

Neues Atemwegsantibiotikum ohne Wirklücken

Knockout für alle wichtigen Atemwegskeime

LEVERKUSEN – Die Anforderungen, die ein modernes Atemwegsantibiotikum erfüllen muss, sind hoch: Es soll alle wichtigen Erreger rasch und sicher abtöten, dabei weder Resistenzen induzieren noch den Patienten durch unerwünschte Wirkungen oder komplizierte Einnahmeverfahren belasten. Es scheint, dass das neue Antibiotikum Moxifloxacin (Avalox®) alle diese Eigenschaften in sich vereint.

Das Keimspektrum, mit dem Arzt und Patient es bei der ambulant erworbenen Pneumonie und der akut exazerbierten chronischen Bronchitis zu tun bekommen, hat sich in den letzten Jahren verändert. Zwar stellen Pneumokokken nach wie vor den Hauptanteil, doch gewinnen atypische und gramnegative Erreger zunehmend Bedeutung. Das liegt unter anderem daran, dass die Patienten immer älter und damit multimorbider werden. Denn je schlechter der gesundheitliche Ausgangszustand, desto mehr schieben sich gramnegative Problemkeime in den Vordergrund.

Moxifloxacin deckt alle relevanten Keime ab

In dieser Situation darf ein Antibiotikum keine Wirklücken aufweisen; es muss von den Pneumokokken über Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis bis hin zu selteneren Erregern alle relevanten Mikroorganismen erfassen. Ältere Wirkstoffe zeigen hier Schwächen, sagte Professor Dr. Gert Höffken, Medizinische Klinik I der Universität Dresden, auf einer Pressekonferenz von Bayer Vital. So sind Penicilline und Cephalosporine gegen atypische Keime wie Mykoplasmen und Chlamydien weitgehend unwirksam, und Makrolide decken das gramnegative Spektrum nur unzureichend ab.

Nicht so Moxifloxacin. Das belegen die klinischen Studien, in denen insgesamt rund 8000 Patienten

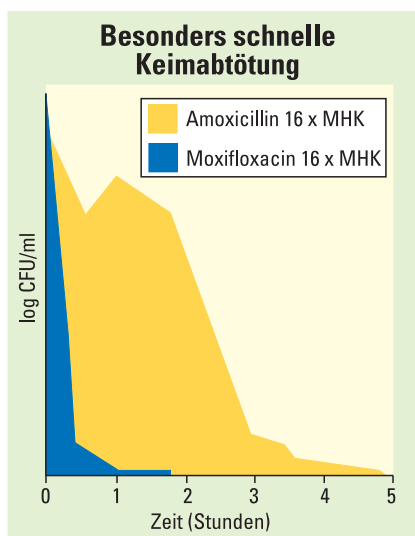


Abbildung 1: Vergleich der Abtötungskurven von Moxifloxacin und Amoxicillin bei *S. aureus* 133. CFU = colony forming units.

mit ambulant erworbener Pneumonie, akut exazerbierte chronischer Bronchitis und akuter Sinusitis behandelt wurden.

Rasche Anreicherung am Wirkort

Die Substanz erfasst die gesamte Palette der möglichen Erreger, und zwar unabhängig davon, ob die Keime bereits gegen andere Wirkstoffklassen resistent sind. Die klinischen und bakteriologischen Erfolgsraten betragen bei allen Indikationen und allen relevanten Pathogenen um und grösstenteils deutlich über 90 %.

Ein wichtiger Grund für diese hohen Eliminationsraten ist die ausgeprägte Bakterizidie von Moxifloxacin, die um so stärker ausfällt, je höher die Konzentration ist. Da sich Moxifloxacin am Ort der Infektion, nämlich in der Bronchialmukosa, den Alveolarmakrophagen und den Lungensekreten, binnen weniger Stunden anreichert, und das in deutlich höheren Konzentrationen als im Blut, ist eine rasche Wirksamkeit gewährleistet.

Günstige Resistenzdaten

Das bestätigen auch die klinischen Erfahrungen. In einer Subanalyse der Studien zur ambulanten Pneumonie zeigten die Patienten bereits am zweiten Tage unter der Standarddosierung von 400 mg Moxifloxacin eine normalisierte Atemfrequenz und Körpertemperatur. Die rasche und starke Bakterizidie (siehe Abbildungen 1 und 2) hat

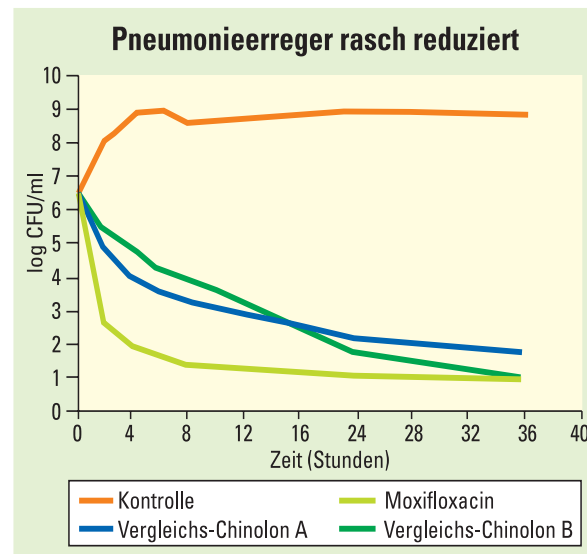


Abbildung 2: Abtötungskinetik von Moxifloxacin im Vergleich zu Levofloxacin und Sparfloxacin bei *S. pneumoniae*. nach Lister et al., 1997

aber noch einen weiteren günstigen Effekt: Abgetötete Bakterien können naturgemäss keine Resistenz mehr entwickeln.

Ausgeklügelter Mechanismus

Auch wenn die Praxis erst noch bestätigen muss, dass Moxifloxacin tatsächlich Resistenzbildung verhindert, gibt es doch bereits experimentelle Daten, die diese Annahme stützen, berichtet Professor Dr. Axel Dalhoff, Leverkusen. Selbst als man Erreger mehrere Tage lang subinhibitorischen Konzentrationen dieses Antibiotikums aussetzte, stiegen die minimalen Hemmkonzentrationen nur geringfügig an.

Die Werte waren zudem erheblich niedriger als bei vergleichend getesteten älteren Chinolonen.

Für die geringere Resistenzneigung dürfte ausser der raschen Abtötung der Keime noch eine weitere Besonderheit von Moxifloxacin verantwortlich sein. Neben der Hemmung der Gyrase hat die neue Substanz nämlich noch einen zweiten Wirkmechanismus: Sie hemmt auch die Topoisomerase. Selbst wenn ein Erreger eine Strategie entwickelt, um der Enzymblockade zu entgehen, wird er der zweiten mit höchster Wahrscheinlichkeit zum Opfer fallen.

Moxifloxacin lässt die Leber in Ruhe

Günstiges Sicherheitsprofil überzeugt

Interview mit Professor Dr. Ralf Stahlmann, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin.

Wie beurteilen Sie vor dem Hintergrund der kürzlichen Marktrücknahme von Trovafloxacin den Einfluss von Moxifloxacin auf die Leber?

Prof. Stahlmann: Eine zu 100 Prozent genaue Prognose kann man zur Zeit natürlich nicht abgeben. Aber man kann auf der Basis der vorliegenden Daten aus den tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen abschätzen, wie gross das Risiko für hepatische Nebenwirkungen bei Moxifloxacin im Vergleich zu Trovafloxacin ist. Und danach erwarte ich bei Moxifloxacin keine Probleme bezüglich der Leber. Das zeigt ein Vergleich der Experimente am Hund, wo selbst bei sehr hohen Dosierungen von Moxifloxacin keine histopathologischen Veränderungen an der Leber gefunden worden sind, anders als bei Trovafloxacin in deutlich niedrigeren Dosen. Auch die klinische Prüfung bei etwa 8000 Patienten hat nur geringfügige Transaminasenanstiege gezeigt, die nicht häufiger auftraten als mit den Vergleichspräparaten Clarithromycin oder Cefuroxim.

Transaminasenanstiege sind also häufig bei einer Antibiotikatherapie nachweisbar?



Prof. Dr. Ralf Stahlmann

deutlich grösseres hepatotoxisches Potential vorzuliegen als bei den anderen Chinolonen – einschliesslich Moxifloxacin.

Wie steht es um das Nebenwirkungsprofil von Moxifloxacin? Zum Beispiel im Hinblick auf zentralnervöse oder kardiale Einflüsse?

Prof. Stahlmann: Im Hinblick auf das Sicherheitsprofil würde ich Moxifloxacin als günstig bewerten. Die häufigsten Nebenwirkungen spielen sich im Gastrointestinaltrakt ab und sind in der Regel harmlos. Die ZNS-Wirkungen von Moxifloxacin haben sich sowohl in den präklinischen Untersuchungen als auch auf Grund der bisher vorliegenden klinischen Daten als gering erwiesen und ohne Unterschiede zu den Vergleichssubstanzen.

Auch die QT-Auswirkungen sind nur marginal. Das Potential für derartige Wirkungen ist geringer als bei Grepafloxacin oder Sparfloxacin.

Prof. Stahlmann: Man darf nicht vergessen, dass man einen Anstieg der Transaminasen ja auch im Zusammenhang mit dem infektiologischen Geschehen findet. In klinischen Prüfungen sprechen wir über adverse Ereignisse und nicht über eindeutig arzneimittelbezogene Effekte. So kann es durchaus einen Transaminasenanstieg aus anderen Gründen geben als durch die Einnahme des Arzneimittels.

Der Arzneimittelausschuss der Bundesärztekammer schreibt, dass zwischen den Fluorchinolonen Unterschiede bestehen im Hinblick auf hepatische Nebenwirkungen...

Prof. Stahlmann: Offenbar hat sich Trovafloxacin in dieser Hinsicht anders verhalten als die übrigen Chinolone. Bei den anderen Substanzen kommen Leberprobleme extrem selten vor, und auch in diesen seltenen Fällen muss man davon ausgehen, dass diese Effekte oft gar nicht substanzspezifisch sind. Bei Trovafloxacin waren Leberschäden zwar ebenfalls selten, aber trotzdem scheint hier doch ein

Unkompliziertes Einnahmeregime, kaum Interaktionen

Ob eine antibiotische Behandlung erfolgreich ist, hängt nicht zuletzt von der Mitarbeit des Patienten ab. Komplizierte Therapieregime, bei denen die Medikation zum Beispiel dreimal täglich zu den Mahlzeiten genommen werden muss, lassen die Compliance in den Keller gehen, so die Erfahrung des niedergelassenen Pneumologen Dr. Dr. Manfred Möller, Hanau.

Auch hier bietet das neue Atemwegsantibiotikum Moxifloxacin Vorteile: Die Standarddosierung bei allen Indikationen beträgt 400 mg, die nur einmal am Tag gegeben werden muss. Wann der Patient seine Tablette schluckt, ist dabei unerheblich – ob vor, nach oder zwischen den Mahlzeiten. Selbst wenn er mal eine Einnahme vergisst, sorgen die anhaltend hohen Wirkstoffspiegel in Blut und Gewebe dafür, „dass das nicht in die Katastrophe führt“, betonte Dr. Möller.

Ansonsten sind Interaktionen mit wichtigen Medikamenten nicht zu beobachten, da Moxifloxacin nicht über das Cytochrom-P450-System der Leber metabolisiert wird. Für den Pneumologen besonders wichtig: Zwischen Moxifloxacin und Theophyllin, das er oft bei akut exazerbierte chronischer Bronchitis einsetzt, gibt es keine Wechselwirkungen. Lediglich bei gleichzeitiger Antazida-Therapie ist Vorsicht geboten: Beide Präparate sollten nicht zur gleichen Zeit genommen werden, weil das die Resorption des Antibiotikums beeinträchtigen könnte.

Auch im Hinblick auf die Therapiedauer kommt das neue Fluorchinolon den Bedürfnissen der Patienten entgegen. Bei ambulant erworbener Pneumonie beträgt sie zehn, bei akuter Sinusitis sieben und bei AECB sogar nur fünf Tage. Entsprechende Packungsgrößen sind im Handel. Ein weiterer praktischer Aspekt, der Dr. Möller wichtig ist: Moxifloxacin wird dual über Leber und Niere eliminiert. Auch bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit denen es der Pneumologe in seiner Praxis oft zu tun hat, muss die Dosierung aus diesem Grund nicht angepasst werden.

Idee und Konzeption:
 Inter Medical Kommunikations-
 gesellschaft mbH
 Urs-Graf-Strasse 9, CH-4020 Basel

Verantwortlich:
 Dr. Leonie Stöhr-Woller,
 Alice Schmelz
 Redaktion: Manuela Arand
 Information: Bayer Schweiz AG
 2661 MT-CH 20/2000