

# Nebenwirkungen der neueren Fluorchinolone

Ralf Stahlmann und Hartmut Lode, Berlin

Während der Behandlung mit den bereits länger bekannten Fluorchinolonen – wie zum Beispiel Norfloxacin, Ciprofloxacin oder Ofloxacin – treten unerwünschte Wirkungen bei etwa 4 bis 10 % (bis 20 %) der behandelten Patienten auf. Am häufigsten manifestieren sich die unerwünschten Wirkungen am Magen-Darm-Trakt, an der Haut oder als ZNS-Reaktion (z. B. Schlaflosigkeit, Benommenheit). Diese unerwünschten Wirkungen werden auch nach Gabe der neueren Substanzen (Sparfloxacin, Levofloxacin, Grepafloxacin, Trovafloxacin) beobachtet. Phototoxische Reaktionen sind nach Sparfloxacin (8-Fluorderivat!) häufiger als nach den anderen Derivaten. Kardiotoxische Effekte wurden zunächst im Tierversuch nach parenteraler Chinolongabe beobachtet; geringfügige Veränderungen der QTc-Zeit können auch beim Menschen in therapeutischer Dosierung nach bestimmten Chinolonen auftreten und haben zu der Empfehlung geführt, zum Beispiel Grepafloxacin oder Sparfloxacin nicht mit anderen arrhythmogenen Arzneimitteln zu kombinieren. Chinolone gelten als kontraindiziert bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren – die klinische Relevanz der Chinolon-typischen toxischen Wirkungen auf den unreifen Gelenkknorpel ist allerdings umstritten. In zunehmendem Maße wird Ciprofloxacin zum Beispiel bei jugendlichen Mukoviszidose-Patienten angewandt, wobei keine Häufung von klinisch erkennbaren Gelenkbeschwerden aufgefallen ist. Grepafloxacin hemmt in stärkerem Maße als die anderen neuen Derivate Cytochrom P450 1A2 (Theophyllin- und Caffein-Metabolismus!). Alle Chinolone bilden Chelatkomplexe mit zwei- oder dreiwertigen Metallionen; sie dürfen nicht zusammen mit mineralischen Antazida gegeben werden, da sonst eine deutliche Reduktion der Bioverfügbarkeit resultiert. Insgesamt weisen die neuen Fluorchinolone also ein ähnliches Muster an unerwünschten Wirkungen und Interaktionsmöglichkeiten auf wie die älteren Derivate. Ob einzelne der neuen Fluorchinolone seltene unerwünschte Wirkungen verursachen können, die in der klinischen Prüfung nicht erkennbar sind, wird erst zu beantworten sein, wenn umfassendere Erfahrungen vorliegen.

**Schlüsselwörter:** Fluorchinolone, Nebenwirkungen, Cytochrom P450

During treatment with older fluoroquinolones such as norfloxacin, ciprofloxacin or ofloxacin 4 to 10 % (to 20 %) of the patients show adverse reactions. Mainly affected are the gastrointestinal tract, the skin or the CNS (sleeplessness, dizziness, light-headedness). Such adverse reactions are also observed during treatment with the newer compounds such as sparfloxacin, levofloxacin, grepafloxacin or trovafloxacin. Phototoxic reactions occur more often with sparfloxacin (8-fluoro-derivative) than with other derivatives. Cardiotoxic effects were studied in animal experiments after parenteral application of quinolones; minor changes of the QTc interval can occur also in man after therapeutic doses. These findings have led to the recommendation not to combine quinolones such as grepafloxacin or sparfloxacin with other arrhythmogenic drugs. All quinolones are considered contraindicated in children, juveniles and pregnant women, however, clinical relevance of the characteristic quinolone-induced cartilage lesions in immature animals is discussed controversially. Ciprofloxacin is used more and more frequently in juvenile patients with cystic fibrosis without any increase in joint problems being recognizable. Grepafloxacin inhibits more pronouncedly than the other new fluoroquinolones cytochrome P450 1A2 (theophyllin- and caffeine metabolism!). All quinolones form chelate complexes with di- or trivalent cations; they must not be given together with mineral antacids since a significant reduction of bioavailability results. In summary, the new fluoroquinolones show a similar pattern of adverse effects and potential for interactions as the older derivatives. It remains unclear if rarely occurring side effects, which will not be recognizable in clinical studies, might be associated with the use of these new drugs; these questions cannot be answered until further experience is gained with the new fluoroquinolones.

**Keywords:** Fluoroquinolones, side effects, cytochrome P450

Die Verträglichkeit eines Medikamentes spielt eine zunehmend wichtige Rolle bei der Auswahl eines Präparates aus einer Gruppe von ähnlichen Wirkstoffen. Häufig lassen sich in klinischen Studien keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit zwischen ähnlichen Substanzen aus einer Gruppe nachweisen – in diesen Fällen sollte die Verträglichkeit als ein entscheidendes Auswahlkriterium dienen. Aus mehreren Gründen sind jedoch vergleichende Daten über die Verträglichkeit von Medikamenten oftmals nicht mit der gewünschten Genauigkeit verfügbar. Diese Gründe sind jedem Arzt gut bekannt, doch sollen die wichtigsten Aspekte an dieser Stelle nochmals kurz zusammengefaßt werden.

Die *präklinische toxikologische Untersuchung* bietet wichtige Hintergrunddaten, die auf bestimmte „Schwachstellen“ eines Arzneimittels hinweisen können. Wie allgemein bekannt ist, bestehen jedoch oftmals Probleme hinsichtlich der Relevanz der Daten und einer direkten Übertragbarkeit der toxikologischen Ergebnisse auf die therapeutische Situation. Essentiell für den Versuch einer Extrapolation sind pharmakokinetische Daten vom Versuchstier. Ein grundsätzlicher Fehler, der leider immer wieder gemacht wird, besteht darin, daß die toxikologischen Ergebnisse nur unter Berücksichtigung der Dosierungen interpretiert werden – ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Kinetik bei Mensch und Tier.

*Prof. Dr. Ralf Stahlmann, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin, Garystr 5, 14195 Berlin*

*Prof. Dr. Hartmut Lode, Krankenhaus Zehlendorf, Lungenklinik Heckeshorn, Pneumologie I, Zum Heckeshorn 33, 14109 Berlin*

Im Rahmen der *klinischen Prüfung* werden sämtliche unerwünschten Symptome erfaßt, ohne daß eine eindeutige Aussage zu dem Kausalzusammenhang gemacht werden kann („adverse events“). Das Symptom kann durch die Erkrankung, durch das Medikament oder durch andere Ursachen hervorgerufen worden sein. Da diese Daten bei Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen erhoben werden, sind sie – trotz aller Bemühungen um Standardisierungen – nicht direkt miteinander vergleichbar. Sie geben jedoch eine wichtige Basisinformation über das mögliche Nebenwirkungsprofil eines neuen Arzneimittels.

Eine bessere Vergleichbarkeit besteht bei den *Ergebnissen von Doppelblindstudien*, die in zunehmendem Maße durchgeführt werden. Auch die Resultate dieser Studien geben naturgemäß keine sichere Auskunft über die Kausalbeziehung bei einer beobachteten unerwünschten Wirkung im Zusammenhang mit der Einnahme eines Medikamentes. Sie können jedoch sehr wertvoll sein, um einen Vergleich zwischen zwei Medikamenten zu ermöglichen.

Da sowohl im Rahmen der klinischen Prüfung (etwa 1000 bis 3000 Patienten) als auch im Rahmen der Doppelblindstudien (etwa 100 bis 300 Patienten) nur relativ kleine Kollektive erfaßt werden können, geben beide Informationsquellen keine sichere Auskunft über das Problem *seltener* unerwünschter Wirkungen (seltener als 1 : 1000). Ernsthafte unerwünschte Wirkungen, auch wenn sie mit einer Inzidenz von unter 1 : 1000 auftreten, sind jedoch für ein antibakteriell wirksames Antibiotikum nicht akzeptabel. Dies hat vor einigen Jahren die Erfahrung mit *Temafloxacin* gezeigt, das nach einigen Monaten vom Markt genommen wurde. Während der Anwendung des Medikamentes nach der Markteinführung waren selten auftretende unerwünschte Wirkungen bekannt geworden (etwa 1 : 4500), die während der klinischen Prüfung nicht aufgefallen waren [6].

Bei der genauen Beschreibung der unerwünschten Wirkungen eines Medikamentes – insbesondere wenn es sich um eine neue Substanz handelt – stößt man unweigerlich auf die angesprochenen Probleme, zumal

wenn es gilt, eine ausgewogene, vergleichende Darstellung ähnlich wirksamer Medikamente zu erstellen. Zwei grundsätzliche Aspekte sollten bei solch einem Versuch beachtet werden:

1. Um solide Aussagen zur Verträglichkeit eines Medikamentes zu machen, sind alle oben angesprochenen Informationen wichtig: von den toxiologischen Basisdaten über die Ergebnisse der klinischen Prüfung bis zur kasuistischen Mitteilung nach der Zulassung. Selbstverständlich ändert sich die Bedeutung der einzelnen Informationsquellen im Laufe der Zeit: Mit zunehmender klinischer Erfahrung wird zum Beispiel die Bedeutung der präklinischen Daten geringer.

2. Solange ein neuer Wirkstoff nicht breit angewandt worden ist, kann keine endgültige Aussage zur Verträglichkeit gemacht werden. Der Postmarketing Surveillance kommt eine wichtige Rolle im Rahmen der Arzneimittelsicherheit zu.

In dieser Übersicht sollen zunächst einige generelle Anmerkungen zu unerwünschten Wirkungen der Chinolone gemacht werden, die prinzipiell bei allen Chinolonen aufgetreten sind. Anschließend wird die Verträglichkeit einiger Fluorchinolone beschrieben, die erst vor kurzem zugelassen worden sind oder sich zur Zeit noch in der klinischen Prüfung befinden (Sparfloxacin, Grepafloxacin, Levofloxacin, Trovafloxacin, Moxifloxacin). Die Beschreibung der Verträglichkeit stützt sich damit primär auf die vom Hersteller zur Zulassung eingereichten oder für Zulassungszwecke erhobenen Daten. Soweit möglich werden andere Veröffentlichungen ebenfalls berücksichtigt; auf eine detaillierte Beschreibung präklinischer, also toxiologischer Daten soll hier verzichtet werden, da sie unlängst an anderer Stelle erfolgte [52].

Da man „Neues“ nicht sinnvoll ohne den Blick auf „Altes“ bewerten kann, werden die Ergebnisse der klinischen Prüfung von Ciprofloxacin (dem am häufigsten angewandten Fluorchinolon) und Daten aus großen vergleichenden Studien mit bereits länger bekannten Fluorchinolonen (Ciprofloxacin, Fleroxacin) ebenfalls mit aufgeführt.

## Allgemeine Anmerkungen zu wichtigen unerwünschten Wirkungen der Fluorchinolone

Tabelle 1 zeigt die Erfahrungen mit den bereits länger bekannten Fluorchinolonen (z. B. Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin) zusammenfassend; unerwünschte Wirkungen treten mit diesen Fluorchinolonen bei etwa 4 bis 20 % der behandelten Patienten auf. Ein direkter Vergleich der Daten zwischen zwei Chinolonen ist nur zulässig, wenn es sich um Ergebnisse aus direkt vergleichenden – vorzugsweise doppelblind durchgeführten – Studien handelt [1, 15].

### Gastrointestinale Störungen

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und andere Reaktionen des Gastrointestinaltraktes gehören zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen während der Therapie mit Fluorchinolonen. Die Inzidenzen, die während der klinischen Prüfung mit den älteren Chinolonen ermittelt wurden, werden mit 0,8 bis 6,8 % der Patienten angegeben. Fälle von pseudomembranöser Kolitis sind nur selten bekannt geworden. Im Vergleich zu anderen Gruppen von antibakteriell wirksamen Arzneimitteln mit breitem Spektrum (z. B. Penicillinen oder Cephalosporinen) sind die Inzidenzen an gastrointestinalen Störungen nach Fluorchinolonen eher niedrig. Unklar bleibt in den meisten Fällen, inwieweit Störungen des oberen Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen) auch durch eine Wirkung der Chinolone auf das ZNS erklärt werden können.

Tab. 1. Unerwünschte Wirkungen der Chinolone [mod. nach 15]

Organsystem	Inzidenz [%]
<b>Gesamtinzidenz</b>	<b>4,4–20,0</b>
Gastrointestinaltrakt	0,8–6,8
ZNS (gesamt)	0,9–4,7
ZNS (ernste Reaktionen)	< 0,5
Haut / Hypersensitivität	0,4–2,1
Phototoxizität/Photoallergie	0,5–2,0
Kardiovaskuläres System	0,5–2,0
Urogenitalsystem, Leber	0,5–4,5
Blutbildveränderungen	0,5–5,3
Muskuloskelettsystem	0,5–2,0

**ZNS-Reaktionen**

Alle bekannten Chinolone besitzen ein neurotoxisches Potential. Es treten zwar auch mit anderen Antibiotika gelegentlich neurotoxische Komplikationen auf (z. B. nach Beta-Lactam-Antibiotika), doch ist die Wirkung der Chinolone auf ZNS-Funktionen als ein wichtiger Unterschied zu anderen Gruppen anzusehen, da sie vergleichsweise häufig vorkommen können. Diese unerwünschten Wirkungen wurden bereits früher bei den nicht-fluorierten Derivaten beschrieben. Nach einigen Berichten traten Symptome wie „Benommenheit oder Schwindel“ zum Beispiel bei jedem zweiten Patienten auf, der mit Oxolinsäure- oder Rosoxacin-haltigen Arzneimitteln behandelt wurde [z. B. 27].

Das Spektrum der ZNS-Störungen, die unter einer Chinolon-Therapie auftreten können, reicht von leichten Reaktionen, wie Kopfschmerzen, Benommenheit („dizziness“), Müdigkeit oder Schlaflosigkeit bis zu ernstesten Zwischenfällen. Diese sind selten (unter 0,5%), doch wurden nach allen bekannten Fluorchinolonen psychotische Reaktionen mit Halluzinationen oder Depressionen sowie Krampfanfälle beschrieben [15].

Besonders bei älteren Patienten, bei Patienten mit Grunderkrankungen (ausgeprägte Arteriosklerose, Epilepsie) und bei gleichzeitiger Behandlung mit bestimmten nichtsteroidalen Antirheumatika ist mit schwerwiegenden ZNS-Effekten zu rechnen. Vor allem bei Fluorchinolonen, die überwiegend über die Nieren eliminiert werden, muß bedacht werden, daß durch die eingeschränkte renale Clearance im Alter höhere Plasmaspiegel auftreten, die toxische Reaktionen begünstigen. So wurde bereits vor mehr als zehn Jahren gezeigt, daß die Spiegel von Ofloxacin bei älteren Patienten höher sind und die Halbwertszeit der Substanz etwa dreimal so lang ist wie bei jungen Probanden [24]. Allerdings scheint keine sehr enge Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln, den Liquorkonzentrationen und den Konzentrationen im Hirngewebe zu bestehen.

**Hautreaktionen (Hypersensitivität, Phototoxizität)**

Hautreaktionen, wie zum Beispiel Erythem, Pruritus oder Urtikaria, sind bei etwa 1% der Patienten nach Gabe von Fluorchinolonen beobachtet worden. Von besonderem Interesse sind phototoxische Effekte, die bei einigen Chinolonen dazu geführt haben, daß die klinische Entwicklung nicht fortgeführt wurde, oder die zu Indikationseinschränkungen geführt haben. Die wesentlichen Beziehungen zwischen der Chinolon-Struktur und Hautveränderungen bei Einwirkung von Licht bestimmter Wellenlänge sind jedoch mittlerweile recht gut bekannt. In entsprechenden Tiermodellen oder sogar durch In-vitro-Versuche konnten die potentiell besonders phototoxischen Derivate identifiziert werden. Hierzu zählen zum Beispiel Derivate mit einer Halogensubstitution in Position 8 des Grundgerüsts, wie Fleroxacin, Lomefloxacin und Sparfloxacin, die alle ein Fluoratom in Position 8 aufweisen. Derivate mit einer Methoxygruppe an dieser Stelle des Moleküls, wie zum Beispiel Moxifloxacin, weisen dagegen in der Regel ein sehr geringes phototoxisches Potential auf [17].

Grundsätzlich besteht ein gewisses Risiko für phototoxische Hautreaktionen nach allen bekannten Chinolonen. So wurde zum Beispiel in einer Arbeit über relativ häufige Lichtreaktionen bei Mukoviszidose-Patienten auch unter der Therapie mit Ciprofloxacin berichtet [9]. Jedem Patienten, der mit einem Chinolon behandelt wird, sollte von einer *direkten Sonnenlichtexposition* abgeraten werden. Diese Empfehlung gilt jedoch nicht nur für Chinolone, sondern bekanntlich auch für einige andere antibakteriell wirksame Arzneimittel, wie *Sulfonamide* und *Tetracycline*. In einer relativ aktuellen Studie wurden bei 6% der Patienten, die mit Doxycyclin behandelt wurden, phototoxische Veränderungen festgestellt [32]. Eine detaillierte Darstellung der Chinolon-verursachten phototoxischen Reaktionen wurde an anderer Stelle publiziert [49, 52].

**Wirkungen auf das Muskel-Skelettsystem (Arthropathie, Tendopathie)**

Alle Chinolone wirken bei juvenilen Versuchstieren toxisch auf den unrei-

**Tab. 2. Chinolon-induzierte Arthropathie**

<b>Substanzen:</b> Alle bisher untersuchten Chinolone
<b>Spezies:</b> Nicht-menschliche Primaten, Hund, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Maus und andere (juvenile Tiere)
<b>Bekannt seit:</b> 1977 (Pipemidsäure, Hund)
<b>Dosis:</b> Zum Beispiel 10 mg/kg/Tag Ofloxacin für 1 Woche (Hund)
<b>Plasmaspiegel:</b> Im Bereich therapeutischer Plasmaspiegel (bei Ratten und anderen Spezies sind oft hohe Dosen erforderlich, die jedoch aufgrund pharmakokinetischer Unterschiede zum Menschen nur zu relativ geringen Plasmaspiegeln führen)
<b>Art der Schäden:</b> Blasen und Erosionen im Gelenkknorpel der gewichttragenden Gelenke (die Schäden sind irreversibel)
<b>Mechanismus:</b> Primäre Ursache ist wahrscheinlich ein Mangel an funktionell verfügbarem Magnesium im Knorpel als Folge einer Chelatkomplexbildung aus Magnesium und Chinolon
<b>Klinische Erfahrungen:</b> Offenbar relativ geringes Risiko für akut-toxische Wirkungen (relativ umfangreiche Erfahrungen liegen für Ciprofloxacin bei Mukoviszidose-Patienten vor). Fallberichte für möglicherweise Chinolon-induzierte Gelenkschäden wurden vor allem nach Gabe von Pefloxacin publiziert
<b>Kontraindikationen:</b> Chinolone sind kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen sowie bei schwangeren und stillenden Frauen
<b>Pädiatrische Indikationen:</b> Bei einigen Indikationen (Behandlung pulmonaler Infektionen bei Mukoviszidose-Patienten mit Ciprofloxacin) spricht die Nutzen-/Risiko-Relation auch für die Behandlung jugendlicher Patienten. Unter Berücksichtigung der toxikologischen Befunde sollten weitere pädiatrische Indikationen erst nach sorgfältiger klinischer Prüfung akzeptiert werden. Für eine pauschale Aufhebung der Kontraindikation in der Pädiatrie gibt es keinen ausreichenden Grund.

fen Gelenkknorpel. Irreversible, chondrotoxische Effekte wurden bei allen untersuchten Spezies beschrieben (Tab. 2). Da die erforderlichen Dosierungen, bzw. die korrespondierenden Plasmaspiegel, relativ nahe an den therapeutischen Dosierungen (bzw. Konzentrationen) liegen, ist aus den tierexperimentellen Befunden eine Kontraindikation für Kinder und Jugendliche abgeleitet worden. Da bereits mehrfach ausführliche Arbeiten zur Chondrotoxizität der Chinolone publiziert worden sind, soll dieser Aspekt hier nur kurz erwähnt werden [18, 19, 47, 49, 52].

Es konnte experimentell gezeigt werden, daß Chinolone diese Schäd-

den offenbar als Folge einer *Chelatbildung* mit *Magnesiumionen* im Knorpelgewebe verursachen. Experimentelle Hinweise aus Versuchen mit juvenilen Ratten für diese Hypothese ergeben sich aus folgenden Ergebnissen:

1. Die Verabreichung eines Magnesiummangelfutters führt zu den gleichen Schäden wie die Behandlung mit einem Chinolon [48].
2. Die Wirkungen eines durch Futter hervorgerufenen Magnesiummangels und die Gabe eines Chinolons zeigen additive Auswirkungen.
3. Zum Zeitpunkt der größten Empfindlichkeit ist die Magnesiumkonzentration im Gelenkknorpel signifikant niedriger als zu anderen Zeiten [63].
4. Durch zusätzliche Gabe von Magnesium lassen sich die Chinolonverursachten Knorpelschäden in ihrer Inzidenz und in ihrem Ausmaß reduzieren [51].

Klare Zusammenhänge, welche die „Magnesium-Hypothese“ unterstützen, bestehen derzeit nur im Tiermodell. Die Erfahrungen beim Menschen sind widersprüchlich. Am umfangreichsten sind die Kenntnisse mit Ciprofloxacin bei Kindern mit Mukoviszidose. Nach diesen klinischen Erfahrungen besteht mit Ciprofloxacin kein ausgeprägtes Risiko für akute, klinisch erkennbare Gelenkschäden. Die Inzidenz von Arthralgien lag bei 1,5%, doch muß vermutet werden, daß in den meisten dieser Fälle eher die Erkrankung als das Arzneimittel zu den Beschwerden geführt hat [26, 45].

Da sich Chinolone in ihrer Kinetik zum Teil erheblich unterscheiden und zum Mechanismus der Chondrotoxizität noch größere Unklarheiten bestehen, sollten die Erfahrungen mit Ciprofloxacin bei Mukoviszidose-Patienten nicht verallgemeinert werden im Sinne einer generellen „Anwendbarkeit von Fluorchinolonen bei juvenilen Patienten“. Es gibt durchaus klinische Hinweise, daß zumindest einige Chinolone (z. B. Pefloxacin) in üblicher Dosierung auch beim Menschen zu Gelenksbeschwerden führen können [z. B. 8, 37].

Abgesehen von Gelenkschäden können Chinolone andere toxische Effekte an Bindegewebsstrukturen verursachen. Fälle von *Tendinitis*

und *Rupturen der Achillessehne* sind nach Behandlung mit allen Chinolonen beschrieben worden. Insgesamt sind schon mehr als 200 Fälle dieser Art publiziert worden. Auch hinsichtlich dieser unerwünschten Wirkung scheint bei der Behandlung mit Pefloxacin ein relativ hohes Risiko zu bestehen [12, 15].

Die chondrotoxischen Wirkungen der Chinolone werden also offenbar durch ihre Chelatkomplex-bildende Eigenschaft mit Magnesium und anderen divalenten Kationen hervorgerufen. Obwohl bisher praktisch keine entsprechenden eindeutigen Daten für andere Arten der Chinolon-induzierten Toxizität verfügbar sind, ist es durchaus denkbar, daß auch andere unerwünschte Wirkungen (Kardiotoxizität, Neurotoxizität) zumindest teilweise durch einen *Magnesium-antagonistischen* Effekt der Chinolone hervorgerufen werden. Gezielte Untersuchungen in dieser Richtung sind wünschenswert, da eine solche mechanistische Erklärung auch Möglichkeiten der Vorbeugung solcher unerwünschter Wirkungen aufzeigen würde [51].

### Kardiovaskuläre Wirkungen

Insbesondere nach intravenöser Gabe können Chinolone zu einem Blutdruckabfall und zur Tachykardie führen. Während die generelle Aussage für die gesamte Wirkstoffgruppe zu gelten scheint, ist sicherlich das kardiotoxische Potential der einzelnen Derivate unterschiedlich. Es ist bisher noch unklar, inwieweit es sich bei den beobachteten Wirkungen um eine direkte kardiotoxische Wirkung handelt und inwieweit die Effekte indirekt durch eine Substanz-induzierte Freisetzung von Histamin verursacht werden [15, 55]. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß sich eine Histaminfreisetzung experimentell auch durch die Verabreichung eines Magnesiummangelfutters hervorrufen läßt. Bei manchen Fluorchinolonen wurden deutliche Veränderungen des Herzrhythmus schon während der toxikologischen Untersuchungen beobachtet. CI-934 ist ein Beispiel für eine Substanz, die in Dosierungen von 50 bis 100 mg/kg Körpergewicht ventrikuläre Extrasystolen beim Hund verursachen kann. Dieses Fluorchinolon

ist nicht weiter entwickelt worden [33].

Während der präklinischen Untersuchungen mit *Sparfloxacin* fiel beim Hund eine Verlängerung des QT-Intervalls auf. Sorgfältige Studien beim Menschen mit Sparfloxacin (Phase I/Phase III) zeigten, daß bei therapeutischen Dosierungen nur eine geringe Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls auftritt (siehe Abschnitt Sparfloxacin). Laut Fachinformation für Zagam® ist die Anwendung von Sparfloxacin bei Patienten mit QT<sub>c</sub>-Verlängerung und bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit bekannter QT<sub>c</sub>-verlängernder und/oder Torsade de Pointes induzierender Wirkung nicht ratsam (z. B. Chinin, Erythromycin, Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva und andere). Es wird ferner darauf hingewiesen, daß eine *Hypokaliämie* für die Entstehung von Torsade de Pointes prädisponiert. Bleibt zu ergänzen, daß diese Art der Rhythmusstörung auch durch eine *Hypomagnesiämie* begünstigt wird.

Ein direkter Vergleich der kardiovaskulären Wirkungen von *Grepafloxacin* und *Ciprofloxacin* wurde beim Kaninchen nach intravenöser Gabe durchgeführt. In den höchsten untersuchten Dosierungen (30 bzw. 300 mg/kg Körpergewicht) verursachten die Fluorchinolone Arrhythmien [23, 50].

In der Fachinformation für Vaxar® (Grepafloxacin) wird darauf hingewiesen, daß die Möglichkeit besteht, „daß Grepafloxacin in seltenen Fällen bei besonders prädisponierten Patienten Herzarrhythmien (z. B. Torsade de Pointes) hervorrufen kann“. In einer Phase-I-Studie bei 48 älteren Männern und Frauen wurde unter Grepafloxacin eine Verlängerung des QT<sub>c</sub>-Intervalls von weniger als 2 ms beobachtet. Mittlerweile durchgeführte, sorgfältige Analysen der klinischen Studien geben keinen Hinweis auf Grepafloxacin-induzierte Arrhythmien, obwohl ein Teil dieser Patienten Antiarrhythmika erhalten hatte.

In einer umfangreichen Surveillance-Studie, die in Deutschland nach Einführung des Präparats bei 9 398 Patienten durchgeführt worden ist, wurden insgesamt nur bei 2,3% der Patienten unerwünschte Wirkungen unter Grepafloxacin beobachtet.

In dieser Studie wurden Grepafloxacin-haltige Tabellen in einer neuen galenischen Zubereitung eingesetzt [31a, 31b].

### Beeinflussung der Nierenfunktion

In seltenen Fällen wurde eine interstitielle Nephritis im Zusammenhang mit einer Fluorchinolon-Therapie beschrieben. Auch reversible nephrotoxische Reaktionen als Folge einer Kristallurie sind nach einigen Chinolonen bei ungünstigen Bedingungen beschrieben worden (z. B. Ciprofloxacin). Die Löslichkeit der Chinolone in wäßrigen Medien ist in hohem Maße abhängig vom pH-Wert; bei Einhaltung von sauren pH-Werten und Zufuhr ausreichender Flüssigkeit besteht kein relevantes Risiko für eine Kristallbildung, wie die umfangreichen klinischen Erfahrungen, zum Beispiel mit Ciprofloxacin, zeigen [59].

### Andere, selten beobachtete unerwünschte Wirkungen

In einigen Fällen sind hämatologische Veränderungen (Thrombozytopenie, Leukopenie oder Anämie) im Zusammenhang mit einer Chinolon-Therapie beschrieben worden. Auch ein vorübergehender Anstieg von Leberfunktionswerten (Transaminasen) kommt unter der Gabe von Fluorchinolonen vor [15].

### Daten aus der klinischen Prüfung und aus Doppelblindstudien

In den Tabellen 3 bis 7 werden die Inzidenzen der unerwünschten Wirkungen wiedergegeben, die während der klinischen Prüfung einiger Chinolone beobachtet wurden. Es handelt sich dabei um Symptome, die registriert wurden, ohne daß ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme des Medikamentes eindeutig feststeht. Vom Untersucher wurden diese Wirkungen jeweils als „eindeutig“, „wahrscheinlich“, „möglicherweise“ oder „kaum wahrscheinlich“ hinsichtlich ihres Kausalzusammenhanges eingestuft. Da die Daten aus größeren Doppelblindstudien auch unter dem Aspekt der Verträglichkeit

von besonderem Interesse sind, werden sie in der Tabelle 8 zusammenfassend dargestellt. Dabei wurden nur Studien berücksichtigt, bei denen pro Gruppe mindestens etwa 100 Patienten untersucht wurden.

Die Angaben für Ciprofloxacin und Fleroxacin sollen hier repräsentativ für die bereits länger bekannten Chinolone stehen. Insbesondere mit Fleroxacin wurden zahlreiche umfangreiche Doppelblindstudien durchgeführt, die einen guten Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Chinolons mit anderen Chemotherapeutika gestatten.

### Ciprofloxacin

Bei 168 von insgesamt 1690 Patienten (9,9%), die während der klinischen Prüfung erfaßt wurden, wurden insgesamt 263 unerwünschte Symptome beobachtet, davon wurden 152 Wirkungen als „wahrscheinlich“ oder „möglicherweise“ Arzneimittel-induziert angesehen. Die Laboruntersuchungen ergaben einen Anstieg der Transaminasen bei 77 Patienten (4,6%); bei 3 Patienten wurde die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen abgebrochen [3, 4].

Es wurden mehrere Doppelblindstudien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciprofloxacin im Vergleich zu ande-

ren Antibiotika oder zu Placebo untersucht wurden. Im Vergleich zu Co-trimoxazol war die Verträglichkeit bei Patienten mit Harnwegsinfektionen besser, allerdings wurde das Chinolon in der niedrigen Dosierung von zweimal täglich 250 mg angewandt [25]. Im Vergleich mit Fleroxacin oder Sparfloxacin ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit der Präparate [28, 35].

### Fleroxacin

Mehr als 4000 Patienten wurden vor der Zulassung von Fleroxacin in der klinischen Prüfung erfaßt (Tab. 4). Es zeigte sich im therapeutischen Dosierungsbereich eine deutliche Dosisabhängigkeit der Inzidenz der unerwünschten Wirkungen. Bei den Patienten, die täglich mit 200 mg Fleroxacin behandelt worden waren (n = 623), lag die Inzidenz bei 10%, während nach 400 mg täglich (n = 3611) bei 20% der Patienten unerwünschte Wirkungen auftraten. Bei Dosierungen von >400 mg täglich war ein weiterer Anstieg der Nebenwirkungen zu verzeichnen. Am häufigsten waren Störungen des Magen-Darm-Traktes (11%) und des ZNS (9%). Schlaflosigkeit war die häufigste unerwünschte Wirkung [20].

In einer Doppelblindstudie wurden Patienten mit 400, 600 oder 800

Tab. 3. Unerwünschte Wirkungen von Ciprofloxacin (1690 Patienten) [mod. nach 3]

Unerwünschte Wirkung	[n]	[%]
<b>1. Gastrointestinaltrakt</b>		<b>5,0</b>
Übelkeit	27	1,6
Diarrhö	25	1,5
Erbrechen	12	0,7
Dyspepsie	6	0,4
Bauchschmerzen	5	0,3
Anorexie	4	0,2
Blähungen	3	0,2
<b>2. Haut</b>		<b>1,4</b>
Exanthem	14	0,8
Pruritus	8	0,5
<b>3. ZNS</b>		<b>1,6</b>
Benommenheit, Schwindel	9	0,5
Asthenie/Müdigkeit	6	0,4
Kopfschmerzen	5	0,3
Augenstörungen	4	0,2
<b>Hinweise:</b>		
1. Bei einigen Patienten trat mehr als ein Symptom auf; deshalb überschreitet die Anzahl der Symptome die Gesamtzahl der Patienten mit unerwünschten Wirkungen		
2. Es wurden nur jene unerwünschten Wirkungen berücksichtigt, die als „highly probably“, „probably“ oder „possibly“ Medikamenten-induziert eingestuft worden sind		
3. Es wurden nur unerwünschte Wirkungen aufgeführt, die häufiger als bei 0,1% der Patienten auftraten		

**Tab. 4. Unerwünschte Wirkungen von Fleroxacin [mod. nach 20] [4234 Patienten; Dosierung: 200 mg (n = 623) oder 400 mg (n = 3611) täglich; etwa ein Drittel der Patienten wurde mit einer Einzeldosis Fleroxacin behandelt, die anderen bekamen das Medikament für mehrere Tage].**

Unerwünschte Wirkung	[n]	[%]
<b>1. Gastrointestinaltrakt</b>	<b>467</b>	<b>11</b>
Übelkeit	318	8
Erbrechen	67	2
Diarrhö	40	0,9
Obstipation	30	0,7
<b>2. Haut</b>	<b>111</b>	<b>3</b>
Phototoxizität	24	0,6
<b>3. ZNS</b>	<b>374</b>	<b>9</b>
Schlaflosigkeit	157	4
Kopfschmerzen	105	2
Benommenheit, Schwindel	96	2
<b>4. Diverse</b>		
Krankheitsgefühl	47	1
<b>Hinweise:</b>		
Es werden alle auftretenden Symptome aufgeführt, ohne daß der Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Fleroxacin in jedem Fall eindeutig ist, ausgenommen wurden jene Ereignisse, in denen nach Ansicht der Untersucher kein Zusammenhang mit der Medikation bestand		
Bei einigen Patienten trat mehr als ein unerwünschtes Symptom auf; daher ist die Anzahl der Symptome höher als die gesamte Anzahl der Patienten mit unerwünschten Symptomen		
Einige selten auftretende Symptome wurden nicht aufgeführt, daher ist die Gesamtinzidenz pro Organsystem höher als die Summe der einzeln aufgeführten Inzidenzen		

mg Fleroxacin einmal täglich sieben Tage lang behandelt. Eine ausgeprägte Schlaflosigkeit wurde bei 2 von 26 (8 %) der Patienten beobachtet, die mit 400 mg behandelt worden waren, jedoch bei 16 von 26 Patienten (62 %), die die höchste Dosis bekommen hatten. Aufgrund der erheblichen ZNS-Wirkungen wurde die

800-mg-Dosierung nicht weiter geprüft, sie ist nicht zugelassen [7].

Die Verträglichkeit von Fleroxacin war signifikant schlechter als die von Amoxicillin oder Norfloxacin bei Patienten, die wegen einer purulenten Bronchitis oder Harnwegsinfektion behandelt wurden [13, 42, 60]. Bei etwa jedem dritten Pa-

tienten, der sieben Tage lang wegen einer Harnwegsinfektion 200 mg Fleroxacin täglich erhalten hatte oder nur eine Einzeldosis von 400 mg Fleroxacin bekommen hatte, traten unerwünschte Wirkungen auf (31 bzw. 30 %); die Inzidenz lag bei Patienten, die mit 2 x täglich 500 mg Ciprofloxacin behandelt wurden, bei 26 %. Die Gesamtrate der unerwünschten Wirkungen unterschied sich damit nicht signifikant in den drei Gruppen, doch waren die Symptome Übelkeit und Schlaflosigkeit unter der Behandlung mit Fleroxacin häufiger als nach Ciprofloxacin [28].

Relativ niedrig waren die Inzidenzen der unerwünschten Wirkungen in einer Studie, in der Fleroxacin mit Plazebo bei Patienten mit akuter bakterieller Diarrhö verglichen wurde. Das Chinolon wurde entweder als Einzeldosis oder drei Tage lang in einer Dosierung von 400 mg verabreicht. Die Inzidenzen der unerwünschten Wirkungen, die vom Untersucher als Substanz-induziert angesehen wurden, lagen bei 6 (beide Fleroxacin-Gruppen) bzw. 7 % (Plazebo). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant [10].

### Levofloxacin

Levofloxacin ist das S(-)-Isomer von Ofloxacin, welches eine deutlich bessere antibakterielle Aktivität besitzt als das R-(+)-Isomer; in vitro ist Levofloxacin im allgemeinen doppelt so aktiv wie Ofloxacin. In vergleichenden Studien verursachte Levofloxacin, bei der halben Dosierung wie Ofloxacin, weniger unerwünschte Wirkungen als das Raze-mat [16].

In Doppelblindstudien bei Patienten mit akuter bakterieller Exazerbation einer chronischen Bronchitis oder ambulant erworbener Pneumonie erwies sich Levofloxacin als etwa gleich gut verträglich wie Cefuroximaxetil [46] oder Co-amoxiclav [11]. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 8).

### Sparfloxacin

Die Daten von 1040 Patienten, die wegen einer Infektion der unteren Atemwege mit Sparfloxacin behandelt wurden, sind im Rahmen der klinischen Prüfung ausgewertet worden

**Tab. 5. Unerwünschte Wirkungen von Sparfloxacin [mod. nach 44] [1040 Patienten mit Infektionen der tiefen Atemwege; Dosis: 200 mg (n = 370) und 400 mg (n = 670), Mehrfachgabe; am ersten Behandlungstag wurde jeweils die doppelte Dosis verabreicht].**

Unerwünschte Wirkung	[n]	[%]
<b>1. Gastrointestinaltrakt</b>		<b>11,4</b>
Übelkeit	15	1,4
Diarrhö	27	2,6
Erbrechen	23	2,2
Dyspepsie	7	0,7
Blähungen	1	0,1
Andere Symptome	35	3,4
<b>2. Haut</b>		<b>5,1</b>
Exanthem, Urtikaria	23	2,2
Pruritus	5	0,5
Angioödem	1	0,1
Phototoxizität	21	2,0
Andere Symptome	24	2,3
<b>3. ZNS</b>		<b>4,2</b>
Schlaflosigkeit, Schlafstörung	13	1,3
Schläfrigkeit	1	0,1
Verwirrtheit	3	0,3
Erregung, Ängstlichkeit	10	1,0
Konvulsion	1	0,1
<b>Hinweise:</b>		
Bei einigen Patienten trat mehr als ein Symptom auf; deshalb überschreitet die Anzahl der Symptome die Gesamtzahl der Patienten mit unerwünschten Wirkungen		

(Tab. 5). Zum Vergleich wurden Patienten mit Amoxicillin oder mit Erythromycin behandelt [Amoxicillin 3 x 1000 mg/Tag (plus Ofloxacin 2 x 200 mg/Tag in einer Studie), oder Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 500/125 mg/Tag, oder Erythromycin 2 x 1000 mg/Tag]. In allen Gruppen traten unerwünschte Wirkungen etwa gleich häufig auf; es gab keine signifikanten Unterschiede im Schweregrad der unerwünschten Wirkungen oder in der Abbruchrate der Behandlung.

Gastrointestinale Störungen waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen (Sparfloxacin: 11,4%; Vergleichssubstanzen: 20,8%). Photosensitivität wurde bei 8/370 (2,2%) Patienten mit einer akuten Exazerbation der chronischen Bronchitis beobachtet (AE-COPD) und bei 13/670 (1,9%) Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, die mit Sparfloxacin behandelt wurden (in den Vergleichsgruppen: 0,1% und 0%). Generell lag die Häufigkeit unerwünschter Symptome bei Patienten mit Pneumonie etwa doppelt so hoch wie bei Patienten mit einer purulenten Bronchitis; diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß wahrscheinlich die Erkrankung und nicht das Medikament für einen Teil der unerwünschten Symptome während der Therapie verantwortlich war. Insgesamt läßt sich feststellen, daß Sparfloxacin etwa ebenso verträglich war wie die vergleichend eingesetzten Antibiotika-Regime [43, 44].

Besondere Beachtung hat die Wirkung von Sparfloxacin auf das Reizleitungssystem des Herzens gefunden. In mehreren Studien wurde gezeigt, daß Sparfloxacin zu einer Verlängerung der QT<sub>c</sub>-Zeit im EKG führt. Dieser Effekt ist im Mittel nicht sehr ausgeprägt, die Verlängerung liegt im Mittel bei etwa 3%. Die Betrachtung des durchschnittlichen Ergebnisses ist bei dieser Wirkung jedoch nicht sinnvoll. Es ist in den Studien auch deutlich geworden, daß eine erhebliche individuelle Variabilität besteht. Es ist daher von größerer Relevanz, die Einzelfälle zu betrachten, in denen die QT-Veränderungen besonders ausgeprägt waren. Das QT-Intervall wurde durch Sparfloxacin in einer Studie signifikant von 402 ± 27 auf 416 ± 28 ms verlängert; kardiale

Tab. 6. Inzidenz der unerwünschten Wirkungen von Grepafloxacin [%] [mod. nach 50] (Phase-II- und Phase-III-Studien, Mehrfachgabe)

Unerwünschte Wirkung	400 mg (n = 1069)	600 mg (n = 925)	Vergleichs- präparate (n = 1091)
<b>1. Gastrointestinaltrakt</b>			
Übelkeit	11	15	8
Diarrhö	3	4	3
Erbrechen	1	6	3
Bauchschmerzen	2	2	2
Dyspepsie	1	3	1
<b>2. Haut</b>			
Exanthem	1	2	1
Pruritus	1	1	1
<b>3. ZNS</b>			
Benommenheit	4	5	3
Kopfschmerzen	4	5	5
Schlaflosigkeit	1	2	< 1
Schläfrigkeit	1	1	1
<b>4. Verschiedene Symptome</b>			
Geschmacksveränderungen	9	17	1
Asthenie	1	2	1
Vaginitis	3	1	5

Symptome traten nicht auf. Nur bei wenigen Patienten zeigte sich eine deutlichere Verlängerung: Bei 10 von 813 Patienten in Phase-III-Untersuchungen kam es zu einer QT-Verlängerung auf über 500 ms. Auch in diesen Fällen wurden keine Rhythmus-

störungen beobachtet, doch besteht sicherlich ein Risiko für bedrohliche kardiale Wirkungen, wenn andere Faktoren einwirken. Daher wird zum Beispiel vor der gleichzeitigen Verwendung von anderen Arzneimitteln gewarnt, welche einen Einfluß auf

Tab. 7. Inzidenz der unerwünschten Wirkungen von Trovafloxacin/Alatrofloxacin [%] [mod. nach 38, 39] (Phase-II- und Phase-III-Studien, Mehrfachgabe)

Unerwünschte Wirkung	100 mg p.o. (n = 1536)	200 mg p.o. (n = 3259)	200 mg i.v. 200 mg p.o. (n = 634)	300 mg i.v. 200 mg p.o. (n = 623)
<b>1. Gastrointestinaltrakt</b>				
Übelkeit	4	8	5	4
Diarrhö	2	2	2	2
Erbrechen	< 1	3	1	3
Bauchschmerzen	< 1	1	1	0
Blähungen	< 1	< 1	< 1	0
<b>2. Haut</b>				
Exanthem	< 1	< 1	2	2
Pruritus	< 1	< 1	2	2
<b>3. ZNS</b>				
Benommenheit*	5	15	3	2
Kopfschmerzen	4	5	5	1
Schlaflosigkeit	< 1	< 1	< 1	0
Schläfrigkeit	< 1	< 1	< 1	< 1
<b>4. Verschiedene Symptome</b>				
Geschmacksveränderungen	< 1	< 1	< 1	< 1
Krankheitsgefühl	< 1	< 1	< 1	0
Asthenie	< 1	< 1	< 1	< 1
Arthralgie	< 1	< 1	0	0
Myalgie	< 1	< 1	0	0
Rückenschmerzen	< 1	< 1	0	0
Vaginitis**	2	2	2	< 1
Reaktion/Komplikation (Entzündung, Schmerz, Ödem) an der Injektionsstelle				
			8	2
* Englisch als „dizziness“ oder „light-headedness“ bezeichnet				
** Bezogen auf die Anzahl der Patientinnen				

**Tab. 8. Unerwünschte Wirkungen (UAW) während der Behandlung mit Fluorchinolonen (FC) im Rahmen von Doppelblindstudien<sup>1</sup> (ABECB = akute bakterielle Exazerbation der chronischen Bronchitis; CAP = ambulant erworbene Pneumonie; HWI = Harnwegsinfektion)**

Fluor- chinolon (FC)	Tages- dosis [mg]	Pat. [n]	Vergleichs- Substanz (VS)	Tages- dosis [mg]	Pat. [n]	Inzidenz der UAW [%] FC <sup>2</sup> VS <sup>2</sup>		Unter- schied (signif.) <sup>3</sup>	Indikation	Autor
Ciprofloxacin	500	103	Co-trimoxazol	1920	100	17	32	*	HWI	Grubbs et al., 1992
	1500	282	Cefotaxim	6000	288	14	12		Hautinf.	Gentry et al., 1989
Fleroxacin	400	102	Amoxicillin	1500	92	41	15	#	ABECB	Chodosh, 1993
	400	313	Amoxicillin	1500	310	19	9	#	ABECB	Ulmer, 1993
	a) 400 <sup>4</sup>	316	Ciprofloxacin	500	324	30	26		HWI	Iravani, 1993
	b) 200	321	(Ciprofloxacin	500	324)	31	26		HWI	
	400	287	Norfloxacin	800	292	26	14	#	HWI	Pummer, 1993
	a) 200	101	Norfloxacin	800	95	22	20		HWI	Pittman, 1993
	b) 400	94	(Norfloxacin	800	95)	38	20		HWI	
	a) 400 <sup>4</sup>	160	Plazebo	--	170	6	7		Bakt. Diarrhö	Butler et al., 1993
b) 400	172	(Plazebo	--	170)	6	7				
Sparfloxacin	200 <sup>5</sup>	110	Amoxicillin plus Ofloxacin	3000 400	101	44	56		CAP	Portier et al., 1996
	100 <sup>5</sup>	370	Co-amoxiclav	1875	363	22	26		AE-COPD	Allegra et al., 1996
	200 <sup>5</sup>	193	Cefuroximaxetil	500	184	10	8,1		Sinusitis	Gehanno et al., 1996
	100 <sup>5</sup>	344	Ciprofloxacin	1000	340	27	24		Kompl. HWI	Naber et al., 1996
Grepafloxacin	a) 400	219	Amoxicillin	1500	218	24	19		ABECB	Langan et al., 1997
	b) 600	219	(Amoxicillin	1500	218)	32	19	#		
Grepafloxacin <sup>6</sup>	a) 400	207	Ciprofloxacin	1000	213	15	13		ABECB	Chodosh et al., 1998
	b) 600	204	(Ciprofloxacin	1000	213)	22	13	#		
Levofloxacin	a) 500	171	Co-amoxiclav	1875	168	27	30		Amb. Pneum.	Carbon et al., 1997
	b) 1000	177	(Co-amoxiclav	1875	168)	29	30			
Levofloxacin	a) 250	281	Cefuroximaxetil	500	271	20 <sup>7</sup>	18		ABECB	Shah et al., 1997
	b) 500	280	(Cefuroximaxetil	500	271)					

<sup>1</sup> Bei der Wiedergabe von Studien, in denen eine Substanz in einer Dosierung mit einer anderen Substanz in zwei verschiedenen Dosierungen verglichen wurde, wurden die Ergebnisse der einen Gruppe aus Gründen der besseren Übersicht doppelt aufgeführt und einmal in Klammern gesetzt (z. B. Butler et al., 1993; Iravani, 1993; Chodosh et al., 1998)

<sup>2</sup> FC = Fluorchinolon; VS = Vergleichssubstanz

<sup>3</sup>\* Die Verträglichkeit des Fluorchinolons (FC) war signifikant besser als die Verträglichkeit der Vergleichssubstanz (VS); # die Verträglichkeit der Vergleichssubstanz (VS) war signifikant besser als die Verträglichkeit des Fluorchinolons (FC)

<sup>4</sup> Fleroxacin wurde als Einzeldosis verabreicht

<sup>5</sup> Am ersten Behandlungstag wurde Sparfloxacin doppelt so hoch dosiert

<sup>6</sup> Aus den Angaben in der Publikation ist nicht zu entnehmen, ob die Gesamtrate an unerwünschten Wirkungen signifikant unterschiedlich war; deshalb wurden stellvertretend die Ergebnisse für die bei beiden Präparaten am häufigsten vorkommende Nebenwirkung (Übelkeit) wiedergegeben

<sup>7</sup> Die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen wird nicht getrennt für die beiden Levofloxacin-Dosierungen angegeben

die Herzfrequenz haben. Nach der Ausbietung von Sparfloxacin sind nur sehr wenige ernsthafte kardiovaskuläre Zwischenfälle gemeldet worden; in allen Fällen bestand bei den Patienten eine kardiovaskuläre Grunderkrankung [29].

Eine Reihe von Doppelblindstudien wurde publiziert, in denen Sparfloxacin mit anderen antibakteriellen Wirkstoffen bei Infektionen der Atemwege oder bei Infektionen der Harnwege verglichen wurde [2, 21, 35, 41]. Es zeigte sich in allen Fällen kein signifikanter Unterschied in der Verträglichkeit zwischen den Gruppen.

### Grepafloxacin

Die Daten von etwa 2000 Patienten, die im Rahmen von Phase-II- und Phase-III-Studien mit Grepafloxacin behandelt worden sind (400 mg: n = 1069; 600 mg: n = 925), wurden hinsichtlich der Verträglichkeit des Fluorchinolons ausgewertet (Tab. 6). Am häufigsten waren gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen, wie zum Beispiel Übelkeit (11%/15%), Erbrechen (1%/6%), Diarrhö (3%/4%) oder andere (die Zahlen in Klammern geben den Prozentsatz der Patienten an, bei denen die unerwünschte Reaktion nach Gabe von 400 oder 600 mg Grepafloxacin täg-

lich auftrat). In beiden Gruppen wurde das Symptom „Geschmacksveränderung“ relativ häufig beobachtet (9%/17%); diese Wirkung war deutlich seltener bei den Patienten, die mit den Kontrollmedikamenten behandelt wurden (1%). Zu den Kontrollmedikamenten gehörten Doxycyclin, Ciprofloxacin, Amoxicillin oder Cefixim. Kardiovaskuläre Störungen (Tachykardien) wurden während der klinischen Prüfung nur in Einzelfällen beobachtet; der Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel war unklar [50].

Mehr als 600 Patienten wurden wegen einer akuten Exazerbation ihrer chronischen Bronchitis entweder



mit 400 oder mit 600 mg Grepafloxacin (einmal täglich) behandelt oder sie erhielten Amoxicillin (3 x täglich 500 mg). Unerwünschte Wirkungen wurden im Rahmen dieser Doppelblindstudie in den drei Gruppen bei 24 % der Patienten (400 mg Grepafloxacin), bei 32 % der Patienten (600 mg Grepafloxacin) und bei 19 % der Patienten (Amoxicillin) beobachtet. Übelkeit war die häufigste unerwünschte Wirkung, die bei 12 % der Patienten während der Behandlung mit 600 mg Grepafloxacin auftrat; die Inzidenz dieser Nebenwirkung war signifikant höher ( $p < 0,01$ ) als in der Gruppe mit der niedrigeren Grepafloxacin-Dosis (5 %) oder in der Amoxicillin-Gruppe (4 %). Auch andere gastrointestinale Störungen und Geschmacksveränderungen waren in der Grepafloxacin(600 mg)-Gruppe häufiger als in der Amoxicillin-Gruppe [30].

Ähnliche Resultate hatte eine weitere Doppelblindstudie bei Patienten mit purulenter Bronchitis, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Grepafloxacin und Ciprofloxacin verglichen wurden. In der niedrigeren Dosis (400 mg täglich) war Grepafloxacin etwa gleich gut verträglich wie Ciprofloxacin (2 x 500 mg), jedoch waren gastrointestinale Symptome nach 600 mg Grepafloxacin täglich signifikant häufiger als nach Gabe von Ciprofloxacin. Grepafloxacin führte in der höheren Dosierung signifikant häufiger zu einem Abbruch der Therapie als eine Behandlung mit Ciprofloxacin (Grepafloxacin 400 mg: 3,4 %; Grepafloxacin 600 mg: 7,4 %; Ciprofloxacin 2 x 500 mg: 1,9 %). Am häufigsten wurden Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderungen und Benommenheit/Schwindel als Gründe für den Therapieabbruch angegeben [14].

Bei der Behandlung von COPD-Patienten mit einem Fluorchinolone sollte beachtet werden, daß es zu einer *Interaktion* mit dem als Bronchodilatator häufig verabreichten Theophyllin kommen kann. Als Ursache für diese Interaktion ist die Hemmung von Cytochrom-P450-abhängigen Monoxygenasen erkannt worden (CYP 1A2). Von den neueren Fluorchinolonen ist diese Interaktion besonders bei Grepafloxacin zu erwarten [36, 52]; in einer Praxisstudie

an mehr als 3000 Patienten, die gleichzeitig mit beiden Präparaten behandelt wurden, war die Verträglichkeit jedoch gut [31b].

### Trovafloxacin

Die Ergebnisse der klinischen Prüfung von etwa 6000 Patienten, die mit 100 oder 200 mg Trovafloxacin behandelt wurden (etwa 1250 Patienten erhielten initial das Prodrug Alatrofloxacin in einer Dosierung von 200 oder 300 mg i.v.), deuten darauf hin, daß auch dieses Derivat ein ähnliches Profil an unerwünschten Wirkungen aufweist wie die anderen Fluorchinolone [38, 39].

Die häufigsten Symptome, die während der Phase-I-, -II-, und -III-Studien auftraten, waren Benommenheit bzw. Schwindel („dizziness“/„light-headedness“; nach Gabe von 100 mg: 5 %; nach Gabe von 200 mg: 15 %), Übelkeit (100 mg: 4 %; 200 mg: 8 %) und Kopfschmerzen (100 mg: 4 %; 200 mg: 5 %). Hautreaktionen waren selten. Zu Therapieabbrüchen kam es vor allem wegen gastrointestinaler Störungen oder wegen unerwünschter ZNS-Wirkungen (Tab. 7).

Eine Interaktion mit Theophyllin durch Hemmung hepatischer Monoxygenasen wurde nicht beobachtet [61]. Klinisch relevant ist jedoch die Interaktion zwischen Trovafloxacin (und allen anderen bisher bekannten Chinolonen) mit mineralischen Antazida und anderen Arzneimitteln, welche di- oder trivalente Kationen enthalten [56, 58]. Diese Möglichkeit der Resorptionsbeeinflussung muß bei der Therapie berücksichtigt werden und Patienten sollten auf diese Möglichkeit aufmerksam gemacht werden. Die Interaktionen mit Chinolonen wurden an anderer Stelle ausführlich dargestellt [z. B. 31, 52].

### Moxifloxacin

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt lassen sich noch keine Aussagen zur Verträglichkeit von Moxifloxacin (BAY 12-8039) machen. In ersten Studien wurden freiwillige Probanden mit der Substanz mit Dosierungen bis zu 800 mg (Einzeldosis) oder zehn Tage lang (600 mg täglich) mit Moxifloxacin behandelt ( $n = 10$  bzw. 7). Kli-

nisch relevante unerwünschte Wirkungen oder deutliche Veränderungen an Laborparametern sind dabei nicht beschrieben worden [53, 54].

In einer Doppelblindstudie bei 32 gesunden Freiwilligen wurde die Frage einer möglichen Phototoxizität von Moxifloxacin untersucht. Die Teilnehmer wurden sieben Tage lang entweder mit 200 oder 400 mg Moxifloxacin täglich behandelt. Die Personen in zwei Vergleichsgruppen erhielten entweder Plazebo oder Lomefloxacin in einer Dosierung von 400 mg täglich als „positive Kontrolle“. Bei der Feststellung der minimalen Erythemdosis von Licht verschiedener Wellenlänge wurde festgestellt, daß die minimale Erythem-induzierende Bestrahlung nach Gabe von Moxifloxacin in einem ähnlichen Bereich lag wie nach Gabe von Plazebo [5].

## Literatur

1. Adam D, Andrassy K, Christ W, Heinrich D, et al. (Arbeitsgemeinschaft „Arzneimittelsicherheit“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie). Verträglichkeit der Gyrase-Hemmer. Münch Med Wochenschr 1987; 129:45-6.
2. Allegra L, Konietzko N, Leophonte P, Hosie J, et al. Comparative safety and efficacy of sparfloxacin in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, randomised, parallel, multicentre study. J Antimicrob Chemother 1996;37(Suppl A):93-104.
3. Bayer AG. Ciprofloxacin Product Monograph. New Zealand: ADIS Press Ltd., 1986.
4. Bayer AG. Ciprobay®. Ciprofloxacin Standard Information. Bayer Leverkusen, 1987.
5. Bayer AG. Moxifloxacin. Data on file, 1997.
6. Blum MD, Graham DJ, McCloskey CA. Temafloxacin syndrome: review of 95 cases. Clin Infect Dis 1994;18:9046-50.
7. Bowie WR, Willetts V, Jewesson PJ. Adverse reactions in a dose-ranging study with a new long-acting fluoroquinolone, fleroxacin. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1778-82.
8. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. Clin Infect Dis 1997;25:1196-204.
9. Burdge DR, Nakielna EM, Rabin HR. Photosensitivity associated with ciprofloxacin use in adult patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:793.
10. Butler T, Loleka S, Rasidi C, Kadio A, et al. Treatment of acute bacterial diarrhea: a multicenter international trial comparing plazebo with fleroxacin given as a single dose or once daily for 3 days. Am J Med 1993;94(Suppl 3A):187S-94S.
11. Carbon C, and members of the international study group. Comparative study of levofloxacin and co-amoxiclav in the treatment of community-acquired pneumonia in adults. 37th ICAAC (Interscience Conference on Anti-

- microbial Agents and Chemotherapy); 1997; Toronto. Abstract LM70.
12. Carrasco JM, Gacia B, Andujar C, Garrote F, et al. Tendinitis associated with ciprofloxacin [letter]. *Ann Pharmacother* 1997; 31:120.
  13. Chodosh S. Efficacy of fleroxacin versus amoxicillin in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med* 1993;94(Suppl 3A): 131S-5S.
  14. Chodosh S, Lakshminarayan S, Swarz H, Breisch S. Efficacy and safety of a 10-day course of 400 or 600 milligrams of grepafloxacin once daily for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: comparison with a 10-day course of 500 milligrams of ciprofloxacin twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:114-20.
  15. Christ W, Esch B. Adverse reactions to fluoroquinolones in adults and children. *Infect Dis Clin Pract* 1994;3(Suppl 3):S168-S76.
  16. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;47:677-700.
  17. Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationship for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:685-706.
  18. Förster C, Kociok K, Shakibaei M, Merker HJ, et al. Quinolone-induced cartilage lesions are not reversible in rats. *Arch Toxicol* 1996a;70:474-81.
  19. Förster C, Kociok K, Shakibaei M, Merker HJ, et al. Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by magnesium deficiency in immature rats. *Arch Toxicol* 1996b; 70:261-70.
  20. Geddes AM. Safety of fleroxacin in clinical trials. *Am J Med* 1993;94(Suppl 3A):201S-3S.
  21. Gehanno P, Berche P, and the Sinusitis Study Group. Sparfloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute purulent sinusitis. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(Suppl A): 105-14.
  22. Gentry LO, Ramirez-Ronda CH, Thadepalli H, del Rosal PL, et al. Oral ciprofloxacin vs parenteral cefotaxime in the treatment of difficult skin and skin structure infections. A multicenter trial. *Arch Intern Med* 1989; 149:2579-83.
  23. Glaxo-Wellcome. Grepafloxacin Investigator's Brochure. August 1996.
  24. Graber H, Ludwig E, Arr M, Lányi P. Difference in multiple-dose pharmacokinetics of ofloxacin in young and aged patients. *International Symposium on New Quinolones*; 1986; Geneva. Abstract No. 94.
  25. Grubbs NC, Schultz HJ, Henry NK, Ilstrup DM, et al. Ciprofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole: treatment of community-acquired urinary tract infections in a prospective, controlled, double-blind comparison. *Mayo Clin Proc* 1992;67: 1163-8.
  26. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use - safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:127-9.
  27. Handsfield HH, Judson FN, Holmes KK. Treatment of uncomplicated gonorrhea with rosoxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;20:625-9.
  28. Iravani A. Multicenter study of single-dose and multiple-dose fleroxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Am J Med* 1993;94 (Suppl 3A):89S-96S.
  29. Jaillon P, Morganroth J, Brumpt I, Talbot G, and the Sparfloxacin Safety Group. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(Suppl A): 161-7.
  30. Langan CE, Cranfield R, Breisch S, Pettit R. The efficacy and safety of grepafloxacin 400 mg o. d. or 600 mg o. d. in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: comparison with amoxicillin 500 mg t.d.s. 8th ECCMID; 1997. Abstract P410.
  31. Lode H. Drug interactions with quinolones. *Rev Infect Dis* 1988;10(Suppl 1):S132-6.
  - 31a. Lode H. Safety profile of quinolone. *Infect Med* 1998;(Suppl):28-33.
  - 31b. Lode H. Characterizing the safety profile of grepafloxacin: the latest evidence reviewed (submitted).
  32. Luger SW, Papparone P, Wormser GP, Nadelman RB, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:661-7.
  33. Macallum E, Houston B, Smith G. Subchronic toxicity of a quinolone antibacterial agent in Beagle dogs. *Toxicologist* 1993;13:377. Abstract 1473.
  34. Mizuki Y, Fujiwara I, Yamaguchi T. Pharmacokinetic interactions related to the chemical structures of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(Suppl A):41-55.
  35. Naber KG, di Silverio F, Geddes A, Guibert J. Comparative efficacy of sparfloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(Suppl A):135-44.
  36. Niki Y, Hashiguchi K, Okimoto N, Soejima R. Quinolone antimicrobial agents and theophylline. *Chest* 1992;101:881.
  37. Pertuiset E, Lenoir G, Jehanne M, Douchan F, et al. Tolerance articulaire de la pefloxacin et de l'ofloxacin chez les enfants et adolescents atteints de mucoviscidose. *Rev Rheumatol* 1989;56:735-40.
  38. Pfizer (1996). Trovafloxacin Investigator's Brochure.
  39. Pfizer (1998). Trovafloxacin (data on file).
  40. Pittman W, Moon JO, Hamrick LC, Cox CE, et al. Randomized double-blind trial of high- and low-dose fleroxacin versus norfloxacin for complicated urinary tract infection. *Am J Med* 1993;94(Suppl 3A):101S-4.
  41. Portier H, May T, Proust A, and the French Study Group. Comparative efficacy of sparfloxacin in comparison with amoxicillin plus ofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(Suppl A):83-91.
  42. Pummer K. Fleroxacin versus norfloxacin in the treatment of urinary tract infections: a multicenter, double-blind, prospective, randomized, comparative study. *Am J Med* 1993; 94(Suppl 3 A):108S-13.
  43. Rhône Poulenc Rorer (1994). Sparfloxacin Monograph, ADIS International.
  44. Rubinstein E. Safety profile of sparfloxacin in the treatment of respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(Suppl A): 145-60.
  45. Schaad UB, Wedgwood J, Ruedeberg A, Kraemer R, et al. Ciprofloxacin as antipseudomonal treatment in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:106-11.
  46. Shah P, and members of the international study group. 37th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy); 1997; Toronto. Abstract LM 38.
  47. Stahlmann R, Förster C, Van Sickle D. Quinolones in children: are concerns over arthropathy justified? *Drug Safe* 1993;9:397-403.
  48. Stahlmann R, Förster C, Shakibaei M, Vormann J, et al. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical with quinolone-induced arthropathy. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2013-8.
  49. Stahlmann R, Förster C, Vormann J. Photo-, Neuro- und Chondrotoxizität der Chinolone: experimentelle Daten und klinische Erfahrungen. *Fortschr Antibakt Antineoplast Chemother* 1996;14-1:193-209.
  50. Stahlmann R, Schwabe R. Safety profile of grepafloxacin as compared to other fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1997;40 (Suppl A):83-92.
  51. Stahlmann R, Vormann J, Günther T, Förster C, et al. Effects of quinolones, magnesium deficiency or zinc deficiency on joint cartilage in rats. *Magn Bull* 1997;19:7-22.
  52. Stahlmann R, Lode H. Safety overview. Toxicity, adverse effects, and drug interactions. In: Andriole V, editor. *The Quinolones*, 2nd ed. Academic Press, 1998:369-415.
  53. Staß H, Schüly U, Wingender W. Pharmacokinetics, safety and tolerability of 600 mg BAY 12-8039 administered once daily over 10 days. 8th ECCMID; 1997; Lausanne. P387.
  54. Sullivan JT, Woodruff M, Lettieri J, Agarwal V, et al. Pharmacokinetics (PK) and tolerability of the new methoxyquinolone BAY 12-8039: 10 days' treatment at 400 mg daily. 8th ECCMID; 1997; Lausanne. P389.
  55. Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *J Toxicol Environ Health* 1995;45:1-45.
  56. Teng R, Dogolo LC, Willavize SA, Vincent J. Effect of Maalox® and omeprazole on the bioavailability of trovafloxacin (CP-99,219), a new quinolone antibiotic, in healthy volunteers. 19th ICC; 1995. Abstract no. 4063.
  57. Teng R, Dogolo LC, Willavize S, Friedman HL. Effect of sucralfate, calcium carbonate, and ferrous sulfate on the bioavailability of trovafloxacin. 20th ICC; 1996a. Abstract no. 186.
  58. Teng R, Apseloff G, Vincent J, Pelletier SM, et al. Effect of trovafloxacin (CP-99,219) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy male subjects. 36th ICAAC; 1996b. Abstract no. A2.
  59. Thorsteinsson SB, Bergan T, Oddsdottir S, Rohwedder R, et al. Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH and hydration. *Chemotherapy* 1986;32:408-17.
  60. Ulmer W. Fleroxacin versus amoxicillin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med* 1993;94 (Suppl 3A): 136S-41.
  61. Vincent J, Teng R, Dogolo LC, Willavize SA. Effect of trovafloxacin (CP-99,219) on the steady-state pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. 19th ICC; 1995. Abstract no. 4065.
  62. Vincent J, Teng R, Dogolo LC, Willavize SA, et al. The effect of food on the relative bioavailability of the oral suspension formulation of trovafloxacin. *Proc Ann Congr Eur Resp Soc* 1996. Abstract no. P1188.
  63. Vormann J, Förster C, Zippel U, Lozo E, et al. Effects of magnesium deficiency on magnesium and calcium content in bone and cartilage in developing rats in correlation to chondrotoxicity. *Calc Tissue Intern* 1997;61: 230-8.