

# Stellenwert moderner Chinolone bei schweren bakteriellen Infektionen

Symposium im Rahmen des 10<sup>th</sup> European Congress of Anaesthesiology, Frankfurt  
30. Juni bis 4. Juli 1998

Obwohl eine Vielzahl potenter Antibiotika zur Behandlung schwerer bakterieller Infektionen auf Intensivstationen zur Verfügung steht, weisen diese Infektionen nach wie vor eine sehr hohe Letalität auf. Die Auswahl des geeigneten Antibiotikums stellt daher für den behandelnden Arzt eine besondere Herausforderung dar. Die seit mehr als zehn Jahren eingeführten klassischen Fluorchinolone wie Ciprofloxacin und Ofloxacin haben ihren festen Platz in der Therapie von Infektionen auf Intensivstationen. Inzwischen wurde eine Reihe neuer Chinolone entwickelt. Grepafloxacin (Vaxar<sup>®</sup>), Levofloxacin (Tavanic<sup>®</sup>), Sparfloxacin (Zagam<sup>®</sup>) und Trovafloxacin (Trovan<sup>®</sup>) sind in Deutschland bereits im Handel, weitere Substanzen wie Clinafloxacin, Moxifloxacin und Gatifloxacin folgen in den nächsten Jahren. Die Substanzen zeigen eine höhere In-vitro-Aktivität gegenüber wichtigen Infektionserregern, insbesondere gegen grampositive Kokken, und besitzen auch verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften als die bisher verfügbaren Chinolone. Welche Rolle die neuen Chinolone – vor allem die auch parenteral verfügbaren Vertreter – in der Therapie schwerer Infektionen auf Intensivstationen spielen werden, wurde bei einem Symposium im Rahmen des 10<sup>th</sup> European Congress of Anaesthesiology in Frankfurt unter der Leitung von P. M. Shah, Frankfurt, und S. Kljucar, Berlin, diskutiert.

Trotz der Entwicklung neuer Antibiotika steigt die Anzahl schwer behandelbarer Infektionen. Bedeutende Fortschritte der modernen Medizin ermöglichen, daß Patienten länger am Leben erhalten werden können, erhöhen aber auch das Risiko lebensgefährlicher infektiöser Komplikationen. Schwere bakterielle Infektionen tragen daher nach wie vor zu erhöhter Morbidität und Letalität, vor allem auf Intensivstationen, bei. Die Antibiotika-Therapie auf der Intensivstation stellt für den behandelnden Arzt eine besondere Herausforderung dar und erfordert viel Erfah-

rung sowie eine enge Kooperation mit einem klinischen Infektiologen. Im allgemeinen wird zunächst eine empirische Initialtherapie eingeleitet, bis der jeweilige Erreger identifiziert und auf seine Empfindlichkeit getestet wurde. Eine allgemeingültige Empfehlung für die empirische Antibiotika-Therapie auf Intensivstationen gibt es nicht. Sie muß neben der Infektlokalisation und den zu erwartenden Erregern in jedem Fall auch die Grunderkrankung, klinische Situation und Begleitmedikation des einzelnen Patienten sowie die lokale Resistenzsituation berücksichtigen. Darauf abgestimmt, richtet sich die Auswahl der Antibiotika nach Wirkungsspektrum, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, zu erwartenden Nebenwirkungen und Interaktionen. Darüber hinaus sind zunehmend auch ökonomische Gesichtspunkte zu beachten. Falls erforderlich, sollte die empirische Antibiotika-Therapie nach Vorliegen der mikrobiologischen Befunde rasch modifiziert werden.

## Epidemiologie und Resistenzsituation

Nach P. M. Shah, Frankfurt, können in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens einer Infektion auf der Intensivstation die voraussichtlichen Erreger abgeschätzt werden. Tritt die Infektion innerhalb der ersten Tage auf, überwiegen die für ambulante Infektionen typischen Erreger wie *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*. Ab dem sechsten Tag treten dann die für nosokomiale Infektionen typischen Erreger wie *Enterobacteriaceae* und zunehmend *multiresistente Bakterien* in den Vordergrund, die je nach lokaler Resistenzsituation stark variieren können (Tab. 1).

Tab. 1. Erregerspektrum von Infektionen auf Intensivstationen in Abhängigkeit von der Liegedauer

1 bis 5 Tage	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20 %
<i>Escherichia coli</i>	20 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 %
<i>Klebsiella species</i>	5 %
Andere gramnegative Bakterien	5 %
Über 5 Tage	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 %
<i>Pseudomonas non-aeruginosa</i>	20 %
<i>Enterobacter species</i>	20 %
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA!)	20 %
Multiresistente Enterobakterien	?

In der Regel sind Erreger auf der Intensivstation gegen Antibiotika weniger empfindlich als auf einer Normalstation.

## Pharmakokinetik und Verträglichkeit moderner Chinolone

Wie H. Lode, Berlin, erläuterte, besitzen Substanzen mit hoher *Lipophilie* wie Grepafloxacin, Sparfloxacin und Trovafloxacin eine *lange Halbwertszeit* von 12 bis 18 Stunden und müssen deshalb nur einmal täglich verabreicht werden. Wegen der schlechten Wasserlöslichkeit fehlen aber *parenterale Formulierungen*, und die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt ist nur unvollständig. Daher eignen sich diese Substanzen nicht für den Einsatz bei Infektionen auf der Intensivstation. Eine Ausnahme stellt bislang Trovafloxacin dar: Mit dem Prodrug Alatrofloxacin, das gut wasserlöslich ist und nach intravenöser Gabe rasch durch Hydrolyse in Trovafloxacin umgewandelt wird, kann eine parenterale Darreichungsform angeboten werden.

Tab. 2. Erregerspektrum bei Sepsis in Abhängigkeit vom Infektionsherd [nach Shah]

Erreger	Lunge	GI-Trakt	Harnwege	I.v. Zugang
S. aureus	22,1 %	6,6 %	10,1 %	46,1 %
KN Staphylokokken	3,4 %	0,1 %	1,7 %	14,9 %
S. pneumoniae	26,6 %	1,0 %	< 0,1 %	< 0,1 %
Escherichia coli	13,7 %	30,0 %	51,9 %	4,4 %
P. aeruginosa	5,0 %	5,0 %	4,2 %	2,6 %

Auch die überwiegend *biliäre Elimination* dieser hoch lipophilen Substanzen ist für den Einsatz auf Intensivstationen von Nachteil. Eine mögliche zusätzliche und zudem unkalkulierbare Belastung von Leber und Darm beim Intensivpatienten durch Antibiotika, die über die Leber verstoffwechselt und dann über den Darm ausgeschieden werden, versucht man zu vermeiden. Es werden daher Substanzen bevorzugt, die möglichst *unverändert renal* eliminiert werden und bei denen die Dosierung in *Abhängigkeit der Nierenfunktion* exakt an die jeweilige klinische Situation des Patienten angepaßt werden kann.

Diese Voraussetzung erfüllt zum Beispiel *Levofloxacin*, das linksdrehende Enantiomer des Razemats Ofloxacin und die wirksame Komponente dieses Gemisches. Levofloxacin ist weniger lipophil als die oben genannten Chinolone, besitzt aber mit 6 bis 8 Stunden immer noch eine ausreichend lange Halbwertszeit für eine mögliche tägliche Einmalgabe. Wie Ofloxacin steht auch Levofloxacin sowohl in oraler als auch parenteraler Form zur Verfügung. Nach oraler Gabe wird Levofloxacin rasch und unabhängig von der Nahrungsaufnahme nahezu vollständig resorbiert, so daß beide Darreichungsformen bioäquivalent sind.

Aufgrund der langen Halbwertszeit werden sowohl bei Levofloxacin als auch bei Trovafloxacin nach 24 Stunden noch Plasmaspiegel erreicht, die über den MHK-Werten der wichtigsten Erreger liegen. Entsprechend dem dosisproportionalen Verlauf der Plasmaspiegelkurve bei Chinolonen weist Levofloxacin mit einer üblichen Tagesdosis von einmal 500 mg deutlich höhere Spitzenspiegel auf als Trovafloxacin (einmal 200 mg bis maximal einmal 300 mg) und Ciprofloxacin (zweimal 200 bis 400 mg täglich). Nach Aussage von H. Lode ist neben der Fläche unter

der Plasmaspiegelkurve auch der *Serumspitzenspiegel* bei den Chinolonen für die Wirksamkeit von Bedeutung.

Die Chinolone zeichnen sich dadurch aus, daß sie sich *rasch* im Körper *verteilen* und – mit Ausnahme der Zerebrospinalflüssigkeit – gut in die unterschiedlichen Gewebe und Körperflüssigkeiten sowie in phagozytierende Zellen penetrieren. Meist werden im Gewebe etwa zwei- bis fünfmal höhere Konzentrationen als im Plasma gefunden.

### Verträglichkeit

Die modernen Chinolone werden im allgemeinen *gut vertragen*. Allergische Reaktionen treten mit 1,5 % in der gleichen Größenordnung auf wie bei Cephalosporinen. Die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen ist niedriger als bei Beta-Lactam-Antibiotika. Zu den Chinolon-typischen Nebenwirkungen gehören vor allem zentralnervöse Störungen und Photosensibilität. Phototoxische Reaktionen hängen mit der chemischen Struktur der Chinolone zusammen. Sie sind bei Substanzen, die an Position C8 fluoriert sind, besonders stark ausgeprägt. Hierzu zählt zum Beispiel Sparfloxacin, dessen Indikationsspektrum deshalb auch begrenzt wurde.

### Wechselwirkungen

Eisen- oder Zinksalze, Aluminium- und Magnesium-haltige Antazida beeinträchtigen die Resorption von Chinolonen, da diese mit zwei- und dreiwertigen Metallkationen schwer lösliche Komplexe bilden. Die entsprechenden Arzneimittel sollten daher zeitversetzt (etwa zwei Stunden) verabreicht werden. Klinisch rele-

vante Wechselwirkungen treten bei einigen Substanzen auch mit *Theophyllin* auf, zum Beispiel bei Enoxacin und Ciprofloxacin.

## Infektionen auf Intensivstationen

### Nosokomiale Pneumonien

Etwa 65 % aller auf Intensivstationen erworbenen Infektionen sind Pneumonien. Bei beatmeten Patienten treten Pneumonien 6- bis 20-mal häufiger auf als bei nicht beatmeten Patienten. Die Letalität dieser Respi-rator-assoziierten Pneumonien ist mit 20 bis 40 % immer noch sehr hoch. Im Patientengut von S. Kljucar, Berlin, betrug die Letalität im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie 23,7 %.

Das Spektrum der Pneumonie-Erreger ist abhängig von den zusätzlichen Risikofaktoren des Patienten, der Länge der Hospitalisation sowie der Dauer der Respiratortherapie. S. Kljucar untersuchte über einen Zeitraum von drei Jahren bei 300 Patienten, die über längere Zeit beatmet wurden, die Pneumonie-Erreger in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten der Pneumonie. Die Erregerspektren von *früh* auftretenden Pneumonien (zweiter bis fünfter Tag auf Intensivstation) und *später* auftretenden Pneumonien (ab dem sechsten Tag) unterscheiden sich deutlich. Bei nosokomialen Pneumonien mit früher Manifestation sind die Leitkeime *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus*, bei später Manifestation dominieren *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli* und *Klebsiella spp.* Das Erregerspektrum bei früh auftretenden nosokomialen Pneumonien entspricht damit dem Keimspektrum schwerer ambulant erworbener Pneumonien, bis auf die atypischen Erreger.

In Anlehnung an die Empfehlungen der American Thoracic Society aus dem Jahre 1996 können daher *früh* auftretende nosokomiale Pneumonien bei Patienten ohne weitere Risikofaktoren erfolgreich mit einem *Cephalosporin* der zweiten oder drit-

ten Generation oder einem *Aminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor* in Monotherapie behandelt werden. Chinolone wurden bei dieser Patientengruppe bislang aufgrund der schwachen Aktivität gegen Pneumokokken nur bei einer Penicillin-Allergie empfohlen. Da bei den neuen Chinolonen diese Lücke im Wirkungsspektrum geschlossen ist und sie sehr hohe Konzentrationen im Lungengewebe erreichen, können sie – sofern sie intravenös applizierbar sind – ebenfalls als Mittel der Wahl empfohlen werden.

Weisen die Patienten mit früher Manifestation einer nosokomialen Pneumonie jedoch zusätzliche Risikofaktoren auf, müssen diese bei der Therapie berücksichtigt werden. Alkoholismus, Ösophagusveränderungen und Störungen des zentralen Nervensystems disponieren zur Aspiration, so daß mit Anaerobiern gerechnet werden muß. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder vorheriger Antibiotikabehandlung sowie bei Drogenabhängigen werden vermehrt Staphylokokken gefunden.

Bei Patienten mit multiplen Risikofaktoren, insbesondere hämatologischen und/oder immunologischen Krankheitsbildern, müssen auch resistente gramnegative Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter* oder *Acinetobacter*-Spezies in Betracht gezogen werden. Diese Patienten werden daher genauso behandelt wie Patienten mit spät auftretenden nosokomialen Pneumonien, bei denen nach den Empfehlungen der American Thoracic Society initial eine gegen *Pseudomonas* gerichtete Kombinationstherapie eingeleitet werden sollte. Nach mikrobiologischem Nachweis von empfindlichen Enterobakterien wie *Klebsiellen* oder *Escherichia coli* kann wieder auf eine gleich wirksame Monotherapie zurückgegangen werden.

Die klassischen Chinolone haben sich bei diesen Patienten bereits bewährt. Voraussetzung ist jedoch, daß sie *ausreichend hoch dosiert* werden, da die bakterizide Wirksamkeit der Chinolone mit steigender Konzentration zunimmt. Bei hoher Dosierung erfolgt daher die Bakterienabtötung wesentlich schneller. Darüber hinaus weisen diese Antiinfektiva einen *ver-*

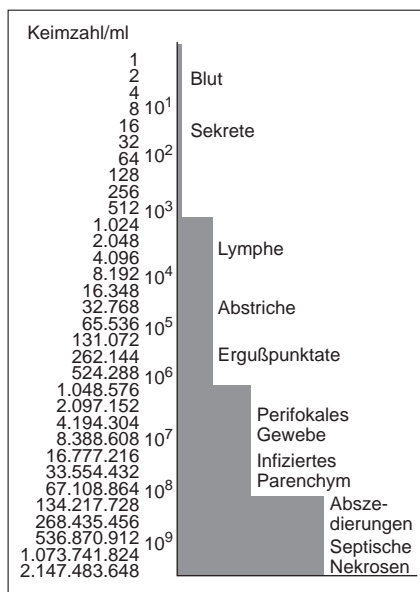


Abb. 1. Modell zur Keimdicke-Verteilung beim septischen Patienten

*längerten postantibiotischen Effekt* auf.

In einer multinationalen offenen, randomisierten Multicenterstudie wurde Levofloxacin in einer Dosierung von zweimal 500 mg i.v. mit Ceftriaxon einmal 4 g bei hospitalisierten Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie verglichen. Im Levofloxacin-Arm bestand die Möglichkeit, nach drei bis fünf Tagen die Therapie oral weiterzuführen. Die klinische Wirksamkeit, die bakteriologische Eradikationsrate und die Verträglichkeit war in beiden Gruppen vergleichbar. Der klinische Erfolg betrug unter Levofloxacin 87 % und unter Ceftriaxon 86 %, die Eradikationsrate lag bei 83 % bzw. 84 %.

**Sepsis**

Nach den dominierenden Pneumonien sind Harnwegsinfektionen mit 17 % und die Sepsis mit 12 % die bedeutendsten Infektionen auf Intensivstationen. Gemäß den Definitionen der amerikanischen Consensus Conference, die 1992 in Critical Care Medicine publiziert wurden, liegt eine Sepsis dann vor, wenn zwei oder mehr der folgenden Kriterien zutreffen:

- Fieber > 38 °C
- Tachykardie (> 90 Schläge/min)
- Tachypnoe (> 20 Atemzüge/min)
- Leukozyten > 12 000/mm<sup>3</sup> oder < 4000/mm<sup>3</sup> oder > 10 % stabkernige im Differentialblutbild und

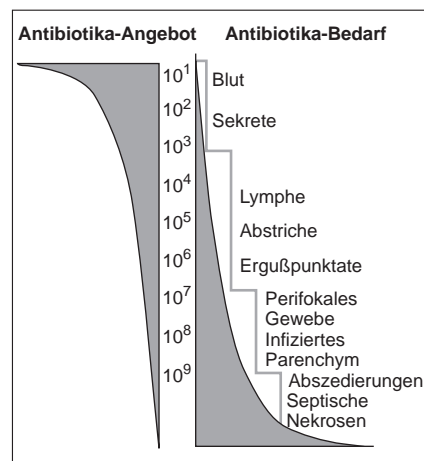


Abb. 2. Antibiotika-Konzentration bei Sepsis (Modell, das Diffusionsstrecke und Keimzahl berücksichtigt)

zusätzlich eine Infektion zum Beispiel durch eine positive Kultur nachgewiesen werden kann.

Eine Sepsis kann praktisch durch jeden Erreger verursacht werden. In Abhängigkeit vom Infektionsherd werden bestimmte Erreger jedoch gehäuft nachgewiesen, so daß die zu erwartenden Erreger aufgrund der Infektlokalisation abgeschätzt werden können (Tab. 2).

Wie K. Rommelsheim, Bonn, ausführte, kommt es aufgrund der Bakteriämie und der damit verbundenen (Endo)-Toxinämie zu einer überschießenden Immunreaktion, die zunächst zu einer Minderdurchblutung und einer Endothelschädigung führt und letztlich im Multiorganversagen oder im septischen Schock endet. Oberstes Ziel der Sepsistherapie ist es daher, die verursachenden Erreger möglichst frühzeitig und rasch zu eliminieren, um die Progression der Entzündungsreaktion und deren fatale Folgen zu verhindern. Abbildung 1 verdeutlicht in einem Modell das exponentielle Ansteigen der Keimzahl und die Diffusion in das tiefe Kompartiment beim septischen Krankheitsbild. Ergänzend dazu stellt Abbildung 2 den Widerspruch zwischen dem hohen Antibiotika-Bedarf und dem dürftigen Antibiotika-Angebot in der Peripherie dar.

Die Antibiotika-Therapie beim septischen Patient muß folgende Anforderungen erfüllen:

- Breites Wirkungsspektrum und niedrige MHK-Werte bei den wichtigsten Pathogenen
- Hohe bakterizide Aktivität und schnelle Abtötungskinetik

- Geringe Endotoxin-Freisetzung
- Gleichbleibende Wirksamkeit in unterschiedlicher metabolischer Umgebung, wie zum Beispiel saures oder sauerstoffarmes Milieu bei Mischinfektionen
- Hohes Verteilungsvolumen auch bei septischen Patienten, deren interstitieller Flüssigkeitsraum deutlich voluminöser ist
- Gute Penetration in proliferierende Zellen, infizierte Organe und Sepsisherde, auch wenn diese von einer dicken Schicht koagulierter Proteine umgeben sind
- Hoher inhibitorischer Quotient (Verhältnis Serumspitzenspiegel/MHK-Wert)
- Additive und synergistische Wirkung bei Kombination mit anderen Antibiotika

Die klassischen Chinolone besitzen diese pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften. Sie sind bei gramnegativer Sepsis Beta-Lactam-Antibiotika und Aminoglykosiden vorzuziehen, da sie sehr gut in das entzündete Gewebe penetrieren und ihre hohe bakterizide Aktivität gegen gramnegative Bakterien kaum durch Milieuänderungen beeinträchtigt wird. Die neueren Chinolone mit ihrer verbesserten Wirksamkeit gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken und Pneumokokken erweitern die therapeutischen Optionen bei der Behandlung der Sepsis. Voraussetzung ist – wie schon bei der nosokomialen Pneumonie – auch bei dieser Indikation, daß die jeweilige

Substanz bei guter Verträglichkeit ausreichend hoch dosiert werden kann, um selbst bei Patienten mit multiplen Sepsisherden rasch eine Penetration in das tiefe Kompartiment zu erreichen. Auf diese Weise läßt sich das vorrangige Ziel, die verursachenden Bakterien so rasch als möglich zu eliminieren, durch eine relativ kurze Antibiotika-Therapie erreichen. Dadurch lassen sich zusätzliche Komplikationen vermeiden und Kosten sparen.

In einer offenen, randomisierten Multicenterstudie zur empirischen Antibiotika-Therapie bei Sepsis wurden 144 Patienten mit zweimal 500 mg Levofloxacin und 164 Patienten mit dreimal 1 g Imipenem/Cilastatin behandelt. Beide Therapieregime waren in Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar. Ein klinischer Erfolg konnte bei 89 % der 140 auswertbaren Levofloxacin-Patienten und bei 85 % der 147 auswertbaren Imipenem/Cilastatin-Patienten erreicht werden, die bakteriologische Erfolgsrate lag bei 87 % bzw. 84 %. Die Patienten in dieser Studie wurden auch nach Therapieende weiterbeobachtet. Innerhalb von fünf Tagen nach Therapieende benötigten 15 % der Patienten aus der Levofloxacin-Gruppe und 37 % aus der Imipenem/Cilastatin-Gruppe erneut eine Antibiotika-Therapie. Nach K. Rommelsheim ist die hohe Rückfall-Rate unter Imipenem/Cilastatin dadurch zu erklären, daß diese Substanz in der verwendeten Dosierung nicht ausreichend in das tiefe Komparti-

ment penetriert. Außerdem ist die bakterizide Wirkung von Imipenem/Cilastatin stark von Milieuveränderungen abhängig. Zum Beispiel nimmt die Wirkung bei einem sauren pH-Wert, der für aerobe/anaerobe Mischinfektionen charakteristisch ist, deutlich ab.

## Fazit

Aufgrund der verbesserten In-vitro-Aktivität und der günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften sind bei schweren Infektionen die neueren Chinolone den älteren Substanzen vorzuziehen. Zur Zeit stehen jedoch nur zwei Substanzen parenteral zur Verfügung, von denen nach P. M. Shah nur Levofloxacin – individuell an die klinische Situation angepaßt – auch sehr hoch dosiert werden kann. Die guten Ergebnisse der bislang vorliegenden klinischen Studien bei diesen schweren Infektionen müssen durch den Einsatz im klinischen Alltag noch bestätigt werden.

## Quelle

Dr. med. Sascha Kljucar, Berlin, Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin, Prof. Dr. med. Kuno Rommelsheim, Bonn, Prof. Dr. Pramod M. Shah, Frankfurt, Symposium „Stellenwert moderner Chinolone bei schweren bakteriellen Infektionen“, veranstaltet mit Unterstützung von Hoechst Marion Roussel im Rahmen des 10<sup>th</sup> European Congress of Anaesthesiology, Frankfurt, 30. Juni bis 4. Juli 1998.

*Dr. Petra Steiert, Stadelken-Elsheim*