeine Merkmale der Fluorchinolone

Alle zur Zeit klinisch verfügbaren Fluorchinolone sind säurestabil und können daher auch oral gegeben werden. Sie zeichnen sich durch eine gute Bioverfügbarkeit aus, so dass eine sichere Sequenztherapie möglich ist. Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin sind auch in der parenteralen Form im Handel.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Dosierungsprinzipien

Alle Fluorchinolone verteilen sich extra- und intrazellulär. Deshalb haben sie im Vergleich zu den Beta-Lactamen ein *hohes relatives Verteilungsvolumen* von meist 1 bis 4 l/kg Körpergewicht und zeigen eine *sehr gute Gewebegängigkeit*.

Die *Proteinbindung* der Substanzen liegt mit Ausnahme von Moxifloxacin (etwa 40 %) unter 30 %.

Levofloxacin und Ofloxacin werden ausschließlich renal eliminiert, Enoxacin und Ciprofloxacin werden neben der renalen Ausscheidung auch biliär und transintestinal ausgeschieden. Moxifloxacin wird überwiegend biliär über die Fäzes eliminiert.

Bei den *Halbwertszeiten* gibt es erhebliche Unterschiede (Enoxacin 4 bis 6 Stunden, Ciprofloxacin 3 bis 5 Stunden, Levofloxacin 7 bis 8 Stunden, Moxifloxacin >10 Stunden), die sich in den Empfehlungen zur Applikationshäufigkeit widerspiegeln.

Fluorchinolone weisen eine *konzentrationsabhängige Bakterizidie* auf. Sie sollten deshalb bei systemischen Infektionen so dosiert werden, dass ihre maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) und die Gesamtfläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) die minimale Hemmkonzentration (MHK) für

die in Frage kommenden Erreger um einen bestimmten Faktor überschreitet, der sich aus klinischen Studien ergibt. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass sowohl das Verhältnis von C_{\max} zur MHK als auch das Verhältnis von AUC zur MHK über den Erfolg einer antibakteriellen Therapie entscheidet.

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen

Während der Behandlung mit den seit vielen Jahren im klinischen Einsatz befindlichen Fluorchinolonen treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4 bis 10 % der behandelten Patienten auf.

Bei insgesamt relativ guter Verträglichkeit zeigen Fluorchinolone einige klassenspezifische Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit und Diarrhö. Außerdem wurden allergische Reaktionen, zentralnervöse Effekte, wie Schlaflosigkeit, Benommenheit, Kopfschmerz, Verwirrtheit, Depression und Krämpfe, selten auch pseudomembranöse Kolitiden, Hepatitiden sowie Sehnenentzündungen und -rupturen beschrieben. Durch die gleichzeitige Einnahme von Glucocorticoiden scheint das Risiko des Auftretens einer Tendinitis oder Sehnenruptur erhöht zu sein. Bei Patienten mit Sehnenbeschwerden nach früherer Anwendung von Fluorchinolonen ist der Einsatz von Fluorchinolonen kontraindiziert.

Wegen des phototoxischen Potenzials der Fluorchinolone sollte grundsätzlich bei jeder Therapie eine direkte Exposition mit Sonnenlicht (oder UV-Licht aus anderen Quellen) vermieden werden. Die Häufigkeit phototoxischer Nebenwirkungen ist substanzabhängig (siehe jeweilige Fachinformation). Bei einigen Fluorchinolonen kann es im EKG zu Verlängerungen des QT-Intervalls kommen, was zu einem gesteigerten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointe und Tachykardien führen kann. Möglicherweise besteht auch ein additives Risiko bei gleichzeitiger Gabe anderer QT-Zeit-verlängernder Medikamente, wie Antiarrhythmika der Klassen I A und III. Daher sind sol-

che Fluorchinolone bei Patienten, die mit diesen Medikamenten behandelt werden oder bei denen Verlängerungen des QT-Intervalls bekannt sind, kontraindiziert.

Vorsicht geboten ist auch in anderen Situationen, die Herzrhythmusstörungen begünstigen, beispielsweise bei Hypokaliämie oder nach einem Myokardinfarkt.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass die Gefahr kardialer Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Herzrasen, -stolpern, QT-Zeit-Verlängerung, Vorhofflimmern bei parenteraler Applikation deutlich erhöht ist. Deshalb ist darauf zu achten, dass die *vorgeschriebene Infusionszeit* strikt eingehalten werden muss.

Bei sehr jungen Tieren wurden irreversible Knorpelschäden nach der Anwendung von Fluorchinolonen festgestellt, daher besteht für Kinder im Allgemeinen eine Kontraindikation. Ausgenommen hiervon ist der Einsatz von Ciprofloxacin bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose. Auch bei einer Langzeituntersuchung konnte bei diesen Patienten keine Schädigung des Gelenkknorpels festgestellt werden.

Bei medikamentös eingestellten Diabetikern kann es selten zu einer Veränderung des *Blutzuckerspiegels* kommen.

In seltenen Fällen kann auch nach einmaliger Gabe von Fluorchinolonen psychische Störungen mit *Suizidalität* auftreten.

Eine gleichzeitige orale Gabe von Fluorchinolonen mit Sucralfat, Magnesium-, Calcium-, Aluminium-, Eisen- und Zink-haltigen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln kann die Resorption und damit die AUC und die C_{\max} des Antibiotikums erniedrigen. Daher empfehlen die Hersteller eine *zeitversetzte Einnahme*. In der Regel sollten Fluorchinolone 2 Stunden vor dem interagierenden Arzneimittel bzw. Nahrungsmittel oder 3 Stunden nachher appliziert werden. Bei Moxifloxacin ist ein zeitlicher Abstand von 6 Stunden empfohlen. Nahrungsmittel ohne zwei- oder dreiwertige Kationen haben mit der Ausnahme von Enoxacin keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des Fluorchinolons.

Hauptindikationsgebiete und Dosierung der verfügbaren Fluorchinolone

Das Wirkungsspektrum der Gruppen I und II nach der PEG-Einteilung liegt vorzugsweise im gramnegativen Bereich.

Norfloxacin (zweimal täglich 400 mg) und *Enoxacin* (zweimal täglich 200 bis 400 mg) eignen sich nicht für schwere und systemische Infektionen und haben daher an Bedeutung verloren. Ihre Hauptindikation ist die orale Behandlung vorwiegend unkomplizierter (leichter) Harnwegsinfektionen zumeist als Kurzzeittherapie über 3 Tage, eine Indikation, für die auch andere vorzugsweise renal ausgeschiedene Fluorchinolone mit entsprechender Dosierung in Frage kommen: *Ofloxacin* (zweimal täglich 200 mg), *Ciprofloxacin* (zweimal täglich 250 mg) und *Levofloxacin* (einmal täglich 250 mg).

Ofloxacin gilt wegen der Weiterentwicklung zum *Levofloxacin* als überholt, da bei gleicher Effektivität theoretisch eine doppelt so hohe Dosierung mit *Ofloxacin* notwendig ist, die auch zu mehr Nebenwirkungen führt. Dies dürfte umso mehr bei schweren und systemischen Infektionen ins Gewicht fallen, bei denen höhere Dosierungen von vorneherein gefordert werden. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass die für systemische Infektionen empfohlene hohe Dosierung von *Ofloxacin*, nämlich zweimal täglich 400 mg, nicht die Wirksamkeit der bei diesen Infektionen empfohlenen Standardtagesdosierung von *Levofloxacin*, nämlich einmal täglich 500 mg, erreicht und deutlich unter der Dosierung von einmal täglich 750 mg liegt, eine Dosierung, die in USA für ambulant erworbene (5-Tage-Therapie) und nosokomiale Pneumonie zugelassen ist.

Ciprofloxacin zeigt eine sehr gute Wirksamkeit gegen *Enterobacteriaceae* und *Haemophilus influenzae* und eine schwächere Wirkung gegen *Staphylokokken*, *Pneumokokken* und *Enterokokken* sowie gegen *Chlamydien*, *Legionellen* und *Mykoplasmen*. Die Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*

ist gut. Zugelassene Indikationen sind Infektionen der Niere und/oder ableitenden Harnwege, des HNO-Bereichs, der Atemwege (nicht bei *Pneumokokken*), des Bauchraums, der Genitalorgane, der Knochen und Gelenke, der Haut und Weichgewebe und bei Sepsis sowie bei Infektionen oder zur Prophylaxe bei neutropenischen Patienten, zur selektiven Darmdekontamination bei immunsuppressiv behandelten Patienten und bei akuten Infektionsschüben bei Mukoviszidose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren. Außerdem ist *Ciprofloxacin* zur Therapie des Milzbrands und zur Umgebungsprophylaxe bei Meningokokken-Infektionen zugelassen.

Bei schweren und systemischen Infektionen liegen die Tagesdosierungsempfehlung für *Ciprofloxacin* für die parenterale Therapie bei zwei- bis dreimal 400 mg und für die orale Therapie bei zweimal 500 bis 750 mg.

In den Gruppen III und IV nach der PEG-Einteilung sind Fluorchinolone aufgeführt, die neben den oben genannten Indikationen insbesondere auch für ambulant erworbene Atemwegsinfektionen geeignet sind („Atemwegs-chinolone“). Hierzu zählen *Levofloxacin* und *Moxifloxacin*.

Levofloxacin hat eine im Vergleich zu *Ciprofloxacin* verbesserte intrinsische Aktivität gegen grampositive Erreger wie *Staphylokokken*, *Streptokokken*, *Pneumokokken* und *Enterokokken* sowie die „atypischen“ Erreger, *Legionellen*, *Chlamydien* und *Mykoplasmen*. Die Aktivität gegen gramnegative Erreger ist vergleichbar, allerdings gegen *Pseudomonas aeruginosa* in vitro etwas schwächer. Zugelassene Indikationen für *Levofloxacin* sind akute Sinusitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, ambulant erworbene Pneumonie, Haut- und Weichgewebeanfektionen sowie unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen, einschließlich *Pyelonephritis*, und bakterieller Prostatitis.

Die Regeldosierung für *Levofloxacin* liegt bei einmal 500 mg pro Tag. Bei schweren und systemischen Infektionen werden die Tagesdosierungen von

zweimal 500 mg oral oder parenteral empfohlen.

Moxifloxacin hat ein sehr breites Wirkungsspektrum gegen zahlreiche aerobe und anaerobe, gramnegative und grampositive einschließlich der atypischen Bakterien. Im Vergleich zu *Levofloxacin* besitzt es eine noch bessere Aktivität gegen grampositive Erreger wie *Staphylokokken* und *Streptokokken*, einschließlich der *Pneumokokken*, und gegen Anaerobier. Die Wirkung auf *Enterokokken* ist vergleichbar mit der von *Levofloxacin* oder *Ciprofloxacin*. Gegenüber *Pseudomonaden* besitzt es keine ausreichende Aktivität. Einsatzgebiet von *Moxifloxacin* sind derzeit ambulant erworbene Pneumonien aller Schweregrade. Die orale Form wird auch bei akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis und der akuten bakteriellen Sinusitis eingesetzt. *Moxifloxacin* wird mit einmal täglich 400 mg oral oder parenteral dosiert.

Erregerresistenzentwicklung und Empfindlichkeitsgrenzwerte

Anders als zunächst erhofft, konnte schon frühzeitig gezeigt werden, dass auch gegen die Fluorchinolone in vitro mit subinhibitorischen Konzentrationen eine Resistenzentwicklung herbeigeführt werden kann und dass die zugrunde liegenden Resistenzmechanismen alle Fluorchinolone im Sinne einer Kreuzresistenz erfassen.

Die Resistenzmechanismen konnten als mutationsbedingte Veränderungen der Angriffsorte (DNS-Gyrase und/oder der Topoisomerase IV) sowie als Veränderungen bei den Transportmechanismen (vermehrter Efflux, verminderter Influx) charakterisiert werden. Während die DNS-Gyrase das Supercoiling der DNS vermittelt, ist die Topoisomerase IV bei der Trennung neu synthetisierter DNS-Stränge essenziell. Bei grampositiven Bakterien binden die Fluorchinolone vornehmlich an die Topoisomerase IV, bei gramnegativen Bakterien wird vorzugsweise an die DNS-Gyrase gebunden. Insbesondere bei den gramnegativen Bakterien ist meist mehr als ei-

ne Punktmutation erforderlich, um dem Mikroorganismus klinisch relevante Resistenz zu verleihen. Fluorchinolone inaktivierende Enzyme wurden bisher nicht beschrieben.

Während eine Resistenzentwicklung zunächst bei *Pseudomonas aeruginosa* und Ciprofloxacin beobachtet wurde, betrifft sie mittlerweile sowohl gramnegative wie grampositive Bakterien und ist insbesondere bei *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus*, also besonders häufig auftretende Infektionserreger, festzustellen. In Deutschland sind die Resistenzraten seit 1990 im Ansteigen begriffen und in anderen europäischen und außereuropäischen Ländern sogar häufig auf einem deutlich höheren Niveau.

Da die Fluorchinolone in den letzten 20 Jahren eine breite Anwendung erfahren haben, werden immer wieder Zusammenhänge zwischen Verbrauch und Resistenzentwicklung statistisch belegt, aber unterschiedlich beurteilt.

Von Bedeutung für die Resistenzentwicklung sind bei Fluorchinolonen möglicherweise auch die für verschiedene Indikationen eingesetzten unterschiedlichen Dosierungen. So mögen

zum Beispiel die für Harnwegsinfektionen angegebenen Dosisempfehlungen therapeutisch ausreichend sein, jedoch gleichzeitig unter Umständen in der Darmflora Resistenzentwicklung fördern.

Daher sollten die Dosierungen so gewählt werden, dass eine Selektion von Erregern mit einer ersten Resistenzvermittelnden Mutation vermieden wird. Um der Resistenzentwicklung zu begegnen, sollten Fluorchinolone indikationsbezogen unter Berücksichtigung der zu erwartenden Erreger entsprechend den hier empfohlenen Dosierungen (Tab. 1) eingesetzt werden.

Off-Label-Verordnung

Durch unterschiedliche Zulassungsbedingungen im Rahmen der Fortentwicklung des Arzneimittelgesetzes haben viele ältere Antibiotika ein breiteres zugelassenes Indikationsspektrum als die Substanzen, die in den letzten 10 Jahren vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen wurden. Deshalb werden neuere Substanzen (z. B. Levofloxacin, Moxi-

floxacin) auch bei Indikationen eingesetzt (Off-Label-Gebrauch), für die sie bisher nicht zugelassen sind. Eine Off-Label-Verordnung ist in der Praxis möglich, wenn folgende Voraussetzungen in allen Punkten erfüllt sind:

- Schwerwiegende, lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung
- Therapiealternative nicht verfügbar
- Aufgrund der Datenlage begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg durch Einsatz des betreffenden Präparats

Eine positive Datenlage liegt vor, wenn die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über die Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen.

Auch veränderte Dosierungen stellen einen Off-Label-Gebrauch dar, beispielsweise der Einsatz von 750 mg Levofloxacin bei nosokomialer Pneumonie oder

Tab. 1. Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone entsprechend der PEG-Einteilung von 1998 nach Hauptindikationen und unter Berücksichtigung der Dosierung

PEG-Gruppe	INN	Leichte (unkomplizierte) Harnwegs-Infektionen			Schwere bzw. systemische Infektionen	
		Tagesdosierung	Tagesdosierung	Empfohlene Hauptindikationen		
I	Norfloxacin	2 x 400 mg oral	Entfällt	Nicht empfohlen		
II	Enoxacin	2 x 200-400 mg oral	Entfällt	Nicht empfohlen		
II	Ofloxacin	2 x 200 mg oral	Entfällt	Nicht empfohlen		
II	Ciprofloxacin	2 x 250 mg oral	2 x 500–750 mg oral 2–3 x 400 mg i.v.	Schwere Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege, Infektionen des HNO-Bereichs, der Atemwege (nicht bei Pneumokokken), Infektionen des Bauchraums, der Geschlechtsorgane (inkl. Prostatitis), Infektionen der Knochen und Gelenke, Haut- und Weichgewebe-Infektionen, Sepsis, Infektionen oder Prophylaxe bei neutropenischen Patienten, selektive Darmdekontamination, akute Infektionsschübe bei Mukoviszidose bei Kindern und Jugendlichen, Milzbrand, Umgebungsprophylaxe bei Meningokokken-Infektionen		
III	Levofloxacin	1 x 250 mg oral	1(–2) x 500 mg oral 1(–2) x 500 mg i.v.	Akute bakterielle Sinusitis (oral), akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (oral), ambulant erworbene Pneumonie, Haut- und Weichgewebeeinfektionen, unkomplizierte und komplizierte Harnwegsinfektionen (inkl. Pyelonephritis), bakterielle Prostatitis Off-Label-Einsatz: Nosokomiale Pneumonie, intraabdominelle Infektionen, Sepsis		
IV	Moxifloxacin	Nicht empfohlen	1 x 400 oral oder i.v.	Ambulant erworbene Pneumonie, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (oral), akute bakterielle Sinusitis (oral) Off-Label-Einsatz: Haut- und Weichgewebe-Infektionen, intraabdominelle Infektionen, gynäkologische Infektionen		

zweimal 400 mg Moxifloxacin bei entsprechenden Indikationen (**Tab. 1**). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei einem Off-Label-Einsatz von Medikamenten die Produkthaftung auf den verordnenden Arzt übergeht. Die Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz bleibt bestehen.

Im ambulanten Bereich müssen außerdem die oben genannten Entscheidungskriterien des Bundessozialgesetzes (BSG) durch den Arzt berücksichtigt und dokumentiert werden, wenn er ein Präparat Off-Label verordnen und einen Regress vermeiden möchte.

Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone

Wissenschaftlich ist die Einteilung der PEG-Expertengruppe von 1998 weiterhin sinnvoll und geeignet, die verschiedenen Fluorchinolone bezüglich ihrer Mikrobiologie und Pharmakologie zu charakterisieren. An Fluorchinolonen stehen jedoch derzeit nur noch Norfloxacin, Enoxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin zur Verfügung. Bis auf Norfloxacin und Enoxacin, die ausschließlich oral im Handel sind, gibt es für die anderen Substanzen auch parenterale Zubereitungen. Dies führt dazu, dass nach der PEG-Einteilung in den Gruppen I, III und IV nur je *eine Substanz* verbleibt, weshalb eine gestrafftere indikationsbezogene Anwendung unter klinischen Gesichtspunkten befürwortet wurde. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Substanzen für unterschiedliche Indikationen auch *unterschiedlich hoch dosiert* werden müssen.

Um beiden Forderungen (Indikation, Dosierung) gerecht zu werden, werden die einzelnen Substanzen – unter Angabe der indikationsabhängigen Dosierung – Hauptindikationsbereichen zugeordnet.

Nach diesem Vorschlag wird zwischen unkomplizierten Harnwegsinfektionen und schweren oder systemischen Infektionen unterschieden. Für den Bereich *unkomplizierte Harnwegsinfektionen* werden alle oral verfügbaren Fluorchi-

nolone (außer Moxifloxacin) empfohlen, die – meist als Kurzzeittherapie über drei Tage – für die Therapie dieser Infektionen aufgrund ihres mikrobiologischen, pharmakokinetischen und klinischen Profils geeignet sind (**Tab. 1**). Für die anderen Indikationsbereiche werden nur die Fluorchinolone empfohlen, die sowohl oral auch parenteral für die Therapie schwerer oder systemischer Infektionen herangezogen werden können (**Tab. 1**). Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass jede der hier aufgeführten Substanzen (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) zum Teil über unterschiedliche Indikationen verfügt und damit eine Zusammenfassung im Sinne einer Gleichstellung nicht richtig wäre. Vielmehr repräsentiert jede der aufgeführten Substanzen ein eigenständiges Profil (siehe Text). Bei entsprechender Dosierung können diese Fluorchinolone bei schweren und systemischen Infektionen bei Beachtung der für die einzelnen Substanzen zugelassenen Indikationen sowohl parenteral als auch oral eingesetzt werden.

Literatur

1. Acar JF, Goldstein FW. Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. Clin Infect Dis 1997;24(Suppl 1):S67–73.
2. Adhami ZN, et al. The pharmacokinetics and tissue penetration of norfloxacin. J Antimicrob Chemother 1984;13:87–92.
3. Alfaham M, Holt ME, Goodchild MC. Arthropathy in a patient with cystic fibrosis taking ciprofloxacin. Br Med J 1987;295:699.
4. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, et al. Pharmacodynamics of fluorquinolones against Streptococcus pneumoniae in patients with community-acquired respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2793–7.
5. Ambrose PG, Owens RC, Quintiliani R, Nightingale CH. New generations of quinolones: with particular attention to levofloxacin. Conn Med 1997;61:269–72.
6. Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics of the newer fluoroquinolone antibacterials. Clin Pharmacokinet 2001;40:169–87.
7. Anastasio GD, Menscer D, Little JM. Norfloxacin and seizures. Ann Intern Med 1988; 109:169–70.
8. Appelbaum PC. Quinolone activity against anaerobes: microbiological aspects. Drugs 1995;49(Suppl 2):76–80.
9. Bethell DB, Hien TT, Phi LT, et al. Effects on growth of single short courses of fluoroquinolones. Arch Dis Child 1996;74:44–6.

10. Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. Clin Ther 1999;21:3–40.
11. Bodmann KF, Lorenz J, Bauer TT, Ewig S, et al. Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. Chemother J 2003;12: 33–5.
12. Bodmann KF, Vogel F und die Expertengruppe der PEG: Antimikrobielle Therapie der Sepsis. Chemother J 2001;10:43–57.
13. Borcharding SM, Stevens R, Nicholas RA, Corley CR, et al. Quinolones: a practical review of clinical uses, dosing considerations, and drug interactions. J Fam Pract 1996;42: 69–78.
14. Brouwers JRBJ, Van Der Kam HJ, Sijtsma J, et al. Important reduction of ciprofloxacin absorption by sucralfate and magnesium citrate solution. Drug Invest 1990;2:197–9.
15. Burnie JP, Loudon KW. Ciprofloxacin-resistant Staphylococcus epidermidis and hands. Lancet 1997;349:649.
16. Busch W. Ciprofloxacin + Metronidazol bei komplizierten intraabdominellen Infektionen im Vergleich zu anderen Therapieregimen. Chemother J 2001;10:133–9.
17. Campos J, Roman F, Georgiou M, et al. Long-term persistence of ciprofloxacin-resistant Haemophilus influenzae in patients with cystic fibrosis. J Infect Dis 1996;174:1345–7.
18. Chysky V, Kapila K, Hullmann R, Arcieri G, Schacht P, et al. Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use. Emphasis on joint evaluation. Infection 1991;19:289–96.
19. Cohn SM, Lipssett PA, Buchmann TG et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazol versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. Ann Surg 2000;232: 254–62.
20. de Marie S, VandenBergh MF, Buijk SL et al. Bioavailability of ciprofloxacin after multiple enteral and intravenous doses in ICU patients with severe gramnegative intraabdominal infections. Intensive care Med 1998;24:343–6.
21. Diver JM, Schollaardt T, Rabin HR, et al. Persistence mechanisms in Pseudomonas aeruginosa from cystic fibrosis patients undergoing ciprofloxacin therapy. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1538–46.
22. Drlica K. A strategy for fighting antibiotic resistance. ASM News 2001;67:27–33.
23. Dryden MS, Talsania H, McCann M, et al. The epidemiology of ciprofloxacin resistance in coagulase-negative staphylococci in CAPD patients. Epidemiol Infect 1992;109:97–112.
24. Ernst ME, Ernst EJ, Klepser ME. Levofloxacin and trovafloxacin: the next generation of fluoroquinolones? Am J Health Syst Pharm 1997;54:2569–84.
25. Fachinformation Ciprofloxacin (Ciprobay®). Stand Oktober 2002.
26. Fachinformation Enoxacin (Enoxor®). Stand Mai 2003.
27. Fachinformation Levofloxacin (Tavanic®). Stand Mai 2003.
28. Fachinformation Moxifloxacin (Avalox®). Stand Oktober 2002.

29. Fachinformation Norfloxacin (Barazan®). Stand Februar 2003.
30. Fachinformation Ofloxacin (Tarivid®). Stand Februar 2002.
31. Fachinformation Pefloxacin (Peflacin®). Stand März 2001.
32. Firsov AA, Vostrov SN, Lubenko IY, Drlica K, et al. In vitro pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1604–13.
33. Fitton A. The quinolones. An overview of their pharmacology. *Clin Pharmacokinet* 1992;22(Suppl 1):1–11.
34. Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:140–6.
35. Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest* 2001;119:1114–22.
36. Gurpinar AN, Balkan E, Kilic N, et al. The effects of a fluoroquinolone on the growth and development of infants. *J Int Med Res* 1997;25:302–6.
37. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:127–9.
38. Hatton J, Haagensen D. Renal dysfunction associated with ciprofloxacin. *Pharmacotherapy* 1990;10:337–40.
39. Hecht DW, Wexler HM. In vitro susceptibility of anaerobes to quinolones in the United States. *Clin Infect Dis* 1996;23(Suppl 1):S2–8.
40. Hedin G, Hambreus A. Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus epidermidis* in patients, staff and environment – a one-week survey in a bone marrow transplant unit. *J Hosp Infect* 1991;17:95–106.
41. Heisig P. Inhibitors of bacterial topoisomerases: mechanisms of action and resistance and clinical aspects. *Planta Med* 2001;67:3–12.
42. Helmink R, Benediktsson H. Ciprofloxacin-induced allergic interstitial nephritis. *Nephron* 1990;55:432–3.
43. Herikstad H, Hayes P, Mokhtar M, et al. Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in the United States. *Emerg Infect Dis* 1997;3:371–2.
44. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:384–94.
45. Huston KA. Achilles tendinitis and tendon rupture due to fluoroquinolone antibiotics. *N Engl J Med* 1994;331:748.
46. Jick S. Ciprofloxacin safety in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:130–4.
47. Just PM. Overview of the fluoroquinolone antibiotics. *Pharmacotherapy* 1993;13:4S–17S.
48. Kahlmeter G, Menday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:1005–10.
49. Kleinkauf K, Ackermann G, Schaumann R, Rodloff AC. Comparative in vitro activities of gemifloxacin, other quinolone and none-quinolone antimicrobials against obligatory anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1896–9.
50. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA. PEG-Resistenzstudie. *Antifaktives Intelligence*, Bonn, 2003.
51. Kresken M, Hafner D. Drug resistance among clinical isolates of frequently encountered bacterial species in central Europe during 1975–1995. Study Group Bacterial Resistance of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Infection* 1999;27(Suppl 2):S2–8.
52. Lebsack ME, Nix D, Ryerson B, et al. Effect of gastric acidity on enoxacin absorption. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:252–6.
53. Liebetau A, Rodloff AC, Behra-Mielliet J, Dubreuil I. In vitro activities of a new des-fluoro(6)quinolone, garenoxacin, against clinical anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3667–71.
54. Lietman PS. Fluoroquinolone toxicities. An update. *Drugs* 1995;49(Suppl 2):159–63.
55. Lipman J, Scribante J, Gous AGS, Hon H, Tshukutsokane S. Pharmacokinetic profiles of high-dose intravenous ciprofloxacin in severe sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2235–9.
56. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999;28:352–64.
57. Lister PD. Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:43–9.
58. MacGowan AP. Role of pharmacokinetics and pharmacodynamics: does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):S238–9.
59. Milkovich G, Reitan JF. Community-acquired pneumonia: is there a preferred therapy? *Med/Pharm Forum* 1998;May:17–22.
60. Mounieime H, Robert J, Jarlier V, et al. Type II topoisomerase mutations in ciprofloxacin-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:62–6.
61. Munoz-Bellido JL, Manzanares MAA, Andres JAM, et al. Efflux pump-mediated quinolone resistance in *Staphylococcus aureus* strains wild type for *gyrA*, *gyrB*, *grlA*, and *norA*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:354–6.
62. Murphy OM, Marshall C, Stewart D, et al. Ciprofloxacin-resistant *Enterobacteriaceae*. *Lancet* 1997;349:1028–9.
63. Naber K, Adam D, unter Mitwirkung einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemother J* 1998;7:66–8.
64. Norrby SR, Lietman PS. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Drugs* 1993;45(Suppl 3):59–64.
65. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, et al. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2793–7.
66. Pea F, Di Qual E, Cusenza A, Brollo L, et al. Pharmacodynamics of intravenous levofloxacin in patients with early-onset ventilator-associated pneumonia. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:589–98.
67. Pea F, Pavan F, Di Qual E, Brollo L, et al. Urinary pharmacokinetics and theoretical pharmacodynamics of levofloxacin in ICU patients treated with 500 mg bid iv because of a ventilator associated pneumonia. *J Chemother* 2003;15:563–7.
68. Petruccioli BP, Murphy GS, Sanchez JL, et al. Treatment of traveler's diarrhea with ciprofloxacin and loperamide. *J Infect Dis* 1992;165:557–60.
69. Pitkääjärvi T, Kujanen E, Sillantaka I, et al. Norfloxacin and salmonella excretion in acute gastroenteritis – a 6-month follow-up study. *Scand J Infect Dis* 1996;28:177–80.
70. Rastogi S, Atkinson JLD, McCarthy JT. Allergic nephropathy associated with ciprofloxacin. *Mayo Clin Proc* 1990;65:987–9.
71. Schaad UB, Salam MA, Aujard Y, et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1–9.
72. Schaad UB, Sander E, Wedgwood J, et al. Morphologic studies for skeletal toxicity after prolonged ciprofloxacin therapy in two juvenile cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:1047–9.
73. Schaad UB, Stoupis C, Wedgwood J, et al. Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a three-month course of ciprofloxacin. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:723–9.
74. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2003*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2004.
75. Segev S, Yaniv I, Haverstock D, et al. Safety of long-term therapy with ciprofloxacin: data analysis on controlled clinical trials and review. *Clin Infect Dis* 1999;28:299–308.
76. Silvain C, Bouquet S, Breux JP, et al. Oral pharmacokinetics and ascitic fluid penetration of ofloxacin in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:261–5.
77. Solomkin JS, Hemsell PL, Sweet R, Tally F, et al. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of intraabdominal infections. In: Beam TR Jr, Gilbert DN, Kunin CM, with Modifications by an European Working Party. European guidelines for the choice evaluation of anti-infective drug products. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1993:59–69.
78. Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intraabdominal infections. The intraabdominal infection study group. *Ann Surg* 1999;222:303–15.
79. Stein GE, Ensberg M. Use of newer fluoroquinolones in the elderly. *Clin Geriatr* 1998;6:53–8.
80. Stein GE, Havlicek DH. Newer oral antimicrobials for resistant respiratory tract patho-

- gens. Which show the most promise? *Postgrad Med* 1998;103:67.
81. Swanson BN, et al. Norfloxacin disposition after sequentially increasing oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:284-8.
 82. Szarfman A, Chen M, Blum MD. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture. *N Engl J Med* 1995;332:193.
 83. Threlfall EJ, Cheasty T, Graham A, et al. High-level resistance to ciprofloxacin in *Escherichia coli*. *Lancet* 1997;349:403.
 84. Vial T, Biour M, Descotes J, et al. Antibiotic-associated hepatitis: update from 1990. *Ann Pharmacother* 1997;31:204-20.
 85. Vila J, Ruiz J, Sanchez F, et al. Increase in quinolone resistance in a *Haemophilus influenzae* strain isolated from a patient with recurrent respiratory infections treated with ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:161-2.
 86. Vogel F, Bodmann KF, und die Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J* 2004;13:47-105.
 87. Vogel F, Scholz H, und die Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 2002;11:47-58.
 88. Wacha H, Wagner D, Schäfer V., Knothe H. Concentration of ciprofloxacin in bone tissue after single parenteral administration to patient older than 70 years. *Infection*. 1990;18:173-6.
 89. Wacha H. Treatment of complicated intra-abdominal infections with sequential iv/po ciprofloxacin + metronidazole vs ceftriaxone + metronidazole: a randomized trial of the IAI Study Group 11th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Poster P1459.
 90. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:118-22.
 91. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, et al. Active bacterial core surveillance program of the emerging infections program network. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-24.
 92. Wiedemann B, Heisig P. Quinolone resistance in gramnegative bacterial. *Infect Dis Clin Pract* 1994;Suppl 3:S115-S126.
 93. Wimer SM, Schoonover L, Garrison MW. Levofloxacin: a therapeutic review. *Clin Ther* 1998;20:1049-70.
 94. Wiström J, Jertborn M, Ekwall E, et al. Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin. *Ann Intern Med* 1992;117:202-8.
 95. Wolfersdorf M, Müller-Oerlinghausen B. Gyrasehemmer, Depressivität und Suizidalität. *Münchener Med Wschr* 1998;140:113-6.
 96. World Health Organization. Reduction in use of antimicrobials decreases resistance. *WHO Drug Information* 1997;11:241-3.
 97. Yuk JH, Nightingale CH, Quintiliani R, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of ofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:384-6.

AMT – Bücherforum

Prozessorientiertes Krankenhaus

Herausgegeben von Günther E. Braun, Jan Güssow und Robert Ott. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. IV, 252 Seiten, 63 Abbildungen, 27 Tabellen. Kart. € 79,-. (Subskriptionspreis gültig bis 30.04.2005: € 64,-)

Die politischen und rechtlichen Rahmenbedingungen, denen Krankenhäuser unterliegen, haben sich in den letzten Jahren drastisch verändert. Zahlreiche neue Gesetze und Verordnungen wurden verabschiedet. Am gravierendsten wirkt sich dabei das Fallpauschalengesetz aus, das mit der Einführung der DRG verbunden ist. Um die hiermit verbundenen Ziele und Erwartungen erfüllen zu können, ist in den Krankenhäusern die Etablierung eines Prozess- und Kostenmanagements unerlässlich. DRG bedeuten daher neben einem veränderten Kodier- und Abrechnungsver-

halten auch eine Konzentration auf die Behandlungsprozesse der Patienten. Es gilt, diese Prozesse von der Aufnahme bis zur Entlassung der Patienten in Form von klinischen Behandlungspfaden ganzheitlich zu beschreiben und zu gestalten. Prozesszeiten, -kosten und -qualität werden dabei im Mittelpunkt der Betrachtung stehen. Eine konsequente Ausrichtung auf die Prozessorientierung ist aber auch erforderlich, um das zukünftige Überleben des Krankenhauses, aber auch der einzelnen Abteilungen sicherzustellen. Qualitätsmanagement und die damit initiierten Zertifizierungsbestrebungen von Krankenhäusern gewinnen eine erhebliche Bedeutung. Ziel des Buchs ist es, anhand zukunftsorientierter Beiträge umfassend über die relevanten Bereiche eines Prozessmanagements zu informieren. Dieses Ziel wird erreicht: Der Leser wird mit Hilfe der klar strukturierten Kapitel des Buchs in die Lage versetzt, sich über alle wesentlichen Themenbereiche zu informieren sowie praktische Anregungen zu erhalten.

Hierzu gehören Prozessorientierung im Gesundheitswesen, Prozesskostenrechnung, Prozessmanagement vor dem Hintergrund der „Balanced Scorecard“, des Qualitätsmanagements, der Etablierung klinischer Behandlungspfade, der Entwicklung von Leitlinien, einer Zertifizierung sowie der informationstechnischen Abbildung von Prozessen. Das vorliegende Buch zeigt neben den Möglichkeiten aber auch Grenzen der Anwendung eines Prozessmanagements sowie einer prozessorientierten Kostenrechnung als dessen integralem Bestandteil auf. Es gewährt einen umfassenden Überblick über das Prozessmanagement im Kontext aktueller krankenhausspezifischer Themengebiete und ist und auch für den nicht betriebswirtschaftlich vorgebildeten Leser gut verständlich.

Das Werk spricht daher alle mit Managementaufgaben betrauten Beteiligten in Medizin, Pflege und Verwaltung an und kann uneingeschränkt empfohlen werden.

Wolfgang Kämmerer, Wiesbaden