

# Stellenwert neuerer Fluorchinolone bei der Therapie ambulant erworbener Atemwegsinfektionen

Klaus Dalhoff, Lübeck

Die antibiotische Therapie von Infektionen des unteren Respirationstrakts erfolgt in den meisten Fällen empirisch. Im Vergleich zu etablierten Therapieregimen mit Makroliden und/oder Beta-Lactamantibiotika stellen moderne Fluorchinolone insbesondere bei komplizierten respiratorischen Infektionen eine neue Therapieoption dar, weil sie eine hohe Aktivität gegenüber allen relevanten Erregergruppen einschließlich der atypischen Mikroorganismen entfalten. Gegenüber den Standard-Chinolonen ist vor allem die höhere Pneumokokken- und Anaerobieraktivität der neueren Substanzen hervorzuheben. In klinischen Studien bei ambulant erworbener Pneumonie und infektexazerbierter Bronchitis wurden neuere Fluorchinolone bislang gegenüber Makroliden, Aminopenicillinen mit und ohne Beta-Lactamaseinhibitor sowie Cephalosporinen der ersten bis dritten Generation getestet. Die klinischen Heilungsraten der Fluorchinolone lagen in diesen Studien mit 82 bis 96 % jeweils mindestens so hoch wie die der teils in Kombination verabreichten Vergleichssubstanzen. Insgesamt stellen die neueren Fluorchinolone eine interessante Alternative in der Therapie komplizierter Atemwegsinfektionen dar, wobei für eine genaue Einordnung und vergleichende Bewertung der Substanzen umfangreichere klinische Erfahrungen erforderlich sind.

**Schlüsselwörter:** Fluorchinolone, ambulant erworbene Pneumonie, exazerbierte chronische Bronchitis

The antibiotic treatment of lower respiratory tract infections has to be performed empirically in most cases. Compared to standard regimens with macrolides and betalactams, modern quinolones are a new therapeutic option with high activity against all relevant microorganisms including the atypical agents. In clinical studies of lower respiratory tract infection the new quinolones were compared to macrolides, aminopenicillins with and without betalactamase-inhibitors and first to third generation cephalosporins. Clinical efficacy rates of quinolone treatment in these studies were 82 - 96 % and at least as high as under standard treatment, which in part was performed as combination therapy. The new quinolones are an interesting therapeutic option for the treatment of severe or complicated lower respiratory tract infection. More clinical data are needed for a comparative assessment of these substances.

**Keywords:** New quinolones, community-acquired pneumonia, exacerbated chronic bronchitis

Die ambulant erworbene Pneumonie ist auch heute mit einer durchschnittlichen Letalität von 5 bis 10 % [18, 26] eine Erkrankung mit einer ersten Prognose. Diese wird durch eine Reihe definierter Risikofaktoren [3, 10] wie Alter, Begleiterkrankungen, Symptome der kardiopulmonalen Dekompensation und Multiorganbeteiligung, aber auch durch den zugrundeliegenden Erreger bestimmt. So weisen Pneumonien durch Staphylokokken, Enterobakterien, Pseudomonas und Legionellen eine im Vergleich zur Pneumokokkenpneumonie höhere Letalität auf, während Mykoplasmen- und Chlamydien-Infektionen einen im

Mittel günstigeren Verlauf nehmen [11]. Die Therapie ist meist empirisch durchzuführen und besteht nach derzeitigen Empfehlungen [3] bei unkomplizierten Infektionen in der Gabe eines vorwiegend auf Pneumokokken und atypische Erreger wirkenden Antibiotikums, also zum Beispiel eines Makrolids. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (Alter über 65 Jahre, Komorbidität, schwerer Verlauf) ist dagegen vermehrt mit gramnegativen Erregern und regional unterschiedlich auch mit Legionellen zu rechnen, so daß die Gabe eines Zweitgenerations-Cephalosporins oder einer Aminopenicillin/Beta-Lactamaseinhibitor-Kombi-

nation mit oder ohne Makrolid empfohlen wird.

## Probleme der derzeitigen Standardtherapie

Unzureichende Ergebnisse der empirischen Standardtherapie können vor allem aus drei Faktoren resultieren: Einmal ist die weltweit zunehmende *Penicillin-Resistenz* der Pneumokokken geeignet, die Wirksamkeit der Beta-Lactamantibiotika abzuschwächen. In Mitteleuropa liegen die Resistenzraten von *S. pneumoniae* gegenüber Benzylpenicillin allerdings bei maximal 2 %, und Resistenzen gegenüber Breitspektrum-Cephalosporinen werden kaum gefunden [25], so daß dieser Aspekt für die empirische Therapie bei uns bislang vernachlässigt werden kann. Ein zweiter Punkt ist die aufgrund der veränderten Bevölkerungsstruktur zu beobachtende *Zunahme schwerer*, insbesondere auch *gramnegativer Pneumonien* bei Patienten in hohem Alter und mit ernststen Grunderkrankungen [16, 27], bei denen Alternativen für die empirische Therapie mit sicherer Wirkung auch bei Problem-Infektionen erwünscht sind. Schließlich wird aufgrund neuerer Befunde die Rolle der *atypischen Erreger* bei der ambulant erworbenen Pneumonie inzwischen höher eingeschätzt: So wird in Studien mit umfassender serologischer Diagnostik die Inzidenz von Chlamydia-pneumoniae-Infektionen mit 11 bis 15 % und die der atypischen Erreger insgesamt mit 30 bis 50 % angegeben [17, 18, 29]. Allerdings wird die Frage der pathogenetischen Relevanz dieser Be-

Priv.-Doz. Dr. Klaus Dalhoff, Med. Klinik II, Med. Universität Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

funde derzeit unterschiedlich beurteilt: so werden bei der C.-pneumoniae-Infektion serologisch häufig Koinfektionen mit anderen Erregern gefunden, die zu der Hypothese einer „Starterfunktion“ der Chlamydien-Infektion geführt haben und die Frage nach der Behandlungsbedürftigkeit des atypischen Erregers offen lassen, zumal in Therapiestudien die so diagnostizierten Chlamydien-Infektionen teils auch unter Beta-Lactamtherapie abheilten [9]. Andererseits kann C. pneumoniae bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie auch mit direkten Nachweismethoden aus dem unteren Respirationstrakt in ähnlicher Häufigkeit detektiert werden [6], und es gibt inzwischen Beobachtungen, die eine hohe Pathogenität des Erregers bei Problemkollektiven innerhalb von Ausbrüchen zweifelsfrei belegen [31]. Diese Diskrepanzen sind am ehesten durch den unbefriedigenden Stand der *klinischen Routinediagnostik* zu erklären, die bislang ausschließlich auf serologischen Methoden basiert. Von der Einordnung dieser Befunde hängt aber die praktisch bedeutsame Frage ab, ob in der empirischen Therapie ambulant erworbener Pneumonien atypische Ätiologien grundsätzlich mitberücksichtigt werden müssen.

## Therapie mit Fluorchinolonen

Der empirische Einsatz älterer Fluorchinolone bei ambulant erworbenen

Atmwegsinfektionen wird wegen ihrer mäßigen Aktivität gegenüber S. pneumoniae von vielen Autoren kritisch beurteilt. In klinischen Studien konnten mit diesen Substanzen bei ambulant erworbener Pneumonie zwar gute Ergebnisse [23] erzielt werden, Fallberichte über die Entwicklung schwerer, systemischer Pneumokokken-Infektionen während Gabe von Ofloxacin [28] und Ciprofloxacin [12, 14] belegen aber das Risiko der ungezielten Therapie mit diesen Substanzen bei einer häufig durch grampositive Kokken hervorgerufenen Infektion.

Die Gruppe der neueren Fluorchinolone weist gegenüber den etablierten Substanzen eine deutlich *bessere Pneumokokken-Aktivität* und teils auch *Anaerobier-Aktivität* auf bei weiterhin sehr guter Wirksamkeit gegen H. influenzae und atypischen Erregern (siehe Seite 86 ff). Kontrollierte klinische Studien bei ambulant erworbener Pneumonie wurden inzwischen mit mehreren der neueren Substanzen durchgeführt (Tab. 1), die durchweg mindestens gleich gute Resultate wie bei Therapie mit den Vergleichssubstanzen ergaben.

### Sparfloxacin

So wurden mit Sparfloxacin bei dieser Indikation vier doppelblinde, randomisierte Studien durchgeführt. Örtquist et al. [21] verglichen die Substanz mit *Roxithromycin* bei Patienten mit mäßig schweren Infektionen und einem vergleichsweise niedrigen Durchschnittsalter, die in einem hohen Prozentsatz keine zu-

sätzliche Risikofaktoren aufwiesen. In der Intention-to-treat-Analyse schnitt Sparfloxacin mit einer klinischen Heilungsrate von 82 % signifikant besser ab als die Vergleichssubstanz mit 72 %, wobei sich in der Subgruppenanalyse ungenügende Ergebnisse mit dem Makrolid erklärlicherweise vor allem bei *Hämophilus-Infektionen* ergaben. Lode et al. testeten Sparfloxacin in einer dreiar-migen Studie gegenüber *Erythromycin* und *Amoxicillin/Clavulansäure* bei Patienten mit Pneumonien unterschiedlichen Schweregrades [15]; in dieser Studie ergaben sich in der klinischen Wirksamkeit keine signifikanten Differenzen zwischen den Substanzen mit einer klinischen Erfolgsrate von 87 % (Sparfloxacin), 85 % (Erythromycin) und 80 % (Amoxicillin/Clavulansäure). Die bakteriologischen Eradikationsraten waren für S. pneumoniae und H. influenzae in allen drei Armen vergleichbar.

In einer weiteren Studie untersuchten Portier et al. schwerer kranke Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, die alle mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufwiesen:

- Alter über 65 Jahre
- Zustand nach Therapieversagen
- Chronische internistische Begleiterkrankung

Sparfloxacin wurde als Monotherapie gegenüber der Kombination von Ofloxacin mit einem Aminopenicillin geprüft [24] und schnitt mit einer klinischen Erfolgsrate von 80 % versus 74 % in der Intention-to-treat-Analyse tendenziell besser ab.

Tab. 1. Klinische Studien mit neueren Fluorchinolonen bei ambulant erworbener Pneumonie

Chinolon	Tagesdosis	Vergleichssubstanzen (Dosis)	Patienten [n]	Literatur
Sparfloxacin	400/200 mg	Erythromycin (2 g), Amoxicillin/Clavulansäure (1,875 g)	808	Lode [15]
	400/200mg	Roxithromycin (300 mg)	304	Örtquist [21]
	400/200mg	Amoxicillin (3 g) + Ofloxacin (0,4 g)	213	Portier [24]
	400/200mg	Amoxicillin (3 g)	329	Aubier [4]
Levofloxacin	500mg iv/po	Ceftriaxon (2–4 g) und/oder Cefuroximaxetil (1 g)	590	File [9]
	500 und 1000 mg oral	Amoxicillin/Clavulansäure (1,875)	516	Carbon [5]
Grepafloxacin	600 mg	Amoxicillin (1,5 g)	264	O 'Doherty [20]
	600 mg	Cefaclor (1500 mg)		Adams [1]
	600 mg	Clarithromycin (500 mg)	494	Patel [22]
Trovfloxacin	200 mg	Ceftriaxon/Cefpodoxim ± Erythromycin i. v./oral	443	Niederman [19]
	200 mg	Clarithromycin (1 g)	359	Sullivan [30]

**Levofloxacin**

Levofloxacin wurde bei Patienten mit mehrheitlich moderater ambulant erworbener Pneumonie im Vergleich zu Ceftriaxon oder Cefuroximaxetil in einem offenen, randomisierten Design getestet [9]. Jeweils etwa die Hälfte der Patienten wurden primär oral behandelt. In der Cephalosporin-Gruppe durfte bei Verdacht auf atypische Pneumonie mit Erythromycin kombiniert werden. In der auswertbaren Population schnitt Levofloxacin mit 96 % klinischer Erfolgsrate gegenüber 90 % in der Vergleichsgruppe etwas besser ab; allerdings wurde keine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt. Die bakteriologische Eradikationsrate lag bei *Haemophilus*-Infektionen (*H. influenzae* und *H. parainfluenzae*) in der Levofloxacin-Gruppe mit 37/38 versus 34/45 Isolaten in der Cephalosporin-Gruppe höher.

In einer noch nicht vollständig publizierten Untersuchung verglichen Carbon et al. [5] zwei unterschiedliche Dosen Levofloxacin (einmal bzw. zweimal 500 mg/Tag) mit Amoxicillin/Clavulansäure bei moderater ambulant erworbener Pneumonie. Die klinischen Erfolgsraten waren in allen drei Studienarmen gleich (84 %, 80 % und 86 %), so daß die zweimalige Applikation des Fluorchinolons gegenüber der Einmaldosierung keinen Vorteil zu haben scheint. Darüber hinaus fanden sich keine Differenzen in den bakteriologischen Eradikationsraten.

**Andere Chinolone**

Klinische Studien mit weiteren Substanzen sind inzwischen abgeschlossen. In der Studie von O'Doherty et al. lag die bakteriologische Eradikationsrate in der auswertbaren Population unter einmal 600 mg Grepafloxacin mit 89 % höher als unter dreimal 500 mg Amoxicillin mit 71 % [20]. Tabelle 1 erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. *Grepafloxacin* wurde bei mäßig schwerer ambulant erworbener Pneumonie gegenüber Amoxicillin, Cefaclor und Clarithromycin mit jeweils äquivalentem Erfolg geprüft [1, 20, 22]. *Trovafloxacin* wurde von Sullivan et al. ebenfalls gegenüber Clarithromycin mit äquivalentem Ergebnis getestet [30] und bei hospitalisierten Patienten mit

mehrheitlich schwereren Infektionen im Vergleich zu Ceftriaxon/Cefpodoxim ± Erythromycin untersucht [19]. In dieser Studie wurde die Therapie in beiden Armen parenteral begonnen und nach Entfieberung oral fortgesetzt. Die klinische Erfolgsrate war mit 90 % bzw. 87 % gleich hoch, die Letalität lag in der Trovafloxacin-Gruppe bei 3,6 %, im Vergleichskollektiv mit 7 % tendenziell höher.

**Klinische Erfahrungen bei anderen Infektionen der unteren Atemwege**

Auch bei der Infektexazerbation der chronischen Bronchitis ergaben Studien mit neueren Fluorchinolonen gute klinische Resultate mit Heilungsraten von 80 bis 90 % [7, 8, 13]. Hierbei sind insbesondere die Ergebnisse bei Patienten mit häufig rezidivierenden Infekten und stark eingeschränkter Lungenfunktion interessant, bei denen ein breites Erregerspektrum einschließlich Anaerobiern erfaßt werden muß und eine hohe Gewebsanreicherung der Substanzen Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist.

Nebenwirkungen der neueren Fluorchinolone in den zitierten Studien betrafen in unterschiedlicher Häufigkeit vor allem den Gastrointestinaltrakt, die Haut (Photosensitivität), das zentrale Nervensystem und die kardiale Erregungsleitung (Einzelheiten siehe Seite 108 ff).

**Resümee**

Die neueren Fluorchinolone stellen vom Wirkungsspektrum her eine Bereicherung des Therapierepertoires bei ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen dar. Bisherige klinische Studien zeigen durchschnittliche Heilungsraten von 80 bis 90 % bei ambulant erworbener Pneumonie unterschiedlichen Schweregrades und gleichwertige bis bessere klinische Behandlungsergebnisse gegenüber den Vergleichssubstanzen. Bei schwereren Infektionen zeichnet sich die Möglichkeit einer Monotherapie im Vergleich zu sonst erforderlichen Kombinationstherapien ab. Vorteile

gegenüber etablierten Therapieprotokollen ergeben sich nach bisherigen Erfahrungen vorwiegend bei Infektionen mit einem hohen Risiko für einen komplizierten Verlauf. Für die genaue Einordnung der Substanzgruppe innerhalb des therapeutischen Spektrums und für eine vergleichende Bewertung der einzelnen Substanzen sind umfangreichere klinische Daten insbesondere bei Problemkollektiven erforderlich.

**Literatur**

1. Adams M, Sullivan J, Henry D, Stewart G, et al. Comparison of grepafloxacin with cefaclor in the treatment of community-acquired pneumonia [abstract]. 37th ICAAC; 1997 Sept 28-Oct 1; Toronto.
2. Almirall J, Morato I, Riera F, Verdager A, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and Chlamydia pneumoniae infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993;6:14-8.
3. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
4. Aubier M, Verster R, Regamey C. Treatment of suspected pneumococcal community-acquired pneumonia [abstract]. 33rd ICAAC; 1993 Oct 17-20; New Orleans.
5. Carbon C. Comparative study of levofloxacin and Co-amoxiclav in the treatment of community-acquired pneumonia in adults [abstract]. 37th ICAAC; 1997 Sept 28-Oct 1; Toronto.
6. Dalhoff K, Maass M. Chlamydia pneumoniae pneumonia in hospitalized patients: Clinical characteristics and diagnostic value of polymerase chain reaction detection in BAL. *Chest* 1996;110:351-6.
7. DeAbate CA. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime-axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Care* 1995;42:206-13.
8. DeAbate CA. Treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis with sparfloxacin and ofloxacin [abstract]. 36th ICAAC; 1996 Sept 15-18; New Orleans.
9. File TM, Segreti J, Dunbar L, Player R, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1965-72.
10. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
11. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha

- SS, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *J Am Med Assoc* 1996;275:134-41.
12. Gordon JJ, Kauffman CA. Superinfection with *Streptococcus pneumoniae* during therapy with Ciprofloxacin. *Am J Med* 1990;89:383-4.
13. Kobayashi H. A multicenter, double-blind comparative study of grepafloxacin versus ofloxacin in the treatment of chronic respiratory tract infection [abstract]. 36th ICAAC; 1996 Sept 15-18; New Orleans.
14. Lee BL, Kimbrough RC, Jones SR. Infectious complications with respiratory pathogens despite Ciprofloxacin therapy. *N Engl J Med* 1991;325:520-1.
15. Lode H, Garau J, Grassi C, Hosie J, et al. Treatment of community-acquired pneumonia: a randomized comparison of sparfloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and erythromycin. *Eur Respir J* 1995;8:1999-2007.
16. Marrie TJ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in the elderly. *Semin Respir Infect* 1990;5:269-75.
17. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: The frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508-15.
18. Marston BJ, Plouffe JE, File TM, Hackman BA, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Arch Intern Med* 1997;157:1709-18.
19. Niederman M, Traub S, Ellison WT, Hopkins DW. A double-blind, randomized, multicenter, global study in hospitalized community acquired pneumonia comparing trovafloxacin with ceftriaxone + erythromycin [abstract]. 37th ICAAC; 1997 Sept 28-Oct 1; Toronto.
20. O'Doherty B, Dutchman DA, Pettit R, Matoli A. Randomized, double-blind, comparative study of grepafloxacin and amoxicillin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1997;40 Suppl A:73-81.
21. Örtquist A, Valtonen M, Cars O, Wahl M, et al. Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 1996;110:1499-506.
22. Patel T, Desai R, Duff J, Johnson ME, et al. Comparison of Grepafloxacin with Clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia [abstract]. 37th ICAAC; 1997 Sept 28-Oct 1; Toronto.
23. Plouffe JE, Herbert MT, File TM, Baird I, et al. Ofloxacin versus standard therapy in treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1175-9.
24. Portier H, May T, Proust A. 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.
25. Reinert RR, Queck A, Kaufhold A, Kresken M, et al. Antimicrobial resistance and type distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Germany, 1992-1994. *Clin Infect Dis* 1995;21:1398-401.
26. Research committee of the British thoracic society. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: A survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987;62:195-220.
27. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1450-5.
28. Saito H, Kajita M, Shimokata K. Overwhelming pneumococcal pneumonia in a patient receiving ofloxacin for antimicrobial prophylaxis. *Jpn J Med* 1990;29:89-90.
29. Steinhoff D, Lode H, Ruckdeschel G, Heidrich B, et al. *Chlamydia pneumoniae* as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. *Clin Infect Dis* 1996;22:958-64.
30. Sullivan J, Gezon J, Williams Hopkins D. A double blind, randomized, multicenter study in ambulatory community acquired pneumonia comparing trovafloxacin with clarithromycin [abstract]. 37th ICAAC; 1997 Sept 28-Oct 1; Toronto.
31. Troy CJ, Peeling RW, Ellis AG, Hockin JC, et al. *Chlamydia pneumoniae* as a new source of infectious outbreaks in nursing homes. *J Am Med Assoc* 1997;277:1214-8.