

Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
(Prof. Dr. med. G. A. Müller)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Untersuchung der klinischen Wirksamkeit, Pharmakokinetik
und Verträglichkeit von Moxifloxacin bei dialysepflichtiger
Niereninsuffizienz und ambulant erworbener Pneumonie**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Patrick Bohling

aus

Stuttgart

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. S. Blaschke

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Berichterstatter: PD Dr. med. A. Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Grundlagen	1
1.2	Fragestellung	2
2	CAP (<i>community-acquired pneumonia</i>)	3
2.1	Definition und Einteilung der CAP	3
2.2	Epidemiologie der CAP	4
2.3	Erregerspektrum der CAP	5
2.4	Resistenzen	6
2.5	Symptome und Befunde einer akuten tiefen Atemwegsinfektion	7
2.6	Antibiotische Therapie bei Behandlungen hospitalisierter CAP-Patienten	8
3	Fluorchinolone	11
3.1	Fluorchinolone – Allgemeines	11
3.2	Die Entwicklung der vier Fluorchinolon-Generationen	11
3.3	Einteilung der Chinolone	12
3.3.1	Gruppe 1	13
3.3.2	Gruppe 2	13
3.3.3	Gruppe 3	14
3.3.4	Gruppe 4	14
3.4	Der Wirkungsmechanismus der Fluorchinolone	15
3.5	Die Struktur-Wirkung-Beziehung	16
3.6	Spezifische Toxizität der Fluorchinolone	16
4	Pharmakokinetik von Wirkstoffen bei Nierenersatztherapie und Niereninsuffizienz im Allgemeinen und in Bezug auf Moxifloxacin	17
4.1	Definition	17
4.2	Pharmakokinetik von Wirkstoffen	17
4.2.1	Plasmaproteinbindung von Wirkstoffen	17

4.2.2	Molekularmasse und Ladung von Wirkstoffen	18
4.2.3	Verteilungsvolumen, Hydro- und Lipophilie und Halbwertszeit von Wirkstoffen	18
4.3	Pharmakokinetik von Moxifloxacin	19
4.3.1	Resorption und Bioverfügbarkeit von Moxifloxacin	19
4.3.2	Metabolismus von Moxifloxacin	20
4.3.3	Elimination von Moxifloxacin	21
4.4	Besonderheiten der Pharmakokinetik von Wirkstoffen bei der Nierenersatztherapie	21
4.5	Dosierung und Dialyse	23
4.6	Pharmakokinetik und Niereninsuffizienz	23
5	Material und Methoden	24
5.1	Patientenkollektiv	24
5.2	Einschlusskriterien	24
5.3	Ausschlusskriterien	25
5.4	Studienmedikation	26
5.5	Studiendurchführung	26
5.5.1	Studienübersicht	26
5.5.2	Parameter zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit	27
5.5.3	Medikation von Moxifloxacin, Blutentnahmen und Laboruntersuchungen	27
5.6	Unerwünschte Ereignisse	28
5.6.1	Definition	28
5.6.2	Schwerwiegende und unerwartete unerwünschte Ereignisse	28
5.6.3	Klassifizierung	28
5.6.4	Meldung und Dokumentation	29
5.7	Angewandte statistische Methoden	30
5.8	Ethische und rechtliche Grundlagen	31

5.8.1	Deklaration von Helsinki	31
5.8.2	Ethik	31
6	Ergebnisse	32
6.1	Demographische Daten des Patientenkollektivs	32
6.2	Wirksamkeit von Moxifloxacin	38
6.3	Verträglichkeit von Moxifloxacin	39
6.4	Pharmakokinetische Untersuchungen von Moxifloxacin	39
6.4.1	Serumkonzentration-Zeit-Verlauf von Moxifloxacin	40
6.4.2	Auswertung von C_{max}	43
6.4.3	Auswertung von AUC	44
6.4.4	Auswertung von $t_{1/2}$	46
6.4.5	Auswertung von t_{max}	47
7	Diskussion	48
7.1	Demografische Daten des Patientenkollektivs	48
7.2	Wirksamkeit von Moxifloxacin	49
7.3	Verträglichkeit von Moxifloxacin	51
7.4	Pharmakokinetische Untersuchungen von Moxifloxacin	52
8	Zusammenfassung	57
9	Anhang	58
9.1	Demographische Daten des Patientenkollektivs	58
9.2	Serumkonzentrationen (mg/L) von Moxifloxacin (Quelldaten)	59
9.3	Auswertung der pharmakokinetischen Parameter von Moxifloxacin nach C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ und AUC	64
9.4	Einzelfallbetrachtungen	67
10	Literaturverzeichnis	91

Abkürzungsverzeichnis

ACVB	aortokoronarer Venenbypass
AECOPD	<i>acute exacerbation of chronic pulmonary disease</i>
ANV	akutes Nierenversagen
art.	arteriell
ATS	American Thoracic Society
AUC	<i>area under the curve</i> (Konzentrations-Zeit-Kurve)
CAP	<i>community acquired pneumonia</i>
CAPNETZ	Kompetenznetz Ambulant erworbene Pneumonie
chron.	chronisch
C _{max}	maximale Serumkonzentration
CNI	chronische Niereninsuffizienz
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRB 65	<i>confusion, respiratory rate, blood pressure, age >65</i>
CRP	C-reaktives Protein
CVVH	<i>continous venovenous hemofiltration</i>
DNA	<i>Desoxyribonucleinacid</i>
dsDNA	<i>double stranded desoxyribonucleinacid</i>
EDD	<i>extended daily dialysis</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESBL	<i>extended spectrum betalactamase</i>
GCP	<i>good clinical practice</i>
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyrovat-Transaminase
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HF	Hämofiltration
HI	Herzinsuffizienz
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>

HTN	<i>Hypertension</i>
HWZ	Halbwertszeit
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IDDM	<i>insulin dependent diabetes mellitus</i>
IgA NP	Immunglobulin A-Nephropathie
KHK	koronare Herzkrankheit
MHK	mittlere Hämoglobinkonzentration
MIC	<i>maximum immission concentration</i>
Moxi.	Moxifloxacin
NI	Niereninsuffizienz
Non CAP	<i>non-community-acquired pneumonia</i>
NP	Nephropathie
NRZ	Nationales Referenzzentrum
PAE	postantibiotischer Effekt
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PHVHF	<i>pulse high volume hemofiltration</i>
St.	Staphylococcus
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
t _{max}	zugehöriger Zeitpunkt zur maximalen Serumkonzentration
TIA	transitorisch-ischämische Attacke
t _{1/2}	Eliminationshalbwertszeit
UE	unerwünschtes Ereignis
ZNS	Zentralnervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Erregerspektrum der CAP in Deutschland	5
Tabelle 2:	Resistenz bei Streptococcus pneumoniae gegenüber Betalaktam-Antibiotika, Makroliden und Tetracyclinen in Deutschland	6
Tabelle 3:	Resistenzsituation von Streptococcus pneumoniae in Europa gegenüber Penicillin 2008	6
Tabelle 4:	Substanzen und Dosierung für die Initialtherapie hospitalisierter CAP-Patienten	9
Tabelle 5:	Maximalkonzentrationen nach einmaliger oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin	20
Tabelle 6:	Studienflussdiagramm	26
Tabelle 7:	Demographische Daten des Patientenkollektivs	32
Tabelle 8:	Schweregrad der Pneumonie und Verlauf	35
Tabelle 9:	Sensitivitätsanalyse für C_{max}	43
Tabelle 10:	Sensitivitätsanalyse für AUC	44
Tabelle 11:	$t_{1/2}$, Sensitivitätsanalyse für $t_{1/2}$	46
Tabelle 12:	t_{max} (=Zeitdauer bis zum Erreichen von C_{max})	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Passage von anionischem, neutralem und kationischem Dextran in Abhängigkeit von der Molekülgröße	18
Abbildung 2:	Volumen der Körperflüssigkeiten	19
Abbildung 3:	Plasma-Vancomycinspiegel und Clearance in Abhängigkeit vom Dialyseverfahren bzw. der Molekülgröße	22
Abbildung 4:	Clearance und Blutfluss bzw. Dialysatfluss	22
Abbildung 5:	Patientenkollektiv (ANV / CNI)	33
Abbildung 6:	Renale Grunderkrankungen	33
Abbildung 7:	Begleiterkrankungen	34
Abbildung 8:	CRP-Verlauf	36
Abbildung 9:	CRP-Mittelwerte zu Beginn und Ende	36
Abbildung 10:	Erregerspektrum CAP im Patientenkollektiv	37
Abbildung 11:	Plasmakonzentrationen (Mittelwert, SD) von Moxifloxacin	40
Abbildung 12:	Verlauf der Serumspiegel 24 Stunden	41
Abbildung 13:	Verlauf des Serumspiegels ANV	42
Abbildung 14:	Sensitivitätsanalyse: C _{max} , Medianwerte + 95%-Konfidenzintervall	43
Abbildung 15:	Sensitivitätsanalyse: AUC, Medianwerte + 95%-Konfidenzintervall	46
Abbildung 16:	Sensitivitätsanalyse: t _{1/2} , Medianwerte + 95%-Konfidenzintervall	46

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

Die Inzidenz der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP = *community-acquired pneumonia*) beträgt global etwa 8 - 15 Fälle je 1000 Einwohner pro Jahr. In Deutschland werden ca. 20% dieses Patientenkollektivs hospitalisiert, von denen wiederum etwa 10% (2% der Gesamtfälle) intensivmedizinisch betreut werden müssen (Torres et al. 1996). Häufigste Erreger in Deutschland - das Erregerspektrum variiert regional sowie global - sind hierbei Stämme von *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* (Gotfried 2001).

Patienten mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für einen komplikationsträchtigen Verlauf einer ambulant erworbenen Pneumonie. Beispielsweise fördert eine bestehende Urämie bei Niereninsuffizienz einerseits die Prädisposition zum Auftreten eines Lungenödems durch Hypervolämie und Steigerung der Membranpermeabilität (Prezant 1990, Gavelli und Zompatori 1997), andererseits liegt durch Störungen der humoralen und zellulären Immunität eine Minderung der Infektabwehr vor (Vanholder und Ringoir 1993, Himmelfarb und Hakim 1994, Patruta et al. 1997). Des Weiteren ist durch die oft bestehende Komorbidität dieser Patienten das Risiko für nosokomiale Infektionen und septische Verläufe der CAP deutlich erhöht. So sind Infektionen eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Sarnak und Jaber 2000) und stellen beispielsweise in den USA die zweithäufigste Todesursache nach kardiovaskulären Ereignissen dar (United States Renal Data System 1998). Sepsis und Infektionen der Atemwege werden hierbei in 75% respektive 20% der Fälle als verantwortlich angesehen. Darüber hinaus ist in diesem Patientenkollektiv das Risiko eines letalen Verlaufes pulmonaler Infektionen gegenüber der Normalbevölkerung um das 14 - 16-Fache erhöht (Sarnak und Jaber 2001).

Die Substanz Moxifloxacin ist ein von der Firma Bayer Vital GmbH entwickeltes 8-Methoxy-Chinolon, das ein sehr breites Wirkspektrum besitzt. So können neben grampositiven und gramnegativen Erregern auch Penicillin-resistente, Makrolid-resistente und β -Lactamase-bildende Bakterienstämme therapiert werden (Blondeau

und Felmingham 1999). Moxifloxacin besitzt eine gute Gewebepenetration und akkumuliert in hohen Konzentrationen in Alveolarepithelien, was zur Behandlung bei atypischen Erregern (z.B. Legionella spp.) besonders wichtig ist (Soman et al. 2000). Da diese Erreger mittlerweile bei der CAP immer häufiger auftreten (Gleason 2002), müssen sie entsprechend den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften auch zunehmend in der empirischen Antibiotikatherapie berücksichtigt werden (European Study on Community-acquired pneumonia 1998, Niederman 2001).

Moxifloxacin unterliegt einer Phase II-Biotransformation und wird mit einer mittleren Halbwertszeit von 12 h eliminiert und als biologisch inaktive Sulfo-Verbindung (M1) und Glukuronid (M2) unverändert biliär und renal ausgeschieden. Die renale Clearance liegt bei 24 - 53 ml/min, so dass eine zumindest partielle tubuläre Rückabsorption anzunehmen ist. Bei Niereninsuffizienten steigen entsprechend die Konzentrationen der Metabolite M2 im Plasma an.

1.2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und ambulant erworbener Pneumonie (CAP) die klinische und mikrobiologische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Moxifloxacin, insbesondere unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik des Antibiotikums vor und nach der Durchführung der Hämodialysebehandlung zu untersuchen. Dabei sollen durch Evaluierung pharmakokinetischer Daten wichtige Erkenntnisse zur Frage der Dosis bei Pneumoniepatienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz gewonnen werden.

Untersucht wurde in einer monozentrischen, einarmigen, offenen Pilotstudie ein Patientenkollektiv von insgesamt 21 Patienten mit einer ambulant erworbenen oder innerhalb von 5 Tagen nach stationärer Aufnahme aufgetretenen Pneumonie und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Moxifloxacin wurde anhand klinischer Parameter überprüft. Die Pharmakokinetik von Moxifloxacin wurde durch Messung der Plasmaspiegel evaluiert. Die Medikation, der zeitliche Ablauf sowie definierte Ein- und Ausschlusskriterien, Abbruchkriterien und die Studienübersicht ergeben sich aus dem Studiendesign und werden im Kapitel Material und Methoden ausführlich dargestellt.

2 CAP (*community-acquired pneumonia*)

2.1 Definition und Einteilung der CAP

Die CAP (*community-acquired pneumonia*, ambulant erworbene Pneumonie) wird als eine akute mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms und angrenzender Organe definiert.

Die Trennung zwischen *community-acquired*, also ambulant erworbener Pneumonie, und nosokomialer - im Krankenhaus erworbener Pneumonie - wird dahingehend getroffen, dass sich eine im Krankenhaus erworbene Pneumonie nach stationärer Aufnahme im Krankenhaus entwickelt haben muss (American Thoracic Society 1996), während bei der ambulant erworbenen Pneumonie die Infektion im persönlichen oder alltäglichen Milieu stattfindet. Diese Unterscheidung ist insofern sinnvoll, da bei nosokomialen Infektionen mit einem deutlich erhöhten Auftreten multiresistenter Keimspektren zu rechnen ist und somit sowohl medikamentöse Therapie als auch Patientenmanagement individuell angepasst werden müssen. Die Einteilung der CAP erfolgt nach Schweregraden und Risikogruppen in leichtgradig, mittelschwer und schwergradig, wobei eine leichtgradige CAP ambulant behandelt werden kann, die mittelschwere CAP stationär auf Normalstation und die schwergradige CAP auf einer Überwachungsstation.

Für die Diagnose CAP gibt es klinisch keine eindeutige Symptom-, Befund- oder Laborkonstellation. Folgende Befunde können erhoben werden: Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz, Tachykardie, abgeschwächter Klopfeschall sowie fein- bis mittelblasige klingende Ohr-nahe Rasselgeräusche. Die Röntgenthorax-Aufnahme mit Nachweis eines pulmonalen Infiltrates spielt eine entscheidende Rolle und dient der Sicherung der Diagnose der CAP (Höffken et al. 2009). Die Labordiagnostik sollte ein Blutbild mit Differenzialblutbild, das C-reaktive Protein oder Procalcitonin sowie eine arterielle oder kapilläre Blutgasanalyse und eine mikrobiologische Diagnostik beinhalten (Höffken et al. 2009). Risikofaktoren für eine CAP sind unter anderem chronische Lungenerkrankungen, Herzerkrankungen, Diabetes mellitus und Immundefekte. Der positive Nachweis eines pulmonalen Infiltrates unterscheidet zwischen den zwei verschiedenen Krankheitsentitäten CAP und der akuten unteren

Atemwegsinfektion (Non-CAP). Die Non-CAP wird in akute Bronchitis, akute Exacerbation einer chronischen Bronchitis (AECOPD), Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen unterteilt.

Der **CRB-65-Index** (*confusion, respiratory rate, blood pressure, age > 65*) benennt vier unabhängige Variablen (Verwirrtheit, Atemfrequenz, Blutdruck, Alter), die wiederholt als Prädiktoren letal ausgehender CAPs hospitalisierter Patienten identifiziert worden sind (British Thoracic Society 2001, Neill et al. 1996, Ewig et al. 1999, Farr et al. 1991, Karalus et al. 1991). So nimmt das Letalitätsrisiko bei Patienten, die keine dieser Variablen aufweisen von 1% auf 8% bei ein oder zwei Variablen und bis ca. 30% bei 3 oder 4 Variablen zu.

Die Anwendung des CRB-65-Scores hilft, die klinische Einschätzung zu objektivieren und zu validieren. Komorbiditäten oder soziale Gründe sind zu beachten, um über eine Hospitalisierung des Patienten zu entscheiden. Zur Feststellung einer schwergradigen Pneumonie gelten die modifizierten ATS-Kriterien (Ewig et al. 1998), die in Major- und Minor-Kriterien unterteilt werden. Als Major-Kriterien gelten bei Vorhandensein von 1 von 2 Variablen die Notwendigkeit der Intubation oder maschinellen Beatmung, die Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren > 4 h, oder ein septischer Schock, wenn diese bei Aufnahme bestehen oder im Verlauf auftreten. Als „Minor“-Kriterien gelten bei Aufnahme mit mindestens zwei der drei folgenden Kriterien eine schwere respiratorische Insuffizienz ($PaO_2/FIO_2 < 250$), multilobuläre Infiltrate in der Röntgenthorax-Aufnahme oder ein systolischer Blutdruck < 90 mmHg.

2.2 Epidemiologie der CAP

Die CAP ist die häufigste registrierte Infektionskrankheit weltweit (Lopez und Murry 1989). In den Jahren 2005 - 2007 wurden in Deutschland etwa 200.000 Patienten im Krankenhaus aufgrund einer CAP behandelt. Legt man eine Hospitalisierungsrate von 30 - 50% zu Grunde, so kann man von einer Inzidenz von 400.000 bis 600.000 CAP-Patienten pro Jahr in Deutschland ausgehen (Marrie et al. 2000). Die Letalität der CAP bei ambulanter Behandlung beträgt in Deutschland um 0,6% (Bauer et al. 2000), bei Hospitalisierung der Patienten steigt diese jedoch auf bis zu 14% bei signifikanter Altersabhängigkeit. Die Inzidenz der CAP ist ebenso altersabhängig.

2.3 Erregerspektrum der CAP

In Deutschland ist als der mit Abstand häufigste Erreger der CAP *Streptococcus pneumoniae* zu benennen. Nachrangig werden Stämme von *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* oder *Staphylococcus aureus* nachgewiesen (Bauer et al. 2000).

Weltweit weist das Erregerspektrum erhebliche Variationen auf, die auf geographische, klimatische, epidemiologische oder Unterschiede hinsichtlich der beobachteten Patientenpopulation zurückzuführen sind, so spielt z.B. der in Spanien (Arancibia et al. 2002, Bodi et al. 2005) häufige Erreger der CAP, *Pseudomonas aeruginosa*, in Deutschland eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 1: Erregerspektrum der CAP in Deutschland*

Häufigkeit	Erreger
Sehr häufig (40-50%)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gelegentlich (5-10%)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Respiratorische Viren
Selten (<5%)	<i>Legionella</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Ca. 20-25%	Erreger ungeklärt

*Vgl.: Höffken et al. 2009

Das Erregerspektrum der unkomplizierten hospitalisierten CAP unterscheidet sich nicht wesentlich von dem nicht-hospitalisierter Patienten. Die häufigsten Stämme sind *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, gramnegative *Enterobacteriaceae* und respiratorische Viren (El Solh et al. 2001, Fine et al. 1999). In Deutschland weniger häufig kommt *Chlamydia pneumoniae* vor. Regional unterschiedlich ist das Vorkommen von *Legionella pneumophila* mit einer Prävalenz von bis zu 6% (Allewelt et al. 1997, Lim und Macfarlane 2001, Welte et al. 2004). *Enterobacteriaceae* werden als Erreger der CAP etwas häufiger identifiziert als bei Patienten, die ambulant behandelt werden.

2.4 Resistenzen

Resistenzen haben in der letzten Dekade unter den Vertretern der klassischen Erreger der CAP wie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moxarella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas aeruginosa* weltweit zugenommen.

Tabelle 2: Resistenz bei *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Betalaktam-Antibiotika, Makroliden und Tetracyclinen in Deutschland*

Zeitraum	Isolate (n)	Penicillin G			Makrolide R (%)	Tetracycline R (%)	Studie
		S (%)	I (%)	R (%)			
2001-2003	530	94	?	6,0	10,6	11,3	Pneumo World Study*
2005-2006	82	95,1	2,5	2,5	13,6	9,9	CAPNETZ*
2005-2006	1208	93,7	4,6	1,7	18,4	7,2	Jahresbericht NRZ*

Legende: S= sensibel, I= intermediär, R= resistent

*Vgl. L Höffken et al. 2009

Tabelle 3: Resistenzsituation von *Streptococcus pneumoniae* in Europa gegenüber Penicillin 2008*

Rumänien und Serbien	> 50%
Frankreich, Ungarn, Türkei	25 – 50%
Polen, Finnland, Bulgarien, Slowenien, Kroatien, Italien, Spanien, Portugal, Luxemburg, Irland	10 – 25%
Lettland, Deutschland, Schweiz, Island, Belgien	5 – 10%
Schweden, Norwegen, England, Holland, Dänemark, Estland, Litauen, Tschechien, Österreich	1 – 5%

**Streptococcus pneumoniae*: proportion of invasive isolates non-susceptible to penicillin (PNSP) in: European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Annual Report 2008, 49

Fluorchinolone der 2. Gruppe (i.e. Ciprofloxacin) haben per se eine geringe *in-vitro*-Aktivität gegenüber *Streptococcus pneumoniae* und sind daher bei CAP-Patienten ohne Risikoprofil für eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* oder *Enterobacteriaceae* nicht indiziert. Resistenzmechanismus des *Streptococcus pneumoniae* ist oft eine Doppelmutation des *parC*-Gens, das für die Topoisomerase IV und des *gyrA*-Gen, welches die Subeinheit A der DNA-Gyrase kodiert. Resistenzen von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Fluorchinolonen der Gruppe 3 (Levofloxacin) und Gruppe 4 (Moxifloxacin) werden jedoch in Deutschland sehr selten beobachtet (Reinert et al. 2004).

Laut PROTEKT-Studie liegt die Prävalenz Betalaktamase-produzierender *Haemophilus influenzae*-Stämme in Deutschland unter 8%. Der Prozentsatz Betalaktamase-negativer, Ampicillin-resistenter Stämme ist vernachlässigbar (Reinert et al. 2004, Jacobs et al. 2003).

2.5 Symptome und Befunde einer akuten tiefen Atemwegsinfektion

Mögliche Symptome sind eine Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz, eine Tachykardie, fein- bis mittelblasig klingende Ohr-nahe Rasselgeräusche, Bronchialatmen, ggf. abgeschwächter Klopfeschall, ggf. arterielle Hypotonie.

Wie bereits erwähnt, kann keiner dieser Befunde allein oder in Kombination die Diagnose CAP oder Non-CAP hinreichend bestätigen oder widerlegen. Allein der lokalisierte Auskultationsbefund „Rasselgeräusche“ hat einen relativ hohen negativen Prädiktionswert, d.h. eine CAP ist eher unwahrscheinlich ohne einen solchen Auskultationsbefund. Bei von Mykoplasmen oder Chlamydien verursachter CAP gilt dies jedoch nur eingeschränkt (Emerman et al. 1991, Heckerling et al. 1990). Des Weiteren verändert sich das klinische Bild der CAP bei Patienten steigenden Alters, so werden zunehmend oligosymptomatische Verläufe sowie extrapulmonale Zeichen im Sinne einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes beobachtet (Metlay et al. 1997a, Metlay et al. 1997b). Daher wird für eine sichere Diagnose der CAP das Vorliegen eines Infiltrates in der Röntgenthorax-Aufnahme postuliert, wobei auch hier Sensitivität und Spezifität ebenfalls begrenzt sind (Melbye und Dale 1992, Michelle

und Marrie 1994). Die Anfertigung einer Röntgenthorax-Aufnahme empfiehlt sich daher bei Patienten mit einem lokalisierten Auskultationsbefund, aufgrund klinischer Einschätzung, bei Vorliegen von Komorbiditäten, aus differenzialdiagnostischen Überlegungen und bei schwerer Erkrankung mit Störung vitaler Funktionen.

2.6 Antibiotische Therapie bei Behandlungen hospitalisierter CAP-Patienten

Eine antimikrobielle Behandlung der CAP sollte so rasch wie möglich begonnen werden, wobei differenzialdiagnostische Maßnahmen den Therapiebeginn nicht verzögern dürfen. Ein Therapiebeginn > 8 h oder länger nach stationärer Aufnahme steigert signifikant das Letalitätsrisiko (Gacouin et al. 2002, Meehan et al. 1997). Für die Initialtherapie sollten Substanzen mit breitem antimikrobiellem Spektrum eingesetzt werden. Hierbei werden heutzutage meist Kombinationen aus Betalaktam-Antibiotika und Makroliden, alternativ Fluorchinolone wie Moxifloxacin oder Levofloxacin eingesetzt. Retrospektive Untersuchungen ergaben eine Überlegenheit einer Kombinationstherapie eines Betalaktam / Betalaktamase-Inhibitors und einem Makrolid im Gegensatz zu einer Monotherapie mit einem Betalaktam-Antibiotikum (mit oder ohne Betalaktamase-Inhibitor) (Gleason et al. 1999, Houck et al. 2001) über alle Altersklassen hinweg sowie bei bakteriämisch verlaufender Pneumokokkenpneumonie (Martinez et al. 2003, Mufson und Stanek 1999, Stahl et al. 1999). Mehrere prospektive Studien allerdings ergaben bei Patienten mit nicht-intensivpflichtiger Pneumokokkenpneumonie keinen signifikanten Überlebensvorteil einer Mono- gegenüber einer Kombinationstherapie (Gleason et al. 1999, Gonzales et al. 1997). In zwei Metaanalysen konnte darüber hinaus eine schlechtere Wirksamkeit von Antibiotikatherapien mit Fluorchinolonen oder Makroliden, die Chlamydien, Mykoplasmen und Legionellen im Wirkspektrum einschlossen, gegenüber einer Monotherapie mit einem Betalaktam-Antibiotikum bei Patienten mit leichter oder moderater CAP nicht festgestellt werden (Finch et al. 2002, File et al. 1997). In der Subgruppe der gesicherten Legionellenpneumonie zeigte sich sogar eine Unterlegenheit der Betalaktam-Antibiotika. Für eine generelle Empfehlung einer Kombinationstherapie aus einem Betalaktam-Antibiotikum und einem Makrolid bei allen hospitalisierten Patienten mit CAP besteht daher keine hinreichende Evidenz.

Vergleichende Studien zwischen einer Monotherapie mit pneumokokkenwirksamen Fluorchinolonen wie Moxifloxacin oder Levofloxacin zeigten keine Unterlegenheit in der klinischen und bakteriologischen Wirksamkeit sowie Verträglichkeit zu einer aus einem nicht pseudomonas-aktiven Betalaktamantibiotikum plus einem Makrolid bestehenden Kombinationstherapie (Finch et al. 2002, Correa et al. 2003, Frank et al. 2002, File et al. 1997). Vereinzelt konnte sogar ein besseres Ansprechen, klinisch wie bakteriologisch, beobachtet werden - wobei sich keine Verminderung der Letalität darstellen ließ (File et al. 1997, Finch et al. 2002). Weitere Studien zeigen auch, dass eine Monotherapie mit Fluorchinolonen wie Moxifloxacin oder Levofloxacin auf Normalstation effektiv und sicher ist (Torres et al. 2003, Welte et al. 2005, Welte und Burkhardt 2009).

Tabelle 4: Substanzen und Dosierung für die Initialtherapie hospitalisierter CAP-Patienten

Wirkstoff Initialtherapie	Dosierung/d
Betalaktam	
- Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g i.v.
- Ampicillin/Sulbactam	3 x 3,0 g i.v.
- Cefuroxim	3 x 1,5 g i.v.
- Ceftriaxon	1 x 2,0 g i.v.
- Cefotaxim	3 x 2,0 g i.v.
mit oder ohne Makrolid*	
oder	
Fluorchinolon*	
- Moxifloxacin	1 x 400 mg i.v.
- Levofloxacin	2 x 500 mg i.v.
oder bei ausgewählten Patienten**	
Carbapenem	
- Ertapenem	1 x 1,0 g i.v.
mit oder ohne Makrolid	

* die parenterale Gabe wird bevorzugt.

** Patienten mit Risikofaktoren für eine Infektion mit Enterobacteriaceae inkl. ESBL-Bildnern sowie für Patienten, die erst kürzlich eine Therapie mit Cephalosporinen oder Penicillinen erhalten haben.

Die antimikrobielle Therapie kann 48 – 72 h nach klinischer Besserung mit Entfieberung, frühestens jedoch nach 5 Tagen abgesetzt werden. Eine Therapiedauer von mehr als 7 Tagen ist in der Regel nicht nötig. Parameter für eine verkürzte Therapiedauer < 8 Tage sind eine Besserung der Allgemeinzustandes, die Möglichkeit einer oralen Nahrungsaufnahme, Besserung der respiratorischen Symptomatik und eine Körpertemperatur < 38° C.

Bei Patienten mit arterieller Hypoxämie ist die Verabreichung von Sauerstoff indiziert. Hypoxämie ist ein Risiko für Letalität bei der CAP (Fine et al. 1995). Eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin bei allen immobilisierten Patienten mit akuten Erkrankungen wird empfohlen (Samama et al. 1999). Eine frühzeitige Mobilisierung und Atemtherapie wird ebenfalls als sinnvoll erachtet (Mundy et al. 2003).

3 Fluorchinolone

3.1 Fluorchinolone – Allgemeines

Die Entwicklung der Fluorchinolone begann mit der Entdeckung der Leitsubstanz Anfang der 1960er Jahre (Lesher et al. 1962). Das Naphthyridin-Derivat Nalidixinsäure wurde bereits 1963 erstmals klinisch eingesetzt. Nachfolgend kam es zu weiteren strukturellen Molekülveränderungen mit steigender Relevanz für die antibiotische Behandlung von Infektionen mit unterschiedlichen Erregern (Schauermann und Rodloff 2007). Die Fluorchinolone haben zwischenzeitlich einen hohen Stellenwert im ambulanten und klinischen Bereich erlangt (Rubinstein 2001, Shad 2001) und zeichnen sich durch eine hohe antimikrobielle Potenz, ein breites antibiotisches Spektrum, eine gute Gewebegängigkeit sowie eine hohe Bioverfügbarkeit aus. Die Wirkung der Fluorchinolone ist bakterizid. Angriffspunkte sind die bakterielle Gyrase und die Topoisomerase IV, die beide Topoisomerasen der Klasse II sind. Fluorchinolone wirken nicht ausschließlich auf die Hemmung der DNA-Replikation, sondern sie hemmen auch die Adhärenz der Erreger an den Epithelzellen des Makroorganismus. Ferner wurden bakterizide Effekte gegenüber empfindlichen Keimen in jeder Phase des Zellwachstums (Young 2003) nachgewiesen wie auch eine effektive Akkumulation der Fluorchinolone innerhalb von Phagozyten, Makrophagen und anderen Zellen des Immunsystems. Daraus resultiert eine Verstärkung der Phagozytose intrazellulär persistierender Keime (Rolain und Raoult 2003). Das Wirkungsspektrum umfasst je nach Substituent gramnegative und grampositive Erreger sowie Legionellen, Chlamydien, Mykoplasmen, atypische Erreger und Anaerobier.

3.2 Die Entwicklung der vier Fluorchinolon-Generationen

Fluorchinolone sind das Ergebnis einer stetigen Strukturmodifizierung der isolierten Leitstruktur 7-Chlor-4-hydroxychinolin-3-carbonsäure (Lesher et al.1962). Aus dieser Substanz wurde das Naphthyridin-Derivat Nalixidinsäure abgeleitet, das erste therapeutische Agens der Fluorchinolone. Grohe und Heinzer (1987) entwickelten ein Cycloalkylierungsverfahren, das die weitere Entwicklung der bisher vier Fluorchinolon-Generationen mit unterschiedlichen Wirkungsspektren, bakteriziden

Potenzen sowie effizienteren pharmakokinetischen Eigenschaften ermöglichte. Einen wichtigen Beitrag leistete hierzu zum einen die Fluorierung der C6-Position (Domagala et al. 1986, Emmerson und Jones 2003) zum anderen die Modifizierung der C7-Position mit einem Piperidyl- bzw. Piperazyl-Substituenten (Domagala und Hagen 2003). Diese Veränderungen führten dazu, dass die bisher nur moderat gegen gramnegative Keime wirksamen Chinolone der ersten Generation in die wesentlich wirksameren Chinolone der zweiten Generation überführt werden konnten. Ciprofloxacin ist der wichtigste Vertreter dieser Gruppe und zeichnet sich durch eine hervorragende bakterizide Potenz im Bereich der gramnegativen Keime aus. Erstmals stand auch neben einem oralen Chinolon mit dieser Substanz ein Medikament mit parenteraler Verfügbarkeit bereit. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils hat sich Ciprofloxacin weltweit als Standardtherapeutikum bei entsprechenden Infektionen etabliert. Mit Entwicklung der dritten und der vierten Fluorchinolon-Generation konnten erstmals auch grampositive Erreger effizient therapiert werden und ins fluorchinolonempfindliche Erregerspektrum aufgenommen werden. Die grampositive Wirksamkeit gilt als Klassifizierungskriterium der dritten Fluorchinolon-Generation (Naber und Adam 1998). Bekanntester Vertreter dieser Generation ist das Levofloxacin. Eine Erweiterung des Wirkungsspektrums in den anaeroben Bereich ermöglichte der Austausch des C7-Piperazyl-Restes durch den Pyrrolidinkomplex (Holzgrabe 2000, Schaumann und Rodloff 2007). Weitere Studien konnten zeigen, dass primär resistente Erreger, wie z.B. Mykobakterium tuberculosis, Helicobacter pylori und Treponema pallidum, durch ein Vorhandensein einer C8-Methoxygruppe empfindlich werden (Drlica und Hooper 2003). So gelang auch die Aufnahme bereits resistenter Bakterienstämme, z.B. Staphylococcus aureus, in das Wirkungsspektrum von Clinafloxacin und Sitafloxacin. Die Erweiterung des Wirkungsspektrums geht häufig mit einer Verringerung der bakteriziden Potenz im gramnegativen Bereich einher. Vorteile der jüngeren Fluorchinolone sind verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften und damit eine erhöhte Bioverfügbarkeit.

3.3 Einteilung der Chinolone

Die unterschiedlichen Vertreter in der Klasse der Chinolone ähneln sich in ihrem Wirkmechanismus, unterscheiden sich jedoch in ihrem antibakteriellen Spektrum,

ihren pharmakokinetischen Eigenschaften, ihrer klinischen Wirksamkeit und ihren Indikationen. Auch Nebenwirkungen und Interaktion mit anderen Substanzen differieren. So treten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit den länger bekannten Fluorchinolonen wie Ciprofloxacin bei etwa 4 - 10% der Patienten auf. Am häufigsten manifestieren sich diese im Gastrointestinaltrakt, im ZNS oder als Hautreaktion. Weiterhin wurden Sehnenentzündungen oder Rupturen beschrieben. Außerdem sollte bei einigen Vertretern der Chinolone berücksichtigt werden, dass Milch- oder Milchprodukte, Eisenpräparate, Arzneimittel, die Calcium-, Magnesium- oder Aluminiumsalze enthalten sowie Colestyramin in einem entsprechenden zeitlichen Abstand eingenommen werden, da sonst die Resorption der Chinolone vermindert werden kann.

1998 wurde von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (nach Naber und Adam 1998) eine Einteilung geschaffen, die mittlerweile international anerkannt ist:

3.3.1 Gruppe 1

Dies sind orale Fluorchinolone (Norfloxacin, Pefloxacin), deren Wirkspektrum hauptsächlich Enterobacteriaceae umfasst. Hauptindikation sind Harnwegsinfekte. Beide Substanzen können parenteral nicht verabreicht werden. Norfloxacin kann zudem zur Therapie der bakteriellen Enteritis, Gonorrhö und Prostatitis eingesetzt werden.

3.3.2 Gruppe 2

Sie beinhaltet Fluorchinolone zur systemischen Anwendung mit breiter Indikation (Ofloxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Fleroxacin). Diese besitzen eine gute Wirksamkeit gegen Haemophilus-influenzae-Stämme sowie eine geringere therapeutische Breite gegen Staphylokokken, Pneumokokken und Enterokokken und gegen atypische Erreger wie Chlamydien, Legionellen und Mykoplasmen. Die Aktivität gegen Pseudomonas aeruginosa ist unterschiedlich, wobei Ciprofloxacin noch am effektivsten ist. Neben Ciprofloxacin kann aus dieser Gruppe noch Ofloxacin und Fleroxacin parenteral verabreicht werden. Indikationen sind neben Harnwegsinfektionen auch Infektionen der Atemwege, wenn diese durch

gramnegative Erreger verursacht sind, weiterhin Haut-, Weichteil- und Knocheninfektionen sowie systemische Infektionen bis hin zur Sepsis.

3.3.3 Gruppe 3

Fluorchinolone der Gruppe 3 besitzen eine höhere intrinsische Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken bei weitgehend stabiler Aktivität gegen gramnegative Erreger (Levofloxacin, Sparfloxacin, Grepafloxacin). Hinzu kommt eine verbesserte Wirkung gegen „atypische“ Erreger. Haupteinsatzgebiete von Levofloxacin sind Atemwegsinfektionen sowie Harnwegsinfektionen (hohe renale Elimination) und Haut- und Weichteilinfektionen.

3.3.4 Gruppe 4

Fluorchinolone dieser Gruppe wie Moxifloxacin, Gemifloxacin, Gatifloxacin, Trovafloxacin oder Clinafloxacin besitzen alle Eigenschaften der Gruppe 3, zeigen aber zusätzlich eine deutlich verbesserte Aktivität gegen Anaerobier. Derzeit im Handel befindet sich lediglich Moxifloxacin und Gatifloxacin, nachdem Trovafloxacin von der europäischen EMA 1999 wegen hepatischer Unverträglichkeitsreaktionen die Zulassung verlor. Neben der Therapie von Atemwegsinfektionen sind die oben genannten Breitspektrum-Fluorchinolone wahrscheinlich auch zur Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen, intraabdominellen sowie gynäkologisch/urologischen Infektionen geeignet und derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Die „neueren“ Fluorchinolone der Gruppe 4 stellen vom Wirkungsspektrum her insbesondere eine Erweiterung des Therapiespektrums bei ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen dar. In klinischen Studien konnte eine durchschnittliche Rekonvaleszenz von 80-90% bei CAP- unterschiedlichen Schweregrades - und gleichwertige bis bessere klinische Behandlungsergebnisse gegenüber den Vergleichssubstanzen gezeigt werden. Außerdem zeichnet sich bei schwerwiegenden Infektionen die Möglichkeit der Monotherapie im Vergleich zur sonst erforderlichen Kombinationstherapie ab. Vorteile gegenüber etablierten Therapieprotokollen könnten sich auch bei Infektionen, die häufig mit dem Risiko eines komplizierten Verlaufs behaftet sind, ergeben. Neue Fluorchinolone befinden sich in ständiger Entwicklung, dazu zählen beispielsweise Lomefloxacin, Fleroxacin, Tosufloxacin, Sparfloxacin, Prulifloxacin und Pazufloxacin für die intravenöse Anwendung. Wechselwirkungen mit anderen

Substanzen sowie unerwartete Nebenwirkungen dieser neuen Fluorchinolone wie Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem, Phototoxizität, Hepatotoxizität, Kardiotoxizität sowie eine Verlängerung des QT-Intervalls machen eine sorgfältige Evaluation unabdingbar (Takahashi et al. 2003).

3.4 Der Wirkungsmechanismus der Fluorchinolone

Target der Bakterizidie der Fluorchinolone sind die intrazellulär gelegenen Erreger-Enzyme der Klasse II-Topoisomerasen. Die DNA-Gyrase (Gellert et al. 1976, Sugino et al. 1977) und die Topoisomerase IV (Ferrero et al. 1994, Hoshino et al. 1994) sind Untergruppen der Klasse II-Topoisomerasen, die zuständig sind für die räumliche Anordnung der helikalen Bakterien -dsDNA. So bewirkt das Enzym Gyrase die Überspiralisierung (*supercoiling*) der DNA. Dies ist Voraussetzung, dass das Bakterienchromosom so verkleinert wird, dass es in den Bakterienzellen Platz findet. Die DNA-Gyrase spaltet dsDNA unter Energieverbrauch. Wird das Enzym gehemmt, kommt es zu einem Energieverlust und die Chromosomenlänge wird verlängert und so verändert, dass ein korrektes Ablesen der genetischen Information nicht mehr möglich ist, so dass die Replikation und Transkription und die DNA-Synthese nicht mehr erfolgen kann. Die Topoisomerase IV katalysiert die ATP-abhängige Relaxation von Spannungen (Champoux 2001, Heisig und Wiedemann 2001) und die Decatenation, d.h. die Trennung der bei der Replikation von circolärer DNA entstandenen Catenane (Ketten). Die Spiralisierung und Relaxation der Bakterien-DNA ist wichtig für die Replikation, Transkription und für Reparatur der Zelle. Zielstruktur bei gramnegativen Keimen ist überwiegend die DNA-Gyrase, bei grampositiven Keimen die Topoisomerase IV (Brighty und Gootz 2000). Durch Modifizierung der Fluorchinolonstruktur konnte erreicht werden, dass Chinolone der jüngeren Generation (Schaumann und Rodloff 2007) sowohl gegenüber der Gyrase als auch gegenüber der Topoisomerase IV Resistenzmechanismen kompensieren (Domagala und Hagen 2003).

3.5 Die Struktur-Wirkung-Beziehung

Durch Modifikation der Chinolone-Struktur können die bakterizide Potenz, die mikrobiologischen und chemischen Eigenschaften sowie die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter und auch die Nebenwirkungen beeinflusst werden (Lode und Rubinstein 2000, Stahlmann und Höffler 2000). Die Phototoxizität, die Hepatotoxizität wie auch die Immunotoxizität wird durch Modifizierung der Molekülstruktur ausgelöst. Als Klasseneffekt wird die Tendo- und Arthropathie beschrieben. Die kardiotoxischen Probleme und die Störungen im Glukosestoffwechsel stehen vermutlich im Zusammenhang mit der Freisetzung reaktiver Radikale (Miolo et al. 2002).

3.6 Spezifische Toxizität der Fluorchinolone

Einige Fluorchinolone induzieren spezifische und unspezifische zytotoxische Effekte. So verursachten einige Fluorchinolone, wie z.B. Temafloxacin, mit erhöhter Inzidenz schwere Schädigungen am Makroorganismus. Sie wurden deshalb vom Markt genommen. Als auslösende Faktoren wurden in einzelnen Fällen Interaktionen mit spezifischen Enzymsystemen, Rezeptor-Proteinen und speziellen Ionen-Kanälen (Saraya et al. 2004, Zünkler und Wos 2003, Zünkler et al. 2006) nachgewiesen. Für die Kardiotoxizität mit Arrhythmien (Torsade-de-point-Arrhythmien) und QT-Verlängerungen wird ein Zusammenhang mit der Inhibierung des K⁺-Herg-Kanals der Kardiomyozyten mit entsprechender Veränderung des repolarisierenden Ionenstroms (Anderson et al. 2001) ursächlich gemacht.

4 Pharmakokinetik von Wirkstoffen bei Nierenersatztherapie und Niereninsuffizienz im Allgemeinen und in Bezug auf Moxifloxacin

4.1 Definition

Die Pharmakokinetik untersucht den zeitlichen Verlauf von Arzneistoffkonzentrationen in einem Organismus und seinen verschiedenen biologischen Kompartimenten und Geweben. Sie beinhaltet die Prozesse der Resorption, Eliminierung, Metabolisierung und das Verteilungsvolumen.

4.2 Pharmakokinetik von Wirkstoffen

Neben physikalisch-chemischen Parametern (z.B. Löslichkeit, Dampfdruck, Diffusionsgeschwindigkeit) bestimmen auch biologische Parameter (z.B. Alter, Geschlecht, Genetik, körperliche Aktivität, Anatomie) das pharmakokinetische Verhalten eines Stoffes. Nachfolgend sollen für das untersuchte Patientenkollektiv wichtige Einflussgrößen erläutert werden.

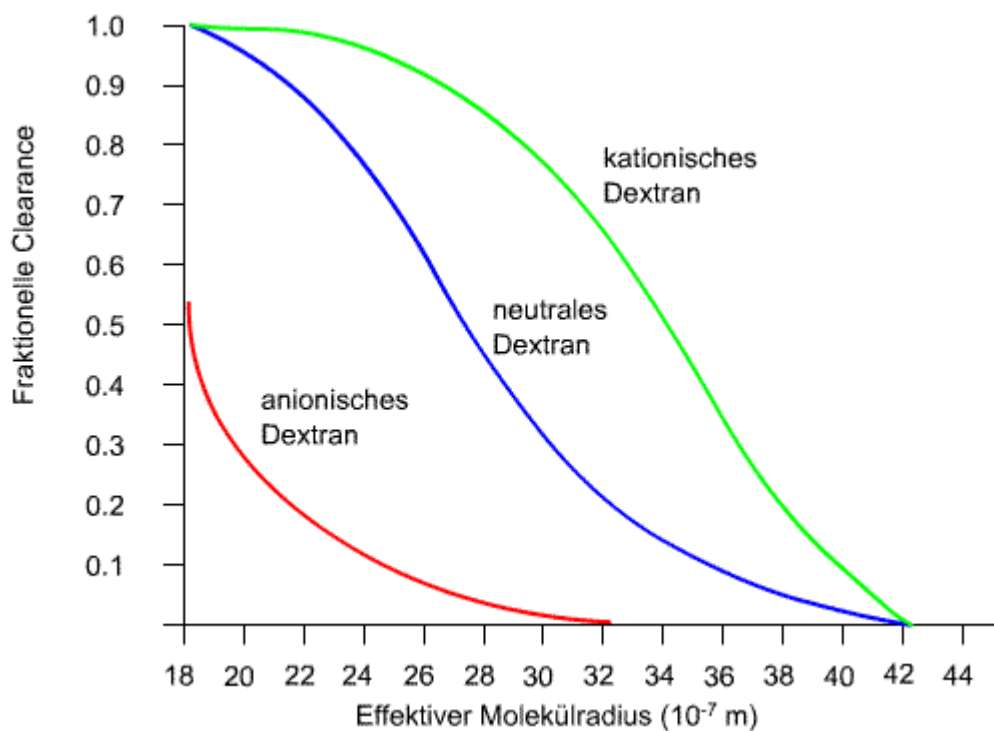
4.2.1 Plasmaproteinbindung von Wirkstoffen

Plasmaproteingebundene (meist Albumin) Substanzen sind pharmakologisch inaktiv und können durch Biomembranen nicht diffundieren. Daher müssen sie „frei“ im Plasma vorliegen, um zu ihrem Wirkort zu gelangen und ihre Wirkung zu entfalten. So zeigt sich z.B. bei Oxacillin, einem Penicillin mit einer Plasmaproteinbindung (PP) von 94%, das zur Erreichung der minimalen Hemmkonzentration (MIC) im Serum eine doppelt so hohe Dosis - verglichen zu einem Nährmedium - nötig ist (Kunin et al. 1973). Weiterhin beeinflusst die Plasmaproteinbindung sowohl die renale Clearance als auch die hepatische Metabolisierung, denn gebundene Substanzen werden weder über die Niere ausgeschieden noch unterliegen sie der Biotransformation der Leber. Die Plasmaproteinbindung ist eine unspezifische, reversible Bindung, sie unterliegt einer Gleichgewichtseinstellung, kann Depotwirkung (Akku-mulation) besitzen und ist ab ca. 80 - 90% relevant.

4.2.2 Molekularmasse und Ladung von Wirkstoffen

Eine wichtige Einflussgröße ist auch die Molekularmasse (Molekulargewicht) eines Wirkstoffes. Sie wird in Dalton (Da) gemessen. Sie beeinflusst sowohl die Resorption einer Substanz, als auch das Verteilungsvolumen sowie die Eliminierung über die Niere. So verteilt sich Harnstoff als relativ kleines Molekül (60 Da) im gesamten Körperwasser und Moleküle bis zu einer Größe von 16 000 Da werden praktisch ungehindert glomerulär filtriert. Hierbei spielt die Ladung des Moleküls eine Rolle, wobei positiv geladene Moleküle das Glomerulum leichter passieren als negative (die meisten Proteine sind bei physiologischem pH negativ geladen).

Abbildung 1: Passage von anionischem, neutralem und kationischem Dextran in Abhängigkeit von der Molekülgröße



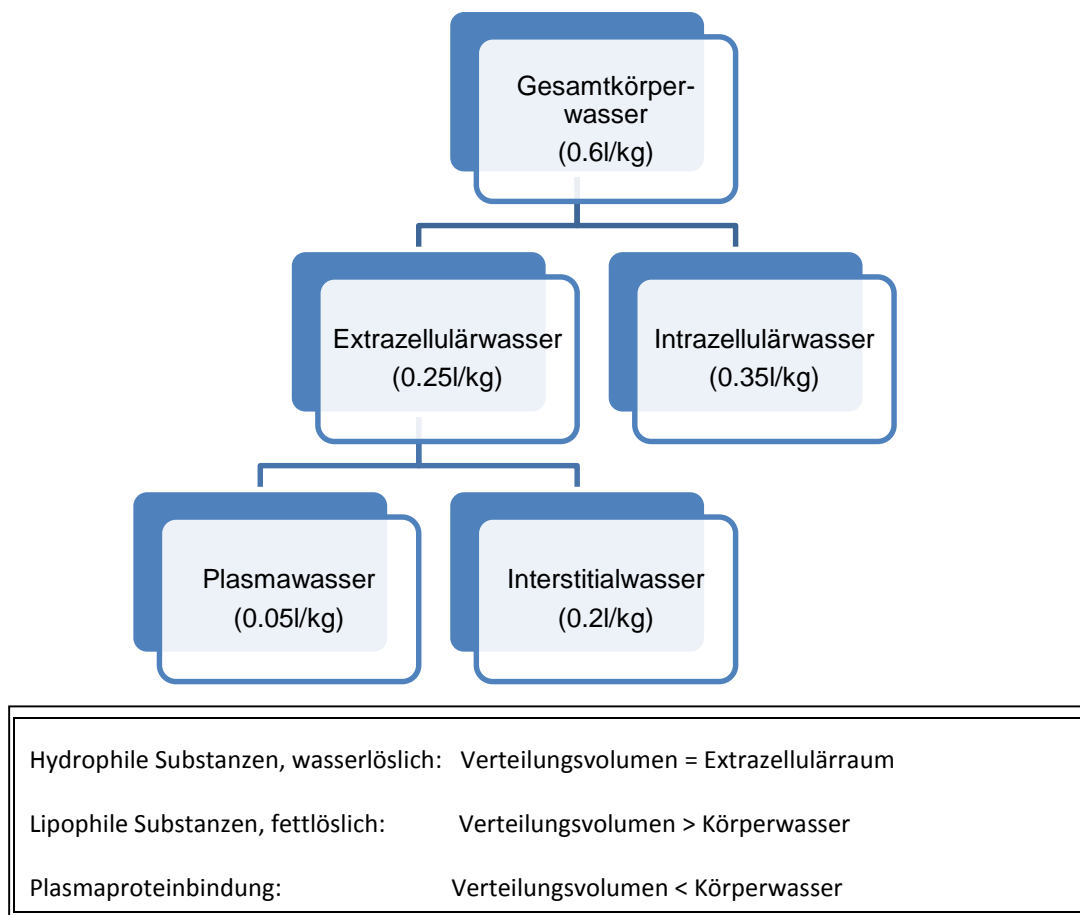
Quelle: www.biorama.ch/biblio/b50chem/k30niere/neph030.htm

4.2.3 Verteilungsvolumen, Hydro- und Lipophilie und Halbwertszeit von Wirkstoffen

Das Verteilungsvolumen ist jenes Volumen, in dem eine Substanz verteilt wäre, wenn überall dieselbe Konzentration wie die im Blutplasma herrschen würde. Es

handelt sich hierbei um keine reale Größe, sondern um eine rein rechnerische („scheinbares Verteilungsvolumen“). Sie errechnet sich aus $V = M/c$, wobei V das Verteilungsvolumen, M die Menge der verabreichten Substanz und c die Konzentration ist (Thiel 2003, Aktories 2005).

Abbildung 2: Volumen der Körperflüssigkeiten



Die Halbwertszeit berechnet sich aus $0,693 \times \text{Verteilungsvolumen (l)}/\text{Clearance (l/h)}$.

4.3 Pharmakokinetik von Moxifloxacin

4.3.1 Resorption und Bioverfügbarkeit von Moxifloxacin

Nach oraler Gabe wird Moxifloxacin schnell und fast vollständig resorbiert, die Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 90%. Die Pharmakokinetik ist bei Einzeldosen zwischen 50 und 800 mg sowie bei 10-tägiger Gabe von bis zu 600 mg linear. Plasmaspitzenkonzentrationen von 3,1 mg/l werden 1/2 bis 4 h nach Darreichung von 400 mg erreicht (European Commission 2008).

Die maximalen und minimalen Plasmakonzentrationen im *steady state* betragen 3,2 bzw. 0,6 mg/l, wobei im *steady state* die Exposition während des Dosierungsintervalls um etwa 30% höher ist als nach Erstgabe. In-vitro - und ex-vivo- Analysen zeigen keine Abhängigkeit der Proteinbindung von der Wirkstoff-Konzentration im Bereich von 0,02 – 2 mg/l. Moxifloxacin wird vornehmlich an Serumalbumin gebunden. Die Plasmaproteinbindung von Moxifloxacin beträgt etwa 40 - 42%, es werden hohe freie Spitzenkonzentrationen im Plasma beobachtet (> 10x MHK). Das Molekulargewicht von Moxifloxacin beträgt 401,43 g/mol. Die Substanz wird als überwiegend hydrophil beschrieben. Moxifloxacin wird sehr schnell in den Extravasalraum verteilt. Nach einer Gabe von 400 mg beträgt die AUC etwa 35 mgxh/l. Das scheinbare Verteilungsvolumen im *steady state* beträgt ca. 2 l/kg. Moxifloxacin verteilt sich schnell in Zielgeweben wie Lunge, Epithelflüssigkeit, Alveolarmakrophagen, Bronchialgewebe sowie entzündlichem Gewebe. Die Konzentration im Zielgewebe übertrifft die der Plasmaspiegel. Hohe freie Wirkstoffkonzentrationen sind in Interstitialflüssigkeiten wie Speichel sowie intramuskulär und subkutan zu finden (European Commission 2008).

Tabelle 5: Maximalkonzentrationen nach einmaliger oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin

Gewebetyp	Konzentration	Verhältnis: Gewebe/Plasma
Plasma	3,1 mg/l	0,75–1,3
Speichel	3,6 mg/l	0,75–1,3
Bronchialsekret	5,4 mg/kg	1,7–2,1
Alveolarmakrophagen	56,7 mg/kg	18,6–70,0
Epithelflüssigkeit	20,7 mg/l	5–7

Vgl.: ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008071446252/ANX_46252_de.pdf, S.17

4.3.2 Metabolismus von Moxifloxacin

Moxifloxacin unterliegt einer Phase-II-Biotransformation und wird renal und biliär sowohl als unveränderte Substanz als auch in Form eines Glucuronids (M2) und einer Sulfo-Verbindung (M1) ausgeschieden. Beide Metabolite M1 und M2 sind

mikrobiologisch inaktiv. Eine Phase-I-Biotransformation unter Beteiligung von Cytochrom-P-450-Enzymen wurde nicht beobachtet (Stass und Kubitza 2001). Zudem belegt eine Massenbilanzierung von Wirkstoff und Phase-II-Metaboliten die praktisch vollständige Identifizierung von Moxifloxacin ohne Anzeichen eines oxidativen Metabolismus.

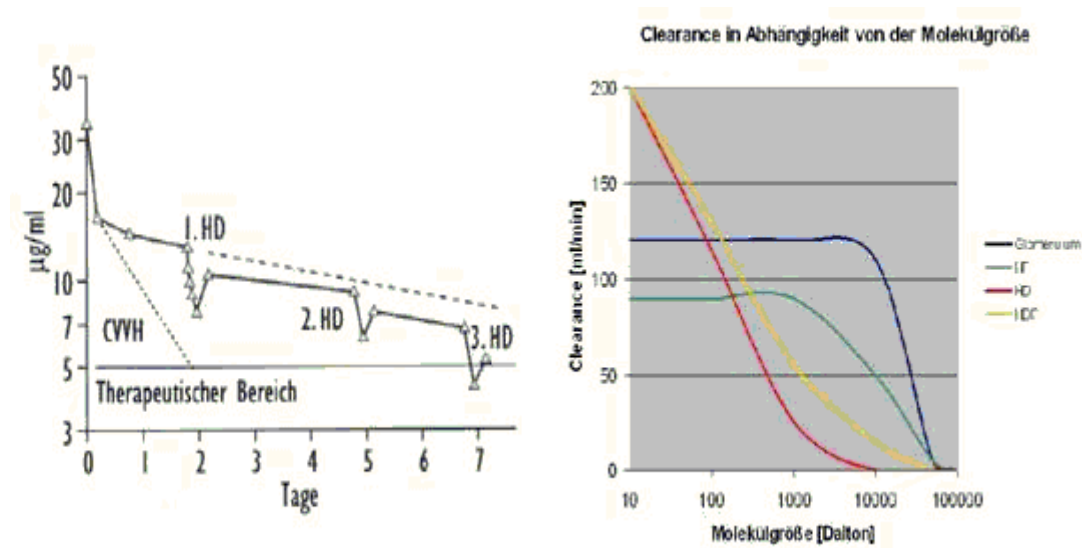
4.3.3 Elimination von Moxifloxacin

Moxifloxacin wird aus Plasma und Speichel mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 12 h eliminiert. Die durchschnittliche scheinbare Gesamtkörper-Clearance nach Gabe von 400 mg liegt im Bereich von 179 bis 246 ml/min. Die renale Clearance erreicht etwa 24 – 53 ml/min und lässt auf eine partielle tubuläre Reabsorption der Substanz in der Niere schließen. Etwa 19% des Moxifloxacins werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden und ca. 25% mit den Faeces. Etwa 3,5% der Dosis werden als M 1 im Urin wiedergefunden und 36% in den Faeces. Etwa 14% werden als M 2 im Urin wiedergefunden (Fachinformation Avalox® 2009).

4.4 Besonderheiten der Pharmakokinetik von Wirkstoffen bei der Nierenersatztherapie

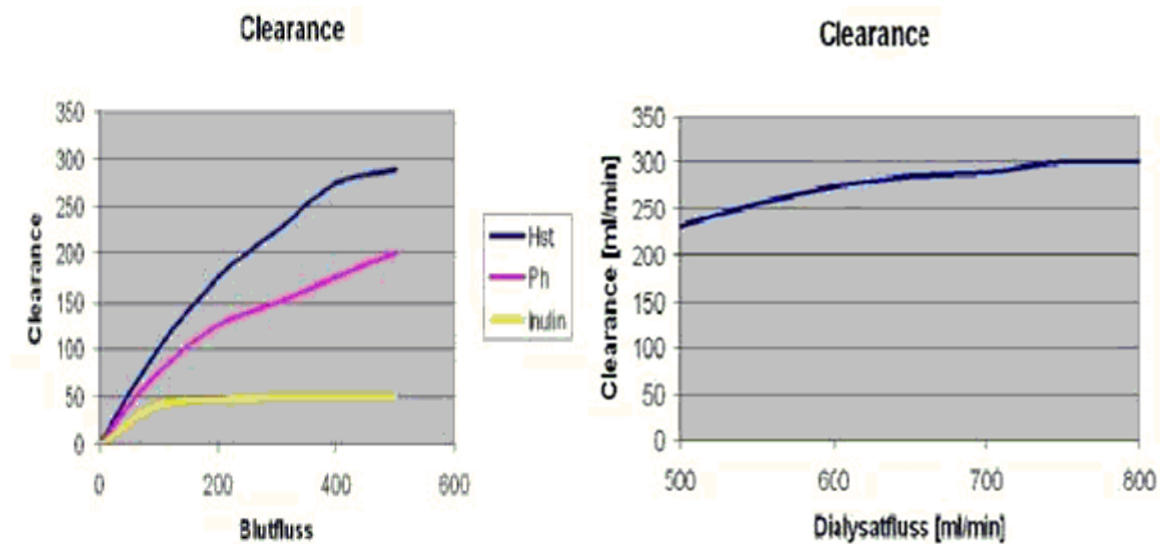
Verschiedene Verfahren stehen bei der Nierenersatztherapie zur Verfügung, die unterschiedliche Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Wirkstoffen haben. Grundsätzlich werden zwei Prinzipien unterschieden: die Ultrafiltration, hierbei wird mit Druck Flüssigkeit durch einen Filter gepresst (Konvektion), und die Diffusion, bei der der Stoffaustausch durch eine semipermeable Membran einem Gradienten folgt. Die Hämodialyse (HD) beruht auf dem Prinzip der Diffusion, die Hämofiltration (HF) auf Konvektion. Die Hämodiafiltration (HDF) ist eine Kombination aus beidem. So besitzen bei der Hämodialyse konventionelle Membranen eine Porengröße von < 500 Da, High-flux-Membranen Poren von 1000 - 5000 Da und bei der Hämofiltration 20000 – 30000 Da. Des Weiteren wird der Plasmaspiegel von Wirkstoffen durch Faktoren wie Dauer und Sequenz, intermittierend (HD, HDF, HF) oder kontinuierlich (CAVH, CVVH) beeinflusst. Die Clearance wird durch Parameter wie Blutfluss, Dialysatfluss und verwendete Membran beeinflusst.

Abbildung 3: Plasma-Vancomycinspiegel und Clearance in Abhängigkeit vom Dialyseverfahren bzw. der Molekülgröße



Barenbrock M, Schäfer RM Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration. In: Hörl W, Wanner C Hrsg. Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. 6. Aufl., Thieme Verlag, 2004, S. 37 – 49 (Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

Abbildung 4: Clearance und Blutfluss bzw. Dialysatfluss



Hörl

Barenbrock M, Schäfer RM Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration. In: Hörl W, Wanner C Hrsg. Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. 6. Aufl., Thieme Verlag, 2004, S. 37 – 49 (Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

4.5 Dosierung und Dialyse

Aufgrund der Nierenfunktionsstörung und dem geänderten Metabolismus sind die Dosierungen von Wirkstoffen bei Dialysepatienten zu modifizieren. So besteht an einem „Nicht-Dialyse-Tag“ die Gefahr der Überdosierung durch verminderte Ausscheidung vorwiegend renal eliminierten Substanzen mit geringer Plasmaproteinbindung (Verlängerung der Halbwertszeit, Akkumulation). Ebenso ist die Gefahr der Unterdosierung gegeben, wenn der Wirkstoff bei vorwiegend renaler Ausscheidung hydrophiler Wirkstoffe dialysiert wird. Des Weiteren ist die Frage des Zeitpunktes der Wirkstoffgabe zu eruieren (vor, während oder nach der Dialyse) oder die Gabe einer Supplementärdosis. Möglichkeiten sind Anpassungen der (Einzel-)Dosis oder des Dosisintervalls.

4.6 Pharmakokinetik und Niereninsuffizienz

Wie bereits geschildert, ist das extrazelluläre Volumen bei wasserlöslichen Substanzen für deren Pharmakokinetik wichtig. Folglich vergrößern Schwankungen des Gewichts des Patienten das Verteilungsvolumen ebenso wie Ödeme oder Aszites, während Exsikkose das Verteilungsvolumen vermindert. Alle genannten Änderungen kommen bei niereninsuffizienten oder Dialyse-Patienten gehäuft vor. Auch die Abschätzung der renalen Restfunktion hat Bedeutung für die Plasmaspiegel von Wirkstoffen. Oft ist der Albumingehalt bei Niereninsuffizienten und Dialysepatienten darüber hinaus erniedrigt, was in einer erniedrigten Plasmaproteinbindung resultiert. Zusätzlich sind auch bei leichter Urämie additive Bindungsstellen am Albumin besetzt. Als Folge daraus kann nach Wirkstoffgabe mehr freie Substanz im Plasma vorliegen und initial höhere Spiegel erreicht werden. Ebenso kann durch eine schnellere Elimination durch die vorhandene Restfunktion der Niere oder das jeweilige Dialyseverfahren zu wenig Wirkstoff am Wirkort ankommen. Des Weiteren bestehen bei Niereninsuffizienz- oder Dialysepatienten vermehrt Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen oder Stoffwechselstörungen, die ebenfalls in die Pharmakokinetik von verabreichten Substanzen eingreifen. Insgesamt stellt sich daher die Medikation von Niereninsuffizienten und Dialysepatienten als sehr komplexes Problem dar.

5 Material und Methoden

5.1 Patientenkollektiv

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurde eine einarmige offene Pilotstudie durchgeführt. Gemäß Prüfplan und Studienprotokoll sollten bis zu 50 Patienten (25 Patienten mit akutem Nierenversagen und 25 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz) beiderlei Geschlechts im Alter von 18 - 88 Jahren aufgenommen werden, entsprechend den folgenden Ein- und Ausschlusskriterien.

5.2 Einschlusskriterien

Zur Rekrutierung des Patientenkollektivs wurden folgende Einschlusskriterien angewandt: Die Patienten mussten ein Alter zwischen 18 und 88 Jahren haben. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie musste vorliegen. Eine bakterielle Pneumonie, die ambulant oder innerhalb von 5 Tagen nach einer stationären Aufnahme aufgetreten war, musste diagnostiziert worden sein. Die Röntgenthorax-Untersuchung musste den Nachweis eines pulmonalen Infiltrats aufweisen. Die Patienten mussten einer parenteralen Behandlung bedürfen. Obligat war eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz.

Schließlich mussten Zeichen und Symptome einer bakteriellen Pneumonie vorliegen. Zeichen und Symptome einer bakteriellen Pneumonie lagen dann vor, wenn entweder eine Körpertemperatur (gemessen zentral / rektal / aural) $> 38,5^{\circ}\text{C}$ oder (oral / axillär / kutan) $> 38^{\circ}\text{C}$ und/oder eine Leukozytose $> 10000/\mu\text{l}$ oder Leukozyten $< 4.500/\mu\text{l}$ und/oder $> 15\%$ unreife Neutrophile (Stäbchen) CRP $> 8 \text{ mg/dl}$ vorhanden waren und gleichzeitig mindestens zwei Symptome von produktivem Husten, Schüttelfrost, Dyspnoe/Tachypnoe ($> 20/\text{min}$) oder Pneumonie-verdächtigem Auskultationsbefund sowie der Nachweis eines pulmonalen Infiltrats in der Röntgenthorax-Untersuchung gegeben waren.

5.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die eines der nachfolgenden Merkmale aufwiesen, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit oder Erregerresistenz gegenüber Moxifloxacin, anderen Chinolonen oder weiteren Inhaltsstoffen der Prüfmedikation sowie Pseudomonas aeruginosa-Infektionen. Weitere Ausschlusskriterien waren medikamentös (Antiarrhythmika der Klasse Ia und III) behandlungspflichtige Herzrhythmusstörungen, insbesondere QT-Intervall-Verlängerungen, Bradykardie, anamnestisch symptomatische Herzrhythmusstörungen (Anamnese, EKG) wie auch eine klinisch relevante Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Bekannte ZNS-Erkrankungen mit erhöhter Krampfneigung in der Anamnese, eingeschränkte Leberfunktion (Child Pugh C), Störungen des Elektrolythaushaltes und klinisch relevante intestinale Resorptionsstörungen wurden ausgeschlossen. Eine Schwangerschaft oder Stillzeit durfte nicht bestehen. Eine bekannte Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit führte zum Ausschluss. Ebenso war eine Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 60 Tage ein Ausschlusskriterium.

Zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Anamneseehebung und Miterfassung der Vor- und Begleittherapie
- körperlicher Untersuchungsbefund
- Labordiagnostik (s.u.)
- EKG
- Röntgenthorax – Tag 4 und 7 nach Beginn der Therapie
- Schwangerschaftstest

5.4 Studienmedikation

Prüfpräparat

Wirkstoff: Moxifloxacinhydrochloridpräparat

Handelspräparat: Avalox[®] 250 ml Infusionslösung \triangleq 400 mg

Avalox[®] 400 mg Filmtabletten

Hersteller: Bayer AG, D- 51368 Leverkusen

Studiendosierung: 1x 400 mg Moxifloxacin i.v./p.o. täglich

5.5 Studiendurchführung

5.5.1 Studienübersicht

Tabelle 6: Studienflussdiagramm

Studienflussdiagramm	Tag 0	Tag 1-3	Tag 4-7 (-10)	Tag 2 und 7 nach Ende der Therapie
	Screening	Moxi. i.v.	Moxi. p.o.	Abschluss- untersuchung
Aufklärung, Einverständnis, demographische Daten	x			
Ein- und Ausschluss- kriterien	x			
Körperliche Untersuchung	x	x	x	x
Klinische Beurteilung ¹	x	x	x	x
EKG	x	x	x	
Röntgenthorax	x		x	X ²
Arzneimittelanamnese	x			
Begleitmedikation	x			
Labordiagnostik	x	x	x	x
- Blutbild	x	x	x	x
- GOT, GPT, γ -GT, AP	x	x	x	x
- Kreatinin, Harnstoff	x	x	x	x
- Moxifloxacinspiegel	x	x	x	x
- CRP	x	x	x	x
Moxifloxacin-Medikation		x	x	
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x

1 Inkl. Einschätzung des Pneumonieschweregrades nach ATS-Kriterien

2 Wenn der Prüfarzt dies für notwendig hält

5.5.2 Parameter zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit

Zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikation wird die komplette Remission, das heißt, die vollständige Rückbildung aller klinischen Pneumoniesymptome, gefordert. Der Röntgenthorax-Befund muss negativ sein.

Therapieversagen wird bei Persistenz oder Progression der Symptomatik angenommen sowie bei einer klinischen Verschlechterung, z.B. Sepsis und jeder weiteren Antibiotikatherapie der Infektion innerhalb von 7 Tagen nach Therapieende.

5.5.3 Medikation von Moxifloxacin, Blutentnahmen und Laboruntersuchungen

Studienmedikation:

Die Gabe von Moxifloxacin erfolgte einmal täglich 400 mg i.v. für drei Tage; danach erfolgte, soweit klinisch vertretbar, die Umstellung auf einmal täglich 400 mg Moxifloxacin p.o. für die restliche Studiendauer.

Blutentnahmen:

Zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (Laborparameter) wurden jedem Patienten einmalig zur Ein- und Abschlussuntersuchung ca. 20 ml Blut entnommen. An den Tagen 1-7 (-10) der Behandlung erfolgten Blutentnahmen zur Bestimmung der Entzündungs-, Leber- und Nierenfunktionsparameter (10 ml). Daneben wurde für die pharmakokinetischen Untersuchungen jeweils eine Blutprobe (2,5 ml) vor Beginn der Moxifloxacin-Applikation sowie 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 12 h und 24 h nach Gabe der Studienmedikation an Tag 1 - 7 zur Moxifloxacin-Spiegelbestimmung abgenommen. Die Bestimmung der Moxifloxacinspiegel erfolgte mittels High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC) und fluorimetrischer Detektion nach publizierten Verfahren (Binder et al. 2004), die typischerweise eine Bestimmungsgrenze von < 50 ng/ml und eine Präzision von > 10% haben. Die Hämodialysebehandlung wurde jeweils zwei Stunden nach Moxifloxacinapplikation mit einer Polysulfonmembran F6 (Fa. Fresenius, Bad Homburg) durchgeführt.

5.6 Unerwünschte Ereignisse

Während der gesamten Studienlaufzeit wurden sämtliche unerwünschten Ereignisse unabhängig von ihrem kausalen Zusammenhang erfasst.

5.6.1 Definition

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind alle im Rahmen einer klinischen Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektiven und objektiven Krankheits-symptome einschließlich pathologischer, klinisch relevanter Laborwertveränderungen sowie interkurrente Erkrankungen und Unfälle, unabhängig davon, ob ein ur-sächlicher Zusammenhang mit der Gabe des Prüfmedikamentes möglich ist. Als UE sind auch generell solche Ereignisse zu bezeichnen, die im Rahmen der klinischen Prüfung in medikationsfreien Vor- und Nachperioden, unter Placebo oder in einer Vergleichsgruppe unter medikamentöser oder nicht-medikamentöser Therapie auftreten.

5.6.2 Schwerwiegende und unerwartete unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegend sind unerwünschte Ereignisse, wenn sie (gemäß ICH GCP) den Tod zur Folge haben, lebensbedrohlich sind, einen bleibenden oder signifikanten Schaden oder eine Behinderung zur Folge haben, die Einweisung in ein Krankenhaus erfordern, eine maligne Erkrankung verursachen oder angeborene Missbildungen hervorrufen. Alle unerwünschten Ereignisse (UE), die nicht der vor- genannten Definition eines SUE entsprechen, werden als „nicht schwerwiegend“ klassifiziert.

5.6.3 Klassifizierung

Die auftretenden unerwünschten Ereignisse wurden nach folgenden Kriterien bewertet:

- Intensität des UE:

Die Intensität war leicht: Das unerwünschte Ereignis ist vorübergehend und vom Probanden/Patienten leicht zu ertragen. Mäßig: Das unerwünschte Ereignis bereitet

dem Probanden/Patienten Unannehmlichkeiten und behindert ihn bei seinen üblichen Tätigkeiten. Schwer: Das unerwünschte Ereignis bereitet dem Probanden / Patienten erhebliche Störungen seiner üblichen Aktivitäten.

- Kausalität eines UE:

Für die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung des Prüfpräparates und UE werden folgende Definitionen verwendet (Agbabiaki et al. 2008, Kleine et al. 2011):

- sicher: Eine Reaktion, die in einem nachvollziehbaren zeitlichen Zusammenhang nach Anwendung des Prüfpräparates steht oder bei der die Arzneimittelkonzentration in Körpergewebe oder -flüssigkeit gemessen wurde, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfprodukt folgt und nach Absetzen oder Dosisreduktion verschwindet und bei erneuter Exposition wieder auftritt.

- wahrscheinlich: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfpräparates folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfpräparat folgt und nach Absetzen oder Dosisreduktion verschwindet und nicht durch die bekannten Merkmale des klinischen Zustandes des Patienten erklärt werden kann.

- möglich: Eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfpräparates folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfpräparat folgt, die aber leicht auch durch eine Reihe anderer Faktoren hervorgerufen worden sein könnte.

- ohne Zusammenhang: Eine Reaktion, bei der ausreichend Informationen vorliegen für die Annahme, dass kein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat besteht.

- nicht beurteilbar: Eine Einschätzung des Zusammenhangs ist nicht möglich.

5.6.4 Meldung und Dokumentation

Jedes schwerwiegende und/oder unerwartete unerwünschte Ereignis wurde - einschließlich Todesfälle unabhängig von der Genese - während oder bis 14 Tage

nach Beendigung der Studie - unabhängig von der Bewertung des Zusammenhanges mit der Gabe der Prüfmedikation - unverzüglich der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in Köln und an Bayer Vital GmbH Medizin/Arzneimittelsicherheit in Leverkusen gemeldet und dokumentiert.

Die Dokumentation umfasste dabei die demographischen Daten des Patienten. Ein unerwünschtes Ereignis wurde beschrieben und der Zeitpunkt des Auftretens sowie Intensität und Dauer erfasst. Dazu gehörte auch die Behandlung (z.B. Klinikweisung), die unternommene Maßnahme im Hinblick auf das Prüfmedikament und wichtige klinische Angaben (z.B. Begleiterkrankungen, Medikation, etc.). Weiterhin Untersuchungsergebnisse von Untersuchungen und Tests, Angaben zur Prüfmedikation wie Dosis sowie ob ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation bestand. Letztlich Ausgang des Ereignisses und beim Tod des Patienten: Datum, Todesursache, Autopsie-Ergebnis (falls vorhanden).

5.7 Angewandte statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen wurden mit der SAS Software⁴ (Version 9.1) auf WINDOWS Computer durchgeführt und deskriptiv beurteilt.

Insgesamt wurde eine explorative (Pocock 1991) deskriptive statistische Auswertung an kinetischen Daten (C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ und AUC) durchgeführt. Zunächst wurden folgende deskriptive univariate Statistiken pro Messzeitpunkt berechnet: Anzahl Messwerte, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Variationskoeffizient, Minimum, Maximum und 95%-Konfidenzintervalle. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse (Molenberghs und Kenward 2007) durchgeführt.

Die dokumentierten Zeitverläufe wurden teilweise graphisch dargestellt.

5.8 Ethische und rechtliche Grundlagen

5.8.1 Deklaration von Helsinki

Die Durchführung der Studie geschah in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, beschlossen durch das 18. World Medical Assembly, Helsinki, Finnland, Juni 1964; letztmalig ergänzt durch das 52. World Medical Assembly, Edinburgh (UK) im Oktober 2000.

5.8.2 Ethik

Die Prüfung wurde gemäß den Bestimmungen des AMG von 1999 in der Fassung vom 26.07.1999 unter besonderer Berücksichtigung des § 40 sowie gemäß der in Somerset West (Republik Südafrika) im Oktober 1996 revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurden der zuständigen Ethikkommission (Universitätsmedizin Göttingen, Bereich Humanmedizin) alle Unterlagen über die Prüfmedikation sowie der Prüfplan zur Beurteilung vorgelegt und das positive Votum der Kommission eingeholt (Antragsnummer 10/9/02).

6 Ergebnisse

6.1 Demographische Daten des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 21 Patienten (N=21) in diese Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug $74,4 \pm 8,6$ Jahre, der Median lag bei 78 Jahren. Alle Studienteilnehmer hatten eine CAP und wurden gemäß Studienprotokoll mit Moxifloxacin behandelt.

Tabelle 7: Demographische Daten des Patientenkollektivs

Parameter	CNI n = 12	ANV n = 9
Geschlecht (m : w)	10/2	6/3
Alter (Mittelwert \pm SD)	74.4+/- 8.6	74.6+/- 9.1
Ursache der CNI		
- Diabetische NP	6	
- Zystennieren	3	
- IgA NP	1	
- Unbekannt	2	
- Prärenales ANV		8
- Postrenales ANV		1
Komorbidität		
- Art HTN	12	9
- IDDM	6	5
- KHK	6	4
- Chron. HI	2	3
- COPD	2	1

Abbildung 5: Patientenkollektiv (ANV / CNI)

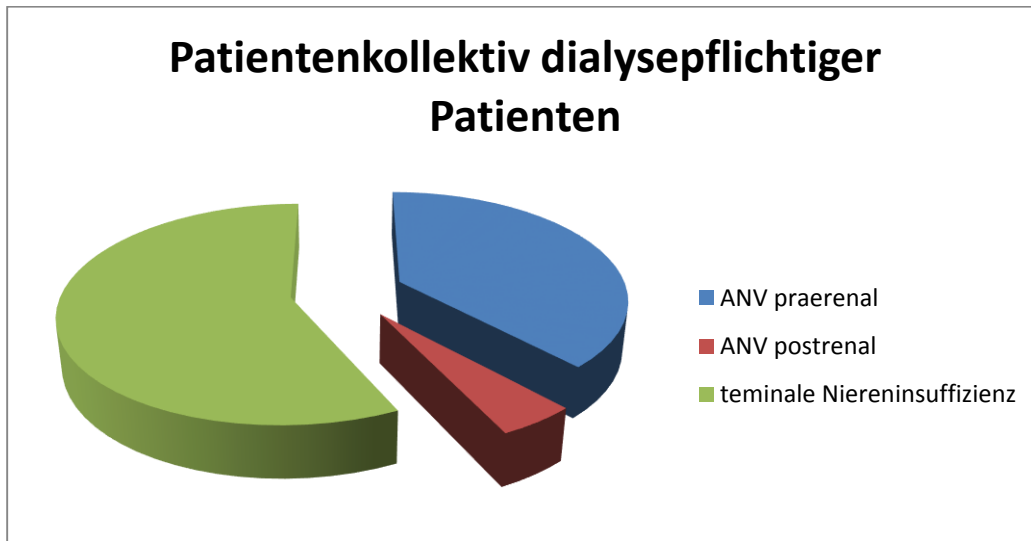
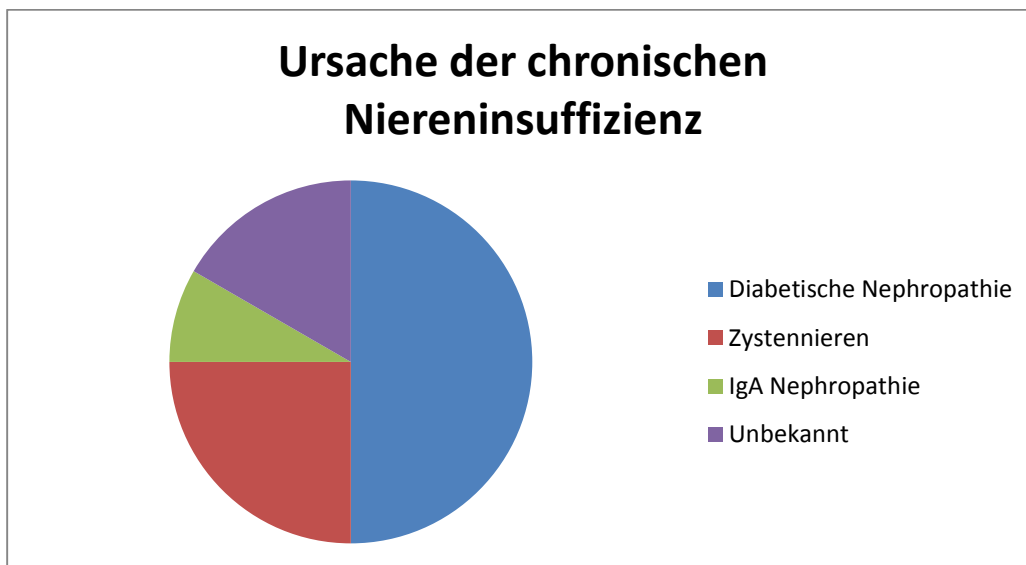


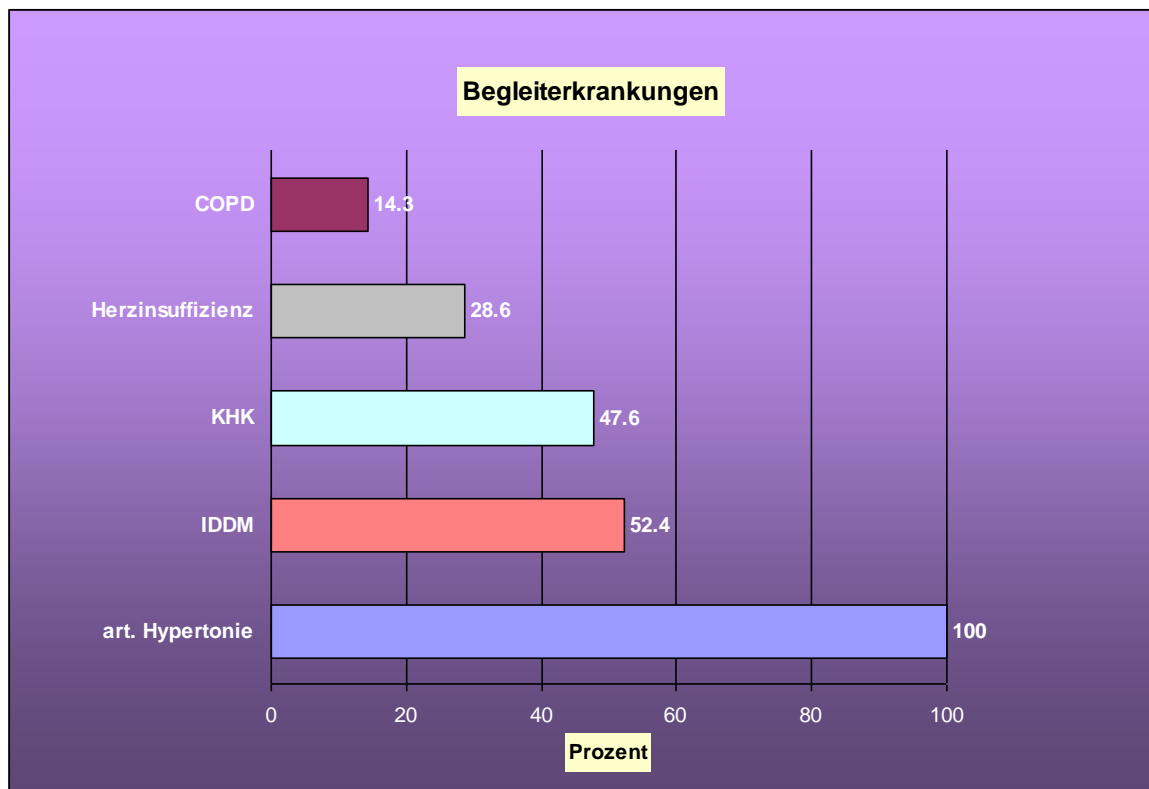
Abbildung 6: Renale Grunderkrankungen



Eingeschlossen wurden sechzehn Männer (n=16) und fünf Frauen (n=5). Zwölf Studienteilnehmer waren terminal niereninsuffizient. Ursache der terminalen Niereninsuffizienz waren in sechs der Fälle eine diabetische Nephropathie (n=6), in drei der Fälle hereditäre Zystennieren (n=3) und in einem Fall eine IgA-Nephropathie (n=1). In zwei Fällen war die renale Grunderkrankung unbekannt. Neun Studienteilnehmer litten an einem akuten Nierenversagen und wurden dialysiert. Die Genese des

akuten Nierenversagens war bei acht Studienteilnehmern prärenal und bei einem Studienteilnehmer postrenal.

Abbildung 7: Begleiterkrankungen



An Komorbiditäten bestand bei allen Studienteilnehmern ein arterieller Hypertonus (100%), bei elf Studienteilnehmern ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus (52,4%), bei zehn Studienteilnehmern eine koronare Herzkrankheit (47,8%), fünf Studienteilnehmer waren herzinsuffizient (28,6%) und bei drei Studienteilnehmern war eine COPD (14,3%) vorbeschrieben.

Der CRB-65-Score, der zur Beurteilung des Schweregrades einer Pneumonie dient, war folgendermaßen verteilt: drei Studienteilnehmer hatten Score 1, sechs Studienteilnehmer Score 2, sieben Studienteilnehmer Score 3, drei Studienteilnehmer Score 4 und zwei Studienteilnehmer Score 5.

Tabelle 8: Schweregrad der Pneumonie und Verlauf

Parameter Chronische Niereninsuffizienz / Akutes Nierenversagen

	n = 12	n = 9
CRB65 Score		
- CRB65: 1	1	2
- CRB65: 2	6	0
- CRB65: 3	3	4
- CRB65: 4	1	2
- CRB65: 5	1	1
Outcome		
- Komplette Remission	11/12 (=91,6%)	6/9 (=66,6%)
- Therapieversagen	0/12	2/9
- Exitus letalis	1/12	1/9

Fieber bestand bei neunzehn von einundzwanzig Studienteilnehmern zum Einschusszeitpunkt, zwei Studienteilnehmer waren fieberfrei. Bei Ansprechen der Therapie waren bei zwei Studienteilnehmern bereits nach einem Tag keine erhöhten Temperaturen mehr feststellbar. Fünf Studienteilnehmer waren am Tag zwei fieberfrei, zwei Studienteilnehmer waren am Tag drei fieberfrei, fünf Studienteilnehmer am Tag vier fieberfrei, zwei Studienteilnehmer an Tag sechs.

Eine Leukozytose bestand bei zwölf Studienteilnehmern, bei sieben Studienteilnehmern befanden sich die Leukozyten im Normbereich.

Abbildung 8: CRP-Verlauf

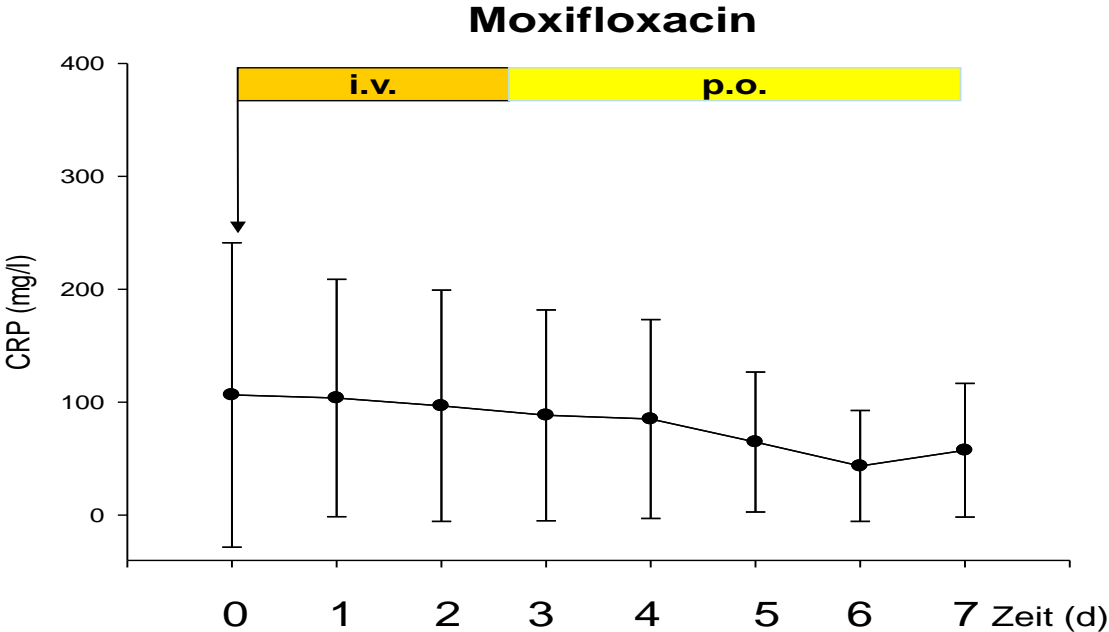
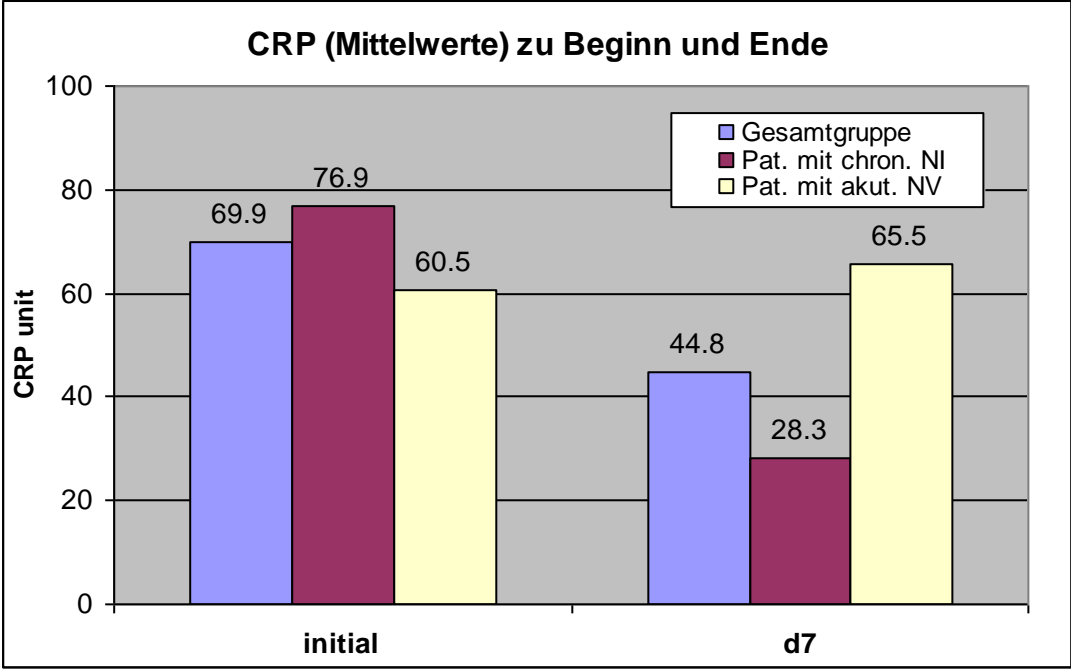


Abbildung 9: CRP-Mittelwerte zu Beginn und Ende

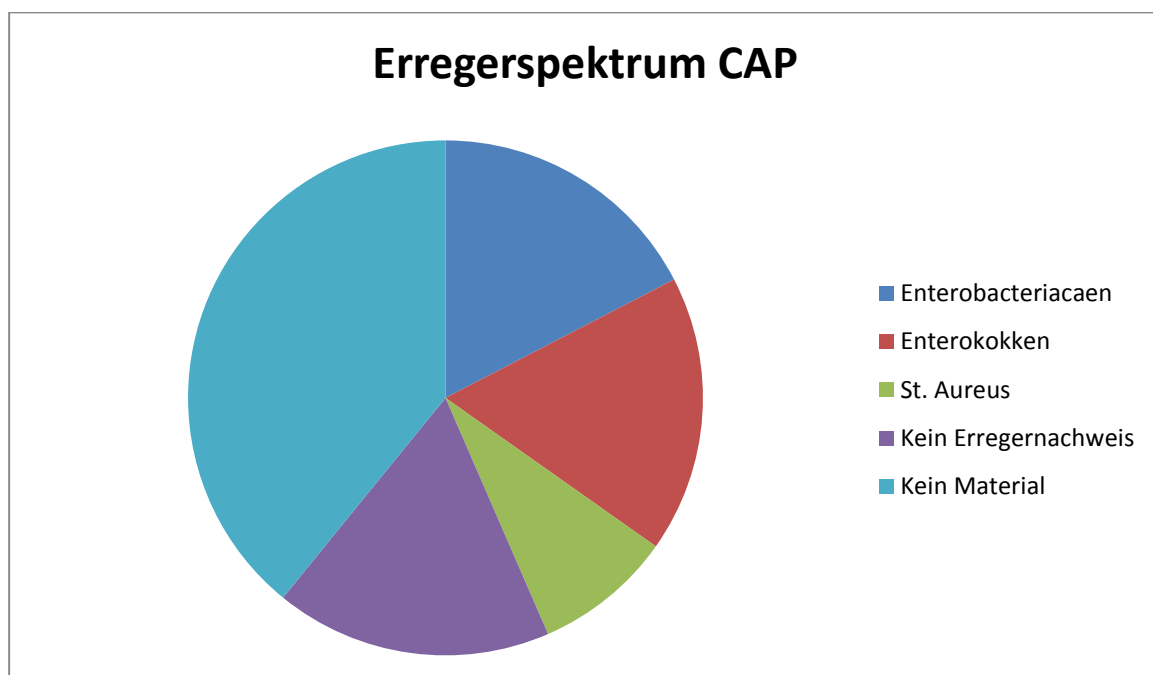


Das CRP war zu Beginn der Behandlung bei allen Patienten deutlich erhöht mit Werten bis maximal 348,6 mg/L, im Mittel ca. 69 mg/L. Am Ende der Behandlung waren die Werte dann rückläufig, teilweise sogar im Normbereich.

Der CRP-Verlauf, dargestellt anhand der Mittelwerte, zeigt, dass es sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der Gruppe der Patienten mit chronischem Nierenversagen am Tag 7 zu einem deutlichen Abfall der CRP-Werte gekommen ist. Im Gegensatz dazu, kommt es bei Patienten mit akutem Nierenversagen zum Anstieg des Parameters (siehe Abbildung 8 und 9).

Ein Erregernachweis gelang bei acht Studienteilnehmern, bei ebenfalls acht Studienteilnehmern wurde kein mikrobiologisches Material gewonnen und bei fünf Studienteilnehmern konnte kein Erreger nachgewiesen werden. Im Erregerspektrum waren Enterobacter species dreimal vertreten, Escherichia coli zweimal. Staphylococcus aureus und Enterococcus species waren jeweils zweimal vertreten, ein mikrobiologischer Befund sah nur vereinzelt Stäbchen und Kokken.

Abbildung 10: Erregerspektrum CAP im Patientenkollektiv



6.2 Wirksamkeit von Moxifloxacin

Eine komplette Remission konnte bei siebzehn Studienteilnehmern erreicht werden. Bei vier Studienteilnehmern bestand ein Therapieversagen. Gründe des Therapieversagens waren einmal Tod am Tag vier im septischen Schock, bei einem Studienteilnehmer ein Auffiebers am Tag fünf und Wechsel der Antibiose auf Piperacillin/Sulbactam und Clarithromycin. Ein weiterer Studienteilnehmer war bis Tag fünf nicht fieberfrei, hier wurde die Antibiose um Piperacillin/Sulbactam erweitert. Der vierte Studienteilnehmer verstarb an Tag drei. Bei dem Studienteilnehmer wurde in einer nachträglich durchgeführten Obduktion der Befund einer ausgeprägten Lungenarterienembolie mit konsekutivem Rechtsherzversagen, bei bisher nicht diagnostiziertem Adeno-Karzinom des Magens - am ehesten tumorinduziert - erhoben. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen als Nebenwirkungen der Antibiotikagabe wurden bei keinem der Studienteilnehmer beobachtet.

Insgesamt konnte bei der Studie ein effektives Ansprechen der dreitägigen Moxifloxacin-Infusionsmonotherapie sowie der viertägigen per os-Medikation bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und ambulant erworbener Pneumonie festgestellt werden. 81% der Krankheitsverläufe wurden nach den Kriterien der prospektiven open-label Studie als komplette Remission gewertet. 9,5% der Studienteilnehmer benötigten eine Ergänzung bzw. eine Umstellung der Antibiotikatherapie. Weitere 9,5% der Studienteilnehmer verstarben, wobei ein Studienteilnehmer (4,8%) an einer nachgewiesenen fulminanten Lungenembolie verstarb. Die beiden verstorbenen Studienteilnehmer hatten mit Score 5 den höchsten CRB-65-Score, der nach Literatur mit einem 57%igen Letalitätsrisiko bei Pneumonie korreliert. 90% der Studienteilnehmer konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden. Klinisch konnte in 84% eine Fieberfreiheit der Studienteilnehmer erreicht werden, in 56% der Fälle innerhalb der ersten drei Tage. Laborchemisch konnte bei der Gesamtpopulation das CRP in 71% (n=17) innerhalb sieben Tagen deutlich gesenkt werden. Bei Patienten mit ANV kam es bei 4 Patienten (44,4%) zum CRP-Anstieg nach 7 Tagen, dagegen nur bei einem Patienten (8,3%) mit terminaler Niereninsuffizienz. Im Ansprechen der Therapie war kein Unterschied bezüglich der Genese des Nierenversagens zu erkennen.

6.3 Verträglichkeit von Moxifloxacin

Die Studienmedikation wurde von allen Studienteilnehmern gut vertragen, inspektorisch wurden keine Hauteffloreszenzen dokumentiert. Darüber hinaus wurden in den Kontrolluntersuchungen gemäß Prüfplan keine anderen Nebenwirkungen festgestellt.

6.4 Pharmakokinetische Untersuchungen von Moxifloxacin

Die pharmakokinetischen Parameter von Moxifloxacin wurden modell-unabhängig individuell aus den Serumkonzentrationen ermittelt. Die maximalen Serumkonzentrationen (C_{max}) und der zugehörige Zeitpunkt (t_{max}) wurden direkt aus den gemessenen Werten abgelesen. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) wurde durch log-lineare Regression im abfallenden Teil der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet, typischerweise von 2-3 Stunden bis 24 Stunden nach Infusion. Die Berechnung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) erfolgte mittels linearer Trapezregel-Integration über das Dosierungsintervall von 24 Stunden. Die Berechnungen wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm EXCEL 7.0 (Microsoft Corporation) durchgeführt. (Kees 2009)

Nach der ersten Gabe wurden Spitzenkonzentrationen von 4,4 (2,7-11,6) mg/L Moxifloxacin im Serum gemessen, die an Tag 3 moderat auf 5,4 (3,7-8,8) mg/L anstiegen. Die AUC innerhalb eines Dosierungsintervalls stieg im gleichen Zeitraum von 53 (40-83) mg*h/L auf 69 (52-102) mg*h/L. Die Halbwertszeiten waren 14,5 (7-49) h an Tag 1 und 13,9 (6,1-23,5) h an Tag 3. Der moderate Anstieg der Spitzenkonzentrationen und der AUC nach Mehrfachgabe waren nicht unerwartet, da aufgrund der Halbwertszeiten von 14 Stunden und dem Dosierungsintervall von 24 h, ein *carry-over*-Effekt beobachtet wird.

Ab Tag 4 wurde Moxifloxacin oral verabreicht, die Spitzenkonzentrationen waren 3,7 (3,1-4,9) mg/L an Tag 4 und 4,1 (1,6-8,7) mg/L an Tag 7. Dabei ist zu berücksichtigen, dass an Tag 4 nur von 7 Patienten und an Tag 7 von 14 Patienten hinreichend Messdaten vorlagen. Die AUC betrug 62 (50-86) mg*h/L an Tag 4 und 58 (28-102) mg*h/L an Tag 7. Die Halbwertszeiten waren im Median 16 h, der Bereich 10-27 h an Tag 4 und 9,3-216 h (!) an Tag 7. Auch wenn sich die Daten auf

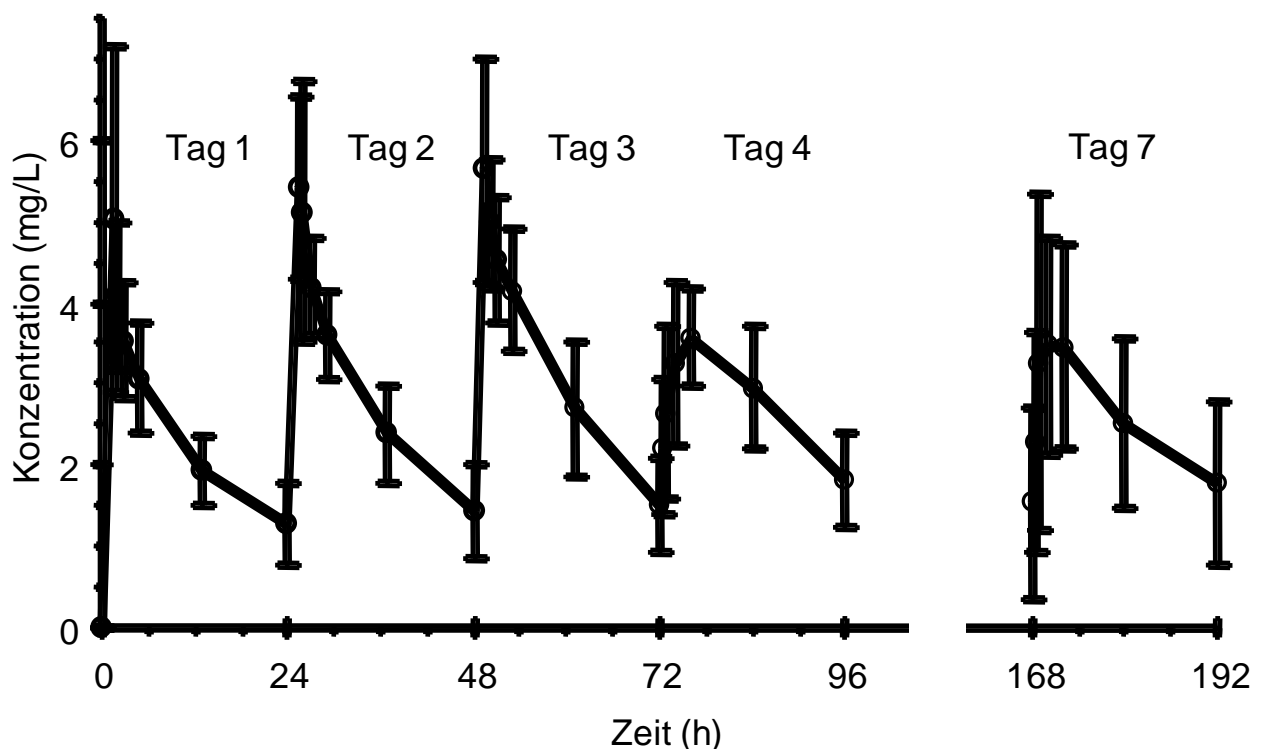
unterschiedlich viele Patienten beziehen, so passt es doch ins Bild, dass ab Tag 4 keine Kumulation mehr zu beobachten ist. Die AUC an Tag 4 und 7 sind am ehesten mit der von Tag 3 zu vergleichen. Danach lässt sich eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 85% nach Mehrfachgabe abschätzen.

Aus den Serumkonzentrationen von Moxifloxacin wurden pharmakokinetische Parameter (C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ und AUC) nicht-kompartimentell abgeleitet und mit geeigneten Statistiken für das gesamte Patientenkollektiv deskriptiv ausgewertet (Tabellen 9 - 12, Abbildungen 11 -16). Anlage 9.2 und 9.3 enthält die Einzelwerte.

6.4.1 Serumkonzentration-Zeit-Verlauf von Moxifloxacin

In der nachfolgenden Abbildung ist der Serumkonzentration-Zeit-Verlauf von Moxifloxacin (Mittelwert +/- SD) an den Tagen 1 - 3, 4 und 7 dargestellt.

Abbildung 11: Plasmakonzentrationen (Mittelwert, SD) von Moxifloxacin bei 21 Dialysepatienten*



*Die Daten an Tag 1-3 sind Mittelwerte von 21 Patienten, an Tag 4 von 7 und an Tag 7 von 14 Patienten

Auch wenn die Anzahl der auswertbaren Patienten nicht an allen Tagen gleich war, so ist die Abbildung dennoch als repräsentativ für das Gesamtkollektiv zu betrachten. Die Spitzenkonzentrationen von Moxifloxacin am Ende der Infusion lagen am Tag 1 um 5 mg/L und am Tag 3 um 5,5 mg/L; die Tagespiegel nach 24 Stunden um 1 bis 1,5 mg/L. Eine deutliche Kumulation von Moxifloxacin wurde nicht beobachtet.

Ab dem vierten Tag wurde Moxifloxacin oral gegeben. Die Spitzenkonzentrationen waren entsprechend niedriger und lagen an Tag 4 und Tag 7 bei 3,5 mg/L, die Tagesspiegel bei 1,8 mg/L.

Abbildung 12: Verlauf der Serumspiegel 24 Stunden (n=21)

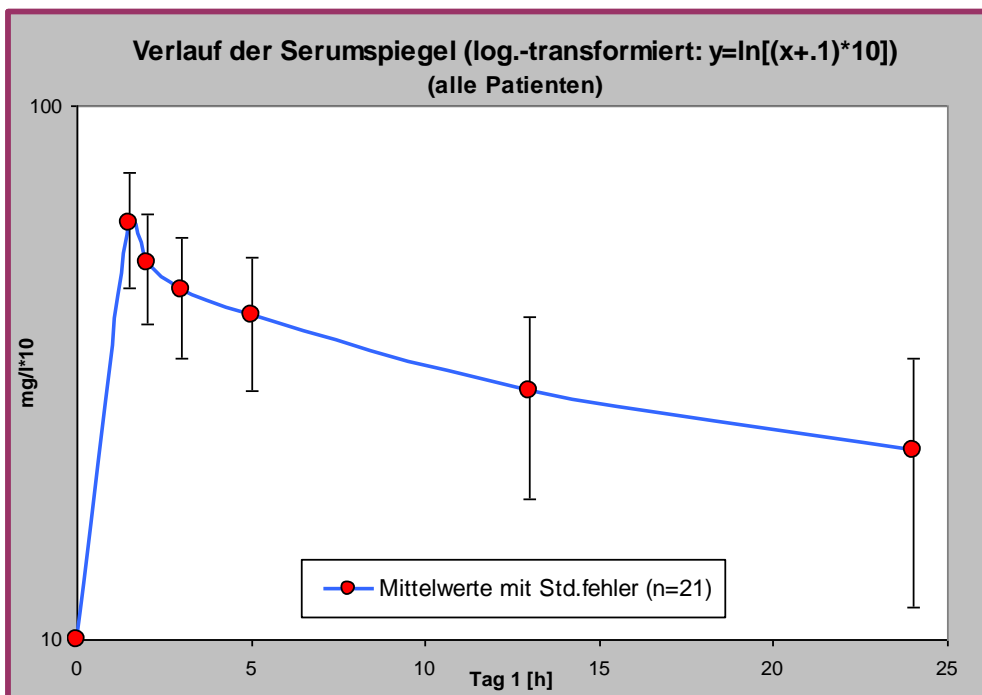
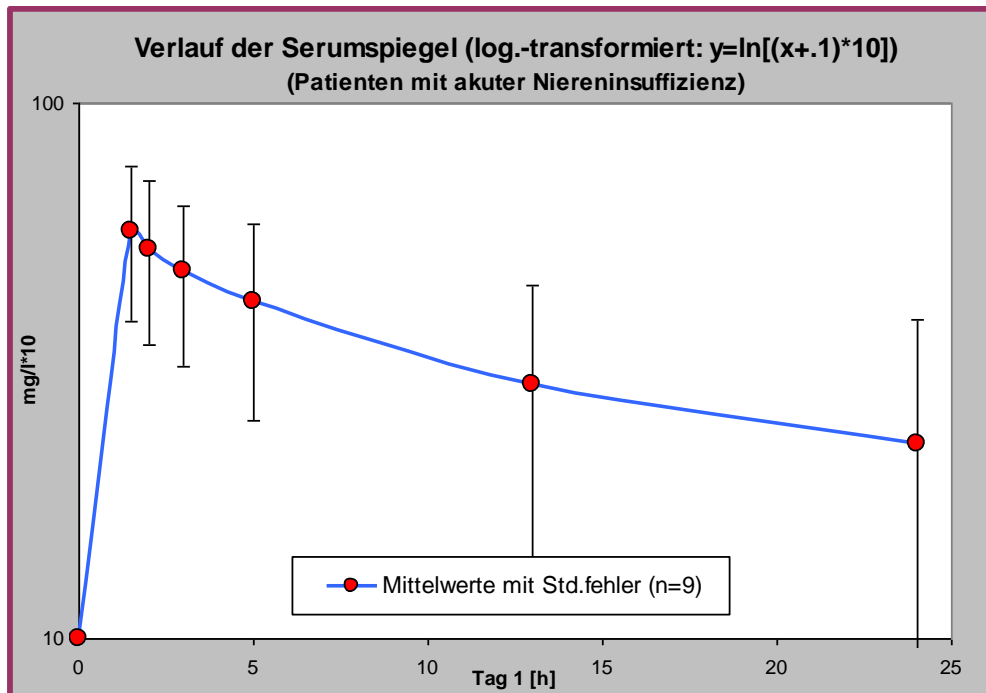


Abbildung 13: Verlauf der Serumspiegel ANV (n=9)



Der Vergleich der Serumkurven für Patienten mit akuter bzw. chronischer Niereninsuffizienz zeigt keine Unterschiede im Verlauf. Der AUC-Vergleich der 95% Konfidenzintervalle beträgt 48,8/67,1 für akute Niereninsuffizienz gegenüber 48,6/56 für chronische Niereninsuffizienz.

Die pharmakokinetischen Parameter zeigten keine regelmäßige Streuung, sondern es wurden einige Extremwerte beobachtet. Deshalb sind nachfolgend alle Werte mit Median und Bereich aufgeführt. Da der Median auch mehr Schutz gegen mögliche Ausreißer bietet, wurden bei der weiteren Analyse Medianwerte mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall als Lokalisationsmass verwendet. Zur Überprüfung der Ergebnisse erfolgte zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse, um die Stabilität einzelner Parameter zu prüfen und Veränderungen und Schwankungen zu interpretieren. Die Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich mit einem Schätzmodell der multiplen Imputation verglichen.

Die Einzelwerte sind im Anhang (9.2) aufgeführt.

6.4.2 Auswertung von C_{max}

Tabelle 9: Sensitivitätsanalyse: C_{max}, Medianwerte +95%-Konfidenzintervall

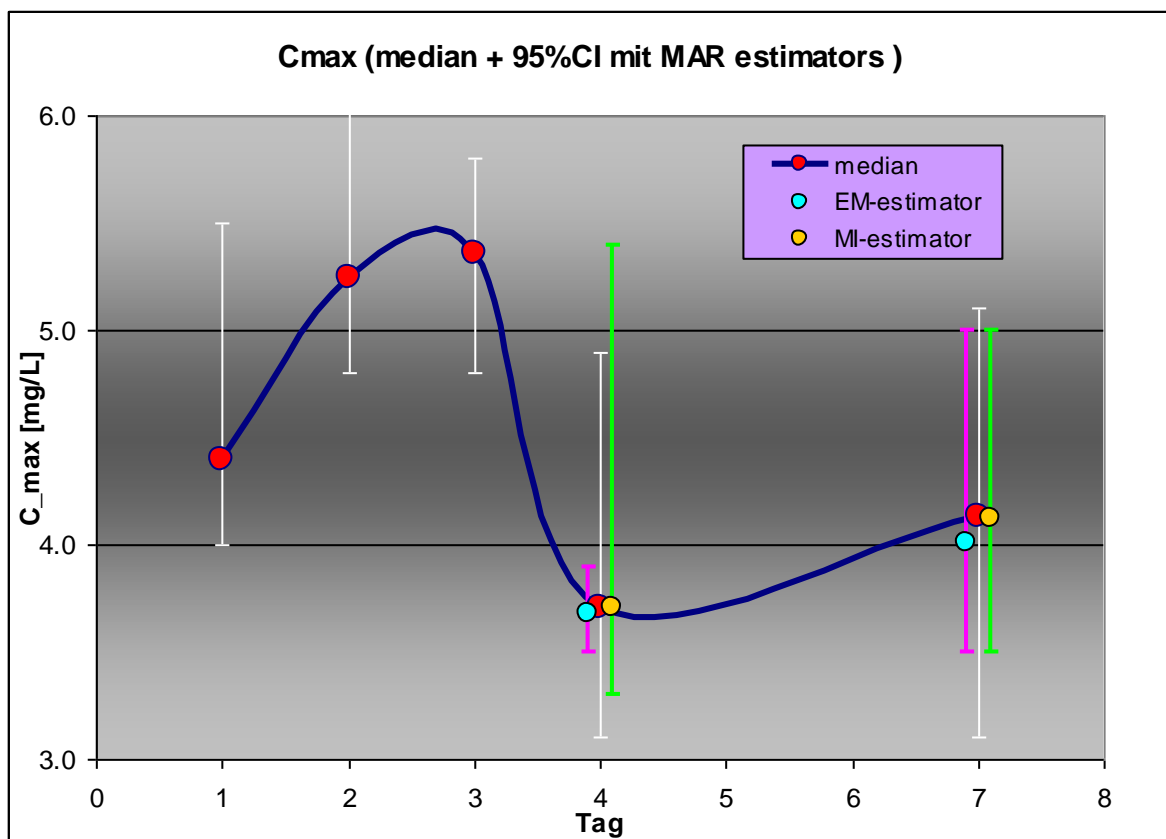
		iv-Applikation			orale-Applikation	
Modell	Statistik	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 7
Original-Daten	n	21	21	21	7	14
	Mittelwert	5,05	5,82	5,63	3,81	4,19
	Std.abw. ¹	2,14	1,61	1,24	0,65	1,65
	Median	4,40	5,25	5,36	3,71	4,14
	95%-CI_m²	[4,0, 5,5]	[4,8, 6,4]	[4,8, 5,8]	[3,1, 4,9]	[3,1, 5,1]
Multiple Imputation	N	21	21	21	21	21
	Mittelwert	5,05	5,82	5,63	4,70	4,37
	Std.abw. ¹	2,14	1,61	1,24	2,26	1,65
	Median	4,40	5,25	5,36	3,71	4,12
	95%-CI_m²	[4,0, 5,5]	[4,8, 6,4]	[4,8, 5,8]	[3,3, 5,4]	[3,5, 5,0]

¹ Std.abw. = Standardabweichung

² 95%-CI_m = 95%-Konfidenzintervall vom Median

Tabelle 9 enthält weitere Einzelheiten und Abbildung 14 zeigt den Medianwertverlauf mit Konfidenzintervall für die Originaldaten und beide „Missing-value-Routinen“.

Abbildung 14: Sensitivitätsanalyse: C_{max}, Medianwerte + 95%-Konfidenzintervall



Die Auswertung von C_{max} -Daten zeigt nach i.v. Applikation Anstieg der Medianwerte bis etwa Tag 3 (95%-CI: 5-6 mg/L). Die höchsten C_{max} -Werte werden Tag 3 erreicht. Unter oraler Applikation lagen die Messwerte dann im Mittel niedriger (95%-CI: 3-5 mg/L) bei stabilem weiteren Serumkonzentrationswert. Der Median-Schätzwert nach multipler Imputation unterscheidet sich nicht wesentlich.

6.4.3 Auswertung von AUC

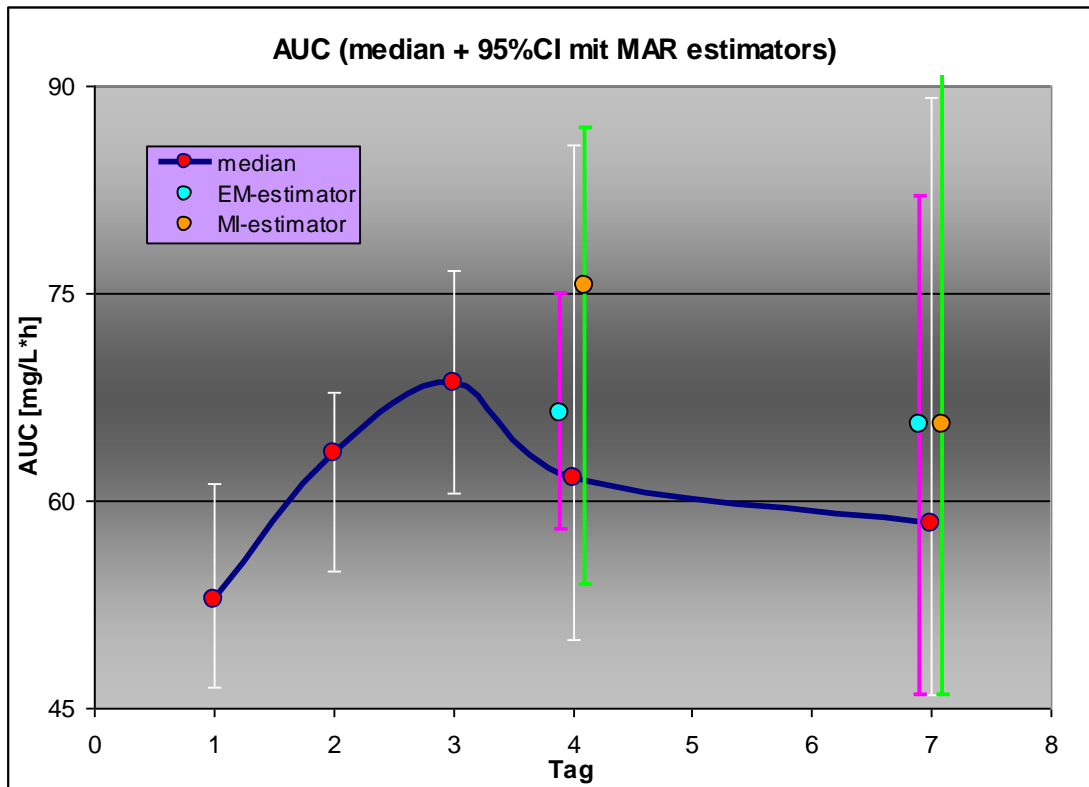
Tabelle 10: Sensitivitätsanalyse für AUC

		iv-Applikation			orale-Applikation	
Modell	Statistik	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 7
Original-Daten	n	21	21	21	7	14
	Mittelwert	54,8	63,6	72,3	63,7	61,2
	Std.abw. ¹	10,6	10,8	15,4	12,8	24,5
	Median	52,8	63,4	68,6	61,7	58,3
	95%-CI_m²	[47, 61]	[55, 68]	[61, 77]	[50, 86]	[46, 89]
Multiple Imputation	N	21	21	21	21	21
	Mittelwert	54,8	63,6	72,3	73,0	68,3
	Std.abw. ¹	10,6	10,8	15,4	23,8	39,3
	Median	52,8	63,4	68,6	75,5	65,5
	95%-CI_m²	[47, 61]	[55, 68]	[61, 77]	[54, 88]	[46, 93]

¹ Std.abw. = Standardabweichung

² 95%-CI_m = 95%-Konfidenzintervall vom Median

Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse: AUC, Medianwerte + 95%-Konfidenzintervall



Die Auswertung von AUC-Daten zeigt nach i.v. Applikation einen Anstieg der Medianwerte bis Tag 3 auf einen Maximalwert von etwa 70 mg/L*h (95%-CI: 61-77 mg/L*h). Unter oraler Applikation lagen die beobachteten Messwerte im Mittel bei 60 mg/L*h (95%-CI: 50-90 mg/L*h). Abbildung 15 zeigt den Anstieg der AUC – Werte innerhalb eines Dosisintervalles in den ersten drei Tagen der i.v.-Therapie. Ab Tag vier ist keine Kumulation mehr zu erkennen.

6.4.4 Auswertung von $t_{1/2}$

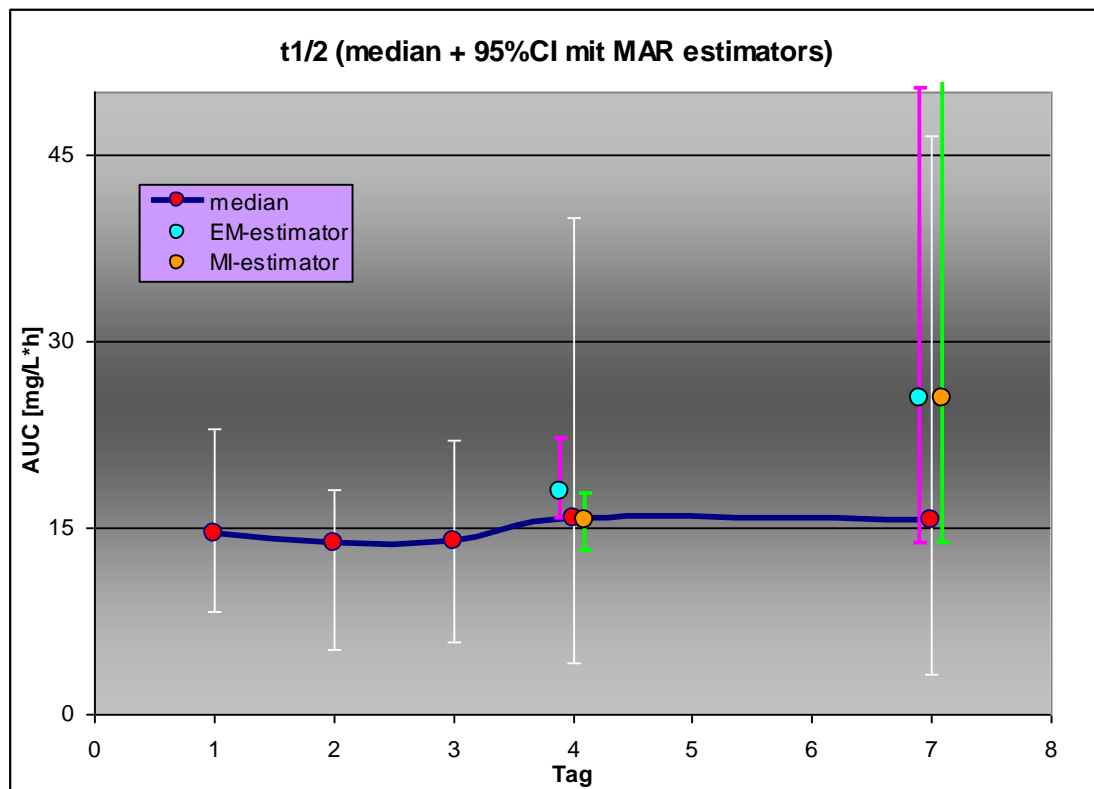
Tabelle 11: $t_{1/2}$, Sensitivitätsanalyse für $t_{1/2}$

		iv-Applikation			orale-Applikation	
Modell	Statistik	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 7
Original-Daten	n	21	21	21	7	14
	Mittelwert	17,7	15,6	13,9	18,3	36,9
	Std.abw. ¹	11,6	7,1	4,8	6,5	54,0
	Median	14,5	13,7	13,9	15,8	15,6
	95%-CI_m ²	[11, 16]	[12, 16]	[10, 16]	[10, 27]	[12, 53]
Multiple Imputation	N	21	21	21	21	21
	Mittelwert	17,7	15,6	13,9	16,2	49,9
	Std.abw. ¹	11,6	7,1	4,8	6,6	55,4
	Median	14,5	13,7	13,9	15,6	25,4
	95%-CI_m ²	[11, 16]	[12, 16]	[10, 16]	[13, 18]	[14, 55]

¹ Std.abw. = Standardabweichung

² 95%-CI_m = 95%-Konfidenzintervall vom Median

Abbildung 16: Sensitivitätsanalyse: $t_{1/2}$, Medianwerte + 95%-Konfidenzintervall



Die beobachteten Messwerte ergaben Medianwerte von 14 Stunden für die intravenöse Phase und 16 Stunden für die orale Phase. Es wurde ein Ausreißer am Tag 7 mit einer HWZ von 216 Stunden beobachtet. Dies wurde im Ergebnis nicht berücksichtigt.

6.4.5 Auswertung von t_{max}

Tabelle 12: t_{max} (=Zeitdauer bis zum Erreichen von C_{max})

		iv-Applikation			orale-Applikation	
Modell	Statistik	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 7
Original-Daten	n	21	21	21	7	14
	Median (h)	1,5	1,5	1,5	5,0	3,0

Die Auswertung von t_{max} ergab Medianwerte von $t=1,5$ h. Abzüglich einer Infusionsdauer von einer Stunde ergibt sich ein $t=0,5$ Stunden. Wegen der qualitativen Struktur der Verteilung (nur wenige Werteklassen, keine stetige Verteilung) wurde keine Sensitivitätsanalyse bzgl. der fehlenden Werte durchgeführt.

Die Daten zeigen einen Anstieg von C_{max} und AUC im Verlauf der i.v.-Phase. Unter oraler Applikation verlängert sich die Zeitdauer bis zum Erreichen von C_{max} gegenüber einer intravenösen Verabreichung.

7 Diskussion

Im Rahmen der Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Moxifloxacin bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz unter besonderer Berücksichtigung der Pharmakokinetik geprüft. Insbesondere galt es zu prüfen, ob eine Dosisreduktion oder eine Änderung des Dosierungsintervalls bei Patienten erforderlich ist, die sich einer Hämodialysebehandlung unterziehen. Die pharmakokinetischen Daten wurden mittels HPLC-Methode ermittelt.

7.1 Demografische Daten des Patientenkollektivs

Die demographischen Daten repräsentieren die Prävalenz der renalen Grunderkrankungen bei terminaler Niereninsuffizienz. Der prozentuale Anteil der Patienten mit chronischem Nierenversagen mit der Grunderkrankung Diabetes mellitus von 50 Prozent im untersuchten Kollektiv ist, verglichen mit den Erhebungen durch Quasi Niere von 2007 (Frei und Schober-Halstenberg), höher. Dort wird eine Prävalenz für alle gemeldeten Dialysepatienten mit 34 Prozent angegeben. Bezogen auf die Altersklasse der 60-79-Jährigen wird allerdings ein deutlich über diesem Durchschnitt liegendes Ergebnis bestätigt. Das mittlere Alter von 74 Jahren der untersuchten Patienten lässt sich somit sehr gut mit den angegebenen 50 Prozent vereinbaren. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts bei dialysepflichtigen Patienten ist durch gendermedizinische Untersuchungen und Erhebungen aus der Quasi-Niere bestätigt. Die Komorbiditäten sind repräsentativ für chronische Dialysepatienten, gelten aber auch als Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen. Bedeutsam war, dass alle Patienten einen arteriellen Hypertonus hatten. Die daraus resultierenden vaskulären und kardialen Erkrankungen begünstigen sowohl das chronische als auch das akute Nierenversagen. Das vermehrte Vorliegen einer KHK und eines Diabetes mellitus bei Patienten mit akutem Nierenversagen weist auf eine erhöhte vaskuläre Vulnerabilität und ein damit verbundenes erhöhtes Auftreten eines akuten Nierenversagen hin.

7.2 Wirksamkeit von Moxifloxacin

In mehreren randomisierten Studien konnte die Wirksamkeit und Sicherheit einer Moxifloxacinmonotherapie bestätigt werden. So verglichen Anzueto et al. 2006 in der CAPRIE-Studie Moxifloxacin versus Levofloxacin bei älteren hospitalisierten Patienten >65 Jahren, mittleres Alter über 77 Jahre. Hier zeigte sich eine Überlegenheit der Moxifloxacintherapie mit einer Heilungsrate von mehr als 90%. In der MOTiV-Studie konnten Torres et al. (2008) nachweisen, dass eine sequentielle intravenös/orale Monotherapie von Moxifloxacin, verglichen mit einer Mehrfachtherapie, nämlich Levofloxacin in Kombination mit Ceftriaxon, bei Patienten mit CAP dieser nicht unterlegen ist. Eine komplette Remission konnte bei 89,9% der Studienteilnehmer erreicht werden. Die Heilungsrate bei an CAP Erkrankten ohne Niereninsuffizienz wird in der Studie von Torres et al. (2003) mit >93% für Moxifloxacin-behandelte beziffert, in der ein Vergleich zwischen einer Kombinationstherapie von Amoxicillin/Clarithromycin und Moxifloxacin erfolgte. Daraus ergibt sich zwar in der aktuellen Studie eine geringere Heilungsrate von 81% bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, jedoch lässt sich dieses Ergebnis gut mit der reduzierten Immunabwehr bei Patienten mit Niereninsuffizienz vereinbaren. Allerdings könnte hier aber auch ein Zusammenhang mit dem jeweiligen Erregerspektrum bestehen. Bei zwei Patienten mit Therapieversagen konnten zum einen Enterobacter species nachgewiesen werden, zum anderen konnte kein Material gewonnen werden. Finch et al. (2002) differenzierten in ihrer Untersuchung zwischen schwerer und nicht schwerer Pneumonie, dabei sah er bei der schweren Pneumonie ebenfalls nur eine 86%ige Remission. Der Schweregrad der Pneumonie, gemessen am CRB 65-Score, war in der aktuellen Untersuchung im Median 3, was ein hohes Risiko und eine hohe Mortalität beinhaltet. Damit ist eine Remissionsrate von 81% vergleichbar mit den in der Literatur genannten Ergebnissen. Eine Leukozytose bestand in 57% der Fälle. Statistisch ergab sich beim Parameter Leukozytose eine schwache Signifikanz. So zeigte sich bei acht von neun Patienten mit akutem Nierenversagen eine Leukozytose, jedoch wurde nur bei fünf von zwölf Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine Leukozytose nachgewiesen, das entspricht einem $p=0,067$. Das CRP war zu Behandlungsbeginn bei allen Patienten erhöht. Nach sieben Tagen konnte bei 71% ($n=17$) ein Rückgang der CRP-Werte bei der Gesamtgruppe sowie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen festgestellt werden. Bei drei

Patienten mit akutem Nierenversagen und bei einem Patienten mit chronischem Nierenversagen kam es zum Anstieg der CRP-Mittelwerte am Ende der Therapie trotz Remission, was als Hinweis auf eine CAP-unabhängige CRP-Erhöhung interpretiert werden kann. Bei zwei Patienten mit akutem Nierenversagen kam es bei Nichtansprechen der initialen Therapie nicht zum CRP-Abfall, in beiden Fällen wurde die Antibiose deshalb umgestellt bzw. erweitert. In einem Fall wurden *Enterobacter species* nachgewiesen und die Antibiose um Piperacillin/Tazobactam erweitert. Im anderen Fall konnte kein mikrobiologisches Material gewonnen werden. Wegen neu aufgetretener Temperaturen am Tag 5 wurde die Antibiose auf Piperacillin/Tazobactam und Clarithromycin umgestellt. Beide Fälle wurden als Therapieversagen eingestuft. 9,5% der Studienteilnehmer verstarben. Dieses Ergebnis entspricht den von Burkhardt et al. beschriebenen Daten, die von einer Sterblichkeit von 6-8% bei CAP in Deutschland ausgehen. So haben Patienten mit CAP und ANV ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko (Akram et al. 2010). Die Verstorbenen hatten mit einem Score von 5 den höchsten CRB-65-Score, der nach der Literatur mit einem 57%igen Letalitätsrisiko bei Pneumonie korreliert. Das Erregerspektrum beinhaltete grampositive und gramnegative Keime und war typisch für CAP-Erreger. Nachgewiesen wurden *Enterobacter species*, *Enterococcus species*, *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus*. Die in der Literatur, zum Beispiel von Welte (2009) beschriebenen häufigsten Erreger der CAP, der *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* konnten in dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Das mag vor allem daran liegen, dass die Anzahl der Studienteilnehmer relativ gering war. Die Remissionsrate von 81% in der vorliegenden Arbeit spricht für eine hohe Wirksamkeit von Moxifloxacin bei Patienten mit CAP unter Hämodialysebehandlung. Es bestand kein Unterschied im Ansprechen der Therapie bezüglich der Genese des Nierenversagens.

7.3 Verträglichkeit von Moxifloxacin

Zur Anwendung von Moxifloxacin bei Atemwegserkrankungen sind bezüglich der Inzidenz von behandlungsbezogenen Nebenwirkungen, insbesondere zur hepatischen und kardialen Sicherheit (Van Bambeke und Tulkens 2009) mehrere Studien einem Sicherheits-Review unterzogen worden, die keine signifikante Erhöhung von Nebenwirkungen gegenüber einer Vergleichsmedikation aufzeigten. Eine große vergleichende Studie (Haverkamp et al. 2012) zur kardialen Sicherheit zeigte, dass es in Bezug auf kardiale Nebenwirkungen, wie Herzrhythmusstörungen durch QT-Verlängerungen, Torsade de pointes, keinen wesentlichen Unterschied zwischen einer Behandlung mit Moxifloxacin und anderen mikrobiellen Substanzen gab. Selbst Patienten mit einer Prädisposition für kardialen Ereignisse, wie z.B. Patienten mit CAP, hatten keine vermehrten kardialen Ereignisse unter einer Behandlung mit Moxifloxacin. Auch bei Hochrisikopatienten war eine QT-Verlängerung unter der Substanz niedrig. Diese Analyse aus verschiedenen Phase II-IV-Studien ergab ein hohes Sicherheitsprofil für Moxifloxacin. Weitere große Studien zum Sicherheitsprofil siehe auch (Ball et al. 2004, Welte et al. 2005). Eine retrospektive Analyse ergab für die orale Gabe von Moxifloxacin bei Älteren ein hohes Sicherheitsprofil (Andriole 2005).

Nach Untersuchungen von Stahlmann und Lode gelten vorbestehende chronische Nierenerkrankungen in Zusammenhang mit einer Steroidtherapie und ein Alter über 60 Jahre als Risikofaktoren für Fluorchinolon-assoziierte Tendopathien (Stahlmann und Lode 2010).

Zentralnervöse Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Krampfanfälle sind gehäuft bei Patienten mit entsprechender Disposition oder vorbestehenden Risikofaktoren anzutreffen.

In Einzelfallbetrachtungen wurden Hypoglykämien sowohl bei einem diabetischen Patienten mit Pneumonie und Multiorganversagen (Singal et al. 2013) als auch bei einem nichtdiabetischen Patienten (Mandavia et al. 2012) beschrieben. Ferner beschrieben wurde eine Thrombozytopenische Purpura (TTP) (Surana et al. 2012) sowie ein makulopapulöses Exanthem im Rahmen eines arzneimittelbedingten Hypersensitivitätssyndroms mit akutem Nierenversagen (Müller et al. 2012) mit Restitution nach Absetzen von Moxifloxacin. Auch gibt es einen Bericht einer

biopsiegeprüften interstitiellen Nephritis (Chatzikyrkou et al. 2010) nach Moxifloxacinbehandlung mit dialysepflichtigem akutem Nierenversagen, das vollständig ausheilte.

Bei den Studienteilnehmern der Untersuchung traten keine der vorgenannten therapieassoziierten Nebenwirkungen auf. Inspektorisch wurden keine Hautveränderungen dokumentiert. Es traten weder Elektrolytstörungen noch signifikante Veränderungen der Transaminasen auf. Die Studienmedikation wurde von allen Teilnehmern gut vertragen.

7.4 Pharmakokinetische Untersuchungen von Moxifloxacin

Die pharmakokinetischen Daten wurden mittels HPLC-Methode (Binder et al. 2004) ermittelt, die sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität für Moxifloxacin auszeichnet.

Die pharmakokinetische Auswertung ergab in den ersten drei Tagen bei intravenöser Applikation von Moxifloxacin Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von 4,4 mg/L am Tag 1, die moderat auf 5,4 mg/L am Tag 3 anstiegen, im *steady state* 5-5,5 mg/L und Talspiegeln von 1,3-1,5 mg/L. Der Zeitpunkt (t_{max}) bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration betrug in der aktuellen Untersuchung für die intravenöse Phase 0,5 h bei einer Halbwertszeit von ca. 14 h. Diese Resultate bestätigen die Untersuchungen von Blaschke et al. (2009), welche die maximale Plasmakonzentrationen von 5,39 mg/0,5 h nach Gabe von Moxifloxacin beschreiben. Die Ergebnisse entsprechen ebenfalls den Plasmaspiegeln von gesunden Probanden, bzw. Patienten ohne wesentliche Nierenfunktionseinschränkung.

Der Verlauf der Serumspiegel zeigt eine rasche Anflutung von Moxifloxacin, woraus sich ein rascher Wirkungseintritt ergibt. Nach einem initial etwas beschleunigten Abfall wird dieser verlangsamt. Im weiteren Verlauf der intravenösen Phase wird ein stabiler Talspiegel nach ca. 24 h erreicht. Die Talspiegel der intravenösen Gabe unterschieden sich nicht wesentlich von denen der oralen Gabe, lediglich die Spitzenkonzentrationen waren bei oraler Gabe, wie auch erwartet, resorptionsabhängig erniedrigt. In einer kontrollierten randomisierten Studie bei Gesunden konnten Stass und Kubitza (1999) eine ca. 31% niedrigere Spitzenkonzentration von Moxifloxacin unter oraler Gabe gegenüber einer intravenösen Applikation feststellen.

Dieses Ergebnis konnte in dieser Arbeit bestätigt werden. Aus den in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass ein stabiler Wirkspiegel sowohl bei intravenöser als auch bei oraler Gabe über 24 h erhalten bleibt. Dieses Ergebnis bestätigen die von Stass et al. (2007b) erhobenen Befunde bei Dialysepatienten unter oraler Moxifloxacinbehandlung, die aufzeigt, dass es zu keiner substanziellen Elimination von Moxifloxacin unter Dialysebehandlung kommt. In einer weiteren Untersuchung (Stass et al. 2007a) wurde ermittelt, dass durch Hämodialyse ca. 9% der Substanz unverändert entfernt wird.

Die AUC innerhalb eines Dosisintervalles stieg im gleichen Zeitraum von 53 mg/h/L auf 69 mg/h/L. Der Anstieg der Spitzenkonzentration und der AUC nach Mehrfachgabe sind aufgrund der HWZ von ca. 14 h und einem Dosisintervall von 12 h als *carry over effect* zu interpretieren, d.h. bei Mehrfachgabe wird schon vor Erreichen der HWZ eine weitere Dosis verabreicht und dadurch kommt es zur Beeinflussung des Ergebnisses.

Der Vergleich der Serumspiegelkurven für Patienten mit akuter bzw. chronischer Niereninsuffizienz zeigte keine Unterschiede im Verlauf. Der AUC-Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle betrug (48,8 / 67,1) für akute Niereninsuffizienz gegenüber (48,6 / 56,5) für chronische Niereninsuffizienz und ist damit ausgeglichen.

Unter oraler Gabe von Moxifloxacin an den Tagen 4-7 betrug die Spitzenkonzentration (C_{max}) 3,7 mg/L mit einem Anstieg auf 4,1 mg/L mit Talspiegeln von 1,8 mg/L. Der Zeitpunkt (t_{max}) bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration betrug 3-5 h bei einer Halbwertszeit von ca. 16 h. Die AUC innerhalb eines Dosisintervalls war bei 60 mg/h/L.

Diese Resultate zeigen, wie erwartet, dass unter oraler Gabe der Substanz die Spitzenkonzentrationen geringer sind, der Zeitpunkt bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration bis maximal 2-3-mal verlängert wird und damit auch eine Verlängerung der Halbwertszeit verbunden ist.

Per definitionem ist die Bioverfügbarkeit eines intravenös verabreichten Stoffes 100%. Aus den ermittelten AUC-Daten lässt sich somit eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 85% nach Mehrfachgabe für die gesamte Zeit abschätzen. Ab Tag 4

ist keine Kumulation der Substanz zu beobachten. Nach oraler Gabe wird Moxifloxacin gut aufgenommen, d.h. die Bioverfügbarkeit ist auch unter oraler Gabe gut.

Es konnte keine wesentliche Beeinflussung der Pharmakokinetik durch ein dialysepflichtiges akutes oder chronisches Nierenversagen festgestellt werden. Damit werden die Untersuchungen von Stass und Kubitza von 1999 und Stass et al. (2002) bestätigt, die in Untersuchungen zur Pharmakokinetik zeigten, dass eine Nierenfunktionsstörung keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Moxifloxacin hat und eine Akkumulation der Substanz bei niereninsuffizienten Patienten unwahrscheinlich ist. Weitere Studien bestätigen, dass die Daten von Nierengesunden mit denen von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen bis hin zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz (Stass et al. 2007a) vergleichbar sind, d.h. es kommt zu keiner Anhäufung der Substanz oder der Metaboliten. Dies wird auch durch andere Untersucher bestätigt, die unterschiedliche Nierenersatzverfahren durchführten. So untersuchten Czock et al. (2006) Patienten mit akutem Nierenversagen, die mit EDD, Fuhrmann et al. (2004) Intensivpatienten, die mit CVVH und Blaschke et al. (2009) kritisch Kranke mit Niereninsuffizienz und Pneumonie, die mit Hämodialyse behandelt wurden. Die jeweiligen Untersuchungen bestätigen u. a., dass eine Dosisanpassung bei dialysepflichtigen Patienten nicht erforderlich ist.

Bei einer Untersuchung von schwerkranken Patienten, die sich einer PHVHF unterzogen, fanden Zhang et al. (2013) eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Erregermasse bzw. eine Abhängigkeit der Resistenz der Erreger bei Problemkeimen. Bei den üblichen Erregern war eine Standarddosis Moxifloxacin ausreichend. Die Plasmaspitzenpiegel waren auch unter PHVHF nicht verändert. Diese Ergebnisse wurden sowohl durch Kontou et al. (2013) als auch Yoshida et al. (2011) bei Nierengesunden mit CAP oder pulmonalen Infektionen bestätigt. Insgesamt kann festgehalten werden, dass eine große Übereinstimmung der pharmakokinetischen Daten zwischen Nierengesunden und Patienten existiert, die sich einer intensivierten Dialysebehandlung unterzogen haben. Es besteht auch eine große Übereinstimmung mit den pharmakokinetischen Ergebnissen dieser Arbeit. Die Pharmakokinetik von Moxifloxacin bei Studienteilnehmern ergab eine geschätzte orale Bioverfügbarkeit von 85%, die nur geringfügig niedriger war als bei Nierengesunden. Die maximalen Plasmakonzentrationen, die Fläche-unter-der-Kurve und die Halbwertszeit waren während der Dialyse moderat höher im Vergleich zu den Werten, die in der Literatur

für Nierengesunde beschrieben werden. Eine spürbare Kumulation wurde nicht beobachtet. Der Vergleich mit gesunden Probanden zeigt, dass bei den Dialysepatienten die maximalen Plasmakonzentrationen und AUC etwas höher und die Eliminationshalbwertszeiten im Mittel etwas länger waren. Dies ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass in einigen Fällen Extremwerte beobachtet wurden. Eine erhöhte Variabilität der Serumkonzentrationen von Moxifloxacin zeigte sich auch bei der Behandlung von chirurgischen Intensivpatienten (Kees et al. 2013).

Die in der aktuellen Arbeit aufgetreten einzelnen Extremwerte lassen sich zum einen durch mögliche Änderungen der Dialysemodalitäten erklären. Zum anderen wird bei kritisch Kranken die Clearance eines Medikamentes von vielen Faktoren beeinflusst, z.B. durch Erhöhung oder Änderung des Verteilungsvolumens oder Änderung der Halbwertszeit. Im Protokoll war vorgesehen, dass zwei Stunden nach Applikation von Moxifloxacin die Dialyse durchgeführt wurde. Einzelfälle mit sehr hoher AUC (24 h) von 80-100 mg*h/L und Halbwertszeiten von 25 bis zu 50 Stunden oder in einem Fall praktisch ohne Abfall der Konzentrationen lassen vermuten, dass die Dialyse nicht immer effizient durchgeführt wurde. Wenn man annimmt, dass die extrem hohen Werte beobachtet wurden, weil keine Dialyse an dem Tag durchgeführt wurde, dann lässt sich folgern, dass sich während der Dialyse maximale Serumkonzentrationen, AUC und Halbwertszeit moderat erhöhen und sich die Clearance entsprechend vermindert gegenüber Patienten mit normaler Nierenfunktion. Dies passt zum Wissen über die Pharmakokinetik von Moxifloxacin, das nur in untergeordnetem Maß renal ausgeschieden wird, sondern vorrangig biliär nach Glucuronidierung eliminiert wird.

Die medikamentöse Therapie muss stets wirksam und sicher sein. Bedeutend ist hier die Pharmakokinetik eines Medikamentes, aus der die Bioverfügbarkeit, die Dosierung und das Applikationsintervall bestimmt werden können. Besteht zusätzlich zur Grunderkrankung der Funktionsverlust eines Organs, kann dies zu einer Beeinflussung der Behandlungsstrategie und Therapie führen. Das Nierenersatzverfahren ist ein häufig angewandtes Verfahren sowohl bei terminaler Niereninsuffizienz als auch bei Patienten mit ANV im Rahmen schwerer Erkrankungen wie Infektionen, Sepsis, toxischen Schädigungen, kardialer Dekompensation und Multiorganversagen. Medikamente können abhängig vom Molekulargewicht und der Proteinbindungskapazität durch die Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden, woraus sich eine Unterdosierung ergeben kann. Medikamente mit niedriger Plasma-

proteinbindung werden durch Dialyse entfernt. Beim Gesunden beträgt die renale Clearance von Moxifloxacin ca. 3 l/h, ca. 20% der Substanz wird unverändert ausgeschieden, die Proteinbindung beträgt ca. 45% und die Halbwertszeit ca. 12 h. Moxifloxacin wird beim Gesunden glomerulär filtriert und tubulär reabsorbiert. Beim Dialysepflichtigen wird die Substanz jedoch nur filtriert, eine Reabsorption kann z.B. bei Anurie nicht stattfinden, so dass hieraus auch erklärt werden kann, dass es zu keiner Akkumulation kommt, zumal der Haupteliminationsweg hepatisch durch Glucuronidierung, bzw. durch die *faeces* stattfindet.

Die pharmakokinetischen Untersuchungen in dieser Arbeit konnten zeigen, dass Moxifloxacin auch bei Patienten mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz zu einem raschen Anstieg der Spitzenkonzentration bei intravenöser Therapie führt, dass ein stabiler, konstanter Wirkspiegel erhalten bleibt, die Halbwertszeiten eine gewisse Abhängigkeit von der Applikationsart zeigen und eine wesentliche Kumulation beim Dialysepatienten nicht stattfindet. Eine Substanzentfernung durch die Dialysemembran ist nicht wesentlich, so dass eine Unterdosierung nicht zu erwarten ist.

Zusammenfassend konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Moxifloxacin bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz eine effektive und sichere Therapie in der Behandlung der CAP darstellt und dass aufgrund der pharmakokinetischen Resultate eine Dosisreduktion bei Patienten mit akutem und chronischen Nierenversagen sowohl bei intravenöser als auch bei oraler Therapie nicht erforderlich ist.

8 Zusammenfassung

Dialysepflichtige Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine ambulant erworbene Pneumonie. Aufgrund der Niereninsuffizienz und der daraus resultierenden geänderten Metabolisierung von Medikamenten und dem Vorliegen von Komorbiditäten ist es von großer Bedeutung, eine geeignete medikamentöse Therapie zu finden, die sicher und effektiv in der Behandlung ist. In der durchgeführten Untersuchung wurden die Wirksamkeit, Verträglichkeit und die Pharmakokinetik von Moxifloxacin bei dialysepflichtigen Patienten geprüft, die eine ambulant erworbene oder eine innerhalb von 5 Tagen nach stationärer Aufnahme aufgetretene Pneumonie erworben hatten. Die Pharmakokinetik sollte prüfen, ob eine Dosisanpassung oder eine Änderung des Dosisintervalls bei dialysepflichtigen Patienten erforderlich ist. Es wurden in der Studie 21 Patienten untersucht, die nach dem Studienprotokoll behandelt wurden. Zwölf der Patienten hatten eine terminale Niereninsuffizienz, bei neun bestand ein akutes Nierenversagen. 81% der Patienten erreichten eine komplette Remission. Die mikrobiologischen Erreger waren sowohl grampositive als auch gramnegative Keime. Die mittels HPLC erhobenen pharmakokinetischen Daten zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Daten von Nierengesunden und Dialysepatienten. Die Spitzenkonzentrationen von Moxifloxacin waren mit 5 mg/L bei Dialysepatienten im Bereich der Maximalspiegel von Nierengesunden. Dasselbe gilt für die Talspiegel nach 24 h, die sich zwischen 1,3 - 1,5 mg/L bewegten. Eine deutliche Kumulation von Moxifloxacin wurde nicht beobachtet. Die Pharmakokinetik bei den Studienteilnehmern ergab eine geschätzte orale Bioverfügbarkeit von 85 %, die nur geringfügig niedriger war als bei Nierengesunden. Die maximalen Plasmakonzentrationen, die *area under the curve* und die Halbwertszeiten waren während der Dialyse moderat höher im Vergleich zu Werten von Nierengesunden. Die klinische und mikrobiologische Wirksamkeit war gut. Aus der Studie kann abgeleitet werden, dass eine Behandlung mit Moxifloxacin bei niereninsuffizienten Patienten eine wirksame und sichere Therapieoption darstellt und eine Dosisänderung oder Anpassung des Dosierungsintervalls nicht erforderlich ist.

9 Anhang

9.1 Demographische Daten der Patienten

Pat.	Alter	Dia	Komorbidität
1	81	CNI, dialysepfl., sept. Schock	3-KHK, IDDM, COPD, Z.n. Schlaganfall
2	81	ANV (prärenal, diabet. NP)	IDDM, MI III°, AA, Z.n. cerebralem Krampfanfall
3	72	CNI, dialysepfl., (Zystennieren)	Sepsis, Art. HTN, Z.n. TVT
4	54	CNI, dialysepfl., fam Zystennieren	AoSt, Art HTN, Asthma bronchiale, Z.n. Tx Versagen
5	70	ANV (postrenal)	IDDM, Art. HTN, BPH
6	78	CNI, dialysepfl., diabet. NP	IDDM, KHK, pAVK, Z.n. cerebralen Krampfanfällen
7	71	ANV post op nach THG-OP	KHK, ACVB-OP, IDDM
8	87	ANV (med. tox., chron NI)	KHK, AKE, Z.n. ACVB-OP, pAVK, Apoplex, Hyperurikämie
9	59	ANV prärenal	IDDM Art HTN
10	78	ANV (chron NI, diabet. NP)	IDDM, pAVK, TAA, Z.n. Apoplex
11	79	CNI, dialysepfl., diabet. NP	IDDM, COPD, Art HTN, 1-KHK, Jodmangelstruma, Nikotinabusus
12	85	ANV	COPD, TI, MI, BAA; Exitus letalis bei kardialer Dekompensation bei Rechtsherzversagen wegen Tumor-embolie; met. Adeno CA des Magens
13	66	ANV (Sepsis, Pneumonie) bei CNI (diab. NP)	IDDM, Art. HTN, COPD, Leberinsuffizienz, Hypothyreose, Z.n. Nikotinabusus; Leukozytoplastische Vaskulitis mit IgA
14	83	CNI, dialysepfl. bei Zystennieren	3-GE-KHK, Z.n. ACVB-OP, Z.n. HI, interm. VHF, Art. HTN, PHP, Rosazea
15	70	CNI, dialysepfl., unkl. Ätiologie	LE, 3-GE-KHK, Z.n. ACVB-OP, pAVK, Z.n. Carotis TEA li, Art. HTN, HLP, RSB
16	74	ANV (praerenal)	AV-Block III, passagerer SM, 3-GE-KHK, Z.n. ACVB-OP, NIDDM, COPD, CLL
17	80	CNI, dialysepfl. bei IgA-Nephropathie	1-GE-KHK, AV-Block II, SM, interm. VHF, Art. HTN, COPD, Leberzirrhose, Sicca-Syndrom
18	73	CNI, dialysepfl., diabet. NP	IDDM, KHK, Z.n. ACVB-OP, Art. HTN, pAVK, Z.n. US-Amp. bds, BPN, Depression
19	81	CNI, dialysepfl., diabet. NP	Art. HTN, HI Nyha III, IDDM, SM-Träger, Z.n. TIA, vasc. Demenz
20	79	CNI, dialysepfl., diabet. NP	IDDM, Art.HTN, Z.n. Apoplex, BAA, Prostata- Ca, Osteoporose
21	63	CNI, dialysepfl. unklarer Ätiologie	Art. HTN, Z.n. VHF, AI I, MI I; PI II, PSA-Erhöhung

9.2 Serumkonzentrationen (mg/L) von Moxifloxacin (Quelldaten)

Nr.	Tag 1, i.v.					
	0h	1,5h	2h	3h	5h	13h
1	0,00	5,39	5,46	4,13	3,47	2,00
2	0,00	4,32	4,14	4,05	3,36	2,32
3	0,00	4,77	4,68	4,86	4,45	1,74
4	0,00	4,62	3,89	3,43	2,37	1,95
5	0,00	5,50	5,73	3,92	3,44	
6	0,00	11,58	5,08	3,17	2,99	1,66
7	0,00	3,92	3,52	2,87	2,24	
8	0,00	4,70	3,95	4,10	3,00	1,28
9	0,00	6,27	5,37	4,86	4,57	
10	0,00	5,75	4,90	4,43	3,87	1,98
11	0,00	3,36	3,19	2,95	2,89	1,21
12	0,00	4,22	4,13	3,50	3,25	2,89
13	0,00	4,26	3,50	3,25	2,46	1,51
14	0,00	3,43	3,06	2,81	2,63	2,08
15	0,00	10,18	4,93	3,12	2,39	1,70
16	0,00	3,96	3,78	3,62	3,03	1,89
17	0,00	3,36	3,13	2,80	3,13	2,51
18	0,00	4,94	2,95	2,64	2,30	1,51
19	0,00	4,31	4,40	3,93	3,40	2,28
20	0,00	4,04	3,56	3,31	3,04	2,00
21	0,00	2,73	2,57	2,35	2,22	2,03
n	21	21	21	21	21	18
MW	0,00	5,03	4,09	3,53	3,07	1,92
SD	0,00	2,14	0,91	0,71	0,67	0,42
RSD		42	22	20	22	22
Med	0,00	4,32	3,95	3,43	3,03	1,96
Min	0,00	2,73	2,57	2,35	2,22	1,21
Max	0,00	11,58	5,73	4,86	4,57	2,89

Nr.	Tag 2, i.v.					
	24/0h	1,5h	3h	4h	5h	13h
1	1,66	6,79		4,89	3,59	2,56
2	1,62	6,41	6,42	5,50	4,06	1,06
3	1,52	6,23	5,12	4,03	2,65	2,45
4	1,78	5,35	5,30	5,21	4,75	1,73
5	1,58	4,82	10,69	4,73		
6	1,39	5,22	7,72	4,27	3,83	2,39
7	1,00	3,98	4,42	3,78	3,37	
8	0,51	5,03	4,55	4,03	2,84	2,25
9	1,81	4,85	4,80	4,24	3,83	2,52
10	1,13	4,35	3,63	3,70	3,26	1,97
11	1,13	7,30	4,12	3,75	3,50	2,38
12	2,56	4,13	4,76	3,41	3,77	2,82
13	0,90	5,07	4,63	4,06	3,35	2,19
14	1,56	8,47	4,91	4,65	4,31	3,68
15	0,70		4,60	3,39	2,96	2,03
16	0,61	5,25	4,26	3,99	3,26	1,85
17	0,99	5,22	4,28	3,89	3,45	2,29
18	0,62	4,73	3,84	3,33	2,88	1,98
19	0,82	5,25	5,12	4,97	4,27	3,21
20	1,19	5,37	4,96	4,28	3,87	2,79
21	1,45	4,34	4,12	3,80	3,94	3,08
n	21	20	20	21	20	19
MW	1,26	5,41	5,11	4,18	3,59	2,38
SD	0,50	1,12	1,60	0,60	0,54	0,59
RSD	40	21	31	14	15	25
Med	1,19	5,22	4,69	4,03	3,55	2,38
Min	0,51	3,98	3,63	3,33	2,65	1,06
Max	2,56	8,47	10,69	5,50	4,75	3,68

Nr.	Tag 3, i.v.					
	24/0h	1,5h	3h	4h	5h	13h
1	1,38	8,73	4,45	4,81	4,56	2,62
2	0,17	5,67	4,96	4,69	3,85	1,64
3	1,76	5,95	5,64	5,18	5,27	4,00
4	1,45	5,27	5,25	4,61	4,47	2,96
5	1,94	8,78	7,22	6,33	5,63	
6	1,26		5,35	5,08	4,00	
7	1,15	5,69	4,82	3,34	3,87	2,63
8	1,26	5,36	5,44	4,61	4,58	1,67
9	1,56		4,64	4,02	3,75	2,98
10	1,04	3,06	3,69	3,72	3,48	
11	1,97	4,59	4,78	4,18	3,67	2,64
12	2,42	4,47	4,38	4,26	4,16	2,76
13	1,14	5,26	4,59	4,13	3,30	1,62
14	2,77	5,77	5,16	5,50	5,29	4,44
15	1,25	5,36	4,75	4,12	3,73	2,31
16	1,12	4,57	4,82	4,35	3,21	1,71
17	0,95	5,79	4,61	4,01	3,49	2,27
18	1,13	4,65	4,14	3,75	3,37	2,51
19	2,08	6,78	6,62	6,17	5,60	4,07
20	0,93	6,42	4,66	4,15	3,78	2,60
21	1,52	4,90	4,50	4,15	4,06	3,05
n	21	19	21	21	21	18
MW	1,44	5,63	4,97	4,53	4,15	2,69
SD	0,57	1,37	0,79	0,77	0,75	0,83
RSD	40	24	16	17	18	31
Med	1,26	5,36	4,78	4,26	3,87	2,63
Min	0,17	3,06	3,69	3,34	3,21	1,62
Max	2,77	8,78	7,22	6,33	5,63	4,44

Nr.	Tag3/Tag 4, p.o.						
	24/0h	0,5h	1h	2h	4h	12h	24h
1	1,06						
2	0,51						
3	2,74						
4	1,64						
5	1,84						
6	1,64						
7	1,55						
8	0,52						
9	2,15						
10	0,97						
11	1,68						
12	1,69						
13	1,28	1,31	1,46	1,89	2,95	3,09	2,02
14	2,17						
15	1,64		3,71	3,66	3,01	2,09	1,16
16	0,71	2,85	2,97	3,85	3,43	3,17	
17	1,84	1,82	1,74	2,22	3,54	2,65	2,01
18	1,01	0,99	1,05	2,32	3,16	2,51	1,83
19	1,31	3,50	3,89	4,11	4,48	3,65	2,76
20	1,45	2,77	3,87	4,85	4,31	3,10	1,91
21	2,25	2,31	2,42	2,72	3,08	1,98	1,08
n	21	7	8	8	8	8	7
n	21	7	8	8	8	8	7
MW	1,51	2,22	2,64	3,20	3,49	2,78	1,82
SD	0,58	0,90	1,14	1,06	0,59	0,57	0,57
RSD	38	41	43	33	17	21	31
Med	1,64	2,31	2,69	3,19	3,30	2,87	1,91
Min	0,51	0,99	1,05	1,89	2,95	1,98	1,08
Max	2,74	3,50	3,89	4,85	4,48	3,65	2,76

Nr.	Tag 7, p.o.						
	0h	0,5h	1h	2h	4h	12h	24h
1							
2	0,79	3,05	4,16	5,10	5,10		1,14
3	1,64	1,52	1,87	2,23	3,78		1,57
4	1,05	1,10	1,03	0,98	0,97	1,55	1,27
5							
6							
7	2,31	3,70	3,90	4,44	4,44	3,93	3,33
8	0,41	0,41	2,82	2,22	1,56	1,07	0,63
9							
10	0,86	1,39	1,41	1,90	2,90	1,75	1,68
11	1,25	2,36	4,97	4,18	3,07	2,05	1,17
12							
13	2,02	2,03	3,10	2,96	2,97	1,68	0,89
14	4,61	5,01	8,72	5,67	4,06	3,95	3,82
15	0,42	3,00	3,47	3,03	2,95	1,80	0,92
16	0,86			4,26		2,15	1,01
17	2,01	2,22	2,26	3,09	4,01	3,61	3,13
18							
19							
20	0,35	0,42	0,94	4,28	3,93	2,90	1,90
21	2,84	3,56	3,69	4,29	5,25	3,72	2,32
n	14	13	13	14	13	12	14
n	14	13	13	14	13	12	14
MW	1,53	2,29	3,26	3,47	3,46	2,51	1,77
SD	1,17	1,36	2,06	1,34	1,24	1,05	1,01
RSD	77	59	63	39	36	42	57
Med	1,15	2,22	3,10	3,64	3,78	2,10	1,42
Min	0,35	0,41	0,94	0,98	0,97	1,07	0,63
Max	4,61	5,01	8,72	5,67	5,25	3,95	3,82

9.3 Auswertung der pharmakokinetischen Parameter von Moxifloxacin C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ und AUC^1

Pat	Tag 1				Tag 2				Tag 3			
	C_{max}	t_{max}	$t_{1/2}$	AUC_t	C_{max}	t_{max}	$t_{1/2}$	AUC_t	C_{max}	t_{max}	$t_{1/2}$	AUC_t
1	5,46	2,0	16,0	61,2	6,79	1,5	12,3	69,9	8,73	1,5	9,4	73,8
2	4,32	1,5	16,4	61,2	6,42	2,0	4,2	52,0	5,67	1,5	6,6	54,2
3	4,86	3,0	12,9	62,7	6,23	1,5	31,7	63,4	5,95	1,5	20,1	98,7
4	4,62	1,5	48,1	52,8	5,35	1,5	11,6	66,6	5,27	1,5	13,1	76,7
5	5,73	2,0	16,4	66,8	10,69	2,0	16,3	45,0	8,78	1,5	11,8	101,7
6	11,58	1,5	16,8	58,5	7,72	2,0	11,9	67,2	5,35	2,0	13,6	74,5
7	3,92	1,5	16,3	43,8	4,42	2,0	12,2	60,0	5,69	1,5	14,4	67,2
8	4,70	1,5	7,4	43,8	5,03	1,5	13,9	57,3	5,44	2,0	6,1	58,9
9	6,27	1,5	14,5	82,8	4,85	1,5	14,5	67,8	4,64	2,0	23,5	73,5
10	5,75	1,5	10,8	60,4	4,35	1,5	11,5	54,2	3,72	3,0	10,3	57,9
11	3,36	1,5	14,8	42,3	7,30	1,5	23,4	67,7	4,78	2,0	16,8	68,6
12	4,22	1,5	49,0	70,3	4,76	2,0	30,5	73,6	4,47	1,5	15,3	72,3
13	4,26	1,5	13,2	43,4	5,07	1,5	12,2	59,2	5,26	1,5	14,4	54,6
14	3,43	1,5	24,9	51,4	8,47	1,5	28,9	91,9	5,77	1,5	15,7	100,5
15	10,18	1,5	10,3	50,5	4,60	2,0	14,8	53,7	5,36	1,5	15,5	65,6
16	3,96	1,5	8,3	48,7	5,25	1,5	11,6	54,9	4,82	2,0	8,3	51,7
17	3,36	1,5	11,2	54,9	5,22	1,5	10,4	59,2	5,79	1,5	18,8	65,1
18	4,94	1,5	10,2	40,4	4,73	1,5	13,7	52,4	4,65	1,5	11,3	60,5
19	4,40	2,0	9,4	56,7	5,25	1,5	17,3	80,4	6,78	1,5	9,5	96,5

20	4,04	1,5	14,1	52,4	5,37	1,5	9,7	67,4	6,42	1,5	13,9	68,5
21	2,73	1,5	31,1	46,5	4,34	1,5	15,4	71,5	4,90	1,5	23,0	77,3
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
MW	5,05	1,6	17,7	54,8	5,82	1,6	15,6	63,6	5,63	1,7	13,9	72,3
SD	2,14	0,4	11,6	10,6	1,61	0,2	7,1	10,8	1,24	0,4	4,8	15,4
RSD	42	22	65	19	28	14	46	17	22	22	35	21
Median	4,40	1,5	14,5	52,8	5,25	1,5	13,7	63,4	5,36	1,5	13,9	68,6
Min	2,73	1,5	7,4	40,4	4,34	1,5	4,2	45,0	3,72	1,5	6,1	51,7
Max	11,58	3,0	49,0	82,8	10,69	2,0	31,7	91,9	8,78	3,0	23,5	101,7

*1 Abk.: C_{max} = maximale Serumkonzentration; T_{max} = Zeitpunkt von C_{max}; t_{1/2} = Serumhalbwertszeit; AUC_t = Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeitkurve (AUC) bis zum letzten Messzeitpunkt, hier: innerhalb des Dosisintervalls von 24 h.

Pat	Tag 4				Tag 7			
	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	AUC _t	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	AUC _t
1								
2					5,10	5,0	9,3	78,8
3					3,78	5,0	15,0	62,1
4					1,55	13,0	56,7	30,7
5								
6								
7					4,44	3,0	45,9	92,9
8					2,82	2,0	14,5	27,6
9								
10					2,90	5,0	25,4	46,3
11					4,97	2,0	13,7	54,5

12								
13					3,10	2,0	11,0	46,0
14					8,72	2,0	215,6	102,4
15	3,71	2,0	13,1	54,0	3,47	2,0	11,8	47,3
16	3,85	3,0	10,1	63,4	4,26	3,0	10,1	32,4
17	3,54	5,0	23,5	61,7	4,01	5,0	53,4	81,6
18	3,16	5,0	24,2	55,8				
19	4,48	5,0	27,2	85,8				
20	4,85	3,0	15,8	75,5	4,28	3,0	18,0	65,5
21	3,08	5,0	14,4	50,0	5,25	5,0	16,1	89,2
n	7	7	7	7	14	14	14	14
MW	3,81	4,0	18,4	63,7	4,19	4,1	36,9	61,2
SD	0,65	1,3	6,5	12,7	1,65	2,9	54,0	24,5
RSD	17	32	36	20	40	71	146	40
Median	3,71	5,0	15,8	61,7	4,13	3,0	15,6	58,3
Min	3,08	2,0	10,1	50,0	1,55	2,0	9,3	27,6
Max	4,85	5,0	27,2	85,8	8,72	13,0	215,6	102,4

*1 Abk.: Cmax = maximale Serumkonzentration; Tmax = Zeitpunkt von Cmax; t1/2 = Serumhalbwertszeit; AUCt = Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeitkurve (AUC) bis zum letzten Messzeitpunkt, hier: innerhalb des Dosisintervalls von 24 h.

9.4 Einzelfallbetrachtung

9.4.1 Patient 1

Patient 1 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation a.e. auf dem Boden einer diabetischen Nephropathie. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 5 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine 3-Gefäß-KHK mit Z.n. Myokardrevaskularisation, einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus (IDDM), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sowie eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

Der Patient litt an Fieber mit Temperaturen $> 38,5^{\circ}\text{C}$, hatte eine Leukozytose von $15,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ und einen Pneumonie-verdächtigen Auskultationsbefund von feinblasigen Rasselgeräuschen rechts basal. Das CRP betrug initial 205,3 mg/l. Zusätzlich wurde radiologisch ein pneumonisches Infiltrat im rechten Unterlappen der Lunge gesehen. Bei dem Patienten wurde kein mikrobiologisches Material gewonnen.

Klinischer Verlauf: Der Patient verstarb an Tag 4 nach Studieneinschluss im Rahmen eines septischen Schocks. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Das Geschehen wurde als Therapieversagen eingestuft und als SUE an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in Köln und an die Bayer Vital GmbH Medizin/Arzneimittelsicherheit in Leverkusen übermittelt.

Charakteristika Patient 1

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	diabetische Nephropathie
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacin Spiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	5
CRP initial	205,3
CRP Tag 7	entfällt
Fieber	ja
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrat re. Unterlappen
Erregernachweis	kein Material
Klinischer Verlauf	Tod Tag 4
Remission	nein
Komorbiditäten (Auswahl):	

Arterieller Hypertonus	ja
KHK	ja
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	ja
COPD	ja

9.4.2 Patient 2

Patient 2 hatte ein akutes Nierenversagen AKIN III nach der Klassifikation des Acute Kidney Injury Networks. Ätiologisch war das akute Nierenversagen a.e. prärenal Genese. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 3 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus und ein chronisches Vorhofflimmern. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen $>38,5^{\circ}\text{C}$, es bestand eine Leukozytose von $16,8 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Patient klagte über Dyspnoe und hatte produktiven Husten. Der Auskultationsbefund war Pneumonieverdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen rechts basal. Das CRP betrug initial 129,9 mg/l. Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat rechts basal gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang kein Erregernachweis in der Blutkultur.

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 3. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 war radiologisch kein Infiltrat mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 2

Niereninsuffizienz	akut, AKIN III
Genese	prärenal
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacin Spiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	3
CRP initial	129,9
CRP Tag 7	24,4
Fieber	ja / Ende Tag 3
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate rechts basal
Erregernachweis	nein
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	

Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	ja
COPD	nein

9.4.3 Patient 3

Patient 3 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation. Grund der Niereninsuffizienz waren Nierenzysten beidseits. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 3 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine vaskuläre Enzephalopathie, einen *upside-down*-Magen sowie Adipositas.

Der Patient litt an Fieber mit Temperaturen > 38,5°C, hatte eine Leukozytose von $13,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ und einen Pneumonie-verdächtigen Auskultationsbefund von feinblasigen Rasselgeräuschen beidseits basal. Das CRP betrug initial 348,7 mg/l. Zusätzlich wurde radiologisch eine ausgeprägte pulmonale Stauung mit Stauungsinfiltraten beidseits gesehen. Im Blutserum war nach 3-tägigem Bebrüten der Nachweis von *Escherichia coli* gelungen.

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 4. Tag der Studienmedikation nicht mehr. Radiologisch wurde eine deutliche Auflockerung der pneumonischen Infiltrate gesehen. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 3

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	Zystennieren
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacin Spiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	3
CRP initial	348,6
CRP Tag 7	127,5
Fieber	Ja / Ende Tag 4
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Stauungsinfiltrate beidseits.
Erregernachweis	E.coli
Klinischer Verlauf	Entlassung

Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	nein
COPD	nein

9.4.4 Patient 4

Patient 4 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation. Grund der Niereninsuffizienz waren familiäre Nierenzysten beidseits. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 1 Punkt. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine mittelgradige Aortenstenose und ein Asthma bronchiale.

Der Patient litt an Fieber mit Temperaturen $> 38,5^{\circ}\text{C}$, die Leukozyten waren mit $7,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Normbereich. Der Patient litt unter Tachy- und Dyspnoe. Der Auskultationsbefund war Pneumonieverdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen im linken Oberlappen. Das CRP betrug initial 79,1 mg/l. Zusätzlich wurde radiologisch ein pulmonales Infiltrat im linken Oberlappen und ein fragliches Infiltrat rechts basal gesehen. Bei dem Patienten wurde kein mikrobiologisches Material gewonnen.

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 2. Tag der Studienmedikation nicht mehr. Radiologisch war kein Infiltrat mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 4

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	Zystennieren
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacin Spiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	1
CRP initial	79,1
CRP Tag 7	41,5
Fieber	ja / Ende Tag 2
Leukozytose	nein
Transaminasenerhöhung	nein

Röntgenthorax	Infiltrat linker Oberlappen
Erregernachweis	kein Material
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	nein
COPD	nein

9.4.5 Patient 5

Patient 5 hatte ein akutes Nierenversagen AKIN III nach der Klassifikation des Acute Kidney Injury Networks. Ätiologisch war das akute Nierenversagen postrenaler Genese. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 1 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus und eine diabetische Nephropathie. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen $>38,5^{\circ}\text{C}$, es bestand eine Leukozytose von $14,3 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Patient klagte über Dyspnoe und hatte Schüttelfrost. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen rechts basal. Das CRP betrug initial 19,1 mg/l. Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat rechts basal gesehen. Bei dem Patienten wurde kein mikrobiologisches Material gewonnen.

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 1. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 war radiologisch kein Infiltrat mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Tabelle 11: Charakteristika Patient 5

Niereninsuffizienz	akut, AKIN III
Genese	postrenal
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacin Spiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	1
CRP initial	19,1
CRP Tag 7	4,7
Fieber	ja / Ende Tag 1
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein

Röntgenthorax	Infiltrate rechts basal
Erregernachweis	kein Material
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	ja
COPD	nein

9.4.6 Patient 6

Patient 6 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation. Grund der Niereninsuffizienz ist a.e. eine diabetische Nephropathie. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 2 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine KHK mit Zustand nach Myokardrevaskularisation, einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus, eine pAVK sowie eine cerebravaskuläre Insuffizienz und Hypothyreose. Bei dem Patienten bestanden seit etwa einem Jahr rezidivierend Pneumonien im Lingulabereich.

Der Patient litt an Fieber mit Temperaturen $> 38,5^{\circ}\text{C}$, die Leukozyten waren mit $7,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Normbereich. Der Patient war dyspnoisch und litt unter produktivem Husten. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen im linken Unterlappen. Das CRP betrug initial 121,1 mg/l. Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat im linken Unterlappen gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang der Nachweis eines Enterococcus faecalis-Erregers (Sputum).

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 2. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 war in der CT-Untersuchung kein Infiltrat mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hautefloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 6

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	diabetische Nephropathie
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacinspiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	2
CRP initial	106,2

CRP Tag 7	21,1
Fieber	ja / Ende Tag 2
Leukozytose	nein
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrat linker Unterlappen
Erregernachweis	E. faecalis (Sputum)
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	ja
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	ja
COPD	nein

9.4.7 Patient 7

Patient 7 hatte ein akutes Nierenversagen AKIN III nach der Klassifikation des Acute Kidney Injury Networks. Ätiologisch war das akute Nierenversagen a.e. prärenal Genese. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlußzeitpunkt 3 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine KHK mit Zustand nach Myokardrevaskularisation und ein intermittierendes Vorhofflimmern. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen $>38,5^{\circ}\text{C}$, es bestand eine Leukozytose von $16,8 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Patient klagte über Dyspnoe und hatte produktiven Husten. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen ubiquitär über allen Lungenabschnitten. Das CRP betrug initial 26,7 mg/l. Radiologisch wurden Stauungsinfiltrate beidseits gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang der Nachweis einer Enterococcus species (Sputum).

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 4. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 waren radiologisch keine Infiltrate mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 7

Niereninsuffizienz	akut, AKIN III
Genese	prärenal
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacin Spiegel	siehe Graphik

CRB-65-Score	3
CRP initial	26,7
CRP Tag 7	51.,
Fieber	ja / Ende Tag 4
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Stauungsinfiltrate beidseits
Erregernachweis	Enterococcus species (Sputum)
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	ja
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	nein
COPD	nein

9.4.8 Patient 8

Patient 8 hatte ein akutes Nierenversagen AKIN III nach der Klassifikation des Acute Kidney Injury Networks. Ätiologisch war das akute Nierenversagen a.e. prärenal Genese. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 3 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine KHK, eine pAVK und einem Zustand nach linksseitigem Apoplex sowie eine Demenz. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen > 38,5°C, es bestand eine Leukozytose von $17,1 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Patient klagte über Dyspnoe und war tachypnoisch. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen rechts basal. Das CRP betrug initial 119,2 mg/l. Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat rechts basal gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang der Nachweis eines Enterobacter species-Erregers (Sputum).

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Der Patient wurde unter der Studienmedikation nicht fieberfrei, die Antibiose am Tag 4 um Piperacillin-/Tazobactam erweitert. In der Kontrolle Tag 7 waren radiologisch unverändert ein Infiltrat nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als Therapieversagen bewertet.

Charakteristika Patient 8

Niereninsuffizienz	akut, AKIN III
Genese	prärenal
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacinspiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	3
CRP initial	119,2
CRP Tag 7	162,8
Fieber	ja / Erweiterung Antibiose Tag 5
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate rechts basal
Erregernachweis	Enterobacter species (Sputum)
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	nein
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	ja
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	nein
COPD	nein

9.4.9 Patient 9

Patient 9 hatte ein akutes Nierenversagen AKIN III nach der Klassifikation des Acute Kidney Injury Networks. Ätiologisch war das akute Nierenversagen a.e. prärenal Genese. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 1 Punkt. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus und einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen $>38,5^{\circ}\text{C}$, es bestand eine Leukozytose von $20,3 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Patient klagte über Dyspnoe und hatte produktiven Husten. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen rechts basal. Das CRP betrug initial 85.5 mg/l. Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat im linken Oberlappen gesehen. Bei dem Patienten wurde kein mikrobiologisches Material gewonnen.

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 6. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 war radiologisch kein Infiltrat mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 9

Niereninsuffizienz	akut, AKIN III
Genese	prärenal
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacinspiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	1
CRP initial	85,5
CRP Tag 7	28,7
Fieber	ja / Ende Tag 6
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate linker Oberlappen
Erregernachweis	kein Material
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	ja
COPD	nein

9.4.10 Patient 10

Patient 10 hatte ein akutes Nierenversagen AKIN III nach der Klassifikation des Acute Kidney Injury Networks. Ätiologisch war das akute Nierenversagen a.e. prärenal. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 4 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus, eine pAVK den Zustand nach einem Apoplex und ein chronisches Vorhofflimmern. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen $>38,5^{\circ}\text{C}$, die Leukozyten waren mit $9,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Normbereich. Der Patient klagte über Dyspnoe und hatte produktiven Husten. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen im rechten Unterlappen. Das CRP betrug initial 17,9 mg/l. Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat rechts basal gesehen. Bei dem Patienten wurde kein mikrobiologisches Material gewonnen.

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte letztlich in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Der Patient fieberte an Tag 5 bei steigenden Infektparametern auf, so dass die Antibiose auf Piperacillin/Tazobactam und Clarithromycin umgestellt wurde. In der Kontrolle Tag 7 war immer noch radiologisch ein Infiltrat rechts basal nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hautefflores-

zenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als Therapieversagen bewertet.

Charakteristika Patient 10

Niereninsuffizienz	akut, AKIN III
Genese	prärenal
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacinspiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	4
CRP initial	17,9
CRP Tag 7	38,4
Fieber	ja / Auffiebertag 5
Leukozytose	nein
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate rechts basal
Erregernachweis	kein Material
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	nein
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	nein
COPD	nein

9.4.11 Patient 11

Patient 11 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation. Grund der Niereninsuffizienz ist a.e. eine diabetische Nephropathie. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 2 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine KHK mit Zustand nach Myokardrevaskularisation, einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus, eine COPD sowie ein Jodmangelstruma. Der Patient hatte kein Fieber, es bestand aber eine Leukozytose von $13,7 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Patient klagte über Dyspnoe und hatte Schüttelfrost. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen beidseits basal. Das CRP betrug initial 71,6 mg/l. Radiologisch wurden pneumonische Infiltrate beidseits basal gesehen. Bei dem Patienten wurde kein mikrobiologisches Material gewonnen.

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. In der Kontrolle Tag 7 waren radiologisch keine Infiltrate mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 11

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	diabetische Nephropathie
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacin Spiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	2
CRP initial	71,6
CRP Tag 7	20,8
Fieber	nein
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate beidseits basal
Erregernachweis	kein Material
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	ja
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	ja
COPD	nein

9.4.12 Patient 12

Patient 12 hatte ein akutes Nierenversagen AKIN III nach der Klassifikation des Acute Kidney Injury Networks. Ätiologisch war das akute Nierenversagen a.e. prärenal Genese. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 5 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine hochgradige Trikuspidalinsuffizienz mit pulmonalarterieller Hypertonie, ein pulmonal metastasiertes Magen-Ca sowie eine akute nekrotisierende Pankreatitis. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen $>38,5^{\circ}\text{C}$, es bestand eine Leukozytose von $11,0 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Patient klagte über Dyspnoe und hatte produktiven Husten. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen rechts basal. Das CRP betrug initial 30,4 mg/l. Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat rechts basal gesehen. Bei dem Patienten wurde kein mikrobiologisches Material gewonnen.

Klinischer Verlauf: Der Patient verstarb an Tag 3 der Studie. In einer nachträglich durchgeführten Obduktion ergab sich der Befund einer ausgeprägten Lungenarterienembolie mit konsekutivem Rechtsherzversagen bei bisher nicht diagnostiziertem Adeno-Ca des Magens a.e. tumorinduziert. Fieber bestand seit dem 2. Tag der Studienmedikation nicht mehr. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als Therapieversagen bewertet.

Charakteristika Patient 12

Niereninsuffizienz	akut, AKIN III
Genese	prärenal
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacin Spiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	5
CRP initial	30,4
CRP Tag 7	26,9 (Tag 3)
Fieber	ja / Ende Tag 2
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate rechts basal
Erregernachweis	kein Material
Klinischer Verlauf	Tod Tag 3
Remission	nein
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	ja
IDDM	nein
COPD	ja

9.4.13 Patient 13

Patient 13 hatte ein akutes Nierenversagen AKIN III nach der Klassifikation des Acute Kidney Injury Networks. Ätiologisch war das akute Nierenversagen a.e. prärenal Genese. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 4 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine Herzinsuffizienz NYHA III einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus und eine Leberzirrhose. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen $>38,5^{\circ}\text{C}$, die Leukozyten waren mit $3,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Normbereich. Der Patient klagte über Dyspnoe, Schüttelfrost und hatte produktiven Husten. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen rechts basal.

Das CRP betrug initial 94,5 mg/l. Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat rechts basal gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang der Nachweis eines Escherichia coli-Erregers (Sputum).

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebesserem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 6. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 waren radiologisch kein Infiltrat mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 13

Niereninsuffizienz	akut, AKIN III
Genese	prärenal
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacinspiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	4
CRP initial	94,5
CRP Tag 7	172,5
Fieber	ja / Ende Tag 6
Leukozytose	nein
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate rechts basal
Erregernachweis	Escherichia coli (Sputum)
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	ja
IDDM	ja
COPD	nein

9.4.14 Patient 14

Patient 14 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation. Grund der Niereninsuffizienz sind Zystennieren. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 2 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine KHK mit Zustand nach Myokardrevaskularisation, chronisches Vorhofflimmern und Zustand nach Dickdarmdivertikel-Op. Der Patient hatte kein Fieber, es bestand keine Leukozytose. Der Patient klagte über Dyspnoe und produktiven grünlichen Auswurf. Der Auskultationsbefund war Pneumonieverdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen im linken Mittelfeld. Das CRP betrug initial 8.0 mg/l.

Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat im linken Mittelfeld gesehen. Bei dem Patienten wurde kein mikrobiologisches Material gewonnen.

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. In der Kontrolle Tag 7 war radiologisch ein Status idem zu verzeichnen. Die sonstige Klinik war aber als deutlich gebessert zu beschreiben. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 14

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	Zystennieren
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacin Spiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	2
CRP initial	8,0
CRP Tag 3	3,5
Fieber	nein
Leukozytose	nein
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate linker Mittellappen
Erregernachweis	kein Material
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	ja
Herzinsuffizienz	ja
IDDM	nein
COPD	nein

9.4.15 Patient 15

Patient 15 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation. Grund der Niereninsuffizienz ist nicht bekannt. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 3 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine KHK mit Z.n. Myokardrevaskularisation, eine pAVK, Z.n. Lungenarterienembolie, Z.n. Carotis-TEA und eine Hyperlipidämie. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen > 38,5°C, es bestand keine Leukozytose. Der Patient klagte über Dyspnoe und war tachypnoisch. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen ubiquitär. Das CRP betrug initial 29,2 mg/l.

Radiologisch wurden pneumonische Infiltrate beidseits gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang kein mikrobieller Erregernachweis in der Blutkultur.

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 4. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 waren radiologisch keine Infiltrate mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 15

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	unbekannt
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacin Spiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	3
CRP initial	29,2
CRP Tag 7	20,8
Fieber	ja/ Ende Tag 4
Leukozytose	nein
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate beidseits ubiquitär
Erregernachweis	negativ
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	nein
COPD	nein

9.4.16 Patient 16

Patient 16 hatte ein akutes Nierenversagen AKIN III nach der Klassifikation des Acute Kidney Injury Networks. Ätiologisch war das akute Nierenversagen a.e. prärenal Genese. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 3 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine KHK mit Zustand nach Myokardrevaskularisation, einen nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus und eine Herzinsuffizienz NYHA III. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen >38,5°C, es bestand eine Leukozytose von $14,7 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Patient klagte über Dyspnoe, war tachypnoisch und hatte produktiven Husten. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit

feinblasigen Rasselgeräuschen im linken Oberlappen. Das CRP betrug initial 21,4 mg/l. Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat im linken Oberlappen gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang der Nachweis vereinzelter Stäbchen und Kokken (Sputum).

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 2. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 war radiologisch kein Infiltrat mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 16

Niereninsuffizienz	akut, AKIN III
Genese	prärenal
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacinspiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	3
CRP initial	21,4
CRP Tag 7	41,0
Fieber	ja / Ende Tag 2
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrat linker Oberlappen
Erregernachweis	vereinzelt Stäbchen und Kokken
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	ja
Herzinsuffizienz	ja
IDDM	Nein, (NIDDM)
COPD	nein

9.4.17 Patient 17

Patient 17 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation. Grund der Niereninsuffizienz ist eine IgA-Nephropathie. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 2 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine KHK, ein chronisches Vorhofflimmern sowie eine Leberzirrhose. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen >38,5°C. Eine Leukozytose bestand nicht. Der Patient klagte über Dyspnoe und war tachypnoisch. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen

Rasselgeräuschen rechts basal. Das CRP betrug initial 6,7 mg/l. Radiologisch wurde ein pneumonisches Infiltrat rechts basal gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang der Erregernachweis von *Enterobacter cloacae*, *Serratia liquifaciens*, *Staph. aureus* und Hefen (Sputum).

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 3. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 war radiologisch kein Infiltrat mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 17

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	IgA- Nephropathie
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacinspiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	2
CRP initial	6,7
CRP Tag 7	4,7
Fieber	ja / Ende Tag 3
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate rechts basal
Erregernachweis	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia liquifaciens</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Hefen
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	ja
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	nein
COPD	ja

9.4.18 Patient 18

Patient 18 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation. Grund der Niereninsuffizienz ist a.e. eine diabetische Nephropathie. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 2 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine KHK mit Zustand nach Myokardrevaskularisation, einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus und eine pAVK. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen > 38,5° C, zudem bestand eine Leukozytose von $11,4 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Patient war tachypnoisch. Der Auskultationsbefund

war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen beidseits basal. Das CRP betrug initial 24,8 mg/l. Radiologisch wurden pneumonische Infiltrate beidseits basal gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang der Nachweis eines Staphylococcus aureus-Erregers (Sputum).

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 4. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 war radiologisch eine Auflockerung der Infiltrate nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 18

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	diabetische Nephropathie
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacinspiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	2
CRP initial	24,8
CRP Tag 7	16,5
Fieber	ja / Ende Tag 4
Leukozytose	ja
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate beidseits basal
Erregernachweis	Staphylococcus aureus
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	ja
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	ja
COPD	nein

9.4.19 Patient 19

Patient 19 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation. Grund der Niereninsuffizienz ist a.e. eine diabetische Nephropathie. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 3 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, eine Herzinsuffizienz NYHA IIH, einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus und eine latente Hyperthyreose. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen >38,5°C, die Leukozyten

waren mit $7,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Normbereich. Der Patient war verwirrt, klagte über Dyspnoe und hatte produktiven Husten. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen links basal. Das CRP betrug initial 13,9 mg/l. Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat links basal gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang kein Erregernachweis im Serum.

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 2. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 waren radiologisch keine Infiltrate mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 19

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	diabetische Nephropathie
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacinspiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	3
CRP initial	13,9
CRP Tag 7	7,4
Fieber	ja / Ende Tag 2
Leukozytose	nein
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate links basal
Erregernachweis	negativ Blutkultur
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	ja
IDDM	ja
COPD	nein

9.4.20 Patient 20

Patient 20 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation. Grund der Niereninsuffizienz ist a.e. eine diabetische Nephropathie. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 2 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus, einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus und einem Zustand nach Apoplex. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen $>38,5^\circ\text{C}$, die Leukozyten waren mit $9,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ im

Normbereich. Der Patient klagte über Dyspnoe und Schüttelfrost. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen links. Das CRP betrug initial 23,3 mg/l. Radiologisch wurde ein pulmonales Infiltrat im linken Mittellappen gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang kein Erregernachweis in der Blutkultur.

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 1. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 waren radiologisch keine Infiltrate mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 20

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	diabetische Nephropathie
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacinspiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	2
CRP initial	23,3
CRP Tag 7	5,9
Fieber	ja / Ende Tag 1
Leukozytose	nein
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate linker Mittellappen
Erregernachweis	nein
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	ja
COPD	nein

9.4.21 Patient 21

Patient 21 hatte eine terminale Niereninsuffizienz im Stadium V nach der Klassifikation der National Kidney Foundation. Der Grund der Niereninsuffizienz ist unbekannt. Der initiale CRB-65-Score betrug zum Einschlusszeitpunkt 4 Punkte. An Komorbiditäten hatte der Patient einen arteriellen Hypertonus und ein intermittierendes Vorhofflimmern. Der Patient hatte Fieber mit Temperaturen >38,5°C, die Leukozyten waren mit $4,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ im Normbereich. Der Patient klagte über ausgeprägte Dyspnoe,

war tachypnoisch und hatte produktiven Husten. Der Auskultationsbefund war Pneumonie-verdächtig mit feinblasigen Rasselgeräuschen ubiquitär über allen Lungenabschnitten. Das CRP betrug initial 6,1 mg/l. Radiologisch wurden ein beginnendes pulmonales Infiltrat beidseits gesehen. Nach 3-tägigem Bebrüten gelang kein Erregernachweis (Blutkultur und Sputum).

Klinischer Verlauf: Der Patient konnte in gebesserem Zustand nach Hause entlassen werden. Fieber bestand seit dem 4. Tag der Studienmedikation nicht mehr. In der Kontrolle Tag 7 waren radiologisch keine Infiltrate mehr nachweisbar. Transaminasenerhöhungen oder Hauteffloreszenzen wurden in diesem Zeitraum nicht beobachtet. Der Verlauf wurde als komplette Remission bewertet.

Charakteristika Patient 21

Niereninsuffizienz	terminal, Stadium V
Genese	unbekannt
Dialyse	ja
Studienmedikation	nach Schema
Moxifloxacinspiegel	siehe Graphik
CRB-65-Score	4
CRP initial	6,1
CRP Tag 7	16,8
Fieber	ja / Ende Tag 4
Leukozytose	nein
Transaminasenerhöhung	nein
Röntgenthorax	Infiltrate beidseits
Erregernachweis	negativ (Serum, Sputum)
Klinischer Verlauf	Entlassung
Remission	ja
Komorbiditäten (Auswahl):	
Arterieller Hypertonus	ja
KHK	nein
Herzinsuffizienz	nein
IDDM	nein
COPD	nein

9.4.22 Patientenbetrachtung Zusammenfassung

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Niereninsuffizienz	t SV	ak A	t SV	t SV	ak A	t SV	ak A	ak A	ak A	ak A	t SV
Genese	dN	prä	ZN	ZN	prä	dN	prä	prä	prä	post	dN
Dialyse	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j
Studienmedikation	nS	nS	nS	nS	nS	nS	nS	nS	nS	nS	nS
Moxifloxacin-spiegel	sG	sG	sG	sG	sG	sG	sG	sG	sG	sG	sG
CBR-65 Score	5	3	3	1	1	2	3	3	1	4	2
CRP initial	205.3	129.9	348.6	79.1	19.1	106.2	26.7	119.2	85.5	17.9	71.6
CRP Tag 7 (3)	entf.	24.4	127.5	41.5	4,7	21,1	51.6	162.8	28.7	38.4	20.8
Fieber	j	j/ET3	j/ET4	j/ET2	j/ET1	j/ET2	j/ET4	j/	j/ET6	j/	n
Therapieumstellung								EA T4		EA T5	
Leukozytose	j	j	j	n	j	n	j	j	j	n	j
Transaminasenerhöhung	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Röntgenthorax	l r UL	l r b	SI bs	l l OL	l r b	l l UL	SI bs	l r b	l l OL	l r b	l bs b
Erregernachweis	kM	neg	E.coli	kM	kM	En	En	E	kM	kM	kM
Klinischer Verlauf	TT 4	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.
Remission	n	j	j	j	j	j	j	n	j	n	j
Komobiditäten (Auswahl):											
Arterieller Hypertonus	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j
KHK	j	n	n	n	n	j	j	j	n	j	j
Herzinsuffizienz	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
IDDM	j	j	n	n	j	j	n	n	j	n	j
COPD	j	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n

1* Enterobacter cloacae, Serratia liquifaciens, Staphylococcus aureus, Hefen

A = AKIN III	E. Coli = Escheria coli	OL = Oberlappen	UL = Unterlappen
a = aureus		post = postrenal	v = vereinzelt
ak = akut	ET = Ende Tag	prä = prärenal	ZN = Zystennieren
b = basal	l = Infiltrat	r = rechts	
bs = beidseits	IgAN = IgA-Nephropatie	S = Stäbchen	
dN = diabetische Nephropathie	J = Ja	sG = siehe Grafik	
E = Enterobacter	K = Kokken	SI = Stauungsinfiltrat	
En = Enterokokkus	kM = kein Material	St= Staphylokokkus	
EA = Erweiterung Antibiose	l = links	SV = Stadium V	
Entl. = Entlassung	ML = Mittellappen	t = terminal	
entf = entfällt	n = nein	TT = Tod Tag	
	neg = negativ	u = unbekannt	
	NS = nach Schema	ub = ubiquitär	

Patienten	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Nieren- insuffizienz	ak A	ak A	t SV	t SV	ak A	t SV	t SV	t SV	t SV	t SV
Genese	prä	prä	ZN	u	prä	IgAN	dN	dN	dN	u
Dialyse	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j
Studien medikation	nS	nS	nS	nS	nS	nS	nS	nS	nS	nS
Moxifloxacin- spiegel	sG	sG	sG	sG	sG	sG	sG	sG	sG	sG
CBR-65 Score	5	4	2	3	3	2	2	3	2	4
CRP initial	30.4	94.5	8.0	29.2	21.4	6.7	24.8	13.9	23.3	6.1
CRP Tag 7 (3)	(26.9)	172. 5	(3.5)	20.8	41.0	4.7	16.5	7.4	5.9	16.8
Fieber	j/ET2	j/ET6	n	j/ET4	j/ET2	j/ET3	j/ET4	j/ET2	j/ET1	j/ET4
Therapie- umstellung										
Leukozytose	j	n	n	n	j	j	j	n	n	n
Transaminasen- erhöhung	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Röntgenthorax	l r b	l r b	l l ML	l bs ub	l l OL	l r b	l bs b	l l ba	l l ML	l bs
Erregernachweis	kM	E.coli	kM	neg	v S K	1*	St a	neg	neg	neg
Klinischer Verlauf	TT 3	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.	Entl.
Remission	n	j	j	j	j	j	j	j	j	j
Komobiditäten (Auswahl):										
Arterieller Hypertonus	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j
KHK	n	n	j	n	j	j	j	n	n	n
Herzinsuffizienz	j	j	j	n	j	n	n	j	n	n
IDDM	n	j	n	n	j	n	j	j	j	n
COPD	j	n	n	n	n	j	n	n	n	n

1* Enterobacter cloacae, Serratia liquifaciens, Staphylococcus aureus, Hefen

Legende:

A = AKIN III	E. Coli = Escheria coli	OL = Oberlappen	UL = Unterlappen
a = aureus		post = postrenal	v = vereinzelt
ak = akut	ET = Ende Tag	prä = prärenal	ZN = Zystennieren
b = basal	l = Infiltrat	r = rechts	
bs = beidseits	IgAN = IgA-Nephropatie	S = Stäbchen	
dN = diabetische Nephropathie	J = Ja	sG = siehe Grafik	
E = Enterobacter	K = Kokken	SI = Stauungsinfiltrat	
En = Enterokokkus	kM = kein Material	St= Staphylokokkus	
EA = Erweiterung Antibiose	l = links	SV = Stadium V	
Entl. = Entlassung	ML = Mittellappen	t = terminal	
entf = entfällt	n = nein	TT = Tod Tag	
	neg = negativ	u = unbekannt	
	NS = nach Schema	ub = ubiquitär	

10 Literaturverzeichnis

- Agbabiaki TB, Savovic J, Ernst E (2008): Methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Drug Safety* 31, 21-37
- Akram A, Singanayagan A, Choudhury G, Mandal P, Chalmers D, Hill A (2010): Incidence and Prognostic Implications of Acute Kidney injury on Admission in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Cest* 138, 825-832
- Aktories K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer, 200
- Allewelt M, Steinhoff D, Rahlwes M, Vogel-Hartmann H, Höffken G, Schaberg , Lode H (1997): Wandel im Erregerspektrum ambulant erworbener Pneumonien (1982-1992). *Dtsch Med Wochenschr* 122, 1027-1032
- American Thoracic Society (1996): Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment, initial therapy and prevention: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 153, 1711-1725
- Anderson ME, Mazur A, Yang T, Roden DM (2001): Potassium current antagonist properties and proarrhythmic consequences of quinolone antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 296, 806-810
- Andriole VT (2005): The Quinolones: Past, Present, and Future. *Clin Infect Dis* 41, 113-119 58
- Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, Restrepo MI, Heyder A, Choudhri SH (2006): Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of Moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 42, 73-81
- Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Sanchez F, Mensa J, Gonzales J, Niedermann MS, Torres A (2002): Community-acquired pneumonia caused by Gram-negative bacteria: Incidence and risk and prognosis. *Arch Intern Med* 162, 1849-1858
- Ball P (2003): Adverse drug reaction: implications for the development of fluorquinolones. *J Antimicrob Chemother* 51, 21-27
- Ball P, Stahlmann R, Kubin R, Choudhri S, Owens R (2004): Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: cumulative data from clinical trials and postmarketing studies. *Clin Ther* 26, 940-950
- Barenbrock M, Schäfer RM (2004): Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration. In: Hörl W, Wanner C (Hrsg.), *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag, 37 - 49
- Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttrop N, Welte T (2000): CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 260, 93-101
- Binder L, Niedmann D, Binder C, Blaschke S, Streit F, Laurenzano S, Fischer M, Oellerich M (2004): A Simple and Rapid HPLC Method for the Determination of Moxifloxacin. Oasis, The Online Abstract submission System
- Blaschke S, Bohling P, Binder L, Müller GA (2009): Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Moxifloxacin bei kritisch kranken Patienten mit Niereninsuffizienz und Pneumonie, *Infection. Journal of Infectious Disease* 37, 15
- Blondeau JM, Felmingham D (1999): In vitro and in vivo activity of moxifloxacin against community respiratory tracts pathogens. *Clin Drug Invest* 18, 57-78
- Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, Jimenez J, de la Torre MV, Sirvent JM, Almirall J, Doblaz A, Badia JR, Garcia F, Mendia A, Jorda R, Bobillo F, Valles J, Broch MJ, Carrasco N, Herranz MA, Rello J (2005): Community-acquired pneumonia intensive care units (CAPUCI) study investigators. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: Impact of adherence to infectious diseases society of America guidelines on survival. *Clinical Infectious Diseases* 41, 1709-1716
- Brighty KE, Gootz TD (2000): Chemistry and mechanism of action of the quinolones antibacterials. In: *The quinolones; Third Edition*. Academic Press, San Diego
- British Thoracic Society (2001): BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 56, 90004:1iv-64

- Burkardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB (1997): Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Inf Dis* 25, 1196-1204
- Champoux JJ (2001): DNA topoisomerases: structure, function and mechanism. *Annu Rev Biochem* 70, 369-413
- Chatzikyrkou C, Hamwi I, Clajus C, Bewcker J, Hafer C, Kielstein JT (2010): Biopsy proven acute interstitial nephritis after treatment with moxifloxacin. *BMC Nephrol* 23, 11-19
- Correa JC, Badaro R, Bumroongkit C, Mera J, Dolmann A, Juárez Martínez L, Mayrinck L, Tamez R, Yang (2003): Randomized, open-label, parallel-group, multicenter study of the efficacy and tolerability of IV gatifloxacin with the option for oral stepdown gatifloxacin versus IV ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral stepdown clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Ther* 25, 1453-1468
- Craig WA, Andes DR: Pharmacodynamics of quinolone antimicrobial agents. American Society of Microbiology Press, Washington D.C. 2003
- Czock D, Hüsige-Linde C, Langhoff A, Schöpke T, Hafer T, de Groot K, Swoboda S, Kuse E, Haller H, Fliser D, Keller F, Kielstein JT (2006): Pharmacokinetics of Moxifloxacin and Levofloxacin in Intensive Care Unit Patients Who Have Acute Renal Failure and Undergo Extended Daily Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 1, 1263-1268
- Domagala JM (1994): Structure-activity and structure-side effect relationships for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrob Chemother* 33, 685-706
- Domagala JM, Hanna LD, Heifetz CL, Hutt MP, Mitch TF, Sanchez JP, Solomon M (1986): New structure-activity relationships of the quinolone antibacterials using the target enzyme. The development and application of a DNA gyrase assay. *J med Chem* 29, 394-404
- Dong H, Kumar M, Zhang Y, Gyulkhandanyan A, Xiang YY, Perella BYJ, Hyder A, Zhang N, Wheeler M, Lu WY, Wang Q (2006): Gammaaminobutyric acid up- and downregulates insulin secretion from beta cells in concert with changes in glucose concentration. *Diabetologia* 49, 697-705
- Drlica K, Hooper DC: Mechanism of quinolone action. Quinolone antimicrobial agents. American society of Microbiology (ASM) Press, Washington D.C. 2003
- Dudley MN: Pharmacokinetics of fluorquinolones. Quinolone antimicrobial agents. American society of Microbiology (ASM) Press, Washington D.C. 2003
- El Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J (2001): Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 645-651
- Emerman CL, Dawson N, Speroff T, Siciliano C, Efron D, Rashad F, Shaw Z, Bellon E (1991): Comparison of physician judgement and decision aids for ordering chest radiographs for pneumonia in outpatients. *Ann Emerg Med* 20, 1215-1219
- Emmerson AM, Jones AM (2003): The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother* 51, 13-20
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Annual Report 2008
- European Commission (2008): Verzeichnis der Bezeichnungen, Darreichungsform(en), Stärke(n), Arte(n), der Anwendung des (der) Arzneimittel(s), des (der) Inhaber(s) der Genehmigung für das Inverkehrbringen in die Mitgliedstaaten. ec.europa.eu/health/ocuments/community-register/2008/2008-071446252/ANX_46252_de.pdf
- European Study on Community-acquired pneumonia (ESOCAP) Committee (1998): Guidelines for the management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Resp J* 11, 986-991
- Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martínez J, Arancibia F, Niederman M, Torres A (1998): Severe community-acquired pneumonia: Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 158, 1102-1108
- Ewig S, Kleinfeld T, Bauer TT, Schäfer H, Göke N (1999): Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Resp J* 14, 370-375
- Fachinformation Avalox. Bayer Vital GmbH, Leverkusen 2009

- Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ (1991): Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 115, 428-436
- Ferrero L, Cameron B, Manse B, Lagneaux D, Crouzet J, Famechon A, Blanche F (1994): Cloning and primary structure of *Staphylococcus aureus* DNA Topoisomerase IV: a primary target of fluoroquinolones. *Mol Microbiol* 13, 641-653
- File TM, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, Kojak C, Rubin A (1997): 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* 41, 1965-1972
- Finch R, Schurmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, Izquierdo JL, Nikolaidis P, Ogundare F, Raz R, Zuck P, Hoeffken G (2002): Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 46, 1746-1754
- Fine MJ, Hanusa BH, Lave JR, Singer DE, Stone RA, Weissfeld LA, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN (1995): Comparison of a disease-specific and a generic severity of illness measure for patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 10, 359-368
- Fine MJ, Stone R, Singer D, Coley Ch, Marrie T, Lave J, Hough L, Obrosky S, Schulz R, Ricci E, Rogers J, Kapoor W (1999): Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 159, 970-980
- Frank E, Liu J, Kinasewitz G, Moran GJ, Oross MP, Olson WH, Reichl V, Freitag S, Bahal N, Wiesinger BA, Tennenberg A, Kahn JB (2002): A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 24, 1292-1308
- Frei U, Schober-Halstenberg: Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland. Quasi Niere, Berlin 2007
- Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, Ahmed S, Thalhammer F (2004): Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration. *JAC* 54, 780-784
- Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Camus C, Hoff J, Bassen R, Arvieu C, Heurtin C, Thomas R (2002): Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 28, 686-691
- Gavelli G, Zompatori M (1997): Thoracic complications in uremic patients and in patients undergoing dialytic treatment: state of the art. *Eur Radiol* 7, 708-717
- Gellert M, O'Dea MH, Mizuuchi K, Nash H (1976): DANA gyrase: an enzyme that introduces superhelical turns into DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 73, 3872-3876
- Gleason PP (2002): The emerging role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Pharmacotherapy* 22, 2S-11S
- Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ (1999): Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 159, 2562-2572
- Gonzales R, Steiner JF, Sande MA (1997): Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 278, 901-904
- Gotfried MH (2001): Epidemiology and clinically diagnosed community-acquired pneumonia in the primary care setting: results from the 1999-2000 respiratory surveillance program. *Am J Med* 111 Suppl 9a, 2S-29S
- Grohe K, Heitzer H (1987): Synthese von 1-Amino-4-chinolon-3-carbonsäuren. *Liebigs Ann Chem* 29, 871-879
- Haverkamp W, Kruesmann F, Fritsch A, van Veenhuizen D, Pierre Arvis P (2012): Update on the Cardiac Safety of Moxifloxacin. *Curr Drugs Saf* 7, 149-163

- Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS, Hissong K, Leikin J, Ornato J, Cameron J, Racht E (1990): Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Annals of Internal Medicine* 113, 664-670
- Heisig P, Wiedemann B (2001): Wirkungs- und Resistenzmechanismen der Chinolone. *Pharm Unserer Zeit* 30, 382-393
- Himmelfarb J, Hakim RM (1994): Biocompatibility and risk of infection in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 9, 138-144
- Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabeln B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H (2009): Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009. S-3 Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAP-NETZ
- Holzgrabe U (2000): Gyrasehemmstoffe im Abwind? *Pharm Ztg* 145, 11-16
- Hoshino K, Kitamura A, Morrissey I, Sato K, Kato J, Ikeda H (1994): Comparison of inhibition of *Escherichia coli* topoisomerase IV by quinolones with DNA gyrase inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 38, 2623-2627
- Houck PM, Mac Lehosse RF, Niederman MS, Lowery JK (2001): Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995, and 1997. *Chest* 119, 1420-1426
- Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN (2003): For the Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemo-ther* 52, 229–246
- Johnson AP, Sheppard CL, Harnett SJ, Birtles A, Harrison T, Brenwald N, Gill M, Walker R, Livermore D, George R (2003): Emergence of a fluoroquinolone-resistant strain of *Streptococcus pneumoniae* in England. *J Antimicrob Chemother* 52, 953–60
- Karalus N, Cursons R, Leng R, Mahood C, Rothwell R, Hancock B, Cepulis S, Wawatai M, Coleman L (1991): Community acquired pneumonia: aetiology and prognostic index evaluation. *Thorax* 46, 413-418
- Kees 2009 S. 45
- Kees MG, Schaefflein A, Haeberle HA, Kees F, Kloft C, Heining A (2013): Population pharmacokinetics and pharmacodynamic evaluation of intravenous and enteral moxifloxacin in surgical intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother* 68, 1331-1337
- Kleine M, Kohpahl M, Krentel NA, Scheibel U (2011): Arzneimittelnebenwirkungen: Methoden zur Bewertung eines Kausalzusammenhanges. *DZKF* 11-12, 72-76
- Kontou P, Manika K, Chatzika K, Pappaioannou M, Sionidou M, Pitsiou G, Kioumis I (2013): Pharmacokinetics of moxifloxacin in high-dose levofloxacin in severe lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 42, 262-7
- Kunin CM, Craig WA, Kornguth M, Monson R (1973): Influence of binding on the pharmacologic activity of antibiotics. *Ann NY Acad Sci* 226, 214-224
- Leshner GY, Froehlich EJ, Gruett MD, Bailey HJ, Brundage RP (1962): 1,8-naphthyridine derivatives: a new class of chemotherapeutic agents. *J med Pharm* 5, 1063-1065
- Lim WS, Macfarlane JT (2001): A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 18, 362-368
- Lode H, Rubinstein E: Adverse effects. Quinolone antimicrobial agents. American Society of Microbiology Press, Washington D.C. 2000
- Lopez AD, Murry CC (1998): The global burden of disease, 1990- 2020. *Nat Med* 4, 1241-1243
- Mandavia DR, Virpariya MM, Patel TK, Tripathi CB (2012): Moxifloxacin induced hypoglycemia in a non-diabetic patient. *Curr Drug Saf* 7, 183-185

- Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG (2000): A controlled trial of critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia . CAPITAL study investigators. Community-acquired pneumonia intervention trial assessing Levofloxacin. *JAMA* 283, 749-755
- Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, Garcia E, Marco MA, Torres A, Mensa J (2003): Addition of a macrolide to a betalactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 36, 389-395
- Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto J, Galusha D, Mockalis J, Weber G, Petrillo M, Houck P, Fine J (1997): Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 278, 2080-2084
- Melbye H, Dale K (1992): Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. *Acta Radiol* 33, 79–81
- Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ (1997a): Does this patient have community-acquired pneumonia. Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA*. 278, 1440-1445
- Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, Hough LJ, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ (1997b): Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 157, 1453-1459
- Michelle Y, Marrie T (1994): Interobserver Variability in the Interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. *Arch Intern Med* 154, 2729 - 2732
- Miolo G, Violo G, Vedaldi D, Dall'Aqua F, Fravolini A, Tabarrini O, Cecchetti V (2002): In vitro phototoxic properties of new 6-desfluoro-8-methylquinolones. *Toxicol in Vitro* 16, 683-693
- Molenberg G, Kenward MG: *Missing Data in Clinical Studies*. Wiley, New York 2007
- Müller PA, Amann K, Bröcker EB, Trautmann A (2012): Makulopapulöses Exanthem mit akuter Niereninsuffizienz. *Der Hautarzt* 63, 223-225
- Mufson MA, Stanek RJ (1999): Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *AmJ Med* 107, 34S-43S
- Mundy LM, Leet TL, Darst K, Schnitzler MA, Dunagan WC (2003): Early mobilization of pneumonia. *Chest* 124, 883-889
- Naber KG, Adam D (1989): Classification of Fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agent* 10, 255 - 257
- Nan W, Liqin Z, Xuequn Z, Wenjie Y, He S (2013): Improved HPLC Method for the Determination of Moxifloxacin in Application to a Pharmacokinetics Study in Patients with Infectious Diseases, *ISRN Pharmacol* 26, Article ID 462918, 7 Pages
- Neill A, Martin I, Weir R, Anderson A, Chereshsky M, Epton M, Jackson R, Schousboe M, Framton C, Hutton S, Chambers T, Town G (1996): Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 51, 1010-1016
- Niederman MS (2001): Guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Current recommendations and antibiotic selection issues. *Med Clin North Am* 85, 1493-1509
- Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G (1997): Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *Am J So Nephrol* 9, 655-663
- Prezant DJ (1990): Effect of uremia and its treatment on pulmonary function. *Lung* 168, 1-14
- Pocock SJ: *Clinical trials, a practical approach*. John Wiley & Sons, New York 1991
- Reinert RR, Rodloff AC, Halle E, Baer W, Beyreiss B, Seifert H, Wichelhaus TA, Maass M, Mehl M (2004): Antibacterial resistance of community-acquired respiratory tract pathogens recovered from patients in Germany and activity of the Ketolide Telithromycin: results from the PROTEKT surveillance study (1999-2000). *Chemotherapy* 50, 143-151
- Roberge RJ, Kaplan R, Frank P, Fore C (2000): Glyburide-ciprofloxacin interaction with resistant hypoglycaemia. *Ann Emerg Med* 36, 160-163
- Rubinstein E (2001): History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy* 47, 3-8

- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizo-rovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N (1999): A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 341, 793-800
- Saraya AM, Yokokura M, Gono T, Seino S (2004): Effects of fluoroquinolones on insulin secretion und beta-cell ATP-sensitive K⁺-channel. *Eur. J. Pharm.* 497, 111-117
- Sarnak MJ, Jaber BL (2000): Mortality due to sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 58, 1758-1764
- Sarnak MJ, Jaber BL (2001): Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest* 120, 1883-1887
- Schaumann R, Rodloff AC (2007): Activities of quinolones against obligately anaerobic bacteria. *Anti-Infect. Agents in Med. Chem* 6, 49-56
- Shad, PM (2001): Indikationen aus klinisch-mikrobiologischer Sicht: Wann sollte man Chinolone einsetzen. *Pharm. Unserer Zeit* 30, 394-398
- Singal DK, Mittal A, Prakash A (2013): Recurrent episodes of hypoglycemia induced by Moxifloxacin. *Indian J Pharmacol.* 45, 301-302
- Soman A, Honeybourne D, Jevons G, Wise R (2000): Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400mg dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *JAC* 44, 835-838
- Stahl JE, Barza M, DesJardin J, Martin R, Eckman MH (1999): Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of staying patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 159, 2576-2580
- Stahlmann R (2002): Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Lett* 127, 269-277
- Stahlmann R, Höffler D (2000): Unerwünschte Wirkungen und Risiken von Fluorchinolonen. *Deutsches Ärzteblatt* 97, A3022-A3026
- Stahlmann R, Lode H. (2010): Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging* 27, 193-209
- Strass H, Kubitzka D (1999): Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. Bayer AG, Pharma Research Center, Institute of Clinical Pharmacology, Wuppertal
- Stass H, Kubitzka D (2001): Profile of Moxifloxacin Drug Interactions. *Clin Infect Dis* 32 47-50
- Stass H, Kubitzka D, Halabit A, Delesen H (2002): Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxy-quinolone, in patients with renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 53, 232- 237
- Stass H, Bührmann S, Mitchell A, Kubitzka D, Möller JG, Kribben A, Wenzel RR, Schäfer RF (2007a). The influence of continuous venovenous haemodialysis on the pharmacokinetics of multiple oral moxifloxacin administration to patients with severe renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 64, 745-749
- Stass H, Dammer S, Kubitzka D, Möller JG, Delesen H, Schäfer R: No dose Adjustment is needed for Patients undergoing Hemodialysis (HD) receiving oral Moxifloxacin (MXF). Bayer AG, Pharma Research Center Wuppertal 2007b
- Sugino A, Peebles CL, Kruezer KN, Cozarelli NR (1977): Mechanism of action of nalidixic acid: purification of Escherichia coli nalA gene product and its relationship to DNA gyrase and a novel nicking-closing enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 74, 4767-4771
- Surana SP, Sardinas Z, Multz AS (2012): Drug-induced immune thrombocytopenia due to moxifloxacin. *Case Rep Med* 2012 published online
- Takahashi H, Hayakawa I, Hakimoto T (2003): The history of the development and changes of quinolone antibacterial agents. *Yakushigaku Zasshi* 38, 161-179
- Thiel H: Anästhesiologische Pharmakotherapie. Thieme, München 2003
- Tomita, T, Onishi, M, Sato, E, Kimura, Y, Kihira, K; gatifloxacin induces augmented insulin release and intracellular insulin depletion of pancreatic islet cells. *Biol. Pharm. Bull.* 30 (2007) 644-647

- Torres A, Muir J-F, Corris P, Kubin R, Duprat-Lomon I, Sagnier P, Höffken G (2003): Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 21, 135-143
- Torres A, Garau J, Arvis P, Charlet J, Choudhri S, Kureishi A, Le Berre MA, Lode H, Winter J, Read R (2008); Moxifloxacin Monotherapie Is Effective in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 46, 499-509
- United States Renal Data System: USRDS Annual Data Report. National Institutes of Health, Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD 1989
- Van Bambeke F, Tulkens PM (2009): Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf* 32, 359-378
- Vanholder R, Ringoir S (1993): Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease; a review. *J Am Soc Nephrol* 3, 1541-1554
- Welte T (2009): Moxifloxacin bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP). *Infection* 37, A Journal of Infectious Disease, 7-8
- Welte T, Burkhardt O (2009): 10 Years` experience with the pneumococcal quinolone moxifloxacin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 7, 645-668
- Welte T, Marre R, Suttrop N (2004): Das Kompetenznetzwerk Ambulant erworbene Pneumonie (CAPNETZ). Ein erster Zwischenbericht. *Internist* 45, 234-401
- Welte T, Petermann W, Schürmann D, Bauer T, Reimnitz P (2005): Treatment with Sequential Intravenous or oral Moxifloxacin was associated with faster clinical Improvement then was standard Therapy for Hospitalised Patientsd with Community-Acquired Pneumonia who received Initial Parenteral Therapy. Moxirapid Study Group *Clin Infect Dis* 41, 1697-1705
- www.biorama.ch/biblio/b50chem/k30niere/neph030.htm
- Yoshida K, Okimoto N, Kishimoto M, Fukano H, Hara H, Yoneyama H, Moriva O, Kawanishi M, Kimura M, Matsushima T, Niki Y (2011): Efficacy and safety of moxifloacin for community-acquired bacterial pneumonia based on pharmacokinetic analysis. *J Infect Chemother* 17, 678-685
- Young LS: Effects of quinolones on the immune system. ASM Press, Washington D.C. 2003
- Zhang L, Li L, Shi W, Liu S, Liang X, Ye Z, Wang WJ, Zhang B, Li R, Chen Y, Yu C, Zhou L, Wang X (2013): Pharmacokinetics of Moxifloxacin in critically ill patients with impaired renal function undergoing pulse high-volume haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents* 42, 244-249
- Züнкler BJ, Wos M (2003): Effects of lomefloxacin and norfloxacin on pancreatic beta-cell ATP-sensitive K⁺-channels. *Life Sci*. 73, 429-435
- Züнкler BJ, Claassen S, Wos-Managa M, Rustenbeck I, Holzgrabe U (2006): Effects of fluorquinolones on HERG channels and on pancreatic beta-cell ATP-sensitive K⁺-channels. *Toxicol*. 228, 239-248