

Neuere Fluorchinolone bei der Therapie von HNO-Infektionen

Wolfgang Elies, Bielefeld

Bei bakteriellen Infektionen der oberen und unteren Atemwege sind Pneumokokken und betahämolyisierende Streptokokken der Gruppe A (GABHS) Leitkeime, die von den bislang verfügbaren Chinolonen nicht ausreichend erfaßt wurden. Die neuen Fluorchinolone können im Rahmen der kalkulierten Antibiotikatherapie aufgrund ihres breiten Spektrums mit Einschluß der Streptokokken in die Primärtherapie akuter bakterieller Infektionen der oberen und unteren Luftwege aufgenommen werden. Klinische Erfahrungen liegen mit Grepafloxacin und Levofloxacin vor. Gegenüber den „alten“ Chinolonen sind klinische Erfolge und das Profil unerwünschter Wirkungen deutlich verbessert. Klinische Heilungsraten und bakteriologische Eliminationsraten liegen bei Grepafloxacin und Levofloxacin knapp unter 100 %.

Schlüsselwörter: Atemwegs-chinolone, neuere Fluorchinolone, Antibiotikatherapie bakterieller Infektionen der oberen Atemwege, Grepafloxacin, Levofloxacin, Sparfloxacin, Tosufloxacin, Moxifloxacin, Clinafloxacin, Trovafloxacin

Pneumococci and group A beta haemolyzing streptococci (GABHS) are frequently found bacteria in infections of upper and lower airways. Therefore the older fluorchinolons like ofloxacin, ciprofloxacin and fleroxacin were not antibiotics of choice in the primary therapy of bacterial airway infections. In contrast, the newer fluorchinolones have a high power against streptococci. Therefore they are also first line antibiotics in severe infections of the upper airways. Available clinical data show for grepafloxacin and levofloxacin excellent clinical and bacteriological results. The rate of unexpected side effects is fairly low.

Keywords: Airway chinolons, newer fluorchinolons, antibiotic therapy of the bacterial upper airway infections, grepafloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, tosufloxacin, moxifloxacin, clinafloxacin, trovafloxacin

Bakterielle Infektionen der oberen und unteren Luftwege gehören zu den häufigsten Infektionen in der Praxis. Etwa 65 % der in der ärztlichen Praxis rezeptierten Antibiotika werden bei dieser Indikation eingesetzt. Rund 70 % entfallen auf bakterielle Infektionen der oberen Luftwege wie akute und chronische Sinusitis, akute Otitis media und Tonsillo-Pharyngitis [14].

Die Kosten für die ambulante Antibiose können nach Schwabe/Paffrath [23] in Deutschland 1995 mit 1,7 Milliarden DM angenommen werden. Rechnet man Zahlen des Health EcoInstituts aus Basel aus dem Jahre 1987 unter Berücksichtigung der deutschen Wiedervereinigung auf 1997 hoch, kann von rund 20 bis 40 Milliarden DM pro Jahr an indirekten und direkten Kosten für bakterielle Infektionen der oberen und unteren Luftwege ausgegangen werden [16].

Warum erfolgt eine antibakterielle Chemotherapie bakterieller Infektionen der oberen und unteren Atemwege?

Die Letalität der Pneumonie liegt heute trotz antibiotischer Therapie immer noch bei etwa 10 %. Komplikationen der akuten Otitis media sind die Mastoiditis, die septische Thrombose des Sinus sigmoideus, die Labyrinthitis mit Ausfall von Gehör und Gleichgewicht, die toxische Fazialisparese, die Meningitis sowie der Hirnabszeß.

Komplikationen der Sinusitis sind je nach betroffener Nebenhöhle die orbitale Komplikation, die Thrombose des Sinus cavernosus, die Meningitis sowie die Osteomyelitis des Os frontale. Die Komplikation der Tonsillitis ist das rheumatische Fieber als auch die eitrige Peritonsil-

litis bzw. der eitrige Peri- oder Paratonsillarabszeß. Da die Komplikationen im Vorfeld nicht absehbar sind, sind die bakteriellen Infektionen der oberen und unteren Luftwege primär Antibiotika-pflichtig. Weiter besteht gegenüber der landläufigen Meinung eine nur sehr zögerlich ausgeprägte Tendenz zur Spontanheilung.

Der Autor hat in einer Studie zur antibiotischen Therapie bakterieller Infekte oberer Luftwege einen Infektionsvorlauf von 4,6 Tagen bis zum Beginn der antibiotischen Therapie ohne spontanen Rückgang der klinischen Symptomatik nachweisen können [8].

Auf eine Antibiotika-Therapie kann lediglich bei einer gering ausgeprägten Sinusitis verzichtet werden, wenn der behandelnde Arzt aus klinischer Erfahrung mit einer Spontanbesserung rechnet. Die symptomatische Therapie mit Antiphlogistika und abschwellenden Nasentropfen muß selbstverständlich auch in diesen Fällen durchgeführt werden. Weiter müssen in Mitteleuropa auch geltende Meinungen im Sinne eines weder schriftlich noch ausreichend mündlich definierten Konsens unterstellt werden. Hierzu gehört einmal die schnellstmögliche Linderung vorhandener Krankheitssymptome. Ein weiterer, nicht unerheblicher Grund im Rahmen einer überwiegend materiell orientierten Leistungsgesellschaft ist die Vermeidung oder Minimierung der Lohnfortzahlung. Diese beträgt derzeit durchschnittlich pro Tag etwa 250,- DM. Jedes Antibiotikum mit einem nicht höher gelegenen Preis, welches die Krankheit sicher um einen Tag verkürzt, ist somit betriebswirtschaftlich positiv zu bilanzieren. Die Antibiotika-Therapie ist in ihrer

Prof. Dr. med. Wolfgang Elies, Chefarzt der HNO-Klinik der Städtischen Kliniken Bielefeld-Mitte, Teutoburger Str. 50, 33604 Bielefeld

Zielsetzung kurativ und heute eine kalkulierte Behandlung, d. h., das eingesetzte Antibiotikum soll die am häufigsten gefundenen Erreger der jeweiligen Erkrankung soweit als möglich erfassen. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger bei Infektionen der oberen und unteren Luftwege sind beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sowie „atypische“ Erreger wie Mycoplasmen, Chlamydien und Legionellen.

Das Wunschprofil für ein ideales „Atemwegs-Antibiotikum“ wäre ein breites Erregerspektrum mit Erfassung der genannten Keime, einer extra- und intrazellulären Wirksamkeit, einer zuverlässigen Wirkung bei gängigen Indikationen, einer guten Verträglichkeit, keinen oder kalkulierbaren Interaktionen mit gebräuchlichen Medikamenten, einer oralen Einmalgabe pro Tag sowie einer kurzen Therapiedauer.

Analog sind die Kriterien pharmakologischen Fortschrittes: die Erhöhung der antibakteriellen Wirksamkeit, günstige pharmakokinetische Bedingungen, die tägliche Einmalgabe als auch die erhöhte Anreicherung des Antibiotikums in entzündeten Geweben.

Diese Überlegungen sind Teilgrundlage für die Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie über den rationalen Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis aus dem Jahre 1993. Hier werden für die oberen und unteren Atemwege Makrolide, Cephalosporine sowie Amoxicillin mit und ohne Beta-Lactamase-Inhibitor empfohlen. Chinolone werden als First-line-Antibiotikum lediglich bei der chronischen Otitis media mit einem Anteil von *Pseudomonas aeruginosa* zwischen 30 bis 95 % empfohlen [1, 8]. Bei allen anderen Indikationen konnten die seinerzeit verfügbaren Chinolone – Ofloxacin, Ciprofloxacin, Fleroxacin – aufgrund einer erheblichen Pneumokokkenschwäche nur nach Testung eingesetzt werden.

Bei den jetzt schon verfügbaren oder demnächst bei positivem Zulassungsverfahren verfügbaren Chinolonen handelt es sich um ein- bis mehrfach fluorierte Chinolone, die

neben dem bekannten Spektrum der Chinolone auch im Streptokokkenbereich und hier besonders bei *Streptococcus pneumoniae* gut wirksam sind. Für den Bereich der oberen und unteren Luftwege bedeutet dies, daß im Wirkungsspektrum mit *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, beta-hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*), *Moraxella catarrhalis* sowie den sogenannten „atypischen“ Erregern, wie Mycoplasmen, Chlamydien und Legionellen, alle potentiell pathologischen Keime erfaßt werden. Angesichts der verschiedenen verfügbaren Chinolone mit unterschiedlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften sowie besonders unterschiedlicher antibakterieller Wirkung ist bei Hinzukommen der neuen Chinolone eine Einteilung dringend erforderlich. Die ab Ende der neunziger Jahre verfügbaren Chinolone mit erweitertem Spektrum sollten als eigene Gruppe definiert werden. Hier würden sich Bezeichnungen wie Atemwegs-Chinolone, Drittgenerations-Chinolone oder neuere Chinolone mit erweitertem Spektrum anbieten. Derzeit scheint die Bezeichnung „neuere Chinolone mit erweitertem Spektrum“ bevorzugt zu werden.

Zu den neueren Chinolonen mit erweitertem Spektrum gehören Sparfloxacin, Grepafloxacin, Levofloxacin, Trovafloxacin, Clinafloxacin, Tosufloxacin und Moxifloxacin [22]. Je nach Zulassungs- und Entwicklungsphase des Atemwegs-Chinolons liegen dem Autor unterschiedliche pharmakologische sowie klinische Daten vor, die im folgenden einzeln diskutiert werden.

Sparfloxacin (Zagam®)

Sparfloxacin ist seit 1996 in Deutschland unter dem Namen Zagam® zugelassen. Leider ist aufgrund der hohen Phototoxizität die Zulassung dahingehend eingeschränkt, daß Sparfloxacin nur bei Pneumokokken-Pneumonien mit ausschließlich gegen Sparfloxacin sensiblen Pneumokokken eingesetzt werden darf. Diese Form der Zulas-

sung ist für den Autor nicht nachvollziehbar, da bislang in der Weltliteratur ein solcher Fall noch nicht beschrieben worden ist. Grund für diese abstruse Zulassungseinschränkung ist die hohe Phototoxizität von 12%, die in Frankreich bei UV-Licht-Exposition der Patienten im Hochgebirge beobachtet wurde.

Eine aus Frankreich vorliegende Studie zeigt bei der akuten purulenten Sinusitis eine dem Cefuroxim-axetil gleichwertige oder trendmäßig verbesserte Effizienz. Gehanno und Berche behandelten Patienten mit akuter purulenter Sinusitis mit Sparfloxacin und Cefuroximaxetil [12]. In dieser doppelblinden, multizentrischen Studie wurden 561 Patienten in drei parallelen Gruppen eingeschlossen. 190 Patienten erhielten eine Loading Dose von 400 mg Sparfloxacin am Tag 1, dann 200 mg Sparfloxacin an den Tagen 2 bis 5. 184 Patienten erhielten Cefuroximaxetil 2 x 250 mg täglich über 8 Tage. 187 Patienten erhielten eine Loading Dose von 200 mg Sparfloxacin am Tag 1, dann 100 mg Sparfloxacin an den Tagen 2 bis 5.

Die bakteriologischen Untersuchungen zeigten 32,9% *H. influenzae*, 28% *S. pneumoniae*, 11,2% *S. aureus* und 10,2% *M. catarrhalis* sowie 9,5% Enterobacteriaceae. Klinische und bakteriologische Ergebnisse zeigten keine signifikanten Differenzen zwischen den Antibiotika. Die Rate unerwünschter Wirkungen lag bei 4,5%.

Tosufloxacin

Tosufloxacin wird von der Firma Abbott entwickelt und zeichnet sich durch eine gute Anaerobierwirksamkeit und durch eine starke Aktivität gegen Pneumokokken und Staphylokokken aus. Die bislang vorliegenden klinischen Daten zeigen bei bakteriellen Infekten der oberen Luftwege – Tonsillopharyngitis, Sinusitis, Otitis media acuta – Erfolgsquoten (Besserung und Heilung) von etwa 80%.

Die MHK_{90} für *S. pneumoniae* liegt bei 0,39 mg/l, für Gruppe A beta-hämolyisierende Streptokokken bei 0,39 mg/l und für *Staphylococcus aureus* bei 0,10 mg/l.

Moxifloxacin

Moxifloxacin wird von der Firma Bayer entwickelt. Die antibakterielle Aktivität bei Pneumokokken und Staphylokokken ist sehr gut. Die MHK_{90} -Werte bei Pneumokokken liegen je nach Studie zwischen 0,25 mg/l und 0,5 mg/l [17, 20].

Es liegen jetzt erste Ergebnisse einer Pilotstudie bei Patienten mit akuter bakterieller Sinusitis vor. Die Dosierung lag bei 200 und 400 mg. Im Vergleich zwischen Moxifloxacin und Clarithromycin ist die Rate der Persistenz bei Moxifloxacin in einer Dosierung von 400 mg sehr niedrig, während bei Clarithromycin 23 % Persistenz (*H. influenzae*) nachweisbar sind. Unerwünschte Arzneimittelreaktionen zeigten sich in der Studie lediglich bei der 400-mg-Dosierung. Bei 27 Patienten fanden sich in drei Fällen Unsicherheit (11 %), einem Fall Übelkeit (4 %), in einem Fall Kopfschmerzen (4 %) und in einem Fall Durchfall (4 %). Die Zahl der unerwünschten Wirkungen war nicht höher als die bei Clarithromycin. Die klinischen Ergebnisse waren bei der 200-mg-Dosierung als auch bei der 400-mg-Dosierung identisch oder tendenziell besser als bei Clarithromycin.

Clinafloxacin

Dem Autor liegen bislang über Clinafloxacin nur In-vitro-Daten und pharmakokinetische Daten vor. Die C_{max} liegt bei 400 mg bei 5,0 µg/ml, die Halbwertszeit bei 6,8 Stunden. Die In-vitro-Aktivität gegen Anaerobier, Pneumokokken, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und Enterokokken ist mehrfach stärker als von Ciprofloxacin. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme kommt es zu einer T_{max} - und C_{max} -Verzögerung, Magnesium- und Aluminiumhydroxid vermindern die Resorption um 40 bis 60 %, die Theophyllin-Clearance wird gesenkt. Die mikrobiologischen In-vitro-Daten sind sehr gut.

Trovafloxacin (Trovan®)

Trovan® von Mack/Pfizer ist seit Anfang Juli 1998 zugelassen. Es ist ein potentes Atemwegsquinolon mit erweitertem Spektrum, welches in intravenöser und oraler Applikationsform vorliegt. Von Trovafloxacin sind alle relevanten pharmakokinetischen, pharmakodynamischen, mikrobiologischen sowie klinischen Daten in Studien an über 13 000 Patienten verfügbar.

Nach Gabe von 200 mg oral liegt die C_{max} bei 2,1 mg/l, die T_{max} bei 1,8 Stunden sowie die Halbwertszeit bei 9,6 Stunden. Gegen Erreger von Atemwegsinfektionen, wie *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* und *K. pneumoniae* besteht eine Empfindlichkeit von 99 bis 100 %, für *E. coli* von 98 % und *P. aeruginosa* von 88 %. Daten aus Studien bei der akuten bakteriellen Sinusitis zeigen Erfolgsraten zwischen 82 bis 91 %.

Vergleichstherapien mit Clarithromycin und Amoxicillin/Clavulansäure waren identisch erfolgreich. Bei Testung des phototoxischen Potentials liegt Trovafloxacin etwas günstiger als Ciprofloxacin und deutlich besser als Lomefloxacin.

Die In-vitro-Aktivität liegt für Erreger von HNO-Infektionen bei *H. influenzae* gleich, bei *P. aeruginosa* etwas schlechter, bei Streptokokken und *M. catarrhalis* deutlich besser als bei Ciprofloxacin. Die Nebenwirkungsrate ist etwas geringer als die des Ciprofloxacins.

Levofloxacin (Tavanic®)

Bei Levofloxacin handelt es sich um das L-Enantiomer des Razemats Ofloxacin. Da die Eigenschaften von Ofloxacin seit mehr als zehn Jahren bekannt sind, können diese mit gebotener Zurückhaltung auf Levofloxacin übertragen werden.

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des Levofloxacins zeigen bei einer C_{max} von 6,6 mg/l, einer T_{max} von 1,2 Stunden und einer Halbwertszeit von 6 bis 8 Stunden sowie einer Bioverfügbarkeit von mehr als 95 % Grenzwerte für Pneumokokken zwi-

schen 1 bis 2 mg/l und darunter liegenden Werten für alle anderen Leitkeime der Infektionen oberer Luftwege. Das Verträglichkeitsprofil von Levofloxacin ergibt, je nach Studie, unerwünschte Wirkungen um die 10 %, wobei in erster Linie Übelkeit, Diarrhö sowie ZNS-Wirkungen mit knapp unter 2 % zu erwähnen sind.

Die bislang von Adelglass als auch Sydnor 1996 und 1995 [2, 19] vorgestellten Studien ergeben bei der akuten purulenten Sinusitis klinische Erfolge, die der Vergleichssubstanz Amoxicillin/Clavulansäure entsprechen. Der klinische Erfolg liegt unter dem bakteriologischen Erfolg der nach Sydnor [19] bei 48 Patienten 100 % gewesen ist. Angesichts der Tatsache, daß zu den Eigenschaften des Ofloxacins eine Wirksamkeit im Pneumokokken- und Staphylokokkenbereich hinzukommt, liegt in enteraler und parenteraler Form ein Chinolon der neuen Generation vor, das vermutlich eine interessante Option für die Therapie von Atemwegsinfektionen darstellt.

Levofloxacin zeigt eine gute Penetration in verschiedene Gewebe des HNO-Bereiches. Zwei Stunden nach Verabreichung von 100 mg Levofloxacin per os wurde eine mittlere Konzentration von 0,54 mg/l im Ohrsekret und von 0,85 mg/kg in der Schleimhaut des Cavum tympani gefunden. Nach 4 Stunden zeigten sich 1,06 mg/kg in der Schleimhaut des Sinus maxillaris. In den Mandeln wurde nach Verabreichung von 200 mg nach 3 Stunden eine maximale Konzentration von 5,91 mg/kg erreicht. Nach 6 Stunden waren immer noch 2,49 mg/kg vorhanden.

Die klinische Wirksamkeit von Levofloxacin bei HNO-Infektionen ist in mehreren Studien untersucht worden. In einer offenen, randomisierten Studie [2] wurde die Wirksamkeit von 1 x 500 mg Levofloxacin täglich mit der Wirksamkeit von 3 x 500/125 mg Amoxicillin/Clavulansäure bei 615 Patienten mit akuter bakterieller Sinusitis verglichen. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 13 Tage. Der klinische Erfolg (Heilung und Besserung) bei 535 auswertbaren Patienten betrug in der Levofloxacin-Gruppe 88 % und in der Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe 87 %. Bei gleicher klinischer Wirksamkeit traten unter der Therapie mit Levo-

floxacin weniger Nebenwirkungen auf (7,4 % vs. 21,2 %).

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer weiteren offenen Studie von Sydnor et al. [19] gefunden. 111 Patienten mit einer akuten bakteriellen Sinusitis wurden im Durchschnitt 14 Tage mit 1 x 500 mg Levofloxacin behandelt. Eine Heilung konnte bei 79 der 107 auswertbaren (74 %) und eine Besserung bei 19 Patienten (18 %) erreicht werden. Bei 40 Patienten ließen sich 48 Erreger nachweisen. 30 % Pneumokokken, 25 % *H. influenzae* und je 15 % *M. catarrhalis* und *Staphylococcus aureus*, die alle durch Levofloxacin eliminiert wurden. Insgesamt traten 29 x Nebenwirkungen (26 %) auf, die überwiegend als leicht eingestuft wurden. Am häufigsten wurde über Diarrhö und Übelkeit berichtet [19].

Grepafloxacin (Vaxar®)

Grepafloxacin ist am 15. August 1997 in Deutschland als zweiter Vertreter der neuen Atemwegsquinolone, allerdings ohne die Einschränkungen von Sparfloxacin, zugelassen worden. Grepafloxacin ist ein neues Atemwegsquinolon mit einem sehr guten Wirkungsspektrum, das alle wichtigen Erreger von ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen beinhaltet und ein niedriges Nebenwirkungspotential hat. Es findet sich eine hohe bakterizide Aktivität gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer aerober Bakterien sowie gegen atypische Erreger. Hierzu gehören *in vitro* als auch klinisch *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* und *Chlamydia pneumoniae* sowie *Chlamydia trachomatis*.

In einer umfassenden deutschen *In-vitro*-Untersuchung [9] wurden 1415 Stämme, die von Patienten mit Infektionen der oberen und unteren Atemwege isoliert worden waren, untersucht. Hierbei waren nahezu 100 % aller getesteten Isolate voll empfindlich gegenüber Grepafloxacin, es wurden keine resistenten Stämme gefunden.

In einer Untersuchung von Fuchs [10] bei 698 Pneumokokkenstä-

men lag die Grepafloxacin-MHK₉₀ bei 0,25 mg/l sowohl für Penicillinempfindliche als auch Penicillinresistente Stämme. Aufgrund der Anreicherung von Grepafloxacin in den respiratorischen Geweben wurde die Substanz überwiegend bei Atemwegsinfektionen bei mittlerweile mehreren tausend Patienten geprüft [13].

In klinischen Studien [10] bei akut exazerbierter chronischer Bronchitis sowie ambulant erworbener Pneumonie zeigte Grepafloxacin hervorragende Ergebnisse mit klinischen und bakteriologischen Erfolgsraten von über 90 %. Dies gilt insbesondere für Infektionen, die durch Pneumokokken verursacht worden sind [11]. So konnten bei 127 dokumentierten Pneumokokken-Pneumonien die Erreger zu 95,6 % eliminiert werden. In einer 1997 publizierten Studie von Dubois [7] zur *In-vitro*-Aktivität von Grepafloxacin bei Erregern von HNO-Infektionen isoliert aus Sinus-maxillaris-Aspiraten erwiesen sich die isolierten Erreger *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* und *M. catarrhalis* zu 100 % gegenüber Grepafloxacin als empfindlich. Die in der Sinusmukosa gemessenen Konzentrationen waren dreimal so hoch wie die Konzentrationen im Serum [13].

In einer offenen Praxisstudie wurden 197 Sinusitis-Patienten mit Grepafloxacin behandelt. Am Ende der Therapie wurde das Behandlungsergebnis bei 94,4 % als sehr gut oder gut bewertet [24].

Im Rahmen einer mittlerweile abgeschlossenen multizentrischen doppelblinden Studie bei Patienten mit akuter Sinusitis, in der Grepafloxacin versus Clarithromycin getestet wurde, wurden 482 Patienten behandelt. Auch in dieser Studie wurden Therapieerfolgsraten von über 90 % unter Grepafloxacin-Therapie erzielt.

Weitere Studien zur 5-Tages-Therapie mit Grepafloxacin bei akuter Sinusitis werden zur Zeit durchgeführt.

Bei den in Deutschland im Rahmen von klinischen Studien behandelten Patienten zeigte Grepafloxacin eine sehr gute Verträglichkeit. Bei 94 Patienten in einer Bronchitis-Studie, in der Grepafloxacin versus Clarithromycin geprüft wurde, fan-

den sich bei vier Patienten Übelkeit (4 %), bei einem Patienten (1 %) Erbrechen, bei einem Patienten (1 %) ein bitterer Geschmack und bei zwei Patienten (2 %) moderate Photosensitivitätsreaktionen, wobei eine unter Chlorithromycin-Therapie auftrat. Bei einer Sinusitis-Studie Grepafloxacin versus Clarithromycin, bei der in Deutschland 60 Patienten behandelt worden sind, wurden dreimal über Übelkeit (5 %), einmal über Erbrechen (2 %), einmal über Geschmacksveränderungen (2 %), einmal über Diarrhö (2 %) berichtet. Grepafloxacin ist ein schwacher Auslöser von Photosensitivitätsreaktionen. Photosensitivitätsreaktionen in Humanstudien finden sich parallel der Dosierung mit 0 % bei 200 mg, 0,8 % bei 400 mg und 2,1 % bei 600 mg.

Die Daten zur Verträglichkeit stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer Praxisstudie, bei der insgesamt 9398 Patienten mit Grepafloxacin behandelt worden waren. Unerwünschte Ereignisse traten in einer Inzidenz von nur 2,3 % auf. Der Anteil der Photosensitivitätsreaktionen war mit 0,04 % extrem niedrig, obwohl die Praxisstudie im Spätsommer gestartet worden war [24].

Im HNO-Bereich bei akuter purulenter Sinusitis zeigen die abgeschlossene und noch laufenden Studien mit unterschiedlicher Dosierung und Dauer hervorragende Therapieergebnisse bei niedrigen Nebenwirkungsraten.

Zusammenfassung

Infektionen der oberen und unteren Atemwege sind die häufigsten Infektionen bei Erwachsenen und Kindern. Primär werden sie meist durch Viren verursacht, bakteriell bedingte Sekundärinfektionen sind häufige Komplikationen. Etwa 65 % aller in der Praxis verschriebenen Antibiotika werden zur Therapie von Atemwegsinfektionen eingesetzt, wobei die oberen Atemwege etwa 50 % der verschriebenen Antibiotika benötigen. Die häufigsten bakteriellen Infektionen sind Tonsillitis, Otitis media acuta sowie akute und chronische Sinusitis. Komplikationen der Ton-

sillitis sind das rheumatische Fieber und der Peritonsillarabszeß. Komplikationen der akuten Otitis media sind Mastoiditis, Meningitis, Hirnabszeß, Gesichtsnervenlähmung sowie septische Sinus-sigmoideus-Thrombose. Komplikationen der akuten Sinusitis sind die entzündlich-eitrige orbitale Komplikation mit möglicher Meningitis, Meningoenzephalitis und der Hirnabszeß. Die Antibiotika-Therapie wird heute in der Regel ohne Kenntnis des Erregers eingeleitet und im Rahmen der kalkulierten Antibiose durchgeführt. Daher muß das Antibiotikum, das zur kalkulierten Primärtherapie eingesetzt wird, das zu erwartende Keimspektrum erfassen und ausreichende Gewebespiegel am Infektionsort erreichen. Die häufigsten bakteriellen Infektionen der oberen Atemwege sind verursacht durch Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* und atypische Keime im Sinne kopathogener Erreger.

In den PEG-Richtlinien gemäß der Consensuskonferenz 1993 werden Chinolone nicht vorgeschlagen, da die bislang verfügbaren Fluorchinolone wegen ihrer schwächeren Aktivität gegen Pneumokokken bei der Therapie von akuten HNO-Infektionen eine untergeordnete Rolle spielen. Die neuen Atemwegs-chinolone haben das bekannte Spektrum von Ciprofloxacin und Ofloxacin und zusätzlich eine sehr gute Wirkung im grampositiven Bereich bei Streptokokken und Staphylokokken. Betrachtet man die heute verfügbaren Daten und präklinischen sowie klinischen Erfahrungen, entspricht das Potential unerwünschter Wirkungen mit Ausnahme des Sparfloxacins (Phototoxizität!) dem von Ciprofloxacin und Ofloxacin oder liegt darunter.

Wie alle bisher bekannten Chinolone besitzen auch die Atemwegs-chinolone photo-, neuro- und chondrotoxische Eigenschaften unterschiedlicher Ausprägung. Mit Ausnahme des Sparfloxacins sind die phototoxischen Eigenschaften der in

der vorliegenden Arbeit genannten Chinolone sehr niedrig. Gleiches gilt auch für die neurotoxischen Eigenschaften. Die Hauptnebenwirkungen liegen im Bereich des Magen-Darm-Traktes. Weiter sollen QT-Zeit-Beeinflussungen nicht unerwähnt bleiben. Aufgrund ihrer guten Wirksamkeit im Streptokokkenbereich und der erhaltenen Wirkung der Vorgängergeneration im gramnegativen Bereich sind die Atemwegs-chinolone ausgezeichnete Präparate zur kalkulierten Therapie bakterieller Infektionen der oberen Atemwege. Ihre bakterizide Wirkung führt zu einer raschen Kupierung der klinischen Symptome. Ein alleiniger Einsatz einer Antibiotika-Gruppe, im vorliegenden Falle der Chinolone, verbietet sich aus Gründen der Resistenzentwicklung; dies gilt aber generell für jede Antiinfektiva-Gruppe. So hat zum Beispiel der nahezu ausschließliche Einsatz von Erythromycin bei Tonsillitis in Finnland zu hohen Makrolidresistenzen bei A-Streptokokken geführt [21]. In den USA ist der Anteil Makrolid-resistenter Pneumokokken durch einseitigen Makrolideinsatz deutlich angestiegen [3]. Vor diesem Hintergrund stellen die neuen Chinolone sicher eine wichtige Option für die Therapie von Atemwegsinfektionen dar.

Für die tägliche Praxis sind die neuen Chinolone Antiinfektiva, die bei Versagen der klassischen Primärtherapie als auch primär bei mittel- und schwer ausgeprägten Fällen bakterieller Infekte der oberen Luftwege eingesetzt werden sollten.

Literatur

1. Adam D, Götz H, Helwig H, Knothe H, et al. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. *Chemother J* 1993;4:184-92.
2. Adelglass J, et al. A comparison of levofloxacin (LVFX) QD and amoxicillin-clavulanate (Amox/Clav) TID for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996;23:913. Abstract 290.
3. Barry AL, et al. *J Antimicrob Chemother* 1997;40: 139-40.

4. Baba S, et al. Study on the penetration of levofloxacin (DR-3355) into the otorhinolaryngeal tissues and discharges in patients. *Chemotherapy (Tokio)* 1992; 40 (Suppl 3):326-33.
5. Chodosh S, et al. ICC; 1997; Sydney. Poster 4268.
6. Cormican MG, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of LB20304, a novel fluoronaphthyridone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:204-11.
7. Dubois J. ICAAC; 1991; Toronto. Poster E 30.
8. Elies W. Klinische Ergebnisse mit Globoccef in der Behandlung akuter bakterieller Infektion der oberen Luftwege. 6th BICON Biennial Conference of Antiinfective Agents and Chemotherapy; 1996; Leipzig.
9. Focht J. ECCMID; 1997; Lausanne. Poster.
10. Fuchs PC, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 26:23-7.
11. Geddes A, et al. Grepafloxacin. *Chemother J* 1997; 6:Beilage 3.
12. Gehanno P, Berche P. Acute purulent Sinusitis. ICAAC; 1993; New Orleans. Poster, Abstract 1022.
13. GlaxoWellcome Consultants manual/Grepafloxacin Monograph.
14. Kemmerlich B, Lode H, Brückner. Diagnostik und Antibiotikatherapie von Infektionskrankheiten in der Praxis. *Dtsch Med Wochenschr* 1983;108.
15. Lipsky BA. 20th ICC; 1997; Sydney. Abstract 115-1059.
16. Lode H. Neue Trends in der Therapie von Atemwegsinfektionen. *Med Klin* 1990; 85:661-4.
17. Reinert RR, et al. ICAAC; 1997; Toronto. Poster F 129.
18. Rosenstiel NA, Adam D. Ambulant erworbene tiefe Atemwegsinfektionen. *Arzneimitteltherapie* 1997;4: 99-111.
19. Sydnor TA, Scheld WM, Gwaltney JM. A noncomparative study to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. Poster from the 19th ICC, Montreal and other scientific meetings, 1994-1995. Princeton: Design Write, 1995: 36-7.
20. Souli M, et al. ICAAC; 1997; Toronto. Poster F 126.
21. Seppälä H, et al. Resistencies of macrolides in Finland. *N Engl J Med* 1997;337: 441-6.
22. Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluorquinolones. *Clin Infect Dis* 1996; 23(Suppl 1):19-24.
23. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungsreport 1996*. Stuttgart: Gustav-Fischer Verlag, 1996.
24. Vogel F, Elies W. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Grepafloxacin in der Praxis. Im Druck.