

# **Zur Toxikologie der Antibiotikagruppe der Gyrasehemmer / Chinolone unter besonderer Berücksichtigung der Fluorchinolone**

Abschlussarbeit zum

**Postgradualstudium Toxikologie und Umweltschutz**

an der Universität Leipzig

Institut für Rechtsmedizin

unter der Leitung von

Prof. Dr. J. Hengstler

Prof. Dr. R.K. Müller

von Apothekerin Astrid Krah

eingereicht im Dezember 2006

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis .....   | 1  |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | 3  |
| 1 Einleitung .....   | 4  |
| 2 Die Gruppe der Chinolone .....   | 8  |
| 2.1 Chemische Struktur und Einteilung der Chinolone.....   | 8  |
| 2.2 Wirkungsmechanismus .....  | 10 |
| 2.3 Struktur-Wirkungsbeziehungen .....   | 14 |
| 2.4 Anwendungsgebiete, Wirkungsspektrum und Dosierung .....  | 17 |
| 2.5 Pharmakokinetik.....   | 19 |
| 2.6 Pharmakodynamik.....   | 23 |
| 2.7 Interaktionen und Kontraindikationen.....  | 25 |
| 2.8 Resistenzentwicklungen .....   | 27 |
| 3 Toxizität der Fluorchinolone .....   | 30 |
| 3.1 Therapeutisch verwendete Fluorchinolone .....  | 30 |
| 3.1.1 Gastrointestinale Nebenwirkungen .....   | 30 |
| 3.1.2 Hepatotoxizität .....  | 31 |
| 3.1.3 Nephrotoxizität.....   | 32 |
| 3.1.4 Kardiotoxizität.....   | 32 |
| 3.1.5 Phototoxizität .....   | 36 |
| 3.1.6 Neurotoxizität, Störungen des ZNS .....  | 40 |
| 3.1.7 Chondrotoxizität und Tendopathien.....   | 43 |
| 3.2 Chinolone die aufgrund ihrer Toxizität nicht mehr bzw. sehr eingeschränkt<br>angewendet werden ..... | 46 |
| 3.2.1 Trovafloxacin (Trovan <sup>®</sup> ) .....   | 46 |
| 3.2.2 Gatifloxacin (Bonoq <sup>®</sup> ).....  | 48 |
| 3.2.3 Sparfloxacin (Zagam <sup>®</sup> ).....  | 50 |
| 3.2.4 Temafloxacin (Teflox <sup>®</sup> , Omniflox <sup>®</sup> ).....                                   | 51 |
| 4 Zusammenfassung und Ausblick .....   | 53 |
| Anhänge  |    |
| Literaturverzeichnis.....  | 56 |
| Abbildungsverzeichnis .....  | 60 |
| Tabellenverzeichnis.....   | 60 |
| Eidesstattliche Erklärung.....   | 61 |

## Abkürzungsverzeichnis

|               |  |
|---------------|--|
| AAC           | area above the curve                                   |
| Abb.          | Abbildung  |
| AkdÄ          | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft       |
| ALT           | Alanin-Aminotransferase                                |
| AP            | Aktionspotential                                       |
| AST           | Aspartat-Aminotransferase                              |
| ATP           | Adenosintriphosphat                                    |
| AUC           | area under the curve                                   |
| BfArM         | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte    |
| CYP           | Cytochrom P 450  |
| DDD           | defined daily dose                                     |
| DIN           | deutsche Industrienorm                                 |
| DNA           | Desoxyribonucleinsäure                                 |
| DNP           | depolarisierende Nachpotentiale                        |
| EKG           | Elektrokardiogramm                                     |
| et al.        | et altera (und andere)                                 |
| GABA          | Gamma-Aminobuttersäure                                 |
| GIT           | Gastrointestinaltrakt                                  |
| GLDH          | Glutamatdehydrogenase                                  |
| GLP           | Gute Laborpraxis                                       |
| GOT           | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase                       |
| GPT           | Glutamat-Pyruvat-Transaminase                          |
| HNO           | Hals-Nasen-Ohren                                       |
| i.v.          | intravenös   |
| KG            | Körpergewicht  |
| LDH           | Lactatdehydrogenase                                    |
| MHK           | minimale Hemmkonzentration                             |
| NCCLS         | US National Committee on Clinical Laboratory Standards |
| NMDA-Rezeptor | N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor                           |
| NSAID         | nonsteroidal antiinflammatory drugs                    |
| NSAR          | nichtsteroidale Antirheumatika                         |
| NW            | Nebenwirkung   |
| PAE           | post-antibiotischer Effekt                             |
| PEG           | Paul-Ehrlich-Gesellschaft                              |
| PMS           | postmarketing surveillance                             |
| RNA           | Ribonucleinsäure                                       |
| ssp.          | subspecies   |
| UAW           | unerwünschte Arzneimittelwirkung                       |
| WHO           | World Health Organization                              |
| ZNS           | Zentralnervensystem                                    |
| γ-GT          | Gamma-Glutamyltransferase                              |

## 1 Einleitung

Die Therapie bakterieller Infektionen spielt seit jeher eine wichtige Rolle in der Human- sowie in der Veterinärmedizin. Laut WHO sind Infektionskrankheiten heute nach wie vor weltweit die häufigste Todesursache. Die überwiegend eingesetzten Antibiotikagruppen sind z. Zt. die Cephalosporine, Penicilline, Makrolide und die Chinolone, aufgrund ihres Wirkmechanismus auch Gyrasehemmer genannt. Unter Chinolonen versteht man die Derivate der Chinolin-4-on-3-carbonsäure. Sie sind Hemmstoffe der bakteriellen DNA-Topoisomerasen II und IV, die für die räumliche Anordnung der Erbsubstanz verantwortlich sind und die von Bakterien zur Nucleinsäuresynthese benötigt werden. Bei Blockade dieser Enzyme bricht der Stoffwechsel der Bakterien zusammen. Gyrasehemmer wirken bakterizid. Durch die Hemmung der Topoisomerase II wird die, nach der Bakterienteilung erforderliche Verdrillung (Supercoiling) der DNA unterbunden, diese ist aber nötig, um die bakterielle, circulaire, circa 1300 µm lange, doppelsträngige DNA-Helix geordnet in einer Bakterienzelle von ca. 1 µm unter zu bringen.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Bezeichnungen für Gyrasehemmer /Chinolone (Fluorchinolone, Chinolone, Flurochinolone, Quinolones, Fluoroquinolones, Fluoquinolones usw.). Teilweise wird die Bezeichnung „Gyrasehemmer“, als veraltet angesehen, da neuere Derivate auch auf andere bakterielle Enzyme wirken und Fluorchinolone darüber hinaus auch noch über weitere, bisher nicht im Detail geklärte Mechanismen wirken (9). Nicht alle Chinolone besitzen jedoch im genauen chemischen Sinn ein Chinolin-Grundgerüst (Abb.3), es wäre korrekter von Chinolincarbonsäuren und deren Aza-Analoga zu sprechen (9). Obwohl beide Bezeichnungen ihre Berechtigung haben, hat sich heute in der Medizinischen Chemie der Begriff „Chinolone“ durchgesetzt.

Chinolone sind „synthetische Antibiotika“ also keine von Pilzen oder Bakterien gebildeten Stoffe wie die Penicilline<sup>1</sup>. Die Ausgangssubstanz der Chinolone ist die 1962 erstmals isolierte Nalidixinsäure (siehe Abb.1), die aus einem Nebenprodukt bei der Entwicklung einer Synthese von Chloroquin entstand und bereits kurze Zeit später zum klinischen Einsatz kam. Die orale Resorption von Nalidixinsäure ist nur gering, was sie für die Behandlung von systemischen Infektionen ungeeignet machte. Antibakteriell wirksame Konzentrationen gegen

---

<sup>1</sup> Unter Antibiotika sind eigentlich biosynthetisch gewonnene, antibakteriell wirksame Naturstoffe zu verstehen, Chinolone zählen korrekterweise zu den antimikrobiellen Chemotherapeutika. In der Praxis wird die Bezeichnung „Chemotherapeutika“ jedoch mit „Zytostatika“ gleichgesetzt. Wenn im Folgenden von „Antibiotika“ gesprochen wird sind alle antibakteriellen Pharmaka gemeint.

gram-negative Bakterien wurden nur im Harn erreicht, so dass Nalidixinsäure als Harndesinfiziens eingesetzt wurde.

In vitro hat Nalidixinsäure eine gute Wirksamkeit gegen Enterobakterien, aber nicht gegen *Pseudomonas aeruginosa*. In den sechziger und siebziger Jahren war Nalidixinsäure anerkannt zur Behandlung von Harnwegserkrankungen (7).

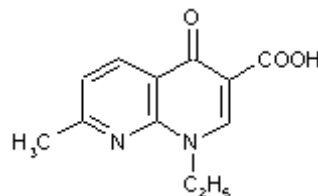


Abb. 1: Nalidixinsäure

In einer randomisierten, kontrollierten Studie an Patienten mit Harnwegsinfektionen zeigte der Vergleich mit Cephalexin (ein Cephalosporin) eine geringere Rückfallrate der Patienten die Nalidixinsäure erhielten (7). Die Nalidixinsäure hat heute keine klinische Bedeutung mehr, da mit der Einführung von Norfloxacin 1978 eine Periode der schnellen Entwicklung weiterer Chinolone mit besserer Pharmakokinetik, Wirksamkeit und breiterem Wirkungsspektrum begann.

Norfloxacin (Barazan<sup>®</sup>) war das erste fluorierte Derivat, ein 6-Fluorchinolon, dass auch heute noch häufig gegen Harnwegsinfekte zum Einsatz kommt<sup>2</sup>. Es folgte die Einführung weiterer Chinolone, wie zum Beispiel Pefloxacin, Enoxacin, Flerofloxacin, Ciprofloxacin und Ofloxacin. Ciprofloxacin, das 1987 auf den Markt kam, war das erste auch zur i.v.-Anwendung erhältliche Chinolon, und auch das Erste mit einer guten Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*<sup>3</sup>. Ciprofloxacin hat im Vergleich zu früheren Chinolonen eine verbesserte Wirkung gegen ein breites Spektrum von gram-positiven und gram-negativen Bakterien, Mycobakterien, Mycoplasmen und Legionellen ssp. und eine gute orale Bioverfügbarkeit. Ciprofloxacin gehört momentan zu den am besten untersuchten Antibiotika (6). Neben Ciprofloxacin hat das Mitte der 80er Jahre entwickelte Ofloxacin heute noch therapeutische Bedeutung, welches zwar einerseits eine bessere orale Resorption, höhere Serumkonzentrationen und eine längere Halbwertszeit zeigt, andererseits aber z.B. weniger

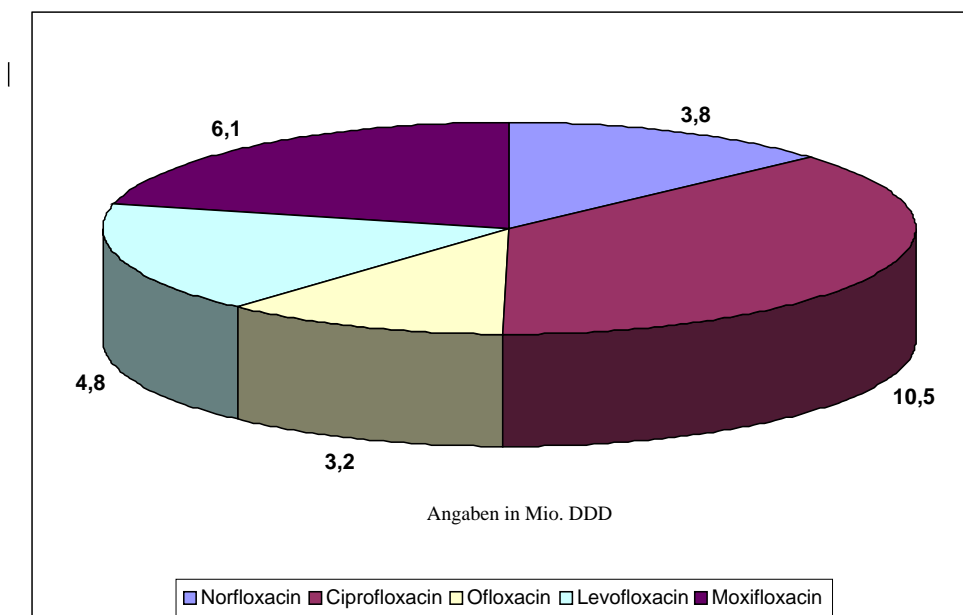
---

<sup>2</sup>(DDD 3,8 Mio. Schwabe, U. „Arzneiverordnungsreport 2004“ Springer Verlag)

<sup>3</sup> *P. aeruginosa* ist ein gram-negatives, nicht sporenbildendes Stäbchenbakterium und ein Aerobier mit geringen Nährstoffansprüchen. *P. aeruginosa* ist Verursacher des blaugrünen Wundeiters (daher der Name: aeruginosus = grünspanartig). Pseudomonadeninfektionen sind typische Hospitalinfektionen und verursachen je nach Lokalisation ausgeprägte Entzündungen bis hin zur Sepsis. Der Erreger produziert Endo- und Exotoxine mit lokalen u. systemischen Folgen. *P. aeruginosa* ist oft wenig empfindlich oder sogar resistent gegen eine Vielzahl von Antibiotika.

wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist. Eine Vielzahl weiterer Chinolone folgte in den 1990er Jahren, da es durch weitere Studien zu besseren Kenntnissen der Struktur-Wirkungsbeziehungen der Chinolone kam (7). Durch Variation der Substituenten wurden immer neuere Substanzen mit veränderten bakteriellen Eigenschaften entwickelt, so dass eine Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) 1998 eine Einteilung in vier Gruppen vornahm, auf die später genauer eingegangen wird.

Aber es gab auch unerwartete ernst zu nehmende Nebenwirkungen, die erst in der post-marketing surveillance ("PMS"), d.h. in der Phase 4 der klinische Prüfung, nach der Marktzulassung, offensichtlich wurden und zur Marktrücknahme einiger Chinolone führten. Durch die Ausweitung ihres antibakteriellen Wirkspektrums haben die Chinolone in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Auch die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften konnten durch Weiterentwicklung und Moleküldesign eine derartige Verbesserung erfahren, dass sie heute neben den Beta-Lactamen zu den wichtigsten Antibiotikagruppen gehören (6). Laut Arzneiverordnungsreport liegt die Zahl der Verordnungen für das Jahr 2004 für Norfloxacin bei 3,8 Mio. DDD (minus 1,6 % gegenüber 2003), für Ciprofloxacin bei 10,5 Mio. DDD (plus 21,4 % gegenüber 2003), für Ofloxacin 3,2 Mio. DDD (plus 2,3 % im Vgl. 2003), für Levofloxacin bei 4,8 Mio. DDD (+ 24,7 %) und für Moxifloxacin bei 6,1 Mio. DDD (+ 3 %). Insgesamt wurden im Jahr 2004 folglich 28,4 Mio. DDD Fluorchinolone in Deutschland verordnet.



**Abb. 2:** Verordnung von Chinolonen im Jahr 2004

Abgesehen von Pipemidsäure (Deblaston<sup>®</sup>), die heute therapeutisch keine Rolle mehr spielt, sind alle zu diesem Zeitpunkt in Deutschland zugelassenen Chinolone Fluorchinolone, also in Position C-6 fluorierte Derivate. Im Folgenden sollen diese oben genannten Wirkstoffe aus toxikologischer Sicht näher betrachtet werden, nachdem zunächst einige pharmakologische und chemische Erkenntnisse über die Gruppe der Chinolone aufzuzeigen sind.

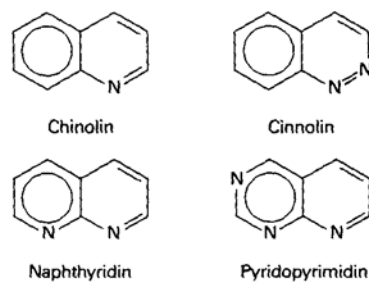
Darüber hinaus ist es vom toxikologischen Standpunkt aus von Interesse, die Nebenwirkungen der Chinolone Sparfloxacin, Trovafloxacin, Gatifloxacin und Temafloxacin zu betrachten. Diese Chinolone sind wegen schlechter Verträglichkeit vom Markt zurückgezogen worden, beziehungsweise nur noch mit stark eingeschränkter Indikation zulässig und somit therapeutisch nicht länger von Interesse. Da die „Evolution der Chinolone“ jedoch keineswegs abgeschlossen ist, haben die toxikologischen Erkenntnisse über diese Substanzen und die Kenntnisse darüber, auf welche Strukturen des Wirkstoffmoleküls die Nebenwirkungen zurückzuführen sind, d.h. abzuleitende Struktur-Wirkungsbeziehungen, eine grundlegende Bedeutung bei der Weiterentwicklung verbesserter Wirkstoffe mit günstigerem Nebenwirkungsprofil. Zusätzlich besteht bei einer neuen Substanz immer die Frage, ob es sich bei den auftretenden Nebenwirkungen um einen Klasseneffekt oder nur um eine Nebenwirkung bei einer Einzelsubstanz handelt. Dies kann umso besser beurteilt werden, je mehr Kenntnisse man über die gesamte Gruppe besitzt.

## 2 Die Gruppe der Chinolone

### 2.1 Chemische Struktur und Einteilung der Chinolone

Die unter der Bezeichnung „Chinolone“ zusammengefassten Wirkstoffe sind chemisch gesehen Chinolin-4-on-3-carbonsäuren sowie deren Aza-Analoga. Sie haben also nicht alle ein Chinolin-Grundgerüst. Die möglichen Ringsysteme sind in Abb.3 dargestellt.

Die Ausgangssubstanz der Chinolone ist die Nalidixinsäure, die 1962 erstmals synthetisiert und als Antibiotikum eingesetzt wurde. Nalidixinsäure ist eine Naphthyridon-Carbonsäure. Andere Naphthyridone sind z.B. Enoxacin<sup>4</sup>, Trovafloxacin oder Gemifloxacin, dessen Entwicklung aber kürzlich eingestellt wurde (14). Bei Naphthydrin-Derivate treten offenbar vermehrt Nebenwirkungen auf, keiner der genannten Wirkstoffe wird z. Zt. angewendet.



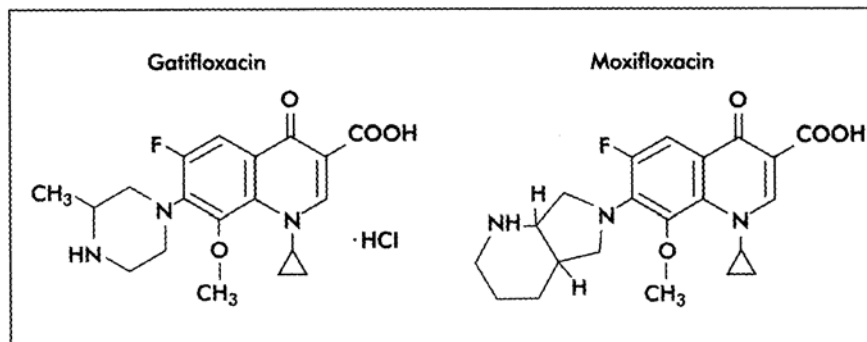
**Abb. 3:** Als Grundgerüst der „Chinolone“ mögliche Ringsysteme

Alle antibiotisch wirksamen Chinolone haben als gemeinsames Strukturmerkmal eine Ketogruppe in C-4 Position und eine Carbonsäuregruppen in C-3 Stellung. Diese Struktur ist für die Bindung an die bakterielle Gyrase notwendig. Eine Substitution führt zum Verlust der antibakteriellen Wirkung. Bei den neueren Chinolonen handelt es sich zumeist um in Position C-6 des Chinolin-Grundgerüsts fluorierte Chinolone, wie z.B. Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin (das S(-)-Enantiomer von Ofloxacin) und Moxifloxacin. Die Strukturformeln dieser therapeutisch wichtigen Fluorchinolone sind in Abb.4 und 5 zu sehen.

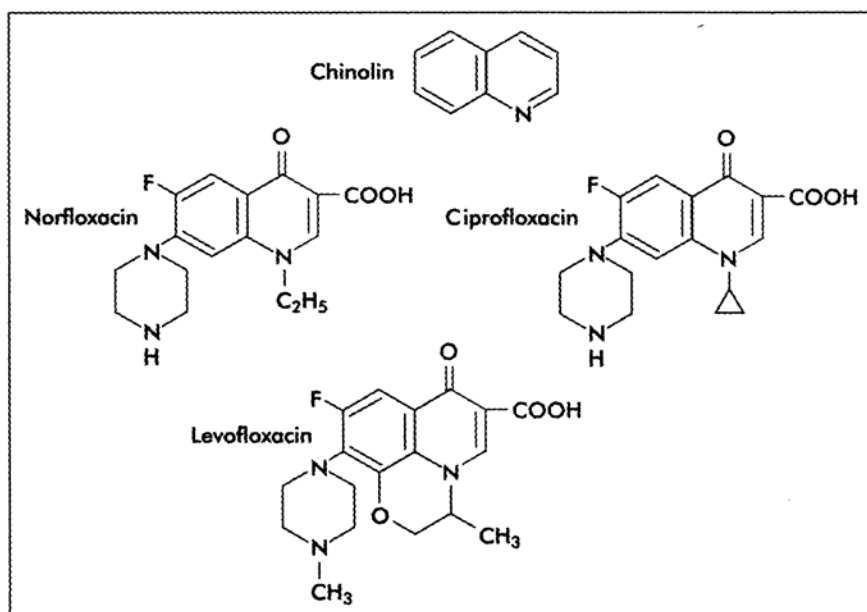
<sup>4</sup>Enoxacin ist zwar unter dem Namen Enoxor<sup>®</sup> in Deutschland im Handel, wird aber selten verordnet. Es ist aufgrund seines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses als nicht mehr zeitgemäß einzustufen. Enoxacin hat ein hohes Interaktionspotential durch Hemmung der hepatischen Cytochrom P 450-abhängigen Monooxygenasen und darüber hinaus ein ausgeprägtes photo- und neurotoxisches Potential.



Variationen sind abgesehen von den Positionen C-2, C-3 und C-4 generell möglich, jedoch hat sich für Strukturvariationen die C-7 Stelle als besonders günstig erwiesen, „weil hierüber ein besonders starker Einfluss sowohl auf die Wirkung als auch auf die pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes ausgeübt werden kann“ (15).



**Abb. 4:** Strukturformeln der 8-Methoxy-Fluorchinolone Moxifloxacin und Gatifloxacin



**Abb. 5:** Strukturformeln der klassischen Gyrase-Hemmer

Nach Vorschlag einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie wurden die Chinolone nach ihrem Wirkungsspektrum, ihrer antibakteriellen Aktivität und ihrer Pharmakokinetik in vier Gruppen eingeteilt, wobei die Übergänge jedoch fließend sind.

Von den beiden Vertretern der Gruppe I wird nur Norfloxacin eingesetzt und zwar im Wesentlichen bei Harnwegsinfekten. Die in Gruppe II aufgeführten Substanzen sind gegenüber zahlreichen gram-negativen Erregern wirksam. Sie haben nur mittlere oder schwache Aktivität gegen Pneumokokken, Enterokokken und Staphylokokken. Die Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist bei Ciprofloxacin sehr ausgeprägt.

Von Gruppe III ist ausschließlich Levofloxacin noch im Handel. Die Fluorchinolone der Gruppe III haben eine bessere Aktivität gegen gram-positive Bakterien, wie Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken. Zusätzlich wirken sie stärker gegen atypische Erreger wie Chlamydien und Mykoplasmen.

Die Fluorchinolone der Gruppe IV, von denen nur noch Moxifloxacin im Handel ist, haben das breiteste Wirkungsspektrum. Sie wirken gegen gram-positive und gram-negative Bakterien, gegen atypische Erreger (Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien) sowie gegen Anaerobier. Hauptindikationen für Gruppe IV sind Infektionen des Respirationstraktes (sehr gute Wirksamkeit gegen Pneumokokken) sowie komplizierte Haut- und Weichgeweabinfektionen (6).

| <b>Gruppe</b> | <b>Eigenschaften</b>   | <b>Beispiele</b>   |
|---------------|--|--|
| <b>I</b>      | Fluorchinolone, die fast nur bei Harnwegsinfekten angewandt werden   | <b>Norfloxacin,</b><br><b>Pefloxacin</b><br>(nur zur Einmalbehandlung von Harnwegsinfekten zugelassen)                                     |
| <b>II</b>     | Systemisch anwendbare Fluorchinolone mit breiter Indikation  | <b>Enoxacin</b><br><b>Fleroxacin</b><br><b>Ofloxacin</b><br><b>Ciprofloxacin</b>   |
| <b>III</b>    | Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen gram-positive und „atypische“ Erreger                        | <b>Levofloxacin</b><br><b>Sparfloxacin</b><br>(nur für die Behandlung von Infektionen durch Penicillin-resistente Pneumokokken zugelassen) |
| <b>IV</b>     | Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen gram-positive und „atypische“ Erreger sowie gegen Anaerobier | <b>Grepafloxacin*</b><br><b>Trovafloxacin*</b><br><b>Gatifloxacin*</b><br><b>Moxifloxacin</b>  |

**Tab. 1: Einteilung der Fluorchinolone (nach PEG, 1998)**

\* nicht mehr im Handel

(Listung innerhalb der Gruppe nach aufsteigender Aktivität in vitro)

## 2.2 Wirkungsmechanismus

Hauptangriffspunkte der Chinolone sind die bakteriellen Topoisomerasen, die für die Struktur und Funktion der Bakterien-DNA benötigt werden. Es gibt zum einen die bakterielle DNA-

Gyrase, die eine wichtige Funktion bei der Replikation, Transkription, Rekombination und Reparatur der bakteriellen DNA hat. Eine wesentliche Bedeutung besteht in der speziellen Faltung (Überspiralisierung) der DNA zu einer Superhelix, die es ermöglicht, das Bakterienchromosom in der kleinen Zelle unterzubringen.

Zunächst hielt man die Hemmung der bakteriellen Gyrase (Topoisomerase II) für den einzigen Wirkmechanismus, weitere Studien und Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, dass auch die bakterielle Topoisomerase IV, die eine Rolle bei der Trennung (Decatenierung) der replizierten DNA spielt, eine Zielstruktur ist.

Generell kann man sagen, dass in den gram-negativen Bakterien die Gyrase und in den gram-positiven Bakterien die Topoisomerase IV gehemmt wird. Es gibt jedoch Ausnahmen bei bestimmten Bakterien und Chinolonen (16). Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch die molekulare Struktur der Fluorchinolone für die bevorzugte Hemmung von Gyrase oder Topoisomerase IV im jeweiligen Bakterium verantwortwörtlich ist. Bei *Streptococcus pneumoniae* wurde für Ciprofloxacin, Levofloxacin und Trovafloxacin die Topoisomerase IV als primäre Zielstruktur identifiziert, während Moxifloxacin und Gatifloxacin bevorzugt die A-Untereinheit der DNA-Gyrase angreifen (88).

Topoisomerasen regulieren die räumliche Anordnung der DNA in der Zelle, in dem sie kurzzeitige Einzel- und Doppelstrangbrüche verursachen (17).

Man kennt 2 Typen von Topoisomerasen:

- Typ I schneidet nur einen DNA-Strang
- Typ II schneidet beide DNA-Stränge und verbraucht dabei ATP

Auf diese Weise können positive und negative Überspiralisierungen beseitigt und negative Überspiralisierungen eingeführt werden.

Topoisomerasen sind an nahezu allen Vorgängen des DNA-Stoffwechsels wie Transkription, Replikation und Rekombination beteiligt (17). Topoisomerasen vom Typ II sind heute Zielmoleküle von Chemotherapeutika zur Krebsbehandlung, bei Wirkung auf eukaryontische Topoisomerasen Typ II, bzw. zur Behandlung bakterieller Infektionen, bei Wirkung auf prokaryontische Topoisomerasen Typ II.

In der folgenden Tabelle (Tab.2) sind Vorkommen und Funktion der Topoisomerasen zusammengefasst.

| Klassifizierung       |   | Aufbau  | Wichtigste Reaktion(en)   |         |
|-----------------------|---|---|---|---------|
| Typ-I-Topoisomerasen  |   |   |   |         |
| Prokaryonten          | Topoisomerase I   | Monomer   | Relaxion<br>superhelikaler DNA  | negativ |
|                       | Topoisomerase III   | Monomer   | Relaxion<br>superhelikaler DNA  | negativ |
| Eukaryonten           | Topoisomerase I   | Monomer   | Relaxion negativ und<br>superhelikaler DNA  | positiv |
|                       | Topoisomerase III<br>(Isoenzyme $\alpha$ und $\beta$ mit 2 bzw. 3<br>Isoformen) | Monomer   | Relaxion<br>superhelikaler DNA  | negativ |
| Typ-II-Topoisomerasen |   |   |   |         |
| Prokaryonten          | Gyrase  | Tetramer<br>GyrA <sub>2</sub> GyrB <sub>2</sub> | Einführung von negativen<br>Supercoils; Relaxion negativ<br>superhelikaler DNA                      |         |
|                       | Topoisimerase IV  | Tetramer<br>ParC <sub>2</sub> ParE <sub>2</sub> | Decatenierung von DNA-<br>Molekülen nach der<br>Replikation; Relaxion negativ<br>superhelikaler DNA |         |
| Eukaryonten           | Topoisomerase II<br>(Isoenzyme $\alpha$ und $\beta$<br>mit 2 Isoformen)         | Dimer aus<br>identischen<br>Untereinheiten      | Relaxion negativ und<br>superhelikaler DNA  | positiv |

Tab. 2: Einteilung der Topoisomerasen

Die bakteriellen Topoisomerasen Typ II sind Tetramere aus jeweils zwei Untereinheiten. Die Gyrase besteht aus je zwei A- und B-Untereinheiten, sie werden durch das Gyrase A Gen (*gyrA*) bzw. Gyrase B Gen (*gyrB*)<sup>5</sup> kodiert. Die Topoisomerase IV besteht aus den Untereinheiten ParC und ParE (17), diese sind zu den Untereinheiten der DNA-Gyrase (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) homolog.

Damit die ca. 1300 µm lange bakterielle DNA-Helix räumlich in das viel kleinere, etwa 1 µm große Bakterium passt, muss diese verdrillt und funktionell günstig gefalteten werden (Supercoiling). Zunächst bindet dazu die Gyrase an die DNA. Innerhalb des gebundenen DNA-Abschnittes erfolgt die Öffnung der Kette, ein Doppelstrangbruch. Dabei bindet jede der zwei Untereinheiten A (GyrA) kovalent mit der Hydroxylgruppe eines Tyrosinrestes (nach Untersuchungen an *E. coli* Tyr. 122) an eine 5'-Phosphatgruppe der DNA-Kette. Die frei werdenden 3'-OH-Gruppen der anderen Strang-Enden werden vermutlich über nicht kovalente Bindungen an dem Enzym fixiert (18). Dann erfolgt die Verdrillung, dadurch dass sich ein anderer Teil des DNA-Stranges durch die Öffnung schiebt, wobei Energie verbraucht wird. Das dafür benötigte ATP kommt von der Untereinheit B (GyrB). Der Transport des DNA-Fragments durch die Bruchstelle wird möglicherweise durch Kanäle in der

<sup>5</sup> Zur Nomenklatur: Wenn der entsprechende DNA-Abschnitt gemeint ist, wird klein und kursiv geschrieben z.B. *gyrA*, das entsprechende Protein wird gross geschrieben GyrA

Proteinstruktur erleichtert, wie sie aufgrund von Röntgenstrukturanalysen für ein Dimer aus N-terminalen Fragmenten der B-Untereinheit gefunden wurden (18). Danach wird die Öffnung durch Untereinheit A (GyrA) unter Hydrolyse des Tyrosinphosphatesters wieder geschlossen. Ohne ATP kann die Gyrase, in direkter Umkehr der Supercoiling-Reaktion, auch negative Überspiralisierungen relaxieren. Dies verläuft allerdings zwanzigfach langsamer (19). Der detaillierte Weg, über den die Gyrasehemmung zur bakteriziden Wirkung des Chinolons führt, ist nicht völlig aufgeklärt. Chinolone binden schwach und unspezifisch an reine DNA und werden auch nicht von *E. coli*-Zellen metabolisch verändert (18). Chinolone interferieren wahrscheinlich mit dem Wiederverschließen der DNA-Stränge. Sie fixieren den DNA-Gyrase-Komplex in einem Reaktionsschritt, in dem die Gyrase kovalent mit der DNA verknüpft ist. Sie binden spezifisch an den Enzyme-DNA-Komplex (die in Position C-3 und C-4 befindliche Substituenten sind wahrscheinlich essentiell für die Bindung an die Gyrase), und zwar an die GyrA-Untereinheit bzw. ParC-Untereinheit bei der Topoisomerase IV. Der Komplex erfährt dadurch eine Stabilisierung, die Polymerisationsreaktionen entlang der DNA, wie die Replikation oder Transkription, werden unterbrochen. Es werden „Streßreaktionen“ ausgelöst, wie die SOS-Antwort oder die Hitzeschockantwort (18), deren Aufgabe die Notreparatur von DNA-Schäden ist. Die SOS-Reaktion kann z.B. auch durch UV-Bestrahlung hervorgerufen werden. Dabei wird die Zellteilung vorübergehend angehalten, um Zeit für die Notreparatur zu gewinnen. Chinolone bewirken eine dauerhafte Induktion der SOS-Antwort. Als Folge bricht der Stoffwechsel der Zelle zusammen, was letztendlich zum Zelltod führt.

Abschließend sei erwähnt, dass sich die Wirkung einiger älterer Chinolone abschwächt, wenn die Proteinsynthese der Zelle z.B. durch Chloramphenicol<sup>6</sup> gehemmt wird. Untersuchungen zeigten, dass dieser Effekt beispielsweise bei Ciprofloxacin nicht beobachtet wird.

Ciprofloxacin verfügt über einen zusätzlichen Angriffspunkt, mit der Folge, dass die bakterizide Wirkung nicht durch Blockade der RNA- oder Protein-Biosynthese aufgehoben werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass Ciprofloxacin die DNA-Enden durch Destabilisierung des Gyrase-Tetramers freisetzt und dadurch bakterizid wirkt. Offensichtlich können die verschiedenen Chinolone auf unterschiedliche Weise Bakterien abtöten (18).

---

<sup>6</sup> Chloramphenicol ist ein bakteriostatisch wirkendes Antibiotikum, welches bei der Translation der messenger-RNA in das entsprechende Protein die Peptid-Synthetase (Peptidyltransferase) und damit die Proteinsynthese hemmt.

### 2.3 Struktur-Wirkungsbeziehungen

Die Struktur-Wirkungsbeziehungen der Chinolone sind in der Vergangenheit intensiv untersucht worden. Vereinfacht ausgedrückt funktioniert die Entwicklung der Chinolone nach einer Art Baukastenprinzip. Es gibt ein Chinolon-Grundgerüst, welches durch Veränderungen der Substituenten zu Wirkstoffen mit erweiterten oder veränderten Wirkungsspektren führt. Durch diese Moleküleveränderungen kommt es natürlich auch zu anderen Nebenwirkungsprofilen und veränderter Pharmakokinetik. Abbildung 6 gibt einen kurzen Überblick über den Einfluss der Substituenten auf die Eigenschaften eines Chinolonmoleküls, die im Folgenden einzeln erläutert werden. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass der Einfluss einzelner Gruppen auf die Chinolon-Wirkung nicht nur isoliert betrachtet werden kann. Einzelne Substituenten werden von Gruppen in anderen Positionen des Moleküls beeinflusst. Ein optimaler Substituent in einer bestimmten Position kann nur im Zusammenhang mit den anderen funktionellen Gruppen beurteilt werden.

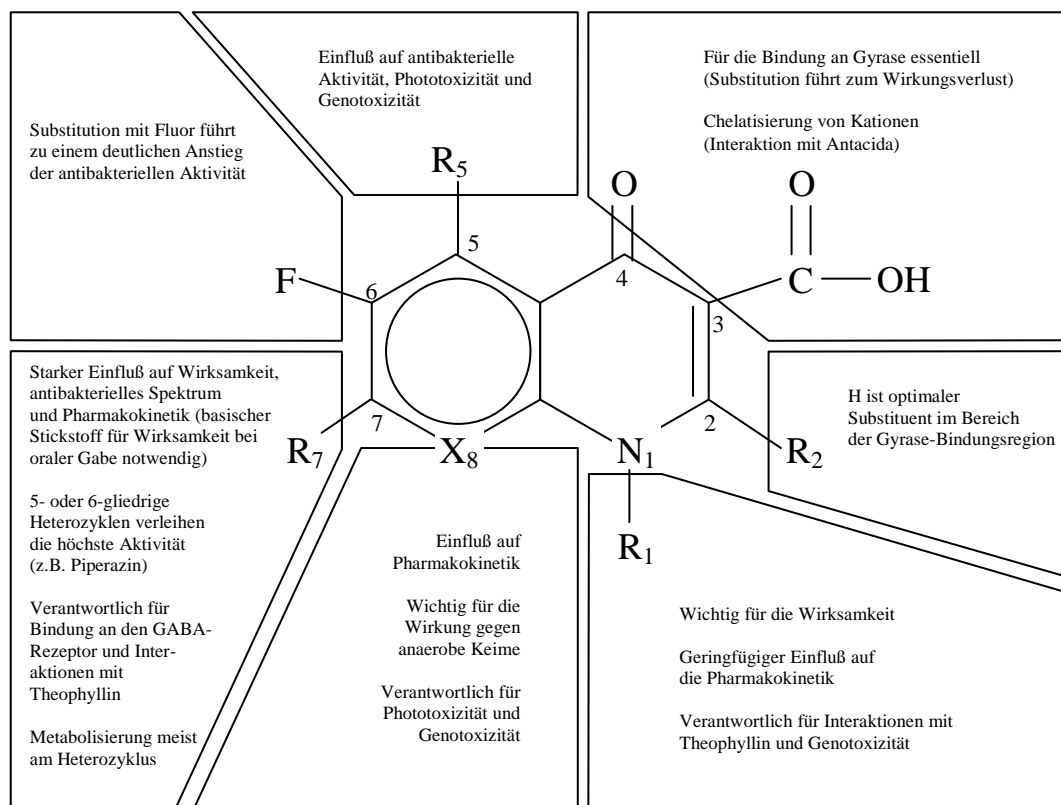


Abb. 6: Grundgerüst der Fluorchinolone und einige Struktur-Wirkungs-Beziehungen

#### • Modifikation der N-1 Position :

Frühere Annahmen, dass eine Vinyl-, Ethyl-, oder Fluoroethyl-Gruppe in N-1 zu einer optimalen Wirkung des Chinolons führt (20), haben sich nicht bestätigt. Demgegenüber

bewirken Substituenten, die eine größere sterische Behinderung verursachen, z.B. Cyclopropyl-, Tertiärbutyl- oder 2,4-Difluorophenyl-Reste, eine erhöhte antibakterielle Aktivität (21). Es kommt zu einem Wirkungsverlust, wenn der Stickstoff in Pos. N-1 durch Sauerstoff oder Kohlenstoff ersetzt wird (22).

Neuere Untersuchungen unterstützen die Vermutung, dass der N-1-Rest mit einer Tasche in dem ternären Chinolon-DNA-Enzymkomplex interagiert oder dass es zu hydrophoben Wechselwirkungen bei der Anlagerung des Chinolons an die Gyrase oder Topoisomerase IV kommt (7). Hydrophile oder sehr sperrige Gruppen an N-1 führen zu weniger aktiven Chinolonen (7). Insgesamt scheint ein Cyclopropyl-Rest optimal zu sein, wie er z.B. bei Ciprofloxacin und Moxifloxacin vorhanden ist. Die antibakterielle Wirkung wird dadurch erhöht.

- **Modifikation der C-2 Position:**

C-2 substituierte Chinolone haben keine antibakterielle Aktivität. Es gibt Untersuchungen über C-2 Methyl- oder Phenyl-substituierte Chinolone, die in N-1 nicht substituiert sind. Sie zeigten Aktivität gegen gram-positive und gram-negative Bakterien, sind jedoch schwächer wirksam als Norfloxacin (7). Der Versuch C-2 durch Stickstoff zu ersetzen führt ebenfalls zu einer abgeschwächten Wirkung (21).

- **Modifikation der C-3 und C-4 Position:**

Die hier vorhandenen Substituenten können nicht ohne Verlust der Wirkung verändert werden. Sie sind für die Bindung an den DNA-Topoisomerase-Komplex notwendig.

Die beiden Substituenten bilden Chelate mit mehrwertigen Kationen ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , ...), was für die auftretenden Interaktionen eine Rolle spielt.

Es gab Versuche Prodrugs durch Veresterung der Carboxylgruppe zu entwickeln. 3-Formyl-Norfloxacin hat z. B. eine schwache antibakterielle Aktivität in vitro, in vivo wird die Formylgruppe metabolisiert, dadurch kommt es bei Mäusen zu einem 2-fach höheren Serumspiegel von Norfloxacin, als bei der Verwendung von Norfloxacin selbst (21).

Es sind keine Chinolone im Handel, die an C-3 oder C-4 modifiziert sind. Variationen erscheinen nicht besonders Erfolg versprechend.

- **Modifikation der C-5 Position:**

Die meisten Chinolone, die vermarktet wurden, sind hier nicht substituiert. Fluor-, Chlor- und Alkyl-Substituenten führen zu einer verminderten antibakteriellen Aktivität. Eine 5-Aminogruppe (Sparfloxacin) kann bei bestimmten Substituentenkombinationen zu einer erhöhten in vitro Aktivität gegen gram-positive Bakterien führen (23).

- **Modifikation der C-6 Position:**

Die meisten neueren Chinolone sind in C-6 fluoriert („Fluorchinolone“), da dies die antibakterielle Aktivität auf etwa das 10 bis 100-fache steigert (9).

Die Hemmung der DNA-Gyrase wird verstärkt und die Fähigkeit, Zellmembranen zu durchdringen, verbessert sich (24).

- **Modifikation der C-7 Position:**

Dies ist der am meisten variierte Substituent, da hier die Pharmakokinetik und die antibakterielle Aktivität stark beeinflusst werden. Man findet meist cyclische Amine, Derivate von Piperazin, Piperidin oder Pyrrolidin. Metabolisierungen finden am C-7 Substituenten statt. Ein alkylierter Pyrrolidin- oder Piperazinrest an C-7 erhöht die Serumhalbwertszeit und verstärkt die Wirkung gegen gram-positive Bakterien.

Unsubstituiertes Pyrrolidin oder Piperazin an C-7 begünstigt die hepatische Enzymhemmung (Cytochrom P 450 1A2, Wechselwirkung mit Theophyllin). Größere Substituenten (größer z.B. als ein Methylerpiperazin-Ring) passen nicht mehr an die Bindungsstelle der Monooxygenasen, so ist Ciprofloxacin ein starker Inhibitor, während Sparfloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin keinen nennenswerten Einfluss ausüben (26). ZNS-Effekte werden stark durch den C-7 Substituenten beeinflusst (25), da er Einfluss auf die Affinität zum GABA-Rezeptor hat. Je größer der Rest ist, desto geringer ist die Affinität (26). So zeigte sich in Tierversuchen, dass Ciprofloxacin und Norfloxacin stärker an den GABA-Rezeptor binden als Sparfloxacin, welches einen größeren C-7 Substituenten hat.

- **Modifikation der C-8 Position:**

Ein Halogen in C-8 erhöht die Aktivität gegen Anaerobier und verbessert die Bioverfügbarkeit, ist aber auch für eine verstärkte Phototoxizität verantwortlich. So haben Sparfloxacin, Clinafloxacin und Flerofloxacin (Fluorid an C-8) eine ausgeprägte Phototoxizität, während bei Moxifloxacin und Gatifloxacin das Ringsystem durch eine Methoxygruppe stabilisiert wird und somit nur eine geringe Phototoxizität besteht.

Es lässt sich eine Reihe aufstellen, die das abnehmende phototoxische Potential wiedergibt:

$$F \geq Cl > N > H > CF > OR \quad (26)$$

Eine Studie aus dem Jahr 2003 (27) zeigte dagegen, dass die Phototoxizität eines Chinolons außer durch den Substituenten in C-8 auch durch den in C-1 beeinflusst ist. Es wurden Chinolone gefunden, die trotz Cl-Substituenten in C-8 nur schwach phototoxisch waren, aufgrund des modifizierten C-1 Restes. Darüber hinaus hat der C-8-Substituent auch Einfluss auf die Gentoxizität des Chinolons.



## 2.4 Anwendungsgebiete, Wirkungsspektrum und Dosierung

Die Chinolone gehören heute zu den am häufigsten eingesetzten Antibiotika. Anfänglich nur zur antibakteriellen Therapie von Harnwegsinfekten benutzt, können Chinolone mittlerweile zur Behandlung von systemischen Infektionen und gegen Infektionen in nahezu jedem Körperkompartiment angewandt werden. Die ersten Chinolone wirkten fast ausschließlich gegen gram-negative Bakterien. Durch Weiterentwicklung, insbesondere durch Einführung einer Fluoridierung in C-6 kam es zu einer Erweiterung des empfindlichen Keimspektrums und einer deutlichen Ausweitung der Anwendungsgebiete. Neuere Chinolone wirken auch gegen gram-positive (Gruppe III PEG) und anaerobe Bakterien (Gruppe IV). In der folgenden Tabelle (Tab.3) wird die antibakterielle Aktivität der wichtigsten Fluorchinolone, basierend auf in vitro Untersuchungen, wiedergegeben.

| Erreger  | Norfloxacin<br>(Gr. I) | Ciprofloxacin<br>(Gr. II) | Levofloxacin<br>(Gr. III) | Moxifloxacin<br>(Gr. IV) |
|--|------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <b>1. Grampositive Kokken</b>                        |                        |                           |                           |                          |
| Staphylococcus aureus (Meth-sens)                    | +                      | ++                        | ++                        | +++                      |
| Staphylococcus epidermidis                           | +                      | ++                        | +                         | ++                       |
| Streptococcus pyogenes (Gruppe A)                    | +                      | +                         | +                         | ++                       |
| Streptococcus pneumoniae                             | 0                      | +                         | +                         | +++                      |
| Enterococcus faecalis                                | 0                      | +                         | +                         | ++                       |
| <b>2. Enterobakterien</b>                            |                        |                           |                           |                          |
| Escherichia coli                                     | ++                     | +++                       | +++                       | +++                      |
| Klebsiella pneumoniae                                | ++                     | +++                       | +++                       | +++                      |
| Enterobacter spp.                                    | +                      | +++                       | +++                       | +++                      |
| Serratia marcescens                                  | +                      | +++                       | ++                        | ++                       |
| Proteus mirabilis                                    | ++                     | +++                       | +++                       | +++                      |
| Shigella spp.  | ++                     | +++                       | +++                       | +++                      |
| <b>3. Andere gramnegative Bakterien</b>              |                        |                           |                           |                          |
| Pseudomonas aeruginosa                               | 0                      | ++                        | +                         | +                        |
| Neisseria meningitidis                               | +++                    | +++                       | +++                       | +++                      |
| Neisseria gonorrhoeae                                | +++                    | +++                       | +++                       | +++                      |
| Haemophilus influenzae                               | +++                    | +++                       | +++                       | +++                      |
| Legionella spp.                                      | +                      | +++                       | +++                       | +++                      |
| <b>4. Anaerobier</b>                                 |                        |                           |                           |                          |
| Peptostreptococcus                                   | 0                      | 0                         | +                         | ++                       |
| Bacteroides fragilis                                 | 0                      | 0                         | +                         | ++                       |
| <b>5. Andere Erreger</b>                             |                        |                           |                           |                          |
| Mycobacterium tuberculosis                           | 0                      | +                         | ++                        | ++                       |
| Mycoplasma pneumoniae                                | 0                      | +                         | ++                        | ++                       |
| Chlamydia trachomatis                                | 0                      | +                         | +                         | +++                      |
| Ureaplasma   | 0                      | 0                         | +                         | ++                       |
| Aktivität: sehr gut +++ ; gut ++; mittel +; keine 0. |                        |                           |                           |                          |

**Tab. 3:** Antibakterielle Aktivität der Fluorchinolone

Alle derzeit zugelassenen Präparate sind gut bioverfügbar, säurestabil und können oral verabreicht werden. Mit Ausnahme von Norfloxacin sind sie auch in parenteraler Form im Handel.

Norfloxacin (Barazan<sup>®</sup>, Gruppe I PEG) ist zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen der Harnwege, chronischer bakterieller Prostatitis, akuter Gonorrhö und bakteriellen Enteritiden zugelassen. Es eignet sich jedoch nicht für systemische Infektionen. Die Dosierung beträgt im Allgemeinen zweimal täglich 400 mg. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion nötig.

Ofloxacin (Tarivid<sup>®</sup>, Gruppe II PEG) liegt als Racemat vor. Das wirksame Enantiomer ist die linksdrehende Form, das Levofloxacin. Die Anwendungsgebiete sind vielfältig und reichen von Infektionen der Atem- und Harnwege, über HNO- Infektionen, Knochen- und Hautinfektionen bis zu Infektionen des Bauchraumes.

Levofloxacin hat gegenüber Ofloxacin eine doppelt so hohe antibakterielle Aktivität in vitro und kann auch gegen Atemwegsinfektionen, die durch Pneumokokken verursacht wurden, eingesetzt werden. Ofloxacin ist hier nicht Mittel der Wahl (3). Die Dosierung ist, abhängig von der Indikation 1-2 mal tgl. 200-400 mg. Bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen ist auch hier Dosisanpassung nötig, da die Ausscheidung vermindert sein kann (3).

Ciprofloxacin (Ciprobay<sup>®</sup>, Gruppe II PEG) besitzt ein sehr breites Indikationsgebiet. Es hat eine etwas bessere antibakterielle Aktivität als Ofloxacin und von allen Fluorchinolonen die beste Wirkung gegen *P. aeruginosa*. Die Indikationsgebiete reichen von Harnwegsinfektion über Atemwegsinfektionen wie Sinusitis, Haut-, Weichteil-, Augen- und Knocheninfektionen bis hin zur Sepsis. Die Wirkung gegen *Haemophilus influenzae* und gegen Enterobakterien ist sehr gut. Die Wirkung gegen Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken und gegen „atypische Erreger“ (Chlamydien, Mycoplasmen) ist hingegen schwächer. Ciprofloxacin ist auch zugelassen zur Soforttherapie und Behandlung nach Inhalation des Erregers *Bacillus anthracis* (Milzbrand). Die Anwendungsdauer beträgt hier 60 Tage (2). Die übliche Dosierung je nach Indikation ist 2 x tgl. 250 – 500 mg. Ciprofloxacin ist parenteral anwendbar.

Levofloxacin (Tavanic<sup>®</sup>, Gruppe III PEG) hat, verglichen mit Ciprofloxacin, eine verbesserte Aktivität gegen gram-positive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken oder Enterokokken sowie gegen atypische Erreger (Legionellen, Chlamydien und Mycoplasmen) (28). Die Aktivität gegen gram-negative ist ähnlich ausgeprägt, gegen *P. aeruginosa* allerdings etwas schwächer. Indikationen sind akute Sinusitis, akute und chronische Bronchitis, Pneumonie, komplizierte Harnwegsinfekte, chronische Prostatitis, sowie Haut- und Weichteilinfektionen. Die Dosierung ist 1-2 x tgl. 250-500 mg je nach

Infektion. Bei Nierenfunktionseinschränkung ist eine Dosisanpassung erforderlich, nicht jedoch bei eingeschränkter Leberfunktion. Levofloxacin ist der wirksame Anteil von Ofloxacin, die „gereinigte Form“ und ist unter dem Grundsatz, den Organismus möglichst mit wenig Substanz zu belasten zu bevorzugen (27). Mit Levofloxacin sind höhere Dosierungen möglich, so dass Erreger von unteren Atemwegsinfektionen besser erfasst werden.

Moxifloxacin (Avalox<sup>®</sup>, Gruppe IV PEG) verfügt über eine verbesserte Aktivität gegen atypische Erreger und gegen anaerobe Bakterien. Es hat eine starke Aktivität gegen fast alle Erreger von bakteriellen Atemwegsinfektionen. Moxifloxacin ist verglichen mit Ciprofloxacin und Levofloxacin deutlich aktiver gegen Pneumokokken und damit indiziert zur Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege. Moxifloxacin wirkt besser gegen gram-positive Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken.

Indikationen für Moxifloxacin sind akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, Pneumonien und akute Sinusitis. Verabreicht werden 1 x tgl. 400 mg für 5- 10 Tage. Moxifloxacin wird überwiegend hepatisch eliminiert. Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisreduktion notwendig.

## 2.5 Pharmakokinetik

Die Grundlage der therapeutischen Anwendung sind neben der antibakteriellen Aktivität die pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirkstoffe, welche die Steuerbarkeit der Therapie maßgeblich beeinflussen.

Chinolone sind amphiphile Substanzen, bedingt durch die Carboxylgruppe an C-3 einerseits und die N-Atome des Heterozyklus andererseits. Ihre Löslichkeit ist im sauren Bereich besser. Die Fluorchinolone werden gut oral resorbiert, und zwar im Duodenum und Jejunum, da sie hier ungeladen vorliegen. Es findet eine passive Resorption statt, die durch eine Erhöhung der Lipophilie der Substanz gesteigert werden kann (30). Gleichzeitige Nahrungsaufnahme, insbesondere von fettreicher Nahrung, beeinflusst die Resorption, da sich die Magenentleerungszeit verlängert (30). Fluorchinolone haben, mit Ausnahme von Norfloxacin, dessen Bioverfügbarkeit nur 40% beträgt, eine gute Bioverfügbarkeit zwischen 70 und 99%. Spitzenkonzentrationen im Serum ( $C_{\max}$ ) werden 1-2 Stunden nach Applikation erreicht. Die Serumkonzentrationen stehen in linearer Abhängigkeit zur Dosis (11). Dadurch lassen sich Spitzenkonzentrationen und AUC-Werte leicht berechnen. Die Fluorchinolone haben allgemein ein hohes Verteilungsvolumen von ca. 2 l/kg KG. Zum Vergleich, andere

Antibiotika, wie z.B. die Penicilline haben ein Verteilungsvolumen von 0,2 l/kg KG. Das hohe Verteilungsvolumen legt den Schluss nahe, dass Fluorchinolone gut gewebebegänglich sind. Sie reichern sich intrazellulär an, aufgrund dessen sind Infektionen von Knochen und Gewebe gut mit Fluorchinolonen zu behandeln (9). Die Konzentrationen im Gewebe sind bei den meisten Fluorchinolonen höher als die im Plasma (31). Die ZNS-Gängigkeit bei nicht entzündeten Meningen ist gering. Von den Wirkstoffen Ciprofloxacin, Pefloxacin, Ofloxacin und Trovafloxacin ist aber bei Entzündung der Hirnhäute eine höhere Liquorgängigkeit bekannt (31). Ciprofloxacin erreicht 5-10% der Serumkonzentration bei nicht-entzündeten Meningen, bei Meningitis sind es dagegen 40-90% (32). Ofloxacin erreicht im Liquor bei Patienten mit Meningitis 50-90% seiner Serumkonzentration (32). Untersuchungen von Davey et al. (33) zeigten weiterhin, dass die Konzentrationen im Hirngewebe sehr viel höher sind als im Liquor. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit der Affinität der Chinolone zu GABA-Rezeptoren.

Neuere Wirkstoffe z.B. Moxifloxacin haben zwar längere Halbwertszeiten, aber vergleichbare Verteilungsvolumen. Die längeren Halbwertszeiten lassen sich auf eine langsamere Ausscheidung, also eine niedrigere totale Clearance zurückführen (29), wodurch eine einmal tägliche Dosierung möglich ist.

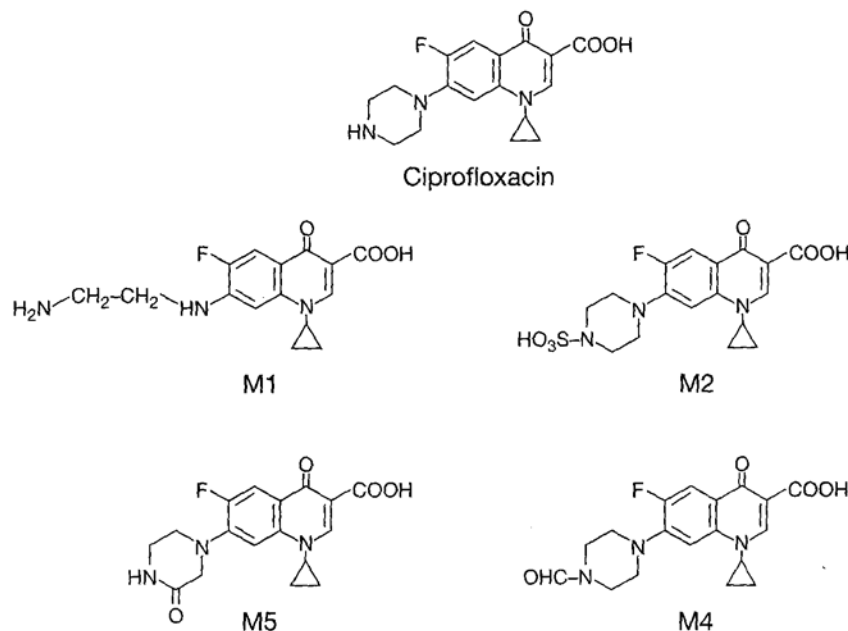
Die meisten Chinolone werden überwiegend renal ausgeschieden, aktive tubuläre Sekretionsprozesse sind dabei beteiligt, da eine Hemmung dieser Prozesse die renale Clearance der Chinolone verringert (30). Moxifloxacin zeigt eine tubuläre Rückresorption, das ist ein passiver Vorgang, bei dem das Moxifloxacin-Molekül ungeladen durch die Membran der proximalen Tubuluszellen in die Blutbahn zurückdiffundiert (30). Dieser Effekt ist bei Ciprofloxacin oder Ofloxacin kaum vorhanden.

Neben der renalen, spielt auch die hepatische Elimination eine Rolle, dabei werden die Substanzen zum Teil unverändert und zum Teil als Konjugat-Metabolite ausgeschieden. Fluorchinolone werden beispielsweise durch Glucuronidierung der Carboxylgruppe oder durch Sulfatierung des distalen Stickstoffes des Amins substituenten in C-7 metabolisiert, was einen Verlust der antibakteriellen Wirkung, eine erhöhte Wasserlöslichkeit und damit eine schnellere Ausscheidung bewirkt. Abbaureaktionen für den Chinolon-Kern wurden nicht beobachtet (34). Phase-I-Metabolismus findet man für Ciprofloxacin mit einem geringen Anteil. 7,5% der Dosis werden als Metabolite über den Faeces ausgeschieden. Die Metabolite sind Desethyl-, N-Sulfonyl-, N-Formyl- oder Oxo-Derivate (Abb.7). Ofloxacin und Levofloxacin werden überwiegend unverändert ausgeschieden.

Eine veränderte Pharmakokinetik kann bei bestimmten Patientengruppen vorliegen, was eine Anpassung der Therapie erfordert. Dies ist z.B. bei Vorliegen von renaler oder hepatischer Insuffizienz der Fall. Bei Nierenfunktionsstörungen muss berücksichtigt werden, dass AUC,  $C_{\max}$  und  $t_{1/2}$  um ein Mehrfaches steigen können, insbesondere Metabolite, Glucuronide und N-Oxide weisen eine starke Akkumulation auf.

Sörgel et al. (30) nennen weitere Einflussfaktoren, wie Verbrennungen, Geschlecht, Alter, Gewicht und Mukoviszidose, die hier jedoch nicht ausführlich diskutiert werden können.

Garrelts et al. (35) kamen zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit Verbrennungen die Gesamtclearance gewöhnlich höher ist, als man aufgrund der Nierenfunktion erwartet hätte. Zu erwähnen ist auch, dass bei Untersuchungen von Lacy et al. (36) herausgefunden wurde, dass die Pharmakokinetik von Levofloxacin bei AIDS-Erkrankten in Vergleich zu Gesunden unverändert bleibt. Frühere Untersuchungen von Owens et al. (37) zeigten dieses Ergebnis auch für Ciprofloxacin, obwohl bei AIDS-Erkrankung gastrointestinale Veränderungen bekannt sind (32).



**Abb. 7:** Chemical structures of ciprofloxacin (From Zeiler et al. 1987)

Abschließend ein kurzer Überblick über die wichtigsten pharmakokinetischen Daten der Fluorchinolone im Einzelnen:

Moxifloxacin hat eine absolute Bioverfügbarkeit von 91% und weist eine lineare Pharmakokinetik auf. Nach Einnahme von 400 mg ergibt sich innerhalb von 0,5- 4 h eine maximale Serumkonzentration von 3,1 mg/l. Die steady-state-Konzentrationen liegen

zwischen 3,2-0,6 mg/l. Es erfolgt eine schnelle Verteilung in den Extravascularraum, das Verteilungsvolumen im steady-state ist 2 l/kg KG. Die Proteinbindung von Moxifloxacin beträgt 40-42%. Es wird hauptsächlich an Albumin gebunden. Die Halbwertszeit im Serum beläuft sich auf 12 Stunden. Es findet eine Phase-II-Biotransformation statt. Die entstehende Sulfo-Verbindung bzw. das Glucuronid ist mikrobiologisch inaktiv. Die Elimination erfolgt renal zu 19% unverändert, zu 2,5% als Sulfo-Metabolit und zu 14% als Glucuronid, sowie über den Faeces zu 25% unverändert und zu 36% als Sulfo-Metabolit. Ein oxidativer Metabolismus unter Beteiligung von CYP 450-Enzymen tritt nicht auf.

Ciprofloxacin wird nach oraler Gabe schnell und gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 70-80%. Ein first-pass-Effekt, d.h. eine präsystemische Elimination tritt auf. Maximale Serumspiegel werden nach 1-1,5 Stunden erreicht. Das Verteilungsvolumen im steady-state liegt bei 2-3 l/kg KG. Die Proteinbindung beträgt 20-30%. Die Halbwertszeit liegt bei 3-5 Stunden. Die Konzentrationen in Körperflüssigkeiten und Gewebe übersteigen den Serumspiegel. Die Elimination ist zu 45% renal und zu 25% über den Faeces, wobei der größere Anteil transintestinal, d.h. durch direkte Sekretion in den Darm und der geringere Teil biliär ausgeschieden wird. Ciprofloxacin wird zu 15-20% metabolisiert. Die Metabolite haben eine deutlich geringere Aktivität als Ciprofloxacin selbst.

Ofloxacin und Levofloxacin besitzen gleiche pharmakokinetische Eigenschaften. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 100%. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1 Stunde erreicht. Levofloxacin folgt einer linearen Kinetik, 30 -40% werden an Serumproteine gebunden (Ofloxacin ca. 25%). Die Serum-Eliminationshalbwertszeit beträgt 6-8 Stunden. Die Elimination erfolgt zu 85% renal, weniger als 5% der Dosis werden als Metabolite in Form von Desmethyllevofloxacin und Levofloxacin-N-Oxid (bzw. N-Desmethylofloxacin und Ofloxacin-N-Oxid) ausgeschieden. Bei Nierenfunktionsstörungen ist die renale Clearance verringert und die Eliminationshalbwertszeit erhöht. Dadurch wird eine Dosisanpassung notwendig.

Norfloxacin wird nach oraler Gabe nur zu 30- 40% resorbiert. Der maximale Plasmaspiegel liegt zwischen 0,84 und 1,64 mg/l, die Serumhalbwertszeit beträgt 3-4 Stunden. Bei Nierenfunktionseinschränkung steigt die Halbwertszeit, auch hier muss die Dosis reduziert werden. Norfloxacin wird zu 13,8% an Plasmaproteine gebunden und renal (33-48%) und biliär ausgeschieden. Im Urin liegen neben Norfloxacin 6 Metabolite mit geringer Aktivität vor.

## 2.6 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die Wirkung eines Arzneistoffes auf den Organismus.

Diese Wirkung ist häufig rezeptorvermittelt. Bei einem Antibiotikum sind die Zielstrukturen keine humanen Rezeptoren, sondern Moleküle in einem bakteriellen Erreger d.h., in einem Fremdorganismus. Die Zielstrukturen bei den Chinolonen sind die Topoisomerasen der Bakterien, der Wirkmechanismus wurde bereits in Kapitel 2.2 beschrieben.

Ziel der Antibiotikatherapie ist es, eine Vermehrung der Bakterienpopulation zu unterbinden, dazu muss die Antibiotikakonzentration am Wirkort über der MHK (minimale Hemmkonzentration) des Erregers liegen. Der Vergleich der MHK-Werte (in vitro) und der erreichbaren Wirkstoffspiegeln in vivo bilden die Grundlage der bakteriologischen Resistenzbestimmung.

Antibiotika können in konzentrationsunabhängig und konzentrationsabhängig wirkende Substanzen unterteilt werden. Bei den konzentrationsunabhängig wirkenden Antibiotika muss zwar über dem gesamten Zeitraum der Applikation die Konzentration am Wirkort über der MHK liegen, eine weitere Erhöhung darüber hinaus führt jedoch zu keiner wesentlich verstärkten Bakteriostase oder Bakterizidie. Als Beispiel seien hier die Penicilline genannt, ausschlaggebend ist der Zeitraum in dem die Konzentration über der MHK liegt, nicht die Höhe der Konzentration an sich. Höhere Konzentrationen als die 3-4 fache MHK am Wirkort bringen hier keinen zusätzlichen Nutzen. Chinolone weisen dagegen eine konzentrationsabhängige Bakterizidie auf, d.h. durch höhere Chinolonkonzentrationen am Wirkort kommt es zu einer verstärkten Abtötung der Bakterien. Begrenzend ist hier der Dosierungsspielraum, da bei hohen Dosen die unerwünschten Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

Wichtige Parameter zur Bewertung eines Antibiotikums sind neben der MHK die sogenannten Breakpoints und der PAE (post-antibiotischer Effekt).

Ein Bakterium ist sensibel für ein bestimmtes Antibiotikum, wenn die MHK kleiner ist, als die bei üblicher Dosierung des Antibiotikums am Infektionsort zu erreichende Konzentration. Als Näherungswert dient die Konzentration im Blutplasma. Es ist zu berücksichtigen, dass Antibiotika sich am Infektionsort, z.B. im Gewebe anreichern können. Die in vitro gewonnenen Daten lassen sich nicht ohne weiteres auf die in vivo Verhältnisse übertragen. Sie können nur der Orientierung dienen und müssen durch klinische Studien verifiziert werden (9). Die MHK kann mit Hilfe des Bouillondilutionstestes bestimmt werden, dabei wird mit geeignetem Nährmedium eine Verdünnungsreihe des Antibiotikums angelegt, mit einer definierten Menge Bakterien beimpft und nach 24 Stunden auf Vermehrung der

Bakterien überprüft. Die Konzentration des Antibiotikums, die gerade noch das Wachstum der Bakterien hemmt, wird als MHK definiert.

Zur Bewertung der antibiotischen Wirkung werden Breakpoints bestimmt. Dies sind Serumspiegel, die nach der Hälfte des üblichen Applikationsintervalls erreicht werden können. Die Bestimmung dieser Werte erfolgt nach deutscher Norm (DIN) oder nach amerikanischer Norm des NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards). Setzt man die Breakpoints in Bezug zu den MHK-Werten, ermöglicht es eine Einteilung festzustellen, ob der Erreger empfindlich, mäßig empfindlich oder resistent ist. Breakpoints für Moxifloxacin liegen bei  $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ,  $R > 2 \text{ mg/l}$  (1). Die Breakpoints für Ciprofloxacin, die sensible Erreger von mäßig empfindlichen und von resistenten Erregern abgrenzen, liegen entsprechend NCCLS und DIN bei  $S \leq 1 \text{ mg/l}$  und  $R \geq 4 \text{ mg/l}$  (2). Die von der NCCLS vorgeschlagenen Werte für Levofloxacin liegen bei  $S \leq 2 \text{ mg/l}$  (empfindlich) und  $R \geq 8 \text{ mg/l}$  (resistent) (3). Bei Norfloxacin werden nach DIN 58940 zur Unterscheidung zwischen empfindlichen (S), mäßig empfindlichen (I) und resistenten (R) Erregern folgende Grenzkonzentrationen vorgeschlagen:  $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ,  $I = 2 \text{ mg/l}$  und  $R \geq 4 \text{ mg/l}$  (5).

Der PAE bewirkt, dass die Bakterienvermehrung blockiert ist, ohne dass im externen Milieu noch ausreichend Wirkstoff vorhanden ist. Der PAE für Levofloxacin und Moxifloxacin bewegt sich zwischen 1 und 6 h für gram-negative Bakterien. Für *S. pneumoniae* bzw. *H. influenzae* beträgt er 2-3 h (6).

In der Literatur werden noch weitere pharmakodynamische Indizes beschrieben. Es existieren verschiedene Modelle, welche eine Verbindung aus pharmakokinetischen Größen und der MHK herstellen (38). Ziel dieser Modelle ist es, durch Berechnung bestimmter Parameter, die therapeutische Wirkung vorhersagen zu können. Bei den Plasma-Konzentrations-Modellen sind für die Chinolone der Quotient aus Plasmaspitzenkonzentration und der MHK ( $C_{\text{max}} / \text{MHK}$ ) und der Quotient aus AUC und MHK ( $\text{AUC} / \text{MHK} = \text{AUIC}^7$ ) von besonderer Bedeutung (38). Es konnte gezeigt werden, dass ein Antibiotikum eine hohe Wirksamkeit hat, wenn diese Parameter bestimmte Werte überschreiten. Sörgel et al. beschreiben eine pharmakodynamische Studie, die mit Levofloxacin durchgeführt wurde. Es handelt sich um eine klinische Studie, die zum Ergebnis kam, dass der beste Parameter zur Beurteilung der mikrobiologischen Wirkung  $C_{\text{max}}/\text{MHK}$  ist. Als Schwellenwert wurde der Wert 12,2 gefunden. „Die klinischen und mikrobiologischen Erfolgsraten betrugen mindestens 99% wenn der Quotient aus  $C_{\text{max}}/\text{MHK}$  über 12,2 lag“ (38).

---

<sup>7</sup> AUIC ist die Abkürzung für „area-under-the-inhibitory-curve“



In einer in vitro Untersuchung zur bakteriellen Aktivität von sechs Fluorchinolonen gegenüber drei *S. pneumoniae*-Stämmen, bei der eine humane Pharmakokinetik über 24 Stunden simuliert wurde, zeigte das Ergebnis, dass die bakterizide Wirkung optimal bei AUC-Werte zwischen 50 und 100 war (38).

Eine Veröffentlichung von Turnidge (40) nennt ähnliche Werte. Tierversuche und klinische Studien mit Ciprofloxacin, Grepafloxacin und Levofloxacin zeigten, dass ein AUC/MHK-Verhältnis von ca. 100 oder eine  $C_{\max}$ /MHK-Rate von ca. 10 eine gute klinische und bakteriologische Wirksamkeit bedeuten (40).

Schubert et al. führten in vitro Untersuchungen durch, bei denen bestimmte Bakterien, nämlich *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und *Klebsiella pneumoniae* schwankenden Moxifloxacin- und Levofloxacin-Konzentrationen ausgesetzt wurden, was den schwankenden Arzneispiegel im Serum simulieren sollte. Es konnte festgestellt werden, dass zwar bei Moxifloxacin alle Parameter für alle Bakterien konzentrationsabhängig sind, dies ließ sich für Levofloxacin dagegen nicht bestätigen. Ab einer bestimmten Levofloxacin-Konzentration mit optimalem bakteriziden Effekt, steigerten höhere Konzentrationen die antibakterielle Aktivität von Levofloxacin nicht mehr (39).

Auch Wiedemann stellte fest, dass die Chinolone „nur über einen gewissen Bereich konzentrationsabhängige Wirkungen zeigen“ (41). Bei seinen Experimenten wurden die Absterbekinetiken von verschiedenen Bakterien bestimmt und die Fläche oberhalb der Absterbekurve (AAC) als Maß für die Menge der abgetöteten Bakterien für verschiedene Chinolone und Bakterienspezies ermittelt. Je größer dabei AAC, desto größer die abtötende Aktivität des Antibiotikums. Wiedemann kam zu dem Ergebnis, dass die Unterschiede in der Wirksamkeit im Bezug auf die einzelnen Spezies wesentlich größer sind, als die Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Substanzen. Bei dem Vergleich der berechneten AUC/MHK- und  $C_{\max}$ /MHK-Werte mit den experimentell ermittelten Ergebnissen in Form von AAC-Werten fand er heraus, dass die Unterschiede bei den pharmakologischen Indizes zwischen verschiedenen Substanzen wesentlich größer waren, als dies in den experimentellen Untersuchungen zu sehen war. Dies zeigt, dass theoretische pharmakologische Indizes nicht direkt die klinische Wirksamkeit repräsentieren (41).

## 2.7 Interaktionen und Kontraindikationen

Im Gegensatz zu den wirkstoffspezifischen Nebenwirkungen eines Chinolons können Medikamenteninteraktionen mit anderen Wirkstoffen weitgehend durch Verhinderung der

gleichzeitigen Gabe oder durch Dosisanpassung vermieden werden. Im Folgenden eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Wechselwirkungen der Chinolone.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann die Resorption von Chinolonen verschlechtern. Durch Antazida<sup>8</sup> wird die Resorption durch Bildung von Chelatkomplexen bis zu 91% verringert, d.h. stark beeinträchtigt (42). Auch Eisen- und Zinksalze verschlechtern die Bioverfügbarkeit. Fluorchinolone sollten zwei Stunden vor oder drei Stunden nach dem interagierenden Arzneimittel, beziehungsweise auch Nahrungsmittel appliziert werden. Chinolone verdrängen orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin, Phenprocoumon) aus ihrer Plasmaeiweißbindung und verstärken deren Wirkung (5). Dadurch kann eine Dosisreduktion nötig werden, wobei der Mechanismus dieser Interaktion noch unbekannt ist (42). Einige Chinolone, dazu zählen Ciprofloxacin und Norfloxacin, nicht jedoch Moxifloxacin, hemmen den Abbau anderer oxidativ in der Leber metabolisierter Pharmaka, insbesondere von Methylxanthinen wie Theophyllin<sup>9</sup> und Coffein. Diese werden über das hydroxylierende Leberenzym-System Cytochrom P450 verstoffwechselt, es kommt zu einer kompetitiven Hemmung mit Wirkungsverstärkung von Theophyllin und Coffein, da auch Ciprofloxacin und Norfloxacin über Cytochrom P450 (genauer gesagt über Cyp 1A2) metabolisiert werden. Diese Interaktion kann bedeutsam werden, da Theophyllin nur eine geringe therapeutische Breite hat. Die gleichzeitige Gabe von Chinolonen und nichtsteroidalen Antiphlogistika führt zur Verstärkung der ZNS- Nebenwirkungen. Es werden verstärkt Überregbarkeitsreaktionen bis hin zu Krämpfen beobachtet (9). Die Ursache für die neuroexzitatorische Wirkung mancher Chinolone ist möglicherweise die synergistische Inhibierung von "zentralnervösen"  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Rezeptoren durch Chinolone und nichtsteroidale Antiphlogistika. Der Effekt ist dosisabhängig und variiert bei den verschiedenen Substanzen. Bei Kombination von Chinolonen mit anderen QT-Zeit-verlängernden Medikamenten, wie z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, besteht ein gesteigertes Risiko für Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Arrhythmien, Torsades de Pointes) (43). Bei gleichzeitiger Gabe von Glibenclamid<sup>10</sup> und Ciprofloxacin oder Ofloxacin verstärkt sich die hypoglykämische Wirkung, wobei als Ursache wird eine Hemmung des hepatischen Metabolismus von Glibenclamid vermutet wird (44). Dieser Effekt wurde bei der Verabreichung von Moxifloxacin nicht beobachtet. Als Kontraindikationen für Chinolone gelten Allergien gegen dieselben, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen, da hier eine Kumulationsgefahr besteht, weiterhin zerebrale

---

<sup>8</sup> ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ - haltig)

<sup>9</sup> Bronchospasmolytikum, wirkt durch Phosphodiesterase-Hemmung und durch eine antagonistische Wirkung an Adenosinrezeptoren

<sup>10</sup> orales Antidiabetikum aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe

Schäden und Anfallsleiden (Epilepsie oder erniedrigte Krampfschwelle des ZNS) sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter sollten Chinolone nicht angewendet werden, da bei Tierversuchen mit juvenilen Tieren Schädigungen an den großen gewichtstragenden Gelenken entstanden. Patienten, bei denen im Zusammenhang mit einer früheren Chinolon-Anwendung Sehnenbeschwerden aufgetreten sind, sollten von der Therapie ausgeschlossen werden. Bei Leistungssportlern ist Vorsicht geboten, wegen der Gefahr einer Achillessehnenruptur. Patienten mit latentem oder bestehendem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel können unter Chinolonbehandlung hämolytische Reaktionen entwickeln, auch hier sollten Chinolone nur mit Vorsicht angewendet werden.

## 2.8 Resistenzentwicklungen

Unter einer Bakterienresistenz versteht man, dass ein Bakterium trotz Anwesenheit therapeutisch relevanter Konzentrationen eines Chemotherapeutikums seine Vermehrung nicht einstellt. Es ist also unempfindlich gegenüber der Wirksubstanz. Unterschieden wird zwischen natürlichen und erworbenen Resistenzen. Bei der natürlichen Resistenz ist das Bakterium aufgrund des Wirkmechanismus prinzipiell unempfindlich gegen einen bestimmten Wirkstoff, die natürlichen Eigenschaften des Bakteriums bieten keinen Angriffspunkt. Von erworbener Resistenz spricht man, wenn ein ursprünglich gegen eine bestimmtes Antibiotikum empfindliches Bakterium, z.B. durch Mutation und nachfolgenden Selektionsdruck unter Antibiose oder durch Austausch von genetischem Material (Resistenz-Transfer-Faktoren, extrachromosomale DNA) mit anderen Bakterien eine Resistenz ausbildet. Es gibt verschiedene Mechanismen, die bei Bakterien zu einer Antibiotikaresistenz führen. Bei den Chinolone sind die zwei wesentlichen bekannten Mechanismen zum einen die Ausbildung chinolonunempfindlicher Zielstrukturen und zum anderen die Verringerung der Konzentrationen der Chinolone in der Bakterienzelle.

In jüngster Zeit wurde auch über Plasmid-vermittelte Resistenz gegenüber Chinolonen bei bestimmten Bakterien berichtet (45). Dieser Resistenzmechanismus tritt jedoch bisher bei den Fluorchinolonen, im Gegensatz zu allen anderen Antibiotika-Klassen, nur selten auf (46). Es ist ein *qnr*-Gen bekannt, welches die Resistenz verursacht und durch Plasmide übertragen wird. Im April diesen Jahres veröffentlichten Jacoby et al.(49) einen Artikel in dem sie die Existenz eines neuen durch Plasmide übertragbaren Chinolonresistenzgenes *qnrB* beschrieben, das aus einem Plasmid von *Klebsiella pneumoniae*-Stämmen in Südindien

isoliert wurde. Stämme mit *qnrB* zeigen geringe Resistenz gegen alle bei dieser Untersuchung getesteten Chinolone.

Zielstruktur der Chinolone ist die Gyrase oder die Topoisomerase IV des Bakteriums.

Spezifische Punktmutationen in den Genen, die für die Gyrase bzw. Top. IV kodieren, bei den meisten Bakterienarten als *gyrA* / *gyrB* bzw. *parC* / *parE* bezeichnet, führen zu veränderten Enzymbereichen, die eine schwächere Bindung des Chinolons und eine reduzierte Aktivität zur Folge haben (46). Der genaue Effekt von Mutationen in den genannten Genen auf den Resistenzphänotyp hängt von der Empfindlichkeit der betreffenden Spezies gegenüber dem jeweiligen Chinolon und vom betroffenen Gen ab (6). Hochresistente Stämme weisen meist verschiedene Mutationen auf. Untersuchungen an grampositiven Bakterien zeigten beispielsweise, dass sich eine Resistenz gegen Moxifloxacin langsam durch Mutation in mehreren Schritten und durch Veränderung der Bindungsstellen in den Topoisomerasen II und IV entwickeln. Auf dem Gen, das für die Untereinheit A der Gyrase kodiert, gibt es eine Chinolon-Resistenz determinierende Region, welche eine bevorzugte Stelle für Resistenzmutationen ist.

Der zweite Resistenzmechanismus ist das Effluxpumpen-System, dabei wird das Chinolon aktiv aus der Bakterienzelle entfernt, und so die intrazelluläre Konzentration auf subletale Werte gesenkt (46). Efflux-Pumpen bestehen bei Bakterien aus 3 Komponenten, einer Pumpe in der Cytoplasmamembran sowie einem Membranfusionsprotein, das die Pumpe mit der dritten Komponente, einem spezifischen Porin in der äußeren Membran, verbindet.

Durch den entstehenden Kanal werden Antibiotika unter Energieverbrauch aus dem Cytoplasma des Bakteriums in den Extrazellularraum herausgepumpt. Die verschiedenen Chinolone werden abhängig von der Struktur unterschiedlich stark an das Effluxprotein des Bakteriums gebunden, und somit mehr oder weniger wirksam entfernt. So kann z.B.

Moxifloxacin, bedingt durch den voluminösen Substituenten in C-7, nur in sehr geringem Maße durch Efflux aus dem Bakterium entfernt werden.

Michot et al. fanden bei Untersuchungen der Efflux-Pumpen in J774 Makrophagen, dass Moxifloxacin nicht über den Efflux-Pumpenmechanismus aus der Zelle ausgeschieden wird, obwohl es offensichtlich mit dem Ciprofloxacintransporter interagiert. Levofloxacin wird teilweise über Efflux ausgeschieden. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass das Effluxpumpensystem eine wichtige Rolle bei der Anreicherung von Chinolonen in den Makrophagen spielt (48).

Die Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung, das Resistenzpotential einer Substanz kann durch in-vitro-Untersuchungen beurteilt werden. So führt Ciprofloxacin weniger häufig zu

resistenten *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen als Levofloxacin (46). Untersuchungen von Dalhoff et al. zeigten, dass Moxifloxacin und Gatifloxacin weniger häufig resistente *S. pneumoniae*-Mutanten selektieren als Levofloxacin bzw. Ofloxacin (46).

Kaye et al. kamen in einer Fall-Kontroll-Studie mit chinolonresistenten und chinolonempfindlichen *P. aeruginosa*-Stämmen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass unter der Behandlung mit Levofloxacin, nicht aber Ciprofloxacin, ein signifikantes Risiko besteht, resistente *P. aeruginosa*-Stämme zu selektieren (47). Dies lässt sich auch aufgrund der besseren in vitro-Aktivität von Ciprofloxacin gegen *P. aeruginosa* vermuten.

## 3 Toxizität der Fluorchinolone

### 3.1 Therapeutisch verwendete Fluorchinolone

#### 3.1.1 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen oder Appetitlosigkeit sind bei allen antibakteriell wirksamen Pharmaka mögliche Nebenwirkungen, so auch bei den Chinolonen. Bei ca. 2 - 20% der Patienten treten diese auf (51). Im Vergleich zu anderen Antiinfektiva, wie z.B. den Penicillinen oder den Cephalosporinen, sind bei den Chinolonen gastrointestinale Störungen, insbesondere Diarrhöe eher seltener (50). Es ist keine eindeutige Struktur-Wirkungs-Beziehung bekannt, auf die sich die gastrointestinalen Nebenwirkungen zurückführen lassen. Wahrscheinliche Ursache ist ein direkter irritativer Effekt am betroffenen Organ und auch ein zentraler Mechanismus ist denkbar (51). ZNS-Nebenwirkungen bei Chinolonen sind bekannt, unklar ist bisher, ob auch die Störungen des oberen Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen) durch eine Wirkung der Chinolone auf das ZNS erklärt werden können (52). Übelkeit und Erbrechen treten in Abhängigkeit von der Dosis auf. Fälle von pseudomembranöser Kolitis, einer Antibiotika assoziierten Kolitis, bei der es zum Überwuchern der Darmschleimhaut mit (resistenten) *Clostridium difficile* Stämmen kommt (53) und die ein sofortiges Absetzen der Behandlung erfordert, wurden bei allen Fluorchinolonen nur sehr selten beobachtet. Die Fachinformationen geben eine Häufigkeit von 0,1-0,01% an. Bei Grepafloxacin, welches wegen kardiotoxische Nebenwirkung 1999 wieder vom Markt genommen wurde, traten Geschmacksveränderungen auf (51). Die Häufigkeit der gastrointestinalen Nebenwirkungen in abnehmender Ausprägung wird wie folgt angegeben:

Flerofloxacin, Grepafloxacin > Trovafloxacin > Sparfloxacin > Pefloxacin > Ciprofloxacin,  
Levofloxacin > Norfloxacin > Enoxacin > Ofloxacin (51)

Diese Reihenfolge basiert auf Daten aus klinischen Prüfungen und auf Angaben der Hersteller (58).

Chinolone reichern sich im gastrointestinalen Gewebe an, wie z.B. Untersuchungen von Büchler et al. mit Moxifloxacin zeigten (57). Es wurden in der Dünndarm-, Dickdarm- bzw. Magenschleimhaut drei- bis zehnmal höhere Gewebekonzentrationen gefunden, als der entsprechende Serumspiegel. Eine Studie von Wacke et al. zeigte auch eine gute Penetration

von Moxifloxacin ins Pankreasgewebe. Fünf Stunden nach Einmalgabe von 400 mg Moxifloxacin war die Konzentration im Pankreasgewebe dreimal so hoch wie im Serum (57).

### 3.1.2 Hepatotoxizität

Die Hepatotoxizität der Fluorchinolone ist allgemein ein Gruppenphänomen, jedoch je nach Struktur des Wirkstoffes mit unterschiedlicher Ausprägung. Die Nebenwirkungen der Fluorchinolone an der Leber können zu leicht erhöhten Leberenzymwerten, cholestatischem Ikterus bis, im Extremfall, zum Leberversagen führen. Als Ursache der hepatischen Wirkungen werden einerseits ein direkter chemischer Effekt und andererseits eine Überempfindlichkeitsreaktion diskutiert (51).

Wie den Fachinformationen der z. Zt. im Handel befindlichen Wirkstoffe zu entnehmen ist, sind die beobachteten unerwünschten Wirkungen der Fluorchinolone an der Leber in der Regel nicht stark ausgeprägt. Es treten vermehrt veränderte Leberfunktionstests auf, AST(GOT) /ALT(GPT) (Transaminasen) sind häufig leicht erhöht. AST und ALT sind cytoplasmatische Enzyme der Leber, deren Erhöhung im Serum auf einen leichten Leberzellschaden hinweist. Bei schweren Leberzellschäden sind auch die mitochondrialen Enzyme GLDH und die mitochondriale AST erhöht (54). Gelegentlich kommt es zur Erhöhung von Bilirubin, Kreatinin und Harnstoff im Serum. Selten bis sehr selten, je nach Wirkstoff, kommt es zur Hepatitis, meist einer cholestatischen Hepatitis. Bei Ciprofloxacin wird über aufgetretene Leberzellnekrosen und über Leberversagen berichtet. Insbesondere bei Ofloxacin können auch die Leberenzyme LDH,  $\gamma$ -GT und alkalische Phosphatase erhöht sein. Von Januar 1990 bis Oktober 2002 wurden der Datenbank der AdKÄ 4194 Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Fluorchinolonen übermittelt, davon betrafen 17,6% Leber- und Galleveränderungen, in 7,4% der Fälle traten erhöhte Leberenzyme auf, 1,6% waren ein Ikterus und in 1,3% der Fälle trat eine Hepatitis oder eine cholestatische Hepatitis auf. In geringerem Maße wurden Leberzellschädigungen, Leberversagen und Leberfunktionsstörungen dokumentiert. Bei diesen Zahlen ist zu berücksichtigen, dass Fluorchinolone meist zeitlich begrenzt und ohne Labordiagnostik angewendet werden, so dass hepatotoxische Nebenwirkungen nicht erkannt werden und somit zwischen den gemeldeten und den tatsächlich aufgetretenen Fällen einer Leberschädigung möglicherweise eine Differenz unbekannter Größe besteht (55).

Das die hepatischen Nebenwirkungen je nach Struktur des Fluorchinolones unterschiedlich ausgeprägt sein kann, zeigt der Fall von Trovafloxacin (Trovan<sup>®</sup>), welches im Juni 1999, bereits kurz nach seiner Marktzulassung (07/98), wegen schwerer Lebertoxizität mit akutem

Leberversagen, in einem Fall mit letaler Folge, wieder aus dem Handel genommen wurde<sup>11</sup>. Als strukturelle Ursache wird der Difluorphenyl-Ring in Pos. R1 von Trovafloxacin als Auslöser einer Immunreaktion vermutet. Dies erscheint um so mehr plausibel, als auch Temafloxacin, welches bereits 1992, unter anderem wegen hepatischer Funktionsstörungen außer Handel ging, diesen Difluorphenyl-Ring aufweist (56).

### 3.1.3 Nephrotoxizität

Die toxische Wirkung der Fluorchinolone auf die Nieren ist wenig ausgeprägt. Es kann je nach Wirkstoff zu Kristallurie, Hämaturie, interstitieller Nephritis, selten zu Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Anstieg des Serumkreatinins bis hin zu, in sehr seltenen Fällen, akutem Nierenversagen kommen. Die nephrotoxischen Nebenwirkungen sind am ehesten bei den Fluorchinolonen zu erwarten, die im überwiegenden Maße renal ausgeschieden werden und eine geringe Löslichkeit haben, wie z.B. Levofloxacin und Ofloxacin (renale Elimination zwischen 73-85 %).

Ciprofloxacin ist im Bezug auf Nephrotoxizität am besten untersucht. Seine geringe Löslichkeit kann unter ungünstigen Bedingungen (pH) zum Auskristallisieren in den Nierentubuli führen. Diese Nebenwirkung ist nicht als primär toxische Wirkung von Ciprofloxacin auf die Nierenzellen zu sehen, sondern als sekundär entzündliche Fremdkörperreaktion (2). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass durch Ansäuerung des Harns eine Kristallurie bei Ciprofloxacin verhindert werden konnte, während alkalischer Urin bei der Hälfte der Patienten zum Ausfallen von Ciprofloxacin in der Niere führte (59).

Während der Behandlung ist deshalb eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu empfehlen. Änderungen in der molekularen Struktur mit dem Ziel die Wasserlöslichkeit bei physiologischem Urin-pH-Wert zu verbessern, würden folglich das Risiko einer Kristallurie verringern. Untersuchungen mit Ciprofloxacin haben gezeigt, dass die ausgefallenen kristallähnlichen Strukturen ein Komplex aus Ciprofloxacin, seinen Metaboliten, Magnesium und Proteinen sind (21).

### 3.1.4 Kardiotoxizität

Die kardiotoxischen unerwünschten Nebenwirkungen der Chinolone sind vielfältig und reichen von Tachykardie und Bluthochdruck, aber auch Vasodilatation und Hypotension über Herzrhythmusstörungen, wie ventrikuläre Arrhythmien und Torsades de Pointes, QT-Zeit-

---

<sup>11</sup> (siehe Kap. 3.2.1)

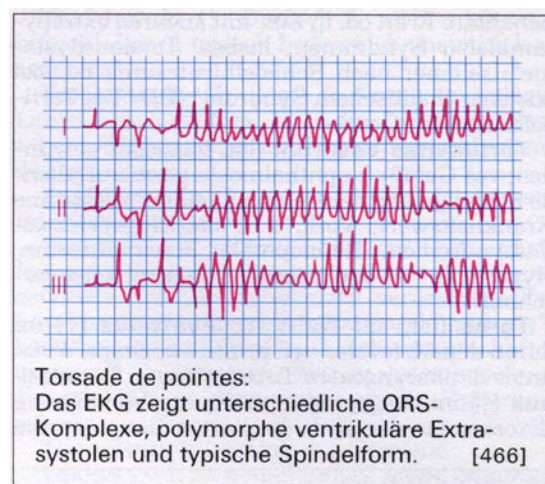


Verlängerung bis hin zu Vorhofflimmern, Synkope und Herzstillstand. Alle Chinolone, auch das in der Literatur im Allgemeinen als sicher angesehene Ciprofloxacin, können nach schneller i.v.-Injektion Hypotension und Tachykardie verursachen. Dies steht mit einer gesteigerten Histaminfreisetzung in Verbindung. Stärke und Effekt sind dosisabhängig, was auch durch Ergebnisse aus Tierversuchen bestätigt wurde (21).

Insbesondere Sparfloxacin und Grepafloxacin, die beide nicht mehr im Handel sind, verursachen deutliche QT-Intervall-Verlängerungen im EKG. Dies ist bei einer Vielzahl von Medikamenten eine bekannte Nebenwirkung. Wirkstoffe, welche eine QT-Zeit-Verlängerung auslösen können, sind unter anderem Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin), der Klasse III (Sotalol, Amiodaron), Psychopharmaka (tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Neuroleptika), Antibiotika (Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin), Malariamittel, manche Anticholinergika und auch Tamoxifen.

Bei den Chinolonen scheint diese Wirkung ein Klasseneffekt zu sein, wobei z. Zt. keine strukturbezogene Aussage zu dem kardiotoxischen Effekt gemacht werden kann. Eine multifaktorielle Ursache ist wahrscheinlich (51).

Die Folge einer QT-Zeit-Verlängerung kann eine ventrikuläre Tachykardie, genannt „Torsades de Pointes“ sein, das ist eine Sonderform der Kammertachykardie, die durch ein typisches spindelförmiges EKG-Bild charakterisiert ist (siehe Abb.8).



**Abb. 8:** EKG-Aufzeichnung der „Torsades de Pointes“

Kammerfüllung und Auswurfleistung des Herzens nehmen ab und es besteht die Möglichkeit eines fließenden Übergangs zum Kammerflattern und Kammerflimmern. Grundsätzlich handelt es sich folglich um eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung. Patienten mit prädisponierenden Grunderkrankungen oder interagierender Medikation (z. B. Hypokaliämie, Klasse IA- oder Klasse III –Antiarrhythmika) sollten daher nicht mit Fluorchinolonen

behandelt werden. In der Literatur (63,65) werden weitere Risikofaktoren für Torsades de Pointes genannt, wie z.B.:

- Elektrolytstörungen (Hypomagnesiämie, Hypokaliämie)
- Bradykardien
- vorbestehende QT-Verlängerung ( $QT_c$ -Intervall  $> 500\text{ms}$ )
- weibliches Geschlecht
- hohe Plasmakonzentrationen
- schnelle Injektion/Infusion
- myokardiale Hypertrophie

Im EKG werden Potentialdifferenzen in mV (Millivolt) aufgezeichnet, die von der Herzerregung herrühren und in einem Vektorkardiogramm oszillographisch sichtbar gemacht werden können. Die EKG-Kurve weist Zacken, Wellen und Strecken auf, die Ausdruck der verschiedenen Herzaktionen sind. Das QT-Intervall ist die Zeit für die De- und Repolarisation der Ventrikel. Der QRS-Komplex gibt die Weiterleitung der Depolarisation in den Kammern wieder, die T-Welle die Repolarisation (siehe Abb.9).

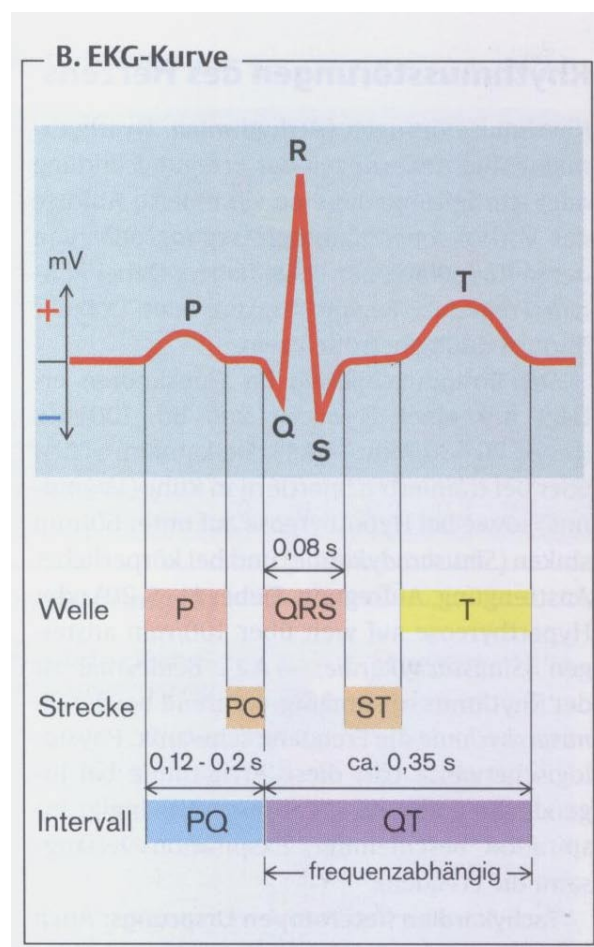


Abb. 9: EKG-Kurve

Das QT-Intervall ist herzfrequenzabhängig und beträgt bei einer Frequenz von 75/min ca. 0,35-0,40 sec.

Zur Frequenzkorrektur dient die Formel nach Bazett:

$$QT_c = QT / (R-R)^{1/2}$$

Das frequenzkorrigierte QT-Intervall ( $QT_c$ ) entspricht dem Quotienten aus der gemessenen QT-Intervalldauer und der Wurzel aus dem Abstand von zwei R-Zacken im EKG (65).

Ursache der Verlängerung des QT-Intervalls, sowie der häufig auch auftretenden neuen U-Wellen im EKG scheinen Nachschwankungen des kardialen Aktionspotentials (AP) vor Abschluss der Repolarisationsphase zu sein, diese werden frühe depolarisierende Nachpotentiale (DNP) genannt. Sie entstehen wenn die AP-Dauer stark verlängert ist. Frühe DNPs lösen, wenn sie in den Purkinje-Fasern auftreten, im nachgeschalteten Myokard eine ventrikuläre Extrasystole aus, darauf kann eine salvenförmige Wiederholung des DNPs mit Tachykardie folgen. Wenn dabei die Amplitude des QRS-Komplexes regelmäßig zu und wieder ab nimmt, entsteht das spindelförmige EKG-Bild der Torsades de Pointes (66).

Auf zellulärer Ebene liegt der QT-Verlängerung eine Hemmung von Ionenströmen zugrunde, die während der Phase der Repolarisation des AP eine Rolle spielen. Der sogenannte auswärtsgerichtete, verzögert einsetzende Kalium-Gleichrichterstrom ( $IK_r$ ) ist für die Rückkehr des AP zum Ruhemembranpotential notwendig (67). Die Hemmung des  $IK_r$ -Kanals konnte für Fluorchinolone in vitro nachgewiesen werden. Die Affinität zum  $IK_r$ -Kanal ist bei Sparfloxacin und Grepafloxacin stärker ausgeprägt als bei Levofloxacin, Gatifloxacin und Moxifloxacin (65).

Chinolone haben möglicherweise auch einen Einfluss auf den Magnesiumhaushalt des Herzens. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Magnesiummangelfutter ähnliche kardiale Symptome auslöst wie Chinolone. Darüber hinaus sind Herzrhythmusstörungen wie Torsades de Pointes eine bekannte Folge einer Hypomagnesiämie (68). Falls eine Magnesium-Komplexbildung der  $\beta$ -Ketocarbonsäure-Gruppe der Chinolone die Ursache der kardialen Wirkungen ist, werden diese auch bei allen neuen Chinolonen zu erwarten sein, da diese Gruppe eine essentielle Struktur für die antimikrobielle Wirkung ist (56).

In einer Studie von Patmore et al. (60) wurden die Effekte von vier verschiedenen Fluorchinolonen, Sparfloxacin, Grepafloxacin, Moxifloxacin und Ciprofloxacin auf die Aktionspotentialdauer von isolierten Purkinje-Fasern aus Hundeherzen gemessen. Alle vier Wirkstoffe verlängerten konzentrationsabhängig die Aktionspotentialdauer. Folgende Reihenfolge ließ sich festlegen:

Sparfloxacin > Grepafloxacin = Moxifloxacin > Ciprofloxacin

Eine weitere vergleichende tierexperimentelle Studie mit Grepafloxacin und Ciprofloxacin an Kaninchen zeigte, dass nach i.v.-Injektion bei Grepafloxacin das Potential für Arrhythmien zehnmal so hoch war als bei Verabreichung von Ciprofloxacin (61).

Adamantidis et al. (62) fanden bei in vitro Versuchen mit isolierten Purkinje-Fasern von Kaninchen heraus, dass Levofloxacin und Ofloxacin keinen Effekt auf die Aktionspotentialdauer hatten. Im Gegensatz zu diesen Daten berichteten Amankwa et al. (63) in einem case report von einer 65-jährigen Frau mit bestehenden Risikofaktoren über Torsades de Pointes nach Levofloxacin-Injektion. In diesem Fall trat trotz bestehender Risikofaktoren für Torsades de Pointes die QT<sub>c</sub>-Verlängerung erst nach Levofloxacingabe auf und normalisierte sich innerhalb von 24 Stunden nach Levofloxacin-Elimination. Es konnte gezeigt werden, dass unter gegebenen Umständen also auch Levofloxacin zu Torsades de Pointes führt. Amankwa et al. (63) kommen in ihrem Bericht zu dem Schluss, dass das alleinige Risiko der Fluorchinolone, Torsades de Pointes auszulösen, eher als gering einzuschätzen ist, jedoch sollte eine Fluorchinolonthherapie wann immer möglich unterbleiben, wenn weitere Risikofaktoren bestehen.

Abschließend sei bemerkt, dass in der Literatur die Einschätzung der Relevanz der Fluorchinolon-bedingten QT<sub>c</sub>-Verlängerung differiert. Während einige Autoren (z.B. Owens (64)) darauf hinweisen, dass in den meisten veröffentlichten Fällen von Antibiotika-assoziierten Torsades de Pointes verschiedene Risikofaktoren vorhanden waren und in einigen Fällen der therapeutische Wert eines Fluorchinolons die eventuellen Risiken überwiegt, wird an anderer Stelle (65) betont, dass das Problem der QT<sub>c</sub>-Verlängerung lange Zeit vernachlässigt wurde und die Liste der Substanzen, die Torsades de Pointes auslösen können, zunehmend länger wird. Meiner Einschätzung nach sollte auch berücksichtigt werden, dass die Fluorchinolone häufig verordnete Antibiotika sind und mit prädisponierenden Faktoren in der Praxis durchaus gerechnet werden muss.

### 3.1.5 Phototoxizität

Bei allen bekannten Chinolonen ist ein gewisses Risiko für phototoxische Hautreaktionen bekannt. Sie variieren von leichtem Erythem, Puritus, Urtikaria bis hin zu starker exfoliativer Dermatitis. Sehr selten können auch schwere Verlaufsformen wie Stevens-Johnson-

Syndrom<sup>12</sup>, Lyell-Syndrom<sup>13</sup> oder anaphylaktische Reaktionen auftreten. Zu unterscheiden ist zwischen phototoxischen und echten allergischen Reaktionen. Bei systemischer Anwendung tritt häufiger eine phototoxische Reaktion, als eine immunologisch verursachte Photoallergie auf (71). Phototoxische Reaktionen entstehen, wenn zelluläre Bestandteile geschädigt werden, bei photoallergischen Reaktionen bildet sich zunächst ein Photoaddukt aus Protein und einem Photosensibilisator. Dem schließt sich eine Sensibilisierung an. Nach erneuter Exposition gegenüber Photosensibilisator und Licht folgt die photoallergische Reaktion (73). Die Hautzellen werden direkt durch immunologische Prozesse geschädigt. Photoallergische Reaktionen sind sehr selten bei Chinolonen beobachtet worden, Voraussetzung ist eine vorangehende Exposition und die Bildung von Photohaptenen. Photoallergische und photoirritative Reaktionen unterscheiden sich in ihren Eigenschaften und im klinischen Erscheinungsbild (Tab.5 u.6). Photoallergische Reaktionen werden 1-2 Tage nach erneuter Exposition manifest, während phototoxische Reaktionen unmittelbar, innerhalb weniger Stunden auftreten (58). Wenn die Haut über längere Zeit durch phototoxische Effekte geschädigt wird, entstehen Hautbilder, die auch durch chronische UV-Exposition hervorgerufen werden (Elastase, Hyper- oder Hypopigmentierung, Präkanzerosen, Malignome) (73).

Fluorchinolone, die hohe Konzentrationen in der Haut erreichen können, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit phototoxische Reaktionen auszulösen (51). Eine Studie mit Flerofloxacin zeigte (26), dass die phototoxischen Folgen in Abhängigkeit von der applizierten Dosis auftreten. Ursache der Phototoxizität ist die Bildung von Radikalen und von singulett-Sauerstoff, durch die es zu einer Zellmembranschädigung kommen kann. Singulett-Sauerstoff verursacht Photooxidationen von Biomolekülen. Er reagiert mit Aminosäuren, Proteinen, Nukleosiden der DNA und mit Lipiden. Die enzymatische und funktionelle Aktivität von Proteinen kann verloren gehen, es kommt zu Lipidperoxidationen und diverse Zell- und Gewebefunktionen werden negativ beeinflusst (73). Eine Gewebsschädigung, gefolgt von entzündlichen Reaktionen, ist die klinische Folge. Es zeigt sich eine sonnenbrandartige Hautreaktion mit Rötung, Schuppung und Blasenbildung.

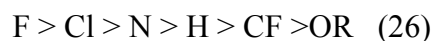
Die wesentlichen Struktur-Wirkungs-Beziehungen im Bezug auf Phototoxizität sind mittlerweile gut bekannt. Die wichtigste Determinante ist das Vorhandensein eines Halogensubstituenten in Pos. 8 des Chinolongrundgerüsts. Dies bedeutet eine hohe

---

<sup>12</sup> Erythema exsudativum multiforme majus, Infekt- oder Medikamenten-allergisch bedingte Hauterkrankung mit Fieber und schwerer Störung des Allgemeinbefindens

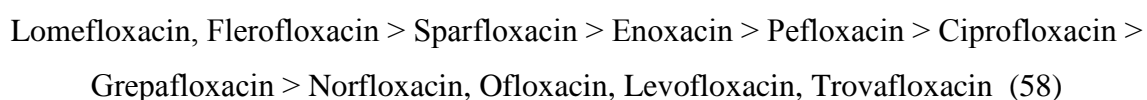
<sup>13</sup> Epidermolysis acuta toxica, medikamentös induzierte, toxische epidermale Nekrolyse und subepidermale Blasenbildung der Haut

Phototoxizität, während ein Methoxy-Substituent an dieser Stelle, wie z.B. bei Moxifloxacin oder Gatifloxacin, die Photostabilität eines Fluorchinolons gegenüber UVA-Strahlung verbessert. Die folgende Reihe gibt das phototoxische Risiko der Substituenten in Pos. 8 wieder:



Eine Methyl-Gruppe in Pos. 5, wie z.B. bei Grepafloxacin, verstärkt die phototoxische Wirkung.

Die Rangliste der Fluorchinolone mit abnehmender Phototoxizität zeigt sich wie folgt:



Diese Reihenfolge wird auch durch die Ergebnisse einer Studie mit Mäusen bestätigt (Tab.4).

| Quinolone             | Substitution<br>at position 8 | Substitution<br>at position 5 | Highest<br>dose without<br>phototoxicity<br>(mg/kg b.w.) |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Ciprofloxacin         | CH                            | H                             | >300   |
| Moxifloxacin          | COR                           | H                             | >300   |
| Ofloxacin             | COR                           | H                             | >300   |
| Norfloxacin           | CH                            | H                             | >300   |
| Pefloxacin            | CH                            | H                             | 172  |
| Enoxacin              | N                             | H                             | 100  |
| Fleroxacin            | CF                            | H                             | 18   |
| Sparfloxacin          | CF                            | NH <sub>2</sub>               | 18   |
| Desamino-sparfloxacin | CF                            | H                             | <10  |
| Lomefloxacin          | CF                            | H                             | 10   |
| CI-934                | CF                            | H                             | 3  |
| Bay 3118              | CCI                           | H                             | 3  |

**Tab. 4:** Phototoxicity of Quinolones in a Mouse Model

Einige Chinolone haben nicht nur phototoxische, sondern auch photomutagene oder photokarzinogene Wirkung gezeigt. Dies lässt sich offensichtlich auf die Photoinstabilität der betreffenden Substanzen zurückführen, so dass man annehmen kann, dass photostabile Derivate, wie z.B. Moxifloxacin, keine photomutagene Wirkung zeigen. Diese Annahme lässt sich für Moxifloxacin durch eine Reihe von Experimenten bestätigen (72).

In einer Langzeitstudie mit Skh-1 Mäusen verursachten Chinolone, wie Flerofloxacin, Ciprofloxacin, Lomefloxacin, Ofloxacin oder Nalidixinsäure Hauttumore. Es gab

Unterschiede bei der Latenzzeit und der Häufigkeit des Auftretens. Fast alle, außer bei Lomefloxacin, waren benigner Art (74). Es bleibt jedoch unklar, wie hier die Korrelation zwischen der Photokarzinogenität beim Nagetier und beim Menschen ist.

Die Testung der Photokarzinogenität mit Skh-1 Mäusen stellt in diesem Bereich den einzigen GLP-konformen Tierversuch dar (73).

Skh-1 Mäuse sind haarlose, immunkompetente Mäuse, die bei dermatologischen Untersuchungen von Vorteil sind, da eine Rasur vor Versuchsbeginn, die Hautirritationen verursachen könnte, entfällt. Die Abstammung der Mäuse lässt sich auf einen Albinohintergrund zurückführen.

| <i>Hautreaktion</i> | <i>Photoallergie</i> | <i>Photoirritation</i> |
|---------------------|----------------------|------------------------|
| Erythem             | +                    | +++                    |
| Ödem                | +++                  | +                      |
| Papel               | +                    | -                      |
| Papulovesikel       | ++                   | -                      |
| Blasen              | +                    | (+)                    |

**Tab. 5:** Klinische Erscheinungsbilder von photoallergischen und photoirritativen Reaktionen (nach Häberle et. al 1998)

| <i>Photoallergie</i>                     | <i>Photoirritation</i>                         |
|--|--|
| klinischer Gesamtaspekt: Ekzem<br>selten | klinischer Gesamtaspekt: Sonnenbrand<br>häufig |
| persistierende Lichtreaktion möglich     | keine persistierende Lichtreaktion             |
| vorhergehende Sensibilisierung           | Reaktion auch bei Erstkontakt                  |
| Kreuzreaktionen                          | keine Kreuzreaktionen                          |
| niedrige Auslösungskonzentrationen       | hohe Auslösungskonzentrationen                 |

**Tab. 6:** Photoallergische und photoirritative Reaktionen im Vergleich (nach Häberle et. al 1998)

In der Literatur finden sich eine Vielzahl von vergleichenden, auch klinischen Studien bezüglich der Phototoxizität der einzelnen Fluorchinolone, die die obigen Ergebnisse bestätigen. In einer weiteren Studie (75) wurde eine verstärkte Apoptose und eine Suppression der lokalen Immunantwort unter Ciprofloxacin und Pefloxacin festgestellt. Die Effekte waren bei Pefloxacin stärker ausgeprägt als bei Ciprofloxacin.

An verschiedenen Stellen in der Literatur wird die Häufigkeit des Auftretens dermatologischer Nebenwirkungen mit einer Gesamtrate von 0,5 -3% für die gebräuchlichen

Fluorchinolone angegeben. Für Lomefloxacin und Sparfloxacin werden deutlich höhere Werte von 1-16% verzeichnet, während für Ciprofloxacin, Levofloxacin, Gatifloxacin und Moxifloxacin eine Phototoxizitätsrate von  $< 0,1\%$  angegeben wird. Diese Zahlen sind nur als Anhaltspunkte zu verstehen.

Während der Behandlung mit Fluorchinolonen sollte in jedem Fall eine Exposition gegenüber UV-Licht vermieden werden. Fluorchinolone mit bekannt hohem phototoxischen Risiko sind nicht zu verwenden, wenn weniger toxische Alternativen zur Verfügung stehen.

### 3.1.6 Neurotoxizität, Störungen des ZNS

Zentralnervöse Störungen sind eine gut bekannte Nebenwirkung der Chinolone, sie traten schon bei den nicht-fluorierten Derivaten auf. Ein neurotoxisches Potential ist, mit unterschiedlicher Ausprägung, bei allen Chinolonen festzustellen. Es manifestiert sich z.B. mit Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erregungszuständen, Verwirrtheit, Albträumen und Angstzuständen, aber auch psychotische Reaktionen, Halluzinationen, Depressionen, Suizidalität und Krampfanfälle sind aufgetreten. Die meisten ZNS-Effekte treten früh nach Therapiebeginn auf und verschwinden nach Absetzen des Chinolons.

Ein besonderes Risiko dieser Störungen besteht darin, dass sie nicht als Medikamenteneffekt identifiziert, sondern als von der Medikation unabhängiges, psychiatrisches Krankheitssymptom fehlgedeutet werden. Die Therapie wird fortgesetzt und der Patient ist je nach Ausprägung der Nebenwirkungen hoch gefährdet.

Ergebnisse früherer Untersuchungen zeigten, dass insbesondere ältere Patienten, Patienten mit psychiatrischer Vorgeschichte und solche mit Nierenfunktionsstörungen ein erhöhtes Risiko für diese UAW haben. Eine gleichzeitige Behandlung mit NSAID oder Theophyllin können die ZNS-Störungen verstärken, falls eine gleichzeitige Therapie unvermeidbar ist, sollte auf neurotoxische NW besonders geachtet werden.

Es finden sich in der Literatur einige Einzelfallberichte über schwerwiegende zentrale nervöse Nebenwirkungen bei Fluorchinolonen. So berichtet Adams (76) in einem Fall, bei dem ein sonst völlig gesunder 19-jähriger Mann, ohne psychiatrische Vorgeschichte und ohne oben genannte Risikofaktoren, der wegen Pneumonie mit Gatifloxacin behandelt wurde, über das Auftreten von Halluzinationen und Paranoia. Nach Absetzen von Gatifloxacin verschwanden die Symptome. Über einen ähnlichen Fall berichtet Kundu (77): Bei einer 39-jährigen mit Norfloxacin behandelten Patientin, entwickelten sich ebenfalls Halluzinationen, die erst nach Absetzen des Chinolons wieder verschwanden. Auch Fälle von Suizidideen und -versuchen unter Ciprofloxacin und Moxifloxacin wurden dokumentiert (78). Auffällig dabei ist, dass die



Patienten zuvor in ihrem Leben nie suizidale Gedanken gehabt hatten und nach Absetzen der Medikation selbst von diesem Ereignis überrascht waren. Bei den bekannten UAW-Meldungen der Chinolone wird die Suizidalität mit 0,5 % festgestellt, eine seltene aber schwerwiegende Nebenwirkung, die gesteigerter Aufmerksamkeit bedarf, da auch hier ein hohes Risiko besteht, dass sie nicht als solche erkannt wird.

Die ZNS-Toxizität tritt dosisabhängig auf. Dies wurde an den Ergebnissen einer Doppelblindstudie aus dem Jahre 1989 von Bowie et al. deutlich, bei der die Patienten mit unterschiedlichen Dosen von Fleroxacin behandelt wurden. Je höher die Dosis war, desto häufiger traten die ZNS-Nebenwirkungen, in diesem Fall ausgeprägte Schlaflosigkeit, auf (74). Von 79 Teilnehmern entwickelten 49 % neuropsychiatrische Nebenwirkungen und 39 % Schlafstörungen, womit die UAW-Rate im Vergleich zu anderen Chinolonen hoch ist. Flerofloxacin wird heute auch aufgrund der phototoxischen Wirkungen nicht mehr verwendet. Das Risiko für das Auftreten von ZNS-Toxizität ist schwer zu beurteilen. Für Ofloxacin liegen Studien vor, die ermittelten Angaben für die Häufigkeit von ZNS-Störungen liegen zwischen 0,89- und 2,2 % (79). Lipinsky (58) gibt eine Gesamtinzidenz von 1-2 % an. Für Levofloxacin liegen seine Angaben bei 0,2- 1,1%, und bei Sparfloxacin zwischen 1,9 – 4,2 %. Aus weiteren Studiendaten lässt sich die Reihenfolge des Risikos für das Auftreten von ZNS-Toxizität ermitteln (58):

Flerofloxacin > Trovafloxacin > Grepafloxacin > Norfloxacin > Sparfloxacin >  
Ciprofloxacin > Enoxacin > Ofloxacin > Pefloxacin > Levofloxacin

Der Mechanismus der ZNS-Toxizität ist nicht abschließend geklärt, da die Bandbreite der auftretenden Symptome es schwierig macht, mögliche Zielstrukturen im ZNS zu definieren. Darüber hinaus ist unklar, ob alle klinischen Manifestationen der Neurotoxizität über den gleichen Mechanismus zu erklären sind, oder ob es verschiedene Wege der Beeinflussung des ZNS gibt (61). Eine Reihe biochemischer Untersuchungen versuchten die ZNS-Effekte zu erklären. Chinolone verhindern die Bindung von GABA, einem inhibitorischen Neurotransmitter, an seinen Rezeptor. GABA, chemisch gesehen eine Aminosäure, ist einer der wichtigsten hemmenden Neurotransmitter. GABAerge Synapsen kommen nur im ZNS vor. Es gibt zwei Typen von GABA-Rezeptoren, den GABA<sub>A</sub>- und den GABA<sub>B</sub>-Rezeptor. Der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal, der aus fünf Untereinheiten besteht (Pentamer  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ ). GABA bewirkt eine Öffnung des Chloridkanals, wodurch die Leitfähigkeit der Nervenmembran zu nimmt und die Reaktion auf depolarisierende Reize abgeschwächt wird. Chinolone verhindern dies und haben somit einen GABA-

antagonistischen Effekt. Aus Rezeptor-Bindungsstudien mit  $^3\text{H}$ -markiertem-Muscimol<sup>14</sup> und  $^3\text{H}$ -markiertem GABA geht hervor, dass dieser Effekt allerdings nicht sehr stark ausgeprägt ist (21). Festgestellt werden konnte, dass die in vitro GABA-antagonistischen Effekte abhängig vom Substituenten an C-7 des Heterozyklus sind. Derivate mit einfachem Piperazin-Rest an C-7 haben einen stärkeren Effekt, als solche mit einem methylierten Piperazin-Substituenten. Weitere Untersuchungen zeigten, dass Muscimol und Diazepam durch Fluorchinolone ausgelöste Krämpfe antagonisieren, während Baclofen, ein GABA<sub>B</sub>-Rezeptoragonist, keine Wirkung zeigte. Dies führt zu dem Schluss, dass GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren an der ZNS-Wirkung der Chinolone beteiligt sind (21).

Die Bindung von Chinolonen an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor kann durch 4-Biphenylelessigsäure, einen Metaboliten von Fenbufen<sup>15</sup>, verstärkt werden, was die Wechselwirkung von Chinolonen mit NSAID erklären würde (7).

In einem anderen in vitro Versuch wurden die neurotoxischen Effekte der Fluorchinolone durch elektrophysikalische Bestimmung der Feldpotentiale in der CA1 Region von Hippocampus-Schnitten aus den Gehirnen von Ratten untersucht (80), um das exzitatorische Potential der Substanzen festzustellen. Der Einfluss von Elektrolytkonzentrationen wurde analysiert. Eine Reduktion der Magnesiumkonzentration verstärkte die Wirkung der Fluorchinolone deutlich. In Anbetracht ihrer  $\text{Mg}^{2+}$ -chelatbindenden Eigenschaften, ist die Vermutung nahe liegend, dass das exzitatorische Potential der Fluorchinolone auf der Aktivierung des NMDA-Rezeptors beruht, und zwar dadurch, dass die  $\text{Mg}^{2+}$ -Blockade im Ionenkanal aufgehoben wird.

Der NMDA-Rezeptor, ebenfalls ein ligandengesteuerter Ionenkanal, ist ein Rezeptor an exzitatorischen Neuronen im ZNS. Der erregende Neurotransmitter ist Glutamat. Beim Ruhepotential ist der Ionenkanal mit  $\text{Mg}^{2+}$ -Ionen verstopft. Bei leichter Depolarisation der Membran verlässt das  $\text{Mg}^{2+}$  den Kanal, erst jetzt kann der Agonist ihn öffnen. Wenn aber die Magnesiumkonzentration sinkt, weil es von einem Fluorchinolon komplexiert wurde, ist folglich die Aktivität des Rezeptors verstärkt.

Für die Beteiligung des NMDA-Rezeptors spricht auch, dass sich im Tierversuch Chinolon- oder Magnesiummangel-induzierte Krämpfe durch den NMDA-Antagonisten MK-801 aufheben lassen (74).

Der NMDA-Rezeptor besitzt eine Bindungsstelle für Glycin, welches die exzitatorische Wirkung von NMDA und Glutamat am Rezeptor verstärkt. Diese Glycin-Bindungsstelle ist

---

<sup>14</sup> GABA-Rezeptoragonist, Fliegenpilzgift

<sup>15</sup> nichtsteroidales Antiphlogistikum, Propionsäurederivat

vergleichbar mit der Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, nur das in diesem Fall die inhibitorische Wirkung erhöht wird.

Weitere Untersuchungen am Hippocampus-Scheiben-Modell zeigten, dass Chinolone partielle oder volle Agonisten an dieser Glycin-Bindungsstelle sind (21).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die ZNS-Effekte, einschließlich der konvulsiven Wirkungen der Chinolone, sich auf Veränderungen der normalen Rezeptoraktivitäten des NMDA- und des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors zurückführen lassen und eine mögliche Ursache dafür eine Chelatbindung von Mg<sup>2+</sup>- oder auch anderer Ionen ist. Das Potential für ZNS-Effekte ist bei allen Chinolonen vorhanden. Die Fachinformationen aller im Handel befindlichen Chinolone weisen darauf hin. Insbesondere bei bekannter Epilepsie sollten Chinolone nicht eingesetzt werden.

### 3.1.7 Chondrotoxizität und Tendopathien

Fluorchinolone können toxische Wirkungen auf Bindegewebsstrukturen verursachen.

Es sind Tendopathien, d.h. Sehnenschädigungen wie Tendinitis<sup>16</sup>, Achillessehnenriss, aber auch Rupturen anderer Sehnen, Gelenkknorpeldefekte, Arthropathien oder Veränderungen der Epiphysenfuge mit Wachstumsstörungen aufgetreten.

Tendopathien lassen sich in verschiedene Stadien einteilen (siehe Tab.7), sie können sofort, aber unter Umständen auch erst Wochen oder Monate nach Absetzen der Präparate auftreten.

|            |   |
|------------|---|
| Klasse 0   | Normale Sehne, charakteristische fibröse Struktur, klare Abgrenzbarkeit vom umliegenden Gewebe  |
| Klasse I   | Verdickung der Sehne  |
| Klasse II  | Verdickung der Sehne, longitudinale und zentrale strukturelle Signalveränderungen, erhöhtes Risiko für Rupturen bei deutlichen horizontalen Signalveränderungen insbesondere, wenn diese die Oberfläche der Sehne erreichen |
| Klasse III | Ödem im Peritendineum   |
| Klasse IV  | Partielle oder komplette Ruptur   |

**Tab. 7:** Klassifikation der Tendopathien

Gleichzeitige Verabreichung von Glucokortikoiden und Fluorchinolonen erhöht das Risiko des Auftretens von Tendopathien.

---

<sup>16</sup> Sehnenentzündung

Diese Wechselwirkung untersuchten Kempka et al. (81) an einem in vitro-Modell mit Tendozyten von verschiedenen Spezies wie Ratten, Marmosets, Hunden und an humanen Tendozyten. Die mitochondriale Dehydrogenaseaktivität, der Proteoglykangehalt, die Proliferation und die Lebensfähigkeit wurden erfasst. Die Untersuchung führte zu folgenden Ergebnissen:

Es gibt keine gravierenden Speziesunterschiede bei den festgestellten Effekten und bei humanen Tendozyten gab es keine altersabhängigen Unterschiede. Die Kombination eines Fluorchinolons (Ciprofloxacin, Sparfloxacin und Pefloxacin wurden verwendet) mit Triamcinolonacetonid (als verwendetes Glucokortikoid) hatte eine stärkere Abnahme der Lebensfähigkeit der Tendozyten zur Folge als die Anwesenheit nur einer der Substanzen. Darüber hinaus werden in der Literatur weitere Risikofaktoren, wie höheres Alter, sportliche Betätigung (und damit verbundene höhere Belastung der Sehnen), Nierenerkrankungen, Hämodialyse, Nierentransplantation aber auch bestimmte rheumatische Erkrankungen, z.B. rheumatoide Arthritis genannt.

Ein bedeutender Faktor bei der Entstehung von Bindegeweibsschäden durch Chinolone ist die Bildung von Chelatkomplexen mit Magnesium oder auch anderen zweiwertigen Kationen. Die Chinolone reichern sich im Bindegewebe an, sie bilden Chelate und die Ionen stehen dadurch nur noch in geringerer Konzentration für ihre physiologischen Funktionen zur Verfügung. Es kommt im Sehngewebe, welches kaum vaskularisiert, also wenig durchblutet ist, zum Magnesiummangel. Dieser kann hier, im Gegensatz zu anderen Gewebearten, kaum kompensiert werden, da es sich um bradytrophes Gewebe mit verlangsamtem Stoffwechsel handelt. Es bilden sich in der Sehne freie Radikale, die deren Proteinstrukturen oxidativ schädigen können (82).

Tierversuche mit Nagern zeigten, dass die Chinolone oxidativen Stress auf Kollagenstrukturen und Proteoglykane in der Matrix der Sehne induzierten. Es kommt zu Störungen des Proteoglykanaufbaus und zur Oxidation von Kollagenstrukturen. Ein interessantes Ergebnis ist in diesem Zusammenhang, dass diese Schädigung durch gleichzeitige N-Acetylcystein-Gabe verhindert werden konnte.

Bei elektronenmikroskopischen Aufnahmen ließen sich auch Veränderungen an den Tendozyten feststellen, wie z.B. eine Deformierung und Schwellung der verschiedenen Zellorganellen, der verminderten Produktion von Proteoglykanen (Matrixbestandteil der Sehnen) oder die Reduktion des Euchromatinanteils im Zellkern. Die Effekte wurden durch Magnesiummangel verstärkt und waren in ihrer Ausprägung dosisabhängig. Sie wurden sowohl bei Versuchstieren als auch bei Zellkulturen von humanen Tendozyten festgestellt.

Bei Versuchen mit Ratten waren diese histopathochemischen Veränderungen noch bis zu zwölf Wochen nach Einmalgabe eines Chinolons feststellbar.

Chinolone wirken nicht nur auf Sehnengewebe. Tierversuche zeigten z.B. für Moxifloxacin auch eine Schädigung der Knorpelschicht der Epiphysenfuge bei sehr jungen, noch im Wachstum befindlichen Hunden. Die Behandlung von neugeborenen Ratten mit Trovafloxacin führte ebenfalls zu Schäden der Epiphysenfuge und zu nicht reversibler Wachstumshemmung. Die Knorpelschäden traten bereits bei Plasmaspiegeln auf, die in der Nähe der therapeutischen Dosierungen liegen und sie waren in besonderem Maße bei wachsendem Knorpelgewebe zu beobachten, weshalb Chinolone in der Wachstumsphase sowie in der Schwangerschaft kontraindiziert sind.

Diese chondrotoxischen Effekte hängen ebenfalls mit einer Chelatierung von Magnesium-Ionen im Knorpel zusammen. Experimentell wurde gezeigt, dass gleichzeitige Magnesiumgabe die beobachteten Effekte abschwächte. Bei Tierversuchen mit Magnesium-Mangeldiät wurden dagegen die gleichen Veränderungen an den Knorpeln beobachtet wie unter Chinolontherapie.

Abgesehen davon, konnten bei einer weiteren Studie zur Chondrotoxizität, bei der junge Beagle-Hunde mit Ciprofloxacin behandelt wurden auch dosisabhängige Veränderungen an den Chondrozyten festgestellt werden, wie z.B. veränderte Zellorganellen.

Strukturelle Modifikationen des Chinolon-Grundgerüsts scheinen das Risiko der Bindegewebsschädigung nicht zu reduzieren, sie können als Klasseneffekt gewertet werden (58). Unterschiede ergeben sich allerdings aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik der einzelnen Substanzen. Eine hohe Bioverfügbarkeit, eine lange Halbwertszeit oder eine verminderte renale Elimination sind prädisponierende Risikofaktoren. So scheint bei der Behandlung mit Wirkstoffen, die eine längere Halbwertszeit haben, wie z.B. Pefloxacin, Ofloxacin oder Levofloxacin, ein relativ hohes Risiko für das Auftreten von Tendinitis und Achillessehnenruptur zu bestehen (83).

Das höchste Risiko für das Auftreten eines Achillessehnenrisses besteht bei Ofloxacin, dies wird durch den Vergleich der Daten aus verschiedenen Fallberichten und toxikologischen Untersuchungen am Tier (82) bestätigt.

Dagegen ist das Risiko der Chondrotoxizität von Ciprofloxacin niedriger, als das anderer Chinolone, dies geht aus tierexperimentellen Studien hervor (83). Bei der Anwendung von Ciprofloxacin bei Kindern mit Mukoviszidose zeigte sich kein erhöhtes Risiko für klinisch erkennbare, chondrotoxische Wirkungen. Diese Erfahrungen sollten aber nicht zu dem Schluss einer generellen Anwendbarkeit von Chinolonen bei Kindern führen.

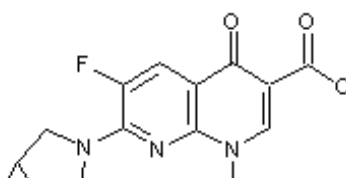
Das Risiko für Tendopathien und chondrotoxische Wirkungen muss bei der Nutzen-Risiko-Abwägung einer Chinolontherapie berücksichtigt werden, selbst wenn es sich um eine eher seltene UAW handelt, da sie eine erhebliche, oft langfristige Beeinträchtigung darstellt. Bei den im Handel befindlichen Chinolonen, scheinen die meisten Probleme Ofloxacin und Levofloxacin zu verursachen, obwohl auch bei der Therapie mit Norfloxacin und Ciprofloxacin Störungen aufgetreten sind. Die toxischen Effekte der Chinolone auf Knorpel und Sehnen haben sehr ähnliche Mechanismen und können bei einem Patienten auch schon dann vorliegen, wenn noch kein klinisches Krankheitsbild aufgetreten ist.

### 3.2 Chinolone die aufgrund ihrer Toxizität nicht mehr bzw. sehr eingeschränkt angewendet werden

Seit den 90er Jahren wurden zahlreiche Chinolone mit breitem Wirkungsspektrum, einer hohen Aktivität und einem verbesserten pharmakokinetischen Profil synthetisiert. Es gab eine große Anzahl von Neuentwicklungen, viele Präparate mussten aber bereits kurz nach Einführung wieder vom Markt genommen werden, weil sie zwar seltene, aber doch schwerwiegende UAW verursacht hatten. Die Entwicklung einiger Chinolone wurde schon während der klinischen Prüfung eingestellt, da schon in diesem Stadium nicht zu tolerierende Nebenwirkungen festgestellt wurden.

Im Folgenden eine kurze Darstellung der wichtigsten Fluorchinolone, deren ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis sich erst nach der Zulassung herausstellte.

#### 3.2.1 Trovafloxacin (Trovan®)



**Abb. 10:** Trovafloxacin

Trovafloxacin wurde im Mai 1998 eingeführt und bereits im Juni des folgenden Jahres wegen schwerwiegender hepatotoxischer Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen.

Trovafloxacin gehört bei Einteilung der Fluorchinolone nach PEG zur Gruppe IV, hat also eine verbesserte Aktivität gegen grampositive und atypische Erreger und zeigt eine lange Halbwertszeit (11 Std.), was eine einmal tägliche Dosierung von 200 mg ermöglicht. Die Bioverfügbarkeit ist hoch und beträgt 88 %. Trovafloxacin wird durch Konjugation verstoffwechselt, es entstehen Acyl-Glucuronide und N-Acetyl-Trovafloxacin. Etwa 50 % der Dosis werden unverändert ausgeschieden. Der oxidative Mechanismus über Cytochrom P 450 spielt kaum eine Rolle. Trovafloxacin wird überwiegend über Galle und Leber ausgeschieden. Zugelassen war Trovafloxacin unter anderem für die Behandlung von Pneumonien, Sinusitis, Bronchitis, intraabdominalen Infektionen, akuter Beckenentzündung aber auch für Haut- und Weichteilinfektionen.

Bei der klinischen Untersuchung von Trovafloxacin traten als häufigste Nebenwirkung Störungen des Gastrointestinaltraktes und unerwünschte ZNS-Wirkungen wie Schwindel Übelkeit und Kopfschmerzen auf. In ca. 10 % der Fälle bestand zu Beginn der Behandlung ein Benommenheitsgefühl („dizziness“), welches nach längerer Einnahme wieder verschwand. Die klinischen Prüfungen zeigten ein geringes phototoxisches Potential, Kardiotoxizität wurde nicht beobachtet. Im Tierexperiment traten chondrotoxische Veränderungen im Gelenkknorpel oder der Epiphysenfuge auf. Reversible hepatotoxische Wirkungen, wie histologische und entzündliche Veränderungen der Leber, oder Leberzellnekrosen, zeigten sich bereits bei der toxikologischen Untersuchung mit Hunden, denen Trovafloxacin hochdosiert (2 x 25 mg/KG) verabreicht wurde (61). Da diese Effekte nur bei Dosierung weit über den therapeutisch verabreichten auftraten, und weil bei klinischen Studien am Menschen keine schwerwiegende Hepatoxizität beobachtet wurde, hielt man diese zunächst für nicht relevant. Bei der anschließenden medizinischen Anwendung waren dagegen, bis zum Zeitpunkt des Rückrufes, über 140 Fälle von schweren Leberfunktionsstörungen, in einigen Fällen akutes Leberversagen auch mit Todesfolge,

bekannt geworden. Es traten zwei Formen der hepatischen Unverträglichkeitsreaktionen auf: Einerseits kam es in Abhängigkeit von der Gesamtdosis zum Leberenzymanstieg bei 20-30 % der Patienten, die drei Wochen oder länger mit Trovafloxacin behandelt wurden, andererseits trat bei 35 % der Patienten eine Überempfindlichkeitsreaktion auf, die sich hepatisch mit eosinophilen Infiltraten um die Gallengänge manifestierte und erst bis zu 60 Tagen nach Beginn der Behandlung zu beobachten war. Als Ursache wird der Substituent in Pos. 1 des Grundgerüsts von Trovafloxacin, ein Difluorphenyl-Rest, vermutet, der in der Leber metabolisch abgespalten werden kann und möglicherweise als Hapten die Ursache einer Immunreaktion darstellt (56).

### 3.2.2 Gatifloxacin (Bonoq<sup>®</sup>)

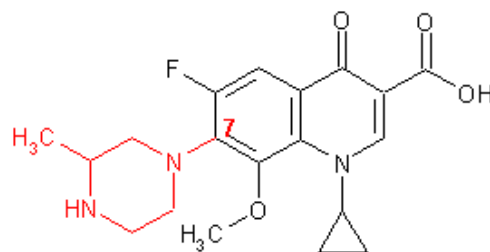


Abb. 11: Gatifloxacin

Gatifloxacin kam im November 2001 in Deutschland in den Handel und besitzt ein breites antibakterielles Spektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien, als auch gegen Mykoplasmen, Chlamydien und Mykobakterien. Es gehört somit zur Gruppe IV nach Einteilung der PEG. Wie alle neueren Fluorchinolone hat auch Gatifloxacin günstige pharmakokinetische Eigenschaften, wie z.B. eine Halbwertszeit von 7-8 Stunden und eine Bioverfügbarkeit von fast 100 %, was eine Einmalgabe von 400 mg pro Tag ermöglicht. Gatifloxacin wird überwiegend renal ausgeschieden, eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist notwendig, und es wird nur in geringem Maße metabolisiert. Entsprechend dem hohen Verteilungsvolumen von 1,5- 2,0 l/ kg ist eine gute Gewebepenetration zu verzeichnen.

Hauptindikationsgebiete sind Atemwegs-, Weichteil- und Harnwegsinfektionen. Es wird neben Ciprofloxacin zur Chemoprophylaxe und Therapie einer Milzbrandinfektion empfohlen. Eindeutige Vor- oder Nachteile gegenüber Moxifloxacin, von dem sich Gatifloxacin nur durch den Substituenten in C-7 unterscheidet, waren zunächst nicht zu erkennen. Das Profil der UAW schien dem anderer Fluorchinolone zu entsprechen. Wie auch bei Moxifloxacin kommt es nur zu einer sehr geringen QT-Zeit-Verlängerung. Es wurde



zunächst bei klinischen Studien kein Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Am häufigsten waren GIT-Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall oder auch ZNS-Wirkungen wie Kopfschmerzen und Schwindel zu verzeichnen. Nach der Zulassung wurde im Jahr 2002 erstmals über das Auftreten von schweren Hypoglykämien bei Diabetikern aber auch bei Nicht-Diabetikern, die mit Gatifloxacin behandelt wurden, berichtet. Im März 2004 wurde Gatifloxacin in Deutschland vom Hersteller freiwillig zurückgezogen, da vermehrt schwere Hypoglykämien, in einigen Fällen auch Hyperglykämien, aufgetreten waren. In den USA blieb Gatifloxacin weiterhin unter dem Handelsnamen Tequin<sup>®</sup> auf dem Markt.

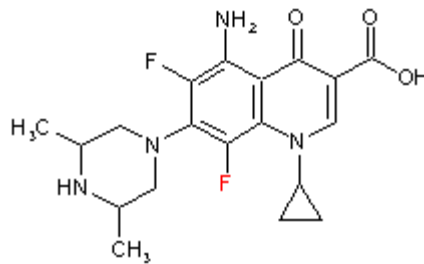
Es liegt mittlerweile ein umfangreiches Datenmaterial, wie Ergebnisse von Tierversuchen, von in vitro Untersuchungen, klinischen Untersuchungen, Fallberichten und statistischen Untersuchungen, über diese UAW vor. Beim Vergleich der vorhandenen Daten von Gatifloxacin mit anderen Fluorchinolonen zeigt sich, dass das Risiko einer Glucosehomöostasestörung bei Gatifloxacin etwa zehnfach höher ist (84). Insbesondere Patienten höheren Alters, Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Typ-2-Diabetiker und Patienten, die orale Antidiabetika<sup>17</sup> erhalten, sind betroffen.

Bei Tierversuchen mit Ratten, Hunden und Affen verursachte Gatifloxacin eine Reihe morphologischer Veränderungen in den B-Zellen des Pankreas, die nach Absetzen der Medikation reversibel waren. Genauere Kenntnisse lieferten auch in vitro Untersuchungen an isolierten Inselzellen des Pankreas von Mäusen. Es konnte gezeigt werden, dass Gatifloxacin dosisabhängig einen ATP-abhängigen Kaliumkanal blockiert, und dadurch eine Insulinausschüttung verursacht. Der Mechanismus scheint dem Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe ähnlich zu sein. Physiologischerweise wird die Insulinausschüttung durch Glucose verursacht. In den B-Zellen des Pankreas wird nach Glucoseaufnahme ATP gebildet, dieses hemmt die ATP-sensitiven K<sup>+</sup>-Kanäle. Es erfolgt eine Depolarisation, dadurch werden spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle geöffnet und Calcium strömt in die Zelle ein. Durch die erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration kommt es zur Insulinausschüttung und somit zur Blutzuckersenkung. Sulfonylharnstoffe, eine Gruppe blutzuckersenkender Arzneimittel, erhöhen die Insulinausschüttung durch direkte Hemmung der ATP-sensitiven K<sup>+</sup>-Kanäle. Der Vergleich von Gatifloxacin mit Levofloxacin zeigt, dass Levofloxacin zwar eine minimale Hemmung der K<sup>+</sup>-Kanäle bewirkt, aber in vitro keinen Effekt auf die Insulinsekretion zeigt (84).

---

<sup>17</sup> z.B. Glibenclamid, ein Sulfonylharnstoffderivat.

### 3.2.3 Sparfloxacin (Zagam<sup>®</sup>)



**Abb. 12:** Sparfloxacin

Sparfloxacin kam in Deutschland im März 1997 auf den Markt, und gehört zu den Fluorchinolonen mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und atypische Erreger, der Gruppe III nach PEG, zu der auch Levofloxacin gezählt wird. Eine besonders gute Wirksamkeit zeigt Sparfloxacin gegen Pneumokokken, eine interessante Aktivität besteht auch gegenüber *Mycobacterium tuberculosis*.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften sind vergleichbar mit denen der anderen Fluorchinolone. Das Verteilungsvolumen beträgt 4,3-5,5 l/kg, so dass mit einer gegenüber dem Serum deutlich höheren Gewebekonzentration zu rechnen ist. Im Lungengewebe steigt die Konzentration auf das fünffache des Serumspiegels. Die lange Halbwertszeit (20 h) ermöglicht eine einmal tägliche Gabe von 400 mg initial, und 200 mg an den folgenden Tagen. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit den Faeces.

Sparfloxacin zeigt unter den Chinolonen ein vergleichsweise hohes kardio- und phototoxisches Potential. In Frankreich wurde Sparfloxacin bereits im Jahre 1994 eingeführt. Schon zu diesem Zeitpunkt wurden gehäuft phototoxische Reaktionen bei der Anwendung beobachtet, so dass Sparfloxacin in Deutschland nur zur Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie, verursacht durch Penicillin-G-resistente Pneumokokken, zugelassen wurde.

Der Mechanismus der Phototoxizität wurde bereits in einem vorangehenden Kapitel beschrieben<sup>18</sup>. Als Ursache der Photoinstabilität von Sparfloxacin ist der Fluorid-Substituent in Pos. C-8 zu sehen. Kardiotoxische Wirkungen wurden schon bei der klinischen Prüfung festgestellt. Die Verlängerung des QT-Intervalls auf über 500 msec. trat bei 1,2 % der Patienten auf. Herzrhythmusstörungen und Torsades de Pointes wurden beschrieben, deshalb

<sup>18</sup> siehe Kapitel 3.1.5

sollte Sparfloxacin nicht bei bekannter QT-Verlängerung und nicht mit anderen QT-Zeit-verlängernden Pharmaka angewendet werden.

Insgesamt zeigt Sparfloxacin eine sehr geringe Verträglichkeit, neben den auffällig häufigen phototoxischen Hautreaktionen und den kardiotoxischen Effekten traten auch vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen auf. ZNS-Störungen sowie Sehnen-oder Knorpelschäden waren seltener. Dieses Nebenwirkungsprofil führte letztendlich zu einer negativen Nutzen-Risiko-Abwägung, zumal in den meisten Fällen alternative Wirkstoffe zur Verfügung stehen, und zu einem veränderten Verordnungsverhalten bei Sparfloxacin, so dass der Wirkstoff in Jahre 2001 vom Hersteller wegen geringer Nachfrage außer Handel genommen wurde.

### 3.2.4 Temafloxacin (Teflox<sup>®</sup>, Omniflox<sup>®</sup>)

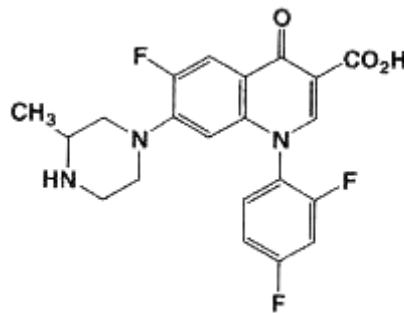


Abb. 13: Temafloxacin

Temafloxacin wurde im Januar 1992 in den USA zur Behandlung von bronchopulmonalen Infektionen, Harnwegserkrankungen und Haut- und Weichteilgewebeeinfektionen zugelassen. Es zeigt eine Bioverfügbarkeit von 90 % und ein hohes Verteilungsvolumen in Verbindung mit einer guten Penetration ins Gewebe. Die Halbwertszeit beträgt ca. 8 Stunden. Bei einer Metabolisierungsrate von 5% erfolgt die Elimination überwiegend renal. Eine Dosisreduktion ist bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig.

Temafloxacin ist von Interesse, da es sehr schnell schwere unerwartete Nebenwirkungen zeigte. Es wurde im Juni 1992 wegen des Versagens multipler physiologischer Systeme, dem so genannten „Temafloxacin-Syndrom“ weltweit vom Markt genommen, nachdem es nur einige Monate im Handel war. Bei dem durch dieses spezifische Chinolon ausgelöste Nebenwirkungsprofil traten Hämolyse, Hypoglykämie, hepatische und renale Dysfunktionen in Verbindung mit ZNS-Störungen, Fieber, Erbrechen, Bauchschmerzen, verfärbtem Urin, Frieren und Gelbsucht auf. Die Hämolyse trat durchschnittlich nach 6,4 Tagen auf, wobei keine Dosisabhängigkeit festgestellt werden konnte. Ein großer Teil der Patienten, die eine

Hämolyse mit renaler Dysfunktion entwickelten, benötigten eine Dialyse. Zwei der Patienten starben an ischämischer Colitis, disseminierter intravasaler Koagulation (DIC) und an Nierenversagen (51). Bei 51 % der behandelten Patienten traten hepatische Dysfunktionen auf, 35 % litten unter Koagulopathien und 17 % der Patienten mit Hämolyse benötigten eine Bluttransfusion. Auch nach einmaliger Gabe vom Temafloxacin wurde in einigen Fällen eine Hämolyse beobachtet. Nach Absetzen von Temafloxacin verschwanden in den meisten Fällen die Symptome nach einigen Tagen oder Wochen ohne Spätfolgen zu hinterlassen.

Die Pathogenese des „Temafloxacin-Syndroms“ ist nicht genau bekannt.

Arzneimittelverursachte hämolytische Anämien können direkt toxisch verursacht sein und sind dann normalerweise dosisabhängig, langsam eintretend und häufiger bei Patienten mit Erythrozytendefekten zu beobachten. Dies alles ist bei Temafloxacin nicht der Fall (85). Blum et al. (85) halten nach Analyse der vorhandenen Daten einen direkten toxischen Effekt für eher unwahrscheinlich und vermuten, dass Temafloxacin eine immunhämolytische Anämie mit Immunkomplexbildung verursacht. Dafür sprechen auch die Ergebnisse einer Untersuchung von Maguire et al. (86), die bei Patienten, die mit Temafloxacin behandelt wurden und eine Hämolyse entwickelten, die Bildung von Temafloxacin-abhängigen Antikörper gegen Erythrozyten nachweisen konnten.

Die Hämolyse kann als Ursache der renalen und hepatischen Effekte gesehen werden, es ist aber auch nicht auszuschließen, dass es einen weiteren zugrunde liegenden Prozess gibt, der für die Wirkung verantwortlich ist.

Nicht eindeutig geklärt ist auch, welche Strukturmerkmale des Temafloxacin die beobachteten Effekte verursacht. Möglicherweise ist auch hier, wie bei Trovafloxacin, der Difluorphenyl-Ring in N-1 beteiligt.

Das Chinolin-Grundgerüst wird ebenfalls als strukturelle Ursache diskutiert. Die Chinolone haben dieselbe aromatische Grundstruktur wie Chinin und Chinidin, Substanzen von denen bekannt ist, dass sie immunhämolytische Anämien und Thrombozytopenien über eine Immunkomplexbildung auslösen können.

In neuerer Zeit erschienen erste Berichte darüber, dass auch durch Levofloxacin, Moxifloxacin, Ofloxacin und Ciprofloxacin autoimmunhämolytische Anämien ausgelöst werden können (87). Es ist zwar nur eine geringe Anzahl an Fällen bekannt, aber da diese UAW auch bei bewährten Chinolonen, ohne toxizitätsverdächtige Substituenten, auftritt, ist es naheliegend, die Ursache in einer Struktur zu suchen, die bei allen Chinolonen vorhanden ist.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

Durch eine Vielzahl von Studien konnte das toxikologische Profil der Chinolone gut charakterisiert werden. Trotz des Eindrucks, dass das generelle Muster der potentiellen Nebenwirkungen für alle Chinolone vergleichbar ist, treten bei einigen Substanzen doch deutliche Unterschiede auf, einerseits in der Stärke des Effektes, andererseits aber auch im Reaktionstyp an sich.

Als häufigste Nebenwirkungen der Chinolone sind Störungen im Gastrointestinaltrakt, phototoxische Schädigungen der Haut und Beeinträchtigungen des ZNS zu nennen. Die Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System müssen, insbesondere bei Risikopatienten, unbedingt berücksichtigt werden. Es können Entzündungen oder Risse von Sehngewebe, besonders der Achillessehne, entstehen. In der Wachstumsphase wird der Gelenkknorpel geschädigt, deshalb sollten Chinolone bei Kindern, Jugendlichen und schwangeren Frauen nicht angewendet werden. Schließlich sind Funktionsbeeinträchtigungen der Leber und Niere möglich und in neuerer Zeit wurde in einigen Fällen über hämolytische Anämien und Hypoglykämien berichtet. Chinolone interagieren mit verschiedenen physiologischen Zellstrukturen, wie z.B. dem GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, dem NMDA-Rezeptor (ZNS-Wirkungen), K<sup>+</sup>-Kanälen in den B-Zellen des Pankreas oder K<sup>+</sup>-Kanälen am Herzen, dabei ist nicht immer der genaue Mechanismus bekannt. Eine Reihe dieser unerwünschten Wirkungen werden offenbar durch die chelatbildenden Eigenschaften der Chinolone, beispielsweise mit Magnesium, hervorgerufen. Die Chondrotoxizität, Tendopathien, Kardiotoxizität und teilweise auch die neurotoxischen Wirkungen sind so zu erklären. Es lassen sich daraus Risikofaktoren erkennen, so sollten Chinolone bei Störungen des Elektrolythaushaltes, insbesondere bei unkorrigierter Hypokaliämie, nicht angewendet werden.

Das Strukturelement der Chinolone, das an der antibiotischen Wirkung, der Hemmung der bakteriellen Topoisomerasen, beteiligt ist, ist auch für einen Teil der Nebenwirkungen verantwortlich. Dabei ist es nicht unbedingt eine Lösung, durch die prophylaktische Gabe von Magnesium entgegen zu wirken, da dies auch die Resorption und damit die Wirkung der Chinolone beeinträchtigen würde.

Es konnten Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und unerwünschten Wirkungen aufgedeckt werden, was letztendlich zur Selektion der am besten verträglichen Wirkstoffe führte. Die heute erhältlichen Chinolone sind als sichere und aufgrund ihres antibakteriellen Spektrums sehr nützliche, antibiotisch wirkende Gruppe einzustufen, vorausgesetzt man beachtet das toxikologische Profil und die beschriebenen Einschränkungen wie z.B.

risikosteigernde, prädisponierende Faktoren des Patienten (Diabetes, Arrhythmien, neurologische Vorerkrankung...) oder die Begleitmedikation.

Ausgehend von der Nalidixinsäure im Jahre 1962 werden die Chinolone seit nunmehr 45 Jahren in der Infektionstherapie eingesetzt. Nalidixinsäure hatte noch eine vergleichsweise geringe antibakterielle Wirkung, durch schrittweise Weiterentwicklung wurde die totalsynthetische Substanzklasse mehr und mehr optimiert. Durch vielfältige Modifikationen der Chinolon-Grundstruktur wurde versucht, die pharmakokinetischen Eigenschaften und die antibiotische Wirkung immer weiter zu verbessern, nicht alle Versuche waren erfolgreich. Den Durchbruch erlebten die Chinolone mit der Einführung des Fluoratoms in Position 6 des Grundgerüsts. Chinolone gehören heute zu den häufig eingesetzten Antibiotika, da im Laufe der Entwicklung einerseits Substanzen mit immer breiteren Wirkungsspektren, besserer Kinetik und höherer Aktivität synthetisiert wurden und andererseits das Verständnis der Struktur-Wirkungs-Beziehungen immer weiter verbessert wurde. Einige Chinolone haben nach ihrer Zulassung für Überraschungen gesorgt, da trotz klinischer, präklinischer und toxikologischer Untersuchungen erst nach umfangreichem therapeutischem Einsatz bei einer Vielzahl von Patienten sehr seltene, aber doch bedeutsame schädliche Nebenwirkungen zu Tage traten, die zu einer negativen Nutzen-Risiko-Einschätzung führten. Diese zunächst viel versprechenden Neuentwicklungen mussten teilweise nach nur wenigen Monaten wieder vom Markt genommen werden, da es zu schwerwiegenden Komplikationen und nicht zu tolerierenden Toxizitätsrisiken gekommen war. Am diesem Punkt zeigte sich einmal mehr, dass die Entwicklung und pharmakologische Prüfung eines Arzneimittels keineswegs mit der Markteinführung beendet ist. Der Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der Risikoüberwachung, wie sie z. B. im Erfassungssystem der Arzneimittelkommission der Ärztekammer (AkdÄ), in der gemeinsamen Datenbank mit dem BfArM oder der postmarketing surveillance, d.h. der Überprüfung von Arzneimitteln nach deren Zulassung in Langzeitstudien, durchgeführt wird, kommt eine nicht zu unterschätzende Bedeutung bei.

Die heute verwendeten Fluorchinolone besitzen ein klares Profil von unerwünschten Nebenwirkungen und toxischen Risiken, doch die Entwicklung der Chinolone ist keineswegs abgeschlossen. Die Anwendungsmöglichkeiten und Risiken im Falle von Mukoviszidose bei Kindern, teratogene Wirkungen, die Ursache für das Auftreten von Glucosehomöostasestörungen, der genaue Mechanismus der ZNS-Störungen und die immunologischen Wirkungen der Chinolone, um nur einige Punkte zu erwähnen, bedürfen der weiteren Untersuchung. Auch auf dem Gebiet der Fluorchinolonresistenzen sollte weiter

geforscht werden, um die Wirksamkeit dieser wichtige Antibiotikaklasse auch in Zukunft zu erhalten. In der Literatur finden sich unterschiedliche Berichte darüber, ob Chinolone in der Umwelt abgebaut werden, oder ob sie persistieren und damit das vermehrte Auftreten von Resistenzen fördern, auch dies ist ein Gebiet was weiter untersucht werden sollte.

Wichtig in diesem Zusammenhang, ist der sachgemäße Einsatz von Chinolonen mit dem Ziel der Beschränkung der Therapie auf Fälle, in denen Antibiotika wirklich von Nutzen sind und dem Einsatz von Antibiotika mit optimaler Wirksamkeit gegen den vermuteten Erreger.

Roland und Low (69) empfehlen die Entwicklung internationaler Richtlinien zur Anwendung der Fluorchinolone um Therapieversagen und Resistenzentwicklung zu vermeiden.

Abschließend ist zu bemerken, dass nach der Zulassung von Moxifloxacin (Avalox<sup>®</sup> 06/1999) und von Gatifloxacin (Bonoq<sup>®</sup>)<sup>19</sup> kein neues, systemisch anzuwendendes Fluorchinolon mehr zur Marktreife kam. Dies entspricht dem allgemeinen, derzeitigen Trend in der Antibiotika-Entwicklung, obgleich es viele neue Technologien gibt, wird die Auffindung neuer Substanzen zunehmend schwieriger und teurer. Der Bedarf an neuen Antibiotika ist heute hoch, wenn man die zunehmende Zahl an resistenten und multiresistenten Erregern betrachtet. Insbesondere Antibiotika mit ganz neuen Angriffspunkten im Bakterienstoffwechsel wären wünschenswert. Es bleibt abzuwarten, wie sich die Weiterentwicklung der Wirkstoffe DW224a, DC159a und DW286 gestaltet, über die z. Zt. Untersuchungen zur in vitro und auch in vivo Aktivität gemacht werden. Erste Ergebnisse (70) zeigten bei DW224a eine stärkere in vitro Aktivität gegen gram-positive Bakterien als bei Ciprofloxacin und Trovafloxacin. Die Aktivität gegen gram-negative Erreger war vergleichbar mit der von Trovafloxacin, aber schwächer im Vergleich zu Ciprofloxacin. DC159a zeigte bei Versuchen mit gram-positiven Erregern ähnliche Abtötungsraten wie die etablierten Fluorchinolonen.

Viele weitere Untersuchungen sind durchzuführen um zu klären, ob es sich bei diesen Neuentwicklungen um verwertbare Substanzen und möglicherweise neue Arzneistoffe handelt.

---

<sup>19</sup> in Deutschland 11/2001 zugelassen und in 2004 vom Markt genommen, in den USA unter dem Handelsnamen Tequin<sup>®</sup> noch erhältlich

## Literaturverzeichnis

- (1) Fachinformation Avalox®, Rote Liste Service Stand: April 2005
- (2) Fachinformation Ciprobay®, Rote Liste Service Stand : Dezember 2003
- (3) Fachinformation Tavanic ®, Rote Liste Service, Stand : März 2006
- (3) Fachinformation Tarivid®, Rote Liste Service, Stand: Januar 2005
- (4) Fachinformation Barazan®, Rote Liste Service, Stand: April 2006
- (5) Elies, Wolfgang , „Chinolone“, Zett-Verlag 2006
- (6) Roland, A.R., Low D.E., „Fluoroquinolone Antibiotics“, Birkhäuser Verlag 2003
- (7) Stille, Wolfgang, „Antibiotikatherapie“, 11. Auflage Schattauer Verlag
- (8) Forth, W., Henschler,D., Rummel, W., „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“ 8. Auflage, Urban& Fischer Verlag S.841-849
- (10) Mutschler, E. „Arzneimittelwirkungen“ 7. Auflage WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- (11) Adam, D., Naber, K.G. FAC, „Therapeutische Vergleichbarkeit von Fluorchinolonen“ Futuramed Verlag 1998
- (12) Adam, D., Naber, K.G. FAC, „Gyrase-Hemmer II“ Futuramed Verlag 1987
- (13) Lüllmann / Mohr, „Taschenatlas der Pharmakologie“ 3. Auflage 1996 Thieme Verlag
- (14) Elies, Wolfgang , „Chinolone“, Zett-Verlag 2006 S.17
- (15) Petersen, Uwe „Von der Nalidixinsäure zu den Chinolonen der dritten Generation“ Pharmazie in unserer Zeit 30.Jahrgang 2001, No. 5
- (16) Schmutz, Elisabeth Dissertation 2003 „Molekularbiologische und biochemische Untersuchungen zu Resistenzmechanismen der Aminocoumarinantibiotika-Produzenten und zur Amidsynthetase CouL aus Streptomyces rishiriensis DSM 40489“ Universität Tübingen
- (17) Champoux, J.J. 2001 „DNA topoisomerases: structur, function and mechanism“Annu. Rev. Biochem. Vol. 70 369-413
- (18) Heisig, P., Wiedemann, B. „Wirkungs- und Resistenzmechanismen der Chinolone“ Pharmazie in unserer Zeit 30.Jahrgang 2001 Nr.5
- (19) Gellert et al. 1979 „DNA-Gyrase:Purification and catalytic properties of a fragment of gyrase B protein“ Proc. Natl. Acad. Sci. ,U.S.A. 76 6289-6293
- (20) Konga et al. 1980 „Strukture-activity relationships of antibacterial 6,7-and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acids“ J. Med. Chem. 23:1358-1363
- (21) Kuhlmann et al. „Quinolone Antibacterials“, 1998 Springer Verlag, S.305-316
- (22) Högberg et al. 1984 „Structure-activity relationships among DNA-gyrase inhibitors“, J.Med.Chem. 27: 306-310
- (23) Dogmagala et al. 1991 „Synthesis and biological activity of 5-amino and 5-hydroxyquinolones,..“ J. Med.Chem.34: 1142-1154
- (24) Dogmagala et al. 1986 „New structure-activity relationships of the quinolone antibacterials using the target enzyme“ J. Med.Chem.29: 394-404
- (25) Dogmagala et al. 1993 „Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials“ J. Antimicro. Chem.33 No4: 685-706
- (26) Strehl, E. Hofmann, C. „Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Nebenwirkungen von Chinolonderivaten“ Krankenhauspharmazie 22.Jg. No.8, 2001
- (27) Schurz, J.K. „Gyrasehemmer aus der Sicht eines Krankenhausapothekers“ Pharmazie in unserer Zeit 30.Jg. 2001 No.5
- (28) Adam, D. „Chinolone - wann einsetzen, wie dosieren?“ MMW-Fortschr. Med. Nr.47/ 2005 ,147 Jg.



- (29) Sörgel, F. et al. „Pharmakokinetische und-dynamische Grundlagen bei der Antibiotika-Therapie am Beispiel der Fluorchinolone“ Chemotherapie Journal 11.Jg. Supp.21/2002
- (30) Sörgel, F. et al. „Pharmakokinetik der Chinolone“ Chemotherapie Journal 11.Jg. Supp.20/2002
- (31) Turnidge, J. „Pharmakokinetics and Pharmacodynamics of Fluoroquinolones“ Drugs 1999 58 Suppl.2 S.29-36
- (32) Adam, D. et al. „FAC-Therapeutische Vergleichbarkeit von Fluorchinolonen“ Futuramed Verlag 1998 S. 44-46
- (33) Davey, P.G. et al. 1994 Antimicrob. Agents Chemother. 30, 88-89
- (34) Wetzstein, H.-G., „Biologische Abbaubarkeit der Gyrasehemmer“ Pharmazie in unserer Zeit, 30.Jg.2001 Nr. 5
- (35) Garrelts et al. 1996 Antimicrob. Agents Chemother. 40, 1153-1156
- (36) Lacy MK, et al. 1999 Antimicrob. Agents Chemother. 43(12), 3005-3007
- (37) Owens, R.C. et al. 1997 Antimicrob. Agents Chemother. 41, 1508-1511
- (38) Sörgel, F. et al. „Pharmakokinetische und –dynamische Grundlagen bei der Antibiotika-Therapie am Beispiel der Fluorchinolone“ “ Chemotherapie Journal 11.Jg. Supp.21/2002
- (39) Schubert et al. „Pharmakodynamics of Moxifloxacin and Levofloxacin simulating human serum and lung concentrations” Infection 33, 2005 Supplement 2
- (40) Turnidge, John “Pharmakokinetics and Pharmacodynamics of Fluoroquinolones” Drugs 1999, 58 Suppl.2, S.29-36
- (41) Wiedemann, Bernd “Pharmakodynamik der Chinolone in Vergleich” Chemotherapie Journal, 11.Jahrgang Suppl. 20/2002
- (42) Jetter, A., Fuhr U. „Medikamenteninteraktionen mit Chinolonen“ Pharmazie in unserer Zeit ,Nr.5 , 30.Jahrgang 2001
- (43) Vogel, Naber et al. „Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone“, Arzneimitteltherapie 23. Jahrgang , Heft 4 2005
- (44) Roberge, R.J. et al. „Glyburide-Ciprofloxacin interaction with resistant hypocalcemia“ Ann. Emerg. Med.36 2000, 160-163
- (45) Mammeri, Hedi et al. „Emergence of Plasmid-mediated Quinolone Resistance in Escherichia coli in Europe” Antimicrob. Agents Chemother. Jan. 2005 49(1), 71-76
- (46) Scheld, M. „Maintaining fluoroquinolone class efficacy” Emerg. Infect. Diseases 2003, 9: 1-9
- (47) Kaye, KS et al. “Differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the risk for isolation of quinolone-resistant Pseudomonas aeruginosa” Antimicrob. Agents Chemother. 2006 Jun., 50(6): 2192-6
- (48) Michot, Jean-Michel „Influence of Efflux Transporters on the Accumulation and Efflux of four Quinolones in J774 Macrophages” Antimicrob. Agents Chemother. 2005 Jun. 49(6): 2429-2437
- (49) Jacoby, George A. et al. „qnrB, another plasmid-mediated Gene for quinolone resistance“ Antimicrob. Agents Chemother. 2006 April; 50(4) 1178-1182
- (50) Stahlmann, Ralf ; Lode, Hartmut „Nebenwirkungen der neueren Fluorchinolone“ Arzneimitteltherapie, 16.Jahrgang Heft 12/1998
- (51) Roland, A.R., Low D.E., „Fluoroquinolone Antibiotics“, Birkhäuser Verlag 2003, S.78-80
- (52) Stahlmann, Ralf „Neuere Fluorchinolone im Vergleich“ , Chemotherapie Journal 11. Jahrgang Supplement 20/2002
- (53) Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch 257. Auflage 1994
- (54) Herold, Gerd „Innere Medizin“ 2006 S. 447
- (55) UAW-Datenbank „Hepatotoxizität von Fluorchinolonen“ Deutsches Ärzteblatt 99 Ausgabe 51-52 , 12/2002 S. A3490

- (56) Strehl, E. Hofmann, C. "Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Nebenwirkungen von Chinolonderivaten" *Krankenhaupharmazie* 22.Jg. No.8, S. 359-366
- (57) „Forschungswerkstatt Moxifloxacin“ *Chemotherapie Journal* 13.Jg. Beilage No. 26/2004
- (58) Lipsky, B.A., Baker, C. A., "Fluoroquinolone Toxicity Profiles: A Review Focusing on Newer Agents" *Clinical Infectious Diseases* 1999, 28:352-64
- (59) Stahlmann, R., Lode, H., "Safety overview, toxicity, adverse effects and drug interactions" aus "The Quinolones" Andriole, T. Academic Press 1998: S.369-415
- (60) Patmore et al. "Effects of sparfloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin and ciprofloxacin on cardiac action potential duration" *Europ. Journal of Pharmacol.*, Vol.406(3), S.449-52, 2000
- (61) Stahlmann, R. et al. „Unerwünschte Wirkungen und Risiken von Fluorchinolonen“ *Deutsches Ärzteblatt*, Jg.97, Heft 45 ,11/2000
- (62) Adamantidis MM, et al. „Sparfloxacin but not levofloxacin or ofloxacin prolongs cardiac repolarization in rabbit Purkinje fibres“ *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:70-76
- (63) Amankwa K. et al. „Torsades de Pointes associated with fluoroquinolones: Importance of concomitant risk factors“ *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:242-7
- (64) Owens RC Jr. „QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance“ *Drugs* 2004;64(10):1091-124.
- (65) Haverkamp, W. et al. „QT-Verlängerung unter neueren Fluorchinolonen“ *Chem.Journ.* 11.Jg. Suppl. 20/2002
- (66) Silbernagel/Lang „Taschenatlas der Pathophysiologie“, Thieme Verlag 1998 S.188
- (67) Haverkamp, W. et al. „Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsades de Pointes: Ein multidisziplinäres Problem“ *Dtsch.Ärztzbl.* 2002;99 Heft 18-29 A 1972-1979
- (68) Stahlmann R. , Lode H. „Toxicity of Quinolones“ *Drugs* 1999;58, Suppl.2
- (69) Roland, A.R., Low D.E., „Fluoroquinolone Antibiotics“, Birkhäuser Verlag 2003 S.253
- (70) Ae-Ran Kwon et al. "In vitro and in vivo activities of DW-224a, a novel fluoroquinolone antibiotic agent" *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006 58(3):684-688 ; 27.07.2006
- (71) Dawe, R.S. et al. "A randomized controlled trial (volunteer study) of sitafloxacin, enoxacin, levofloxacin and sparfloxacin phototoxicity" *British Journal of Dermatology* 2003 149, 1232-1241
- (72) von Keutz, E. Schlüter, G. „Preclinical safety evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone" *J Antimic. Chemother.* (43) Suppl. B, 91-100 ,1999
- (73) Bode C.W. „Phototoxikologie der Kaliumkanalblocker Psora-3 und Psora-4: In vitro-Untersuchungen zur Photoirritation, Photokanzerogenität und Photoallergenität“ Dissertation, Universität Kiel 2004
- (74) Stahlmann, R. „Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones“ *Toxicology Letters* 127 (2002) 269-277
- (75) Young Woo Sun et al. "Pefloxacin and ciprofloxacin increase UVA-Induced edema and immune suppression" *Photodermal Photoimmunol Photomed* 2001, 17: 172-177
- (76) Adams, Marie "Gatifloxacin-induced hallucinations in a 19-year-old man" *Psychosomatics* 47:4, July-August 2006
- (77) Kundu AK "Norfloxacin-Induced Hallucination-An unusual CNS Toxicity of Fluoroquinolones" *JAPI* 200 Vol.48 NO.9
- (78) UAW-Datenbank "Suizidalität unter der Behandlung mit Fluorchinolon-Antibiotika" *Deutsches Ärzteblatt* 101, Ausgabe 22 vom 28.05.2004
- (80) Andriole, Vincent „The Quinolones“ Academic Press 2000 S. 404
- (81) Kempka et al. "The effects of fluoroquinolones and glucocorticoids on cultivated tendon cells in vitro" 1996 *Toxicol. In vitro* 10:743-754

- (82) Shakeri-Nejad K., Stahlmann R., Shakibaei M. „Chinolon-induzierte Tendopathien“ Arzneimitteltherapie 23.Jg. (4) 2005
- (83) Stahlmann R., Shakibaei M. „Fluorchinolon-induzierte Tendopathien - klinische und experimentelle Aspekte“ Chem. Journ. 9 Jg. Heft 4 2000
- (84) Frothingham, Richard „Glucose Homeostasis Abnormalities Associated with Use of Gatifloxacin“ Clin. Infect. Diseases 2005, 41:1269-76
- (85) Blum et al. „Temafoxacin Syndrome: Review of 95 Cases“ Clin. Infect. Diseases 1994; 18:946-950
- (86) Maguire RB et al. „Haemolytic anemia and acute renal failure associated with temafoxacin-dependent antibodies“ Am J Hematol. 1994 Aug; 46(4): 363-6
- (87) UAW-News „Durch Levofloxacin ausgelöste autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)“ Deutsches Ärzteblatt Jg.101 Heft 25 18.06.2004
- (88) Wirkstoffdossier „Moxifloxacin“, ABDA-Datenbank

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Strukturformel von Nalidixinsäure, [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) am 02.12.2006
- Abb. 2: Eigene Grafik nach Daten aus Schwabe, U. „Arzneiverordnungsreport 2004“ Springer Verlag
- Abb. 3: Abbildung aus Forth, Henschler, Rummel: „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, 8.Auflage, S. 841
- Abb. 4: Stille, Wolfgang „Antibiotikatherapie“, 11. Auflage S. 120
- Abb. 5: Stille, Wolfgang „Antibiotikatherapie“, 11. Auflage S. 120
- Abb. 6: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“ 8. Auflage, Urban&Fischer Verlag S. 843
- Abb. 7: Kuhlmann et al. „Quinolone Antibacterials“, 1998 Springer Verlag S.188
- Abb. 8: „Pschyrembel“, Klinisches Wörterbuch 257. Auflage 1994 S. 1547
- Abb. 9: Silbernagel/Lang „Taschenatlas der Pathophysiologie“, Thieme Verlag 1998 S. 185
- Abb. 10: Strukturformel von Trovafloxacin, [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) am 02.12.2006
- Abb. 11: Strukturformel von Gatifloxacin, [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) am 02.12.2006
- Abb. 12: Strukturformel von Sparfloxacin, [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) am 02.12.2006
- Abb. 13: Strukturformel von Temafloxacin, [www.zct-berlin.de](http://www.zct-berlin.de) am 02.12.2006

## Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Einteilung der Fluorchinolone (nach PEG, 1998)
- Tab. 2: Schmutz, Elisabeth Dissertation 2003 „Molekularbiologische und biochemische Untersuchungen zu Resistenzmechanismen der Aminocoumarinantibiotika-Produzenten und zur Amidsynthetase CouL aus *Streptomyces rishiriensis* DSM 40489“ Universität Tübingen
- Tab. 3: Forth, W., Henschler,D., Rummel, W., „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“ 8. Auflage, Urban&Fischer Verlag S. 845
- Tab. 4: Andriole, Vincent „The Quinolones“ Academic Press 2000 S. 406
- Tab. 5: Bode, C.W. „Phototoxikologie der Kaluimkanalblocker Psora-3 und Psora-4: In vitro-Untersuchungen zur Photoirritation, Photokanzerogenität und Photoallergenität“ Dissertation ,Universität Kiel 2004 S. 19-20
- Tab. 6: Bode C.W. „Phototoxikologie der Kaluimkanalblocker Psora-3 und Psora-4: In vitro-Untersuchungen zur Photoirritation, Photokanzerogenität und Photoallergenität“ Dissertation ,Universität Kiel 2004 S. 19-20
- Tab. 7: Stahlmann, R., Shakibaei, M. „Fluorchinolon-induzierte Tendopathien - klinische und experimentelle Aspekte“ Chem. Journ. 9 Jg. Heft 4, 2000 S.124

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorstehende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe und mich anderer als der im beigefügten Verzeichnis angegebenen Hilfsmittel nicht bedient habe.

---

Wenden, den 25.12.2006