

12 Chinolone

Grit Ackermann

12.1 Allgemeine Hinweise zu Chinolonen

Substanzen

Die chemische Grundstruktur, ein Pyridon- β -Carboxylsäure-Kern, wurde 1949 erstmals beschrieben und ist allen Fluorchinolonen gemein. Die Entwicklung der Gruppe begann 1962 mit Einführung der Nalidixinsäure. Die eingeschränkte Verträglichkeit und das enge Wirkspektrum führten zur Zulassung für die Therapie von Harnwegsinfektionen. Die Modifikation des Moleküls an verschiedenen Positionen (Abb. 12.1) resultierte in verbesserter Bioverfügbarkeit und Toleranz sowie in einem breiten antibakteriellen Spektrum.

Die zumeist bakterizide Wirkung der Chinolone basiert auf dem Vermögen zur Passage bakterieller Membranen und Hemmung der DNA-Synthese. Zielstrukturen sind Topoisomerasen, hier sind v. a. die Gyrase-A-Untereinheit (*gyrA*) und die *parC*-Untereinheit Angriffspunkte der Chinolone. Gemeinsam mit weiteren Mechanismen wird somit

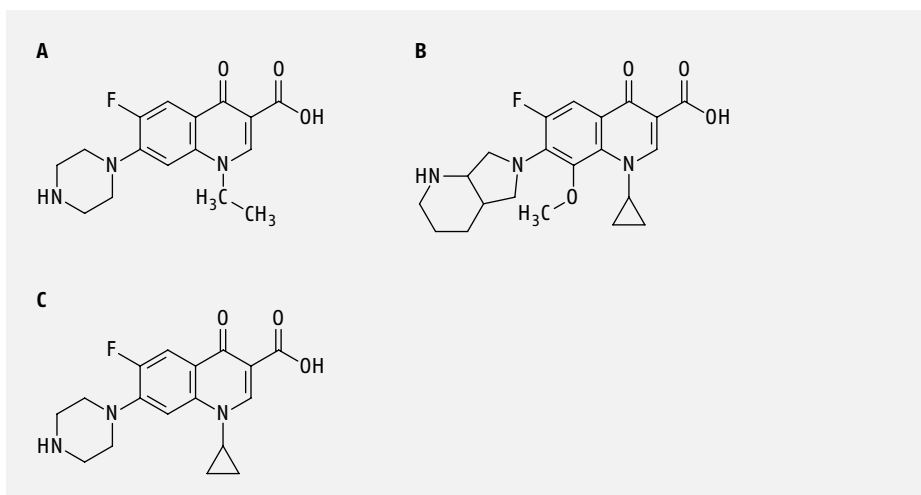


Abb. 12.1 Chinolone: A Ciprofloxacin, B Moxifloxacin, C Norfloxacin

der Untergang der Bakterienzelle induziert. Abhängig von der Bakterienspezies wirken z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin und Ofloxacin auch in der stationären Phase der Bakterienvermehrung bakterizid, Norfloxacin dagegen nicht.

Die Substanzen dieser Gruppe werden uneinheitlich bezeichnet, so z. B. als Chinolone, Fluorchinolone oder Gyrasehemmer.

Pharmakokinetik

Hinweis: Die bakterizide Aktivität der Chinolone ist konzentrationsabhängig.

Gyrasehemmer zeigen mit Ausnahme von Norfloxacin hohe **Resorptionsquoten** bei oraler Applikation. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert den Zeitpunkt der Serummaximalkonzentration, aber nicht das Ausmaß der Resorption. Die Substanzen besitzen hohe Verteilungsvolumina und erreichen ausreichende Konzentrationen in den meisten Körpergeweben, wie Lungen- und Prostatagewebe, Niere, Blase, Galle, Urin und Stuhl. Fluorchinolone haben einen postantibiotischen Effekt.

Die **Elimination** erfolgt uneinheitlich: unverändert renal oder über Metabolisierungsschritte. Die Ausscheidung kann neben der Niere auch via Faeces erfolgen.

Fluorchinolone sind nicht ausreichend durch Peritoneal- bzw. Hämodialyse filterbar.

Einige dieser Substanzen sind durch die gute orale Bioverfügbarkeit auch zur Sequenztherapie geeignet.

Von den vielen Substanzen dieser Gruppe mussten einige wegen Nebenwirkungen vom Markt genommen oder in ihrer Indikation eingeschränkt werden. Hier werden die in Deutschland, Österreich und der Schweiz zugelassenen Präparate besprochen.

Von den verschiedenen Einteilungen der Substanzen favorisieren die Autoren die mikrobiologische Klassifikation nach Bryskier (► Tab. 12.2).

Resistenzen

Eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen kann durch eine Veränderung der Zielstruktur oder durch vermindertes Eindringen (Influx) plus aktives Ausschleusen (Efflux) der Substanzen zustande kommen. Primäres Target der Fluorchinolone und damit Lokalisation von Mutationen ist im gramnegativen Bakteriengenom das *gyrA*-Gen, bei grampositiven dagegen das *parC*-Gen. Schrittweise entstehende Mutationen heben die Resistenz stufenweise an.

Der Weg der Fluorchinolone in die Bakterienzelle erfordert die Passage der bakteriellen Zellwand. Hierfür nutzen die Bakterien Mechanismen der Diffusion, aber auch den Eintritt durch Porine. Fehlen bestimmte Porin-Proteine oder findet ein aktives Herauspumpen der Wirkstoffe aus der Zelle statt, ist die antimikrobielle Wirkung stark eingeschränkt.

Die Resistenzentwicklung unter Fluorchinolone-Therapie geschieht rasch. Durch den in den letzten Jahren angestiegenen breiten Einsatz v. a. auch der neueren Vertreter dieser Antibiotika-Gruppe werden vermehrt Resistenzen bei Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa*, Staphylokokken aber auch Pneumokokken beobachtet.

□ Tab. 12.1.1 Pharmakokinetische Daten der Chinolone

Wirkstoff	Orale Bioverfügbarkeit [%]	Plasmaproteinbindung [%]	Verteilungsvolumen [l/kg]	Gesamtkörper-Clearance [ml × min ⁻¹ × kg ⁻¹]	Halbwertszeit [h]	Renale Elimination [%]	Bemerkungen
Ciprofloxacin	60–80	20–40	1,2–2,7	6	3–6	30–57	–
Enoxacin	87–98	30	2	5	4,3–6,4	40	Interaktion beachten!
Levofloxacin	99	24–38	1,25	144–226 ml/min	6–8	61–87	–
Moxifloxacin	90	30–50	1,7–3,5	200–250 ml/min	9–16	15–21	–
Norfloxacin	30–40	10–15	3	500 ml/min	3–4	30	Geringe Serumkonzentrationen
Ofloxacilin	90–98	20–32	2,4–3,5	3,5	5–7,5	65–80	–
Pipemidsäure	93	15–39	1,7	k.A.	2,15–4,6	58–88	Wegen Hepatotoxizität in den meisten europäischen Ländern vom Markt genommen
Prulifloxacin	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	10	k.A.	k.A.

k.A.: keine Angaben

▣ Tab. 12.2 Einteilung der Chinolone nach Bryskier

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Antimikrobielles Spektrum	Limitiert	Breit	Erweitert
Erreger	Enterobakterien	Enterobakterien, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Neisseria</i> spp., Koagulase-negative Staphylokokken, <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia</i> spp., <i>Legionella</i> spp., <i>V. cholerae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. leprae</i> , Nonfermenter	Wie Gruppe 2 plus <i>S. pneumoniae</i> , Anaerobier, Ausnahme: <i>P. aeruginosa</i> und Moxifloxacin (keine ausreichende Wirkung)
Substanzen	Pipemidsäure	Enoxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Prulifloxacin	Levofloxacin, Moxifloxacin
In D, A, CH nicht im Handel	Cinoxacin, Nalidixinsäure	Fleroxacin, Lomefloxacin, Pefloxacin, Rufloxacin	Clinafloxacin, Gatifloxacin, Grepafloxacin, Sparfloxacin, Sitafoxacin, Temafloxacin

Interaktionen

Alle Chinolone bilden mit mehrwertigen Kationen stabile Chelatkomplexe. Dadurch wird die gastrointestinale Resorption z. T. erheblich beeinflusst. Einige der älteren Chinolone hemmen Cytochrom-P450-abhängige Monoxygenasen. Bei der gleichzeitigen Gabe von Probenecid kommt es zu Interaktionen mit der renalen Elimination einiger Chinolone. Für Moxifloxacin wurde eine Interaktion mit Digoxin beschrieben.

▣ Tab. 12.3 gibt einen Überblick über mögliche Interaktionen wichtiger Chinolone.

▣ **Tab. 12.3** Wechselwirkungen zwischen Chinolonen und anderen Arzneistoffen. Quelle: www.zct-berlin.de/Interaktionen

Chinolon (A)					Andere Arzneimittel (B)	Interaktion	Klinische Bedeutung
NOR	CIP	LEV	MOX				
✓	✓	✓	✓		Antazida, Sucralfat	↓ Absorption von A	++
?	?	✓	✓		Antiarrhythmika	↑ QT-Intervall (Torsades)	++
✓	✓	✓	?		Cyclosporin	↑ Spiegel von B	
✓	✓	✓	✓		Didanosin	↓ Absorption von A	++
?	?	?	✓		Digoxin	↑ Absorption von B	k. A.
✓	✓	✓	✓		Eisenhaltige Präparate	↓ Absorption von A	++
✓	✓	–	?		Coffein	↑ Spiegel von B	+
?	✓	–	–		Phenytoin	↓ oder ↑ Spiegel von B	+
✓	✓	✓	–		Probenecid	↓ Renale Clearance von A	k. A.
✓	✓	–	–		Theophyllin	↑ Spiegel von B	+
✓	✓	✓	?		Warfarin	↑ Prothrombinzeit	+

NOR Norfloxacin; CIP Ciprofloxacin; LEV Levofloxacin; MOX Moxifloxacin; ✓ Interaktion möglich; – keine Interaktion; ? keine ausreichenden Daten vorhanden; + wahrscheinlich klinisch relevant; ++ sicher klinisch relevant

12.2 Chinolone in der Therapie

12.2.1 Ciprofloxacin

Wirkungsspektrum

Ciprofloxacin, eingeführt 1986, ist in Tablettenform und als Infusionslösung verfügbar. Darüber hinaus existieren verschiedene lokal anzuwendende Ophthalmika und Otologika (als Augentropfen bzw. Ohrentropfen).

Das Wirkungsspektrum von Ciprofloxacin ist sehr breit und erfasst viele wichtige Krankheitserreger. Gegen *Coxiella* spp. und *Brucella* spp. wurde in vitro eine bakteriostatische Aktivität gezeigt. Obligate Anaerobier sind im Allgemeinen nicht empfindlich, ebenso *Bartonella henselae*, *Borrelia burgdorferi*.

▣ Tab. 12.4 Wirkungsspektrum von Ciprofloxacin

Wirkung sehr gut	Wirkung gut bis mäßig	Resistenzentwicklung beachten bei
Enterobakterien, <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Bacillus anthracis</i>	MSSA, MSSE, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , vergrünende Streptokokken, Enterokokken, <i>H. pylori</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Ureaplasma</i> spp., <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Rickettsia</i> spp., Corynebakterien, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , MOTT	Staphylokokken, <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Salmonella enterica</i>

Kombinationstherapie bei der Behandlung von Infektionen durch *P. aeruginosa* empfohlen.

Indikationen

Zu den Indikationen zählen Infektionen der Harnwege, Infektionen des unteren Respirationstrakts durch gramnegative Erreger, Legionellose, Infektionen des Magen-Darm-Trakts und der Gallenwege, *Pseudomonas*-Infektionen, Gonorrhö, Prostatitis sowie Haut- und Weichteilinfektionen.

Besonderheiten

Ciprofloxacin kann bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5–17 Jahren mit cystischer Fibrose angewendet werden. Außerdem ist Ciprofloxacin zugelassen für alle Kinder zur Soforttherapie des Milzbrandes mit systemischer Beteiligung und bei Inhalation von *B. anthracis*.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegen Ciprofloxacin oder Chinolin-Carbonsäure-Derivate; Anwendung bei Kindern unter fünf Jahren; bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter (Ausnahmen: cystische Fibrose und Milzbrand, s. oben); während Schwangerschaft und Stillzeit; Patienten mit Sehnenerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit vorgeschädigtem ZNS, Epileptiker.

Dosierung/Applikation

▣ Tab. 12.5 Dosierung und Applikation von Ciprofloxacin

Applikation	Erwachsene	Kinder	Hinweise
Oral	2 × 0,5–0,75 g	2 × 15 mg/kg KG	–
Parenteral	2 × 200–400 mg	2 × 15 mg/kg KG oder 3 × 10 mg/kg KG (max. 1200 mg/d)	Als Kurzinfusion

Unkomplizierte Gonorrhö: 0,5 g oral oder 200 mg i. v.; Meningokokken-Prophylaxe: 0,5 g oral. Bei schweren Infektionen kann das Dosierungsintervall auf 8 h verkürzt werden. Wegen rascher Resistenzentwicklung Unterdosierung vermeiden! Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist notwendig.

Nebenwirkungen

Übelkeit, Durchfall, anormales Geschmackempfinden, Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Erregtheit, Verwirrung, Hautausschlag kommen in der Häufigkeit > 1/100 bis < 1/10 vor.

Beurteilung

Immer noch wichtigstes Fluorchinolon mit breitem Wirkspektrum und bester *P.-aeruginosa*-Aktivität. Einzige oral einsetzbare Substanz zur spezifischen Therapie von Infektionen z. B. bei Mukoviszidose-Patienten. Zunehmende Resistenzen beachten!

12.2.2 Levofloxacin

Bei Levofloxacin handelt es sich um die linksdrehende und wirkungsvermittelnde Komponente des bereits länger bekannten Razemats Ofloxacin. Levofloxacin wirkt durch den höheren Gehalt an antibakteriellem Wirkstoff stärker und erreicht ein breiteres Spektrum als Ofloxacin.

Die antianaerobe Wirkung von Levofloxacin ist nur unbedeutend besser als die von Ciprofloxacin. *B. henselae* wird ebenfalls nicht zuverlässig erfasst.

Wirkungsspektrum

▣ Tab. 12.6 Wirkungsspektrum von Levofloxacin

Wirkung sehr gut	Wirkung gut bis mäßig	Resistenzentwicklung beachten bei
Enterobakterien, <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>H. pylori</i> , <i>B. pertussis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplasma</i> spp., <i>L. pneumophila</i> , <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Pasteurella</i> spp.	Staphylokokken, hämolysierende Streptokokken, vergrünende Streptokokken, Pneumokokken, Enterokokken, Corynebakterien, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Brucella melitensis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Borrelia</i> spp., <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , MOTT	Enterobakterien, Staphylokokken, Pneumokokken, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , Salmonellen

Indikationen

Bei folgenden Indikationen sollte Levofloxacin nur angewendet werden, wenn Antibiotika, die üblicherweise zur Initialbehandlung eingesetzt werden, nicht indiziert sind: akute bakterielle Sinusitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, ambulant erworbene Pneumonie sowie komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen.

Weitere Indikationen ohne die oben genannte Einschränkung sind Pyelonephritis und komplizierte Harnwegsinfektionen, chronische bakterielle Prostatitis, unkomplizierte Zystitis sowie die kurative Behandlung und Prophylaxe von Lungenmilzbrand nach einer Exposition.

Besonderheiten

Bei schwerer Pneumokokken-Pneumonie Therapie umstellen! (► Kap. 55.6, ► 55.7)

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegen Levofloxacin oder andere Chinolone; bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter; während Schwangerschaft und Stillzeit; Patienten mit Sehnenerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit vorgeschädigtem ZNS, Epileptiker.

Dosierung/Applikation

Für verschiedene Indikationen sind abweichend von den in □ Tab. 12.7 aufgeführten Angaben höhere Dosierungen empfohlen: Bei der ambulant erworbenen Pneumonie und bei Haut- und Weichteilinfektionen (falls hier eine spezifische Indikation für Levofloxacin besteht) können bis zu 2×500 mg verabreicht werden.

□ Tab. 12.7 Dosierung und Applikation von Levofloxacin

Applikation	Erwachsene	Kinder	Hinweise
Oral	1–2 × 250–500 mg	Entfällt	–
Parenteral	1–2 × 250–500 mg		30–60 min Infusion

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist notwendig.

Nebenwirkungen

Übelkeit, Diarrhö; Schmerzen und Rötung an der Einstichstelle, Phlebitis treten in > 1 % bis < 10 % auf.

Ein rote-Hand-Brief vom September 2012 erweitert die Liste möglicher Nebenwirkungen folgendermaßen: hypoglykämisches Koma, ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, die zum Herzstillstand führen kann, tödliche Fälle von akutem Leberversagen, benigne intrakranielle Hypertonie, vorübergehender Sehverlust, Pankreatitis, Verschlimmerung der Symptome einer bestehenden Myasthenia gravis, Bänder- und Muskelrisse sowie Hörverlust. Patienten mit Risikofaktoren für solche Nebenwirkungen wie Diabetiker und Herzpatienten sollten besonders vorsichtig sein.

Beurteilung

Bessere Verträglichkeit und höhere Dosierung von Levofloxacin im Vergleich zum Razemat (Ofloxacin) und damit breitere Wirkung machen Levofloxacin zu einer wichtigen Substanz unter den Fluorchinolonen. Der Einsatz von Ofloxacin erscheint damit überflüssig.

12.2.3 Moxifloxacin**Wirkungsspektrum**

Moxifloxacin ist das neueste weltweit vermarktete Breitspektrum-Fluorchinolon. Sein Spektrum ist im Vergleich zu Ciprofloxacin und Levofloxacin v. a. im grampositiven Bereich erweitert. Es verfügt außerdem über eine gute Aktivität gegen Anaerobier. Die Wirkung im gramnegativen Bereich ist im Vergleich etwas schwächer als bei den Standard-Chinolonen. *P. aeruginosa* ist nicht empfindlich.

Die rasche Verteilung im Gewebe und die hohe bakterizide Aktivität führen zu einer schnellen Erregereradikation, was in klinischen Studien mit einem früheren Wirkungseintritt und einem schnelleren Abklingen der Symptome im Vergleich zu Standardtherapien gezeigt werden konnte.

▣ **Tab. 12.8** Wirkungsspektrum von Moxifloxacin

Wirkung sehr gut	Wirkung gut bis mäßig	Resistenzentwicklung beachten bei
Staphylokokken, hämolysierende Streptokokken, vergrünende Streptokokken, Pneumokokken, Corynebakterien, <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Campylobacter</i> spp., <i>H. pylori</i> , <i>B. pertussis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Legionella</i> spp., <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Pasteurella</i> spp., Anaerobier	Enterobakterien, <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., Enterokokken, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Borrelia</i> spp., <i>Brucella melitensis</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , MOTT	Enterobakterien, Staphylokokken, Pneumokokken, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Indikationen

Ambulant erworbene Pneumonie und Haut- und Weichteilinfektionen gehören zu den Indikationen für den Einsatz von Moxifloxacin. Im Jahr 2008 wurde aufgrund neuer Sicherheitsdaten bezüglich sehr seltener unerwünschter Haut- und Leberreaktionen eine Einschränkung des Einsatzes von Moxifloxacin vorgenommen: Moxifloxacin sollte nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die initiale Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.

Ein mögliches Einsatzgebiet für Moxifloxacin ist die Kombinations-Therapie von Infektionen mit tuberkulösen und nicht-tuberkulösen Mykobakterien. Hier stellt die Substanz eine nützliche Alternative z. B. bei Vorliegen spezieller Resistenzen gegenüber den Standardsubstanzen dar.

Kontraindikationen

Als Kontraindikationen gelten: Überempfindlichkeit gegen Moxifloxacin oder andere Chinolone; Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter; während Schwangerschaft und Stillzeit; Patienten mit Sehnenerkrankungen in der Anamnese, angeborenen oder dokumentierten erworbenen QT-Verlängerungen, Störungen des Elektrolythaushaltes, insbesondere bei unkorrigierter Hypokaliämie, klinisch relevanter Bradykardie, klinisch relevanter Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction, symptomatischen Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte.

Moxifloxacin sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, angewendet werden. Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung ist Moxifloxacin auch kontraindiziert bei eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) und bei Patienten mit einem Transaminasenanstieg > fünffach des oberen Normwerts.

Dosierung/Applikation

▣ Tab. 12.9 Dosierung und Applikation von Moxifloxacin

Applikation	Erwachsene	Kinder	Hinweise
Oral	1 × 400 mg	Entfällt	–
Parenteral	1 × 400 mg		Über mindestens 60 min infundieren

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist nicht notwendig.

Nebenwirkungen

Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, γ GT-Anstieg, Transaminasen-Anstieg, Infektionen durch resistente Bakterien oder Pilze, Kopfschmerzen, Benommenheit, QT-Intervallverlängerung bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Hypokaliämie, Reaktionen an der Einstichstelle.

Eine kürzlich erfolgte Neubewertung der unerwünschten Wirkungen führt zu folgenden Informationen und Empfehlungen: Risiko der Entwicklung einer fulminanten Hepatitis mit möglichem Leberversagen und für potenziell lebensbedrohliche Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse.

Umfassende Bewertungen des Sicherheitsprofils von Moxifloxacin 10 Jahre nach Einführung der Substanz zeigten, dass bei einem indikations- und leitliniengerechten Einsatz mit keiner erhöhten Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelreaktionen zu rechnen ist. Hepatotoxizität trat unter Moxifloxacin-Therapie sogar weniger häufig auf als unter Amoxicillin-Clavulansäure oder Telithromycin.

Beurteilung

Chinolon mit breitem Spektrum und komfortabler Einmaldosierung. Aufgrund bekannter Vorteile bei der Behandlung ambulant erworbener Atemwegsinfektionen wichtige Substanz mit leider eingeschränkter Einsatzmöglichkeit (s. oben). Rasche Resistenzentwicklung kann den Wert dieser Substanz in der Zukunft beeinträchtigen.

12.2.4 Norfloxacin

Norfloxacin ist die Muttersubstanz der neuen Chinolone mit Wirkung v. a. gegen gramnegative Erreger und schwacher Aktivität gegen Staphylokokken und Enterokokken. Resistent sind hämolysierende Streptokokken, Mykoplasmen, Chlamydien und Anaerobier. Außer der oralen Präparation sind noch Augentropfen im Handel verfügbar.

Wirkungsspektrum

▣ Tab. 12.10 Wirkungsspektrum von Norfloxacin

Wirkung sehr gut	Wirkung gut	Resistenzentwicklung beachten bei
Enterobakterien, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Legionella pneumophila</i>	<i>Campylobacter</i> spp.	Enterobakterien, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Indikationen

Zu den Indikationen gehören Infektionen der oberen und unteren Harnwege, Harnwegsinfektionen nach operativen Eingriffen.

Besonderheiten

Norfloxacin existiert nur als orales Präparat. Es wird schlecht resorbiert und erreicht nur geringe Serumspiegel.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegen Norfloxacin oder andere Chinolone; bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter; während Schwangerschaft und Stillzeit; Patienten mit Sehnenerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit vorgeschädigtem ZNS, Epileptiker.

Dosierung/Applikation

▣ Tab. 12.11 Dosierung und Applikation von Norfloxacin

Applikation	Erwachsene	Kinder	Hinweise
Oral	2 × 400 mg	Entfällt	Therapiedauer abhängig vom klinischen Bild
Unkomplizierte Zystitis: 1 × 800 mg			

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist notwendig.

Nebenwirkungen

Exantheme, Bauchschmerzen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Benommenheit, Leukopenie treten gelegentlich auf ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$).

Beurteilung

Hohe Konzentrationen im Harn machen Norfloxacin zu einem wirksamen Harnwegstherapeutikum. Der Einsatz der Substanz sollte jedoch auf diese Indikationen beschränkt bleiben.

12.2.5 Ofloxacin**Wirkungsspektrum**

Ofloxacin wirkt ca. 4-fach schwächer als Ciprofloxacin gegen gramnegative Stäbchen. Die Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Campylobacter*, Borrelien und Enterokokken ist unzureichend. Chlamydien sind nur schwach empfindlich. Anaerobier sind zu einem großen Teil resistent.

▣ Tab. 12.12 Wirkungsspektrum von Ofloxacin

Wirkung sehr gut	Wirkung gut bis mäßig	Resistenzentwicklung beachten bei
Enterobakterien, <i>Legionella</i> spp., <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Hämolisierende Streptokokken, <i>Haemophilus</i> spp., Staphylokokken, Corynebakterien, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Brucella melitensis</i> , Pneumokokken, Mykoplasmen, <i>Ureaplasma</i> spp., <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , MOTT	Staphylokokken, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Indikationen

Zu den Indikationen zählen Infektionen der Niere, der ableitenden Harnwege und Geschlechtsorgane, Infektionen der Atemwege, Pneumonien, chronische Infektionen von Hals, Nase und Ohren durch gramnegative Erreger, Infektionen der Weichteile und der Haut sowie der Knochen und bakteriell bedingte Diarrhöen.

Besonderheiten

Für die lokale Anwendung am Auge stehen spezielle Präparate zur Verfügung.

Kontraindikationen

Als Kontraindikationen gelten Überempfindlichkeit gegen Ofloxacin oder andere Chinolone; bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter; während Schwangerschaft und Stillzeit; Patienten mit Sehnerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit vorgeschädigtem ZNS, Epileptiker.

Dosierung/Applikation

▣ **Tab. 12.13** Dosierung und Applikation von Ofloxacin

Applikation	Erwachsene	Kinder	Hinweise
Oral	2 × 100 mg	Entfällt	Bei Harnwegsinfektion
	2 × 200–400 mg		Andere Infektionen
Parenteral	2 × 100 mg		Bei Harnwegsinfektion
	2 × 200–400 mg		Andere Infektionen
Gonorrhö: 1 × 400 mg p. o.			

Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist notwendig.

Nebenwirkungen

Es kann zu Magenbeschwerden, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall kommen. Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen und Unruhe treten auf. Es können Haut- und Schleimhautreaktionen auftreten.

Beurteilung

Ofloxacin wird wegen der deutlich höheren Aktivität und besseren Verträglichkeit von Levofloxacin weitestgehend von diesem verdrängt.

12.2.6 Prulifloxacin

Prulifloxacin ist ein seit einigen Jahren in Österreich verfügbares Fluorchinolon, welches ausgezeichnete Spiegel im Gewebe erreicht. Sein Wirkungsspektrum ist mit der des Ciprofloxacins vergleichbar. Die lange Halbwertszeit macht eine Einmaldosierung/d möglich (600 mg p. o.).

12.2.7 Enoxacin

Das Wirkungsspektrum ähnelt dem von Norfloxacin. Die Aktivität gegenüber gramnegativen Stäbchen ist um das 2–4-Fache geringer.

Die Anwendung ist ebenso eingeschränkt und sollte heute durch modernere Substanzen aus der Gruppe ersetzt werden.

Literatur

- Adhami, Z. N., R. Wise, et al. (1984). The pharmacokinetics and tissue penetration of norfloxacin. *J Antimicrob Chemother* 13(1): 87–92
- Angelakis, E., S. Biswas, et al. (2008). Heterogeneity of susceptibility to fluoroquinolones in *Bartonella* isolates from Australia reveals a natural mutation in *gyrA*. *J Antimicrob Chemother* 61(6): 1252–1255
- Balfour, J. A., L. R. Wiseman (1999). Moxifloxacin. *Drugs* 57(3): 363–373; discussion 374
- Brittain, D. C., B. E. Scully, et al. (1985). The pharmacokinetics and serum and urine bactericidal activity of ciprofloxacin. *J Clin Pharmacol* 25(2): 82–88

- Brogard, J. M., F. Comte, et al. (1983). Comparative pharmacokinetic profiles of cinoxacin and pipemidic acid in humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 8(3): 251–259
- Bruhl, P., T. Kohler, G. Gundlach (1981). Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Pipemidsäure bei eingeschränkter Nierenfunktion. *Arzneimittelforschung* 31: 1766–1770
- Burkhardt, O., T. Welte (2009). 10 Jahre Erfahrung mit dem Pneumokokken-wirksamen Chinolon Moxifloxacin. *Expert Rev. Anti infect Ther* 7(6): 645–668
- Bury, R. W., G. J. Becker, et al. (1987). Elimination of enoxacin in renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 41(4): 434–438
- Dagrosa, E. E., M. Verho, et al. (1986). Multiple-dose pharmacokinetics of ofloxacin, a new broad-spectrum antimicrobial agent. *Clin Ther* 8(6): 632–645
- Davis, R. L., J. R. Koup, et al. (1985). Pharmacokinetics of three oral formulations of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 28(1): 74–77
- Eboka, C. J., R. S. Okor, et al. (1997). Kinetics of absorption and elimination of ofloxacin in humans after oral and rectal administrations. *J Clin Pharm Ther* 22(3): 217–220
- Farinotti, R., J. H. Trouvin, et al. (1988). Pharmacokinetics of ofloxacin after single and multiple intravenous infusions in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 32(10): 1590–1592
- Gonzalez, M. A., F. Uribe, et al. (1984). Multiple-dose pharmacokinetics and safety of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 26(5): 741–744
- Hoffken, G., H. Lode, et al. (1985). Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 27(3): 375–379
- Izumi, T., T. Kitagawa (1989). Protein binding of quinolonecarboxylic acids. I. Cinoxacin, nalidixic acid and pipemidic acid. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 37(3): 742–745
- Izumi, T., T. Nagayama, et al. (1989). Protein binding of quinolonecarboxylic acids. II. Spectral changes on the interaction of cinoxacin, nalidixic acid and pipemidic acid with human and rat albumins. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 37(3): 746–752
- Klinge, E., P. T. Mannisto, et al. (1984). Single- and multiple-dose pharmacokinetics of pipemidic acid in normal human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 26(1): 69–73
- Lamp, K. C., E. M. Bailey, et al. (1992). Ofloxacin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 22(1): 32–46
- Lode H., R. Stahlmann, H. Skopnik (2006). Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern (Lebensalter ab 6 Jahre). Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *Chemother J* 15: 129–144
- Monk, J. P., D. M. Campoli-Richards (1987). Ofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 33(4): 346–391
- Newsom, S. W., J. Matthews, et al. (1982). Norfloxacin and the antibacterial gamma pyridone beta carboxylic acids. *J Antimicrob Chemother* 10(1): 25–30
- Patel, S. S., C. M. Spencer (1996). Enoxacin: a reappraisal of its clinical efficacy in the treatment of genitourinary tract infections. *Drugs* 51(1): 137–160
- Rote-Hand-Brief (2012). Levofloxacin: Deutsches Ärzteblatt 109 (3): 1837
- Scholz, H. (2009). Antimikrobielle Chemotherapie. In: *Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag
- Shiba, K., O. Sakai, et al. (1992). Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 36(10): 2270–2274
- Shimizu, M., S. Nakamura, et al. (1975). Pipemidic acid: absorption, distribution, and excretion. *Antimicrob Agents Chemother* 7(4): 441–446
- Sorgel, F., U. Jaehde, et al. (1989). Pharmacokinetic disposition of quinolones in human body fluids and tissues. *Clin Pharmacokinet* 16 Suppl 1: 5–24

- Stass, H., A. Dalhoff, et al. (1998). Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 42(8): 2060–2065
- Swanson, B. N., V. K. Boppana, et al. (1983). Norfloxacin disposition after sequentially increasing oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 23(2): 284–288
- Van Bambeke, T. P. M. (2009). Das Sicherheitsprofil des bei Atemwegsinfektionen eingesetzten Fluorchinolons Moxifloxacin. *Drug Safety* 32(5): 359–378
- Van der Auwera, P., J. C. Stolear, et al. (1990). Pharmacokinetics of enoxacin and its oxometabolite following intravenous administration to patients with different degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 34(8): 1491–1497
- Verho, M., V. Malerczyk, et al. (1985). Dose linearity and other pharmacokinetics of ofloxacin: a new, broad-spectrum antimicrobial agent. *Pharmatherapeutica* 4(6): 376–382
- Vogel, F., K.-F. Bodmann (2004). Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemotherapie Journal*: 46–105
- Wise, R. (1984). Norfloxacin – a review of pharmacology and tissue penetration. *J Antimicrob Chemother* 13 Suppl B: 59–64
- Wise, R., R. Lockley, et al. (1984). The pharmacokinetics and tissue penetration of enoxacin and norfloxacin. *J Antimicrob Chemother* 14 Suppl C: 75–81
- Wise, R., R. M. Lockley, et al. (1984). Pharmacokinetics of intravenously administered ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 26(2): 208–210