

Klinisches Verträglichkeitsprofil von Grepafloxacin

Bewertung der neuesten Ergebnisse unter Berücksichtigung einer Praxis-Surveillance-Studie an 9 398 Patienten

Hartmut Lode, Berlin, Friedrich Vogel, Hofheim, und Wolfgang Elies, Bielefeld

Die Verträglichkeit von Grepafloxacin wurde in zahlreichen präklinischen und klinischen Studien untersucht. Sie haben gezeigt, dass das Verträglichkeitsprofil von Grepafloxacin dem anderer Chinolone ähnlich ist, wobei einige der Fluorchinolone-Klasseneffekte einschließlich Gelenktoxizität, Photosensitivität und ZNS-Effekte unter Grepafloxacin geringer sind als bei einigen anderen Chinolonen [16]. Untersuchungen zur Phototoxizität ergaben für Grepafloxacin ein nur geringes Photosensibilisierungspotential, vergleichbar mit Ciprofloxacin. Bei Analysen der klinischen Studien konnten keine klinisch relevanten Ereignisse auf eine QT_c-Verlängerung zurückgeführt werden, und seit Einführung des Präparats gibt es keine Spontanberichte, die einen klinisch signifikanten Effekt von Grepafloxacin auf das kardiovaskuläre System dokumentieren.

Neue Daten, die im Rahmen einer umfassenden Praxis-Surveillance-Studie bei 9 398 Patienten in Deutschland ermittelt wurden, bestätigen eine sehr gute Verträglichkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil für Grepafloxacin. Mittlerweile wurden weltweit über 1,3 Mio. Grepafloxacin-Therapiezyklen durchgeführt, die keine zusätzlichen Nebenwirkungen aufgezeigt haben und bestätigen, dass Grepafloxacin ein gut verträgliches Fluorchinolon mit besonderer Eignung für die Therapie von Atemwegsinfektionen ist.

Schlüsselwörter: Grepafloxacin, Atemwegsinfektionen, Nebenwirkungen, Surveillance-Studie, Fluorchinolone, Klasseneffekte

Clinical safety profile of grepafloxacin - the latest evidence reviewed

The safety profile of grepafloxacin has already been characterised in a number of preclinical and clinical studies. Preclinical investigations have shown that the toxicological profile of grepafloxacin is similar to that of other fluoroquinolones and phase I studies in humans have confirmed these data. Some fluoroquinolone class effects including joint toxicity, phototoxicity, and CNS effects, are lower with grepafloxacin than with other fluoroquinolones. Grepafloxacin has a weak photosensitising effect, similar to that of ciprofloxacin, and a study in elderly individuals taking the highest clinical dose of grepafloxacin, indicated that the prolongation of the QT_c by grepafloxacin was less than 2 milliseconds: 15 times smaller than that observed in a study with erythromycin. Since launch there have been no spontaneous reports to date documenting a clinically significant effect of grepafloxacin on the cardiovascular system. Recent data from a surveillance study in 9 398 patients confirm an excellent tolerability and safety profile of grepafloxacin. Only 2.3% of patients reported adverse events, although many patients (n = 7 462) received concomitant medications, e.g. theophylline (n = 3 135). Worldwide over 1.3 million patients have received treatment with grepafloxacin and there have been no new safety issues identified from these spontaneous reports. These data emphasize that grepafloxacin is a well-tolerated fluoroquinolone suitable for the treatment of community-acquired respiratory infections.

Keywords: Grepafloxacin, respiratory tract infections, safety review, surveillance study, fluoroquinolone class effects

Grepafloxacin gehört in die Gruppe der neuen Fluorchinolone, die häufig auch als Atemwegsquinolone bezeichnet wer-

den. Es besitzt eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber grampositiven Erregern, speziell Pneumokokken, sowie aty-

pischen Erregern und wurde insbesondere für die Therapie von Atemwegsinfektionen entwickelt [5–7, 12].

In *mikrobiologischen Studien* bei mehr als 10 000 Isolaten konnte die hohe Wirksamkeit von Grepafloxacin gegenüber allen relevanten Erregern von ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen bestätigt werden [13, 14, 22, 28, 29]. Nach Einteilung der Chinolone durch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. wird Grepafloxacin der Gruppe 3 zugeordnet, deren Indikationsschwerpunkt die Therapie von ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen ist [19]. Grepafloxacin wird darüber hinaus von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. als ein Mittel der Wahl bei ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen empfohlen [18]. Neben den günstigen mikrobiologischen Eigenschaften zeichnet sich Grepafloxacin durch seine *vorteilhafte Pharmakokinetik* aus. Hierzu gehören die Halbwertszeit von 12 Stunden, die eine einmal tägliche Gabe ermöglicht, sowie langanhaltend hohe Konzentrationen an den Zielorten der Infektion, den respiratorischen Geweben und Flüssigkeiten sowie in den Alveolarmakrophagen [3, 8]. Die Wirksamkeit gegenüber den relevanten Erregern von ambulanten Atemwegsinfektionen konnte auch klinisch in mehreren Studien mit hohen bakteriologischen und klinischen Erfolgsraten belegt werden [1, 15, 20].

Grepafloxacin wurde im August 1997 unter dem Handelsnamen Vaxar[®] in Deutschland eingeführt. Mittlerweile wurden weltweit mehr als 1,3 Mio. Therapiezyklen mit Grepafloxacin durchgeführt. Neue Daten einer umfassenden

Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. Hartmut Lode, Abteilung für Pneumologie und Infektiologie, Klinik Heckeshorn, 14109 Berlin
Prof. Dr. Friedrich Vogel, Med. Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstraße 10, 65719 Hofheim a. Ts.

Prof. Dr. Wolfgang Elies, Städtische Krankenanstalten Bielefeld-Mitte, Teutoburger Straße 50, 33604 Bielefeld

Surveillance-Studie bei 9 398 Patienten nach Einführung des Präparates in Deutschland liefern weitere wichtige Daten zum Sicherheitsprofil der Substanz [17, 27]. Im vorliegenden Beitrag werden die mittlerweile vorliegenden Ergebnisse kritisch beleuchtet.

Verträglichkeitsprofil von Grepafloxacin

Präklinische Untersuchungen

Die Verträglichkeit von Grepafloxacin ist in einer Reihe von präklinischen und klinischen Studien umfassend untersucht worden. Aus den präklinischen Untersuchungen geht hervor, dass das Verträglichkeitsprofil dem anderer Chinolone ähnlich ist, wobei einige Klasseneffekte wie Gelenktoxizität, ZNS-Effekte und Photosensitivitätsreaktionen unter Grepafloxacin geringer sind als bei anderen Chinolonen [16].

Wie Ciprofloxacin ist auch Grepafloxacin nur ein schwacher Auslöser von Photosensitivitätsreaktionen, und die in Tierversuchen ermittelten Effekte auf das Knorpelwachstum waren unter Grepafloxacin schwächer ausgeprägt als bei den getesteten Vergleichschinolonen [11, 16]. Im Gegensatz zu anderen Fluorchinolonen verursachte Grepafloxacin bei gemeinsamer Verabreichung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) keine Krämpfe in tierexperimentellen Untersuchungen [23]. Präklinische toxi-kologische Daten zeigen, dass keine Wirkungen auf die Augen, das Gehör oder das Reproduktionsverhalten ausgeübt werden. Die akute Toxizität ist niedrig [16].

Phase-II/III-US- und UK-Studien

Insgesamt wurden im Rahmen von frühen Grepafloxacin-Phase-II/III-Studien, die überwiegend in den USA und zum Teil auch in UK durchgeführt worden sind, über 3 000 Patienten behandelt, wobei der überwiegende Teil an ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen erkrankt war. Die Mehrzahl der Patienten war mit einmal 400 oder 600 mg Grepafloxacin täglich behandelt worden. Am häufigsten wurde über gastrointestinale, unerwünschte Ereignisse wie Übelkeit

berichtet, die in einer ähnlichen Häufigkeit wie bei den Vergleichspräparaten auftraten. In diesen frühen Studien, die mit 200-mg-Tabletten in einer früheren galenischen Ausführung durchgeführt worden waren, wurde unter Grepafloxacin häufiger über unangenehmen Geschmack berichtet, der jedoch nur bei weniger als 1 % der Patienten zum Abbruch der Therapie führte. Generell war in diesen frühen Phase-II/III-Studien die Inzidenz an unerwünschten Ereignissen unter der höheren Grepafloxacin-Dosierung von 600 mg pro Tag höher als unter 400 mg pro Tag [1, 15, 20, 24].

Bei beiden Dosierungen bestand eine niedrige Inzidenz an Photosensitivitätsreaktionen.

Erfahrungen in Deutschland

Praxis-Surveillance-Studie bei 9 398 Patienten

Neben den Zulassungsstudien der Phase II/III kommt nach Einführung eines Präparats der Post-Marketing Surveillance eine wichtige Rolle im Rahmen der Arzneimittelsicherheit zu [24].

Tab. 1. Diagnosen und Grunderkrankungen bei 9 398 Patienten der Praxis-Surveillance-Studie

Diagnosen	Patienten [n]
Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis	5540
Ambulant erworbene Pneumonie	2213
Akute/schwere Bronchitis	479
Sinusitis	197
Sinubronchitis	164
Asthmatische Bronchitis	68
Tracheobronchitis	59
Tonsillitis	53
Sonstige (einschließlich Mehrfachnennungen)	854
Grunderkrankungen	Patienten [n]
Chronisch-obstruktive Bronchialerkrankungen	4511
Asthma bronchiale	1398
Herzkrankungen	494
Erkrankungen des Respirationstrakts	469
Stoffwechselerkrankungen	215
HNO-Erkrankungen	95
Maligne Erkrankungen	67
Allergische Erkrankungen	50
Kardiovaskuläre Erkrankungen	33

In einer offenen, retrospektiven Surveillance-Studie nach Einführung des Präparates in Deutschland wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Grepafloxacin bei 9 398 Patienten unter den Bedingungen der täglichen Praxis erfasst [17, 27].

Der überwiegende Teil der behandelten Infektionen waren akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (58,9 %; n = 5 540), gefolgt von ambulant erworbenen Pneumonien (23,5 %; n = 2 213); weitere Infektionen waren schwere akute Bronchitis (n = 479), Sinubronchitis (n = 164), akute Sinusitis (n = 197) und Tracheobronchitis (n = 59).

Bei der Mehrzahl der Patienten lagen Angaben zu einer oder mehreren Grunderkrankungen vor (z. B. Asthma bronchiale, Herzkrankungen, chronisch obstruktive Bronchialerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen); entsprechend erhielten die meisten Patienten eine oder mehrere Begleitmedikationen zusätzlich zu Grepafloxacin (in erster Linie Theophyllin, Acetylcystein, inhalierbare Glucocorticoide, Beta₂-Sympathomimetika) (Tab. 1 und 2).

1 213 Patienten (12,9 %) waren unmittelbar vor der Grepafloxacin-Behandlung mit anderen Antibiotika vorbehandelt worden. Als Gründe für einen Wechsel wurde bei 83,8 % unzureichende Wirksamkeit der ursprünglichen Antibiotika-Therapie angegeben. Bei 50 Patienten wurde aufgrund von unerwünschten Ereignissen die initiale Antibiotika-Therapie beendet und auf Grepafloxacin umgestellt. Bei 201 Patienten wurden keine Gründe für die Umstellung angegeben.

Tab. 2. Begleitmedikation bei 9 398 Patienten der Praxis-Surveillance-Studie

Begleitmedikation	Patienten [n]
Theophyllin	3135
Systemische Beta ₂ -Agonisten	843
Systemische Glucocorticoide	787
Inhalierbare Glucocorticoide	3549
Inhalierbare Beta ₂ -Agonisten	3409
Cromoglicinsäure	408
Acetylcystein	1011
Ambroxol	502
Digitoxin	71
Acetylsalicylsäure	69
Captopril	56
Paracetamol	51

Tab. 3. Beurteilung des klinischen Behandlungserfolgs und der Verträglichkeit von Grepafloxacin bei 9 398 Patienten der Praxis-Surveillance-Studie

Diagnose	Patienten [n]	Therapieerfolg sehr gut oder gut	Verträglichkeit sehr gut oder gut
Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis	5540	97,0 %	96,6 %
Akute/schwere Bronchitis	479	96,3 %	96,2 %
Ambulant erworbene Pneumonie	2213	97,3 %	96,1 %
Sinusitis	197	94,4 %	93,9 %
Sinubronchitis	164	93,9 %	96,6 %
Alle Patienten	9398	96,7 %	96,2 %

Über 70 % der Patienten wurden mit einer einmal täglichen Grepafloxacin-Dosis von 400 mg behandelt. Die höhere Grepafloxacin-Dosis wurde hauptsächlich bei Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie eingesetzt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 7,07 Tage mit einem Median von 5 Tagen, doch wurden die Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie im Durchschnitt länger behandelt (mittlere Behandlungsdauer 8,12 Tage, Median 10 Tage).

Der Therapieerfolg wurde insgesamt bei 96,7 % der Patienten als sehr gut oder gut bewertet, bei 2,1 % als mäßig und nur bei 0,7 % als schlecht. Es gab diesbezüglich keine gravierenden Unterschiede bei den verschiedenen Indikationen (Tab. 3).

Grepafloxacin wurde von der Mehrzahl der Patienten sehr gut vertragen. Bei 2,3 % der Patienten wurden unerwünsch-

te Arzneimittelwirkungen angegeben, wobei die Einzelinzidenzen deutlich niedriger waren als in den frühen Zulassungsstudien, die überwiegend in den USA durchgeführt worden sind. Am häufigsten genannt wurden Übelkeit (0,8 %), gastrointestinale Beschwerden (0,4 %), Erbrechen (0,3 %), Durchfall (0,3 %) und unangenehmer Geschmack (0,2 %). Zentralnervöse (ZNS-) Nebenwirkungen traten nur selten auf: bei 25 Patienten (0,3 %) lagen Berichte über Schwindel und bei 16 Patienten über Kopfschmerzen (0,2 %) vor. Nur bei vier der insgesamt 9 398 behandelten Patienten wurde über eine Photosensitivitätsreaktion berichtet (0,04 %). Es konnte kein gravierender Unterschied zwischen den beiden Dosierungen festgestellt werden. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse betrug 2,1 % bei den mit 400 mg behandel-

ten Patienten (n = 6 638) gegenüber 3,1 % bei der 600-mg-Dosis (n = 2 725). Im Vergleich zu den klinischen Phase-II/III-Studien waren nur wenige Berichte über unangenehmen Geschmack vorhanden (0,2 % bei 400 mg Grepafloxacin und 0,3 % bei 600 mg Grepafloxacin). Die Inzidenz der einzelnen unerwünschten Ereignisse kann Tabelle 4 entnommen werden.

Patienten mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis

Die Wirksamkeit der Behandlung bei AECEB-Patienten (n = 5 540) war ähnlich wie im Gesamtkollektiv (Tab. 3). Obwohl bei den meisten Patienten eine oder mehrere Grund- oder Begleiterkrankungen vorlagen und somit eine oder mehrere Begleitmedikationen zusätzlich zu Grepafloxacin verabreicht wurden, lag die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse mit 2,0 % nicht höher als im Gesamtkollektiv, sondern sogar geringfügig niedriger. Als häufigste Begleitmedikation wurden inhalierbare Glucocorticoide (n = 2 958 Patienten), Beta₂-Sympathomimetika (n = 2 827 Patienten) und Theophyllin (n = 2 630 Patienten) angegeben. Insgesamt beurteilten die behandelnden Ärzte in 96,6 % der Fälle die Verträglichkeit von Grepafloxacin als sehr gut oder gut, 1,6 % als mäßig und nur 0,6 % als schlecht. Bei 1,1 % lagen keine Angaben zur Verträglichkeit vor [27].

Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie

Insgesamt 2 213 Patienten mit der Diagnose ambulant erworbene Pneumonie waren mit Grepafloxacin behandelt worden (Tab. 3). Die Mehrzahl dieser Patienten (n = 1 241) erhielt Grepafloxacin 600 mg einmal täglich bei einer Behandlungsdauer (Median) von zehn Tagen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse lag bei 2,4 % und entsprach damit der Gesamtpopulation (2,3 %). Insgesamt beurteilten die behandelnden Ärzte bei 96,1 % der Patienten die Verträglichkeit von Grepafloxacin als sehr gut (n = 1 397) oder gut (n = 730), als mäßig bei 1,9 % der Fälle und als schlecht bei 0,6 %. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren gastrointestinaler Art, zum Beispiel Übelkeit (n = 13; 0,6 %), gastrointestinale Symptome (n = 12; 0,5 %), Erbrechen (n = 3; 0,1 %), Durchfall (n = 8;

Tab. 4. Verträglichkeit von Grepafloxacin bei 9 398 Patienten der Praxis-Surveillance-Studie

Unerwünschte Ereignisse (z. T. Doppelnennungen)	Gesamt	400 mg (n = 6638)	600 mg (n = 2725)
Übelkeit	0,8 %	0,7 %	1,0 %
Gastrointestinale Beschwerden	0,4 %	0,4 %	0,5 %
Erbrechen	0,3 %	0,3 %	0,5 %
Schwindel	0,3 %	0,3 %	0,3 %
Durchfall	0,3 %	0,2 %	0,3 %
Unangenehmer Geschmack	0,2 %	0,2 %	0,3 %
Kopfschmerzen	0,2 %	0,1 %	0,3 %
Hautreaktionen, Urtikaria	0,1 %	0,1 %	0,2 %

0,4 %) und unangenehmer Geschmack (n=5; 0,2 %) [27].

Patienten mit schwerer akuter Bronchitis

Bei 478 Patienten war eine schwere akute Bronchitis diagnostiziert. Grunderkrankungen bei diesen Patienten waren in erster Linie Bronchialasthma, kardiale Erkrankungen, chronisch obstruktive Bronchialerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Knochen-Gelenk-Muskel-Störungen und Allergien. Die große Mehrzahl erhielt die niedrigere Grepafloxacin-Dosis von 400 mg einmal täglich, nur 10 % nahmen die höhere Dosis. Der Median der Behandlungsdauer lag bei fünf Tagen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse betrug 2,3 %. Genannt wurden Übelkeit (1,5 %), gastrointestinale Symptome (0,4 %), Durchfall (0,2 %) und Schwindel (0,2 %). Im Gegensatz zu früheren Phase-II/III-Studien lagen keine Berichte über Erbrechen oder unangenehmen Geschmack vor [27].

Patienten mit Sinusitis

197 Patienten waren aufgrund einer Sinusitis mit Grepafloxacin behandelt worden. Angaben zu Grunderkrankungen lagen bei 100 Patienten vor. 24 Patienten hatten chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, 6 Patienten Asthma bronchiale, 70 Patienten „andere Grunderkrankungen“ (weitere HNO-Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, kardiale Erkrankungen). Therapieerfolg und Verträglichkeit entsprachen den Ergebnissen des Gesamtkollektivs und sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die am häufigsten genannten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit (2 %), Geschmacksveränderung (1 %), Mundtrockenheit (1 %), Erbrechen (0,5 %), Schwindel (0,5 %), Kopfschmerz (0,5 %), Schlafstörungen (0,5 %) und Verstopfung (0,5 %).

Die Verträglichkeit wurde bei 93,9 % der Patienten als sehr gut oder gut bezeichnet, bei 4,1 % als mäßig und nur bei einem Patienten (0,5 %) als schlecht [27].

Patienten mit Sinubronchitis

Im Rahmen der Diagnosestellung wurde bei 164 Patienten „Sinubronchitis“ genannt. Definitionsgemäß liegen hier sowohl Symptome einer Sinusitis als auch einer Bronchitis vor. Häufigste Grunderkrankungen waren HNO-Erkrankungen (12,6 %), Herzerkrankungen (7,9 %), Er-

krankungen des Respirationstraktes (7,9 %) und chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen (5,5 %).

Bei 93,8 % wurde der Therapieerfolg als sehr gut oder gut bewertet und nur bei weniger als 1 % als schlecht. Die angegebenen unerwünschten Ereignisse entsprachen den bei den anderen Indikationen berichteten. Insgesamt war die Verträglichkeit bei 96,9 % als sehr gut oder gut bewertet worden, bei 1,8 % als mäßig und in keinem Fall als schlecht (1 % ohne Angabe) [27].

Patienten mit Begleitmedikation

Die Verträglichkeit von Grepafloxacin wurde separat bei den Patienten (n=7462) bewertet, die gleichzeitig eine oder mehrere Begleitmedikationen erhalten hatten. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse entsprach der des Gesamtkollektivs. Insgesamt beurteilten die behandelnden Ärzte die Verträglichkeit bei 96,7 % der Patienten als sehr gut oder gut, bei 1,8 % als mäßig und nur bei 0,5 % als schlecht (Abb. 1). Auch bei der Untergruppe der Patienten (n=3135), die neben Grepafloxacin Theophyllin als Begleitmedikation erhalten hatte, wurde eine sehr gute Verträglichkeit dokumentiert (97 % sehr gut oder gut, 1,7 % mäßig und nur 0,4 % schlecht) (Abb. 2).

Es ist anzumerken, dass die Praxis-Surveillance-Studie mit 400 mg und 600 mg Tabletten in neuer galenischer Formulierung durchgeführt worden ist,

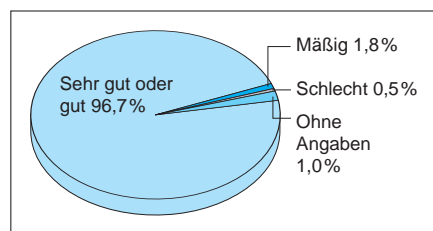


Abb. 1. Beurteilung der Verträglichkeit von Grepafloxacin durch den Arzt bei Patienten mit Begleitmedikation (n = 7462)

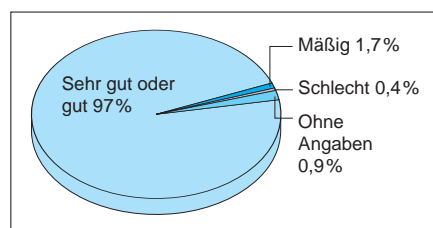


Abb. 2. Beurteilung der Verträglichkeit von Grepafloxacin durch den Arzt bei Patienten mit Theophyllin (n = 3135)

während die frühen Phase-II/III-Studien mit 200-mg-Tabletten in anderer Galenik vorgenommen worden waren.

Die Ergebnisse der Praxis-Surveillance-Studie stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen und Erfahrungen, die im Rahmen anderer klinischer Studien mit Grepafloxacin in Deutschland erhalten wurden.

Im Rahmen einer doppelblinden kontrollierten Grepafloxacin-Studie mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis wurden insgesamt 94 Patienten behandelt. Auch hier standen gastrointestinale unerwünschte Ereignisse im Vordergrund, die Inzidenz war insgesamt aber auch in dieser Untersuchung niedrig. Vergleichbare Daten lieferte eine in Deutschland durchgeführte kontrollierte Doppelblindstudie bei Sinusitis-Patienten [10].

Spontanberichte über unerwünschte Ereignisse

Spontanberichte über unerwünschte Ereignisse setzen sich zusammen aus nicht angeforderten Berichten, die unmittelbar von den Ärzten, Apothekern und anderen Beschäftigten im Gesundheitswesen sowie den Patienten stammen oder mittelbar von den Aufsichtsbehörden oder aus Veröffentlichungen in der medizinischen Fachliteratur.

Sämtliche Spontanberichte über unerwünschte Ereignisse mit einem Zusammenhang zu Grepafloxacin werden laufend begutachtet und ausgewertet. Nach Durchführung von etwa 400 000 Therapiezyklen waren 49 Spontanberichte über unerwünschte Ereignisse eingegangen [17].

Bei den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen handelte es sich um Übelkeit, andere gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen und Hautausschlag, die alle in niedriger Inzidenz gemeldet wurden. Es traten keine neuen, noch nicht bekannten, unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf, und es hat bisher keine Spontanberichte gegeben, in denen eine klinisch signifikante Wirkung von Grepafloxacin auf das kardiovaskuläre System dokumentiert worden wäre [17].

Klasseneffekte der Chinolone und von Grepafloxacin im Vergleich

Einige der Nebenwirkungen der Fluorchinolone sind Klasseneffekte und lassen sich durch eine Veränderung des Moleküls nicht vermeiden. Dazu gehören zum Beispiel gastrointestinale Reaktionen und Arthropathien, die vorwiegend im Tierexperiment beobachtet wurden. Mehrere andere potentielle Nebenwirkungen können jedoch durch Modifikationen des Moleküls direkt beeinflusst werden und sind für Unterschiede bei der Inzidenz von Nebenwirkungen zwischen verschiedenen Chinolonen verantwortlich.

Die chemische Struktur von Grepafloxacin ist der Ciprofloxacin-Struktur sehr ähnlich mit dem einzigen Unterschied, dass das Grepafloxacin-Molekül zusätzlich zwei Methylgruppen besitzt: eine an Position 5 im heterozyklischen Ring und eine zweite am Piperazinring. Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen zufolge ist die 5-Methylgruppe für die gesteigerte Aktivität gegen grampositive Bakterien verantwortlich [6].

Der methylierte Piperazin-Ring soll die Gentoxizität verringern und die Affinität des Arzneimittels für die Bindung an Gamma-Aminobuttersäure (GABA) sowie die Wechselwirkungen mit den nichtsteroidalen Antiphlogistika einschränken und somit das Potential für ZNS-bedingte Wirkungen vermindern.

Zwar können Struktur-Aktivitäts- und Struktur-Toxizitäts-Beziehungen einen Beitrag zur Erklärung von unerwünschten Ereignissen liefern, doch ist die direkte Schlussfolgerung von der chemischen Struktur auf die klinische Situation nicht möglich: die besten Hinweise stammen aus klinischen Daten.

Hautreaktionen und Photosensibilitätsreaktionen

Es liegen Berichte über Photosensibilitätsreaktionen bei Behandlung mit Chinolonen vor. Die Inzidenz und Schwere dieser Reaktionen sind jedoch bei den einzelnen Substanzen unterschiedlich. Berichte zu Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin und Enoxacin zeigen eine niedrige Inzidenz dieser Reaktionen (unter 2,4%), die in den meisten Fällen nur leichter Art sind. In neueren Berichten für Lomefloxacin und Fleroxacin wurden jedoch höhere Inzidenzen aufge-

zeigt (bis zu 10 bis 15%). Es gibt Hinweise, dass die Photosensibilisierungsreaktionen unter diesen Chinolonen wie auch unter Sparfloxacin schwerer verlaufen können [4, 10].

Grepafloxacin ist ein schwacher Auslöser von Photosensibilitätsreaktionen, vergleichbar mit Ciprofloxacin. Die Wirkung ist nur geringgradig, UVA-abhängig und schnell reversibel [11].

Ähnlich wie bei den anderen Fluorchinolonen waren auch bei Grepafloxacin Hautreaktionen während der klinischen Untersuchungen selten. Hautreaktionen wurden bei 0,8 bis 2% der Patienten festgestellt. Bei den Phase-II- und Phase-III-Studien wurden Photosensibilitätsreaktionen bei 0,8% der mit 400 mg Grepafloxacin behandelten Patienten und bei 2% der mit 600 mg Grepafloxacin behandelten Patienten beobachtet. In der 9 398 Patienten erfassenden Praxis-Surveillance-Studie war die Inzidenz von Photosensibilitätsreaktionen extrem niedrig (0,04%) [17]. Es ist anzumerken, dass die Studie zwar im August begonnen, die Mehrzahl der Patienten jedoch in den Wintermonaten behandelt wurde.

Kardiovaskuläres System

Eine Verlängerung des QT_c-Intervalls ist mittlerweile bei einer Reihe von Arzneimitteln beobachtet worden, unter anderem auch bei Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide und Chinolone. In einer kürzlich publizierten Studie von Tschida et al. wird über eine QT_c-Verlängerung unter Erythromycin von 31 ms berichtet [25]. Für Sparfloxacin wird eine Verlängerung des QT_c-Intervalls von 19 ms angegeben [Fachinformation Zagam®]. Im Verlauf der Phase-I-Studien mit Grepafloxacin wurden in zehn Untersuchungen EKGs aufgezeichnet, allerdings erfolgten die Messungen nur bei drei Untersuchungen zu den angemessenen Zeitpunkten für die Beurteilung der Wirkung von Grepafloxacin auf das QT_c-Intervall. Bei zwei dieser Studien handelte es sich um Dosisfindungsuntersuchungen, die dritte war eine pharmakokinetische Untersuchung, bei der die Teilnehmer die maximale klinische Dosis von 600 mg einmal täglich erhielten. An dieser dritten Studie nahmen 48 ältere Männer und Frauen teil. Die Studie war nicht speziell für die Bestimmung des Effekts von Grepafloxacin auf das QT-Intervall ausgerichtet. Es wurden aber qualitativ gute EKGs zu den betreffenden Zeitpunkten aufgezeichnet. Aus den Ergebnissen ließ

sich eine geringe mittlere Prolongation des QT_c-Intervalls unter Grepafloxacin-Behandlung von weniger als 2 ms ablesen [16, 17].

Eine Analyse der Ergebnisse der klinischen Untersuchungen ergab, dass keine klinisch signifikanten Ereignisse auf die Prolongation des QT-Intervalls zurückgeführt werden konnten [16, 24], allerdings wurden in diesen Untersuchungen keine routinemäßigen EKGs durchgeführt. Obwohl einige der Patienten neben Grepafloxacin auch Arrhythmie-fördernde Arzneimittel erhielten, kam es zu keinen Episoden, die möglicherweise auf kardiale Arrhythmien wie etwa Torsade des Pointes zurückgeführt werden konnten [17].

Seit Einführung des Präparates gab es keine Spontanberichte, die einen klinisch signifikanten Effekt von Grepafloxacin auf das kardiovaskuläre System dokumentieren [17].

Effekte auf das Zentralnervensystem

ZNS-Effekte gehören ebenfalls zu den unerwünschten Ereignissen, die bei einer Chinolon-Therapie auftreten können. Schwindel, Schlaflosigkeit und Stimmungsschwankungen waren bei der Therapie mit Chinolonen zu beobachten [2, 24]. Einzelfälle von Psychosen oder Halluzinationen sind beschrieben worden. Es wurde ein Zusammenhang zwischen diesen ZNS-Effekten und der Bindung an GABA-Rezeptoren im Gehirn und der dadurch bewirkten Stimulierung des ZNS aufgestellt [6]. Weiterhin von Bedeutung ist die Penetration des Arzneimittels ins Gehirn. Den präklinischen Studien zufolge sollte Grepafloxacin nur ein niedriges Potential zur Verursachung von Störungen im ZNS-Bereich haben, da die Bindung der Substanz an GABA-Rezeptoren gering und die Penetrationsfähigkeit in das Gehirn ebenfalls niedrig ist.

Für einige Chinolone wurde bei gleichzeitiger Gabe von NSAR über die Auslösung von Krämpfen berichtet [23]. In präklinischen Prüfungen wurden durch Grepafloxacin bei gleichzeitiger Verabreichung unterschiedlicher NSAR keine Krämpfe ausgelöst [23]. Diese Ergebnisse konnten auch für die klinischen Studien der Phasen II/III und für die Praxis-Surveillance-Studie bei 9 398 Patienten bestätigt werden [17, 27]. Die Praxis-Surveillance-Studie zeigte unter Grepafloxacin niedrige Inzidenzen an

Schwindel (0,3 %) und Kopfschmerzen (0,2 %) [17, 27].

Änderung der Sinneswahrnehmungen

Das Auftreten eines unangenehmen Geschmacks wurde in den klinischen Grepafloxacin-Studien relativ häufig berichtet, war aber bei der unter den in der Praxis üblichen Behandlungsbedingungen durchgeführten offenen Surveillance-Studie nur mit niedriger Inzidenz (0,2 %) festzustellen [17, 27]. Änderungen der Sinneswahrnehmungen sind auch bei anderen Fluorchinolonen beobachtet worden [2, 17].

Gastrointestinale Effekte

Gastrointestinale Störungen sind die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei der Behandlung mit allen oralen Antibiotika. Bisher wurde noch kein Zusammenhang zwischen einem bestimmten strukturellen Merkmal der Chinolone und deren gastrointestinalen Wirkungen aufgestellt [6]. In den Phase-II/III-Studien lag bei Grepafloxacin und Ciprofloxacin eine ähnliche Inzidenz von unerwünschten gastrointestinalen Beschwerden vor [1]. Auch in der Praxis-Surveillance-Studie stellten gastrointestinale Nebenwirkungen die häufigsten unerwünschten Ereignisse dar, waren insgesamt jedoch selten: Übelkeit 0,8 %, gastrointestinale Beschwerden 0,4 %, Erbrechen 0,3 % und Durchfall 0,3 % [17, 27].

Arzneimittelwechselwirkungen

Berichten zufolge ist bei gleichzeitiger Gabe von Theophyllin und Grepafloxacin die Theophyllin-Clearance um ungefähr die Hälfte verringert [9]. Bei Patienten, die diese beiden Medikamente gemeinsam einnehmen, wird demnach eine Reduktion der Theophyllin-Erhaltungsdosis (um die Hälfte) empfohlen. In der Praxis-Surveillance-Studie entsprach die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen in der Untergruppe der 3 135 Patienten, die gleichzeitig Theophyllin erhielten, der niedrigen Inzidenz für die Gesamtpopulation der Studie. Die Verträglichkeit war somit im täglichen Praxisalltag speziell auch bei den Patienten, die gleichzeitig Grepafloxacin und Theophyllin eingenommen hatten, sehr gut (Abb. 2) [27].

Schlussfolgerung

Das Verträglichkeitsprofil von Grepafloxacin ist mittlerweile umfassend untersucht und bewertet worden. Bei der Behandlung von mehr als 12 000 Patienten mit Grepafloxacin im Rahmen von Phase-II/III-Studien und Studien nach Zulassung des Präparates konnte die gute Verträglichkeit umfassend belegt werden. Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den mittlerweile vorliegenden Erfahrungen aus mehr als 1,3 Mio. Therapiezyklen, die weltweit mit Grepafloxacin durchgeführt worden sind. Wie auch bei anderen oralen Antibiotika wurde am häufigsten über gastrointestinale unerwünschte Ereignisse berichtet. Grepafloxacin ist nur ein schwacher Auslöser von Photosensibilitätsreaktionen und die Inzidenzen der ZNS-Nebenwirkungen sind sehr niedrig. Insbesondere unter den Bedingungen der täglichen Praxis hat sich Grepafloxacin als sehr gut verträglich erwiesen, wie die Praxis-Surveillance-Studie in Deutschland bei 9 398 Patienten gezeigt hat. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten, die zusätzlich eine oder mehrere Begleitmedikationen erhalten hatten (n = 7 462) und speziell für Patienten (n = 3 135), die gleichzeitig mit Grepafloxacin und Theophyllin behandelt worden waren.

Insgesamt ist Grepafloxacin ein gut wirksames und gut verträgliches Antibiotikum aus der Gruppe der neuen Chinolone mit hoher Wirksamkeit gegenüber allen relevanten Erregern von ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen. Aufgrund seiner mikrobiologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften, der klinischen Wirksamkeit, dem Compliance-fördernden einmal täglichen Einnahmemodus und dem günstigen Nebenwirkungsprofil ist Grepafloxacin ein wirksames Mittel zur Behandlung ambulant erworbener Atemwegsinfektionen.

Literatur

- Chodosh S, Lakshminarayan S, Swarz H, et al. The efficacy and safety of a 10-day course of grepafloxacin 400 mg once daily in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: comparison with a 10-day course of ciprofloxacin 500 mg twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:114-20.
- Christ W, Esch B. Adverse reactions to fluoroquinolones in adults and children. *Infect Dis Clin Pract* 1994;3(Suppl 3):168-76.
- Cook PJ, Andrews JM, Wise R, et al. Concentrations of OPC-17116, a new fluoroquinolone antibacterial, in serum and lung compartments. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:317-26.
- Correla O, Delgado L. Bullous photodermatitis after lomefloxacin. *Arch Dermatol* 1997;130:808-9.
- DeAzavedo JC, et al. In vitro activity of a new fluoroquinolone, grepafloxacin, against multidrug resistant Streptococci isolated in Canada; 37th ICAAC; 1997; Toronto. Poster presentation E55.
- Domagala JM. Structure-activity- and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:685-706.
- Dubois J, et al. Susceptibility study of grepafloxacin against strains isolated from maxillary sinus aspirate. 37th ICAAC; 1997; Toronto. Poster presentation E30.
- Efthymiopoulos C, Bramer SL, Maroli A. Pharmacokinetics of grepafloxacin after oral administration of single and repeat doses in healthy young males. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(Suppl 1):1-8.
- Efthymiopoulos C, Bramer S, Martoli A, et al. Theophylline and warfarin interaction studies with grepafloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(Suppl 1):39-46.
- Elies W. Neuere Fluorchinolone bei der Therapie von HNO-Infektionen. *Chemother J* 1998;3:93-7.
- Ferguson J, Dawe R. Phototoxicity in quinolones: comparison of ciprofloxacin and grepafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(Suppl A):93-8.
- Focht J, Noesner K. In vitro activity of grepafloxacin compared with other antimicrobial agents against bacterial strains from upper and lower respiratory tract infections in general practice. 8th ECCMID; 1997 May 25-28; Lausanne. Abstract P412.
- Fremaux A, et al. In vitro antibacterial activity of a new quinolone grepafloxacin against penicillin-susceptible and penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae; 37th ICAAC; 1997; Toronto. Poster presentation E58.
- Fuchs PC, et al. Tentative interpretive criteria for testing susceptibility of Streptococcus pneumoniae to eight fluoroquinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;26:23-7.
- Langan CE, et al. Randomised, double-blind study of grepafloxacin versus amoxicillin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(Suppl A):63-72.
- Lode H. Safety of the fluoroquinolones. *Infect Med* 1998;15(Suppl D):28-33.
- Lode H, Vogel F, Elies W. Characterising the clinical safety profile of grepafloxacin: the latest evidence reviewed. *Clin Ther* 1999. In press.
- Naber KG, Vogel F, Scholz H, et al. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. *Chemother J* 1998;7:16-26.
- Naber K, Adam D, et al. Einteilung der Fluorchinolone. *Chemother J* 1998;7:66-8.
- O'Doherty B, Dutchman DA, Petit R, Maroli A. Randomised, double-blind, comparative study of grepafloxacin and amoxicillin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(Suppl A):73-82.
- Owen K. Joint toxicity following intravenous administration of grepafloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin to dogs. 37th ICAAC; Toronto; 1997.
- Scholz H, et al. In vitro activity of grepafloxacin compared with other quinolones and β -lactam-antibiotics against recent isolates from in-

- and outpatients. 2nd ECC/BICON; 1998; Hamburg. Posterpresentation.
23. Shintani S, Kusunoki A, Hosoki E, Yamashita S. Drug interaction of OPC-17116, a new quinolone antibacterial agent, with non-steroidal antiinflammatory drugs in experimental animals. 31st ICAAC; 1991; Chicago. Abstract 1497.
24. Stahlmann R, Lode H. Nebenwirkungen der neueren Fluorchinolone. *Chemother J* 1998;7: 107-16.
25. Tschida SJ, Guay DR, Hoey LL, et al. QTc prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: a prospective evaluation and review of the literature. *Pharmacotherapy* 1996; 16:663-74.
26. Thornsberry C, et al. Activity of fluoroquinolones and other antimicrobial agents against community acquired isolates of *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. 37th ICAAC; 1997; Toronto. Posterpresentation E.
27. Vogel F, Elies W, Huber K. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Grepafloxacin in der Praxis. *Kassenarzt* 1998;9:56-61.
28. Wiedemann B, Heisig P. Antibacterial activity of grepafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(Suppl A):19-25.
29. Wiedemann B. Comparative in vitro activity of grepafloxacin and comparators against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* and *S. pneumoniae*. 2nd ECC/BICON; 1998; Hamburg. Posterpresentation.

Doktoranden-Stipendium

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. verleiht an Mitglieder der Gesellschaft insgesamt zehn Doktoranden-Stipendien für Dissertationen auf dem Gebiet der antiinfektösen oder antineoplastischen, klinischen oder experimentellen Chemotherapie. Die Arbeiten sollen aus denjenigen Fachgebieten stammen, die durch die sieben Sektionen der PEG repräsentiert werden: antibakterielle Chemotherapie, antivirale Chemotherapie, antimykotische Chemotherapie, Immunologie, Onkologie, Grundlagen.

Bewerber werden gebeten, ihre Arbeit namentlich dem Schriftführer der Gesellschaft einzureichen. Der Dissertant soll den Inhalt der Arbeit anlässlich einer PEG-Veranstaltung publiziert haben.

Die PEG gewährt ein Stipendium in Höhe von insgesamt **2 000.– DM**. **1 000.– DM** gelangen sofort zur Auszahlung und weitere **1 000.– DM** werden nach der Publikation einer entsprechenden Arbeit im *Chemotherapie Journal* bereitgestellt.

Bewerber werden gebeten, Ihre Arbeit einzureichen bei:
Prof. Dr. Axel Dalhoff, Bayer AG, Pharma Forschungszentrum, Postfach 101709,
42096 Wuppertal.