

Wie gut wirken die Gyrasehemmer?

Pharmakokinetik der Chinolone

F. SÖRGEL | J. BULITTA | M. KINZIG-SCHIPPERS

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften eines Arzneistoffes bilden die Grundlage für die Anwendung am Patienten. Für die Arzneimittelgruppe der Chinolone liegen hierfür umfangreiche Untersuchungen vor [1 – 4] auch wenn noch manche Teilaspekte aufzuklären sind. Die vorliegenden Daten zu Chinolonen erlauben es, Struktur-Kinetik- sowie Struktur-Dynamik-Beziehungen basierend auf den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Substanzen aufzustellen.



Physikalisch-chemische Eigenschaften (Tab. 1)

Chinolone sind amphiphile Substanzen. Die basischen Eigenschaften des Amid-N₁-Atoms sind wegen der Substitution durch Aromaten sehr schwach ausgeprägt [1]. Während die Carboxylgruppe zur Löslichkeit im neutralen bis basischen pH-Bereich beiträgt, bilden sich am/an N-Atom(e)n der Heterocyclen nach Protonierung Hydratationszentren. Der Einfluss der Carboxylgruppe auf die Löslichkeit eines Chinolons im wässrigen Medium ist dabei geringer als der der N-Basizität des Heterocyclus, woraus eine bessere Löslichkeit der Chinolone im stark sauren Bereich resultiert.

Orale und andere Arzneiformen

Zum Erreichen einer ausreichenden Resorption von Chinolonen werden die unterschiedlichsten Salze verwendet. Überwiegend werden Chinolone als Filmtabletten eingesetzt. Unter klinisch-pharmazeutischen Gesichtspunkten sind Befunde interessant, dass bei Patienten mit Magensonde Ciprofloxacin-Tabletten zerkleinert und dann über die Sonde zugeführt werden können, ohne dass es zu einer deutlichen Verringerung der Bioverfügbarkeit kommt. Da

die Literatur zu diesem Thema jedoch nicht einheitlich ist, ist die Verabreichung von Arzneimitteln bei diesem Patientenkollektiv mit Sondenernährung vom Klinikapotheker kritisch zu hinterfragen.

Wir konnten in pharmakokinetischen Untersuchungen im Rahmen einer klinischen Studie zeigen, dass die zur Verblindung zerkleinerten und reformulierten Ciprofloxacin-Tabletten ebenso gut bioverfügbar waren wie die Original-Tabletten. In nächster Zeit wird es auch von den erfolgreichen Chinolonen wie Ciprofloxacin und Ofloxacin Generika geben; für Norfloxacin sind bereits welche im Handel.

Dosis und Dosierungsfrequenz der Chinolone

Alle heute im Handel befindlichen und tatsächlich auch klinisch eingesetzten Chinolone werden in einer Dosis von 400 – 500 mg ein- bis dreimal täglich gegeben. Lediglich das in den USA für bestimmte Indikationen noch zugelassene Trovafloxacin wird mit einer einmaligen Tagesdosis von 200 mg eingesetzt. Alle neueren Chinolone wie Gatifloxacin, Levofloxacin, Gemifloxacin und Moxifloxacin werden in der Regel einmal pro Tag verabreicht. Die älteren Chi-

nolone wie Norfloxacin, Ofloxacin und Ciprofloxacin werden bis zu dreimal täglich gegeben, die beiden letzten auch parenteral mit einer Dosis von 3 x 400 mg Ofloxacin bzw. Ciprofloxacin. Von den neueren Chinolonen soll demnächst auch parenterales Moxifloxacin in der Einmaldosis von 400 mg auf den Markt kommen. Chinolone sind immer langsam zu infundieren, da es sowohl Probleme der lokalen als auch systemischen Verträglichkeit geben kann.

Chirale Chinolone

Einige Chinolone besitzen stereogene Zentren und sind deshalb chiral. Zu diesen zählen Ofloxacin/Levofloxacin, Gatifloxacin, Clinafloxacin, Gemifloxacin und Trovafloxacin. Bei Gatifloxacin und Clinafloxacin sind die pharmakokinetischen Eigenschaften des R- und S-Enantiomers praktisch identisch. Ofloxacin ist ein Racemat, während Levofloxacin das reine (-)-S-Enantiomer von Ofloxacin ist. Es wurde entwickelt, um die besseren antimikrobiellen Eigenschaften des (-)-S-Enantiomers gegen *Streptococcus pneumoniae* zu nutzen. An dieser Stelle sei für die nachfolgende Diskussion pharmakokinetischer Eigenschaften der Chinolone schon zum Vergleich Ofloxacin/Levofloxacin gesagt, dass sich bis auf wenige Ausnahmen, z.B. die nachfolgend erwähnten Prozesse auf renaler Ebene, die pharmakokinetischen Eigenschaften des Racemates und des reinen Enantiomeres nicht unterscheiden.

Vergleicht man die neueren Daten zur Pharmakokinetik von Levofloxacin mit denen von Ofloxacin, so zeigt sich ein Trend zu niedrigerer renaler Clearance und – vielleicht als Folge davon – zu längerer Halbwertszeit von Levofloxacin gegenüber dem Racemat. Auch eine frühere Untersuchung der Pharmakokinetik der Enantiomere – nach Gabe des Racemats – zeigte die niedrigere renale Clearance des (-)-S-Ofloxacins [5].

Im Fall des Gemifloxacins wurden geringfügig höhere Plasmakonzentrationen, eine etwas verlängerte Halbwertszeit, sowie ebenfalls eine kleinere renale Ausscheidung und renale Clearance für das (-)-Enantiomer gefunden. Diese pharmakokinetischen Unterschiede dürften für Gemifloxacin keine Rolle spielen. Im Falle des Levofloxacins wurde die etwas längere Halbwertszeit auch als Grund für die Möglichkeit einer einmal täglichen Dosierung herangezogen.

Bioanalytik

Die Chinolone können wegen ihrer relativ hohen Konzentration in Körperflüssigkeiten mit HPLC-Verfahren gemessen werden. Bei der Chromatographie muss man jedoch beachten, dass die Chinolone aufgrund ihrer zwitterionischen Struktur bei *reversed-phase*-Säulenmaterial zum *Tailing* neigen. Dies kann sich nachhaltig auf die Validierbarkeit der Assays nach internationalen Kriterien auswirken.

TAB. 1 | PHYSIKALISCH-CHEMISCHE CHARAKTERISTIKA VON CHINOLONEN

Substanz	pKa ₁	pKa ₂	pl*	log D	D
Amifloxacin	6,32	7,35 [#]	6,84	NA	NA
Ciprofloxacin	6,09	8,74	7,42	-1,24	0,058
Difloxacin	6,07	7,62 [#]	6,85	0,602	4,001
Enoxacin	6,31	8,69	7,5	-1,41	0,039
Fleroxacin	5,46	8,10 [#]	6,78	-0,763	0,173
Gemifloxacin	6,5	8,9	7,7	-	0,136
Lomefloxacin	5,82	9,3	7,56	NA	NA
Moxifloxacin	6,4	9,5	7,85	-0,6	-
Nalidixinsäure	6,02	-	-	NA	3,92
Norfloxacin	6,3	8,38	7,34	-1,382	0,042
Ofloxacin	6,05	8,22 [#]	7,14	-0,499	0,318
Pefloxacin	6,3	7,6 [#]	6,95	0,199	1,538
Pipemidsäure	5,0	6,6	5,8	NA	NA
Rufloxacin	5,6	8,75 [#]	7,18	NA	0,55
Sparfloxacin	6,27	8,8	7,53	NA	0,4
Temafloxacin	5,61	8,75	7,18	NA	NA
Trovafloxacin	5,87	8,09	6,98	0,28	1,9

NA = keine Daten verfügbar;
D = Verteilungskoeffizient.
* pl = (pKa₁ + pKa₂)/2
#: N₄-methylierte Substanzen.
- = nicht anwendbar

ERHÖHUNG DER LIPOPHILIE, BEISPIELSWEISE DURCH EINE N₄-METHYLIERUNG AM PIPERAZINRING BEDINGT, BEWIRKT EINE NAHEZU VOLLSTÄNDIGE RESORPTION DES CHINOLONEN.

In unserem Institut messen wir Chinolone deshalb mit einem Fließmittel, das Ionenpaarbildner und mehrbasige Säuren enthält. Daraus resultiert eine gute Chromatographie und wegen der schärferen Peaks auch eine hohe Empfindlichkeit. Die Detektion erfolgt über UV oder Fluoreszenz. Mit letzterer kann man auch bei einfacher Proteinpräzipitation die Empfindlichkeit von Plasma-Assays bis zu 1 ng/mL erreichen. Extraktionen z.B. mit Dichlormethan sind häufig beschrieben. Kürzlich wurde auch über ein Assay auf kapillarelektrophoretischer Basis berichtet, der sich besonders bei kleinen Probenmengen bewährt haben soll – wie sie bei Mikrodialyse auftreten.

Einfluss der chemischen Struktur auf die Resorption

Gemäß den im Gastrointestinal-Trakt vorliegenden pH-Werten findet die Resorption von Chinolonen vornehmlich im Duodenum und Jejunum statt, da hier ein hinreichend großer Teil der Chinolone ungeladen vorliegt [1, 6] und so passiv, entsprechend des lipophilen Anteiles resorbiert werden kann. Eine Erhöhung der Lipophilie, beispielsweise durch eine N₄-Methylierung am Piperazinring bedingt, zieht eine nahezu vollständige Resorption mit sich (dies zeigt eine Art „homologe“ Reihe: Pefloxacin: 95 – 100 % > Enoxacin: 70 – 90 % > Ciprofloxacin: 60 – 70 % > Norfloxacin: 35 %).

Die Resorption von Enoxacin, dem „Naphthyridin-Analogon“ (N₈) des Norfloxacin, ist höher als die von Norfloxacin. Es wird diskutiert, dass auch die Substituenten am N₁ (Ciprofloxacin mit N₁-Cyclopropyl vs. Norfloxacin mit N₁-Ethyl) und die Fluorierung an Position 8 die Resorption beeinflussen [1]. Über den Einfluss des F-Atoms auf die Pharmakokinetik ist wenig bekannt geworden. Gelegentlich wurde vermutet, es verbessere die Resorption von Chinolonen, was aber nicht durch Daten belegt werden kann.

Resorption bei Nahrungsaufnahme

Der Einfluss von Nahrung auf die Resorption der Chinolone spiegelt sich vor allem in erhöhten t_{max}-Werten wider. Dieser ist besonders stark bei sehr fettreicher Nahrung ausgeprägt, die die Magenentleerungszeit am meisten beeinflusst. Ausmaß (AUC) und Geschwindigkeit (C_{max}) der Resorption werden bei einigen Chinolonen dadurch auch leicht (≤ 10 %) verringert. Wenn es die Verträglichkeit beim individuellen Patienten erlaubt, sollten Chinolone nüchtern, zumindest aber nicht mit besonders fettreicher und/oder stark milchhaltiger Nahrung eingenommen werden.

Diese Meinung entspricht zwar nicht den in den Fachinformationen veröffentlichten Vorschlägen, aus eigenen Erfahrungen mit den sogenannten „Food-Studien“ von Chinolonen ist die Bemerkung „... kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden...“ erstens nicht für alle Chinolone wissenschaftlich haltbar

und berücksichtigt vor allem nicht die erheblichen Unterschiede in der individuellen Reaktion auf diese Nahrungsmittelleffekte bezüglich der Resorption von Chinolonen.

Eine leichte Verringerung der Resorption von Moxifloxacin wurde kürzlich bei gleichzeitiger Joghurt-Gabe beschrieben. Diese Interaktionen sollten das Interesse des Offizin-Apothekers verstärkt auch auf *Lifestyle*-Substanzen und Nahrungsmittel lenken, die oft z.B. zur Erzielung einer „Wirkung“ hochdosiert eingesetzt werden.

Verteilung und Transportprozesse

Um die Besonderheiten der Verteilungs- und Transportprozesse von Chinolonen besser zu verstehen und diese auch in das Behandlungsschema einzubeziehen, sollte man sich die Verteilung der anderen Antibiotikagruppen vergewärtigen (Tab. 2). Besondere Bedeutung kommt dem Verhältnis von intra- zu extrazellulärer Verteilung und den Ausscheidungsmechanismen zu. Denn aus den beiden pharmakokinetischen Basisparametern Verteilungsvolumen und Clearance resultiert die Eliminations-Halbwertszeit. Die Proteinbindung der Chinolone hat nur ein begrenztes Ausmaß (≤ 60 %) und beeinflusst die pharmakokinetischen Eigenschaften und insbesondere ihre Verteilung nur geringfügig.

Aufgrund der 3-Carboxygruppe und dem basischen Heterocyclus in Position 7 besitzen die Chinolone einen isoelektrischen Punkt. Von dem hängt die Ladung der Chino-

CHINOLONE SOLLTEN MÖGLICHST NÜCHTERN, ZUMINDEST ABER NICHT MIT BESONDERS FETTREICHER UND/ODER STARK MILCHHALTIGER NAHRUNG EINGENOMMEN WERDEN.

TAB. 2 PHARMAKOKINETISCHER VERGLEICH DER WICHTIGSTEN ANTIBIOTIKA-GRUPPEN

	Plasmaspiegel (C _{max} , AUC)*	t 1/2	Clearance	Verteilungsvolumen	f _u	Metabolisierungsquote/extrarenale Ausscheidung	CI/CE	TS/TR/GFR
β-Lactame	Mittel-hoch	Niedrig-mittel	Niedrig-hoch	Niedrig	Mittel-hoch	Niedrig	CI << CE	TS >>> TR
Fluorochinolone	Niedrig	Mittel-lang	Mittel-hoch	Mittel-hoch	Niedrig-hoch	Niedrig-mittel	CI >> CE	TS + TR
Aminoglykoside	Niedrig	Niedrig	Mittel	Niedrig	Hoch	Niedrig	CI << CE	GFR
Tetracycline	Niedrig	Mittel	Mittel	Mittel-hoch	Mittel	Niedrig-mittel	CI > CE	TR > TS
Glykopeptide	Mittel	Mittel-hoch	Niedrig-mittel	Mittel	Hoch	Niedrig	CI + CE	GFR
Parenterale Makrolide	Niedrig	Niedrig-hoch	Mittel-hoch	Mittel-hoch	Niedrig-mittel	Mittel-hoch	CI >> CE	TR
Verschiedene (Clindamycin, Metronidazol)	Niedrig-mittel	Niedrig-mittel	Mittel-hoch	Mittel	Niedrig	Hoch	CI + CE	TR > TS
Einteilung:								
Niedrig	< 10 FE	< 3 h	< 50 ml/min	< 0,3 l/kg	< 10 % der Dosis	< 10 % der Dosis		
Mittel	10 – 100 FE	3 – 10 h	50 – 150 ml/min	0,3 – 1,5 l/kg	10 – 50 % der Dosis	10 – 50 % der Dosis		
Hoch	> 100 FE	> 10 h	> 150 ml/min	> 1,5 l/kg	> 50 % der Dosis	> 50 % der Dosis		

*: Bei therapeutischer Dosis.

f_u: Anteil der Dosis, der über den Urin unverändert ausgeschieden wird (%).

FE: Flächeneinheiten.

CI/CE: Verteilung einer Substanz zwischen Intrazellulärraum (CI) und Extrazellulärraum (CE).

TS/TR/GFR: Anteil an tubulärer Sekretion, tubulärer Rückresorption oder glomerulärer Filtration.

TAB. 3 | PENETRATION VON VERSCHIEDENEN CHINOLONEN IN KÖRPERFLÜSSIGKEITEN

Abkürzung	AUC _{body-fluid} / AUC _{Plasma} Quotienten (Mittelwerte ± SD)									
	Sparfloxacin	Ofloxacin	Fleroxacin	Lomefloxacin	Temafloxacin	Enoxacin	Gemifloxacin	Pefloxacin*	Ciprofloxacin	Norfloxacin*
	S	O	F	L	T	E	G	P	C	N
Speichel	0,77 ± 0,24	0,83 ± 0,23	0,66 ± 0,12	0,72 ± 0,20	0,62 ± 0,17	0,76 ± 0,29	0,41 ± 0,13	0,64 ± 0,11	0,38 ± 0,16	~ 0,55
Träne	0,80 ± 0,29	0,45 ± 0,08	0,69 ± 0,20	0,34 ± 0,08	0,29 ± 0,09	0,26 ± 0,12	0,30 ± 0,07	0,73 ± 0,21	0,22 ± 0,12	~ 0,06
Schweiß	0,79 ± 0,20	0,47 ± 0,11	0,43 ± 0,06	0,36 ± 0,08	0,33 ± 0,10	0,25 ± 0,07	0,22 ± 0,04	0,41 ± 0,07	0,07 ± 0,04	~ 0,06
Nasalsekret	3,62 ± 1,85	2,77 ± 0,60	2,23 ± 0,94	-	2,09 ± 0,42	1,60 ± 0,41	1,29 ± 0,60	0,63 ± 0,26	1,03 ± 0,37	~ 1

-: Keine Daten verfügbar.
 *: C_{body-fluid} / C_{Plasma} Quotienten für Pefloxacin, C_{body-fluid} / C_{Serum} Quotienten für Norfloxacin.
 °: Gleiche Daten wie für Ofloxacin wurden angenommen.

Ion-Moleküle beim jeweiligen pH-Wert des Organismus ab. Ladung und Lipophilie bestimmen das Penetrationsverhalten der Moleküle im Körper. Am isoelektrischen Punkt, der bei den meisten Chinolonen im Bereich von ± 0,5 des physiologischen pH-Werts des Blutes ist, liegen die Chinolone mehr oder weniger ungeladen (vornehmlich in Zwitterionenform) vor, je nach Basizität des Heterocyclus in Position 7 (siehe Tab. 1). Diese ungeladene Form ist es, die deutlich höhere Membranpenetration aufweist.

Die Lipophilie hat auch einen Einfluss auf die Resorption und die Eliminations-Halbwertszeit, während unsere Daten keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Lipophilie und Proteinbindung erkennen lassen [7]. Die renale und damit auch die totale Clearance nehmen mit steigender Lipophilie im allgemeinen ab. Die geringere renale Clearance von z.B. Pefloxacin, Trovafloxacin und Moxifloxacin als lipophile Chinolone ist durch eine hohe tubuläre Rückresorption zu erklären, die durch Rückdiffusion der ungeladenen, lipophilen Chinolone zustande kommt.

In Abhängigkeit von den pH-Werten in Gewebe und Körperflüssigkeiten kann es bei den Chinolonen, ähnlich wie bei den Makroliden, zu einem **Ion-Trapping** kommen, wenn auch nicht annähernd so ausgeprägt. Nach der Penetration durch die entsprechende Membran im ungeladenen Zustand werden die Substanzen je nach pH-Wert in Gewebe bzw. Körperflüssigkeit de- bzw. protoniert. In sauren Zellkompartimenten wie den Lysosomen herrscht ein pH-Wert zwischen 4 und 5. Substanzen wie Makrolide mit pK_a-Werten von 7 - 9 liegen bei diesem pH-Wert praktisch vollständig als Kationen vor und können als geladene Moleküle nicht mehr durch die Lysosomenmembran zurück diffundieren. Dadurch wird das Verteilungsvolumen erhöht, das dadurch bis zu mehreren hundert Litern betragen kann.

Bei den Chinolonen verhindert das Gegengewicht der Carboxylgruppe ein derartiges Verhalten, aber es darf angenommen werden, dass das im Vergleich zu β-Lactam- und Aminoglykosid-Antibiotika ebenfalls sehr hohe Verteilungsvolumen der Chinolone von mehr als 80 L zumindest teilweise auf ein **Ion-Trapping** zurückzuführen sein dürfte. Zur weiteren Charakterisierung des Verteilungsverhaltens von

Arzneistoffen haben wir das so genannte **Body-Fluid-Model** entwickelt, in dem Arzneistoffkonzentrationen in leicht erreichbaren Körperflüssigkeiten gemessen werden. Substanzen mit hohem Verteilungsvolumen wie Chinolone weisen in der Regel niedrigere Konzentrationen in Körperflüssigkeiten wie Tränenflüssigkeit, Schweiß und Speichel auf als Chinolone mit niedrigerem Verteilungsvolumen (Tab. 3). Dahingegen ist für die erst genannten Substanzen eine höhere Gewebekonzentration zu erwarten.

Neben passiven Diffusionsprozessen und den pH-Effekten auf die Verteilung im Körper sind bei Chinolonen auch aktive Transportprozesse diskutiert worden. So erfolgt die Ausscheidung der Chinolone in den Gastrointestinaltrakt, durch Leber und die Niere energieabhängig über Transportermoleküle. Zusammen mit weiteren Transportermolekülen nennt man sie ABC-Transporter (**ATP-Binding-Cassette**). Sie sind für diese Organe schon seit der Mitte des letzten

Jahrhunderts bekannt und wurden hauptsächlich in Säure- und Basentransporter unterteilt. Chinolone können im Organismus von beiden Transportertypen transportiert werden.

Im letzten Jahrzehnt wurde von den ABC-Transportern auch der MDR-Transporter (**multi-drug-resistance**) näher untersucht, der Fremdstoffmoleküle aus der Zelle pumpt. Das P-Glykoprotein (P-gp) wurde als ein solcher Transporter für viele Arzneistoffe, so z.B. auch für Chinolone identifiziert. Wir konnten vor kurzem zeigen, dass sich die beiden Chinolone Levofloxacin und Ciprofloxacin sowohl am intestinalen als auch am renalen P-gp gegenseitig beeinflussen dürften [8].

So steigerte Levofloxacin die Resorption von Ciprofloxacin, wie Ciprofloxacin die tubuläre Sekretion von Levofloxacin erhöhte. Inzwischen sind ähnliche Befunde aus Zellkultur- und Tierversuchen bekannt, die ebenfalls die wichtige Rolle von P-gp bestätigen. Die Präsenz eines solchen Transporters hatten wir schon 1989 postuliert [9], als wir bei Humanstudien mit Aktivkohle herausfanden, dass Chinolone in den Gastrointestinaltrakt sezerniert werden, wobei das Ausmaß dieser Sekretion von der chemischen Struktur abhängig zu sein scheint [3] (Tab. 4).

DAS P-GLYKOPROTEIN IST ALS TRANSMEMBRANÄRES TRANSPORTSYSTEM DER CHINOLONE IDENTIFIZIERT WORDEN.

TAB. 4 | WIRKUNG VON AKTIVKOHLE

	% Änderung im Vergleich zur Gabe ohne Aktivkohle					
	AUC	t _{1/2}	Cl _{tot}	Cl _{ren}	Cl _{nren}	f _u
Ciprofloxacin	-7,0	-5,9	6,7	-5,1	25,2	-10,6
Fleroxacin	-41,2	-13,6	70,4	11,4	201,3	-35,5
Ofloxacin	-25,7	-17,4	35,8	8,8	127,6	-20,0
Temafloxacin	-18,3	-16,6	22,4	-0,1	89,8	-18,6

Pharmakokinetische Parameter der Chinolone (nach intravenöser Applikation) zur Abschätzung der gastrointestinalen Sekretion

P-gp scheint aber nach neuesten Untersuchungen nicht nur in den Ausscheidungsorganen den Transport von Chinolonen zu beeinflussen, sondern auch in Organen ohne Ausscheidungsfunktion, wie dem Gehirn. Sparfloxacin erreicht – trotz ausreichender Lipophilie – im Gehirn keine hohen Konzentrationen, weil P-gp die Substanz sehr effektiv in das Blut zurückpumpt. Diese Befunde aus allerneuester Zeit lassen Fragen zur lokalen Wirksamkeit und Toxizität von Chinolonen möglicherweise unter einem ganz neuen Licht erscheinen. Gerade vor diesem Hintergrund sind Untersuchungen zu Gewebe- bzw. Gewebeflüssigkeitspiegeln sehr wichtig, weil sie Aufschluss darüber geben, ob andere nicht bekannte Prozesse die Gewebs- oder Gewebeflüssigkeitskonzentration beeinflussen. Wir konnten z.B. zeigen, dass die passive Liquorpenetration von Antibiotika von der Lipophilie bei pH 7,4 und dem Molekulargewicht abhängen [10].

Renale Elimination

Die Ausscheidung über die Niere stellt den Haupteliminationsweg der meisten Chinolone dar. Chinolone werden dort entweder als unveränderte Verbindungen und/oder Metabolite mit mehr als 50 % der resorbierten Menge ausgeschieden. Lediglich Moxifloxacin und Trovafloxacin werden zu weniger als 50 % über die Niere ausgeschieden. Aufgrund der niedrigen Eiweißbindung erreichen die Chinolone das Tubulussystem über glomeruläre Filtration. Für die meisten Chinolone dürfte gelten, dass bei der renalen Ausscheidung zusätzlich aktive tubuläre Sekretionsprozesse beteiligt sind, die durch Inhibitoren hemmbar sind. In diesem Fall kann Probenecid verwendet werden, um die tubuläre Sekretion von Anionen durch den Säure-Transporter zu inhibieren. Daraus folgt eine Abnahme der renalen und so auch der totalen Clearance, was z.B. bei Ciprofloxacin ersichtlich ist. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Fleroxacin, Norfloxacin und Gemifloxacin gefunden.

Im Gegensatz zur Hemmung des Säure-Transporters durch Probenecid kann auch der Basen-Transporter in einem geringeren Maße durch den H₂-Antagonisten Cimetidin gehemmt werden. Cimetidin liegt bei physiologisch auftretenden pH-Werten als Kation vor. Dies wurde z.B. für Temafloxacin im Rahmen des Kationen-Systems des proximalen Tubulus beobachtet.

Als dritter Prozess im tubulären Ausscheidungssystem tritt die tubuläre Rückresorption auf. Wenn wir in diesem Zusammenhang von tubulärer Rückresorption sprechen, dann bedeutet dies, dass die apparente renale Clearance des jeweiligen Chinolons kleiner als die glomeruläre Filtrationsrate ist. Dieser passive Vorgang, bei dem die Moleküle ungeladen durch die Membran der proximalen Tubuluszellen zurück in das Blut diffundieren, erfordert eine gewisse Lipophilie des Moleküles bei den pH-Werten des proximalen Tubulus. Dies gilt beispielsweise für Difloxacin, Fleroxacin, Pefloxacin und Rufloxacin sowie für die neueren Chinolone Sparfloxacin, Moxifloxacin, Grepafloxacin und Trovafloxacin. Während vier dieser Verbindungen zu den N₄-methylierten Verbindungen zählen und man die dadurch vorhandene Lipophilie-Zunahme verantwortlich machen könnte, ist bei dem ebenfalls N₄-methylierten Ofloxacin kein solcher Einfluss auf die Reabsorption festzustellen.

Die renalen Ausscheidungsmechanismen der zur Zeit in klinischer Entwicklung befindlichen „nicht-fluorierten Chinolone“ unterscheiden sich wenig von neueren Chinolonen wie Moxifloxacin; beispielsweise teilen sie mit dieser Verbindung die tubuläre Rückresorption in der Niere und besitzen eine vergleichbare Halbwertszeit.

Zusammenfassend kann nach unseren Untersuchungen mit Inhibitoren des tubulären Sekretionssystems vermutet werden, dass es sehr wahrscheinlich ist, dass praktisch alle Chinolone im proximalen Tubulus der Niere sezerniert werden. Einige, wie Ciprofloxacin, Fleroxacin oder Ofloxacin werden nach Sekretion nur unbedeutend, andere, wie Moxifloxacin und Trovafloxacin jedoch erheblich rückresorbiert.

Gastrointestinale Elimination (Tab. 4)

Die oben beschriebene gastrointestinale Sekretion lässt sich zum Teil als Erklärung heranziehen, weshalb bei einigen Chinolonen die Halbwertszeiten besonders lang sind, wie z.B. bei Rufloxacin und Sparfloxacin [1], da durch diese Zirkulation die vollständige Ausscheidung der Substanz hinausgezögert wird.

Hepatische Elimination

Die hepatischen Eliminationswege umfassen Metabolismus in der Leber und biliäre Exkretion. Es gibt unter den Chinolonen Substanzen mit starker, geringerer und nur ganz schwacher Metabolisierung. Demgemäß unterscheiden sich auch die Anteile an unveränderter Substanz und ausgeschiedenen Metaboliten im Urin [12]. Während Pefloxacin einen extensiven und zugleich komplexen Metabolismus zu Norfloxacin, Pefloxacin-N-Oxid und Oxo-Metaboliten am Piperazin zeigt, verfügt Ciprofloxacin über einen geringeren Anteil metabolisierter Substanz und Ofloxacin, Levofloxacin und Fleroxacin werden überwiegend unverändert ausgeschieden.

Das Metabolisierungsschema der wichtigsten Metabolite der Chinolone ist in Abb. 1 dargestellt. In dieser Abbildung sind ausschließlich durch Literatur- oder Firmendaten

belegte Metaboliten gezeigt. Dies soll jedoch nicht heißen, dass die Metaboliten nicht auch bei anderen Chinolonen gefunden werden könnten, wenn intensiv danach gesucht worden wäre.

Es ist vielmehr anzunehmen, dass folgende Metabolismus-Schritte bei Chinolonen von allgemeiner Bedeutung sein könnten:

3-Carboxyfunktion:

- Acylglukuronidierung

7-Piperazinring:

- Oxidierung in Position 3' (Metabolismusschritt I)
- Öffnung des Piperazinrings zu „Desethylenverbindungen“ (Metabolismusschritt II)

7-N-Methyl-Piperazinring:

- Oxidierung in Position 3' (Metabolismusschritt III)
- Öffnung des N-Methyl Piperazinringes zu „N-Desmethyl-Desethylenverbindungen“ (Metabolismusschritt IV)
- Demethylierung, N-Oxidierung und Re-Biotransformation zur N-Methylverbindung

7-Piperazinring:

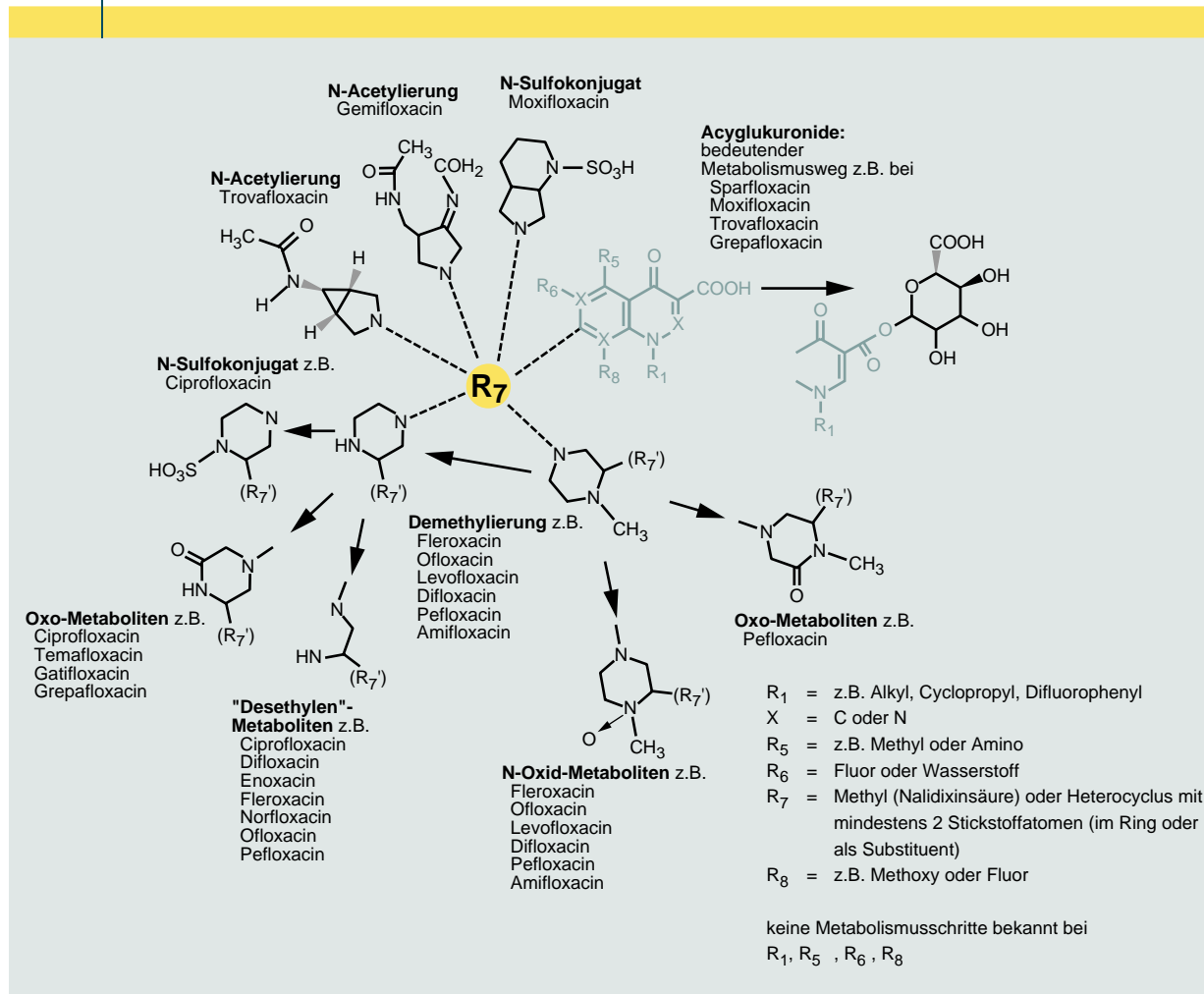
- N-Sulfo- und N-CHO-Konjugate (Metabolismusschritt V)

Bei anderen, bisher nur einmalig vorkommenden Nicht-Piperazin-Heterocyclen in Position 7 (Gemifloxacin, Trovafloxacin und Moxifloxacin) sind die Metaboliten in Abb. 1 gezeigt.

Die neueren Chinolone Sparfloxacin, Trovafloxacin, Grepafloxacin und Moxifloxacin haben eine erhebliche Affinität nicht nur zu hepatischen Metabolisierungs- sondern auch biliären Eliminationssystemen. Alle vier Substanzen haben eine bedeutende (> 30 %) biliäre Ausscheidung in Form der unveränderten Substanzen (< 10 %) und ihrer Konjugat-Metaboliten.

Im einzelnen macht sich bei Sparfloxacin die Glukuronidierung am deutlichsten bemerkbar. Im Plasma fanden wir nur 45 % der Muttersubstanz, in der Galle lag die Konzentration bei fast 50 % der Plasmaspiegel. Trovafloxacin und Moxifloxacin kommen diesem Metabolisierungs- und Ausscheidungsmuster im hepatischen System am nächsten; die

ABB. 1 | METABOLISIERUNGSSCHEMA DER CHINOLONE



Das Metabolisierungsschema der wichtigsten Metabolite der Chinolone, die durch Literatur- oder Firmendaten belegt sind. Details siehe Text.

TAB. 5 | PHARMAKOKINETISCHE EIGENSCHAFTEN DER CHINOLONE

	F [%]	Cl _{tot} [mL/min]	Cl _{ren} [mL/min]	Cl _{nren} [mL/min]	V _{DB} [L/kg]	f _u [% der Dosis]	f _r [% der Dosis]	t _{1/2} [h]
Ciprofloxacin	60 – 70	550 – 750	300 – 400	280 – 320	2,5 – 3,5	≤ 65	15,2	3 – 3,5
Clinafloxacin	80 – 98	300 – 400	200 – 250	50 – 150	2,1	50 – 70	NA	4,5 – 6
Difloxacin	NA	41,3	4,3	37,0	97,5	9,6	NA	27,1
Enoxacin	70 – 90	500 – 650	260 – 350	220 – 300	2,5 – 3,0	≤ 60	NA	4 – 6
Fleroxacin	95 – 100	100 – 120	70 – 90	25 – 40	0,8 – 1,2	60 – 75	15	8 – 11
Gatifloxacin	85	350 – 450	250 – 300	~ 100	3 – 3,5	80	6	7 – 8
Gemifloxacin	~ 70	450 – 500	215	210	3,5	26 – 46	NA	6 – 10
Grepafloxacin	~ 70	NA	NA	NA	5	5 – 14	27	10 – 13
Levofloxacin	> 90	200	125	80	1 – 1,5	80 – 90	10	6 – 8
Lomefloxacin	95 – 100	200 – 250	~ 180	70	1,5 – 2,1	~ 70	NA	6 – 8
Moxifloxacin	~ 90	188	25	150	2 – 3	20 (43,4)	40	12 – 13
Nalidixinsäure	50 – 80	800 – 1000	200 – 250	600 – 800	0,2 – 0,5	< 10	NA	
Norfloxacin	< 35	NA	~ 250	NA	NA	< 30	NA	4 – 5
Ofloxacin	95 – 100	200 – 250	160 – 200	40 – 50	1,2 – 1,4	80 – 90	NA	4 – 6
Pefloxacin	95 – 100	100 – 130	7 – 12	100 – 120	1,1 – 1,7	6 – 10	60	8 – 12
Pipemidsäure	93	400 – 450	320 – 380	~ 100	1,4 – 2,0	81	NA	20 – 35
Rufloxacin	(60)	40	20	20	1,6 – 2,0	35 – 50	NA	3,5 – 6
Sparfloxacin	(60)	160 – 200	15 – 20	130 – 170	1,6 – 1,9	35 – 50	NA	15 – 19
Temafoxacin	~ 95	100 – 250	120 – 160	60 – 90	1,7 – 2,1	60 – 70	NA	
Tosufloxacin	< 30	NA	90 – 120	NA	NA	≤ 40	NA	
Trovafoxacin	~ 90	100	9	90	1,13	5,1	80	10 – 12

F: Bioverfügbarkeit.
 Cl_{tot}: Totale Clearance. f_u: Renal in Form der Muttersubstanz ausgeschiedener Anteil der Dosis.
 Cl_{ren}: Renale Clearance. f_r: Fäkal in Form der Muttersubstanz ausgeschiedener Anteil der Dosis.

hepatische Ausscheidung ist möglicherweise sogar größer als bei Sparfloxacin, nicht aber die Plasmakonzentration ihrer Glukuronide. Für andere Chinolone, wie Temafoxacin, bestimmten wir in der Galle 2,2 % unveränderte Substanz und 1,1 % Glukuronid [11]. Bei Patienten mit maligner Gallengangsobstruktion verminderte sich die Relation von 3,1 bei normalen Personen auf 1,4. Bei Patienten mit Cholelithiasis waren hingegen keine signifikanten Unterschiede auffällig.

Halbwertszeit

Bisher wurde die Pharmakokinetik der Chinolone aufgrund ihrer grundlegenden physiologischen Prozesse bei der Resorption, Verteilung und Elimination beschrieben. Aus Verteilung und Elimination, also Verteilungsvolumen berechnet sich nach

$$t_{1/2} = V_{d\beta} \times 0,693 \text{ Clearance}_{\text{total}}$$

die Halbwertszeit, die deswegen auch als Hybridparameter bezeichnet wird. Chinolone haben Halbwertszeiten von drei bis etwa 40 Stunden (Tab. 5). Die langen Halbwertszeiten von Chinolonen sind in erster Linie auf eine niedrige totale Clearance als weniger auf ein hohes Verteilungsvolumen zurückzuführen. Anders also als bei den Makroliden, wo die lange Halbwertszeit des Azithromycins auf das hohe Verteilungsvolumen zurückzuführen ist. Für die Therapie mit Chinolonen ist die Halbwertszeit so wichtig, weil davon die Dosierfrequenz abhängig ist. Nach heutigem

Stand des Wissens ist schon ab einer Halbwertszeit ab ca. 5 – 6 Stunden, wie sie beim Levofloxacin vorliegt, eine Einmaldosierung möglich. Es sollte jedoch hinterfragt werden, ob die heute bei allen neueren Chinolonen übliche Einmaldosierung bei schwersten Infektionen in der Klinik wirklich vertretbar ist.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Wie für alle Arzneistoffe ist auch bei den Chinolonen eine Individualisierung der Therapie angepasst an den Krankheitszustand und die körperliche Konstitution des jeweiligen Patienten notwendig. Dabei sind vor allem Organe, die mit der Resorption und Elimination eines Arzneistoffes zusammenhängen (v.a. Gastrointestinaltrakt, Nieren und Leber), sowie Krankheitsbilder zu beachten, die pathophysiologische Konsequenzen haben (z.B. Verbrennungen, Mukoviszidose) [4] oder die demographischen Daten eines Patienten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht.

Störungen der Nierenfunktion

Störungen der Nierenfunktion betreffen direkt die Elimination der Chinolone, da der renale Weg bei den meisten Chinolonen der Hauptausscheidungsweg ist. Je nachdem, welchen Anteil die renale Clearance eines Chinolons oder seine(r)s Metaboliten an der Gesamt-Clearance besitzt, sollte der Einfluss einer Niereninsuffizienz bei Fleroxacin, Eno-

xacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin und Ofloxacin auf die Plasmakonzentration am größten sein. Bei fast ausschließlich renal eliminierten Chinolonen kann die AUC, C_{\max} und $t_{1/2}$ um ein Mehrfaches ansteigen. Insofern ist erneut auf die Fachinformation hinzuweisen.

Eine Besonderheit der Diskussion um die Dosierung von Chinolonen stellen die „kompensatorischen Eliminationswege“ des Körpers bei Niereninsuffizienz dar, die im Endeffekt dazu führen sollen, dass keine Dosisänderungen erforderlich sein sollen – was übrigens schon den Fachinformationen widerspricht. Die Organe können aber nicht „kompensatorisch“ eine höhere Eliminationsleistung im Sinne einer Steigerung von z.T. aktiven Transportprozessen, also *Clearance*, erbringen. Wenn man bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mehr Substanz z.B. im Darm findet, dann ist das eine Folge erhöhter Plasmakonzentrationen, die ihrerseits durch die Einschränkung der Nierenfunktion zustande kommen. Es gilt also, dass Substanzen mit einem Anteil renal eliminerter Substanz von mehr als 50 % bei Niereninsuffizienz deutliche Veränderungen der Plasmakonzentrationen aufweisen.

Auf eine weitere Besonderheit der Pharmakokinetik von Chinolonen bei eingeschränkter Nierenfunktion ist hinzuweisen: Überwiegend durch Metabolisierung eliminierte Verbindungen, darunter insbesondere die glukuronidierten zeigen bei Niereninsuffizienz eine starke Akkumulation dieser Metabolite. Auch N-Oxide kumulieren sehr stark. Da über die Verträglichkeit von Metaboliten weniger bekannt ist als über die Ausgangssubstanz, müssen bei Überlegungen zur Dosierung bei solch schwierigen Patientengruppen auch diese Aspekte eine Rolle spielen.

Störungen der Leberfunktion

Genau wie bei der Niereninsuffizienz ist je nach Schweregrad der hepatischen Insuffizienz und nach dem Beitrag der hepatischen zur nicht-renalen *Clearance* bzw. Gesamt-*Clearance* der jeweiligen Substanz eine entsprechende Veränderung der Pharmakokinetik zu erwarten. Bei Substanzen mit großem Anteil an hepatischer *Clearance* wie z.B. Pefloxacin, Sparfloxacin und Difloxacin, ist so der größte, dahingegen für Ofloxacin/Levofloxacin nur ein geringfügiger Einfluss zu erwarten. In einer Pefloxacin-Studie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war die totale *Clearance*, bei identischer renaler *Clearance*, aufgrund der Effekte auf die nicht-renale *Clearance* deutlich verringert. Dies drückte sich z.B. so aus, dass die Bildung von Norfloxacin aus der Muttersubstanz Pefloxacin vermindert war, und die Halbwertszeit von Pefloxacin als Folge davon verlängert.

Für die neueren Chinolone sind z.T. widersprüchliche Daten und vor allem noch zu diskutierende Schlussfolgerungen der Hersteller vorhanden, so dass auch die Zulassungsbehörden z.B. bei Trovafloxacin und Moxifloxacin Anwendungseinschränkungen eingeführt haben. Für die überwiegend renal eliminierten Chinolone Levofloxacin und Gatifloxacin (bisher nur in USA zugelassen) gilt diese

Einschränkung nicht. Auch darf ganz allgemein bei Patienten mit schweren Leberstörungen nicht übersehen werden, dass bei ihnen immer auch eine deutliche Verminderung der Nierenfunktion vorliegt, und dann natürlich auch die Dosis von Substanzen wie Levofloxacin nicht der Leber – sondern der Nierenfunktion angepasst werden muss.

Verbrennungen

Der Zustand der Verbrennung ist mit komplexen pathophysiologischen Veränderungen verbunden, beispielsweise für die intestinale Permeabilität, die Proteinbindung oder das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen infolge erhöhter kapillarer Permeabilität. Ein Einfluss auf pharmakokinetische Parameter ist daher grundsätzlich möglich [13]. In einer Studie betrug die maximale Plasmakonzentration von Enoxacin bei Verbrennungspatienten nur die Hälfte im Vergleich zu gesunden Probanden. Wir fanden bei einem ähnlichen Vergleich für Ciprofloxacin bei diesen Patienten eine vergleichbares C_{\max} , jedoch eine erhöhte renale *Clearance*.

Geschlecht, Alter und Gewicht

Auch demographische Faktoren wie Geschlecht, Alter und Gewicht haben einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Chinolonen. Als besonders hervortretende Beispiele für die Gewichtsabhängigkeit der Pharmakokinetik können die „krankhaft Übergewichtigen“ mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg und die Mukoviszidose-Patienten (< 45 kg) betrachtet werden, die von uns untersucht wurden [14].

Der Einfluss von Geschlecht und Gewicht auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen ganz allgemein unterliegt gegenwärtig einer Reevaluierung. Auch bei den Chinolonen wurde lange über die offensichtlich vorhandenen Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen den Geschlechtern hinweggegangen. Schon im Jahr 1990 [15] berichteten wir jedoch über eindeutige Veränderungen in der Pharmakokinetik im Sinne höherer Plasmakonzentrationen bei Frauen und Patienten beiderlei Geschlechts mit niedrigem Gewicht bzw. bei altersabhängigen Veränderungen. Bei Patienten mit niedrigem Gewicht, z.B. Frauen und bei Patienten mittleren und höheren Alters (> 40 Jahre), sind die Plasmakonzentrationen erhöht [16]. Bei überwiegend renal ausgeschiedenen Chinolonen wegen der altersbedingten Abnahme der Nierenfunktion oder ganz allgemein bei den älteren Patienten mit geringerem Gewicht. Bei der Therapie mit Chinolonen bei alten Patienten sind neben dem Gewicht auch Veränderungen der fettfreien Körpermasse zu beachten. Die erforderliche ausführliche Diskussion geschlechts-, gewichts- und altersbedingter Veränderungen der Pharmakokinetik kann hier aus Platzgründen nicht erfolgen.

Mukoviszidose

Bei dieser genetisch bedingten Erkrankung spielen Infektionen der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* eine – auch prognostisch – wichtige Rolle. Verschiedene klinische

TAB. 6 | INTERAKTION VON CHINOLONEN MIT DIGOXIN

	Punktschätzer		Konfidenzintervall		Untersuchtes Probanden-/ Patienten-Kollektiv
	AUC (%)	C _{max} (%)	AUC (%)	C _{max} (%)	
Gatifloxacin	110	112	100 – 141	100 – 126	Junge, gesunde Probanden
Gemifloxacin	101	100	93 – 110	87 – 115	Alte Patienten
Trovafloxacin	118	134	102 – 137	106 – 170	Junge, gesunde Probanden
Moxifloxacin	111	133	106 – 117	123 – 145	Junge, gesunde Probanden
Cl _{ren} : Nicht-renale Clearance.			t _{1/2} : Eliminationshalbwertszeit.		
V _{Dg} : Verteilungsvolumen während der terminalen Phase.			NA: Keine Daten.		

Studien zeigten, dass Ciprofloxacin, als gegen diesen Keim wirksames Chinolon, bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 5–17 Jahren verabreicht werden kann, obwohl Chinolone bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre nach wie vor nicht zugelassen sind.

Die Frage nach der adäquaten Dosis von Chinolonen und anderen Antibiotika bei dieser Patientengruppe ist sehr umstritten. Die Schwierigkeit bei der Dosisauswahl hängt dabei mit dem geringen Körpergewicht dieser Patienten zusammen, das selbst bei jugendlichen oder erwachsenen Patienten manchmal nicht mehr als 30 – 35 kg beträgt. Verschiedene Autoren haben pharmakokinetische Untersuchungen vorgelegt, die zu belegen scheinen, dass bei Patienten mit Mukoviszidose eine sehr hohe Dosis von Antibiotika angebracht ist. Im dänischen Behandlungszentrum für Mukoviszidose-Patienten in Kopenhagen werden z.B. Acylureidopenicilline wie Azlocillin in Tagesdosen bis zu 600 mg/kg verabreicht, was bei einem Normalgewichtigen einer Tagesdosis von 42 g entspräche. Dementsprechend sind die Nebenwirkungsraten größer als 50 % (*Drug fever*, Hautreaktionen). Allerdings sind die meisten der diesen Hochdosisstrategien zugrunde liegenden pharmakokinetischen Untersuchungen zumindest methodisch fragwürdig, weshalb wir schon seit langem auf eine eher rational ausgelegte Therapie von Mukoviszidose-Patienten mit Antibiotika gedrängt haben. Nach unseren Untersuchungen haben Mukoviszidose-Patienten weder deutlich erhöhte Clearance und Verteilungsvolumina noch eine signifikant verminderte Resorption von Antibiotika [14]. Die deutsche Fachinformation für Ciprofloxacin schlägt für Mukoviszidose-Patienten bis 17 Jahre eine Dosis von 15 – 20 mg/kg Körpergewicht vor, wobei die Maximaldosis 1500 mg nicht überschreiten soll. Die oben beschriebene Suspensionsform von Ciprofloxacin eignet sich wegen der Möglichkeit der individuellen Dosierbarkeit für die Behandlung dieser Patientengruppe also besonders.

Zusammenfassung

Die Chinolone stellen eine Substanzgruppe dar, für deren kritische Beurteilung alle Qualifikationen des Apothekers erforderlich sind: Sie ist bioanalytisch anspruchsvoll, weil für eine zuverlässige Bestimmung eine ausgefeilte Chromatographie erforderlich ist.

Chinolone werden aus dem Gastrointestinaltrakt in unterschiedlichem Maß resorbiert; diese Resorption wird durch Kationen, Milchprodukte u.ä. beeinflusst. Im Organismus erfolgt die Verteilung überwiegend passiv; diese führt zu einer erheblichen intrazellulären Penetration. Verschiedene Transportsysteme des Organismus können die lokale Konzentration z.B. im Gehirn beeinflussen; den größten Einfluss üben jedoch die Transportsysteme in den Eliminationsorganen Leber, Niere und Darm aus. Neuere Chinolone hemmen Cytochrom-P450 nicht, andere bisher wenig beachtete Arzneimittelinteraktionen treten bei diesen Substanzen auf. Nieren- und Leberfunktion, Alter, Geschlecht, Gewicht und verschiedene Erkrankungen beeinflussen die Pharmakokinetik z.T. erheblich. Alle hier gemachten Anmerkungen zu Dosierungsempfehlungen sind weitgehend über die Fachinformation, die von der Zulassungsbehörde genehmigt werden muss, abgesichert, bzw., wenn unsere Meinung deutlich von diesen Empfehlungen abweicht, ist das klar zum Ausdruck gebracht worden. Die Autoren übernehmen keine Verantwortung für die in diesem Artikel zitierten Dosierungsempfehlungen.

Herrn Professor Dr. Dr. Dr. E. Mutschler zum 70. Geburtstag gewidmet.

Zitierte Literatur

- [1] Sörgel, F., Kinzig, M.: Pharmacokinetics of Gyrase Inhibitors. Part 1: Basic Chemistry and Gastrointestinal Disposition. *Amer. J. Med.* 94, Suppl. 3A (1993) 44S-55S.
- [2] Sörgel, F., Kinzig, M.: Pharmacokinetics of Gyrase Inhibitors, Part 2: Renal and Hepatic Elimination Pathways and Drug Interactions. *Amer. J. Med.* 94, Suppl. 3A (1993) 56S-69S.
- [3] Sörgel, F., Kinzig-Schippers, M., Hübner, L., Rüsing, G.: Aktuelle pharmakokinetische Aspekte der Gyrasehemmer – Beziehung der Kinetik zu Struktur und physikalisch-chemischen Eigenschaften. S. 81-101. In: Paul-Ehrlich-Gesellschaft/H. Lode, W. Stille (eds.). Sparfloxacin bei der Behandlung von ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen – Grundlagen und Standortbestimmung. FAC 14-1. Fortschr. antimikr. antineoplast. Chemother. Futuramed Verlag, München 1996.
- [4] Sörgel, F., Kinzig-Schippers, M., Sauber, C., Bulitta, J.: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Levofloxacin. *Chemotherapy. J.* 8, Suppl. 18 (1999) 19-27.
- [5] Verho, M., Malerczyk, V., Damm, D., Lehr, K.H.: Pharmacokinetics of levofloxacin in comparison to the racemic mixture of ofloxacin in man. *Drug Metabol Drug Interact.* 13 (1996) 57-6.
- [6] Staib, A.H., Beermann, D., Harder, S., Fuhr, U., Liermann, D.: Absorption Differences of Ciprofloxacin along the Human Gastrointestinal Tract Determined using a Remote Control Drug Delivery Device (HF-Capsule). *Amer. J. Med.* 87, Suppl. 5A (1989): 66S-69S.
- [7] Zlotos, G., Bücker, A., Kinzig-Schippers, M., Sörgel, F., Holzgrabe, U.: Plasma protein binding of gyrase inhibitors. *J. Pharm. Sci.* 87 (1998) 215-220.
- [8] Bulitta, J., Kinzig-Schippers, M., Naber, C.K., Naber, K.G., Sauber, C., Kleinschnittz, M., Wahode, H., Rodamer, M., Sörgel, F.: Limitations in the Use of Drug Cocktails (DC) to Compare the Pharmacokinetics (PK) of Drugs: Ciprofloxacin (CIP) vs. Levofloxacin (LEV). Abstract 506, 40th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Ontario/Canada. (2000)
- [9] Sörgel, F., Naber, K.G., Jaehde, U., Reiter, A., Seelmann, R., Sigl, G.: Brief Report: Gastrointestinal secretion of ciprofloxacin. *Am. J. Med.* 87, Suppl. 5A (1989) 62S-65S.
- [10] Nau, R., Sörgel, F., Prange, H.W.: Lipophilicity at pH 7.4 and Molecular Size Govern the Entry of the Free Serum Fractions of Drugs into the Cerebrospinal Fluid in Humans with Uninflamed Meninges. *J. Neurolog. Sci.* 122 (1994) 61-65.
- [11] Sörgel, F., Jaehde, U., Naber, K.G., Stephan, U.: Pharmacokinetic Disposition of Quinolones in Human Body Fluids and Tissues. *Clin. Pharmacokinet.* 16, Suppl. 1 (1989) 5-24.
- [12] Sörgel, F.: Metabolism of gyrase inhibitors. *Rev. Infect. Dis.* 11, Suppl. 5 (1989) 1119-1129.
- [13] Jaehde, U., Sörgel, F.: Clinical Pharmacokinetics in Patients with Burns. *Clin. Pharmacokinet.* 29 (1995) 15-28.
- [14] Sörgel, F., Stephan, U., Wiesemann, H.G., Gottschalk, B., Stehr, C., Rey, M., Böwing, H.B., Dominick, H.C., Geldmacher-von Mallinckrodt, M.: High dose treatment with antibiotics in cystic fibrosis – a reappraisal with special reference to the pharmacokinetics of betalactams and new fluoroquinolones in adult CF-patients. *Infection* 15 (1987) 385-396.
- [15] Sörgel, F., Naber, K.G., Mahr, G., Gottschalk, B., Stephan, U., Seelmann, R., Metz, R., Muth, P., Jaehde, U., Zürcher, J.: Gender related distribution of quinolones. Proceedings of the 3rd International Symposium on New Quinolones; Vancouver/Canada; July 12 – 14, 1990. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, Special Issue (1991) 189-190.
- [16] Sörgel, F., Naber, K.G., Kinzig, M., Mahr, G., Muth, P.: Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin and temafloxacin in humans: A Review. *Am. J. Med.* 91, Suppl. 6A (1991) 51S-63S.

Die Autoren



Prof. Dr. phil. nat. Fritz Sörgel (geb. 1950); Studium der Pharmazie in Frankfurt/Main; 1978 Promotion bei Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Mutschler am Pharmakologischen Institut für Naturwissenschaftler in Frankfurt; 1979-1980 Postdoc bei Prof. L. Z. Benet an der School of Pharmacy, University of California, San Francisco; 1980-1984 Mitarbeiter des Carl-Korth-Institutes für Herz-Kreislaufkrankungen (Prof. Dr. E. Lang) und der Abteilung für Toxikologie (Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher von Mallinckrodt) am Institut für Rechtsmedizin der Universität Erlangen; 1984-1986 Tätigkeit in der Abteilung für allgemeine Pädiatrie der Universitätsklinik Essen bei Prof. Dr. U. Stephan mit anschließender Habilitation: „Pharmakokinetik von Antibiotika bei Mukoviszidose“; Forschungsschwerpunkt: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika sowie Bioanalytik mit LC-MS/MS; 1990 Preis für „Most innovative studies on quinolones“ während des Chinolon-Kongresses in Vancouver, Kanada; Mitbegründer der ISAP (International Society for Antiinfective Pharmacology); seit 1986 Leiter des Institutes für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung (IBMP).



Jürgen Bulitta. (geb. 1979); Student der Chemie im 4. Semester an der Universität Erlangen und arbeitet nebenher am Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung



Dr. rer. nat. Martina Kinzig-Schippers (geb. 1961); 1980 – 1986 Chemiestudium an der Gesamthochschule Paderborn; 1989 Promotion bei Prof. Dr. Boos; ab 1989 zunächst als Postdoc und seit 1992 als Laborleiterin am Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung in Nürnberg-Heroldsberg. Forschungsschwerpunkte in der Analytik sind Antibiotika sowie die LC-MS/MS moderner Arzneistoffe.

Anschrift

Prof. Dr. Fritz Sörgel
IBMP – Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung
Schleifweg 3
90562 Nürnberg-Heroldsberg
E-mail: ibmp@osn.de
<http://www.ibmp.org>