
Inhalt

22. Jahrgang
Heft 6/2006



Univ.-Prof. Dr. Stefan Breyer
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin,
Medizinische Universität Wien

Vorwort

A. Georgopoulos, A. Buxbaum
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin,
Medizinische Universität Wien

Wirksamkeit von Fosfomycin in Kombination mit Levofloxacin gegenüber Erregern von nosokomialen Infektionen

H. Burgmann
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin,
Medizinische Universität Wien

Chinolone 2007 – Ein Update

O. Robak, W. Graninger
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin,
Medizinische Universität Wien

Chinolone in der Veterinärmedizin

[zurück zur Übersicht](#)

Chinolone sind synthetisch hergestellte Antibiotika mit bakterizider Wirkungsweise, breitem Spektrum und guten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften. Leider konnte vor allem in den letzten Jahren ein deutlicher Wirkungsverlust bzw. das Auftreten von Resistenzen sowohl bei Gram-positiven als auch bei Gram-negativen Erregern in zahlreichen Publikationen dokumentiert werden.

Von den drei möglichen Resistenzmechanismen, nämlich Veränderung der Zielstruktur, verringerter Zugang zur Zielstruktur und Modifikation des Antibiotikums, treffen für die Chinolone nur die beiden ersten Mechanismen zu. Um eine klinisch relevante Resistenz gegenüber Chinolonen zu erlangen, sind Kombinationen von Mutationen an beiden Zielstrukturen erforderlich. Außerdem ist in den meisten Fällen auch die intrazelluläre Chinolonkonzentration verringert, was bei Gram-positiven Erregern ausschließlich auf der Aktivierung von Multiple-Drug-Resistance (MDR)-Effluxpumpen beruht, während bei Gram-negativen Erregern neben solchen Pumpen auch noch die verringerte Bindung von bestimmten Porinen zur reduzierten intrazellulären Chinolonakkumulation führen kann.

Um einen weiteren Resistenzanstieg gegenüber dieser sehr wertvollen Antibiotikagruppe hintanzuhalten, sollten Chinolone gezielter und vor allem in ausreichender Dosierung verabreicht werden. Wenn die Chinolone weiterhin unkritisch im ambulanten Bereich sowie im klinischen Alltag, oft aus falschem Sicherheitsdenken oder aus „Bequemlichkeit“ wegen des breiten Spektrums verordnet werden, könnte in einigen Jahren aus einer scharfen Waffe gegen bakterielle Infektionen ein stumpfes Messer werden.

*Univ.-Prof. Dr. Stefan Breyer
Univ.-Klinik für Innere Medizin I,
Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin,
Medizinische Universität Wien*

[zurück zum Inhalt](#)

Wirksamkeit von Fosfomycin in Kombination mit Levofloxacin gegenüber Erregern von nosokomialen Infektionen

A. Georgopoulos, A. Buxbaum

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien



- [Schlüsselwörter](#)
- [Zusammenfassung](#)
- [Key-words](#)
- [Summary](#)
- [Einleitung](#)
- [Material und Methoden](#)
- [Ergebnisse](#)
- [Diskussion](#)

Schlüsselwörter:

Fosfomycin, Levofloxacin, Kombination, nosokomiale Infektion

Zusammenfassung

Das Ansteigen schwerer Infektionen durch multiresistente Erreger wie *Staphylococcus aureus* oder *Pseudomonas aeruginosa* macht eine Antibiotikatherapie in Form einer Kombination zweier Substanzen immer wichtiger. Durch die Kombination von Substanzen versuchen wir einerseits, eine Potenzierung der Wirkung im Sinne eines Synergismus bzw. Addition der Effekte der Einzelantibiotika zu erreichen, und andererseits gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentstehung zu minimieren. Hierbei wurde Fosfomycin in Kombination mit dem Chinolon Levofloxacin auf eine potenzierende Wirkung gegenüber *S. aureus*, *Escherichia coli* und *P. aeruginosa* klinischer Isolate getestet. Die Ergebnisse zeigen, dass Fosfomycin in Kombination mit Levofloxacin eine interessante Therapieoption für schwere nosokomiale Infektionen darstellen kann. Über die klinische Relevanz dieser Ergebnisse kann eine Entscheidung erst in der Klinik, beim Patienten getroffen werden, wenn diese Antibiotikakombination angewandt wird.

Key-words:

Fosfomycin, Levofloxacin, combination, hospital-acquired infection

Summary

The steady increase in infections caused by multiresistant bacteria such as *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa* renders antibiotic therapy based on combinations more and more important. The combination of substances has two aims: to add to the potential of one single substance in the form of synergism or additive effects and to minimize the risk for the development of resistance. This study evaluates the additive or synergistic activity of the combination of fosfomycin and the quinolone levofloxacin against clinical isolates of *S. aureus*, *Escherichia coli* and *P. aeruginosa*. The results show that the combination of these two substances can be a valuable therapy option for the treatment of severe hospital-acquired infections. The clinical relevance of these findings will have to be validated by the use of this antibiotic combination in the hospital setting.

Einleitung

Gram-negative Erreger wie *E. coli* und *Pseudomonas species* stellen durch die verschiedenen β -Laktamasen (vor allen Breitspektrum- β -Laktamasen) ein therapeutisches Problem bei nosokomialen Infektionen dar. Auch die Häufigkeit von Infektionen durch Gram-positive Keime wie *Staphylococcus aureus* hat in den letzten Jahren weltweit stark zugenommen. Bei derartigen Infektionen steigt nicht nur die Morbidität und Mortalität, es fallen auch durch einen längeren Spitalsaufenthalt höhere Kosten an. Erreger wie Staphylokokken, *E. coli* und Non-Fermenter wie *Pseudomonas species* zählen zu den häufigsten Verursachern von nosokomialen Infektionen. Eine Kombinationstherapie könnte nicht nur zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer und somit auch zu einer Kostensenkung führen, sondern die Wirkung der Antibiotika gegenüber pathogenen Erregern verbessern und die Resistenzentstehung der Keime reduzieren. Ein weiterer Vorteil wäre die Vermeidung der Selektion von Fosfomycin-resistenten Bakterien. Die Kombination von Fosfomycin, einem Antibiotikum mit einem breiten Wirkungsspektrum, mit dem Quinolon Levofloxacin, das ebenfalls ein breites Wirkspektrum aufweist, scheint auch aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen sehr sinnvoll und interessant. Fosfomycin richtet seinen Angriffspunkt durch Blockierung der Zellwandsynthese auf die Zellwand der Bakterien. Levofloxacin jedoch wirkt im Inneren der Zelle auf die bakterielle DNA-Synthese durch Hemmung der Enzyme DNA-Gyrase und Topoisomerase. In den vorliegenden Studien wurden klinische Isolate aus verschiedenen nosokomialen Infektionen verwendet, um *in vitro* die Kombinationswirkung von Fosfomycin und Levofloxacin zu evaluieren.

Material und Methoden

Bakterienstämme

Insgesamt wurden 160 Isolate und 3 ATCC-Standardstämme, und zwar 60 *E. coli*, 60 *Pseudomonas aeruginosa*, 30 Methicillin-empfindliche und 30 Methicillin-resistente Staphylokokken (*S. aureus*), die von Patienten des AKH Wien mit nosokomialen Infektionen isoliert wurden, verwendet. Alle klinischen Isolate wurden nach standardisierten Labormethoden kultiviert und identifiziert und bis zur Testung bei -196°C in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

Antibiotika

Es wurden zwei Antibiotika, nämlich Fosfomycin (Sandoz Wien) und Levofloxacin (Sanofi-Aventis Wien) für die Testung der *In vitro*-Wirksamkeit verwendet. Die Antibiotika wurden nach Vorschrift des Herstellers in Aqua dest. als Standardkonzentration von 1000 mg/ml gelöst und in flüssigem Stickstoff aufbewahrt. Aufgetaute Antibiotika wurden nur einmal aufgetaut und am gleichen Tag verwendet.

Medien

Alle Untersuchungen wurden mit Mueller-Hinton-Bouillon plus 25 mg/l Glucose-6-Phosphat als Wachstumsmedium durchgeführt. Zur Kultivierung der Bakterien wurden Columbia-Agarplatten mit 5% Hammelblut verwendet.

Herstellung des Inokulums

Die Bakterien wurden auf Blutagarplatten ausgestrichen und über Nacht bei 37°C inkubiert und am nächsten Tag mit Mueller-Hinton-Bouillon suspendiert, um nach McFarland eine Dichte von 0,5 zu erreichen. Dieses Inokulum, 1 bis 3×10^6 CFU/ml entsprechend, wurde neuerlich zehnfachverdünnt, damit das endgültige Inokulum 1 bis 3×10^5 CFU/ml ergab.

Kombinationsprüfung

Die Effektivität eines einzelnen Antibiotikums wird gewöhnlich an der geringsten Dosis, die kein Bakterienwachstum mehr zulässt (MHK: minimale Hemmkonzentration), gemessen. Als Arbeitsmethode wurde die Checkerboard-Technik angewandt, bei der zwei Antibiotika miteinander kombiniert werden und das Ergebnis immer zwischen Synergismus und Antagonismus liegt. Bei dieser Methode werden die unterschiedlichen Konzentrationen der beiden Antibiotika auf Mikrotiterplatten aufgebracht.

Verdünnungsreihen von Antibiotikum A entlang der x-Achse und Verdünnungsreihen von Antibiotikum B entlang der y-Achse der Platte werden angesetzt. Nach der Inkubationszeit werden die einzelnen Proben auf Wachstum bzw. Trübung überprüft. Für die Kombinationstestung sind vier verschiedene Werte von Bedeutung, nämlich MHK von Antibiotikum A allein, Antibiotikum B allein, Antibiotikum A + B in Kombination und das Wachstum des Keimes ohne Antibiotikum. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt mittels Isobologramm, wobei hier von der Definition der Additivität ausgegangen wird. Das Ergebnis ist gleich der Summe der Wirkungen der einzelnen Antibiotika, oder das Antibiotikum verhält sich so, als wäre es mit sich selbst kombiniert (ein Teil Antibiotikum A plus zwei Teile Antibiotikum B ist gleich drei Teile Antibiotikum A). Ist das Ergebnis besser als bei Additivität, so spricht man von Synergismus – ist es schlechter, von Antagonismus. Die graphische Isobologrammauswertung von zwei Substanzen in der Kombination entspricht der Auswertung mit Hilfe des FIC-Index. Der FIC-Index (Fractional Inhibitory Concentration) wird aus der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wie folgt berechnet:

$$\text{FIC-Index} = \frac{\text{MHK A + B}}{\text{MHK A}} + \frac{\text{MHK B + A}}{\text{MHK B}}$$

Diese Quotienten stellen Fraktionen wirkungsäquivalenter Konzentrationen dar. Wenn sich die FIC-Werte zu 1 summieren, besteht ein additives Verhalten (Add.). Ist die Summe kleiner als 1, liegt Synergismus (Syn.) vor. Sind die Werte zwischen 1 und 2, besteht Indifferenz (Ind.), und Werte, die größer als 2 sind, zeigen Antagonismus (Ant.). Ein FIC-Wert von 0,5 entspricht einer vierfachen MHK-Reduktion von jedem Antibiotikum der Kombination und bedeutet, dass beide Antibiotika einen synergistischen Effekt zeigen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung der geprüften Antibiotika Fosfomycin und Levofloxacin gegenüber *E. coli*, *P. aeruginosa* und Staphylokokken sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst dargestellt. Die Ergebnisse der Wirkung der beiden Substanzen in Kombination gegenüber *E. coli*, *P. aeruginosa* und Staphylokokken (MSSA, MRSA) sowie der ATCC-Stämme (Standardkeime) finden sich in Tabellen 3 und 4. Wie aus den minimalen Hemmkonzentrationen eindeutig hervorgeht, zeigt Fosfomycin gegenüber den hier getesteten *E. coli* und Staphylokokken (auch gegenüber Methicillin-resistenten Staphylokokken) eine sehr gute Wirksamkeit. Weniger wirksam war Fosfomycin jedoch gegenüber *P. aeruginosa*. Levofloxacin erbrachte, mit der Ausnahme von Methicillin-resistenten Staphylokokken, ebenso sehr gute minimale Hemmkonzentrationen bei allen anderen getesteten Bakterienstämmen. Die Wirkung von Fosfomycin und Levofloxacin in Kombination gegenüber Standardkeimen (ATCC-Stämme) brachte keine Synergismus-Effekte (Tab. 3). Gegenüber den klinischen Isolaten konnte sowohl eine synergistische als auch eine additive Wirkung festgestellt werden (Tab. 4).

Tabelle 1: Minimale Hemmkonzentration in mg/l von Fosfomycin und Levofloxacin gegenüber *E. coli* (n = 60) und *P. aeruginosa* (n = 60),
Grenzwerte für Fosfomycin: MHK > 64 mg/l resistent

Keim	<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		Fortsetzung:				
	Fosfomycin	Levofloxacin	Fosfomycin	Levoflo:	Keim	<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
						Fosfomycin	Levofloxacin	Fosfomycin	Levoflo:
1	32	0,06	32	8					
2	4	1	32	8					
3	2	0,06	256	8	37	32	0,06	256	4
4	4	1	32	8	38	8	0,06	32	0,5
5	4	0,06	256	0,5	39	4	0,125	64	0,5
6	4	0,06	128	8	40	4	0,06	128	1
7	4	2	256	1	41	4	0,06	256	4
8	8	2	256	0,5	42	16	1	16	1
9	4	0,25	128	2	43	4	0,03	256	1
10	8	2	256	0,5	44	4	0,06	256	1
11	4	0,03	256	8	45	2	0,125	16	2
12	8	0,03	16	8	46	4	0,03	64	1
13	8	2	256	2	47	4	0,06	64	2
14	4	0,06	256	8	48	8	0,06	32	2
15	8	0,03	128	1	49	8	2	64	2
16	4	0,03	256	8	50	4	0,125	256	2
17	128	0,25	16	2	51	8	0,06	128	1
18	128	0,25	128	2	52	8	0,03	256	1
19	4	2	26	2	53	16	0,03	256	8
20	256	0,25	128	4	54	8	2	128	2
21	8	0,03	256	8	55	16	0,06	64	2
22	8	2	256	8	56	8	2	256	0,5
23	32	0,06	128	8	57	2	0,03	128	1
24	32	0,06	256	1	58	4	0,03	256	1
25	4	2	128	1	59	64	0,125	256	8
26	4	0,06	256	1	60	64	0,06	16	8
27	8	0,06	64	2					
28	4	0,03	256	1					
29	16	0,03	256	2					
30	128	0,03	64	0,5					
31	4	0,03	128	1					
32	4	2	64	1					
33	8	0,03	128	1					
34	16	0,06	256	2					
35	4	0,06	256	1					
36	2	0,03	128	8					

Tabelle 2: Minimale Hemmkonzentration in mg/l von Fosfomycin und Levofloxacin gegenüber Methicillin-empfindlichen (MSSA) und Methicillin-resistenten (MRSA) Staphylokokken (n=60), Grenzwerte für Fosfomycin: MHK > 64 mg/l resistent

Keim	MSSA		MRSA	
	Fosfomycin	Levofloxacin	Fosfomycin	Levofloxacin
1	0,5	0,25	8	32
2	0,25	0,25	32	16
3	0,125	0,5	32	16
4	0,5	0,25	8	32
5	0,25	0,25	32	8
6	0,5	0,5	4	128
7	0,5	1	4	1
8	0,5	0,25	64	8
9	0,25	0,25	8	16
10	0,25	1	4	16
11	0,5	0,5	8	16
12	0,25	0,25	8	8
13	0,25	0,25	8	16
14	0,25	0,125	8	8
15	0,5	0,25	8	16
16	0,5	0,25	8	16
17	1	0,25	1	8
18	0,5	0,25	256	32
19	0,25	0,25	16	8
20	0,25	0,25	16	16
21	0,5	0,25	4	16
22	1	0,25	4	16
23	2	4	8	16
24	0,25	0,25	256	8
25	0,5	0,25	8	32
26	0,5	0,5	64	16
27	0,25	0,25	16	8
28	1	0,25	8	32
29	0,25	0,5	4	16
30	0,5	0,25	4	32

Tabelle 3: Wirkung von Fosfomycin und Levofloxacin gegenüber ATCC-Standard-Stämmen

ATCC-Stämme	Wirkung in Kombination von Fosfomycin/Levofloxacin	MHK in mg/l von F/L
<i>E. coli</i> 25922	Ind.	2/0,03
<i>P. aeruginosa</i> 27853	Ind.	4/4
<i>S. aureus</i> 29213	Ind.	0,5/0,25

Tabelle 4: Kombination von Fosfomycin mit Levofloxacin gegenüber nosokomialen Erregern (n = 180)

Antibiotika		Fosfomycin				
Levofloxacin	Keime	n	Syn.	Add.	Ind.	Ant.
	<i>E. coli</i>	60	20	20	20	0
	<i>P. aeruginosa</i>	60	9	34	17	0
	MSSA	30	7	13	9	0
	MRSA	30	1	20	9	0

Diskussion

Obwohl wir heute in der Klinik über eine große Auswahl verschiedenster Antibiotika verfügen, kommt es immer wieder zu einer Reihe von Behandlungsproblemen bei schweren Infektionen mit Hospitalismus-Keimen, wie Staphylokokken, *E. coli* und *P. aeruginosa*. Der immunsupprimierte Patient trägt dazu für die Ausbreitung von multiresistenten Erregern im Spital bei. Dazu kommt, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bestimmte Antibiotika, wie Aminoglykoside oder Glykopeptide, aufgrund ihrer Nephrotoxizität nicht einsetzbar sind. Geringe therapeutische Wirkstoffkonzentrationen am Infektionsort (Hirnabszesse und andere Phlegmone, Weichteilinfektionen) machen ebenfalls häufig eine erfolgreiche Antibiotikabehandlung schwierig.

Fosfomycin hat durch die geringe Molekülgröße günstige pharmakokinetische Eigenschaften wie hohe therapeutische Breite, gute Wirksamkeit im anaeroben Milieu bei schwierig zu behandelnden Infektionen (Staphylokokken-, Pseudomonas-Keime) und kann zusätzlich mit Chinolonen kombiniert zur Anwendung kommen.

Es gibt kaum *In vitro*-Studien über die Kombinationswirkung von Fosfomycin und Chinolonen bzw. Levofloxacin. Bei schweren nosokomialen Infektionen wird Fosfomycin sehr häufig mit Betalaktam-Antibiotika in Kombination empfohlen und angewendet. Die bekannteste und am häufigsten angewandte Antibiotikatherapie in Kombination ist die Kombination von Betalaktam-Antibiotika mit Aminoglykosiden. Vor allem gegenüber Staphylokokken-Infektionen und zwar jenen Staphylokokken, die Penicillinase produzieren, wurde auch in der Klinik ein synergistischer Effekt zwischen Betalaktam-Antibiotika und Aminoglykosiden beobachtet.

Bei Staphylokokken und *E. coli* konnte in mehreren Studien ein synergistischer Effekt von Fosfomycin in Kombination mit Betalaktam-Antibiotika gezeigt werden. Dies beruht auf der gleichzeitigen Blockade von verschiedenen Schritten der Zellwandsynthese. Bei den vorliegenden Untersuchungen sollten unter experimentellen Bedingungen mehr Kenntnisse über die Kombinationsmöglichkeit und Wirkungen von Fosfomycin mit dem Chinolon-Levofloxacin gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Spitalskeimen gewonnen werden. Die Ergebnisse der Studie haben unsere Vermutung, dass Fosfomycin mit Levofloxacin sinnvoll kombiniert werden kann, bestätigt.

Wie aus den Ergebnissen zu entnehmen ist, konnte in der Kombination der zwei Substanzen (Fosfomycin/Levofloxacin) bei ca. 70% der hier getesteten Bakterienstämme eine synergistische oder additive Wirkung festgestellt werden (Tabelle 4). Diese Ergebnisse zeigen, dass Fosfomycin nicht nur mit Betalaktam-Antibiotika, sondern auch mit Levofloxacin als Kombinationspartner eine interessante Behandlungsmöglichkeit von Infektionen mit häufig im Krankenhaus vorkommenden, multiresistenten

Bakterien, wie *S. aureus*, *E. coli* oder *P. aeruginosa*, darstellt. Der wesentliche Vorteil für diese Anwendung, nämlich Fosfomycin mit Levofloxacin in Kombination, ist leicht verständlich, da beide Kombinationspartner sowohl über ein breites Wirkspektrum als auch über eine große therapeutische Breite verfügen. Das Ansteigen von Infektionen durch multiresistente Erreger macht eine Kombinationstherapie mit Antibiotika immer wichtiger. Fosfomycin ist ein Antibiotikum, das seit mehreren Jahren mit sehr gutem Erfolg klinisch eingesetzt wird und nach wie vor eine wichtige Rolle in der antimikrobiellen Chemotherapie, auch als Kombinationspartner, spielt. Der Kostenfaktor und die niedrige Nebenwirkungsrate machen eine derartige Antibiotikakombination in vielen Fällen zu einer attraktiven Behandlungsoption. Die Entscheidung für das eine oder andere Antibiotikum mit Fosfomycin in Kombination muss jedoch in Abhängigkeit von den erwarteten Resistenzmustern und dem klinischen Bild des Patienten erfolgen.

Besten Dank an Frau Ing. Waltraud Schmidt für die ausgezeichnete medizinisch-technische Assistenz.

Korrespondierender Autor:

Univ.-Prof. DDr. Apostolos Georgopoulos

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt.für Infektionen und Tropenmedizin

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

E-Mail:apostolos.georgopoulos@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Chinolone 2007 – Ein Update

H. Burgmann

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien



- **Schlüsselwörter**
 - **Zusammenfassung**
 - **Key-words**
 - **Summary**
 - **Einleitung**
 - **Chinolone – Struktur und Wirkweise**
 - **Wirkweise von Chinolonen**
 - **Chinolone – Wirkspektrum**
 - **Chinolone – Resistenzmechanismen**
 - **Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Chinolone**
 - **PK/PD-Werte – Prädiktoren für den Therapieerfolg?**
 - **Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen von Fluorchinolonen**
 - **Kontraindikationen für Chinolone**
 - **Chinolone in der Pädiatrie**
 - **Immunmodulatorische Effekte der Fluorchinolone**
 - **Mögliche Indikationen von neuen Fluorchinolonen**
 - **Zusammenfassung**
 - **Literatur**
-

Schlüsselwörter:

Antiinfektiva, Chinolone, Pharmakodynamik, Resistenz, Nebenwirkungen

Zusammenfassung

Fluorchinolone sind seit vielen Jahren im klinischen Alltag bewährte und zehntausendfach verordnete Antiinfektiva. Zu den großen Vorteilen der Gruppe zählen unter anderem die hervorragenden pharmakokinetischen Eigenschaften, insbesondere die parenteral-orale Äquivalenz oder aber auch das breite Wirkspektrum.

In den letzten Jahren haben sich unter den vielen Substanzen drei Vertreter durchgesetzt, mit denen man eigentlich alle möglichen Chinolon-indikationen abdecken kann: Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin. Durch den unkritischen Umgang mit den Fluorchinolonen in den letzten Jahren sind wir heute mit einer steigenden Fluorchinolone-resistenz von Keimen konfrontiert, die früher ausgezeichnet mit diesen Substanzen therapiert werden konnten (z.B. *E. coli*, Salmonellen). Die Erfahrung der letzten Jahre hat weiter gezeigt, dass die adäquate Dosierung maßgeblich die Effektivität beeinflusst und Unterdosierungen unbedingt vermieden werden müssen.

Key-words:

Antiinfektiva, Quinolones, pharmaco-dynamics, resistance, toxicity

Summary

Quinolones are one of the largest classes of antimicrobials used worldwide. No other class

of antimicrobial agents has grown so rapidly or been developed with such interest by pharmaceutical research companies. Advantages of the quinolones are excellent pharmacological properties and its wide microbiological coverage. Recently three compounds are used in clinical practice: ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin.

In recent years quinolones have been overused in many settings, and this misuse has led to the emergence of resistance to the class (*E. coli*, *Salmonella*, ...).

The challenge to all clinicians is to understand when to prescribe the quinolones, so that appropriate use is maximized. Prudent application of these agents lengthens their clinical use, and it is hoped delays emergence of resistance.

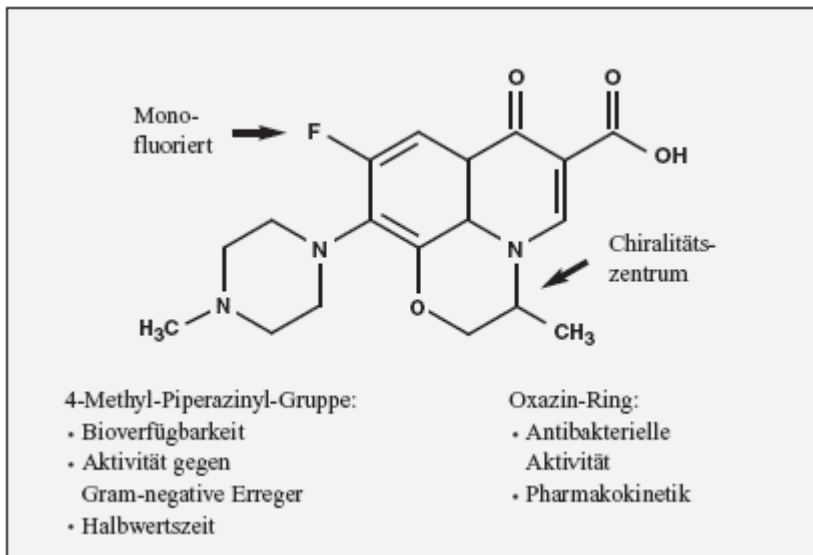
Einleitung

Mit mehr als 800 Millionen Verordnungen weltweit zählen die Chinolone zu den wichtigsten Antiinfektiva-Gruppen. Ursprünglich in den Siebzigern für Harnwegsinfektionen in Verwendung, wurde das Indikationsspektrum der neu entwickelten Chinolone weit verbreitert und betrifft heute fast alle Kompartimente des Körpers. Das Wissen über den Zusammenhang zwischen Struktur und Aktivität führte zu enormen Anstrengungen, neue Substanzen mit einem breiteren Spektrum, höherer intrinsischer Aktivität und einem verbesserten pharmakokinetischen Profil zu synthetisieren. Es wird geschätzt, dass bisher etwa 10.000 Neumoleküle dieser Substanzgruppe generiert wurden. Diese Anstrengungen wurden aber durch das Auftreten von Resistenzen und für einige dieser Moleküle unakzeptablen Nebenwirkungen beeinträchtigt.

Chinolone – Struktur und Wirkweise

Die derzeit verwendeten Chinolone weisen alle die typische Grundstruktur mit einer Ringkette, dem N-Molekül in Position 1, der Carboxylgruppe in Position 3 und einer Carbonylgruppe in Position 4 auf. Der F-Rest in Position 6 trägt wesentlich zur Wirkungsverstärkung der Fluorchinolone bei. Die chemischen Eigenschaften der Seitenkette der unterschiedlichen Substanzen entscheiden über das pharmakologische Profil wie aber auch die Toxizität (Abbildung 1).

Abbildung 1: Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Levofloxacin



1962 als Nebenprodukt der Anti-Malaria-Forschung entdeckt, ist die Nalidixinsäure die Muttersubstanz der Chinolone. Die Verwendung der Nalidixinsäure war aufgrund des schmalen Spektrums, der geringen Serumspiegel und der Toxizität ziemlich begrenzt. Es begann nun eine intensive Suche nach der Struktur-Aktivitäts-Relation mit dem Ziel, die Aktivität des Antiinfektivums zu erhöhen. Viele Chinolonmoleküle wurden patentiert, aber nur einige wenige erreichten die Marktreife. Die derzeit erhältlichen Chinolone werden in 4 Gruppen, hauptsächlich auf Basis ihrer Wirkung, eingeteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der Chinolone

Gruppe	Indikationen	Im Handel	Andere Vertreter
Alte Chinolone	–	–	Nalidixinsäure, Pipemidsäure
FQ-Gruppe 1	Harnwegsinfekte, Diarrhö	Norfloxacin	
FQ-Gruppe 2	auch systemische Infekte	Ciprofloxacin, Ofloxacin	Lomefloxacin, Pefloxacin Enoxacin, Fleroxacin
FQ-Gruppe 3	wie FQ 2 und Atemwegsinfektionen	Levofloxacin	Sparfloxacin, Grepafloxacin
FQ-Gruppe 4	wie FQ 2 und Atemwegsinfektionen	Moxifloxacin	Trovafoxacin, Gatifloxacin

Wirkweise von Chinolonen

Fluoroquinolone wirken über eine Blockierung der bakteriellen DNA-Synthese durch Hemmung der Enzyme DNA-Gyrase und Topoisomerase 4 – beide Enzyme sind für das Bakterienwachstum essenziell. Bei Gram-negativen Bakterien ist das bevorzugte Ziel der Chinolonwirkung die DNA-Gyrase, bei Gram-positiven Erregern die Topoisomerase 4. Neben der Art des Erregers spielt aber auch die Art des Chinolons eine Rolle für die bevorzugte Zielstruktur: Ciprofloxacin wirkt bevorzugt an der Topoisomerase, Moxifloxacin

an der DNA-Gyrase.

Chinolone – Wirkspektrum

Die Chinolone zeichnen sich durch ein breites antibakterielles Wirkspektrum aus (Tabelle 2).

Entsprechend ihres Wirkspektrums werden die Fluorchinolone in 4 Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1).

Tabelle 2: Chinolon-Wirksamkeit im Vergleich

Keim	Durchschnittliche MHK ₉₀ µg/ml		
	Levofloxacin	Moxifloxacin	Ciprofloxacin
Gram-positive Erreger			
<i>S. aureus</i> Methicillin-empfindlich	0,25	0,06	0,5
MRSA	16	4	> 32
CRSA*	8	2	
<i>S. pneumoniae</i>	1 - 3,13	0,12 - 0,25	2
<i>S. pyogenes</i>	1	0,25	2
Gram-negative bzw. atypische Bakterien und Mykobakterien			
<i>Enterobacter</i> spp.	0,5	2	0,5
<i>E. coli</i>	0,25	0,5	0,25
<i>H. influenzae</i>	0,06	0,06	< 0,015
<i>K. pneumoniae</i>	0,5	1	0,5
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,05 - 32	0,25 - 16	0,25 - 128
<i>P. aeruginosae</i>	2	8	0,5
<i>Salmonella</i> spp.	0,03	0,13	0,01
<i>Serratia</i> spp.	2	4	2
<i>Legionella</i> spp.	0,03	0,06	0,06
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,5 - 1	0,125	1
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1	1	2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,5	0,3	1

* CRSA: Ciprofloxacin-resistenter *S. aureus*

Chinolone der Gruppe 1:

Norfloxacin

Das Wirkspektrum von Norfloxacin umfasst im Wesentlichen die *Enterobacteriaceae*. Gegen Gram-positive und „atypische“ Erreger ist es unwirksam.

Fluorchinolone der Gruppe 2:

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin hat eine sehr gute Wirksamkeit gegen Enterobakterien und *Haemophilus influenzae* und eine schwache Wirkung auf Staphylokokken und Pneumokokken sowie auf die Chlamydien, Legionella und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist gut. Zugelassene Indikationen sind unkomplizierte und komplizierte Infektionen durch nachgewiesene oder vermutete empfindliche Erreger der Niere und/oder ableitenden Harnwege, des HNO-Bereichs, der Atemwege (nicht bei Pneumokokken), des Bauchraums, der Genitalorgane, der Knochengelenke, der Haut- und Weichteile und der Sepsis, sowie bei Infektionen oder zur Prophylaxe der neutropenischen Patienten, zur peroralen Therapie von neutropenischem Fieber bei Patienten der Risikogruppe 1 (in Kombination mit Amoxicillin), zur selektiven Darmdekontamination bei immunsuppressiv behandelten Patienten und bei akuten Infektionsschüben zystischer Fibrose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren.

Fluorchinolone der Gruppe 3:

Levofloxacin

Levofloxacin hat eine im Vergleich zu Ciprofloxacin verbesserte intrinsische Aktivität gegen Gram-positive Erreger, wie Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken, sowie die atypischen Erreger Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen Gram-negative Erreger ist vergleichbar, allerdings gegen *Pseudomonas aeruginosa* etwas schwächer. Levofloxacin ist das linksdrehende Enantiomer und damit der wirksame Anteil des Racemats Ofloxacin. Zugelassene Indikationen für das Levofloxacin sind ambulant erworbene Pneumonie, komplizierte Harnwegsinfektionen, Haut- und Weichteilinfektionen. Weiters konnte Levofloxacin auch erfolgreich bei der empirischen Behandlung des neutropenischen Patienten mit Low-risk eingesetzt werden. Derzeit läuft die Studie zur Verwendung von Levofloxacin bei der Hospital-acquired-Pneumonia. Levofloxacin ist oral und parenteral verfügbar.

Fluorchinolone der Gruppe 4:

Moxifloxacin

Moxifloxacin hat ein sehr breites Wirkspektrum gegen zahlreiche aerobe und anaerobe Gram-negative und Gram-positive Erreger, einschließlich der atypischen Erreger. Im Vergleich zu Levofloxacin besitzt es eine verbesserte Aktivität gegen Gram-positive Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken, einschließlich der Pneumokokken, gegen Anaerobier. Gegenüber Pseudomonaden besitzt es keine ausreichende Aktivität. In Alveolarmakrophagen werden überlange Zeit hohe Konzentrationen erreicht. Moxifloxacin ist oral und parenteral verfügbar. Als Einsatzgebiet sind ambulant erworbene Pneumonien aller Schweregrade zugelassen und auch der diabetische Fuß bzw. die schwere Weichteilinfektion.

Chinolone – Resistenzmechanismen

Bakterien können auf zwei prinzipielle Arten gegen Chinolone resistent werden: Reduktion der intrazellulären Wirkstoffkonzentration oder Modifikation des Wirkortes.

Die typische Chinolonresistenz entsteht schrittweise durch **Mutation** der Gene, die die **DNA-Gyrase und Topoisomerase 4** codieren. Durch eine erste Mutation entsteht eine Low-Level-Resistenz, die im Routineantibiogramm nicht zu erkennen ist; gefolgt von einer zweiten Mutation, die dann die phänotypische Resistenz erzeugt. Diese Form der Resistenz ist chromosomal und daher nicht übertragbar, findet sich aber durch klonale Ausbreitung mit zunehmender Häufigkeit. Ein weiterer wichtiger Resistenzmechanismus ist die intrinsische Low-Level-Resistenz durch **verminderte Membranpermeabilität**. Durch Herabregulation von Porinen verschlechtert sich die Diffusion von Chinolonen durch die Membran.

Die Abregulation der intrinsischen **MDR-Effluxpumpen** erniedrigt die intrazellulären Konzentrationen von Chinolonen und anderen Antibiotika und verursacht ebenfalls eine Low-Level-Resistenz – damit scheinen die Erreger vor niedrigen Chinolonspiegeln geschützt zu sein. Suboptimale Wirkspiegel gelten daher auch als wesentlicher Risikofaktor für Resistenzinduktion. Durch weitere Mutationsschritte entsteht dann das Vollbild der resistenten Erreger. Da diese Effluxpumpen eine Reihe von Substanzen aus der Zelle entfernen, werden dadurch auch Co-Resistenzen gegen andere antiinfektive Wirkstoffgruppen begünstigt.

Quantitativ betrachtet haben Topoisomerasen-Mutationen und Efflux die größten Auswirkungen auf die MHK.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Chinolone

Alle Fluorchinolone verteilen sich extra- und intrazellulär, deshalb haben sie im Vergleich zu den Betalaktamen ein hohes relatives Verteilungsvolumen (1-4 l/kg) und zeigen eine sehr gute Gewebegängigkeit. Die Proteinbindung der verfügbaren parenteralen Vertreter liegt in der Regel unter 40%. Levofloxacin wird ausschließlich renal eliminiert, Ciprofloxacin wird neben der renalen Ausscheidung auch hepatisch und intestinal ausgeschieden. Moxifloxacin wird praktisch ausschließlich durch Konjugationsreaktion eliminiert (Tabelle 3).

Die meisten Chinolone haben eine exzellente Bioverfügbarkeit, die sie ideal für die Behandlung ambulanter Patienten und für die antimikrobielle Switch-Therapie von intravenös auf per oral machen. Sie sind auch charakterisiert durch eine exzellente Penetration in die meisten Gewebe und Körperflüssigkeiten (Tabelle 4).

Frühe Studien zeigten, dass Chinolone, ähnlich wie die Aminoglykoside, hauptsächlich konzentrationsabhängig wirken und einen doch beträchtlichen postantibiotischen Effekt aufweisen. Untersuchungen zeigen, dass eine C_{max}/MHK -Rate von größer 10 erreicht werden sollte. Wichtiger scheint allerdings die Substanzmenge im Verhältnis zur MHK zu sein (AUC_{24}/MHK). Die Chinolone waren die erste antiinfektive Substanzgruppe, bei der diese pharmakodynamische Kalkulation zur Dosisfindung für die Praxis eingesetzt wurde.

Tabelle 3: Pharmakokinetik einzelner Fluorchinolone

Parameter	Levofloxacin	Moxifloxacin	Ciprofloxacin
Einzelosis (ED) in mg	500	400	500
Bioverfügbarkeit bei p.o.-Gabe	95 - 100%	85 - 90%	60 - 80%
C _{max} nach ED µg/ml	5,7 - 6,2	3,1 - 4,3	2,4 - 2,8
AUC _{24 Std.} nach ED mg/h/L	40 - 48	27 - 35	10 - 24
Plasmaproteinbindung	25%	45%	30%
Halbwertszeit Std.	7	13	3 - 4
Renale Elimination	90%	20%	30 - 60%
Halbwertszeit bei Anurie Std.	35	15	8
Ausscheidung im Stuhl	5%	45%	30%

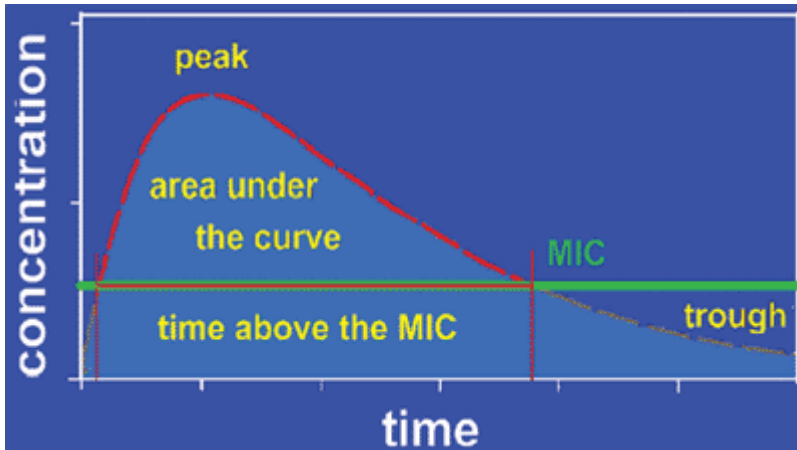
Tabelle 4: Gewebe mit hohem Chinolonspiegel

Gewebe	Mehrfaches des Blutspiegels
Lunge	1,6 - 6
Galle	2 - 20
Faeces	100 - 1000
Prostata	0,9 - 2,3
Makrophagen, Neutrophile	2 - > 100
Harn	> 50

PK/PD-Werte – Prädiktoren für den Therapieerfolg?

Die Korrelation zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (Empfindlichkeit des Erregers gegenüber dem Antibiotikum) kann zur Vorhersage des voraussichtlichen Therapieerfolgs herangezogen werden. PK/PD-Werte geben außerdem Hinweise zur Prävention von Mutation und Resistenzen und können zur Optimierung der Dosierung beitragen. In der Praxis haben sich vor allem folgende 3 PK/PD-Indizes bewährt (Abbildung 2).

Abbildung 2: Pharmakokinetische Indizes



Zeit oberhalb der MHK (bei zeitabhängig wirkenden Antibiotika): die Zeitspanne (t in % des Dosierungsintervalles), in der die Konzentration des Antibiotikums über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des ursächlichen Erregers liegt.

C_{max}/MHK (bei konzentrationsabhängig wirkenden Antibiotika): das Verhältnis der Antibiotikum-Spitzenkonzentration zur MHK des Erregers.

$AUC/MHK (=AUIC)$ (bei konzentrationsabhängig wirkenden Antibiotika): das Verhältnis aus der Fläche unter der 24-Stunden-Konzentrationszeitkurve (AUC 24) des Antibiotikums und der MHK des ursächlichen Erregers.

Zeitabhängig wirken z. B. Betalaktame und Makrolide. Dagegen ist für Aminoglykoside und Fluorchinolone die Konzentration des Antibiotikums entscheidend. Als bester Prädiktor für einen Therapieerfolg *in vivo* gilt bei Fluorchinolonen das Verhältnis von AUC und MHK (AUIC). Ausreichend hohe AUIC-Werte verringern zugleich das Risiko, dass unter Therapie resistente Mutanten selektioniert werden. Allerdings gilt auch für die Korrelation zwischen AUIC und Resistenzentwicklung, dass die Grenzwerte nicht verallgemeinert werden können, sondern für einzelne Erreger unterschiedlich sind.

Generell hat sich die Tagesdosis der Fluorchinolone in den letzten Jahren deutlich erhöht. Wurde Ofloxacin noch mit 2x50 mg/Tag verabreicht, so liegt heute die Tagesdosis von Levofloxacin (antimikrobiell aktiver Teil von Ofloxacin) bei 1-2x500 mg (würde in etwa 1.000-2.000 mg Ofloxacin entsprechen) (Tabelle 5). Einschränkend muss man aber sagen, dass viele dieser pharmakokinetischen Überlegungen im Wesentlichen auf mathematischen Modellrechnungen beruhen und die experimentellen Daten bisher meist nicht klinisch belegt wurden.

Tabelle 5: Tagesdosierungen für Chinolone

Tagesdosierungen für orale Chinolone			
Norfloxacin		0,8 g in 2 ED	
Ciprofloxacin		0,25 bis 1,5 g in 2 ED	
Levofloxacin		0,25 bis 0,5 (1 g) in 1 bis 2 ED	
Moxifloxacin		0,4 g in 1 ED	
Tagesdosis von parenteral verabreichten Chinolonen bei normaler Nierenfunktion, Hämodialyse (CHD) und kontinuierlicher veno-venöser Hämo­filtration (CVVHF)			
	Normal	CHD	CVVHF
Ciprofloxacin	2 - 3 x 400 mg	2 x 100 mg	3 x 400 mg
Levofloxacin	1 - 2 x 500 mg	1 x 125 mg	1 x 1000 mg
Moxifloxacin	1 x 400 mg	1 x 400 mg	1 x 400 mg

Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen von Fluorchinolonen

Die Verwendung von Chinolonen wird durch eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen (4-10%) limitiert, die zumeist mild sind, manche können aber auch sehr schwer verlaufen und haben die Rücknahme einzelner Präparate vom Markt hervorgerufen. Es gibt Effekte, die alle Moleküle dieser Klasse betreffen, wenn auch mit unterschiedlicher Frequenz, z. B. gastrointestinale Nebenwirkungen oder Arthralgien. Eine Reihe von Chinolonen, unter anderem Temafloxacin, Grepafloxacin, Sparfloxacin und Trovafloxacin mussten wegen zwar seltenen, aber unakzeptablen Nebenwirkungen vom Markt genommen werden (Tabelle 6).

Zu den folgenschwersten Komplikationen mancher Fluorchinolone gehören sicher die Verlängerungen der QT-Dauer und konsekutiver Arrhythmien und Todesfälle. So darf Moxifloxacin laut Produktmonografie nicht mehr bei kongenitalem oder bei bekanntem Long-QT-Syndrom, Elektrolytstörung, insbesondere Hypokaliämie, klinisch relevanter Bradykardie, klinisch relevanter Herzinsuffizienz mit reduzierter Linksventrikelfunktion oder anamnestischen Arrhythmien verabreicht werden. Auch für Gatifloxacin gibt es Berichte über Todesfälle und Grepafloxacin wurde wegen vermehrter Arrhythmien vom Markt genommen.

Tabelle 6: Nebenwirkungen von Chinolonen

Bekannte Nebenwirkungen von Chinolonen			
Kardiovaskulär	Hypotension, Tachykardie, QTc-Verlängerung		
ZNS	Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Tremor, Anfälle, Stimmungsschwankungen		
Dermatologie	Ausschlag, Pruritus, Photosensitivität, Urticaria		
Gastrointestinal	Diarrhö, epigastrische Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen		
Leber	Transiente Erhöhung der Transaminasen, Hepatitis, Leberversagen		
Muskuloskeletal	Arthropathie, Tendinitis, Sehnenruptur		
Niere	Azotämie, Hämaturie, Kristallurie, interstitielle Nephritis, Nephropathie, Nierenversagen		
Andere	Drug-Fever, Schüttelfrost, Serumkrankheit-ähnliche Reaktion, Anaphylaxie, Bronchospasmus, Vaskulitis		
Schwere Nebenwirkungen von Chinolonen, die zur Limitation des Einsatzes bzw. zur Rücknahme einzelner Substanzen geführt haben			
Nebenwirkung	Chinolon	Häufigkeit	Risikopopulation
Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen)	Fleroxacin, Sparfloxacin, Grepafloxacin	10%	
	Andere	2 - 8%	
Hautreaktion/Phototoxizität	Sparfloxacin ^a Fleroxacin ^a Lomefloxacin ^a	> 10%	
Hautreaktion/Ausschlag	Clinafloxacin ^a	4%	
	Gemifloxacin	2,8%	Junge Frauen
Chondrotoxizität	Pefloxacin ^a	14%	Kinder, Schwangere
	Andere	1,5% bei Kindern (Cipro)	
Tendinitis	Pefloxacin ^a	2,7%	Ältere, vor allem bei gleichzeitiger Cortisontherapie
	> Levofloxacin > Ciprofloxacin	0,4%	Sportler im Training, Cortison
	> andere		
Leichte ZNS-Effekte	Trovafloxacin	2 - 11% Schwindel	Ältere

Tabelle 6 Fortsetzung: Nebenwirkungen von Chinolonen

Nebenwirkung	Chinolon	Häufigkeit	Risikopopulation
Schwere ZNS-Effekte	Levofloxacin	0,026% Konfusion, Mentale Veränderungen	Co-Administration von NSAR oder CYP450-Inhibitoren
	Fleroxacin ^a	8% Schlaflosigkeit	
Kardiovaskuläre Effekte	Sparfloxacin ^a (9 - 28 ms)	2,9%	Weibliches Geschlecht
	Grepafloxacin ^a (10 ms)		Co-Administration anderer Substanzen, die QT verlängern
	Moxifloxacin (6 ms)		
	Levofloxacin (3 ms)		
	Gatifloxacin (2,9 ms)		
Leichte Leberschädigung	Grepafloxacin	12 - 16% Transaminasenerhöhung	
	Andere	< 3%	
Schwere Leberschädigung	Trovafloxacin ^a	0,0006%	Behandlungsdauer > 14 Tage
Hypoglykämien	Clinafloxacin ^a Gatifloxacin Levofloxacin		Co-Administration anderer glukosesenkender Medikamente
Hämatotoxizität	Temafoxacin ^a	0,02% Hämolyse, Thrombozytopenie, Nierenversagen	
CYP450-Hemmung	Enoxacin ^a , Clinafloxacin ^a > Ciprofloxacin> Lomefloxacin, Ofloxacin> Levofloxacin Sparfloxacin Gatifloxacin Moxifloxacin		
^a = Nebenwirkung führte zu eingeschränkter Verwendung oder aber zur Rücknahme der Substanz vom Markt			

Kontraindikationen für Chinolone

In folgenden Situationen ist eine Fluorchinolongabe kontraindiziert oder nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung möglich: Überempfindlichkeit gegen Chinolone

- Schwangerschaft und Stillperiode
- Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr
- verlängerte QT-Dauer bei manchen Chinolonen
- Patient mit zerebralen Anfallsleiden
- anamnestische Chinolon-Tendinitis
- Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel bei manchen Chinolonen

Alle Chinolone sind wegen der an jungen Hunden beobachteten Arthropathien in der Schwangerschaft und Stillperiode kontraindiziert. Für die Schwangerschaft gilt die FDI-Kategorie C, d. h., dass eine Gabe nur bei fehlender Alternative und unter Risikoabwägung erlaubt ist. Studien an Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft unwissentlich mit Chinolonen therapiert wurden, ergaben bisher keinen Hinweis auf Teratogenität bei Menschen. Ist die Gabe bei Stillenden notwendig, ist das Abstillen zu empfehlen.

Chinolone in der Pädiatrie

Chinolone gelten bei Kindern und Jugendlichen vor dem 18. Lebensjahr wegen der bereits erwähnten Knorpelschäden bei jungen Hunden als kontraindiziert. Im Gegensatz zu diesen tierexperimentellen Ergebnissen wurden bislang bleibende Knorpel- oder Gelenkschäden im klinischen Einsatz in der Pädiatrie nicht beobachtet. Die in Entwicklung befindlichen Desfluorchinolone dürften frei sein von möglicher Knorpeltoxizität.

Obwohl es anzunehmen ist, dass in den nächsten Jahren auch in der Behandlung von Infektionen bei Kindern Chinolone in einzelnen Indikationen zugelassen werden, muss heute noch bei Patienten unter 18 Jahren der potenzielle Nutzen gegenüber den möglichen Risiken abgewogen werden.

Die Verwendung von Fluorchinolonen kann unter folgenden Umständen in Erwägung gezogen werden:

1. Infektion mit MDR-Pathogen, bei dem es keine sichere oder effektive Alternative gibt.
2. Parenterale Therapie ist nicht möglich und keine andere orale Therapie ist verfügbar.

Die Aufklärung sollte wie unter den Bedingungen der klinischen Prüfung geschehen, das heißt, es muss eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern und in der Regel ab dem 14. Lj. auch des Patienten eingeholt werden. Ciprofloxacin sollte bevorzugt werden, da es am besten dokumentiert ist und eine Saftzubereitung zur Verfügung steht. Die Applikation sollte auf folgende spezielle Indikationen limitiert sein:

- Harnwegsinfekte durch *Pseudomonas aeruginosa* oder andere multiresistente, Gram-negative Erreger (z. B. *Enterobacter spp.*)
- Chronische suppurative Otitis media oder maligne Otitis externa
- Chronische Osteomyelitis
- Exazerbation einer zystischen Fibrose
- Enterobakter-Meningitis, Gram-negative Meningitis beim Neugeborenen
- Langzeittherapie bei Infektionen durch Gram-negative Erreger ohne therapeutische Alternative
- Schwere Salmonellen-, Shigellenenteritis
- Prophylaxe systemischer Meningokokken-Infektionen
- Postexpositionelle Prophylaxe bei *Bacillus anthracis*

Immunmodulatorische Effekte der Fluorchinolone

Untersuchungen der letzten Jahre zeigten, dass Fluorchinolone sowohl auf die zelluläre als auch die humorale Immunität wirken. Generell benötigen sie für diese

immunmodulatorischen Effekte aber ein Co-Stimulans. Sie verursachen einerseits eine Downregulation von proinflammatorischen Zytokinen, andererseits eine Upregulation der Hämatopoese. Diese immunmodulatorischen Effekte findet man vor allem bei Fluorchinolonen mit einem Cyclopropylanteil am N1., also Ciprofloxacin oder Moxifloxacin. Die klinische Auswirkung dieser Immunmodulation ist allerdings nicht klar.

Mögliche Indikationen von neuen Fluorchinolonen

Aufgrund ihres breiten Wirkspektrums und der doch guten Verträglichkeit werden Chinolone häufig im klinischen Alltag verwendet (Tabelle 7).

Allerdings werden Chinolone leider oft unkritisch eingesetzt. In der folgenden Tabelle sollen nun Pro und Kontra für den klinischen Einsatz von Chinolonen diskutiert werden (Tabelle 8).

In der oralen Infekttherapie spricht die im Vergleich zu den Betalaktamen sehr gute Bioverfügbarkeit oft für den Einsatz von Fluorchinolonen (Tabelle 9).

Gerade im ambulanten Bereich haben sich durch den manchmal zu unkritischen Einsatz der Chinolone in den letzten Jahren Resistenzprobleme ergeben (z. B. Chinolon-resistenter *E. coli*).

In der Behandlung schwerer nosokomialer Infekte (Sepsis, Beatmungspneumonie) werden heute allgemein Chinolon-Betalaktam-Kombinationen empfohlen. Auch wenn die Evidenz dafür mittels randomisierter Studien nicht gesichert ist, spricht der Umstand, dass lebensbedrohliche Infekte rascher und kompetent therapiert werden müssen, um die Infektsterblichkeit zu senken, doch für eine Kombinationstherapie. Selbst bei kritisch Kranken ist die gute orale Resorption beispielsweise von Levofloxacin belegt. In einer pharmakologischen Studie konnte bei 10 Patienten an einer Intensivstation problemlos eine IV per oral switch durchgeführt werden und die errechnete Bioverfügbarkeit betrug 95%. Voraussetzung dafür ist natürlich das Fehlen gastrointestinaler Störungen.

Tabelle 7: Mögliche Indikationen für neue Chinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin) (mod. nach den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie)

Infektionen der Atemwege	<ul style="list-style-type: none"> - Akute Sinusitis, mit orbitalen Komplikationen - Chronische Sinusitis (Moxifloxacin) - Chronische Otitis media (Cipro) - Otitis externa, Mastoiditis - Akute Exazerbation bei chronischer Bronchitis - Pneumonie im ambulanten Bereich - Legionellenpneumonie - Lungenabszess - Pleuraempyem
Infektionen des Urogenitaltraktes	<ul style="list-style-type: none"> - Zystitis und Pyelonephritis - Prostatitis, Epididymitis - Endometritis - STD
Infektionen der Haut und Weichteile	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetisches Fußsyndrom - Infizierte Druckgeschwüre - Bissverletzungen
Intraabdominelle Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> - Bakterielle Durchfallerkrankungen - Cholangitis, Cholezystitis - Divertikulitis
Nosokomiale Infekte durch Chinolon-empfindliche Erreger	<ul style="list-style-type: none"> - Nosokomiale Pneumonie, Beatmungspneumonie - Sekundäre, tertiäre Peritonitis - Komplizierte Harnwegsinfekte - Postoperative Gram-negative Meningitis - Osteomyelitis, infizierte Implantate - Sepsis (in Kombination)
Andere Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> - Selektive Darmkontamination in der Onkologie - Perioperative Prophylaxe bei Penicillin- und Cephalosporinallergie, in der Urologie Meningokokken-Expositionsprophylaxe - Infektionen durch multi-drug-resistente Mykobakterien oder Nicht-tuberkulose Mykobakterien - „atypische“ Infekte wie Q-Fieber, Rickettsiosen, Psittakose, Brucellose

Tabelle 8: Klinische Verwendung von Fluorochinolonen: Pro und Kontra

Indikation	Pro	Kontra
Allgemein	<ul style="list-style-type: none"> - PK/PD-Profil - Einmal/Tag Gabe 	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht für Kinder empfohlen, - Stillperiode und Schwangerschaft - Sorgfältige Verwendung bei Älteren wegen erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen - Cave Resistenzentwicklung!!!
CAP	<ul style="list-style-type: none"> - Früher switch zu oraler Therapie - Alle intrazellulären Erreger im Spektrum 	<ul style="list-style-type: none"> - Häufigster Erreger ist <i>S. pneumoniae</i>, der in Österreich noch gut auf Amoxicillin anspricht – d.h. Verwendung von Chinolonen nur in Ausnahmefällen
Cystische Fibrose	<ul style="list-style-type: none"> - Orale Verabreichung 	<ul style="list-style-type: none"> - Gelenkskomplikationen vermehrt bei diesen Patienten
ICU	<ul style="list-style-type: none"> - Hohe Wirksamkeit gegen Gram-negative Erreger - Verminderte Assoziation mit <i>C. difficile</i>-Colitis 	<ul style="list-style-type: none"> - Steigende Resistenz bei nosokomialen Keimen
Haut- und Weichteilinfektion	<ul style="list-style-type: none"> - Konzentration in Haut und Blisterflüssigkeit äquivalent zu Serumkonzentration - Wirkspektrum (Gram-positiv und -negativ) hilfreich bei polymikrobiellen Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> - Zu breit für unkomplizierte Infektionen - Steigende Resistenz von <i>S. aureus</i>
Abdominelle Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> - Adäquate Penetration 	<ul style="list-style-type: none"> - Schlechte Wirksamkeit bei Anaerobiern
Intestinale Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> - Gute Resorption – auch bei Durchfall - Hohe Konzentration im Stuhl 	<ul style="list-style-type: none"> - Hohe Resistenz bei <i>Campylobacter</i> und steigende Resistenz bei <i>Salmonella</i> - Sehr eingeschränkte Verwendungsmöglichkeit bei Kindern
Harnwegsinfektionen	<ul style="list-style-type: none"> - Hohe Konzentration in den Harnwegen - Leichter Switch zu oraler Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Steigende Resistenz (z.B. <i>E. coli</i> !!!) - Gefahr von Relaps
Meningitis	<ul style="list-style-type: none"> - Einmaldosis zur Prophylaxe - Penetration in den Liquor 	<ul style="list-style-type: none"> - Geringere Konzentration als im Serum bei nicht-entzündeten Meningen - Verwendung nur bei Gram-negativen Bakterien - Restriktive Verwendung bei Kindern

Tabelle 9: Vergleich der % oralen Resorption unter optimalen Bedingungen

Substanzgruppe	Substanz	Resorption
Penicilline	Penicillin V	50%
	Amoxicillin	75%
Cephalosporine	Cefalexin	>90%
	Cefuroxim Axetil	50%
	Cefixim	30%
	Cefpodoxim Proxetil	45%
Chinolone	Ciprofloxacin	70%
	Levofloxacin	100%
	Moxifloxacin	90%
Makrolide, Lincosamide	Azithromycin	30%
	Clarithromycin	50%
	Clindamycin	90%
	Telithromycin	60%

Zusammenfassung

Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts wurden die Fluorchinolone mit Fanfaren als Antwort auf zunehmende Infektionen mit Gram-negativen Bakterien begrüßt.

Durch Molekülmodifikationen versuchte man die Wirksamkeit dieser Substanzgruppe zu optimieren, oftmals leider auf Kosten der Verträglichkeit. So erreichten zahlreiche Chinolone nicht die Marktreife und einige mussten nach der Zulassung aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen wieder zurückgenommen werden. Bei den derzeit in Österreich verfügbaren Substanzen handelt es sich um sehr effektive Antiinfektiva mit breitem Wirkspektrum. Die inadäquate und zahlreiche Anwendung hat in den letzten Jahren allerdings zunehmende Resistenzraten auch bei früher hoch sensiblen Keimen wie *E. coli* hervorgerufen. Bei Fortbestehen dieses Trends könnte die klinische Wertigkeit dieser heute sehr potenten Substanzen bald deutlich eingeschränkt sein.

Es liegt am gezielten Einsatz der Chinolone – nicht zuletzt im niedergelassenem Bereich – die Resistenzrate möglichst niedrig zu halten.

Literatur

Van Bambeke F., Michot J.M., Van Eldere J.: „Quinolones in 2005: An update.“ *Clin.Microbiol. Infect.* 11 (2005) 256-280.

.O'Donnell J.A., Gelone S.P.: „The newer fluoroquinolones.“ *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 18(2004) 691-716.

Domagala J.M., Hagen S.E.: „Structure-activity relationships of the quinolone antibacterials in the new millenium: somethings change and some do not.“ In: Hooper D.C., Rubinstein E., eds.: „Quinolone antimicrobial agents.“ Washington, DC:ASM Press (2003) 3-18.

Andersson M.I., MacGowan A.P.: „Development of the quinolones.“ *J. Antimicrob.Chemother.* 51 (supp. I1) (2003) 1-11.

Leshner G.Y., Froelich E.J., Gruett M.D.: „1,8-naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents.“ J. Med.Pharm. Chem. 91 (1962) 1063-1065.

Sprandel K.A., Rodvold K.A.: „Safety and tolerability of fluoroquinolones.“ Clin. Cornerstone Supple 3 (2003) 29-236.

Sanders C.C.: „Mechanisms responsible for cross-resistance and dichotomous resistance among the quinolones.“ Clin. Infect. Dis. 32 Supple (2001) 1-8.

Ambrose P.G., Bhavnani S.M., Owens R.C.: „Clinical pharmacodynamics of quinolones.“ Infect. Dis. Clin. N. Am. 17 (2003) 529-543.

Emami S., Shafiee A., Foroumadi A.: „Structural features of new quinolones and relationship to antibacterial activity against Gram-positive bacteria.“ Mini Rev. Med.Chem. 6 (2006) 375-86.

Dalhoff A.: „Immunomodulatory Activities of Fluoroquinolones.“ Infection Supple 2 (2005) 55-70.

Committee on Infectiuos Diseases: „The use of systemic fluoroquinolones.“ Pediatrics 118 (2006) 1287-1292.

Jumbe N.L., Louie A., Miller M.H., et al.: „Quinolone efflux pumps play a central role in emergence of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*.“ Antimicrob. Agents Chemother. 50 (2006) 310-317.

Hutschala D., Skhirtladze K., ZuckermannA., et al.: „*In vivo* measurement of levofloxacin penetration into lung tissue after cardiac surgery.“ Antimicrob. Agents Chemother. 49, 5107-11.

Anschrift des Verfassers:

a. Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann
Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt.für Infektionen und Tropenmedizin
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-Mail:heinz.burgmann@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)

Chinolone in der Veterinärmedizin

O. Robak, W. Graninger

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt. für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien



- [Schlüsselwörter](#)
- [Zusammenfassung](#)
- [Key-words](#)
- [Summary](#)
- [Einleitung](#)
- [Danofloxacin](#)
- [Difloxacin](#)
- [Enrofloxacin](#)
- [Marbofloxacin](#)
- [Orbifloxacin](#)
- [Sarafloxacin](#)
- [Oxolinsäure](#)
- [Diskussion](#)
- [Literatur](#)

Schlüsselwörter:

Chinolone, Veterinärmedizin

Zusammenfassung

In der Veterinärmedizin werden zunehmend Antibiotika verwendet. Gleichzeitig treten Resistenzen gegen verschiedene Klassen von Antibiotika auf. Chinolone sind bakterizide antimikrobielle Wirkstoffe, die die bakterielle Gyrase bei Gram-positiven und Gram-negativen Erregern hemmen. Die häufigsten Gyrasehemmer sind Fluorchinolone wie Danofloxacin, Difloxacin, Enrofloxacin, Marbofloxacin, Orbifloxacin und Sarafloxacin. Der exzessive Gebrauch in Prophylaxe und Therapie hat zu einem starken Anstieg resistenter Erreger geführt. Eine Prophylaxe mit Chinolonen sollte vermieden werden. Eine falsche Verwendung wird zu resistenten Erregern führen, wie das heute schon bei *Campylobacter*, *E. coli* und *Salmonellen* der Fall ist.

Key-words:

Quinolones, veterinary medicine

Summary

The use of antibiotics in veterinary medicine has increased over the past few years. Simultaneously, more and more organisms have gained resistance against different subgroups of antimicrobial substances. Quinolones are antimicrobials with a strong bactericidal effect and are often used in veterinary medicine. Common fluoroquinolones in veterinary medicine are danofloxacin, difloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, orbifloxacin, and sarafloxacin. Excessive use of these substances, not only as therapeutic agent but also as prophylaxis, caused a strong increase of infections with bacterial strains resistant against fluoroquinolones. Aquaculture often used antibiotics. The use of antimicrobial substances should be appropriate regarding dosage, pharmaceutical form and duration. Quinolones should not be used as prophylaxis. Otherwise resistant species will soon

become a problem even in human medicine with bacteria that cannot be treated with quinolones, like *Campylobacter spp.*, *E. coli* and *Salmonella spp.*

Einleitung

Der Gebrauch von antimikrobiell wirksamen Substanzen in der Veterinärmedizin ist in den letzten Jahren stark angestiegen. Aufgrund ihrer bakteriziden Aktivität sind Chinolone weit verbreitet zur Bekämpfung von Infektionen durch sowohl Gram-positive als auch Gram-negative Erreger.

Chinolone interagieren mit der DNA-Gyrase (entspricht der Topoisomerase II der Eukaryonten) sowie in geringerem Ausmaß mit der Topoisomerase IV, die beide nur bei Bakterien vorkommen. Die DNA-Gyrase ist für das Super-Coiling verantwortlich und fügt geschnittene DNA-Stränge wieder zusammen. Dieser Effekt wird durch Gyrase-Hemmer wirkungsvoll unterbunden. Außerdem können Chinolone gut durch die Blut-Hirn-Schranke diffundieren und eignen sich somit auch zur Behandlung von z.B. intrazerebralen Abszessen. Gyrase-Hemmer können verschiedenen chemischen Gruppen angehören:

- Chinolone (inkl. Fluorchinolone)
- Cinnoline
- Naphthyridine
- Pyridopyrimidine

Die wichtigsten Vertreter sind die Chinolone, deren erster Vertreter die Nalidixinsäure war. Ausgehend davon wurde eine Vielzahl von Substanzen entwickelt, die sowohl in der Veterinärmedizin als auch in der Humanmedizin Bedeutung haben. Hier soll speziell auf die Substanzen eingegangen werden, die in der Veterinärmedizin verwendet werden.

Danofloxacin

Danofloxacin (Advocin®, Advocid®) ist durch seine große therapeutische Breite geeignet für eine Vielzahl von Keimen. Es ist ein Fluorchinolon der 3. Generation mit bakterizider Wirkung, welches sowohl oral als auch parenteral verwendet werden kann. Der Wirkeintritt ist relativ schnell, die Verteilungshalbwertszeit bei i.v.-Gabe beträgt 11-17 Min. Es weist bei subkutaner und intramuskulärer Verabreichung eine vergleichbare Wirkung auf wie nach einer i.v. Applikation. Bei per-os-Gabe werden 80-90% resorbiert. Danofloxacin wird bis zu 40% über die Niere ausgeschieden, der Rest über die Galle. Es wird vor allem bei Infektionen der Atemwege eingesetzt. Bei Schweinen und Rindern wirkt es gegen Infektionen mit *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Actinobacillus pyogenes* und *Mycoplasma*, weiters gegen Infektionen des Gastrointestinaltrakts mit *Salmonella typhimurium*. Die Dosis beträgt bei i.m.-Gabe 1-5 mg/kg KG über 3-5 Tage. Bei Geflügel verwendet man es gegen Gastroenteritiden mit *E. coli*, *Mycoplasma gallisepticum* und *Pasteurella multocida*. Hier beträgt die orale Dosierung 3-6 mg/kg Lebendgewicht über 3 Tage.

Difloxacin

Difloxacin (Dicural®, Vetequinon®) ist wirksam gegen Gram-negative, jedoch auch gegen

einige Gram-positive Bakterien, Kokken und Mycoplasmen. Gegen Anaerobier ist es nicht oder nur schwach wirksam. Als Fluorchinolon ist seine bakterizide Wirkung dosisabhängig. Es hat eine gute enterale Bioverfügbarkeit und eignet sich somit zur bevorzugten p.o.-Gabe. Ein schmackhafter Überzug bewirkt eine gute Akzeptanz bei Hunden. Difloxacin sollte nicht gleichzeitig mit Antazida oder NSAR verwendet werden. Es wird mit einer Eliminationshalbwertszeit von ~6Std. bevorzugt (~90%) über die Niere ausgeschieden. Es erreicht daher im Urin hohe Konzentrationen. Bei wiederholter Gabe kann es aufgrund der langen Halbwertszeit zur Akkumulation kommen. Aufgrund seiner Pharmakokinetik wird es vor allem bei Harnwegsinfekten (*E. coli*, *Staphylokokken* und *Proteus*) eingesetzt. Ausserdem kann es bei Infektionen im Bereich des Atemtrakts sowie Weichteilinfektionen (*Staph. intermedius*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, weiters *Pseudomonas spp.*) verwendet werden. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 5 mg/kg KG, die Behandlung sollte einmal täglich über mind. 5 bis max. 10 Tage fortgeführt werden.

Enrofloxacin

Enrofloxacin (Baytril®) ist das am weitesten verbreitete Chinolon in der Veterinärmedizin und wird am häufigsten verwendet. Es ist ein Fluorchinolon der 2. Generation, das ausschließlich in der Veterinärmedizin Verwendung findet. Die verbreitetsten pathogenen Keime haben MHK-Werte (minimale Hemm-Konzentration) zwischen 0,01-2 µg/ml. Neben Enrofloxacin ist auch sein Metabolit Ciprofloxacin, welcher in der Humanmedizin große Bedeutung hat, bakterizid wirksam. Die orale Bioverfügbarkeit ist stark variabel von Art zu Art. Es penetriert gut in die Gewebe und reichert sich in Galle, Leber, Niere, Lunge und den Fortpflanzungsorganen an. Neben einer p.o.-Gabe kann Enrofloxacin auch i.v. und i.m. verabreicht werden. Es wird über die Leber und die Nieren ausgeschieden, bei einer beeinträchtigten Nierenfunktion sollte daher auch eine verlängerte Wirkdauer beachtet werden und die Gabe wenn möglich vermieden werden. Die Halbwertszeit für Enrofloxacin beträgt ca. 2-7 Stunden. Die Standarddosis liegt bei 5 mg/kgKG für 3-5 Tage, bei schweren Infektionen (Sepsis) und für spezielle Indikationen (orthopädische Infektionen) bis zu 15 mg/kg KG für bis zu 10 Tage. Als Hauptindikation gelten Infektionen im Urogenital- sowie Gastrointestinaltrakt, weiters systemische und Gelenksinfektionen.

Marbofloxacin

Marbofloxacin (Marbocyl®, Zenequin®) wirkt gegen Gram-positive und Gram-negative Keime, jedoch vor allem gegen *Enterobacteriaceae*, *Pasteurella*, *Pseudomonas* und Staphylokokken. Die höchsten Spiegel findet man in Lunge, Leber und Niere. Es wird über die Niere und den Kot ausgeschieden, davon bis zu 40% unverändert. Die Halbwertszeit im Plasma ist mit 9,5 Std. bei Marbofloxacin größer als bei Enrofloxacin oder Difloxacin. Daher ist auch die Gefahr der Akkumulation größer und sollte entsprechend bei Niereninsuffizienz beachtet werden. Die empfohlene Dosierung für Vögel liegt bei 10 mg/kg KG pro Tag, bei Schweinen und Rindern bei 2 mg/kg KG pro Tag. Neben der s.c.- sowie i.v.-Gabe bietet sich die per-os-Gabe an, die orale Bioverfügbarkeit liegt bei annähernd 90%. Indiziert ist Marbofloxacin bei Infektionen des Respirationstrakts (*Pasteurella multocida*, *P. haemolytica* und *Mycoplasma bovis*) sowie bei der akuten Mastitis (*E. coli*) bei Rind und Kalb. Beim Schwein eignet es sich zur Anwendung beim Milchfieber sowie ebenfalls bei Atemwegsinfektionen (*Actinobacillus pleuro-pneumoniae*, *Pasteurella multocida* und *M. hypopneumoniae*).

Orbifloxacin

Orbifloxacin (Orbax®, Victas®) ist ein Fluorchinolon-Präparat, welches speziell für die Bedürfnisse der Veterinärmedizin entwickelt wurde. Auch sein Wirkungsspektrum umfasst Gram-positive und Gram-negative Erreger und wirkt nur schwach gegen Anaerobier. Es sind Resistenzen bei *Pseudomonas*- sowie bei vielen *Enterococcus*-Stämmen aufgetreten. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei annähernd 100%, nach 45 Minuten ist die komplette Dosis resorbiert. Dies sollte daher auch die bevorzugte Gabe sein. Orbifloxacin wird zu 50% unverändert über die Nieren ausgeschieden. Wie die meisten Chinolone wird Orbifloxacin bei Infektionen des Respirations-, des Urogenitaltraktes und bei Hauterkrankungen (v. a. bei Hund und Katze) verwendet. Die orale Dosis liegt bei 2,5-7,5 mg/kgKG täglich für Hunde und Katzen, bei Pferden sollten 5 mg/kg KG verwendet werden. Schweine erhalten i.m. 5 mg/kg KG.

Sarafloxacin

Sarafloxacin (Floxasol®, Saraflox®, Sarafin®) ist ein ebenfalls antimikrobiell wirksamer Metabolit von Difloxacin (Dicural®, Vetequinon®). Es wirkt vor allem gegen *Aeromonas salmonicida*, *Vibrio salmonicida*, *Vibrio anguillarum* und *Yersinia ruckeri*. Die MHK liegt zw. 0,0025 und 0,3 µg/ml. Die Halbwertszeit liegt bei ~30 Std., selbst nach 14 Tagen sind beim Aal noch Reste in Leber und Niere nachweisbar. Sarafloxacin wird vor allem bei Infektionskrankheiten von Zuchtfischen gegen empfindliche Keime verwendet. Die empfohlene Dosis beträgt 15 mg/kg Lebendgewicht.

Oxolinsäure

Oxolinsäure ist ein älteres Chinolon, das mittlerweile durch potentere Wirkstoffe vielfach abgelöst wurde. Bei Geflügel wird es eingesetzt gegen Kolibazillose, verursacht durch Oxolinsäure-empfindliche Organismen (aviäre pathogene *E. coli*- APEC). Bei Fischen verwendet man es bei Infektionen, verursacht durch Gram-negative Keime. Die übliche Dosierung für Geflügel beträgt 8 g pro 100 kg Lebendgewicht und Tag, eingemischt in die notwendige Futtermenge über 5 Tage. Die Dosierung für Fische beträgt 5 g pro 100 kg Lebendgewicht und Tag, während 5 bis 6 Tagen eingemischt in das Futter.

Diskussion

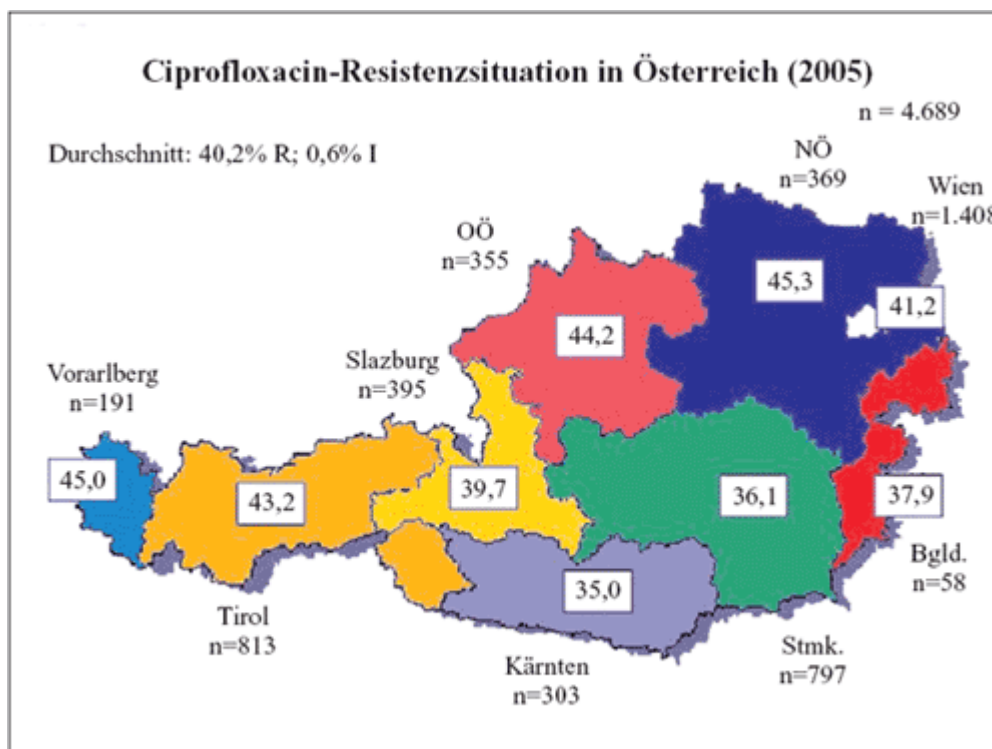
Der exzessive Gebrauch von Gyrase-Hemmern, sei es aus Vorsicht oder Unüberlegtheit, hat in letzter Zeit zum Auftreten vieler resistenter Stämme geführt. Ca. 50% sind medizinisch nicht gerechtfertigt. Diese werden zunehmend zum Problem nicht nur in der Veterinärmedizin, sondern auch in der Humanmedizin. Als Beispiel sei hier die Verwendung von antimikrobiell wirksamen Substanzen in der industriellen Meeresfrüchte-Produktion genannt: Besonders bei Shrimps- und Lachs-Aquakulturen werden regelmäßig vorbeugend (also nicht therapeutisch) Antibiotika (u.a. auch Chinolone) verwendet, um den Befall mit Salmonellen, *Vibrio spp.* und Listerien einzudämmen. Viele von ihnen

wurden nie für ihre Eignung in Aquakulturen getestet. Die Folge war einerseits, dass in Shrimps vermehrt resistente Bakterienstämme, v.a. Salmonellen, *E. coli* und Staphylokokken (Iyer, 1989), nachgewiesen wurden (Willis, 1999), andererseits schädigte die unreflektierte Antibiotika-Gabe die Shrimps-Larven, bei denen Deformationen und Massensterben die Folge waren. In Japan wurde 1990 sogar vorübergehend der Verkauf von Shrimps aus Thailand verboten. Als Reaktion darauf entwickelte Thailand Richtlinien zum Antibiotika-Gebrauch, die die Antibiotika-Rückstände in Folge wieder sinken ließen. Leider setzte sich diese Maßnahme nicht auf internationalen Märkten durch (Macintosh, 1992). Controlling-Programme testen lediglich eine Probe pro 100 Tonnen. Reilly und Käferstein proklamierten den Missbrauch von Veterinärmedikamenten 1997 daher als erstrangiges Problem der Lebensmittelsicherheit.

In der EU sind Chinolone zur Prophylaxe in der Veterinärmedizin verboten. Häufig wird dieses Verbot dadurch umgangen, dass einzelne Tiere weiter in der Herde gehalten werden, aber die gesamte Herde „therapiert“ wird.

Häufige Fehler bei einer antimikrobiellen Therapie sind falsche Darreichungsformen, unsachgemäße Kombinationen von Wirkstoffen, nicht ausreichend hohe Dosierungen oder die Nichtbeachtung des Dosierungsintervalls und der Therapiedauer. Die Wahl des geeigneten Antibiotikums sollte sich daher am möglichen Erreger sowie wenn nötig an einem erstellten Antibiogramm inkl. Resistenztestung und Bestimmung der MHK orientieren. So ist einerseits eine optimale Therapie für das Tier gewährleistet, andererseits wird die Resistenzbildung minimiert. Einen Überblick über die aktuelle Resistenzsituation von *Campylobacter* in Österreich am Beispiel eines gebräuchlichen Chinolons gibt Abbildung 1.

Abbildung 1: Ciprofloxacin-Resistenzsituation in Österreich 2005



Quelle: Jahresbericht 2005 der Nationalen Referenzzentrale für *Campylobacter*, Prof. Dr. G. Feierl

Die hohen Resistenzraten sind Ausdruck der früher durchgeführten Prophylaxe mit Chinolonen in der Geflügelzucht – sie sollten bei strikter Einhaltung der EU-Richtlinien wieder sinken.

Chinolone-resistente *Campylobacter*-Spezies stellen ein gutes Beispiel für die negative Auswirkung der ungezielten Chinolontherapie dar. Die Übertragung ist auch über Ausscheidungen der Tiere, die resistente Erreger enthalten, gegeben. Weiters können Antibiotika-Rückstände im Tierfleisch in der menschlichen Darmflora zu einer Resistenzentwicklung bestimmter Keime führen. Die Gefahr liegt hier bei intensivem Kontakt mit Nutz- oder Haustieren im Austausch von Resistenzgenen mit humanpathogenen Keimen sowie in der Infektion des Menschen mit neuen, resistenten Keimen. Beispielsweise führt eine unkontrollierte Therapie (Prophylaxe) mit Fluorchinolonen bei Zuchttieren zu einer Selektion und Kolonisation der Tiere mit *Campylobacter* spp. In weiterer Folge erhalten wir kontaminiertes Schlachtgut mit resistenten Erregern, das dann im Supermarkt zum Verkauf gelangt. Beim Verzehr erkrankt der Mensch an einer Campylobacterenteritis, welche aufgrund der Resistenzlage nicht mehr therapierbar ist. Eine ernste Bedrohung stellt dies bei immunsupprimierten Patienten dar.

Tabelle: Chinolone in der Veterinärmedizin

Genericname	Handelsname	Rind	Schwein	Geflügel	Truthahn	Hund	Katze	Fische
Ciprofloxacin	Generic		x	x				
Sarafloxacin	Floxasol Saraflox Sarafin			x	x			x
Danofloxacin	Advocin Advocid	x	x	x				
Difloxacin	Vetequinon Dicural		x	x	x	x		
Enrofloxacin	Baytril	x	x	x	x	x	x	x
Flumequin	mehrere	x	x	x				x
Marbofloxacin	Marbocyl	x	x			x	x	
Norfloxacin	Quinabic			x	x			
Ofloxacin	Oxaldin			x	x			
Orbifloxacin	Victas Orbax	x	x			x	x	
Oxolinsäure	mehrere	x	x	x				x

Region	Nutztiere	Geflügel	Haustiere	Fische
Europa	Enrofloxacin Flumequin Marbofloxacin Danofloxacin	Entrofloxacin Difloxacin Flumequin Oxolinsäure	Enrofloxacin Difloxacin Marbofloxacin	Sarafloxacin
USA	keine	Enrofloxacin Sarafloxacin	Enrofloxacin Difloxacin Orbifloxacin	keine
Japan	Enrofloxacin Danofloxacin Orbifloxacin Difloxacin Oxolinsäure	Enrofloxacin Danofloxacin Ofloxacin Vebufloxacin Oxolinsäure	Enrofloxacin Orbifloxacin	Oxolinsäure
Asien	Enrofloxacin Danofloxacin Ciprofloxacin	Enrofloxacin Ciprofloxacin Danofloxacin Ofloxacin Flumequin Norfloxacin Oxolinsäure (Sarafloxacin)	Enrofloxacin	Oxolinsäure Enrofloxacin Flumequin
Latein-amerika	Enrofloxacin Ciprofloxacin Danofloxacin Norfloxacin (Flumequin)	Enrofloxacin Ciprofloxacin Danofloxacin Norfloxacin (Flumequin, Oxolinsäure)	Enrofloxacin	Oxolinsäure
Kanada		Enrofloxacin	Enrofloxacin	
Australien	keine	keine	Enrofloxacin	keine
Südafrika	Enrofloxacin Danofloxacin	Enrofloxacin Danofloxacin Norfloxacin	Enrofloxacin	

Tabelle: Indikationen für Chinolone in der Veterinärmedizin

Tiere	Zulassung	Bakterien	Formulierung
Rind	Respirations- und Verdauungstrakt	<i>Pasteurella</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp., <i>Mycoplasma bovis</i>	Injektion bolus
Schwein	Respirations- und Verdauungstrakt, Mastitis/Metritis	<i>Pasteurella</i> spp., <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>E. coli</i>	Injektion, orale Lösung, Futterbeimischung
Geflügel	Respirations- und Verdauungstrakt	<i>E. coli</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Pasteurella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp.	oral
Fische	allgemein (Septicemia), Haut/Ulcera	<i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Vibro</i> spp.	oral, Wasserbad
Hund	Haut/Wunden, Harnwege, Respirationstrakt	<i>S. intermedius</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pasteurella</i> spp.	Tabletten, Injektion
Katze	Haut/Wunden, Harnwege, Respirationstrakt	<i>S. intermedius</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pasteurella</i> spp.	Tabletten, Injektion
Pferd	?	?	?

Literatur

Iyer T.S.G., Shrivastava K.P.: „Incidence and low temperature survival of Salmonella in fishery products.“ Fish Technol. 26 (1989)39-42.

Reilly A., Käferstein F.: „Food safety hazards and the application of the principles of the hazard analysis and critical control point (HACCP) system for their control in aquaculture production.“ Aquaculture research. 28 (1997) 735-752.

Macintosh D.J., Phillips M.J.: „Environmental issues in shrimp farming.“ In: DeSaram H. and T. Singh (Eds.): Shrimp '92: Proceedings of the 3rd Global Conference of the Shrimp Industry, Hong Kong. 14-16 Sept. 1992. Infofish, Kuala Lumpur, Malaysia: (1992) 118-145.

Sárközy G.: „Quinolones: a class of antimicrobial agents.“ Vet.Med. - Czech, 46, 2001 (9-10) 257-274.

Jahresbericht 2005 der Nationalen Referenzzentrale für Campylobacter, Gebhard Feierl.

Korrespondierender Autor:

Univ.-Prof. DDr. Wolfgang Graninger

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Klin. Abt.für Infektionen und Tropenmedizin

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

E-Mail: wolfgang.graninger@meduniwien.ac.at

[zurück zum Inhalt](#)