

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie
des Zentrums für Pharmakologie und Toxikologie
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Drewelow)
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

**PHARMAKOKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR GEWEBEPENETRATION
VON MOXIFLOXACIN IN NEKROBIOTISCHE AREALE DES DIABETISCHEN
FUßSYNDROMS**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Kathleen Karrasch, geb. in Löbau

aus Stralsund

Rostock, 21.07.2010

Verteidigung am 7.07.2010

Gutachter:

Prof. Dr. med. Bernd Drewelow

Institut für Klinische Pharmakologie
Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie

Universitätsklinikum Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

PD Dr. med. Carsten Bünger

Universitätsklinikum Rostock Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Schillingallee 35
18057 Rostock

Prof. Dr. med. Horst Koch

Oder-Spree Krankenhaus Abt. Innere Medizin
Schützenstr. 28
15848 Beeskow

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	10
1.1 Das diabetische Fußsyndrom (DFS)	10
1.1.1 Klinik und Äthiologie des DFS	10
1.1.2 Klassifikation und Schweregradeinteilung des DFS	12
1.1.3 Erregerspektrum bei infektiösen Komplikationen des DFS	13
1.1.4 Optionen zur Therapie des DFS	14
1.1.4.1 Chirurgische Intervention zur Behandlung des DFS	15
1.1.4.2 Stellenwert der antimikrobiellen Therapie bei der Behandlung des infizierten DFS	15
1.2 Penetration von Antibiotika in schwer erreichbare Kompartimente	17
1.2.1 Faktoren, die die Gewebegängigkeit eines Antibiotikums beeinflussen	20
1.2.2 Methoden zur Bestimmung der Penetration von Antibiotika	22
1.3 Moxifloxacin	24
1.3.1 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Moxifloxacin	24
1.3.2 Gewebepenetration von Moxifloxacin	25
1.3.2.1 Gewebepenetration von Moxifloxacin in peripheres Weichteilgewebe	26
1.3.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Moxifloxacin	29
1.4 Pathophysiologische Besonderheiten der Pharmakokinetik beim Diabetiker	30
2. Aufgabenstellung	31

3.	Material und Methoden	32
3.1	Studiendesign	32
3.2	Untersuchte Patientenpopulation	32
3.3	Untersuchungsablauf	33
3.4	Gewinnung und Asservierung der Plasma- und Gewebeproben	34
3.5	Bestimmung der MoxifloxacinKonzentrationen im Plasma und Gewebe mittels HPLC	34
3.5.1	Kurzbeschreibung der Methode	34
3.5.2	Verwendete HPLC-Anlage	35
3.5.3	Erstellen der Kalibrierfunktion	35
3.6	Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter	35
3.7	Berechnung der Kreatininclearance	36
3.8	Berechnung der Penetrationsrate	37
3.9	Errechnung des chemotherapeutischen Quotienten	37
3.10	Pharmakologische Indizes	38
3.11	Statistische Methoden	39
4.	Ergebnisse	41
4.1	Studienpopulation	41
4.2	Vital- und Laborparameter bei der Einschlussuntersuchung	43
4.3	Pharmakokinetische Daten von Moxifloxacin beim Diabetiker	44
4.3.1	Pharmakokinetische Daten von Moxifloxacin nach oraler Gabe von 400 mg	44
4.3.2	Pharmakokinetische Daten von Moxifloxacin nach intravenöser Gabe von 400 mg	46
4.4	Pharmakologische Indizes im Plasma	47
4.4.1	AUC_{24}/MHK_{90}	47
4.4.2	C_{max}/MHK_{90}	48

4.5	Gewebekonzentration und Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete DFS-Gewebe	50
4.6	Chemotherapeutische Quotienten	53
4.7	Evaluation der Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik von Moxifloxacin im Serum	56
4.8	Sicherheit der Moxifloxacin-Therapie	57
4.8.1	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	57
4.8.2	Veränderung der Labor- und Vitalparameter unter der Therapie	57
5.	Diskussion	59
5.1	Pharmakokinetik von Moxifloxacin im Serum beim Diabetiker im Vergleich zum Nicht-Diabetiker	63
5.2	Plasmakonzentrationen von Moxifloxacin in Relation zu den MHK_{90} der DFS-Leitkeime	66
5.3	Gewebekonzentration von Moxifloxacin im entzündeten DFS in Relation zu den MHK_{90} -Werten der wesentlichen DFS-Leitkeime	67
5.4	Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete DFS	68
5.5	Vergleich der Pharmakokinetikparameter im Serum und der Gewebekonzentration von Moxifloxacin im DFS nach oraler und intravenöser Applikation	70
5.6	Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik im Serum und auf die Penetration von Moxifloxacin in das entzündete DFS	73
5.7	Beurteilung der Sicherheit von Moxifloxacin bei der untersuchten Diabetikerpopulation	74
6.	Zusammenfassung	77
7.	Literaturverzeichnis	80
8.	Thesen	84
9.	Anhang	98

Eidesstattliche Erklärung

Lebenslauf

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Å	Armströng
ALAT	Alanin-Aminotransferase
art.	arteriell
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUC ₈	Area under the curve über acht Stunden
AUC ₂₄	Area under the curve über 24 Stunden
BMI	Body mass-Index
bzw.	beziehungsweise
Cl	Clearance
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Konzentration
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
DFS	diabetisches Fußsyndrom
diast.	diastolisch
DNA/ DNS	Desoxyribonukleinsäure
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EKG	Elektrokardiogramm
FD	Fluoreszenz-Detektion
et al.	und andere
GT	Glutamat-Transferase
h	Stunde
H ₂ O	Wasser
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie

Abkürzungsverzeichnis

i. D.	im Durchmesser
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzerkrankung
Konz.	Konzentration
l	Liter
M	Mol
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
MHK ₉₀	minimale Konzentration eines Antibiotikums, bei der das Wachstum von 90 % der Erreger gehemmt wird
mm	Millimeter
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NH ₄	Ammoniak
n. u.	nicht untersucht
NYHA	New York Heart Association
p	Signifikanzfaktor
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Pharmakodynamik
pH	potentia Hydrogenii
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PET	Positronenemissions-Tomographie
p-GP	p-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
p.o.	per os
SPECT	Single-Photon-Emissions-Tomographie

Abkürzungsverzeichnis

<i>Staph. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
sys.	systolisch
t	Zeit
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
t_{\max}	Zeit, in der die maximale Plasmakonzentration erreicht wird
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
V	Verteilungsvolumen
vs.	versus
V _{ss}	Verteilungsvolumen im steady state
V _z	Verteilungsvolumen in der Eliminationsphase
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Das diabetische Fußsyndrom (DFS)

1.1.1 Klinik und Äthiologie des DFS

Beim Diabetiker treten gehäuft Infektionen wie Pyelonephritiden, Vulvovaginitiden, Haut- und Nagelmykosen, bakterielle Endokarditiden sowie bakterielle Hautinfektionen auf. Diese Infektionen zeichnen sich aufgrund der geschwächten Immunlage des Diabetikers häufig durch einen komplizierten Verlauf aus (Hien P et al., 2001).

Ursachen der verminderten Immunabwehr des Diabetikers sind im klinisch relevanten Insulinmangel mit folgendem allgemeinen Katabolismus zu suchen. Weitere Ursachen der geschwächten Immunabwehr sind eine mangelhafte Perfusion und eine Hyperglykämie des Gewebes, welche die Proliferation von Mikroorganismen begünstigen. Des Weiteren führt eine diabetische Stoffwechsellage zu einer nachhaltig eingeschränkten Motilität und Funktion von Phagozyten. Dieser Effekt ist durch eine Glykosilierung von Granulozytenproteinen bei chronischer Hyperglykämie und einer Veränderung der enzymatischen Aktivität der Phagozyten bei ketoazidotischer Stoffwechsellage zu erklären (Berger M, 1995).

Andererseits zieht eine Infektion einen gesteigerten Insulinbedarf nach sich, was ohne angepasste Insulintherapie zur diabetischen Stoffwechsellage mit folgender Ketoazidose und damit zu einer weiteren Schwächung der Immunabwehr führt (Berger M, 1995).

Das diabetische Fußsyndrom gehört zu den schwersten diabetischen Folgeerkrankungen und stellt ein sehr komplexes diagnostisches, therapeutisches und kostenintensives Problem dar (Lipsky B A et al., 2004; International consensus group on diagnosing and treating the infected diabetic foot, 2003; Jeffcoate W J et al., 2003; Tennvall G R et al., 2000; Ramsey S D et al., 1999).

In Deutschland gibt es derzeit 4 Millionen Diabetiker, von denen 1,4 bis 2,6 Millionen Risikopatienten für die Entstehung eines DFS sind. Pro Jahr treten bis zu 120.000 neue Verletzungen im Rahmen eines DFS auf. Insgesamt ist bei bis zu 7,5 % der an

Diabetes mellitus erkrankten Patienten in Deutschland mit einem behandlungsbedürftigen diabetischen Fußsyndrom zu rechnen (Reike H, 1999).

In 34,5 % der Fälle ist das DFS neuropathischer, in 40,1 % neuropathisch-ischämischer und in 20,6 % ausschließlich ischämischer Natur (Reike H, 1997; Stiegler H, 2004; Larsen K et al., 1989).

Das charakteristische Symptom der sensorischen Neuropathie ist die fehlende Schmerzempfindung an der distalen Extremität bei physikalischer oder chemischer Irritation. Der Patient nimmt Druckschäden und Nekrosen über einen langen Zeitraum nicht wahr, aus denen sich schwerwiegende Fußinfektionen entwickeln können (Sima A A F et al., 1992; Stiegler H, 2004; Ward J D, 1992; Ziegler D et al., 1992).

Die autonome Neuropathie führt an der distalen Extremität zu trophischen Veränderungen der Haut mit Rhagaden- und Schrundenbildung (Frykberg R G, 1991). Zusätzlich wird die Haut durch Nagel- bzw. Fußpilzbefall geschädigt, wodurch weitere Läsionen entstehen, durch die Bakterien eindringen können (Emanuele M A et al., 1981).

Durch die motorische Neuropathie kommt es zur Atrophie der kleinen Fußmuskeln und zum Verlust der Viskoelastizität des Fußes. Diese Veränderungen führen zu einer Fußfehlstellung mit folgender Druckbelastung, die die Entwicklung von Hornschwielen mit lokaler Gewebseinschmelzung begünstigt (Hepp W W, 1996; Armstrong D G, Stacpoole-Shea S et al., 1999; Cavanagh P R et al., 1996; Boulton A J M et al., 1987; Stiegler H, 2004; Kirsch D et al., 1985; Standl E et al., 2003; Ward J D, 1992). Aus diesen Läsionen können sich tiefe Ulzera entwickeln, die sich häufig bakteriell infizieren (Boulton A J M, 1990; Jochmann W et al., 1990).

Beim ischämischen DFS kommt es durch eine Mangelperfusion der unteren Extremität zu akralen Läsionen, welche sich ebenfalls häufig bakteriell infizieren (Reike H, 1997).

Das neuropathisch-ischämisch bedingte DFS als Mischform aus peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) kombiniert mit einer Polyneuropathie hat die schlechteste Prognose (Reike H, 2002).

1.1.2 Klassifikation und Schweregradeinteilung des DFS

In der Klassifikation peripherer DFS-Läsionen hat sich ein Wechsel von der mehr beschreibenden Einteilung nach Wagner (siehe Tabelle 1) hin zu einer die Pathophysiologie berücksichtigenden Einteilung nach Armstrong (siehe Tabelle 2) vollzogen (Wagner F W, 1981; Armstrong D G, Lavery L A et al., 1998).

Tabelle 1: Klassifikation des DFS nach Wagner

Stadium	Läsion
0	Risikofuß, keine offene Läsion
1	oberflächliche Läsion
2	Ulkus bis Gelenkkapsel, Sehnen oder Knochen
3	Ulkus mit Abszess, Osteomyelitis, Infektion der Gelenkkapsel
4	begrenzte Vorfuß- oder Fersennekrose
5	Nekrose des gesamten Fußes

Tabelle 2: Klassifikation des DFS nach Armstrong

Stadium	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
A	Risikofuß, Z. n. Läsion (verheilt)	oberflächliche Wunde	Läsion bis Gelenkkapsel oder Sehnen	Läsion bis Knochen
B	plus Infektion	plus Infektion	plus Infektion	plus Infektion
C	plus Ischämie	plus Ischämie	plus Ischämie	plus Ischämie
D	plus Infektion und Ischämie	plus Infektion und Ischämie	plus Infektion und Ischämie	plus Infektion und Ischämie

Um das DFS erfolgreich zu behandeln, muss zunächst die Schwere der Infektion bestimmt werden (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Schweregradeinteilung des diabetischen Fußsyndroms
(International Working Group on the Diabetic Foot, 2003)**

Klinik der Infektion	Schweregrad
Wunde ohne Entzündungszeichen	nicht infiziert
weniger als zwei Entzündungszeichen (Eiter, Rötung, Überwärmung, Schmerz, Schwellung, Functio laesa), eine Entzündung < 2 cm um das Ulkus, begrenzt auf die Haut oder Subcutis, ohne lokale Komplikationen keine systemische Entzündungsreaktion	mild
mindestens eines der folgenden Charakteristika: Entzündung > 2 cm, Entzündungsausbreitung entlang der oberflächlichen Faszie, tiefer Weichteilabszess, Gangrän, Muskel-, Sehnen-, Gelenk- oder Knochenbeteiligung keine systemische Entzündungsreaktion	mittelschwer
systemische Entzündungsreaktion oder metabolische Entgleisung (Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotonus, Leukozytose, Azidose, schwere Hyperglykämie, Azetonämie)	schwer

1.1.3 Erregerspektrum bei infektiösen Komplikationen des DFS

Bei 60-70 % der infizierten diabetischen Füße sind grampositive Erreger, wie *Staphylococcus aureus* (42 %), *Enterococcus faecalis* (29 %) und β -hämolisierende Streptokokken, für die akute Infektion verantwortlich. Bei 20-30 % der infizierten DFS sind Enterobakterien (*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*) und bei 4-15 % Anaerobier (Peptostreptokokken, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.*) nachweisbar (Ge Y et al., 2002; Grayson M L, 1995; Joseph W S et al., 1990; Urbancic-Rovan V et al., 2000; Sims D et al., 1984; Lipsky B A, Pecoraro R E, Wheat L J, 1990; Goldstein E J et al., 1996).

Krankenhausaufenthalte, chirurgische Eingriffe sowie eine lang andauernde antibiotische Therapie können eine Besiedlung mit Antibiotika-resistenten Erregern, wie MRSA oder Vancomycin-resistenten Enterokokken, begünstigen (Hartemann-Heurtier A et al., 2004).

Akut infizierte oberflächliche Ulzera ohne vorausgegangene antibiotische Behandlung sind meist monomikrobiell mit aeroben grampositiven Kokken besiedelt (Pathare N A et al., 1998; Sapico F L, Witte J L et al., 1984; Lipsky B A, Pecoraro R E, Wheat L J, 1990).

Dagegen wird bei circa 70 % der chronischen und tiefer greifenden Ulzera sowie bei antibiotischer Vorbehandlung ein polymikrobielles Keimspektrum mit drei bis fünf verschiedenen Bakterienspezies, häufig bestehend aus grampositiven und gramnegativen Aerobiern sowie obligaten Anaerobiern, nachgewiesen (Goldstein E J et al., 1996; Jones E W et al., 1985; Pathare N A et al., 1998; Sapico F L, Witte J L et al., 1984; Bowler P G et al., 2001; Sharp C S et al., 1979).

1.1.4 Optionen zur Therapie des DFS

Eine optimale Prophylaxe, Diagnostik und Therapie des DFS kann die Inzidenz des infizierten DFS reduzieren und somit Krankenhausaufenthalte verkürzen oder unnötig machen sowie die Zahl der Amputationen der unteren Extremität infolge eines DFS verringern (Ragnarson Tennvall G et al., 2001; Armstrong D G, Liswood P J et al., 1995; Calhoun J H et al., 1988).

Neben Allgemeinmaßnahmen, wie Optimierung der Flüssigkeitsbilanz, Korrektur von Elektrolytstörungen, Hyperosmolarität, Azidose oder Azetonämie sowie der normoglykämischen Blutzuckereinstellung (Stiegler H, 2004; Caputo G M et al., 1994), ist eine konsequente Druckentlastung bei der Behandlung des infizierten DFS therapeutisch von großer Bedeutung (Witkowski J A et al., 1986; Cavanagh P R et al., 1996; Stiegler, H 2004).

Während beim neuropatischen infizierten DFS Ruhigstellung, Entlastung, Wunddebridement und eine systemische Antibiose vordergründig sind, ist beim ischämischen DFS die Verbesserung der Durchblutungssituation der betroffenen Extremität vorrangig. Ohne Wiederherstellung befriedigender Durchblutungsverhältnisse wäre eine systemische Antibiose nicht wirksam, da das Antibiotikum mit dem Blutfluss in das Zielgewebe gelangen muss.

1.1.4.1 Chirurgische Intervention zur Behandlung des DFS

Bei der Wundreinigung mittels mechanischem Debridement wird avitales oder hypertrophisches Gewebe, das die Wundheilung behindert und Infektionen begünstigt, mit dem Skalpell abgetragen. Vorhandene Abszesse oder Phlegmonen müssen gespalten werden (Smith J et al., 2001; Lewis R et al., 2000; Stiegler H, 2004; Armstrong D G, Lavery L A, Vazquez J R et al., 2002; Hepp W W, 1996).

Beim ischämisch bedingten diabetischen Fußsyndrom steht die Verbesserung der Perfusion mittels revaskularisierender Maßnahmen im Vordergrund, um den Erhalt der betroffenen Extremität zu ermöglichen (Lorenzen H P et al., 2004; Lepantalo M et al., 2000; LoGerfo F W et al., 1984). Kritische Stenosen können durch eine perkutane transluminale Angioplastie, Ballondilatation, Lyse oder durch Anlage eines Bypasses behoben werden (Stiegler H, 2004; Gibbons G W, 2003; Akbari C M et al., 2000; Stiegler H, Hufen V et al., 1990).

Eine Amputation der unteren Extremität ist erst bei ausgedehnten Nekrosen, lebensbedrohlichen Infektionen sowie bei kritischen Durchblutungsstörungen ohne Revaskularisierungsmöglichkeit angezeigt, wobei zunächst eine Minoramputation angestrebt werden sollte (Pinzur M S et al., 2003; Stiegler H, 2004; Lorenzen H P et al., 2004).

1.1.4.2 Stellenwert der antimikrobiellen Therapie bei der Behandlung des infizierten DFS

Eine frühzeitige, adäquate antibiotische Therapie stellt neben der chirurgischen Versorgung eine der wichtigsten therapeutischen Strategien bei der Behandlung des infizierten DFS dar.

Zur Therapie des infizierten diabetischen Fußsyndroms sollten Antibiotika eingesetzt werden, die ein Wirkspektrum gegen die Infektion auslösenden Erreger haben und ausreichend hohe Wirkspiegel im Weichteilgewebe und im angrenzenden Knochen erreichen (Vogel F et al., 2004).

Für kleine oberflächlich infizierte Wunden ist eine topische antibiotische Therapie oft ausreichend (Lipsky B A, McDonald D et al., 1997).

Ab dem Wagner Stadium 2 ist eine systemische Antibiose obligat (Lorenzen H P et al., 2004). Bei Patienten mit ausstehendem Erregernachweis sollte die antibiotische Therapie zunächst nach einem empirischen Schema, abgestimmt auf die Schwere der Infektion, begonnen werden. Beim Vorliegen des Erregernachweises und des Antibiogramms ist die antibiotische Therapie entsprechend des mikrobiologischen Befundes zu modifizieren.

Die antimikrobielle Therapiedauer beträgt beim unkomplizierten DFS durchschnittlich zehn Tage. Die Therapiedauer sollte sich am klinischen Verlauf orientieren, da verlässliche Verlaufsparemeter meistens fehlen.

Nach den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. sollten zur oralen Therapie des mild infizierten DFS Aminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor als Mittel der Wahl eingesetzt werden. Alternativ werden Levofloxacin, Moxifloxacin, Cephalosporine der Gruppe II, bei MRSA Linezolid und Clindamycin empfohlen (PEG-Expertenkommission, 2006).

Bei einer moderaten bis schweren Verlaufsform des infizierten DFS empfiehlt die PEG-Expertenkommission die intravenöse Applikation von Aminopenicillinen in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor, Fluorochinolone der Gruppe II oder III jeweils in Kombination mit Clindamycin oder Fosfomycin, Fluorochinolone der Gruppe IV, Cephalosporine der Gruppe 3a in Kombination mit Clindamycin oder Fosfomycin, Carbapeneme der Gruppe I oder II oder Cephalosporine der Gruppe IV über ein bis zwei Wochen. Bei rückläufigen Entzündungszeichen und stabilem Lokalbefund kann die Therapie für zwei bis drei Wochen oral fortgeführt werden (PEG-Expertenkommission, 2004).

Bei einer Osteomyelitis müssen entsprechend lange Therapiezyklen über mehrere Wochen eingehalten werden. Die intravenöse Behandlung sollte sechs bis acht Wochen erfolgen. Anschließend sollte das Antibiotikum für bis zu sechs Monate oral weitergegeben werden, um eine ausreichende Sanierung des Knochens sicherzustellen (Lorenzen H P et al., 2004).

1.2 Penetration von Antibiotika in schwer erreichbare Kompartimente

Um eine ausreichende Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie zu gewährleisten, muss die Konzentration des Wirkstoffes im Zielgewebe mindestens die minimale Hemmkonzentration der zu eradizierenden Erreger erreichen. Daher wird eine möglichst hohe Konzentration des Antibiotikums am Wirkort über einen ausreichend langen Zeitraum angestrebt, die durch eine entsprechend hohe Dosierung gewährleistet sein sollte (Eichler H G et al., 1998; Steiner I et al., 2004).

Die meisten Infektionen, wie das infizierte DFS, manifestieren sich nicht im Blut oder in Kompartimenten mit leichter Erreichbarkeit für Antibiotika, sondern in peripheren, zum Teil schwer erreichbaren Kompartimenten (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Kompartimente mit leichter und schwerer Erreichbarkeit für Antibiotika (Wise R et al., 1986)

Kompartimente mit leichter Erreichbarkeit für Antibiotika	Kompartimente mit schwerer Erreichbarkeit für Antibiotika
Muskel	ZNS (Liquor)
Bindegewebe	Glaskörper des Auges
Peritoneum	Herzklappen
Intraabdominalorgane	Pankreas
Lunge/Atemwege	Prostata
Niere	Knochen(mark)
	Abszesse
	DFS

Ein Kompartiment ist ein umschriebener Raum, in dem man eine homogene Verteilung eines Antibiotikums annehmen kann. Beim schwer erreichbaren Kompartiment ist die Konzentration des Antibiotikums im Zielgewebe trotz nachgewiesener In-vitro-Empfindlichkeit der Erreger, Verabreichung der Standarddosis und ausreichend hoher Plasmakonzentrationen nur grenzwertig oder zu niedrig, um die als empfindlich gegenüber diesem Antibiotikum eingestuft Erreger zu eradizieren (Sauermann R et al., 2005; Steiner I et al., 2004). Ein Grund

dafür liegt in der mangelnden Penetration des Wirkstoffes in das entsprechende Zielgewebe. Mögliche gefährliche Folgen solcher subtherapeutischen Wirkspiegel sind Therapieversagen, Erregerpersistenz und die Entwicklung von resistenten Keimen (Steiner I et al., 2004).

Daher erfordert die Auswahl eines Antibiotikums besonders bei schwer zugänglichen Organen und Kompartimenten, wie Infektionen des ZNS, des Knochenmarks und des minderdurchbluteten DFS die Kenntnis seiner Verteilung und Penetrationsfähigkeit.

Die Penetrationsrate als Maß für die charakteristische Gewebegängigkeit eines Antibiotikums ergibt sich aus dem Verhältnis von dessen Gewebe- und Plasmaspiegeln.

Die Verteilung eines Pharmakons wird als reversibler Substanztransport von einem Teil des Körpers in einen anderen definiert. Ein Verteilungsgleichgewicht besteht, wenn ein Zustand konstanter Konzentrationsverhältnisse in den verschiedenen Teilen des Körpers zu verzeichnen ist.

Das Verteilungsvolumen wird entsprechend der Größe des Verteilungsraumes bestimmt. Das Verteilungsvolumen stellt ein fiktives Volumen dar. Die ermittelten Verteilungsvolumina können nicht mit realen Körperflüssigkeits- bzw. Geweberäumen gleichgesetzt werden (siehe Tabelle 5). Ein großes Verteilungsvolumen lässt aber auf eine gute Gewebepenetration schließen.

Tabelle 5: Volumina einzelner Flüssigkeitsräume (Sauer mann R et al., 2005)

Flüssigkeitsräume	Volumina (l)
Plasma	3-4
interstitielle Flüssigkeit	10-13
extrazelluläre Flüssigkeit	13-16
intrazelluläre Flüssigkeit	25-28
Gesamtkörperwasser	40-46

Das Verteilungsvolumen ist kein konstanter Parameter eines Antibiotikums, sondern wird von inter- und intraindividuellen Faktoren, wie Körpergewicht, Körperzusammensetzung, Alter, Geschlecht, Herzzeitvolumen, Durchblutung sowie der Nieren- und Leberfunktion beeinflusst.

Große intraindividuelle Unterschiede in der Verteilung eines Antibiotikums sind besonders bei Intensivpatienten (Organinsuffizienzen, Zustand nach Operationen), aber auch bei internistischen Patienten (Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz) zu beobachten.

Der Stofftransport wird im Körper über lange Distanzen durch den Blutfluss bewältigt. Im peripheren Gefäßsystem kann der freie, ungebundene Anteil des Arzneimittels die Kapillaren passieren und in den interstitiellen Raum penetrieren. Der Stoffaustausch zwischen zwei voneinander getrennten Kompartimenten erfolgt über passive und erleichterte Diffusion (unspezifisch, entlang eines Konzentrationsgradienten), über „bulk flow“ (passiv, entlang eines Druckgradienten) und durch aktiven Transport. Der aktive Transport ist an Energie verbrauchende Transportsysteme gekoppelt. Diese befördern spezifisch Substanzen von einer Seite der Zellmembran auf die andere (Sauermann R et al., 2005). Es gibt eine Reihe solcher zellmembranständigen Influx- und Effluxsysteme (van Bambeke F et al., 2000). Das bekannteste ist das p-Glykoprotein (p-GP). Eine Vielzahl von Medikamenten, darunter auch einige Antibiotika, gehören zu den Substraten von p-GP. Diese Substanzen werden entgegen eines Konzentrationsgradienten aus der Zelle transportiert (Steiner I et al., 2004). Weiterhin sind die Durchlässigkeit der Zellmembran und die Umgebungskonzentration des Antibiotikums quantitativ bestimmend für den Stoffaustausch (Steiner I et al., 2004).

1.2.1 Faktoren, die die Gewebegängigkeit eines Antibiotikums beeinflussen

Die Gewebepenetration des Antibiotikums wird von einer Reihe von Faktoren sowohl auf Seiten des Organismus als auch der Substanz beeinflusst (siehe Tabelle 6).

Durchblutung: Grundsätzlich gelangt ein Medikament mit dem Blutfluß in das periphere Gefäßsystem. Stark durchblutete Organe, wie Leber, Niere oder Gehirn, nehmen eine größere Antibiotikamenge auf als schlechter durchblutete Organe, wie Herzmuskulatur oder Haut. Der Substanz austausch erfolgt anhand eines Konzentrationsgradienten zwischen zwei Kompartimenten und durch den Perfusionsdruck des Blutes. Die Penetrationsgeschwindigkeit wird durch die Austauschoberfläche zwischen Blut und Gewebe (Kapillardichte) beeinflusst. Gewebe mit geringer Kapillardichte und ischämische Areale werden medikamentös schlechter versorgt als ausreichend durchblutete (Joukhadar C, Klein N et al., 2001).

Plasmaproteinbindung: Der Anteil eines Antibiotikums, der im Plasma an Proteine gebunden ist, wird als Plasmaproteinbindung bezeichnet. Nur der freie, nicht proteingebundene Teil des Pharmakons diffundiert aus dem Blut in das Gewebe (Levitt DG, 2002). Die Plasmaproteinbindung kann nicht als konstanter Wert verstanden werden. Sie schwankt abhängig von der Konzentration des Antibiotikums und von individuellen Gegebenheiten, wie Proteingehalt des Plasmas und der Begleitmedikation (Valko K et al., 2003).

pK_a-Wert der Substanz und der pH-Wert am Wirkort: Arzneimittel liegen meist als schwache Säuren oder Basen vor. Der pH-Wert der Umgebung bestimmt, wie viel von einem Stoff in undissoziierter bzw. dissoziierter Form vorliegt. Der pK_a-Wert einer Substanz beschreibt den pH-Wert, bei welchem die Hälfte der Moleküle als Ion vorliegt. Nicht dissoziierte Säuren oder Basen können Lipidbarrieren penetrieren. Wenn eine Säure durch eine Lipidmembran in ein basisches Kompartiment gelangt, dissoziiert sie dort und kann im ionisierten Zustand die Lipidmembran nicht erneut durchdringen. Daraus ergibt sich, dass sich Basen im sauren und Säuren im alkalischen Milieu anreichern. Da ein Infektionsherd meist ein saures Milieu aufweist, ist hier mit einer Anreicherung eines basischen Antibiotikums zu rechnen (Sauer mann R et al., 2005; Steiner I et al., 2004).

Schweregrad der Erkrankung: Die Gewebegängigkeit von Antibiotika ist bei schweren Krankheitsbildern reduziert (Zeitlinger M A et al., 2003; Joukhadar C, Frossard M et al., 2001). Der Schweregrad der Erkrankung kann durch folgende Parameter objektiviert werden: Lactat-Konzentration im Plasma, pH-Wert des Plasmas und Katecholamin-Bedarf.

Funktion von aktiven Transportmechanismen: Aktive Transportmechanismen sind imstande, zwischen einzelnen Kompartimenten einen Konzentrationsgradienten zu schaffen und diesen aufrechtzuerhalten (Sauermann R et al., 2005).

Molekülgröße: Die Molekülgröße eines Pharmakons bestimmt die Diffusionsgeschwindigkeit. Je kleiner ein Molekül ist, desto schneller diffundiert es durch biologische Barrieren (Nau R et al., 1998).

Lipophilie des Stoffes: Weiterhin beeinflusst die Fettlöslichkeit eines Stoffes die Diffusionsgeschwindigkeit. Lipophile Substanzen durchdringen Zellmembranen leichter als hydrophile (Nau R et al., 1998).

Zuletzt wird die Gewebepenetration eines Antibiotikums von dessen Dosierung und vom Gewebetyp des Zielgewebes beeinflusst (Steiner I et al., 2004).

Tabelle 6: Einflußfaktoren auf die Gewebepenetration eines Antibiotikums (Drewelow B et al., 2000)

Einflußfaktoren auf die Gewebepenetration eines Antibiotikums	
Stoffeigenschaften	Gewebefaktoren
Molekülgröße	Durchblutung
Säure-Basen-Charakter	Kapillarstruktur
Lipophilie	Gewebs-pH
Plasmaproteinbindung	Entzündungsgrad
Verteilungsvolumen	Vitalität/Nekrose

1.2.2 Methoden zur Bestimmung der Penetration von Antibiotika

Um genaue Aussagen über die Penetration eines Antibiotikums in das jeweilige Zielgewebe zu treffen, ist die Messung der Konzentration direkt im Zielgewebe notwendig (FDA, 2003). Mehrere Methoden stehen dafür zur Verfügung:

Gewebshomogenate (Bioptate): Die Bestimmung der Antibiotika-Konzentration in Bioptaten stellt eine invasive Methode zur Bestimmung der Gewebepenetration von Pharmaka dar. Der Nachteil dieser Methode ist, dass lediglich die Totalkonzentration des Antibiotikums bestimmt wird und nicht zwischen der freien und gebundenen Fraktion unterschieden wird. Gewebebioptate bestehen aus zellulären, interstitiellen und vaskulären Anteilen, wobei die meisten bakteriellen Infektionen im interstitiellen Raum stattfinden.

Skin Blister-Techniken: Die Skin Blister-Technik gilt als „Goldstandard“ zur Messung der Gewebepenetration. Bei dieser semiinvasiven Methode wird die Konzentration des Antibiotikums in Blasenflüssigkeit bestimmt, welche ein virtuelles Kompartiment widerspiegelt. Durch Unterdruck oder Toxine werden subepidermale Hautblasen erzeugt. Das in der Blase entstehende Exsudat wird zu definierten Zeitpunkten abpunktiert und die Konzentration des Pharmakons bestimmt. Die mit der Blister-Technik gewonnenen Konzentrationen sind nicht repräsentativ für spezifische Organe wie Muskeln, Knochen oder Gehirn (Maglio D et al., 2003).

Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS), Positronenemissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT): Die MRS, die PET und die SPECT gehören zu den innovativen bildgebenden Verfahren, die die Verteilung von Pharmaka im Körper verfolgen. Die PET und SPECT sind nuklearmedizinische Verfahren, die auf der intravenösen Applikation radioaktiv markierter Substanzen basieren (Fischman A J et al., 2002). Die MRS beruht auf den gleichen physikalischen Prinzipien wie die Magnetresonanz-Tomographie, mit dem Unterschied, dass nicht anatomische Strukturen sondern Arzneimittel-Konzentrationen im Gewebe dargestellt werden (Singh M et al., 2000). Eindeutiger Vorteil dieser Verfahren ist die fehlende Invasivität. Zu den Nachteilen dieser Techniken gehört, dass diese nur in wenigen speziellen Zentren verfügbar sind und ihr Einsatz auf ausgewählte, radiomarkierbare bzw. magnetisch anregbare Pharmaka beschränkt ist. Auch bei diesen Methoden ist es nicht möglich, zwischen freier und gebundener Fraktion des Pharmakons zu differenzieren.

Mikrodialyse: Diese semiinvasive Technik basiert auf dem Prinzip der Diffusion von Pharmaka durch eine semipermeable Membran. Eine Sonde mit einem Außendurchmesser von etwa 500 μm , an deren Spitze sich eine semipermeable Membran befindet, wird ultraschallgestützt in definierte Organe eingesetzt. Die Sonde wird kontinuierlich mit einer physiologischen Spüllösung perfundiert und die Konzentration des Pharmakons im Dialysat gemessen. Die nach einer Kalibrierung gewonnenen Ergebnisse der Dialysatkonzentrationen spiegeln den Konzentrationsverlauf der ungebundenen Fraktion eines Pharmakons im Interstitium wieder (Joukhadar C et al., 2005; Müller M et al., 1996). Heutzutage sind fast alle Gewebe im menschlichen Organismus der Mikrodialyseuntersuchung zugänglich (Müller U et al., 2005).

1.3 Moxifloxacin

1.3.1 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Moxifloxacin

Fluorochinolone werden gemäß ihres Wirkspektrums von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in vier Gruppen eingeteilt. Moxifloxacin gehört zu den Fluorochinolonen der Gruppe IV (Naber K G, et al., 1998).

Die bakterizide Wirkung von Moxifloxacin resultiert aus der Hemmung der bakteriellen DNA-Topoisomerasen II und IV, die eine entscheidende Rolle bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNS spielen (Fachinformation Avalox).

Moxifloxacin ist wirksam gegen grampositive, gramnegative, anaerobe und atypische Erreger von Atemwegs-, Haut- und Weichteilinfektionen (Blondeau, 1999; Fass R J, 1997; Hoogkamp-Korstanjie J A A et al., 2000).

Im Vergleich zu älteren Fluorochinolonen zeigt Moxifloxacin eine stärkere Aktivität gegen grampositive Bakterien wie Staphylokokken, Pneumokokken, Streptokokken und Enterokokken (Krasemann C et al., 2001; Schmitz F J et al., 1998; von Eiff C et al., 1999).

Gegen gramnegative Erreger von Atemwegsinfektionen wie *Moraxella catarrhalis* und *Klebsiella pneumoniae* zeigt Moxifloxacin eine gute, gegen *Haemophilus influenzae* eine besonders starke bakterizide Aktivität. Bei Enterobacteriaceae und Pseudomonas-Stämmen ist die antibakterielle Wirksamkeit von Moxifloxacin im Vergleich zu älteren Fluorochinolonen allerdings schwächer ausgeprägt (Barman Balfour J A et al., 2000; Fass R J, 1997; Bauernfeind A, 1998; Aldridge K E et al., 1997; Edlund C et al., 1998).

Die im Folgenden dargestellten pharmakokinetischen Parameter wurden an gesunden Probanden ermittelt. Moxifloxacin weist nach oraler Applikation eine absolute Bioverfügbarkeit von 86-89 % auf. Nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin wird nach zwei Stunden eine maximale Plasmakonzentration von 2,5 mg/l erreicht. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{24}) beträgt 29,8 mg/h. Bei einer Clearance von 11,6 l/h beträgt die Halbwertszeit von Moxifloxacin 15,6 h. Nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin wird ein Verteilungsvolumen von 3,08 l/kg gemessen.

Bei oraler Mehrfachdosierung von 400 mg Moxifloxacin über 10 Tage erhöht sich die maximale Plasmakonzentration auf 4,52 mg/l (Sullivan JT, Woodruff M et al., 1999). Nach oralen Einzeldosen von 50 bis 800 mg Moxifloxacin steigt die AUC_{24} linear an (Stass H, Dalhoff A et al., 1998; Müller M, Stass H et al., 1999; Stass H, Kubitzka D, 1999).

Nach intravenöser Applikation von 400 mg Moxifloxacin wird nach einer Stunde eine maximale Plasmakonzentration von 3,62 mg/l erreicht. Die AUC_{24} beträgt 34,6 mg/l/h. Bei einer Clearance von 11,6 l/h wird eine Halbwertszeit von 15,4 h erreicht. Das Verteilungsvolumen beträgt 2,05 l/kg (Stass H, Kubitzka D, 1999).

Moxifloxacin wird zu 48 % an Plasmaproteine gebunden (Stass H, Dalhoff A et al., 1998).

Der Abbau von Moxifloxacin erfolgt unter Umgehung des Cytochrom P450-Enzymsystems. Moxifloxacin wird in der Leber glucuronidiert und sulfatiert. Die dabei entstehenden N-Sulfat- und Acylglucuronoid-Metabolite sind nicht mehr aktiv und werden renal (35 %) sowie biliär (61 %) ausgeschieden (Stass H, Kubitzka D, 1999; Stass H, Dalhoff A et al., 1998; Stass H, Kubitzka D, Profile of moxifloxacin drug interactions, 2001).

1.3.2 Gewebepenetration von Moxifloxacin

Moxifloxacin zeigt ein sehr gutes Penetrationsverhalten in Phagozyten (Pascual A et al., 1999), Tonsillen (Esposito S et al., 2006), Nasennebenhöhlen (Dinis P B et al., 2004; Gehanno P et al., 2002), Lungengewebe (Breilh D et al., 2004), in das Pankreas (Wacke R, Förster S et al., 2006), in das Peritoneum (Stass H et al., 2006) sowie in die Schleimhaut des Mundes, des Dünndarms und des Kolons (Wirtz M et al., 2004). Die maximale Gewebekonzentration von Moxifloxacin übersteigt in diesen Geweben deutlich die maximale Plasmakonzentration (siehe Tabelle 7).

Moxifloxacin penetriert gut und schnell in Bronchial- (Simon N et al., 2003) und Synovialgewebe (Dan M et al., 2004). Die erreichte maximale Konzentration von Moxifloxacin entspricht in diesen Geweben in etwa der Plasmaspitzenkonzentration (siehe Tabelle 7).

Des Weiteren penetriert Moxifloxacin gut in Knochen (Malincarne L et al., 2006), Muskeln (Müller M et al., 1999), den Speichel, in arterielle Kapillaren, in die Haut

(Müller M et al., 1999) und die Meningen (Ostergaard C et al., 1998). Allerdings unterschreitet die erreichte maximale Konzentration von Moxifloxacin in den genannten Geweben die Plasmaspitzenkonzentration (siehe Tabelle 7).

Moxifloxacin penetriert die Plazentaschranke und zeigte in tierexperimentellen Untersuchungen Reproduktionstoxizität (Fachinformation Avalox). Moxifloxacin geht gut und schnell in die Muttermilch über (Cárceles C M et al., 2007; Fachinformation Avalox).

1.3.2.1 Gewebepenetration von Moxifloxacin in Weichteilgewebe

Wise und Mitarbeiter (Wise R et al., 1999) untersuchten die Penetration von Moxifloxacin in Cantharidin-induzierte Skin Blister an sieben gesunden Probanden nach einmaliger oraler bzw. intravenöser Gabe von 400 mg. Wise und Mitarbeiter wiesen eine schnelle Penetration von Moxifloxacin aus dem Plasma in das Exsudat nach. Im entzündlichen Exsudat wurde eine mittlere maximale Gewebekonzentration von 3,9 mg/l bei einer mittleren maximalen Plasmakonzentration von 5 mg/l gemessen. Die Penetrationsrate betrug 0,94. Die erreichten Moxifloxacin-konzentrationen im Plasma und im entzündlichen Exsudat überstiegen die MHK_{90} von typischen Weichteilkeimen über das gesamte Dosierungsintervall (siehe Tabelle 7).

Müller und Mitarbeiter (Müller M et al., 1999) untersuchten die Gewebepenetration von Moxifloxacin in periphere Gewebe an zwölf gesunden Probanden nach einmaliger oraler bzw. intravenöser Gabe von 400 mg mittels Mikrodialyse. Im nicht infizierten subkutanen Gewebe wurden mittlere Spitzenkonzentrationen von $1,0 \pm 0,5$ mg/l nach intravenöser bzw. $0,9 \pm 0,2$ mg/l nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin bei einer Penetrationsrate von 0,81 ermittelt. Damit überstieg die im nicht infizierten subkutanen Gewebe gemessene freie Moxifloxacin-konzentration die MHK_{90} von typischen Weichteilkeimen über das gesamte Dosierungsintervall. Müller und Mitarbeiter untersuchten zusätzlich die Gewebepenetration von Moxifloxacin in entzündliches Exsudat von Cantharidin-induzierten Skin Blistern an denselben Probanden. Im entzündlichen Exsudat wurden mit 1,7 mg/l deutlich höhere Moxifloxacin-konzentrationen als im nicht infizierten subkutanen Gewebe gemessen (siehe Tabelle 7).

Joukhadar und Mitarbeiter (Joukhadar C et al., 2003) untersuchten die Penetration von Moxifloxacin in infiziertes und nicht infiziertes Weichteilgewebe mittels Mikrodialyse an fünf Diabetikern und sechs Nichtdiabetikern mit Infektionen der unteren Extremität nach einmaliger intravenöser Gabe von 400 mg. Im Plasma, im infizierten und nicht infizierten Weichteilgewebe wurden schnell effektive Moxifloxacin-Konzentrationen gegen typische Erreger von Weichteilinfektionen erreicht. Die Konzentrationen von Moxifloxacin im Weichteilgewebe waren deutlich kleiner als im Plasma. Zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gewebepenetration von Moxifloxacin in nicht infiziertes Weichteilgewebe.

Die mittlere maximale Gewebekonzentration und die Gewebepenetration in infiziertes Weichteilgewebe waren beim Diabetiker mit $0,8 \pm 0,5$ mg/l und $0,5 \pm 0,4$ deutlich niedriger als beim Nichtdiabetiker mit $2,3 \pm 1,2$ mg/l und $1,2 \pm 0,8$.

Die Moxifloxacinspiegel waren beim Nichtdiabetiker im infizierten Gewebe höher als im gesunden Gewebe. Beim Diabetiker zeigte sich ein gegenteiliger Effekt. Beim Diabetiker lag die Moxifloxacin-Konzentration im entzündeten Gewebe mit einer mittleren AUC_8 von $3,7 \pm 1,9$ mgh/l deutlich unter jener im gesunden Gewebe mit einer mittleren AUC_8 von $8,1 \pm 7,1$ mgh/l (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Penetrationsraten von Moxifloxacin in ausgewählte Gewebekompartimente beim Gesunden

Gewebe	Dosis (mg)	max. Plasma-konz. (mg/l)	max. Gewebe-konz. (mg/l)	Penetrations-rate	Literatur
Sinus	400	3,8	15,3		Dinis P B et al., 2004
Bronchien	400	4,6	3,7	1,0	Simon N et al., 2003
Lunge	400	3,2	16,2	4,4	Breilh D et al., 2004
Tonsillen	400	3,2	9,0	2,9	Esposito S et al., 2006
Speichel	400	3,7	5,1 l	0,8	Müller M et al., 1999
Mundschleimhaut	400	n. u.	10,9	9,7	Wirtz M et al., 2004
Kolonschleimhaut	400	n. u.	7,8	6,8	Wirtz M et al., 2004
Dünndarmmukosa	400	n. u.	5,4	2,0	Wirtz M et al., 2004
Pankreas	400	3,6	1,8	2,6	Wacke R, Förster S et al., 2006
Peritoneum	400	3,6	3,3	1,5	Stass H, Rink A D et al., 2006
art. Kapillare	400	3,7	4,2	1,0	Müller M et al., 1999
Liquor zerebrospinalis	40	n. u.	n. u.	0,5	Ostergaard C et al., 1998
Phagozyten	400	5,0	n. u.	10,9	Pascual A et al., 1999
Synovia	400	3,5	3,4	1,0	Dan M et al., 2004
Spongiosa	400	3,5	1,9	0,5	Malincarne L et al., 2006
Kortikalis	400	3,5	1,4	0,4	Malincarne L et al., 2006
Muskel	400	3,7	1,2	0,9	Müller M et al., 1999
Skin Blister	400	5,0	3,2	0,9	Wise R et al., 1999
Skin Blister	400	3,7	1,7	0,6	Müller M et al., 1999
Subkutis	400	3,7	1,0	0,8	Müller M et al., 1999
Weichteilgewebe	400	4,1	1,0	0,5	Joukhadar C et al., 2003
Weichteilgewebe, infiziert	400	4,1	2,3	1,2	Joukhadar C et al., 2003

1.3.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Moxifloxacin

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) von Moxifloxacin sind Übelkeit (9 %), Diarrhoe (6 %) und Schwindel (3 %). Andere Nebenwirkungen, wie Bauch- und Kopfschmerzen, allergische Reaktionen, Benommenheit, Erbrechen, Dyspnoe, Arthralgien, unerwünschte zentralnervöse Wirkungen, Antibiotika-assoziierte Kolitis, Sehnenentzündungen, Nierenversagen, Hyperglykämie und Geschmacksstörungen sind mit < 3 % selten (Schmuck G et al., 1997; Fachinformation Avalox).

Bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel kann es unter der Therapie mit Moxifloxacin zu einer hämolytischen Reaktion kommen.

Die Therapie mit Moxifloxacin kann zu Leukopenie, Thrombopenie, Thrombozytämie, Eosinophilie und Anämie sowie zu einem Anstieg von ALAT, ASAT, Gamma-GT, Amylase, Kreatinin und Harnstoff führen (Fachinformation Avalox).

Unter der Therapie mit Moxifloxacin wurde im EKG eine mittlere QT-Verlängerung von sechs Millisekunden beobachtet. Um Tachykardien, Hypertonus, Palpitationen und Vorhofflimmern zu vermeiden, sollte vor der Gabe von Moxifloxacin die Therapie mit anderen QT-verlängernden Wirkstoffen, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva, ausgeschlossen worden sein (Ball P, 2000; Fachinformation Avalox).

In sehr seltenen Fällen kam es unter der Therapie mit Moxifloxacin zu einer fulminanten Hepatitis bis hin zum tödlichen Leberversagen und zu bullösen Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse. Weitere dramatische Nebenwirkungen sind Synkopen, Rhabdomyolyse und Verschlechterungen der Symptome einer Myasthenia gravis (Bayer Vital GmbH, 2009, Fachinformation Avalox).

Im Vergleich zu älteren Fluorochinolonen hat Moxifloxacin ein geringes Potential für Photosensitivität (Church D et al., 2000).

Da der Abbau von Moxifloxacin unter Umgehung des Cytochrom P450-Enzymsystems erfolgt, treten bei gleichzeitiger Gabe von Moxifloxacin und Medikamenten, die über das Cytochrom P450-System verstoffwechselt werden, keine Wechselwirkungen auf (Stass H, Kubitzka D, Profile of moxifloxacin drug interactions, 2001).

Relevante Wechselwirkungen treten nur bei gleichzeitiger Einnahme von aluminium- und magnesiumhaltigen Antacida oder Eisenpräparaten auf. Hier wurde eine Reduktion der Bioverfügbarkeit von Moxifloxacin um 23 bis 60 % beschrieben (Stass H, Kubitza D Effects of iron supplements on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in humans., 2001). Um diese Wechselwirkung zu minimieren sollte die Einnahme solcher Präparate um eine halbe Stunde versetzt erfolgen.

Bei Niereninsuffizienz (einschließlich Kreatininclearance > 20 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die Pharmakokinetik von Moxifloxacin durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht wesentlich beeinflusst wird (Stass H, Kubitza D et al., 2002).

1.4 Pathophysiologische Besonderheiten der Pharmakokinetik beim Diabetiker

Aus pharmakologischer Sicht stellen Diabetiker eine spezielle Patientenpopulation dar. Genaue Erkenntnisse zum Einfluss der pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen eines Diabetes mellitus auf die einzelnen Pharmakokinetikparameter liegen in der Literatur noch nicht vor.

Pathophysiologische Faktoren beim Diabetiker, wie die Mikroangiopathie (diabetische Nephropathie), die Makroangiopathie (pAVK, KHK) sowie die autonome Neuropathie (Gastropathie, Obstipation), könnten einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln haben. Durch eine verzögerte Magenentleerung könnten die Resorption und damit die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln nach oraler Applikation eingeschränkt sein. Durch eine diabetische Nephropathie könnte die totale Clearance des Arzneimittels vermindert sein. Weiterhin könnte die Penetration von Arzneimitteln in bestimmte Zielgewebe beim Diabetiker gegenüber dem Gesunden durch mangelhafte Durchblutungsverhältnisse erniedrigt sein.

2. Aufgabenstellung

Zur Behandlung des infizierten DFS werden bereits seit längerer Zeit Fluorochinolone eingesetzt, die eine gute antimikrobielle Wirksamkeit gegen die häufigsten Erreger des infizierten DFS haben.

Die intravenöse Therapie mit Moxifloxacin ist unter anderem zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilerkrankungen zugelassen, soweit diese durch Moxifloxacin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden und initial eine parenterale Therapie erfordern.

Die Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen die meisten Erreger, die das diabetische Fußsyndrom auslösen, wurde bereits nachgewiesen. Es ist unklar, ob ausreichend hohe Wirkspiegel von Moxifloxacin im minderdurchbluteten Gewebe des DFS erreicht werden, um eine ausreichende antimikrobielle Wirkung zu gewährleisten.

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit war es, die Gewebepenetration von Moxifloxacin in das Gewebe des DFS zu untersuchen, um eine Aussage über die potentielle Wirksamkeit von Moxifloxacin bei der Therapie des infizierten DFS treffen zu können.

Dazu wurde das Verhältnis zwischen Gewebe- und simultaner Plasmakonzentration von Moxifloxacin bestimmt, um die Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS zu ermitteln. Die ermittelten Gewebekonzentrationen von Moxifloxacin sollten mit der MHK_{90} der DFS-Leitkeime verglichen werden.

Ein weiteres Ziel war es, die pharmakokinetischen Parameter von Moxifloxacin beim Diabetiker zu bestimmen und mit denen der bekannten Parameter beim Nicht-Diabetiker zu vergleichen.

Zusätzlich sollten die erzielten pharmakokinetischen Parameter nach der oralen und der intravenösen Moxifloxacin-Gabe miteinander verglichen werden.

Weiterhin sollte in dieser Arbeit die Sicherheit der Therapie bei den untersuchten Patienten überprüft werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine offene prospektive klinische Studie der Phase I zur Untersuchung der Pharmakokinetik im Serum und der Penetration von Moxifloxacin in das Weichteilgewebe des entzündeten DFS.

Die Studie wurde an folgenden Zentren durchgeführt: Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universität Rostock, Kreiskrankenhaus Beeskow, Klinik für Innere Medizin "St. Georg" in Leipzig und Klinik für Chirurgie der Universität Lübeck.

Zur Durchführung dieser Untersuchungen hatte die Ethikkommission der Universität Rostock ein positives Votum erteilt.

Die Untersuchung der Proben und die Dokumentation der Ergebnisse erfolgte am Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Rostock, Leiter: Prof. Dr. med. B. Drewelow.

3.2 Untersuchte Patientenpopulation

Die klinische Studie wurde an 21 erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II beiderlei Geschlechts (13 Männer, acht Frauen) mit einem entzündeten diabetischen Fußsyndrom durchgeführt, sofern sie die für die Studie geltenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllten.

Eingeschlossen wurden stationär behandelte Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und einem DFS Wagner-Score 2 bis 3 mit einer Indikation für eine systemische antimikrobielle Therapie. Die Patienten mussten zu Therapiebeginn zwischen 18 und 80 Jahren alt gewesen sein und ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie abgegeben haben.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Moxifloxacin, anderen Chinolonen oder weiteren Inhaltsstoffen der Prüfmedikation bekannt war. Des Weiteren mussten eine Behandlung mit einem Fluorochinolon innerhalb der letzten vier Wochen sowie eine Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 60 Tage ausgeschlossen worden sein. Als weitere Ausschlusskriterien galten

Schwangerschaft und Stillzeit sowie Sehnenerkrankungen infolge einer früheren Chinolontherapie. Weiterhin wurden Patienten mit behandlungspflichtiger Herzrhythmusstörung, insbesondere QT-Intervall-Verlängerung und Bradykardie, sowie mit klinisch relevanter Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III-IV mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction ausgeschlossen. Nicht an der Studie teilnehmen durften Patienten mit einer bekannten ZNS-Erkrankung mit erhöhter Krampfneigung, Zeichen einer schweren Ischämie einer Extremität im Fontaine-Stadium III-IV, eingeschränkter Leberfunktion im Stadium Child Pugh C oder Transaminasen-Anstieg größer fünffach des oberen Normwertes. Weitere Gründe für einen Ausschluss aus der Studie waren die Einnahme von Antiarrhythmika Klasse Ia und III, Störungen des Elektrolythaushaltes, klinisch relevante intestinale Resorptionsstörungen sowie eine bekannte Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit.

Zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde eine gründliche Anamnese mit Erfassung der Vor- und Begleittherapie erhoben sowie eine sorgfältige körperliche Untersuchung durchgeführt. Die ermittelten Befunde wurden dokumentiert.

3.3 Untersuchungsablauf

Die Patienten erhielten je nach Schwere der Erkrankung einmal täglich 400 mg Moxifloxacin oral oder intravenös über mindestens fünf Tage zum Aufbau eines steady state. Bei der intravenösen Therapie betrug die Infusionsdauer 60 min. Am Untersuchungstag (Tag 5-8 nach Beginn der Therapie mit Moxifloxacin) wurden je Patient zu festgelegten Zeiten elf Blutproben und eine Gewebeprobe aus dem Gewebe des entzündeten DFS gewonnen.

Bei klinischer Notwendigkeit wurde die Therapie mit Moxifloxacin nach dem Pharmakokinetiktag fortgesetzt.

Zur Erfassung der Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik sowie zur Überprüfung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden vor und nach der Therapie mit Moxifloxacin wichtige Laborparameter der Patienten erfasst.

3.4 Gewinnung und Asservierung der Plasma- und Gewebeproben

Am Untersuchungstag wurden pro Patient elf Blutproben (jeweils 2,7 ml EDTA-Monovetten): vor der Gabe, sowie 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12 und 24 Stunden nach Gabe von Moxifloxacin gewonnen. Zusätzlich wurde drei Stunden post applikationem durch einen Chirurgen eine Gewebeprobe (ca. 0,5 ml) aus dem entzündeten Areal des betroffenen Fußes entnommen.

Das abgenommene venöse Blut wurde zur Plasmagewinnung umgehend bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das gewonnene Plasma sowie die Gewebeproben wurden bei - 80 °C bis zur Analyse gelagert.

3.5 Bestimmung der Moxifloxacinkonzentrationen im Plasma und Gewebe mittels HPLC

3.5.1 Kurzbeschreibung der Methode

Die quantitative Bestimmung von Moxifloxacin im Plasma und im Weichteilgewebe erfolgte mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie unter Fluoreszenz-Detektion (HPLC/FL). Die Methode war bereits am Institut für Klinische Pharmakologie des Zentrums für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Rostock etabliert.

Die Probenvorbereitung erfolgte bei 20-22 °C. Gewebeproben wurden 1:1 w/v mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt, mittels eines Ultra-Turrax® homogenisiert und anschließend mit destilliertem Wasser 1:1 v/v verdünnt.

100 µl Plasma oder 40 µl des verdünnten Gewebehomogenates wurden jeweils mit 10 µl wässriger Ofloxacin-Lösung (Endkonzentration 200 ng/ml) als interner Standard versetzt.

Zur Enteiweißung wurden die Proben jeweils mit 20 µl 50 %- iger Trifluoressigsäure gemischt und vier Minuten bei 6000 Umdrehungen zentrifugiert. 80 µl des Überstandes wurden abpipettiert und mit 21 µl 5.00 M wässriger Ammoniumacetat-Lösung versetzt. 20 µl dieser Mischung wurden anschließend mittels HPLC analysiert (Wacke R, Park S et al., 2003).

3.5.2 Verwendete HPLC-Anlage

Die chromatographischen Analysen wurden bei 20-22 °C mit einer Anlage der Firma Shimadzu (Kyoto, Japan) durchgeführt. Zur Trennung wurde eine geschützte „narrow bore“-Säule 150 x 2.1 mm (i. D.) mit YMC Pro C18/120 µm Partikelgröße/5 Å Porendurchmesser als stationäre Phase und ein binärer Stufengradient mit den Komponenten MeOH/1.0 M NH₄OAc/H₂O 10:5:85 v/v/v (A) und MeOH/1.0 M NH₄OAc/H₂O 40:5:55 v/v/v (B) eingesetzt. Der Ablauf des Zeitprogramms war initial 22 % B, 1. Stufe nach einer min. auf 25 % B, 2. Stufe nach zwei min. auf 32 % B. Der Pumpenfluss betrug 250 µl/min. Die Detektion von Moxifloxacin und Ofloxacin erfolgte bei 504 nm unter Anregung bei 296 nm. Die Retentionszeiten betragen für Ofloxacin 4,5 min und für Moxifloxacin 12,5 min.

3.5.3 Erstellen der Kalibrierfunktion

An jedem Analysetag wurden frische Stammlösungen von Moxifloxacin und Ofloxacin in einer Konzentration von 0,1 mg/ml angefertigt. Die Kalibrierstandards für den Bereich 100-1600 ng/ml Moxifloxacin wurden analysiert. Die Kalibrierfunktionen waren linear.

3.6 Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter

Mit dem Computerprogramm KINETIKA 4.4 (Inna Phase Corporation) wurden folgende pharmakokinetische Prüfgrößen berechnet:

- die maximal gemessene Plasmakonzentration von Moxifloxacin (C_{max} (mg/l))
- die Zeit, in der die maximale Plasmakonzentration von Moxifloxacin erreicht wurde (t_{max} (h))
- die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$ (h))
- die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{24} (mgh/l))
- die totale Clearance (Cl (ml/min))
- das Verteilungsvolumen im steady state (V_{ss} (l)), das Verteilungsvolumen im steady state/Körpergewicht ($V_{ss/kg}$ (l/kg)) und das Verteilungsvolumen während der Eliminationsphase (V_z (l))

Dabei wurde ein kompartmentunabhängiges Modell zugrunde gelegt.

Die Berechnung der Eliminationshalbwertszeit erfolgte entsprechend der Gleichung:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda_z}$$

Die Berechnung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Plasma erfolgte unter der Anwendung der linearen Trapezregel.

Die totale Clearance wurde nach folgender Formel bestimmt: $Cl_{\text{tot}} = \text{Dosis} / AUC_{24}$.

Das Verteilungsvolumen wurde nach folgender Formel berechnet:

$V = \text{Pharmakongesamtmenge im Körper} / \text{Plasmakonzentration des Pharmakons}$

(Forth W et al., 1999; Cawello W, 1999)

3.7 Berechnung der Kreatininclearance

Die Berechnung der Kreatininclearance erfolgte nach der Cockcroft-Gault-Formel (Cockcroft D W et al., 1976):

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{(140 - \text{Alter in Jahren}) \bullet \text{Körpergewicht (kg)} \bullet \text{Sexfaktor}}{\text{Plasmakreatinin in mg/dl} \bullet 72}$$

(Sexfaktoren: männlich = 1, weiblich = 0,85; Umrechnungsfaktor mg/dl = $\mu\text{mol/l} / 88,4$)

Die Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach dem Kreatininspiegel im Blut ist in Tabelle 8 dargestellt (Herold G, 2002).

Tabelle 8: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz

Stadien der Niereninsuffizienz	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)
kompensiertes Dauerstadium	< 106
Stadium der kompensierten Retention	107- 530
präterminale Niereninsuffizienz	531- 884
terminale Niereninsuffizienz	> 884

3.8 Berechnung der Penetrationsrate

Die Penetrationsrate, als Maß für die charakteristische Gewebegängigkeit eines Antibiotikums, ergibt sich aus dem Verhältnis von dessen Gewebe- und dessen simultaner Plasmakonzentration (Steiner I et al., 2004).

3.9 Errechnung des chemotherapeutischen Quotienten

Der chemotherapeutische Quotient eines Antibiotikums sagt aus, in welchem Verhältnis die lokal erreichte Konzentration des Wirkstoffes zu dem für eine optimale antibiotische Wirksamkeit notwendigen Spiegel steht.

$$\text{Chemotherapeutischer Quotient} = \frac{\text{Konzentration eines Antibiotikums (mg/ml)}}{\text{MHK}_{90} \text{ des Erregers (mg/ml)}}$$

Es wurden die in der Literatur (Edmiston, C E et al., 2004) beschriebenen minimalen Hemmkonzentrationen von Moxifloxacin für die DFS-Leitkeime (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, β -hämolyisierende Streptokokken, *E. coli*) herangezogen, bei denen 90 % der Stämme inhibiert werden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: MHK₉₀ von Moxifloxacin der DFS-Leitkeime

Keimart	MHK ₉₀ von Moxifloxacin (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)	0,25
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,00
Streptococcus spp.	0,50
<i>Escherichia coli</i>	0,06

3.10 Pharmakologische Indizes

Pharmakologische Indizes geben Hinweise auf die voraussichtliche klinische und mikrobiologische Effektivität von Antibiotika. Sie setzen sich aus pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen Parametern (PD) zusammen.

Die pharmakologischen PK/PD-Parameter beschreiben zwei Gruppen von Antibiotika:

Bei den sogenannten „zeitabhängigen“, weitgehend konzentrationsunabhängigen Antibiotika korreliert die Wirkung mit der Zeitdauer des Überschreitens der MHK₉₀ in Bezug auf das Dosierungsintervall. Hier wird der Index $t > \text{MHK}_{90}$ verwendet.

Für „konzentrationsabhängig“ wirkende Antibiotika, wie Moxifloxacin, ist das Ausmaß des Überschreitens der MHK₉₀ wirkungsbestimmend. Hier finden die Indizes $\text{AUC}_{24}/\text{MHK}_{90}$ und $c_{\text{max}}/\text{MHK}_{90}$ Verwendung (Steiner I et al., 2004).

Eine $\text{AUC}_{24}/\text{MHK}_{90}$ von grampositiven Kokken größer als 30 h bzw. von gramnegativen Kokken (außer *Pseudomonas aeruginosa*) größer als 125 h sowie eine $c_{\text{max}}/\text{MHK}_{90}$ größer als 10 lassen auf eine gute antimikrobielle Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen die jeweiligen Erreger schließen und verhindern die Entstehung von resistenten Keimen (Stass H et al., 2005; Pickerill K E et al., 2000; Zhanel G G et al., 2001).

3.11 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel 2007 und SPSS-Statistical Package for the Social Sciences 15.0 für Windows.

Die statistische Auswertung der Pharmakokinetikdaten im Serum, der Gewebe- und der simultanen Plasmakonzentrationen, der chemotherapeutischen Quotienten sowie der PK/PD-Parameter erfolgte aufgeschlüsselt nach oraler und intravenöser Moxifloxacin-Gabe, um eventuelle Unterschiede infolge der unterschiedlichen Applikation zu erfassen.

Die demographischen Daten, die Labor- und Vitalparameter der Patienten, die ermittelten Pharmakokinetikdaten im Serum, die Plasma- und Gewebekonzentrationen, die chemotherapeutischen Quotienten sowie die PK/PD-Parameter wurden zunächst deskriptiv tabellarisch und graphisch dargestellt.

Kontinuierliche Merkmale wurden mit Mittelwert, Standardabweichung, Median und range beschrieben.

Korrelationen zwischen den pharmakokinetischen Daten und klinischen Parametern wurden auf der Basis des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman-Rho bestimmt. Die Interpretation der Korrelationskoeffizienten ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Interpretation der Korrelationskoeffizienten

Korrelationskoeffizient	Interpretation
0	keine Korrelation
0 - 0,2	sehr schwache Korrelation
0,2 - 0,4	schwache Korrelation
0,4 - 0,6	mittlere Korrelation
0,6 - 0,8	starke Korrelation
0,8 - < 1	sehr starke Korrelation
1	perfekte Korrelation

Um die Genauigkeit der ermittelten Mittelwerte der Pharmakokinetikdaten im Serum, der Gewebe- und simultanen Plasmakonzentrationen sowie der chemotherapeutischen Quotienten zu ermitteln, wurden zusätzlich die 95 %-Konfidenzintervalle berechnet.

Die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter, der Penetrationsrate, der Gewebe- und der simultanen Plasmakonzentration, der chemotherapeutischen Quotienten sowie der PK/PD-Parameter nach oraler und intravenöser Applikation wurden verglichen und die Signifikanz mit dem Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben bestimmt (Weiß C, 2005).

Die Labor- und Vitalparameter der eingeschlossenen Patienten vor und nach der Therapie mit Moxifloxacin wurden verglichen und die Signifikanz mit dem t-Test für verbundene Stichproben bestimmt (Weiß C, 2005).

Signifikanzfaktoren $p < 0,05$ (entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %) wurden hierbei als signifikant und Werte $< 0,01$ als hoch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

In die klinische Studie „Pharmakokinetische Untersuchungen zur Gewebepenetration von Moxifloxacin in nekrobiotische Areale des diabetischen Fußsyndroms“ wurden 21 erwachsene, stationär behandelte Patienten (13 männlich und acht weiblich) kaukasischer Abstammung mit Diabetes mellitus Typ II und einem DFS Wagner-Score 2 bis 3 (acht Patienten Wagner Score 2, 13 Patienten Wagner-Score 3) eingeschlossen. Von diesen 21 Patienten erhielten zwölf Moxifloxacin oral und neun intravenös.

An Vorerkrankungen gaben 14 Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen an. Von denen hatten acht Patienten eine arterielle Hypertonie, sieben eine koronare Herzerkrankung, drei eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, einer eine Herzinsuffizienz NYHA I und sechs eine periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität. Dreizehn der eingeschlossenen Patienten gaben neurologische Vorerkrankungen an. Zehn Patienten hatten eine diabetische Polyneuropathie und drei Patienten ein demenzielles Syndrom. Zwei Patienten hatten in der Vorgeschichte bereits einen Apoplex erlitten. Zwei der Patienten litten unter einer COPD und ein Patient unter Asthma bronchiale. Ein Patient gab anamnestisch eine Refluxösophagitis und ein weiterer Patient eine Polyposis coli an.

Nach der Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz (Herold G, 2002) hatten elf Patienten eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention und ein Patient eine präterminale Niereninsuffizienz (siehe Abbildung 1). Bei neun Patienten waren die Kreatininwerte im Normbereich.

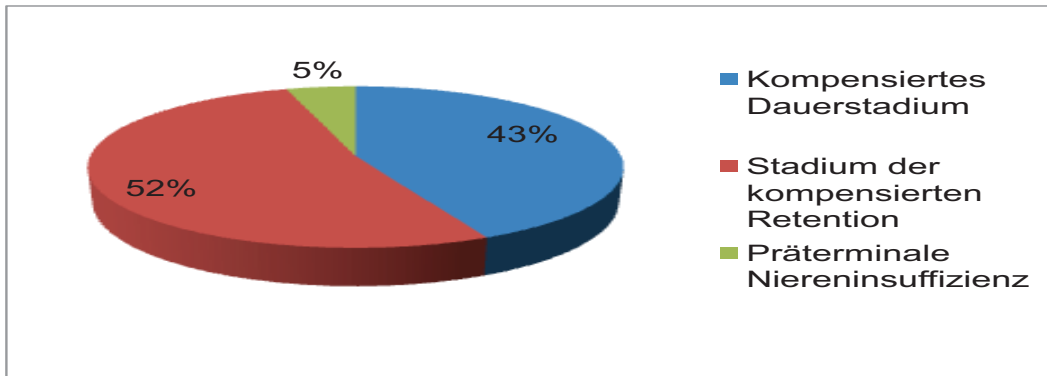


Abbildung 1: Verteilung der Stadien der Niereninsuffizienz der eingeschlossenen Patienten

Das mittlere Alter der Patienten betrug $70,0 \pm 8,5$ Jahre (range: 52-86 Jahre). Die Patienten waren im Mittel $78,2 \pm 12,5$ kg schwer (range: 52,5-110 kg) und hatten einen Body mass-Index (BMI) von $27,1 \pm 2,9$ kg/m² (range: 22,7-35,5 kg/m²) (siehe Tabelle 11). 75 % der eingeschlossenen Patienten waren nach der Definition der WHO übergewichtig (siehe Abbildung 2).

Tabelle 11: Demographische Daten der untersuchten Patientenpopulation

Demographische Daten	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Min.	Max.
Alter (Jahre)	70,0	8,5	69,0	52,0	86,0
Gewicht (kg)	78,2	12,5	78,0	51,5	110,0
BMI (kg/m ²)	27,1	2,9	27,4	22,7	35,5

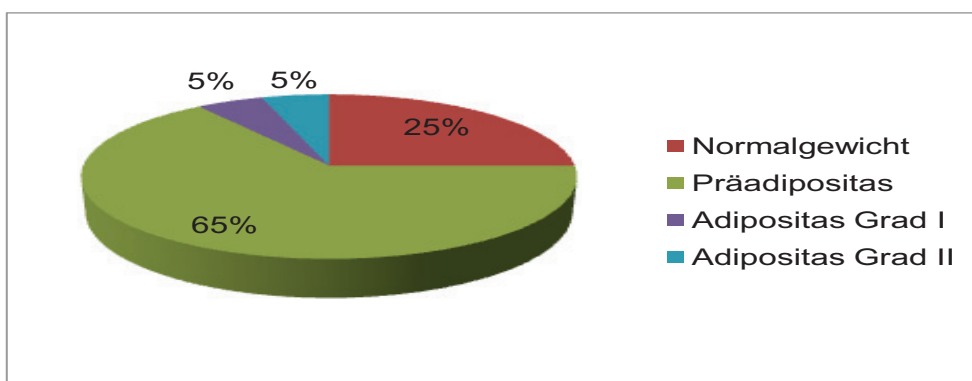


Abbildung 2: Verteilung der Gewichtsklassifikation

4.2 Vital- und Laborparameter bei der Einschlussuntersuchung

Bei der Einschlussuntersuchung waren bei den Patienten im Mittel eine leicht erhöhte Körpertemperatur, ein erhöhter Blutzuckerspiegel, eine Leukozytose und ein erhöhtes CRP als Zeichen der Infektion auffallend (siehe Tabelle 12 und 13).

Im Mittel war die Kreatininclearance erniedrigt und das Plasmakreatinin erhöht, was auf eine diabetische Nephropathie schließen lässt.

Fünf der eingeschlossenen Patienten litten nach Definition der WHO unter einer arteriellen Hypertonie.

Tabelle 12: Vitalparameter der Patienten bei der Einschlussuntersuchung

Vitalparameter	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Min.	Max.
Temperatur (°C)	36,8	0,7	36,7	36,0	38,4
Herzfrequenz (/min)	76,0	11,0	74,0	60,0	110,0
Blutdruck syst. (mmHg)	135,0	19,0	140,0	90,0	170,0
Blutdruck diast. (mmHg)	74,0	11,0	80,0	40,0	90,0
Blutzucker (mmol/l)	10,1	3,0	10,0	6,1	15,5

Tabelle 13: Laborparameter der Patienten bei der Einschlussuntersuchung

Laborparameter	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Min.	Max.
Erythrozyten (Gpt/l)	4,1	0,6	4,2	3,0	4,9
Leukozyten (Gpt/l)	11,3	2,5	10,8	7,0	15,6
Thrombozyten (Gpt/l)	293,7	121,3	265	181	691,0
Hämoglobin (mmol/l)	7,2	1,2	7,3	5,1	9,0
Hämatokrit (%)	0,4	0,1	0,4	0,3	0,4
CRP (mg/l)	96,9	87,6	72,9	0,2	329,0
Kreatinin (μ mol/l)	155,4	149,6	116,1	51,7	755,0
Kreatininclearance (ml/min)	58,4	33,0	53,9	9,9	146,1
Harnstoff (mmol/l)	9,4	4,9	7,9	4,3	20,4
Bilirubin gesamt (mmol/l)	9,0	3,7	9,0	3,7	18,9
ALAT (U/l)	27,1	16,8	22,8	5,3	62,2
ASAT (U/l)	30,3	19,7	22,3	10,2	87,6
Natrium (mmol/l)	138,1	5,3	137,7	128,0	151,0
Kalium (mmol/l)	3,9	0,3	3,9	3,4	4,3

4.3 Pharmakokinetische Daten von Moxifloxacin beim Diabetiker

4.3.1 Pharmakokinetische Daten von Moxifloxacin nach oraler Gabe von 400 mg

Nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin wurde beim Diabetiker im steady state eine mittlere Spitzenkonzentration im Plasma von $2,4 \pm 1,0$ mg/l (range: 1,1 - 4 mg/l) nach durchschnittlich $2,3 \pm 1,5$ h (range: 1 - 6 h) erreicht. Nach 24 Stunden wurde eine mittlere Konzentration von $0,3 \pm 0,4$ mg/l (range: 0 - 1,2 mg/l) ermittelt. Die mittlere AUC_{24} betrug $21,5 \pm 12,3$ mgh/l (range: 7,3 - 52,4 mgh/l). Es wurde ein Verteilungsvolumen (V_{ss}) von $208,8 \pm 79,4$ l (range: 113,1 - 380,1 l) gemessen. Bei einer mittleren totalen Clearance von Moxifloxacin von $307,6 \pm 172,7$ ml/min (range: 82,8 - 640,0 ml/min) wurde eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von $9,2 \pm 4,9$ h (range: 2,7 - 20,7 h) erreicht (siehe Tabelle 14).

Der mittlere Plasmakonzentrations-Zeitverlauf von Moxifloxacin nach oraler Gabe von 400 mg ist in Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 14: Pharmakokinetische Parameter von Moxifloxacin beim Diabetiker nach oraler Applikation von 400 mg im steady state (n = 12)

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Median	Min.	Max.
			Untergrenze	Obergrenze			
c_{\max} (mg/l)	2,4	1,0	1,8	3,1	2,2	1,1	4,0
t_{\max} (h)	2,3	1,5	1,4	3,3	2,0	1,0	6,0
$t_{1/2}$ (h)	9,2	4,9	6,1	12,3	8,3	2,7	20,7
Clearance (ml/min)	307,6	172,7	197,9	417,3	262,0	82,8	640,0
V_z (l)	195,6	65,9	153,7	237,4	175,3	112,8	342,3
V_{ss} (l)	208,8	79,4	158,4	259,2	189,0	113,1	380,1
V_{ss}/kg (l/kg)	2,6	1,2	1,9	3,4	2,3	1,4	5,3
AUC_{24} (mgh/l)	21,5	12,3	13,7	29,4	21,0	7,3	52,4
c_{24} (mg/l)	0,3	0,4	0,1	0,5	0,3	0,0	1,2

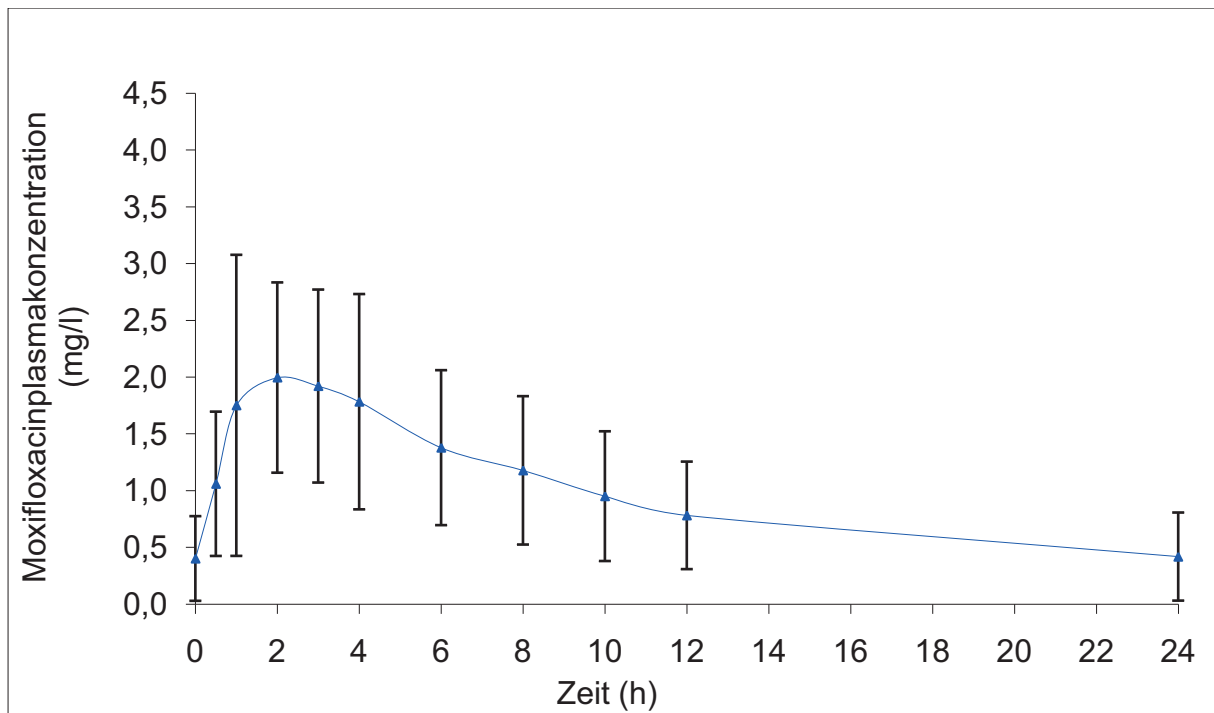


Abbildung 3: Mittlerer Plasmakonzentrations-Zeitverlauf von Moxifloxacin beim Diabetiker nach oraler Gabe von 400 mg (n = 12)

4.3.2 Pharmakokinetische Daten von Moxifloxacin nach intravenöser Gabe von 400 mg

Nach intravenöser Gabe von 400 mg Moxifloxacin wurde beim Diabetiker im steady state eine mittlere Plasmaspitzenkonzentration von $3,8 \pm 1,2$ mg/l (range: 2,4 - 6,4 mg/l) nach durchschnittlich einer Stunde erreicht. Nach 24 Stunden wurde eine mittlere Konzentration von $0,5 \pm 0,2$ mg/l (range: 0,2 - 0,7 mg/l) ermittelt. Die mittlere AUC_{24} betrug $26,6 \pm 7,2$ mgh/l (range: 18,7 - 38,9 mgh/l). Bei einer mittleren totalen Clearance von Moxifloxacin von $207,1 \pm 78,2$ ml/min (range: 117,4 - 300,1 ml/min) wurde eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von $10,5 \pm 3,2$ h (range: 5,6 - 16,6 h) erreicht. Das Verteilungsvolumen betrug $163,4 \pm 41,3$ l (range: 115,6 - 225,7 l) (siehe Tabelle 15).

Der mittlere Plasmakonzentrations-Zeitverlauf von Moxifloxacin nach intravenöser Gabe von 400 mg ist in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 15: Pharmakokinetische Parameter von Moxifloxacin beim Diabetiker nach intravenöser Applikation von 400 mg im steady state (n = 9)

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Median	Min.	Max.
			Untergrenze	Obergrenze			
c_{max} (mg/l)	3,8	1,2	2,9	4,7	4,0	2,4	6,4
t_{max} (h)	1	-	-	-	1	1	1
$t_{1/2}$ (h)	10,5	3,2	8,1	13,0	9,9	5,6	16,6
Clearance (ml/min)	207,1	78,2	147,1	267,2	181,8	117,4	300,1
V_z (l)	175,7	52,5	135,4	216,1	166,0	121,5	258,1
V_{ss} (l)	163,4	41,3	131,6	195,2	154,0	115,6	225,7
V_{ss}/kg (l/kg)	2,2	0,6	1,7	2,7	2,4	1,5	3,0
AUC_{24} (mgh/l)	26,6	7,2	21,1	32,2	28,5	18,7	38,9
c_{24} (mg/l)	0,5	0,2	0,3	0,6	0,5	0,2	0,7

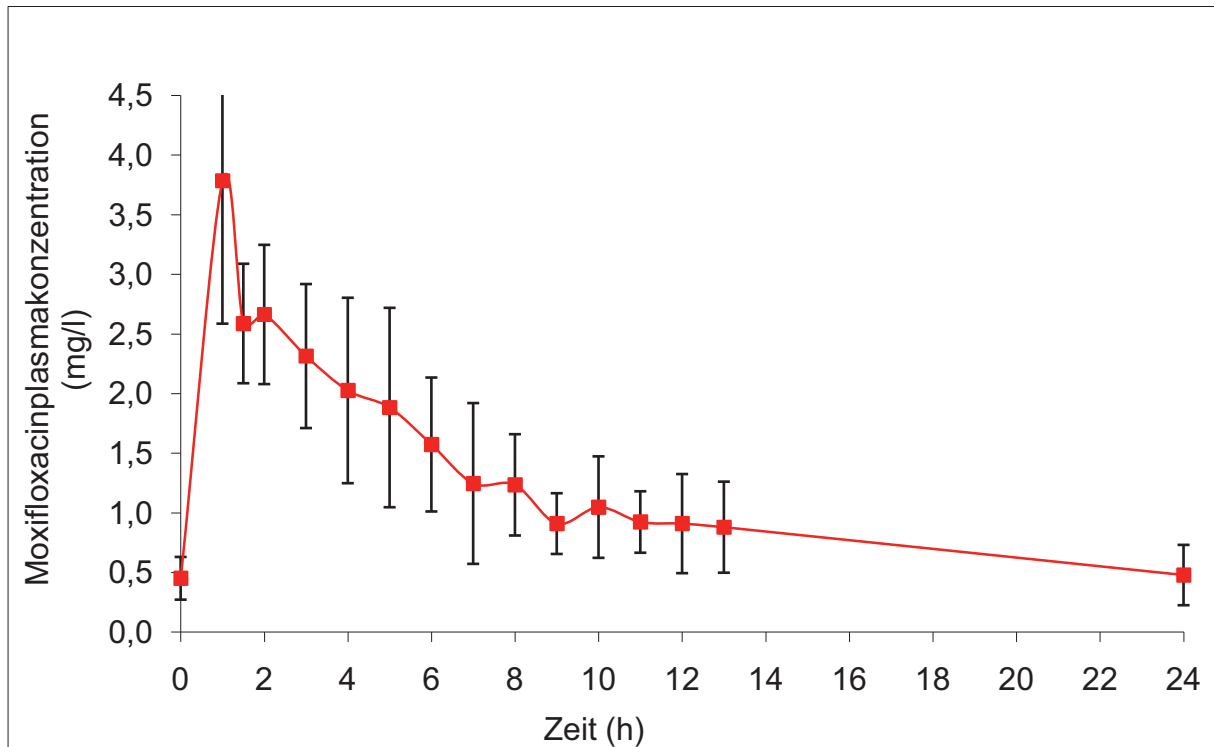


Abbildung 4: Mittlerer Plasmakonzentrations-Zeitverlauf von Moxifloxacin beim Diabetiker nach intravenöser Gabe von 400 mg (n = 9)

4.4 Pharmakologische Indizes im Plasma

Für konzentrationsabhängige Antibiotika, zu denen Moxifloxacin gehört, ist das Ausmaß des Überschreitens der MHK_{90} wirkungsbestimmend.

4.4.1 AUC_{24}/MHK_{90}

Eine AUC_{24}/MHK_{90} von grampositiven Kokken größer als 30 h bzw. von gramnegativen Kokken (außer *Pseudomonas aeruginosa*) größer als 125 h deuten auf eine gute antimikrobielle Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen grampositive bzw. gramnegative Kokken hin.

Die berechneten mittleren AUC_{24}/MHK_{90} (siehe Tabelle 16 und 17) geben einen Hinweis auf eine potentiell gute Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen *E. coli*, *Staphylococcus aureus* und β -hämolisierende Streptokokken im Plasma.

Die mittlere AUC_{24}/MHK_{90} betrug für *Enterococcus faecalis* 21,5 h nach oraler Gabe bzw. 26,6 h nach intravenöser Gabe von Moxifloxacin. Damit wurde für *Enterococcus faecalis* der Zielwert von 30 h nicht erreicht.

Tabelle 16: AUC₂₄/MHK₉₀ der DFS-Leitkeime nach oraler Applikation von 400 mg Moxifloxacin

AUC ₂₄ /MHK ₉₀	Mittelwert (h)	Standardabweichung (h)	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Median (h)	Min. (h)	Max. (h)
			Untergrenze	Obergrenze			
<i>Staph. aureus</i>	87,5	54,4	45,7	129,4	76,8	29,2	209,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	21,5	12,3	13,7	29,4	21	7,3	52,4
<i>E. coli</i>	364,6	226,8	190,3	539,0	319,8	121,6	873,3
β-hämolyisierende Streptokokken	43,8	27,2	22,8	64,7	38,4	14,6	104,8

Tabelle 17: AUC₂₄/MHK₉₀ der DFS-Leitkeime nach intravenöser Applikation von 400 mg Moxifloxacin

AUC ₂₄ /MHK ₉₀	Mittelwert (h)	Standardabweichung (h)	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Median (h)	Min. (h)	Max. (h)
			Untergrenze	Obergrenze			
<i>Staph. aureus</i>	110,5	28,1	87,0	133,9	114,6	75,0	155,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	26,6	7,2	21,1	32,2	28,5	18,7	38,9
<i>E. coli</i>	460,2	116,9	362,5	558,0	477,5	312,3	648,3
β-hämolyisierende Streptokokken	55,2	14,0	43,5	67,0	57,3	37,5	77,8

4.4.2 C_{max}/MHK₉₀

Eine C_{max}/MHK₉₀ größer als 10 lässt eine antimikrobielle Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen die jeweiligen Erreger erwarten und verhindert die Entstehung von resistenten Keimen.

Die berechneten mittleren C_{max}/MHK₉₀ (siehe Tabelle 18 und 19) geben einen Hinweis auf eine gute antimikrobielle Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen *E. coli* und *Staphylococcus aureus* im Plasma.

Die mittleren c_{\max}/MHK_{90} betragen für *Enterococcus faecalis* 2,4 nach oraler Gabe bzw. 3,8 nach intravenöser Gabe und für β -hämolyisierende Streptokokken 5,0 nach oraler Gabe bzw. 7,5 nach intravenöser Gabe von Moxifloxacin. Damit wurde für *Enterococcus faecalis* und für β -hämolyisierende Streptokokken der Zielwert von 10 nicht erreicht.

Tabelle 18: c_{\max}/MHK_{90} der DFS-Leitkeime nach oraler Applikation von 400 mg Moxifloxacin

c_{\max}/MHK_{90}	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Median	Min.	Max.
			Untergrenze	Obergrenze			
<i>Staph. aureus</i>	10,0	4,4	6,6	13,4	8,3	4,5	16,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,4	1,0	1,8	3,1	2,2	1,1	4,0
<i>E. coli</i>	41,6	18,4	27,5	55,8	34,7	18,7	66,7
β -hämolyisierende Streptokokken	5,0	2,2	3,3	6,7	4,2	2,2	8,0

Tabelle 19: c_{\max}/MHK_{90} der DFS-Leitkeime nach intravenöser Applikation von 400 mg Moxifloxacin

c_{\max}/MHK_{90}	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Median	Min.	Max.
			Untergrenze	Obergrenze			
<i>Staph. aureus</i>	15,1	5,1	10,8	19,3	15,5	9,4	25,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,8	1,2	2,9	4,7	4,0	2,4	6,4
<i>E. coli</i>	62,7	21,3	44,9	80,5	64,8	39,3	106,0
β -hämolyisierende Streptokokken	7,5	2,6	5,4	9,7	7,8	4,7	12,7

4.5 Gewebekonzentration und Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete DFS-Gewebe

Die Penetrationsrate, als Maß für die charakteristische Gewebegängigkeit eines Antibiotikums, ergibt sich aus dem Verhältnis von dessen simultaner Gewebe- und Plasmakonzentration.

Drei Stunden nach intravenöser und oraler Applikation von 400 mg Moxifloxacin wurden Gewebeproben aus dem entzündeten Gewebe des DFS entnommen. In diesen Biopaten wurden im steady state MoxifloxacinKonzentrationen zwischen 0,2 und 3,3 mg/kg (Mittelwert: $1,5 \pm 0,8$ mg/kg) gemessen (siehe Tabelle 20). Die mittlere Penetrationsrate betrug $0,8 \pm 0,6$ (range: 0,2 – 2,6).

Tabelle 20: Gewebekonzentration und Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS drei Stunden nach oraler und intravenöser Applikation von 400 mg

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Median	Min.	Max.
			Untergrenze	Obergrenze			
Gewebekonzentration (mg/kg)	1,5	0,8	1,1	1,9	1,5	0,2	3,3
simultane Plasmakonzentration (mg/l)	2,0	0,8	1,6	2,3	1,9	0,7	3,8
Penetrationsrate	0,8	0,6	0,6	1,1	0,6	0,3	2,6

Die mittlere Gewebekonzentration und die mittlere Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS nach oraler Applikation sind in Tabelle 21, nach intravenöser Gabe in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 21: Gewebekonzentration und Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS drei Stunden nach oraler Applikation von 400 mg

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Median	Min.	Max.
			Untergrenze	Obergrenze			
Gewebekonzentration (mg/kg)	1,7	1,0	1,1	2,3	1,6	0,2	3,3
simultane Plasmakonzentration (mg/l)	1,8	0,8	1,3	2,4	1,8	0,7	3,8
Penetrationsrate	1,0	0,7	0,6	1,5	0,7	0,3	2,6

Tabelle 22: Gewebekonzentration und Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS drei Stunden nach intravenöser Applikation von 400 mg

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		Median	Min.	Max.
			Untergrenze	Obergrenze			
Gewebekonzentration (mg/kg)	1,3	0,6	0,8	1,8	1,5	0,6	2,3
simultane Plasmakonzentration (mg/l)	2,3	0,6	1,6	2,8	2,0	1,4	3,3
Penetrationsrate	0,6	0,3	0,4	0,8	0,5	0,3	1,1

Bei allen 21 Patienten überschritt die gemessene Moxifloxacin-Konzentration im entzündeten Gewebe des DFS die MHK_{90} von *E. coli*.

Nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin wurde bei drei Patienten die MHK_{90} von *Enterococcus faecalis* nicht erreicht. Bei einem dieser Patienten wurde auch die MHK_{90} von β -hämolyisierenden Streptokokken und *Staphylococcus aureus* nicht erreicht (siehe Abbildung 5).

Bei allen neun Patienten, die Moxifloxacin intravenös erhalten haben, überschritt die gemessene Gewebekonzentration von Moxifloxacin die MHK_{90} von

β -hämolisierenden Streptokokken. Bei drei Patienten wurde nach intravenöser Moxifloxacin-Gabe die MHK_{90} von *Enterococcus faecalis* nicht erreicht (siehe Abbildung 6).

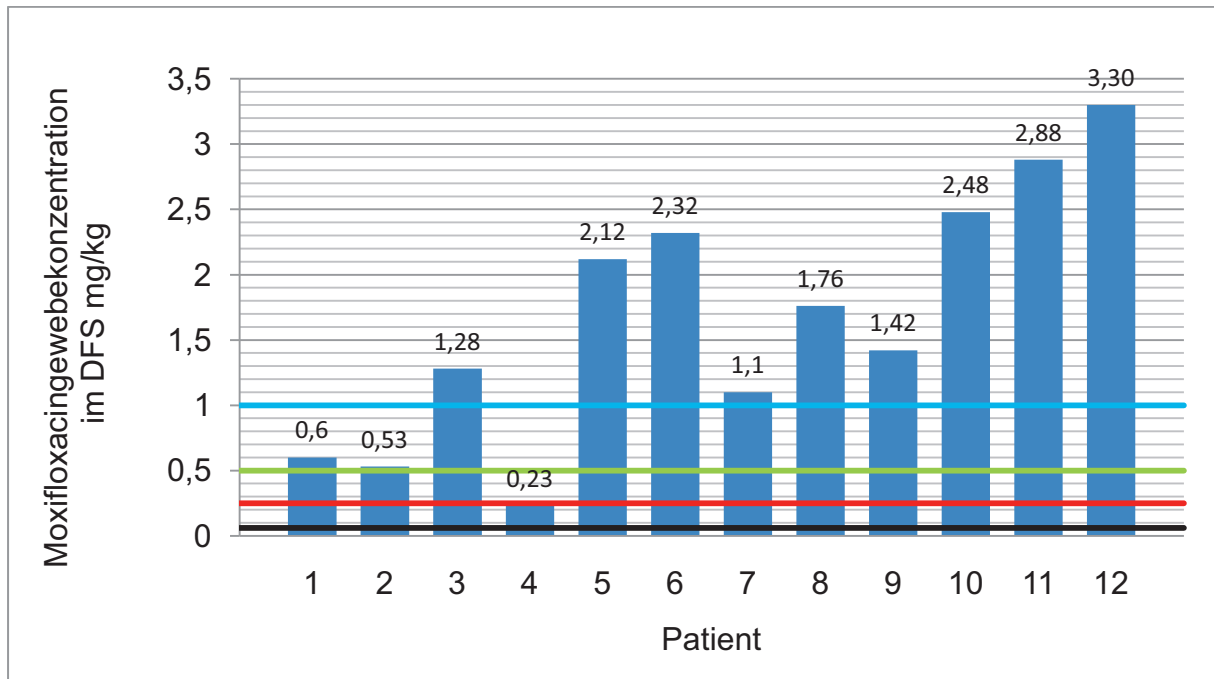


Abbildung 5: Individuelle Gewebekonzentration von Moxifloxacin im entzündeten Gewebe des DFS nach oraler Gabe von 400 mg im Vergleich zur MHK_{90} von *Staph. aureus* (0,25 mg/l): rot, MHK_{90} von *Enterococcus faecalis* (1 mg/l): hellblau, MHK_{90} von β -hämolisierenden Streptokokken (0,5 mg/l): grün, von *E. coli* (0,06 mg/l): schwarz

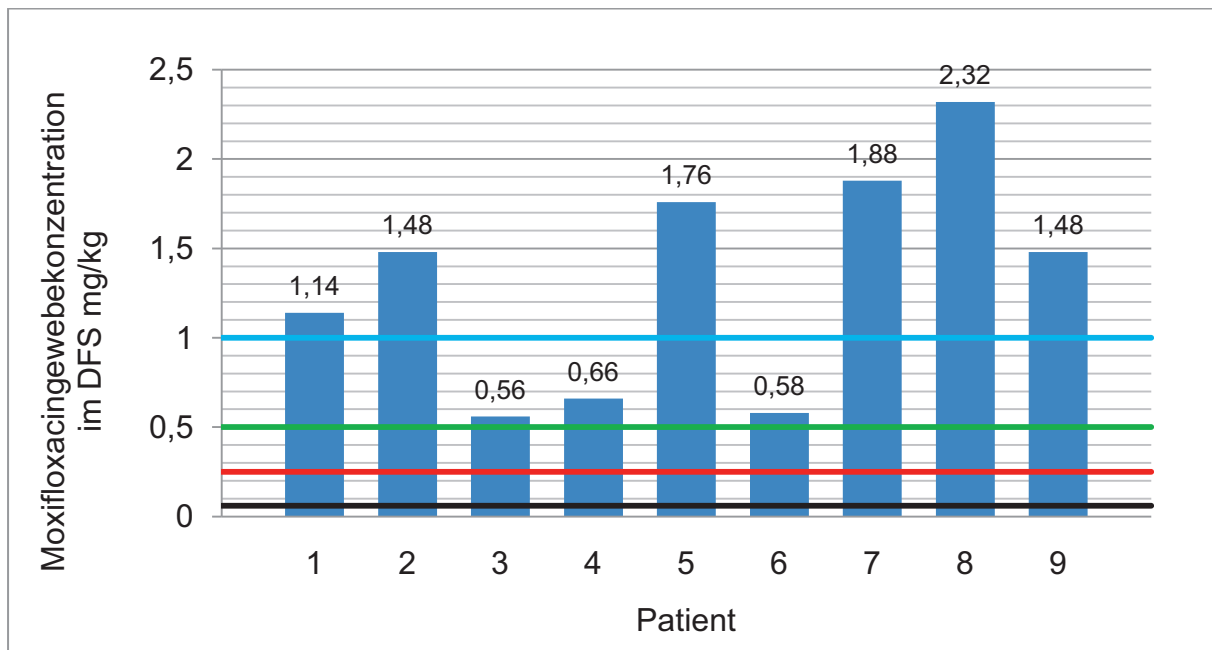


Abbildung 6: Individuelle Gewebekonzentration von Moxifloxacin im entzündeten Gewebe des DFS nach intravenöser Gabe von 400 mg im Vergleich zur MHK_{90} von *Staph. aureus* (0,25 mg/l): rot, MHK_{90} von *Enterococcus faecalis* (1 mg/l): hellblau, MHK_{90} von β -hämolyisierenden Streptokokken (0,5 mg/l): grün, von *E. coli* (0,06 mg/l): schwarz

4.6 Chemotherapeutische Quotienten

Eine Aussage über die antibakterielle Wirksamkeit von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS kann durch die Berechnung des chemotherapeutischen Quotienten getroffen werden.

Die berechneten mittleren chemotherapeutischen Quotienten (siehe Tabelle 23 und Abbildung 7) geben einen Hinweis auf eine potentiell gute Wirksamkeit von Moxifloxacin im entzündeten DFS gegen *E. coli* mit $26,1 \pm 13,5$ (range: 3,8 - 55,0), *Staphylococcus aureus* mit $6,3 \pm 3,2$ (range: 0,9 - 13,2), *Enterococcus faecalis* mit $1,5 \pm 0,8$ (range: 0,2 - 3,3) und β -hämolyisierende Streptokokken mit $3,1 \pm 1,6$ (range: 0,5 - 6,6).

Tabelle 23: Chemotherapeutische Quotienten der DFS-Leitkeime im entzündeten Gewebe des DFS nach oraler und intravenöser Applikation von 400 mg Moxifloxacin

Chemo- therapeutischer Quotient	Mittel- wert	Standard- ab- weichung	95% Konfidenz- intervall des Mittelwerts		Median	Min.	Max.
			Unter- grenze	Ober- grenze			
<i>Staph. aureus</i>	6,3	3,2	4,6	7,9	5,9	0,9	13,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,5	0,8	1,1	1,9	1,5	0,2	3,3
<i>E. coli</i>	26,1	13,5	19,2	33,0	24,7	3,8	55,0
β-hämolyisierende Streptokokken	3,1	1,6	2,3	4,0	3,0	0,5	6,6

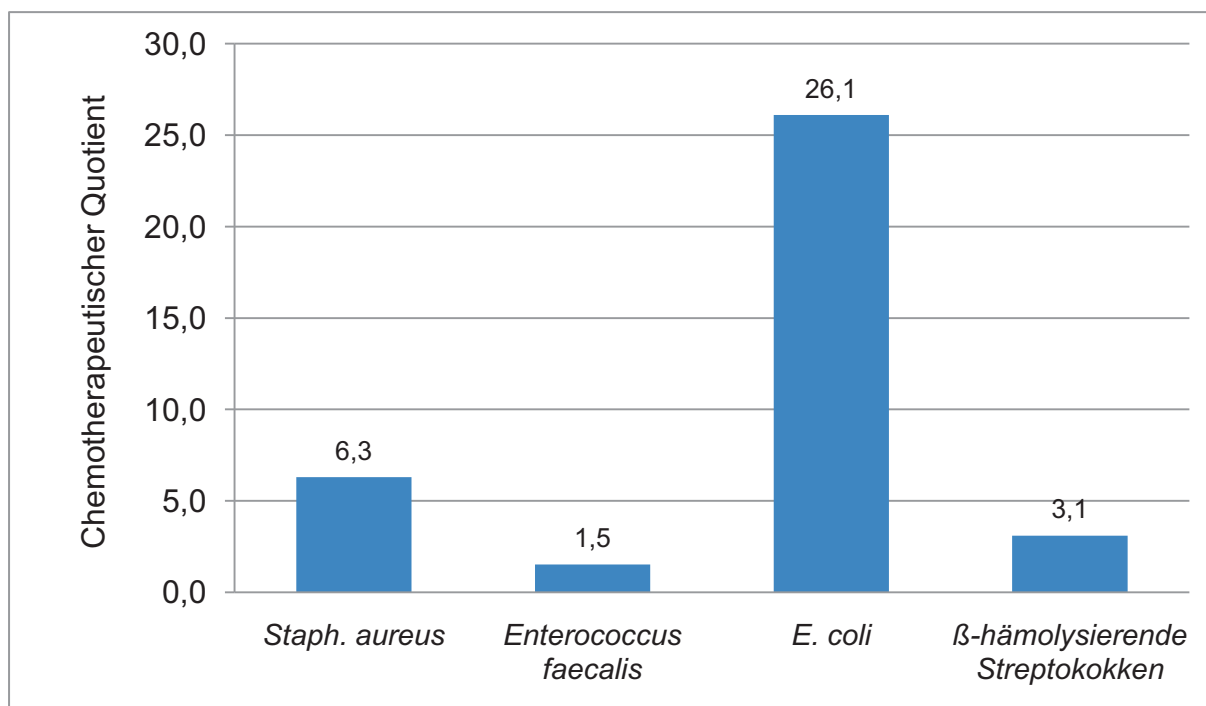


Abbildung 7: Mittlere chemotherapeutische Quotienten der DFS-Leitkeime im entzündeten Gewebe des DFS nach oraler und intravenöser Applikation von 400 mg Moxifloxacin

Die mittleren chemotherapeutischen Quotienten der DFS-Leitkeime nach oraler Applikation von 400 mg Moxifloxacin sind in Tabelle 24 und nach intravenöser Gabe in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 24: Chemotherapeutische Quotienten der DFS-Leitkeime im entzündeten Gewebe des DFS nach oraler Applikation von 400 mg Moxifloxacin

chemo- therapeutischer Quotient	Mittel- wert	Standard- ab- weichung	95% Konfidenz- intervall des Mittelwerts		Median	Min.	Max.
			Unter- grenze	Ober- grenze			
<i>Staph. aureus</i>	6,8	3,9	3,8	9,8	7,0	0,9	13,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,7	1,0	1,1	2,3	1,6	0,2	3,3
<i>E. coli</i>	28,4	16,2	15,9	40,8	29,3	3,8	55,0
β-hämolysierende Streptokokken	3,4	1,9	1,9	4,9	3,5	0,5	6,6

Tabelle 25: Chemotherapeutische Quotienten der DFS-Leitkeime im entzündeten Gewebe des DFS nach intravenöser Applikation von 400 mg Moxifloxacin

chemo- therapeutischer Quotient	Mittel- wert	Standard- ab- weichung	95% Konfidenz- intervall des Mittelwerts		Median	Min.	Max.
			Unter- grenze	Ober- grenze			
<i>Staph. aureus</i>	5,6	2,4	3,6	7,7	5,9	2,2	9,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,3	0,6	0,8	1,8	1,5	0,6	2,3
<i>E. coli</i>	23,5	10,0	15,1	31,9	24,7	9,3	38,7
β-hämolysierende Streptokokken	2,8	1,2	1,8	3,8	3,0	1,1	4,6

4.7 Evaluation der Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik von Moxifloxacin im Serum

Korrelationen zwischen den pharmakokinetischen Daten und den klinischen Parametern wurden auf der Basis des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman-Rho bestimmt. Die signifikanten Korrelationen sind in Tabelle 26 dargestellt.

Bei einer hohen AUC_{24} im Serum war die gemessene Gewebekonzentration von Moxifloxacin im entzündeten Gewebe des DFS signifikant größer. Aus einem großen Verteilungsvolumen von Moxifloxacin im Serum folgte eine kleine AUC_{24} .

Bei älteren Patienten war im Vergleich zu jüngeren Patienten die ermittelte Moxifloxacin-clearance signifikant geringer und die ermittelte AUC_{24} größer.

Die Halbwertszeit von Moxifloxacin im Serum war umso kürzer, je höher die gemessene Körpertemperatur der Patienten war.

Bei Patienten mit einem hohen Körpergewicht wurden im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigen Gewicht niedrigere Moxifloxacinkonzentrationen im entzündeten Gewebe des DFS erreicht.

Der Wagner-Score, der Grad der systemischen Entzündung, die Höhe des Blutzuckers sowie die laborchemischen Leber- und Nierenparameter hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik im Serum und die Gewebepenetration von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS.

Tabelle 26: Signifikante Korrelationen zwischen pharmakokinetischen, demographischen, klinischen und paraklinischen Parametern

Parameter	Korrelationskoeffizient	p
Vz vs. AUC_{24}	-0,6	0,002
AUC_{24} vs. Gewebekonzentration	0,5	0,029
Patientenalter vs. AUC_{24}	0,4	0,044
Vss vs. AUC_{24}	-0,8	0,001
Patientenalter vs. Clearance	-0,4	0,044
Gewicht vs. Gewebekonzentration	-0,4	0,05
Körpertemperatur vs. $t_{1/2}$	-0,5	0,041

4.8 Sicherheit der Moxifloxacin-Therapie

4.8.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei keinem Probanden kam es unter der Therapie mit Moxifloxacin zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen. Bei vier der 21 Patienten traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, die leicht und vorübergehend waren. Die Therapie konnte bei allen Patienten mindestens bis zum Pharmakokinetiktag fortgesetzt werden.

Drei Patienten klagten über leichte Diarrhöen. Einer dieser Patienten litt zusätzlich unter Blutdruckanstieg, Schläfrigkeit und Benommenheit.

Bei einem Patienten kam es unter der Therapie mit Moxifloxacin zu einem Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins. Am fünften Tag kam es bei diesem Patienten zu einem Fieber- und CRP-Anstieg.

4.8.2 Veränderung der Labor- und Vitalparameter unter der Therapie

Zur Evaluierung der Sicherheit der Therapie mit Moxifloxacin beim Diabetiker wurde eine Kontrolle der Vital- und Laborparameter der eingeschlossenen Patienten im Rahmen der Ein- und Abschlussuntersuchung durchgeführt. Die mittleren Werte wurden miteinander verglichen und die Signifikanz mit dem t-Test für verbundene Stichproben ermittelt (siehe Tabelle 27).

Nach fünf bis sechs Tagen Therapiedauer mit 400 mg Moxifloxacin kam es im Mittel zu einem signifikanten Absinken der Kreatininclearance um 2,2 ml/min, der Körpertemperatur um 0,4 °C und der Leukozyten um 1,7 Gpt/l. Das CRP sank nicht signifikant um 18,9 mg/l.

Die Herzfrequenz, das Blutbild, mit Ausnahme der Leukozyten, die Elektrolyte und die Leberparameter wurden unter der Therapie mit Moxifloxacin nicht wesentlich beeinflusst.

Tabelle 27: Vergleich der Vital- und Laborparameter bei der Ein- und Abschlussuntersuchung

Parameter	Mittelwert Einschluss- unter- suchung	Mittelwert Abschluss- unter- suchung	Differenz	p
Blutzucker (mmol/l)	10,1	8,3	0,1	0,956
Temperatur (°C)	36,8	36,4	0,4	0,031
Herzfrequenz (/min)	76,9	78,9	-1,0	0,727
Kreatinin (µmol/l)	155,4	146,5	17,6	0,242
Kreatininclearance (ml/min)	58,36	56,90	2,2	0,047
Erythrozyten (Gpt/l)	4,1	3,8	0,3	0,071
Leukozyten (Gpt/l)	11,3	9,7	1,7	0,015
Thrombozyten (Gpt/l)	293,7	334,7	-38,3	0,120
Hämoglobin (mmol/l)	7,2	6,8	0,4	0,120
Hämatokrit	0,4	0,3	0,0	0,218
Bilirubin gesamt (mmol/l)	9,0	7,7	0,4	0,734
ALAT (U/l)	27,1	28,1	-0,9	0,808
ASAT (U/l)	30,3	27,8	3,6	0,315
alkalische Phosphatase (U/l)	131,0	109,5	2,1	0,877
Gesamtprotein (g/l)	68,3	70,3	0,1	0,937
CRP (mg/l)	96,9	74,0	18,9	0,345
Kalium (mmol/l)	4,0	4,1	-0,1	0,590
Albumin (g/l)	34,91	29,5	1,3	0,099
Amylase (U/l)	71,5	63,7	-5,9	0,790

5. Diskussion

Beim Diabetiker treten gehäuft Infektionen auf (Hien P et al., 2001). Ursachen sind in einer mangelhaften Perfusion und einer Hyperglykämie des Gewebes zu finden, welche die Proliferation von Mikroorganismen begünstigen. Beim Diabetiker ist die Immunabwehr durch einen klinisch relevanten Insulinmangel mit folgendem allgemeinen Katabolismus geschwächt. Des Weiteren führt eine diabetische Stoffwechsellage zu einer nachhaltig eingeschränkten Motilität und Funktion von Phagozyten. Dieser Effekt ist durch eine Glykosilierung von Granulozytenproteinen bei chronischer Hyperglykämie und einer Veränderung der enzymatischen Aktivität der Phagozyten bei ketoazidotischer Stoffwechsellage zu erklären (Berger M, 1995; Mehnert H et al., 1994).

Deutschlandweit wird die Zahl der Diabetiker auf 4 Millionen geschätzt, von denen 1,4 bis 2,6 Millionen Risikopatienten für die Entstehung eines diabetischen Fußsyndroms sind (Reike H, 1999).

Die diabetische Angio- und Neuropathie führen insbesondere an der distalen unteren Extremität zu Ischämie und zu einer verminderten Schmerzwahrnehmung. Folglich kommt es bereits durch leichte Traumata zu Läsionen, die sich leicht bakteriell infizieren und sich aufgrund der verminderten Immunabwehr zu schwerwiegenden Fußinfektionen entwickeln können (Stiegler H, 2004; Ward J D, 1992; Reike H, 2002).

Als häufigste bakterielle Erreger des infizierten DFS finden sich zu 60-70 % grampositive Kokken, vor allem *Staphylococcus aureus* (42 %), gefolgt von *Enterococcus faecalis* (29 %) und β -hämolisierenden Streptokokken. Bei 20-30 % der infizierten DFS sind Enterobakterien und bei 4-15 % Anaerobier nachweisbar (Ge Y et al., 2002; Grayson M L et al., 1995; Lipsky B A, Pecoraro R E, Wheat L J, 1990).

Zur Therapie des infizierten DFS sollen daher Antibiotika eingesetzt werden, welche gut wirksam gegen grampositive und gramnegative Keime sowie gegen Anaerobier sind (Lipsky B A, Pecoraro R E, Larson S A et al., 1990).

Trotz ausreichender In-vitro-Empfindlichkeit und adäquater Dosierung eines Antibiotikums kann der antimikrobielle Effekt ausbleiben. Ein Grund dafür kann in der mangelnden Penetration des Wirkstoffes in das entsprechende Zielgewebe liegen.

Zu niedrige Antibiotika-Spiegel führen zu einem Therapieversagen und begünstigen die Entstehung von resistenten Erregern (Müller U et al., 2005).

Um eine ausreichende Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie zu gewährleisten, muss die Konzentration des Wirkstoffes im Zielgewebe mindestens die minimale Hemmkonzentration der zu eradizierenden Erreger erreichen (Eichler H G et al., 1998). Dazu erfordert die Auswahl eines Antibiotikums, besonders bei schwer zugänglichen Geweben wie dem minderdurchbluteten Gewebe des infizierten DFS, die Kenntnis seiner Verteilung und Penetrationsfähigkeit.

Moxifloxacin, ein Fluorochinolon der neueren Generation, ist zur parenteralen Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen zugelassen (Fachinformation Avalox). Die klinische Wirksamkeit von Moxifloxacin bei der Behandlung von Infektionen des DFS ist bisher nicht erwiesen.

Parish und Mitarbeiter (2000) verglichen die Wirksamkeit von Moxifloxacin (einmal täglich 400 mg) und Cephalexin (einmal täglich 500 mg) bei der Therapie von unkomplizierten Hautinfektionen. In ihren Untersuchungen zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der antimikrobiellen Wirksamkeit beider.

Im Vergleich zu älteren Fluorochinolonen, wie Ciprofloxacin, haben die Fluorochinolone der neueren Generation eine signifikant höhere AUC_{24} und c_{max} im Plasma, eine längere Halbwertszeit sowie ein breiteres Wirkspektrum mit einer stärkeren Aktivität gegen grampositive Kokken (Lipsky B A, 1999; Krasemann C et al., 2001; Schmitz F J et al., 1998; von Eiff C et al., 1999; Lubasch A et al., 2000). Im Vergleich zu Ciprofloxacin hat Moxifloxacin eine deutlich höhere antibakterielle Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* und gegen β -hämolyisierende Streptokokken. Die MHK_{90} von *Staphylococcus aureus* bzw. β -hämolyisierenden Streptokokken von Moxifloxacin betragen nur ein Achtel bzw. ein Viertel der MHK_{90} von Ciprofloxacin (Milatovic D, 2000).

Aufgrund der langen Halbwertszeit muss Moxifloxacin nur einmal täglich gegeben werden (Stass H, Dalhoff A et al., 1998), was einen positiven Effekt auf die Compliance, insbesondere der älteren Diabetikerpopulation haben dürfte.

Die Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen die häufigsten Erreger des infizierten DFS wurde bereits mehrfach in Studien nachgewiesen (Blondeau J M, 1999; Fass R J, 1997; Hoogkamp-Korstanjie J A A et al., 2000). Es wurde mehrfach gezeigt, dass die Moxifloxacin-Konzentrationen im Plasma die MHK_{90} der DFS-Leitkeime überschreitet

(Stass H et al., 1999; Wise R et al., 1999; Lubasch A et al., 2000; Joukhadar C et al., 2003; Müller M et al., 1999). Eine Infektion des DFS manifestiert sich allerdings im peripheren minderdurchbluteten Weichteilgewebe. Eine schnelle und komplette Verteilung des Antibiotikums zwischen Plasma und peripherem Zielgewebe kann nicht bei jeder Population und Erkrankung, insbesondere bei Durchblutungsstörungen, vorausgesetzt werden (Joukhadar C et al., 2003). Daher sollte zur Beurteilung der Wirksamkeit von Moxifloxacin beim infizierten DFS dessen Gewebegängigkeit in das Zielgewebe bekannt sein (Derendorf H, 1989; Joukhadar C et al., 2003).

Klinische Untersuchungen zur Gewebepenetration von Moxifloxacin in das periphere Weichteilgewebe, insbesondere in das infizierte DFS, sind allerdings rar.

Wise und Mitarbeiter (1999) untersuchten die Penetration von Moxifloxacin in das entzündliche Exsudat von Cantharidin-induzierten Skin Blistern an sieben gesunden Probanden nach einmaliger oraler bzw. intravenöser Gabe von 400 mg. Im entzündlichen Exsudat wurde eine mittlere maximale Konzentration von Moxifloxacin von 2,6 mg/l bei einer Penetrationsrate von 0,8 gemessen. Die erreichten Konzentrationen von Moxifloxacin überstiegen die MHK_{90} von relevanten Erregern von Weichteilinfektionen über das gesamte Dosierungsintervall (siehe Tabelle F im Anhang).

Müller und Mitarbeiter (1999) untersuchten die Gewebepenetration von Moxifloxacin in periphere Gewebe mittels Mikrodialyse an zwölf gesunden Probanden nach einmaliger oraler bzw. intravenöser Gabe von 400 mg. Im nicht infizierten subkutanen Gewebe wurde eine mittlere Spitzenkonzentration von $1,0 \pm 0,5$ mg/l nach intravenöser bzw. $0,9 \pm 0,2$ mg/l nach oraler Gabe bei einer Penetrationsrate von 0,8 ermittelt. Die Konzentration von Moxifloxacin im nicht infizierten subkutanen Gewebe überschritt die MHK_{90} von typischen Weichteilkeimen über das gesamte Dosierungsintervall (siehe Tabelle E im Anhang). Müller und Mitarbeiter untersuchten zusätzlich die Penetration von Moxifloxacin in entzündliches Exsudat von Cantharidin-induzierten Skin Blistern an denselben Probanden. Im entzündlichen Exsudat war die mittlere Moxifloxacin-Konzentration mit 1,7 mg/l deutlich höher als im nicht infizierten subkutanen Gewebe (siehe Tabelle F im Anhang).

Joukhadar und Mitarbeiter (2003) untersuchten die Penetration von Moxifloxacin in infiziertes und nicht infiziertes Weichteilgewebe mittels Mikrodialyse an fünf

Diabetikern und sechs Nicht-Diabetikern mit Infektionen der unteren Extremität. Im Plasma sowie im infizierten und nicht infizierten Weichteilgewebe wurden nach einmaliger intravenöser Gabe von 400 mg schnell effektive Moxifloxacin-Konzentrationen gegen die relevanten Erreger von Weichteilinfektionen erreicht. Beim Diabetiker und beim Nicht-Diabetiker zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Penetration von Moxifloxacin in nicht infiziertes Weichteilgewebe.

Die mittlere maximale Gewebekonzentration und die Penetrationsrate in das infizierte Weichteilgewebe waren beim Diabetiker mit $0,8 \pm 0,5$ mg/l und $0,5 \pm 0,4$ deutlich niedriger als beim Nicht-Diabetiker mit $2,3 \pm 1,2$ mg/l und $1,2 \pm 0,8$.

Die Moxifloxacinspiegel waren beim Nicht-Diabetiker im infizierten Weichteilgewebe höher als im nicht infizierten Gewebe. Beim Diabetiker zeigte sich ein gegenteiliger Effekt. Beim Diabetiker lag die mittlere AUC_8 von Moxifloxacin im entzündeten Gewebe mit $3,7 \pm 1,9$ mg·h/l deutlich unter jener im nicht infizierten Gewebe mit $8,1 \pm 7,1$ mg·h/l (siehe Tabelle E im Anhang).

Die Infektion des DFS kann sich auf die Muskulatur, die Gelenke und den Knochen ausbreiten. Deshalb ist auch die Gewebegängigkeit von Moxifloxacin in den Muskel, die Synovia und den Knochen zur Bestimmung der Wirksamkeit von Moxifloxacin bei der Therapie des infizierten DFS von Bedeutung. Müller, Dan, Malincarne und deren Mitarbeiter wiesen ausreichende Penetrationsraten von Moxifloxacin in den Muskel von 0,9 (Müller M et al., 1999), in die Synovia von 1 (Dan M et al., 2004), in die Spongiosa von 0,5 und in die Kortikalis von 0,4 (Malincarne L et al., 2006) nach.

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Penetration von Moxifloxacin in das minderdurchblutete Gewebe des infizierten DFS von Joukhadar und Mitarbeitern können aufgrund der geringen Patientenzahlen keinen überzeugenden Beweis für das therapeutische Potential von Moxifloxacin beim infizierten DFS erbringen.

Hauptziel dieser Arbeit war es daher, die Penetration von Moxifloxacin in das Gewebe des entzündeten DFS zu untersuchen und die Gewebekonzentrationen mit der MHK_{90} der DFS-Leitkeime zu vergleichen, um die potentielle Wirksamkeit von Moxifloxacin bei der Therapie des entzündeten DFS zu überprüfen. Als sekundäre Ziele sollte die Pharmakokinetik von Moxifloxacin im Serum und die Sicherheit der Therapie bei der untersuchten Diabetikerpopulation untersucht werden.

Die Untersuchungen wurden multizentrisch an 21 erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II mit einem entzündeten DFS im Wagner-Stadium 2 bis 3 durchgeführt.

Die eingeschlossenen Patienten waren repräsentativ für die typische Diabetes mellitus Typ II-Population. Die Patienten waren im Mittel $70,0 \pm 8,5$ Jahre alt und hatten einen mittleren Body mass-Index von $27,1 \pm 2,9$ kg/m². Die Probanden litten unter typischen diabetischen Folgeerkrankungen, wie arterielle Hypertonie, KHK, pAVK, Polyneuropathie, zerebrale Durchblutungsstörungen und Niereninsuffizienz.

Zwölf der eingeschlossenen Patienten erhielten einmal täglich 400 mg Moxifloxacin per os, neun intravenös. Im steady state wurden pro Patient elf Blutproben: vor der Gabe sowie 0,5; 1; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 12 und 24 Stunden nach der Gabe von Moxifloxacin gewonnen. Zusätzlich wurde drei Stunden post applikationem eine Gewebeprobe aus dem entzündeten Areal des betroffenen Fußes entnommen. Die Moxifloxacinkonzentrationen im Plasma und im entzündeten Gewebe des DFS wurden mittels HPLC bestimmt.

5.1 Pharmakokinetik von Moxifloxacin im Serum beim Diabetiker im Vergleich zum Nicht-Diabetiker

In der dargestellten Studie wurde beim Diabetiker nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin im steady state eine mittlere Spitzenkonzentration im Plasma von $2,4 \pm 1,0$ mg/l nach durchschnittlich $2,3 \pm 1,5$ h erreicht. Nach 24 Stunden wurde eine mittlere Plasmakonzentration von $0,3 \pm 0,4$ mg/l ermittelt. Die mittlere AUC₂₄ betrug $21,5 \pm 12,3$ mgh/l. Es wurde ein Verteilungsvolumen von $208,8 \pm 79,4$ l bestimmt. Bei einer mittleren totalen Moxifloxacin-clearance von $307,6 \pm 172,7$ ml/min wurde eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von $9,2 \pm 4,9$ h ermittelt.

Wise und Mitarbeiter (1999) untersuchten die Pharmakokinetik und die Penetration von Moxifloxacin in entzündliches Exsudat von Cantharidin-induzierten Skin Blistern an gesunden Probanden. Nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin waren die mittlere Spitzenkonzentration im Plasma mit $5,0 \pm 1,0$ mg/l und die mittlere AUC₂₄ mit $39,0 \pm 2,2$ mgh/l bei den gesunden Probanden von Wise und Mitarbeitern deutlich größer als beim Diabetiker aus der dargestellten Studie. Die mittlere t_{max} war bei den

gesunden Probanden von Wise und Mitarbeitern mit 1,0 h kleiner als beim Diabetiker aus der dargestellten Studie (siehe Tabelle G im Anhang).

Müller und Mitarbeiter (1999) untersuchten die Penetration von Moxifloxacin in periphere Kompartimente an gesunden Probanden. Nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin war die mittlere Spitzenkonzentration im Plasma bei den gesunden Probanden von Müller und Mitarbeitern mit $3,2 \pm 0,6$ mg/l größer als beim Diabetiker aus der dargestellten Studie. Die t_{\max} von Moxifloxacin war nach oraler Gabe bei den gesunden Probanden von Müller und Mitarbeitern mit 1,6 h kleiner als beim Diabetiker aus der dargestellten Studie (siehe Tabelle G im Anhang).

Stass und Mitarbeiter (1999) untersuchten die Pharmakokinetik von Moxifloxacin nach oraler bzw. intravenöser Gabe an gesunden Probanden. Nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin war die t_{\max} bei den gesunden Probanden von Stass und Mitarbeitern mit 2 h kleiner als beim Diabetiker aus der dargestellten Studie. Die mittlere AUC_{24} war bei den gesunden Probanden von Stass und Mitarbeitern nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin mit $29,8 \pm 1,3$ mgh/l größer als beim Diabetiker aus der dargestellten Studie (siehe Tabelle G im Anhang).

Lubasch und Mitarbeiter (2000) verglichen die Pharmakokinetik von Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Grepafloxacin, Trovafloxacin und Moxifloxacin an gesunden Probanden. Nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin waren die mittlere Spitzenkonzentration im Plasma mit $4,3 \pm 1,6$ mg/l und die mittlere AUC_{24} mit $39,3 \pm 5,3$ mgh/l bei den gesunden Probanden von Lubasch und Mitarbeitern deutlich größer als beim Diabetiker aus der dargestellten Studie. Die t_{\max} war bei den gesunden Probanden von Lubasch und Mitarbeitern mit 1,0 h kleiner als beim Diabetiker aus der dargestellten Studie (siehe Tabelle G im Anhang).

Die niedrigere Plasmaspitzenkonzentration, die niedrigere AUC_{24} und die verlängerte t_{\max} beim Diabetiker im Vergleich zum Nicht-Diabetiker nach oraler Gabe von Moxifloxacin könnten durch eine diabetische Gastropathie bedingt sein, wodurch sich die gastrointestinale Resorption von Arzneimitteln verzögern und deren Bioverfügbarkeit reduziert sein kann.

In der dargestellten Studie wurde beim Diabetiker nach intravenöser Gabe von 400 mg Moxifloxacin im steady state eine mittlere Plasmaspitzenkonzentration von $3,8 \pm 1,2$ mg/l nach durchschnittlich einer Stunde erreicht. Die mittlere AUC_{24} im Plasma betrug $26,6 \pm 7,2$ mgh/l. Bei einer mittleren totalen Moxifloxacin-clearance von $207,1 \pm 78,2$ ml/min wurde eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von $10,5 \pm 3,2$ h ermittelt. Das Verteilungsvolumen betrug von $163,4 \pm 41,3$ l.

Die in den Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Moxifloxacin nach oraler und intravenöser Gabe an gesunden Probanden von Stass und Mitarbeitern (Stass H et al., 1999) ermittelte mittlere Plasmaspitzenkonzentration nach intravenöser Gabe von 400 mg Moxifloxacin entsprach mit $3,6 \pm 1,3$ mg/l der beim Diabetiker aus der dargestellten Studie (siehe Tabelle H im Anhang).

In den Untersuchungen von Müller und Mitarbeitern (1999) zur Penetration von Moxifloxacin in periphere Kompartimente von gesunden Probanden entsprachen die mittlere Plasmaspitzenkonzentration mit $3,7 \pm 0,7$ mg/l und die AUC_{24} im Plasma mit $22,9 \pm 11,1$ nach intravenöser Gabe von 400 mg Moxifloxacin den Werten beim Diabetiker aus der dargestellten Studie (siehe Tabelle H im Anhang).

Die in den Untersuchungen von Joukhadar und Mitarbeitern (2003) zur Penetration von Moxifloxacin in nicht infiziertes und infiziertes Weichteilgewebe ermittelte c_{max} und die AUC_{24} im Plasma entsprachen beim Nicht-Diabetiker nach intravenöser Gabe von 400 mg von Moxifloxacin mit $4,1 \pm 1,2$ mg/l und $26,0 \pm 10,6$ mgh/l den Werten beim Diabetiker aus der dargestellten Studie (siehe Tabelle H im Anhang). Die Moxifloxacin-clearance war nach intravenöser Gabe von 400 mg beim Nicht-Diabetiker von Joukhadar und Mitarbeitern (2003) mit $246,7 \pm 93,3$ ml/min größer und die Halbwertszeit mit $8,6 \pm 1,6$ h kleiner als beim Diabetiker aus der dargestellten Studie (siehe Tabelle H im Anhang).

Wise und Mitarbeiter (1999) untersuchten die Pharmakokinetik und die Penetration von Moxifloxacin in entzündliches Exsudat von Cantharidin-induzierten Skin Blistern an gesunden Probanden. Die mittlere Halbwertszeit war bei den gesunden Probanden von Wise und Mitarbeitern nach intravenöser Gabe von 400 mg Moxifloxacin mit $8,17 \pm 1,58$ deutlich kleiner als beim Diabetiker aus der dargestellten Studie (siehe Tabelle H im Anhang).

Die niedrigere Clearance und die längere Halbwertszeit von Moxifloxacin im Plasma beim Diabetiker im Vergleich zum Nicht-Diabetiker könnten durch eine diabetische Nephropathie bedingt sein. Den gleichen Effekt beschrieben Stass und Mitarbeiter (2002) in ihren Untersuchungen zur Pharmakinetik von Moxifloxacin bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

5.2 Plasmakonzentrationen von Moxifloxacin in Relation zu den MHK_{90} der DFS-Leitkeime

Nach Gabe von 400 mg Moxifloxacin überschritten die mittleren Plasmakonzentrationen aller eingeschlossenen Patienten die MHK_{90} von *E. coli* (0,06 mg/l) und *Staphylococcus aureus* (0,25 mg/l) über das gesamte Dosierungsintervall. Im Mittel wurde die MHK_{90} von β -hämolisierenden Streptokokken (0,5 mg/l) über 12 Stunden und die von *Enterococcus faecalis* (1,0 mg/l) über 8 Stunden überschritten (siehe Tabelle A im Anhang).

Da Moxifloxacin zu den konzentrationsabhängigen Antibiotika gehört, ist das Ausmaß des Überschreitens der MHK_{90} (AUC_{24}/MHK_{90} und c_{max}/MHK_{90}) von entscheidender Bedeutung zur Vorhersage der klinischen und mikrobiologischen Effektivität.

Die mittleren AUC_{24}/MHK_{90} von *E. coli*, *Staphylococcus aureus* und β -hämolisierenden Streptokokken waren deutlich größer als 30 h und geben damit einen Hinweis auf eine potentiell gute Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen diese Keime im Plasma.

Die mittlere AUC_{24}/MHK_{90} von *Enterococcus faecalis* betrug nach oraler Gabe von Moxifloxacin 21,5 h bzw. nach intravenöser Gabe 26,6 h.

Die berechneten mittleren c_{max}/MHK_{90} von *E. coli* und *Staphylococcus aureus* waren größer als 10 und geben damit einen Hinweis auf eine antimikrobielle Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen *E. coli* und *Staphylococcus aureus* im Plasma.

Die mittlere c_{max}/MHK_{90} von *Enterococcus faecalis* betrug nach oraler Gabe von Moxifloxacin 2,4 bzw. nach intravenöser Gabe 3,8. Die mittlere c_{max}/MHK_{90} von β -hämolisierenden Streptokokken betrug nach oraler Gabe von Moxifloxacin 5,0 bzw. nach intravenöser Gabe 7,5.

Da *Staphylococcus aureus* prozentual der häufigste Keim im infizierten DFS ist, haben die pharmakologischen Indizes von *Staphylococcus aureus* die größte

Aussagekraft bezüglich der antimikrobiellen Wirksamkeit von Moxifloxacin im infizierten DFS.

Die in den Untersuchungen zur Gewebepenetration von Moxifloxacin in das entzündete DFS ermittelte mittlere AUC_{24}/MHK_{90} von β -hämolisierenden Streptokokken entsprach mit 43,8 h nach oraler bzw. 55,2 h nach intravenöser Gabe von 400 mg Moxifloxacin in etwa den Ergebnissen von Joukhadar und Mitarbeitern (Joukhadar C et al., 2003) mit 58 h. Die AUC_{24}/MHK_{90} von *Staphylococcus aureus* entsprach mit 87,5 h nach oraler Gabe bzw. mit 110,5 h nach intravenöser Gabe ebenfalls den Ergebnissen von Joukhadar und Mitarbeitern mit 121 h.

5.3 Gewebekonzentration von Moxifloxacin im entzündeten DFS in Relation zu den MHK_{90} -Werten der wesentlichen DFS-Leitkeime

Drei Stunden nach Applikation von 400 mg Moxifloxacin wurden Gewebeproben aus dem entzündeten DFS entnommen. In diesen Biopaten wurde eine mittlere MoxifloxacinKonzentration von $1,5 \pm 0,8$ mg/kg gemessen.

Die mittleren chemotherapeutischen Quotienten von *E. coli* mit $26,1 \pm 13,5$ (range: 3,8 – 55,0), *Staphylococcus aureus* mit $6,3 \pm 3,2$ (range: 0,9 – 13,2), β -hämolisierenden Streptokokken mit $3,1 \pm 1,6$ (range: 0,5 - 6,6) und *Enterococcus faecalis* mit $1,5 \pm 0,8$ (range: 0,2 – 3,3) geben einen Hinweis auf eine potentiell gute Wirksamkeit von Moxifloxacin gegen die Leitkeime im infizierten DFS.

Bei allen 21 eingeschlossenen Patienten überschritt die gemessene MoxifloxacinKonzentration im entzündeten DFS drei Stunden post applikationem die MHK_{90} von *E. coli* (0,06 mg/l), so dass man zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme von einer ausreichenden Wirksamkeit von Moxifloxacin gegenüber diesem Keim im entzündeten DFS ausgehen kann. Die MHK_{90} von β -hämolisierenden Streptokokken (0,5 mg/l) und von *Staphylococcus aureus* (0,25 mg/l) wurde bei 20 Probanden erreicht (siehe Tabelle I und J).

Einschränkend muss ergänzt werden, dass bei der Bestimmung der Antibiotikakonzentration in Biopaten lediglich die Totalkonzentration des Antibiotikums bestimmt und nicht zwischen der freien und gebundenen Fraktion unterschieden wird. Die ermittelte Arzneimittelkonzentration aus einer Biopsie wäre demnach je

nach Ausmaß der Plasmaproteinbindung höher als der freie Anteil des Arzneimittels, der für die Wirksamkeit entscheidend ist.

Gewebebiopate bestehen im Wesentlichen aus zellulären, interstitiellen und vaskulären Anteilen. Fluorochinolone reichern sich im Intrazellularraum an. Deren Konzentration am Wirkort wird dadurch in Biopaten oft überschätzt (Baldwin D R et al., 1992). Ein Überschätzen der Gewebekonzentration kann zu subtherapeutischen Konzentrationen im Zielgewebe und zur Resistenzentwicklung von Bakterien führen (Müller U et al., 2005).

5.4 Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete DFS

In den Untersuchungen von Joukhadar waren die mittlere maximale Gewebekonzentration von Moxifloxacin und die Penetrationsrate in das infizierte Weichteilgewebe beim Diabetiker mit $0,8 \pm 0,5$ mg/l und $0,5 \pm 0,4$ deutlich niedriger als beim Nicht-Diabetiker mit $2,3 \pm 1,2$ mg/l und $1,2 \pm 0,8$. Weiterhin wiesen Joukhadar und Mitarbeiter beim Diabetiker im infizierten Weichteilgewebe niedrigere Moxifloxacinspiegel mit $3,7 \pm 1,9$ mg/l als im nicht infizierten Gewebe mit $8,1 \pm 7,1$ mg/l nach (Joukhadar C et al., 2003).

In der dargestellten Studie betrug die mittlere Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete DFS zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme $0,8 \pm 0,6$. Diese Penetrationsrate entspricht in etwa den mittleren Penetrationsraten in das infizierte Gewebe des DFS der Antibiotika, die von der PEG empfohlen werden: Linezolid mit 1,02 (Majcher-Peszynska J et al., 2008), Levofloxacin mit > 1 (Oberdorfer K et al., 2004), Ciprofloxacin mit 0,78 (Müller M, Brunner M, Hollenstein U et al., 1999) und Clindamycin mit 0,01 bis 0,73 (Duckworth C et al., 1993).

In der dargestellten Studie wurde beim Diabetiker mit DFS eine deutlich niedrigere Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe erreicht als beim Nicht-Diabetiker in Joukhadars Untersuchungen (2003) mit 1,2 (siehe Tabelle E im Anhang). Die beim Diabetiker im Vergleich zum Nicht-Diabetiker erniedrigte Gewebegängigkeit von Moxifloxacin in entzündetes Weichteilgewebe kann auf die schlechte Durchblutungssituation der unteren Extremität bei diabetischer Angiopathie zurückgeführt werden (Sauer mann R et al., 2005). Der Blutfluss wird als eine sehr wichtige Determinante für den Arzneimittelaustausch zwischen Kompartimenten

gesehen (Joukhadar C, Frossard M et al., 2001; Joukhadar C, Klein N et al., 2001). Daher kann man annehmen, dass die diabetische Angiopathie zu einer deutlichen Reduktion der Penetrationsrate von Moxifloxacin in das periphere minderdurchblutete Zielgewebe führt.

Die Penetrationsrate von Moxifloxacin in das nicht infizierte Weichteilgewebe beim Diabetiker aus den Untersuchungen von Joukhadar und Mitarbeitern (Joukhadar C et al., 2003) entsprach mit 0,9 der Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS in der dargestellten Studie (siehe Tabelle E im Anhang). Durch eine entzündliche Hyperämie und eine gesteigerte Gefäßpermeabilität im Rahmen einer DFS-Infektion würde man eine höhere Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe erwarten (Joukhadar C, Stass H et al., 2003). Ein lokales Ödem kann diesen Effekt allerdings umkehren (Joukhadar C et al., 2003; Armstrong DG, Lavery LA et al., 1997) und eine Erklärung dafür sein, dass die Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete Weichteilgewebe nicht größer ist als in das nicht entzündete Gewebe.

Das P-Glycoprotein, eine ATP-abhängige unspezifische Effluxpumpe, könnte einen fördernden Effekt auf die Penetration von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS haben. Diese Pumpe ist in endothelialen Kapillaren lokalisiert und kann einen Konzentrationsunterschied einer Substanz zwischen zwei Kompartimenten entgegen eines Gradienten bewirken. Das P-Glycoprotein wird vermehrt bei entzündlichen Veränderungen aktiviert (Bertilsson P M et al., 2001). Eine Entzündungsreaktion könnte also durch Aktivierung des P-Glycoprotein zu einer verstärkten Gewebepenetration von Moxifloxacin in das Zielgewebe führen. Da Moxifloxacin im Gegensatz zu anderen Fluorochinolonen nur ein mittelstarkes Substrat des P-Glycoproteins ist (Raheison S et al., 2002), dürfte dieser Effekt nur gering ausfallen.

Die Penetrationsraten von Moxifloxacin in das entzündete DFS lagen zwischen 0,3 und 2,6. Auffällig ist die erhebliche interindividuelle Variabilität. Diese kann im unterschiedlichen Grad der Entzündung, der Ödemausprägung und der Minderperfusion der betroffenen Extremität bei diabetisch bedingter Angiopathie bedingt sein.

Wise und Mitarbeiter sowie Müller und Mitarbeiter untersuchten die Penetration von Moxifloxacin in entzündliches Exsudat von Cantharidin-induzierten Skin Blistern an

gesunden Probanden. Die Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündliche Exsudat entsprach mit 0,9 (i.v.) bzw. 0,8 (p.o.) (Wise R et al., 1999) und mit 0,8 (Müller M et al., 1999) der mittleren Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS aus der dargestellten Studie (siehe Tabelle F im Anhang).

Die in dieser Studie ermittelte Gewebegängigkeit von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS entsprach mit 0,8 in etwa der Gewebegängigkeit von Moxifloxacin in den Muskel (Müller M et al., 1999), in den Speichel (Müller M et al., 1999), in Bronchial- (Simon N et al., 2003) und Synovialgewebe (Dan M et al., 2004). Die Gewebegängigkeit von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS war höher als die Gewebegängigkeit in den Knochen (Malincarne L et al., 2006) und in den Liquor cerebrospinalis (Ostergaard C et al., 1998). Allerdings war die Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS deutlich kleiner als die Penetrationsrate von Moxifloxacin in Phagozyten (Pascual A et al., 1999), Tonsillen (Esposito S et al., 2006), Nasennebenhöhlen (Dinis P B et al., 2004; Gehanno P et al., 2002), Lungengewebe (Breilh D et al., 2004), in das Pankreas (Wacke R, Förster S et al., 2006), das Peritoneum (Stass H et al., 2006) sowie in die Schleimhaut des Mundes, des Dünndarms und des Kolons (Wirtz M et al., 2004).

5.5 Vergleich der Pharmakokinetikparameter im Serum und der Gewebekonzentration von Moxifloxacin im DFS nach oraler und intravenöser Applikation

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Patientengruppe, die Moxifloxacin oral erhalten hat, mit der Gruppe, die Moxifloxacin intravenös erhalten hat, wurden wichtige demographische Parameter und Laborparameter der Patienten verglichen. Bis auf die Kreatininclearance ($p=0,047$, Mittelwerte p.o.: 69,8 ml/min, i.v.: 41,3 ml/min) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen (siehe Tabelle B).

Der Vergleich der Moxifloxacin-Konzentrationsverläufe im Plasma nach intravenöser und nach oraler Gabe von 400 mg ist in Abbildung I im Anhang dargestellt.

Nach intravenöser Applikation von 400 mg Moxifloxacin waren die mittlere Plasmaspitzenkonzentration von Moxifloxacin 1,4 mg/l und die AUC_{24} im Plasma 5,1

mg/l höher als nach oraler Gabe (nicht signifikant). Diesen Unterschied beschrieben bereits Stass und Mitarbeiter in ihren Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Moxifloxacin nach oraler und intravenöser Gabe von 400 mg Moxifloxacin (Stass H et al., 1999). Folglich waren die mittleren pharmakologischen Indizes AUC_{24}/MHK_{90} nach intravenöser Applikation von Moxifloxacin von *E. coli* 95,6 h, von *Staphylococcus aureus* 22,9 h, von β -hämolyisierenden Streptokokken 11,5 h und von *Enterococcus faecalis* 5,1 h größer als nach oraler Gabe (nicht signifikant). Nach intravenöser Applikation von Moxifloxacin waren die mittleren pharmakologischen Indizes c_{max}/MHK_{90} von *E. coli* 21,1, von *Staphylococcus aureus* 5,1, von β -hämolyisierenden Streptokokken 2,5 und von *Enterococcus faecalis* 1,4 signifikant ($p=0,018$) größer als nach oraler Gabe (siehe Tabelle D im Anhang).

Die Moxifloxacin-clearance war nach intravenöser Applikation von Moxifloxacin 100,4 ml/min kleiner und die Halbwertszeit 1,4 h größer als nach oraler Gabe (nicht signifikant) (siehe Tabelle C im Anhang).

Die mittlere Kreatininclearance der Patientengruppe, die Moxifloxacin intravenös erhalten hat, war bei der Einschlussuntersuchung mit 41,3 ml/min signifikant kleiner als die Kreatininclearance der Patientengruppe, die Moxifloxacin oral erhalten hat mit 69 ml/min. Man kann davon ausgehen, dass die Gruppe, die Moxifloxacin intravenös erhalten hat, zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel eine schlechtere Nierenfunktion aufwies. Die längere Halbwertszeit und die niedrigere Moxifloxacin-clearance nach intravenöser Gabe im Vergleich zur oralen Applikation könnten dadurch erklärt sein.

Der Vergleich der Pharmakokinetikparameter von Moxifloxacin im Serum nach intravenöser und oraler Applikation zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede, was die Sequenztherapie auch bei der Therapie von DFS-Infektionen möglich macht.

Nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin war die mittlere Gewebekonzentration drei Stunden post applikationem 0,4 mg/kg und die mittlere Penetrationsrate in das entzündete DFS 0,4 höher als nach intravenöser Applikation. Folglich war nach oraler Gabe von Moxifloxacin der mittlere chemotherapeutische Quotient von *E. coli* 4,9, von *Staphylococcus aureus* 1,2, von β -hämolyisierenden Streptokokken 0,6 und von *Enterococcus faecalis* 0,4 größer als nach intravenöser Gabe (siehe Tabelle D im Anhang).

Wie oben erwähnt, waren die mittlere Spitzenkonzentration von Moxifloxacin im Plasma nach intravenöser Applikation 1,4 mg/l und die AUC_{24} im Plasma 5,1 mgh/l höher als nach oraler Gabe. Daher würde man bei gleicher Durchblutungs- und Entzündungssituation der betroffenen Extremität erwarten, dass die mittlere maximale Gewebekonzentration von Moxifloxacin im entzündeten Gewebe des DFS nach intravenöser Gabe höher wäre als nach oraler Gabe. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits von Müller und Mitarbeitern (1999) beschrieben. In deren Untersuchungen zur Gewebegängigkeit von Moxifloxacin in subkutanen Gewebe war die maximale Plasmakonzentration nach intravenöser Gabe 0,5 mg/l größer als nach oraler Gabe. Proportional war die maximale Konzentration von Moxifloxacin im subkutanen Gewebe nach intravenöser Gabe 0,1 mg/l höher als nach oraler Gabe.

Die höhere ermittelte Gewebekonzentration von Moxifloxacin im DFS nach oraler Gabe resultiert wahrscheinlich aus dem festgelegten Zeitpunkt der Gewebeentnahme drei Stunden post applikationem.

In den Untersuchungen von Joukhadar und Mitarbeitern (2001) zur Penetration von Moxifloxacin in nicht infiziertes und infiziertes Weichteilgewebe wurde die maximale Moxifloxacin-Konzentration im infizierten DFS bei den eingeschlossenen fünf Diabetikern im Mittel $2,8 \pm 2,6$ h postapplikationem erreicht. Mit dem Ziel, die Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete DFS an einer größeren Probandenpopulation zu bestimmen, haben wir uns gemäß Joukhadar und Mitarbeitern für die Gewebeentnahme aus dem DFS drei Stunden postapplikationem entschieden, unter der Annahme, die Moxifloxacin-Spitzenkonzentration zu treffen.

Die maximale Plasmakonzentration von Moxifloxacin wird nach intravenöser Gabe von Moxifloxacin allerdings früher erreicht (t_{max} 1 h) als nach oraler Gabe (t_{max} 2,2 h). Nach dem Erreichen der maximalen Plasmakonzentration fällt die Moxifloxacin-Konzentration im Plasma langsam ab, und ist dementsprechend nach intravenöser Gabe von Moxifloxacin drei Stunden post applikationem prozentual stärker abgesunken als nach oraler Gabe. Die bereits abgefallene Plasmakonzentration von Moxifloxacin drei Stunden post applikationem hat nach intravenöser Gabe eine relativ niedrige Gewebekonzentration im entzündeten DFS zur Folge. Somit kann man annehmen, dass die ermittelte Konzentration von Moxifloxacin im entzündeten Gewebe des DFS nach intravenöser Gabe nicht der maximalen Gewebekonzentration entspricht.

Nur ein Vergleich der maximalen Gewebekonzentration von Moxifloxacin im entzündeten Gewebe des DFS nach oraler und intravenöser Gabe könnte präzise Unterschiede bezüglich der Moxifloxacinkonzentration im entzündeten DFS abhängig von der Applikationsart aufzeigen. Aus pharmakologischer Sicht wäre es sinnvoll, den Konzentrationsverlauf von Moxifloxacin im DFS über 24 Stunden, zum Beispiel mittels Mikrodialyse, zu ermitteln. So könnte man die maximalen Gewebekonzentrationen von Moxifloxacin im entzündeten Gewebe des DFS nach oraler und intravenöser Gabe ermitteln und miteinander vergleichen. Desweiteren könnte man eine Aussage über die antimikrobielle Wirksamkeit von Moxifloxacin im entzündeten DFS über das gesamte Dosierungsintervall treffen.

5.6 Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik im Serum und die Penetration von Moxifloxacin in das entzündete DFS

Bei einer hohen AUC_{24} im Serum war die gemessene Gewebekonzentration von Moxifloxacin im entzündeten Gewebe des DFS signifikant größer. Aus einem großen Verteilungsvolumen von Moxifloxacin im Serum folgte eine kleine AUC_{24} .

Bei älteren Patienten war im Vergleich zu jüngeren Patienten die ermittelte Moxifloxacin-clearance signifikant geringer und die ermittelte AUC_{24} größer.

Dieser Effekt kann durch eine verzögerte Elimination von Moxifloxacin infolge altersbedingter Organveränderungen von Leber und Nieren erklärt werden.

Der Wagner-Score, der Grad der systemischen Entzündung, die Höhe des Blutzuckers sowie die laborchemischen Leber- und Nierenparameter hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik im Serum und die Gewebepenetration von Moxifloxacin in das entzündete DFS.

5.7 Beurteilung der Sicherheit von Moxifloxacin bei der untersuchten Diabetikerpopulation

Die typische Diabetikerpopulation zeichnet sich unter anderem durch ein hohes Lebensalter, Nephropathie, Multimorbidität, Polypharmazie, kardiale und zerebrale Insuffizienz aus. Diese Eigenschaften können potentiell die Sicherheit von Arzneimitteln reduzieren.

Sullivan und Mitarbeiter (2001) untersuchten die Pharmakokinetik von Moxifloxacin bei älteren Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Sie kamen zu dem Erkenntnis, dass Moxifloxacin bei Patienten mit Niereninsuffizienz und fortgeschrittenem Alter ohne Dosisanpassung eingesetzt werden kann.

Da der Abbau von Moxifloxacin unter Umgehung des Cytochrom P450-Enzymsystems erfolgt, treten bei gleichzeitiger Gabe von Moxifloxacin und Medikamenten, die über das Cytochrom P450-System verstoffwechselt werden, keine Wechselwirkungen auf (Stass H, Kubitza D, 2001).

Relevante Wechselwirkungen treten nur bei gleichzeitiger Einnahme von aluminium- und magnesiumhaltigen Antacida oder Eisenpräparaten auf. Hier wurde eine Reduktion der Bioverfügbarkeit von Moxifloxacin um 23 bis 60 % beschrieben (Stass H, Kubitza D, 2001). Um diese Wechselwirkung zu minimieren sollte die Einnahme solcher Präparate um eine halbe Stunde versetzt erfolgen.

Unter der Therapie mit Moxifloxacin wurde im EKG eine mittlere QT-Verlängerung von sechs Millisekunden beobachtet. Um Tachykardien, Hypertonus, Palpitationen und Vorhofflimmern zu vermeiden, sollte vor der Gabe von Moxifloxacin die Therapie mit anderen QT-verlängernden Wirkstoffen, wie Antiarrhythmika der Klassen IA und III, Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva, ausgeschlossen worden sein (Ball P, 2000; Fachinformation Avalox).

Die lange Halbwertszeit von Moxifloxacin (Stass H, Dalhoff A et al., 1998) erlaubt die einmal tägliche Gabe. Daraus folgt eine gute Compliance, welche insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten von großer Bedeutung ist.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) von Moxifloxacin sind Übelkeit (9 %), Diarrhoe (6 %) und Schwindel (3 %). Andere Nebenwirkungen, wie Bauch- und Kopfschmerzen, allergische Reaktionen, Benommenheit, Erbrechen, Dyspnoe, Arthralgien, unerwünschte zentralnervöse Wirkungen, Antibiotika-

assoziierte Kolitis, Sehnenentzündungen, Nierenversagen, Hyperglykämie und Geschmacksstörungen sind mit < 3 % selten (Schmuck G et al., 1997; Fachinformation Avalox).

Bei Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel kann es unter der Therapie mit Moxifloxacin zu einer hämolytischen Reaktion kommen.

Die Therapie mit Moxifloxacin kann zu Leukopenie, Thrombopenie, Thrombozytämie, Eosinophilie und Anämie sowie zu einem Anstieg von ALAT, ASAT, Gamma-GT, Amylase, Kreatinin und Harnstoff kommen (Fachinformation Avalox).

Im Juli 2008 hat der europäische Ausschuss für Humanarzneimittel aufgrund von sehr seltenen unerwünschten Haut- und Leberreaktionen ein Risikobewertungsverfahren für moxifloxacinhaltige Arzneimittel zur oralen Anwendung abgeschlossen. So traten unter der Therapie mit Moxifloxacin bereits Fälle fulminanter Hepatitis bis hin zum tödlichen Leberversagen und bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch-epidermale Nekrolyse auf. Weitere dramatische Nebenwirkungen sind Synkopen, Rhabdomyolyse und Verschlechterungen der Symptome einer Myasthenia gravis. Der europäische Ausschuss für Humanarzneimittel hat daher die Anwendungsgebiete von Moxifloxacin-Filmtabletten eingeschränkt. So ist die Behandlung mit Moxifloxacin-Filmtabletten bei akuter, bakterieller Sinusitis, akuter Exacerbation einer chronischen Bronchitis und einer ambulant erworbenen Pneumonie nur noch dann indiziert, wenn andere Antibiotika, die für die initiale Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden oder diese versagt haben (Bayer Vital GmbH, 2009, Fachinformation Avalox).

Das Profil der beobachteten UAWs in diesen Untersuchungen zur Penetration von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS entspricht den häufigsten UAWs aus der Literatur.

Bei keinem der 21 Patienten traten schwerwiegende UAWs auf. Vier Patienten litten unter der Therapie mit Moxifloxacin unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen, welche leicht waren, so dass die Therapie fortgesetzt werden konnte.

Bei drei Patienten kam es zu leichten Diarrhöen. Einer dieser Patienten litt zusätzlich unter Blutdruckanstieg, Schläfrigkeit und Benommenheit. Bei einem Patienten wurde unter der Therapie mit Moxifloxacin ein Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins festgestellt.

Im Mittel kam es zu einem signifikanten Absinken der Körpertemperatur um 0,4 °C, der Leukozyten um 1,7 Gpt/l sowie zu einem nicht signifikanten Absinken des CRP um 18,9 mg/l, was als Hinweis für die klinische Wirksamkeit von Moxifloxacin gewertet werden kann.

Sonstige Vital- und Laborparameter wurden unter der Therapie mit Moxifloxacin nicht signifikant beeinflusst.

Ausgehend von ausreichenden Plasmakonzentrationen beim Diabetiker, guter Penetration in das entzündete Gewebe des DFS und der Möglichkeit der Sequenztherapie bietet Moxifloxacin aus pharmakologischer Sicht bei sensiblen Erregern eine wertvolle therapeutische Option für die Behandlung des infizierten DFS.

6. Zusammenfassung

Deutschlandweit wird die Zahl der Diabetiker auf 4 Millionen geschätzt, von denen 1,4 bis 2,6 Millionen Risikopatienten für die Entstehung eines diabetischen Fußsyndroms (DFS) sind. Durch eine verminderte Immunabwehr beim Diabetiker kommt es häufig zu polymikrobiellen Infektionen des DFS. Als häufigste Erreger finden sich grampositive Kokken, wie *Staphylococcus aureus*, β -hämolyisierende Streptokokken und *Enterococcus faecalis*, gefolgt von Enterobakterien und Anaerobiern. Zur effektiven Therapie dieser Infektionen ist neben chirurgischen Maßnahmen der Einsatz von Antibiotika erforderlich.

Mit seinem breiten Wirkspektrum gegen grampositive, gramnegative und anaerobe Keime erfasst Moxifloxacin die häufigsten Erreger von DFS-Infektionen. Im Rahmen von klinischen Studien hat sich Moxifloxacin bei der Therapie von unkomplizierten Hautinfektionen auch im Vergleich zu bisher eingesetzten Antibiotika als effektives Therapeutikum erwiesen.

Da das Gewebe des infizierten DFS zu den schwer erreichbaren Kompartimenten gehört, ist neben der In-vitro-Empfindlichkeit, die Kenntnis der Verteilung und Penetrationsfähigkeit des eingesetzten Antibiotikums in das entzündete, z. T. minderdurchblutete, Gewebe des DFS entscheidend für die Beurteilung der potentiellen Wirksamkeit der Therapie.

Da bisherige Untersuchungen zur Penetration von Moxifloxacin überwiegend bei meist gesunden Patienten mit nicht entzündetem Gewebe durchgeführt wurden, war das Hauptziel dieser Arbeit, die Penetration von Moxifloxacin in das entzündete Gewebe des DFS zu untersuchen, um die potentielle Wirksamkeit von Moxifloxacin bei der Therapie des infizierten DFS zu überprüfen. Als sekundäre Ziele sollten die Pharmakokinetik von Moxifloxacin im Serum und die Sicherheit der Therapie bei der eingeschlossenen Diabetikerpopulation untersucht werden.

In die Untersuchungen wurden 21 erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und einem entzündeten DFS im Wagner-Stadium 2 bis 3 eingeschlossen. Am Untersuchungstag (Tag 5 bis 8 nach Beginn der Therapie mit Moxifloxacin) wurden unmittelbar vor sowie zu zehn definierten Zeitpunkten nach oraler bzw. intravenöser Applikation von 400 mg Moxifloxacin dessen Konzentrationen im Plasma und drei Stunden post applikationem im Gewebe DFS mittels HPLC bestimmt.

Die beim Diabetiker im Rahmen dieser Studie ermittelten pharmakokinetischen Parameter von Moxifloxacin bei einer Standarddosierung von einmal täglich 400 mg unterscheiden sich von denen bei gesunden Probanden. Bei dem in dieser Studie untersuchten Diabetiker war im Vergleich zum Nicht-Diabetiker die Clearance von Moxifloxacin erniedrigt und die Halbwertszeit verlängert. Nach oraler Gabe fielen im Vergleich zum Nicht-Diabetiker eine niedrigere Moxifloxacin-Spitzenkonzentration, eine niedrigere AUC_{24} und eine verlängerte t_{max} im Plasma auf. Diese Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern sind wahrscheinlich durch eine diabetische Gastropathie und eine diabetische Nephropathie bedingt.

Nach Gabe von 400 mg Moxifloxacin überschritten die mittleren Plasmakonzentrationen aller eingeschlossenen Patienten die MHK_{90} von *E. coli* (0,06 mg/l) und *Staphylococcus aureus* (0,25 mg/l) über das gesamte Dosierungsintervall. Im Mittel wurde die MHK_{90} von β -hämolyisierenden Streptokokken (0,5 mg/l) über 12 Stunden und die von *Enterococcus faecalis* (1,0 mg/l) über einen Zeitraum von 8 Stunden überschritten. Unter Berücksichtigung der prädiktiven PK/PD-Parameter (AUC_{24}/MHK_{90} und c_{max}/MHK_{90}) von Moxifloxacin für *E. coli* und *Staphylococcus aureus* ist beim Diabetiker mit einer guten Wirksamkeit von Moxifloxacin gegenüber diesen Keimen im Blut zu rechnen.

Im entzündeten Gewebe des DFS wurden Moxifloxacin-Konzentrationen zwischen 0,2 und 3,3 mg/kg (Mittelwert: $1,5 \pm 0,8$ mg/kg) bei einer mittleren Penetrationsrate von $0,8 \pm 0,6$ ermittelt. Bei allen 21 Patienten überschritten die gemessenen Moxifloxacin-Konzentrationen im entzündeten Gewebe des DFS die In-vitro- MHK_{90} -Werte von *E. coli* und bei 20 Probanden die von *Staphylococcus aureus* und von β -hämolyisierenden Streptokokken. Anhand der mittleren chemotherapeutischen Quotienten von *E. coli* ($26,1 \pm 13,5$), *Staphylococcus aureus* ($6,3 \pm 3,2$), β -hämolyisierenden Streptokokken ($3,1 \pm 1,6$) und *Enterococcus faecalis* ($1,5 \pm 0,8$) ist mit einem therapeutischen Erfolg von Moxifloxacin beim infizierten DFS zu rechnen. Die erreichten Moxifloxacin-Konzentrationen im entzündeten Gewebe des DFS korrelierten signifikant positiv mit der AUC_{24} im Plasma ($p < 0,05$). Der Wagner-Score, der Grad der systemischen Entzündung, die Höhe des Blutzuckers sowie die laborchemischen Leber- und Nierenparameter hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Gewebepenetration von Moxifloxacin in das entzündete DFS.

Beim Vergleich der Pharmakokinetikparameter von Moxifloxacin im Serum nach intravenöser und oraler Applikation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, was die Sequenztherapie auch bei der Therapie von DFS-Infektionen möglich macht.

Im Mittel kam es unter der Therapie mit Moxifloxacin zu einem signifikanten Absinken der Körpertemperatur um 0,4 °C, der Leukozyten um 1,7 Gpt/l sowie zu einem nicht signifikanten Absinken des CRP um 18,9 mg/l, was als Hinweis für die klinische Wirksamkeit von Moxifloxacin im entzündeten DFS gewertet werden kann.

Ausgehend von ausreichenden Plasmakonzentrationen beim Diabetiker, guter Penetration in das entzündete Gewebe des DFS und der Möglichkeit der Sequenztherapie bietet Moxifloxacin aus pharmakologischer Sicht bei sensiblen Erregern eine wertvolle therapeutische Option für die Behandlung des infizierten DFS.

7. Literaturverzeichnis

1. Akbari, C. M.; Pomposelli, F. B.; Gibbons G. W.; Campbell, D. R.; Pulling, M. C.; Mydlarz, D.; LoGerfo, F. W.: Lower extremity revascularization in diabetes: late observations. *Archives of Surgery* 2000; 135, 452-456
2. Aldridge, K. E.; Ashcraft, D.S.: Comparison of the in vitro activities of Bay 12-8039, a new quinolone, and other antimicrobials against clinically important anaerobes. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1997; 41, 709-711
3. Armstrong, D. G.; Lavery, L. A.; Harkless, L. B.: Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998; 21, 855-859
4. Armstrong, D. G.; Lavery, L. A.; Vazquez, J. R.; Nixon, B. P.; Boulton, A. J.: How and why to surgically debride neuropathic diabetic foot wounds. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2002; 92, 402-404
5. Armstrong, D. G.; Liswood, P. J.; Todd, W. F.; William, J.: Prevalence of mixed infections in the diabetic pedal wound. A retrospective review of 112 infections. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 1995; 85, 533-537
6. Armstrong, D. G.; Stacpoole-Shea, S.; App, B.; Nguyen, H.; Harkless, L. B.: Lengthening of the achilles tendon in diabetic patients who are at high risk for ulceration of the foot. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1999; 81, 535-538
7. Asfar, S. K.; al-Arouj, M.; al-Nakhi, A.; Baraka, A.; Juma, T.; Johny, M.: Foot infections in diabetics: the antibiotic choice. *Canadian Journal of Surgery* 1993; 36, 170-172
8. Baldwin, D. R.; Honeybourne, D.; Wise, R.: Pulmonary disposition of antimicrobial agents: in vivo observations and clinical relevance. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1992; 36, 1176-1180
9. Ball, P.: Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 45, 557-559

10. Barman Balfour, J. A.; Lamb, H. M.: Moxifloxacin: a review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections. *Drugs* 2000; 59, 115-139
11. Bauernfeind, A.: Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997; 40, 639-651
12. Bayer Vital GmbH: Wichtige Informationen über Einschränkung der Indikationen und neue sehr seltene unerwünschte Wirkungen. 2009
13. Berger, M.: Diabetes mellitus. München: Urban & Schwarzenberg 1995; 473-494
14. Bertilsson, P. M.; Olsson, P.; Magnusson, K. E.: Cytokines influence mRNA expression of cytochrome P450 3A4 and MDRI in intestinal cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2001; 90, 638-646
15. Blondeau, J. M.: A review of the comparative in vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory fluoroquinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43, 1-11
16. Boulton AJ, Betts RP, Franks CI, Newrick PG, Ward JD, Duckworth T. Abnormalities of foot pressure in early diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine* 1987; 4, 225-228
17. Bowler, P. G.; Duerden, B. I.; Armstrong, D. G.: Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical Microbiology Reviews* 2001; 14, 244-269
18. Breilh D, Jougon J, Djabarouti S, Gordien JB, Xuereb F, Velly JF, Arvis P, Landreau V, Saux MC. Diffusion of oral and intravenous 400 mg once-daily moxifloxacin into lung tissue at pharmacokinetic steady-state. *Journal of Chemotherapy* 2003; 15, 558-556
19. Calhoun, J. H.; Cantrell, J.; Cobos, J.; Lacy, J.; Valdez, R. R.; Hokanson, J.; Mader, J. T.: Treatment of diabetic foot infections: Wagner classification, therapy, and outcome. *Foot Ankle* 1988; 9, 101-106

20. Caputo, G. M.; Cavanagh, P. R.; Ulbrecht, J. S.; Gibbons, G. W.; Karchmer, A. W.: Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *New England Journal of Medicine* 1994; 331, 854-860
21. Cárceles, C. M.; Villamayor, L.; Escudero, E.; Marín, P.; Fernández-Varón, E.: Pharmacokinetics and milk penetration of moxifloxacin after intramuscular administration to lactating goats. *Veterinary Journal* 2007; 173, 452-455
22. Cavanagh, P. R.; Ulbrecht, J. S.; Caputo, G. M.: Biomechanical aspects of diabetic foot disease: aetiology, treatment, and prevention. *Diabetic Medicine* 1996; 13, 17-22
23. Cawello, W.: Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics, Standardisation of Study Design, Data Analysis and Reporting. Aachen: Shaker Verlag 1999
24. Church, D.; Haverstock, D.; Andriole, V. T.: Moxifloxacin: a review of its safety profile based on worldwide clinical trials. *Today's Therapeutical Trends* 2000; 18, 205-223
25. Cockcroft, D. W.; Gault, M. H.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16, 31-41
26. Cunha, B. A.: Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. *Journal of Foot and Ankle Surgery* 2000; 39, 253-257
27. Dan, M.; Keynan, O.; Feldbrin, Z.; Poch, F.: Concentrations of moxifloxacin in serum and synovial fluid, and ex vivo bactericidal activity against arthritis-causing pathogens. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2004; 48, 283-286
28. Derendorf, H.: Pharmacokinetic evaluation of beta-lactam antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1989; 24, 407-413
29. Dinis, P. B.; Monteiro, M. C.; Martins, M. L.; Silva, N.; Morais, J. G.: Sinus tissue concentration of moxifloxacin after a single oral dose. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 2004; 113, 142-146
30. Edlund, C.; Sabouri, S.; Nord, C. E.: Comparative in vitro activity of BAY 12-8039 and five other antimicrobial agents against anaerobic bacteria. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease* 1998; 17, 193-195

31. Eichler, H. G.; Müller, M.: Drug distribution. The forgotten relative in clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 1998; 34, 95–99
32. Emanuele, M. A.; Buchmann, B.; Abaira, C.: Elevated leg systolic pressure and arterial calcification in diabetic occlusive vascular disease. *Diabetes Care* 1981; 4, 289-292
33. Esposito, S.; Noviello, S.; D'Errico, G.; Motta, G.; Passali, D.; Aimoni, C.; Pilucchi, S.; Fallani, S.; Cassetta, M. I.; Mazzei, T.; Novelli, A.: Concentration of moxifloxacin in plasma and tonsillar tissue after multiple administration in adult patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57, 789-792
34. Fachinformation Avalox®-Filmtabletten, Bayer Vital GmbH & Co. KG, Oktober 2008
35. Fachinformation Avalox®-Infusionslösung, Bayer Vital GmbH & Co. KG, Juni 2007
36. Fass, R. J.: In vitro activity of Bay12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 41, 1818–1824
37. FDA. Guidance for industry exposure-response relationships. Study design, data analysis and regulatory applications. 2003
38. Fischman, A. J.; Alpert, N. M.; Rubin, R. H.: Pharmacokinetic imaging: a noninvasive method for determining drug distribution and action. *Clinical Pharmacokinetics* 2002; 41, 581-602
39. Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Urban & Fischer 1999
40. Frykberg, R. G.: The high risk foot in diabetes mellitus. Edinburgh: Livingstone 1991, 1-569
41. Ge, Y.; MacDonald, D.; Hait, H.; Lipsky, B.; Zasloff, M.; Holroyd, K.: Microbiological profile of infected diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine* 2002; 19, 1032-1034

42. Gehanno, P.; Darantière, S.; Dubreuil, C.; Chobaut, J. C.; Bobin, S.; Pages, J. C.; Renou, G.; Bobin, F.; Arvis, P.; Stass, H.: A prospective, multicentre study of moxifloxacin concentrations in the sinus mucosa tissue of patients undergoing elective surgery of the sinus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; 49, 821-826
43. Gibbons, G. W.: Lower extremity bypass in patients with diabetic foot ulcers. *Surgical Clinics of North America* 2003; 83, 659-669
44. Goldstein, E. J.; Citron, D. M.; Nesbit, C. A.: Diabetic foot infections: bacteriology and activity of 10 oral antimicrobial agents against bacteria isolated from consecutive cases. *Diabetes Care* 1996; 19, 638-641
45. Grayson, M. L.: Diabetic foot infections. Antimicrobial therapy. *Infectious Disease Clinics of North America* 1995; 9, 143-161
46. Hartemann-Heurtier, A.; Robert, J.; Jacqueminet, S.; Ha Van, G.; Golmard, J. L.; Jarlier, V.; Grimaldi, A.: Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabetic Medicine* 2004; 21, 710-715
47. Herold, G.: *Innere Medizin 2002*. Köln: Verlag G. Herold 2002; 527
48. Hien, P.; Böhm, B.: *Diabetes-Handbuch*. Heidelberg: Springer 2001
49. Hoogkamp-Korstanjie, J. A. A.; Roelofs-Willemse, J.: Comparative in vitro activity of moxifloxacin against gram positive clinical isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 45, 31-39
50. International Working Group on the Diabetic Foot.: International consensus on the diabetic foot. Brussels: International Diabetes Foundation, May 2003
51. Jeffcoate, W. J.; Harding, K. G.: Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003; 361, 1545-1551
52. Jochmann, W.; Partsch, H.: Mal perforant du pied-Folge einer neurologischen Grundkrankheit. *Phlebology and Proctology* 1990; 19, 143-146
53. Joel, G.; Hardman; Lee, E.; Limbird von McGraw-Hill.: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ninth edition. McGraw-Hill 1996
54. Jones, E. W.; Edwards, R.; Finch, R.; Jeffcoate, W. J.: A microbiological study of diabetic foot lesions. *Diabetic Medicine* 1985; 2, 213-215

55. Joseph, W. S.; Axler, D. A.: Microbiology and antimicrobial therapy of diabetic foot infections. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 1990; 7, 467-481
56. Joukhadar, C.; Frossard, M.; Mayer, B. X.; Brunner, M.; Klein, N.; Siostrzonek, P.; Eichler, H. G.; Muller, M.: Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Critical Care Medicine* 2001; 29, 385-391
57. Joukhadar, C.; Klein, N.; Frossard, M.; Minar, E.; Stass, H.; Lackner, E.; Herrmann, M.; Riedmüller, E.; Müller, M.: Angioplasty increases target site concentrations of ciprofloxacin in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001; 70, 532-539
58. Joukhadar, C.; Muller, M.: Microdialysis: current applications in clinical pharmacokinetic studies and its potential role in the future. *Clinical Pharmacokinetics* 2005; 44, 895-913
59. Joukhadar, C.; Stass, H.; Müller-Zellenberg, U.; Lackner, E.; Kovar, F.; Minar, E.; Müller, M.: Penetration of moxifloxacin into healthy and inflamed subcutaneous adipose tissues in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003; 47, 3099-3103
60. Karchmer, A. W.: Fluoroquinolone treatment of skin and skin structure infections. *Drugs* 1999; 58, 82-84
61. Krasemann, C.; Meyer, J.; Tillotson, G.: Evaluation of the clinical microbiology profile of Moxifloxacin. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32, 52-61
62. Kuck, E. M.; Bouter, K. P.; Hoekstra, J. B.; Conemans, J. M.; Diepersloot, R. J.: Tissue concentrations after a single-dose, orally administered ofloxacin in patients with diabetic foot infections. *Foot and Ankle International* 1998; 19, 38-40
63. Kunin, C. M.; Craig, W. A.; Kornguth, M.; Monson, R.: Influence of binding on the pharmacologic activity of antibiotics. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1973; 26, 214-224
64. Larsen, K.; Holstein, P.; Deckert, T.: Limb salvage in diabetic with foot ulcers. *Prosthetics and Orthotics International* 1989; 13, 100-103

65. Lepantalo, M.; Biancari, F.; Tukiainen, E.: Never amputate without consultation of a vascular surgeon. *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews* 2000; 16, 27-32
66. Levitt, D. G.: PKQuest: capillary permeability limitation and plasma protein binding-application to human inulin, dicloxacillin and ceftriaxone pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 2002; 26, 2-7
67. Lewis, R.; Whiting, P.; ter Riet, G.; Galanville, J.: A rapid systematic review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of debriding agents in treating surgical wounds healing by secondary intention: NHS HTA Programme, the National Institute of Clinical Excellence, NHS Centre for reviews and Dissemination University of York 2000, 1-8
68. Lipsky, B. A.: Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS immunology and medical microbiology* 1999; 26, 267-276
69. Lipsky, B. A.: International consensus group on diagnosing and treating the infected diabetic foot. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews* 2004; 20, 68-77
70. Lipsky, B. A.; Berendt, A. R.; Deery, H. G.; Embil, J. M.; Joseph, W. S.; Karchmer, A. W.; LeFrock, J. L.; Lew D. P.; Mader, J. T.; Norden, C.; Tan, J. S.: Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39, 885-910
71. Lipsky, B. A.; McDonald, D.; Litka, P.: Treatment of infected diabetic foot ulcers: topical MSI-78 vs. oral ofloxacin. *Diabetologia* 1997; 40, 482
72. Lipsky, B. A.; Pecoraro, R. E.; Larson, S. A.; Hanley, M. E.; Ahroni, J. H.: Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Archives of International Medicine* 1990; 150, 790-797
73. Lipsky, B. A.; Pecoraro, R. E.; Wheat, L. J.: The diabetic foot: soft tissue and bone infection. *Infectious Disease Clinics of North America* 1990; 4, 409-432
74. Lo Gerfo, F. W.; Coffman, J. D.: Current concepts. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. Implications for foot care. *New England Journal of Medicine* 1984; 311, 1615-1619

75. Lorenzen, H. P.; Schunkert, H.: The diabetic foot syndrome-therapy. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2004; 129, 751-754
76. Lubasch, A.; Keller, I.; Borner, K.; Koeppe, P.; Lode, H.: Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44, 2600-2603
77. Maglio, D.; Nightingale, C. H.; Nicolau, D. P.: Production and resolution of cantharidin-induced inflammatory blisters. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 22, 77-80
78. Majcher-Peszynska J.; Haase G.; Sass M.; Mundkowski R.; Pietsch A.; Klammt S.; Schareck W.; Drewelow B.: Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2008; 11; 1093-1100
79. Malincarne, L.; Ghebregzabher, M.; Moretti, M. V.; Egidi, A. M.; Canovari, B.; Tavolieri, G.; Francisci, D.; Cerulli, G.; Baldelli, F.: Penetration of moxifloxacin into bone in patients undergoing total knee arthroplasty. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 57, 950-954
80. Marangos, M. N.; Skoutelis, A. T.; Nightingale, C. H.; Zhu, Z.; Psyrogiannis, A. G.; Nicolau, D. P.; Bassaris, H. P.; Quintiliani, R.: Absorption of ciprofloxacin in patients with diabetic gastroparesis. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1995; 39, 2161-2163
81. Merrikin, D. J.; Briant, J.; Rolinson, G. N.: Effect of protein binding on antibiotic activity in vivo. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1983; 11, 233-238
82. Milatovic, D.; Schmitz, F. J.; Brisse, S.; Verhoef, J.; Fluit, A. C.: In vitro activities of sitafloxacin (DU-6859a) and six other fluoroquinolones against 8,796 clinical bacterial isolates. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2000; 44, 1102-1107
83. Müller, M.; Haag, O.; Burgdorff, T.; Georgopoulos, A.; Weninger, W.; Jansen, B.; Stanek, G.; Pehamberger, H.; Agneter, E.; Eichler, H. G.: Characterization of peripheral-compartment kinetics of antibiotics by in vivo microdialysis in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996; 40, 2703-2709

84. Muller, M.; Stass, H.; Brunner, M.; Moller, J. G.; Lackner, E.; Eichler, H. G.: Penetration of moxifloxacin into peripheral compartments in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43, 2345-2349
85. Müller M.; Brunner M.; Hollenstein U.; Joukhadar C.; Schmid R.; Minar E.; Ehringer H.; Eichler H. G.: Penetration of ciprofloxacin into the interstitial space of inflamed foot lesions in non-insulin-dependent diabetes mellitus Patients. *Antimicrobial Agents of Chemotherapy* 1999; 8; 2056-2058
86. Müller, U.; Brunner, M.; Langer, O.; Müller, M.: Das schwer erreichbare Kompartiment. Neue klinische Untersuchungsmethoden. *Journal of Chemotherapy* 2005; 14, 31-34
87. Naber, K. G.; Adam, D.: Classification of fluoroquinolones. *International Journal of Antimicrobrobial Agents* 1998; 10, 255-257
88. Nau, R.; Sorgel, F.; Prange, H. W.: Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clinical Pharmacokinetics* 1998; 35, 223-246
89. Oberdorfer K.; Swoboda S.; Hamann A.; Baertsch U.; Kusterer K.; Born B.; Hoppe-Tichy T.; Geiss H. K.; von Baum H.: Tissue and serum levofloxacin concentrations in diabetic foot infection patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 4; 836-839
90. Ostergaard, C.; Sørensen, T. K.; Knudsen, J. D.; Frimodt-Møller, N.: Evaluation of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, for treatment of meningitis caused by a penicillin-resistant pneumococcus in rabbits. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; 42, 1706-1712
91. Parish, L. C.; Routh, H. B.; Miskin, B.; Fidelholtz, J.; Werschler, P.; Heyd, A.; Haverstock, D.; Church, D.: Moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of uncomplicated skin infections. *International Journal of Clinical Practice* 2000; 54, 497-503
92. Pascual, A.; García, I.; Ballesta, S.; Perea, E. J.: Uptake and intracellular activity of moxifloxacin in human neutrophils and tissue-cultured epithelial cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43, 12-15

93. Pathare, N. A.; Bal, A.; Talvalkar, G. V.; Antani, D. U.: Diabetic foot infections: a study of microorganisms associated with the different Wagner grades. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 1998; 41, 437-441
94. PEG-Expertenkommission.: Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern. *Chemotherapie Journal* 2006; 5, 129-144
95. PEG-Expertenkommission.: Parenterale Antibiotika-Therapie bei Erwachsenen. *Chemotherapie Journal* 2004; 2, 46-105
96. Pickerill, K. E.; Paladino, J. A.; Schentag, J. J.: Comparison of the fluoroquinolones based on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Pharmacotherapy* 2000; 20, 417-428.
97. Pinzur, M. S.; Pinto, M. A.; Schon, L. C.; Smith, D. G.: Controversies in amputation surgery. *Instructional Course Lectures* 2003; 52, 445-451
98. Ragnarson Tennvall, G.; Apelqvist, J.: Prevention of diabetes-related foot ulcers and amputations: a cost-utility analysis based on Markov model simulations. *Diabetologia* 2001; 44, 2077-2087
99. Raheison, S.; Gonzalez, P.; Renaudin, H.; Charron, A.; Bébéar, C.; Bébéar, C. M.: Evidence of active efflux in resistance to ciprofloxacin and to ethidium bromide by *Mycoplasma hominis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46, 672-679
100. Ramsey, S. D.; Newton, K.; Blough, D.; McCulloch, D. K.; Sandhu, N.; Reiber, G. E.; Wagner, E. H.: Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22, 382-387
101. Reike, H. (Hrsg): Diabetisches Fußsyndrom, Diagnostik und Therapie der Grunderkrankungen und Komplikationen. Berlin; New York 1999
102. Reike, H.: Schwerpunkt Fußklinik-Qualitätsstandards verhindern Amputationen. *Schulungsprofi Diabetes* 1997; 3, 14-20
103. Sapico, F. L.; Witte, J. L.; Canawati, H. N.; Montgomerie, J. Z.; Bessman, A. N.: The infected foot of the diabetic patient: quantitative microbiology and analysis of clinical features. *Reviews of infectious diseases* 1984; 6, 171-176
104. Sauermann, R.; Müller, M.; Joukhadar, C.: Penetration von Antibiotika in das schwer erreichbare Kompartiment, *Journal of Chemotherapy* 2005; 14, 74-78

105. Schmitz, F. J.; Hofmann, B.; Hansen, B.; Scheuring, S.; Luckefahr, M.; Klootwijk, M.; Verhoef, J.; Fluit, A.; Heinz, H. P.; Kohrer, K.; Jones, M. E.: ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin and moxifloxacin (BAY 12-8039) MICs and mutations in *grlA*, *grlB*, *gyrA* and *gyrB* in 116 unrelated clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998; 41, 481-484
106. Schmuck, G.; Schurmann, A.; Schluter, G.: Determination of the excitatory potency of different fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 42, 1831-1836
107. Sharp, C. S.; Bessmen, A. N.; Wagner, F. W.; Garland, D.; Reece, E.: Microbiology of superficial and deep tissues in infected diabetic gangrene. *Surgery, gynecology and obstetrics* 1979; 149, 217-219
108. Sima, A. A. F.; Greene, D. A.: Morphologie der peripheren diabetischen Neuropathie und ihre Korrelation mit Funktionstesten. *Diabetes Stoffwechsel* 1992; 1, 29-33
109. Simon, N.; Sampol, E.; Albanese, J.; Martin, C.; Arvis, P.; Urien, S.; Lacarelle, B.; Bruguerolle, B.: Population pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and bronchial secretions in patients with severe bronchopneumonia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2003; 74, 353-363
110. Sims, D.; Keating, S. E.; De Vincentis, A. F.: Bacteriology of diabetic foot ulcers. *Journal of Foot Surgery* 1984; 23, 149-151
111. Singh, M.; Waluch, V.: Physics and instrumentation for imaging in-vivo drug distribution. *Advanced Drug Delivery Review* 2000; 41, 7-20
112. Smith, J.; Thow, J.: Is debridement effective for diabetic foot ulcers? A systematic review: 2. *The Diabetic Foot* 2001; 4, 77-80
113. Standl, E.; Stiegler, H.; Janka, H. U.; Hillebrand, B.: Das diabetische Fußsyndrom. In: Mehnert H, Standl E, Usadel K, Häring H, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme 2003; 570-605
114. Stass, H.; Dalhoff A.: The Integrated Use of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Models for the Definition of Breakpoints. *Infection* 2005; 33, 29-35

115. Stass, H.; Dalhoff, A.; Kubitz, D.; Schuhly, U.: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998; 42, 2060-2065
116. Stass, H.; Kubitz, D.: Effects of iron supplements on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in humans. *Clinical Pharmacokinetics* 2001; 40, 57-62
117. Stass, H.; Kubitz, D.: Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43, 83-90
118. Stass, H.; Kubitz, D.: Profile of moxifloxacin drug interactions. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32, 47-50
119. Stass, H.; Kubitz, D.; Halabi, A.; Delesen, H.: Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxy-quinolone, in patients with renal dysfunction. *Br Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 53, 232-237
120. Stass, H.; Rink, A. D.; Delesen, H.; Kubitz, D.; Vestweber, K. H.: Pharmacokinetics and peritoneal penetration of Moxifloxacin, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58, 693–696
121. Steiner, I.; Müller, M.; Joukhadar, C.: Antibiotika im schwer erreichbaren Kompartiment. *Journal of Chemotherapy* 2004; 13, 195-202
122. Stiegler, H.: Das diabetische Fußsyndrom. *Herz* 2004; 29, 104-115
123. Stiegler, H.; Hufen, V.; Weichenhain, B.; Standl, E.; Mehnert, H.: Results of local thrombolysis with special reference to diabetic metabolism. *Medizinische Klinik* 1990; 15, 85, 171-175, 228
124. Stille, W.; Brodt, H. R.; Groll, A. H.; Just-Nübling, G.: *Antibiotika-Therapie, Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*; Schattauer; 11. Auflage; 2005
125. Sullivan, J. T.; Lettieri, J. T.; Liu, P.; Heller, A. H.: The influence of age and gender on the pharmacokinetics of moxifloxacin. *Clinical Pharmacokinetics* 2001; 40, 11-18

126. Sullivan, J. T.; Woodruff, M.; Lettieri, J.; Agarwal, V.; Krol, G. J.; Leese, P. T.; Watson, S.; Heller, A. H.: Pharmacokinetics of a once-daily oral dose of moxifloxacin (Bay 12-8039), a new enantiomerically pure 8-methoxy quinolone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43, 2793-2797
127. Tennvall, G. R.; Apelqvist, J.; Eneroth, M.: Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2000; 18, 225-238
128. Urbancic-Rovan, V.; Gubina, M.: Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine* 2000; 17, 814-815
129. Valko, K.; Nunhuck, S.; Bevan, C.; Abraham, M. H.; Reynolds, D. P.: Fast gradient HPLC method to determine compounds binding to human serum albumin. Relationships with octanol/water and immobilized artificial membrane lipophilicity. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2003; 92, 2236-2248
130. van Bambeke, F.; Balzi, E.; Tulkens, P. M.: Antibiotic efflux pumps. *Biochemical Pharmacology* 2000; 60, 457-470
131. Vogel, F.; Bodmann, K. F.: Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Journal of Chemotherapy* 2004; 13, 84-88
132. von Eiff, C.; Peters, G.: Comparative in-vitro activities of moxifloxacin, trovafloxacin, quinupristin/dalfopristin and linezolid against staphylococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43, 569–573
133. Wacke, R.; Förster, S.; Adam, U.; Mundkowski, R. G.; Klar, E.; Hopt, U. T.; Drewelow, B.: Penetration of moxifloxacin into the human pancreas following a single intravenous or oral dose. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58, 994-999
134. Wacke, R.; Park, S.; Mundkowski, R. G.; Block, N.; Kuhn-Thiel, A.; Drewelow, B.: The penetration of moxifloxacin into the pancreas of male rats in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Chemotherapy*. 2003; 49, 167-171
135. Wagner, F. W. Jr.: The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981; 2, 64-122

136. Ward, J. D.: Diabetic neuropathy. In: Alberti, K. G. M. M.; De-Fronzo, R.; Keen, H.: International textbook of diabetes mellitus. Chichester: Willey, 1992; 1385-1414
137. Weiß, C.: Basiswissen Medizinische Statistik, Springer Verlag 2005
138. Wirtz, M.; Kleeff, J.; Swoboda, S.; Halaceli, I.; Geiss, H. K.; Hoppe-Tichy, T.; Böhler, M. W.; Friess, H.: Moxifloxacin penetration into human gastrointestinal tissues. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004; 53, 875-877
139. Wise, R.; Andrews, J. M.; Marshall, G.; Hartman, G.: Pharmacokinetics and inflammatory-fluid penetration of moxifloxacin following oral or intravenous administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43, 1508-1510
140. Witkowski, J. A.; Parish, L. C.: Cutaneous ulcer therapy. *International Journal of Dermatology* 1986; 25, 420-426
141. Zeitlinger, M. A.; Dehghanyar, P.; Mayer, B. X.; Schenk, B. S.; Neckel, U.; Heinz, G.; Georgopoulos, A.; Müller, M.; Joukhadar, C.: Relevance of soft-tissue penetration by levofloxacin for target site bacterial killing in patients with sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003; 47, 3548-3553
142. Zhanel, G. G.; Noreddin, A. M.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Current Opinion in Pharmacology* 2001; 1, 459-463.
143. Ziegler, D.; Gries, F. A.: Epidemiologie der peripheren diabetischen Neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 1992; 1, 24-28

8. Thesen

1. Deutschlandweit wird die Zahl der Diabetiker auf 4 Millionen geschätzt, von denen 1,4 bis 2,6 Millionen Risikopatienten für die Entstehung eines diabetischen Fußsyndroms (DFS) sind.
2. Durch eine verminderte Immunabwehr beim Diabetiker kommt es häufig zu polymikrobiellen Infektionen des DFS. Als häufigste Erreger werden grampositive Kokken, wie *Staphylococcus aureus*, β -hämolyisierende Streptokokken und *Enterococcus faecalis*, gefolgt von Enterobakterien und Anaerobiern, genannt. Zur effektiven Therapie dieser Infektionen ist neben chirurgischen Maßnahmen der Einsatz von Antibiotika erforderlich.
3. Mit seinem breiten Wirkspektrum gegen grampositive, gramnegative und anaerobe Keime erfasst Moxifloxacin die häufigsten Erreger von DFS-Infektionen.
4. Im Rahmen von klinischen Studien hat sich Moxifloxacin bei der Therapie von unkomplizierten Hautinfektionen im Vergleich zu bisher eingesetzten Antibiotika als effektives Therapeutikum erwiesen.
5. Da das infizierte Gewebe des DFS zu den schwer erreichbaren Kompartimenten gehört, ist neben der In-vitro-Empfindlichkeit, die Kenntnis der Verteilung und Penetrationsfähigkeit des eingesetzten Antibiotikums in das entzündete Gewebe des DFS entscheidend für die Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie.
6. Da bisherige Untersuchungen zur Penetration von Moxifloxacin überwiegend in nicht infizierte Weichteilgewebe an gesunden Probanden durchgeführt wurden, war das Hauptziel dieser Arbeit, die Penetration von Moxifloxacin in das infizierte DFS-Gewebe zu untersuchen, um die potentielle Wirksamkeit von Moxifloxacin bei der Therapie des infizierten DFS zu überprüfen. Als sekundäre Ziele sollten die Pharmakokinetik von Moxifloxacin und die Sicherheit der Therapie speziell beim Diabetiker untersucht werden.

7. In die Untersuchungen wurden 21 erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ II mit einem infizierten DFS im Wagner-Stadium 2 bis 3 eingeschlossen. Am Untersuchungstag (Tag 5 bis 8) wurden unmittelbar vor sowie zu zehn definierten Zeitpunkten nach oraler bzw. intravenöser Applikation von 400 mg Moxifloxacin dessen Konzentrationen im Plasma und drei Stunden post applikationem im Gewebe des DFS mittels HPLC bestimmt.
8. Die beim Diabetiker im Rahmen dieser Studie ermittelten pharmakokinetischen Parameter von Moxifloxacin bei einer Standarddosierung von einmal täglich 400 mg unterscheiden sich von denen bei gesunden Probanden. Beim Diabetiker war im Vergleich zum Nichtdiabetiker die Clearance von Moxifloxacin erniedrigt und die Halbwertszeit verlängert. Nach oraler Gabe fielen im Vergleich zum Nichtdiabetiker eine niedrigere Moxifloxacin-Spitzenkonzentration im Plasma, eine niedrigere AUC_{24} und eine verlängerte t_{max} auf. Diese Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern sind wahrscheinlich durch eine diabetische Gastropathie und eine diabetische Nephropathie bedingt.
9. Nach Gabe von 400 mg Moxifloxacin überschritt die mittlere Plasmakonzentration aller eingeschlossenen Patienten die MHK_{90} von *E. coli* (0,06 mg/l) und *Staphylococcus aureus* (0,25 mg/l) über das gesamte Dosierungsintervall. Im Mittel wurde die MHK_{90} von β -hämolisierenden Streptokokken (0,5 mg/l) über 12 Stunden und die von *Enterococcus faecalis* (1,0 mg/l) über 8 Stunden überschritten.
10. Unter Berücksichtigung der prädiktiven PK/PD-Parameter (AUC_{24}/MHK_{90} und c_{max}/MHK_{90}) von Moxifloxacin für *E. coli* und *Staphylococcus aureus* ist beim Diabetiker mit einer guten Wirksamkeit von Moxifloxacin gegenüber diesen Keimen im Blut zu rechnen.
11. Im Gewebe des infizierten DFS wurden Moxifloxacin-Konzentrationen zwischen 0,2 und 3,3 mg/kg (Mittelwert: $1,5 \pm 0,8$ mg/kg) bei einer mittleren Penetrationsrate von $0,8 \pm 0,6$ ermittelt.

12. Bei allen 21 Patienten überschritten die gemessenen Moxifloxacin-Konzentrationen im infizierten DFS-Gewebe die In-vitro-MHK₉₀-Werte von *E. coli* und bei 20 Probanden die von *Staphylococcus aureus* und von β -hämolisierenden Streptokokken.
13. Anhand der mittleren chemotherapeutischen Quotienten von *E. coli* ($26,1 \pm 13,5$), *Staphylococcus aureus* ($6,3 \pm 3,2$), β -hämolisierenden Streptokokken ($3,1 \pm 1,6$) und *Enterococcus faecalis* ($1,5 \pm 0,8$) ist mit einem therapeutischen Erfolg von Moxifloxacin beim infizierten DFS zu rechnen.
14. Die erreichten Moxifloxacin-Konzentrationen im Gewebe des infizierten DFS korrelierten signifikant positiv mit der AUC₂₄ im Plasma ($p < 0,05$). Der Wagner-Score, der Grad der systemischen Entzündung, die Höhe des Blutzuckers sowie die laborchemischen Leber- und Nierenparameter hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Gewebepenetration von Moxifloxacin in das infizierte DFS.
15. Die mittlere Gewebekonzentration von Moxifloxacin und die Penetrationsrate in das infizierte Weichteilgewebe drei Stunden post applikationem waren in der dargestellten Studie deutlich niedriger als beim Nichtdiabetiker in früheren Untersuchungen. Da der Blutfluss als eine sehr wichtige Determinante für den Arzneimittelaustausch zwischen Kompartimenten ist, kann man annehmen, dass eine diabetische Angiopathie zu der Reduktion der Penetrationsrate von Moxifloxacin in das periphere minderdurchblutete Zielgewebe führt.
16. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Penetrationsrate von Moxifloxacin in das infizierte DFS aus dieser Studie und in das nicht infizierte DFS aus früheren Untersuchungen. Die durch eine entzündliche Hyperämie und eine gesteigerte Gefäßpermeabilität im Rahmen einer DFS-Infektion zu erwartende höhere Penetrationsrate von Moxifloxacin in das infizierte Gewebe, könnte durch ein lokales Ödem aufgehoben sein.

17. Beim Vergleich der Pharmakokinetikparameter von Moxifloxacin nach intravenöser und oraler Applikation zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, was die Sequenztherapie auch bei der Therapie von DFS-Infektionen möglich macht.

18. Im Mittel kam es unter der Therapie mit Moxifloxacin zu einem signifikanten Absinken der Körpertemperatur um 0,4 °C, der Leukozyten um 1,7 Gpt/l sowie zu einem nicht signifikanten Absinken des CRP um 18,9 mg/l, was als Zeichen des Rückganges der Infektion und als Hinweis für die klinische Wirksamkeit von Moxifloxacin im infizierten DFS gewertet werden kann.

19. Ausgehend von ausreichenden Plasmakonzentrationen beim Diabetiker, guter Penetration in das infizierte Gewebe des DFS und der Möglichkeit der Sequenztherapie bietet Moxifloxacin bei sensiblen Erregern eine wertvolle therapeutische Option für die Behandlung des infizierten DFS.

9. Anhang

Tabelle A: Mittlere Plasmakonzentrationen von Moxifloxacin aller eingeschlossenen Patienten über 24 Stunden

Zeitpunkt post appli- kationem (h)	mittlere Moxifloxacin- konzentration im Plasma (mg/l)	Standard- abweichung	Median (mg/l)	Max. (mg/l)	Min. (mg/l)
0	0,4	0,3	0,4	1,2	0,0
1	2,7	1,6	2,6	6,4	0,1
2	2,3	0,8	2,5	3,7	0,5
3	2,1	0,8	2,0	3,8	0,7
4	1,9	0,9	1,6	4,0	0,8
5	1,9	0,7	1,9	2,6	1,0
6	1,5	0,6	1,4	3,2	0,6
7	1,2	0,7	1,2	2,0	0,6
8	1,2	0,6	1,2	2,9	0,5
9	0,9	0,3	0,9	1,1	0,7
10	1,0	0,5	1,0	2,4	0,4
11	0,9	0,3	0,9	1,2	0,7
12	0,8	0,5	0,8	2,0	0,2
24	0,4	0,3	0,4	1,2	0,0

Tabelle B: Vergleich der Mittelwerte der demographischen Daten, des Wagner-Score, der Vital- und der Laborparameter der Patientengruppe, die Moxifloxacin oral erhalten hat, mit der Patientengruppe, die Moxifloxacin intravenös erhalten hat

Parameter	Mittelwert p.o.	Mittelwert i.v.	p
Alter (Jahre)	68,1	72,4	0,277
Gewicht (kg)	82,2	72,2	0,181
BMI (kg/m ²)	27,9	27,1	0,115
Wagner-Score	2,8	2,4	0,058
Blutzucker (mmol/l)	12,4	8,3	0,114
Temperatur (°C)	36,8	0,7	0,427
Herzfrequenz (/min)	76,4	77,5	0,573
Kreatinin (µmol/l)	124,0	201,8	0,521
Kreatininclearance (ml/min)	69,8	41,3	0,047
Erythrozyten (Gpt/l)	4,2	3,8	0,462
Leukozyten (Gpt/l)	11,4	11,2	0,910
Thrombozyten (Gpt/l)	281,0	312,8	0,792
Hämoglobin (mmol/l)	7,7	6,6	0,039
Hämatokrit	0,4	0,3	0,047
Bilirubin gesamt (mmol/l)	9,1	8,9	0,600
ALAT (U/l)	33,4	18,6	0,152
ASAT (U/l)	37,1	21,0	0,152
CRP (mg/l)	101,3	90,0	0,968
Kalium (mmol/l)	4,0	4,1	0,886
Albumin (g/l)	38,9	30,9	0,535

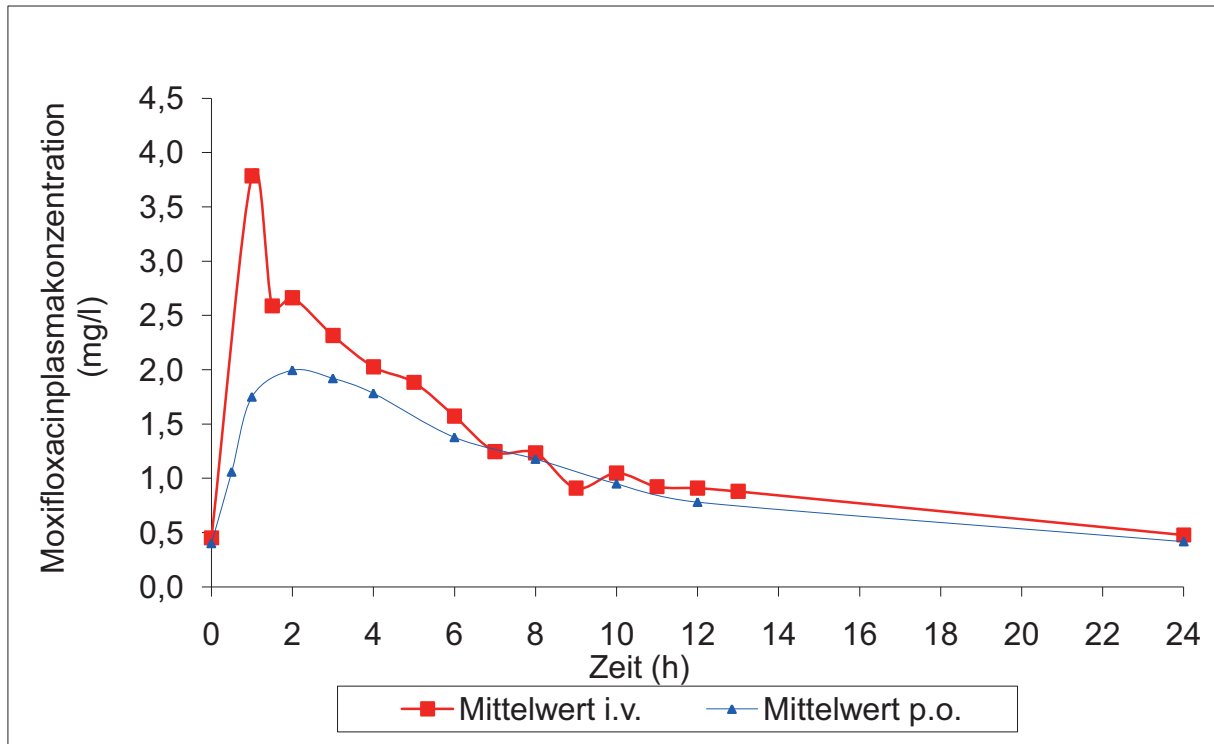


Abbildung I: Vergleich der mittleren Plasmakonzentrations-Zeitverläufe von Moxifloxacin nach oraler (blau) und intravenöser (rot) Applikation von 400 mg

Tabelle C: Vergleich der Pharmakokinetischen Parameter von Moxifloxacin beim Diabetiker nach oraler und intravenöser Applikation von 400 mg

Parameter	Mittelwert p.o.	Mittelwert i.v.	p
c_{\max} (mg/l)	2,4	3,8	0,184
t_{\max} (h)	2,3	1	0,009
$t_{1/2}$ (h)	9,2	10,5	0,193
Clearance (ml/min)	307,6	207,1	0,193
V_z (l)	195,6	175,7	0,508
V_{ss} (l)	208,8	163,4	0,193
V_{ss}/kg (l/kg)	2,6	2,2	0,735
AUC_{24} (mgh/l)	21,5	26,6	0,111
c_{24} (mg/l)	0,3	0,5	0,196

Tabelle D: Vergleich der Gewebekonzentration, der Penetrationsrate in das infizierte DFS, der chemotherapeutischen Quotienten der DFS-Leitkeime und der Pharmakologischen Indizes von Moxifloxacin nach intravenöser und oraler Applikation von 400 mg

Parameter	Mittelwert p.o.	Mittelwert i.v.	p
Gewebekonzentration (mg/kg)	1,7	1,3	0,554
simultane Plasmakonzentration (mg/l)	1,8	2,3	0,095
Penetrationsrate	1,0	0,6	0,148
chemotherapeutischer Quotient von <i>Staph. aureus</i>	6,8	5,6	0,554
chemotherapeutischer Quotient von <i>Enterococcus faecalis</i>	1,7	1,3	0,554
chemotherapeutischer Quotient von <i>E. coli</i>	28,4	23,5	0,554
chemotherapeutischer Quotient von β -hämolyisierenden Streptokokken	3,4	2,8	0,554
AUC ₂₄ /MHK ₉₀ von <i>Staph. aureus</i> (h)	87,5	110,5	0,111
AUC ₂₄ /MHK ₉₀ von <i>Enterococcus faecalis</i> (h)	21,5	26,6	0,111
AUC ₂₄ /MHK ₉₀ von <i>E. coli</i> (h)	364,6	460,2	0,111
AUC ₂₄ /MHK ₉₀ von β -hämolyisierenden Streptokokken (h)	43,8	55,2	0,111
c _{max} /MHK ₉₀ von <i>Staph. aureus</i>	10,0	15,1	0,018
c _{max} /MHK ₉₀ von <i>Enterococcus faecalis</i>	2,4	3,8	0,018
c _{max} /MHK ₉₀ von <i>E. coli</i>	41,6	62,7	0,018
c _{max} /MHK ₉₀ von β -hämolyisierenden Streptokokken	5,0	7,5	0,018

Tabelle F: Vergleich der Gewebekonzentration und der Penetrationsrate von Moxifloxacin in das entzündete DFS aus dieser Studie (fett) mit den Daten in Cantharidin-induzierte Skin Blister beim Nicht-Diabetiker aus der Literatur

Applikationsart	Zielgewebe	Probanden	C _{max} (mg/l)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₂₄ (mgh/l)	Penetrationsrate	Literatur
p.o.	infiziertes DFS	Diabetiker	1,7 ± 1,0	-	-	-	1,0 ± 0,7	
i.v.			1,3 ± 0,6	-	-	-	0,6 ± 0,3	
i.v.	Skin-Blister	Nicht-Diabetiker	1,7 ± 0,3	5,6 ± 4,5	n.d.	16,7 ± 4,1	0,8 ± 0,2	Müller M et al., 1999 (n = 12)
p.o.			1,6 ± 0,2	8,0 ± 3,7	n.d.	12,3 ± 3,3	0,8 ± 0,2	Müller M et al., 1999 (n = 12)
i.v.	Skin-Blister	Nicht-Diabetiker	3,2 ± 0,4	2,4 ± 1,1	9,5 ± 1,3	36,3 ± 3,9	0,9 ± 0,1	Wise R et al., 1999 (n = 7)
p.o.			2,6 ± 0,9	3,9 ± 2,3	10 ± 4,4	32,6 ± 6,0	0,8 ± 0,1	Wise R et al., 1999 (n = 7)

Tabelle G: Vergleich der Pharmakokinetikdaten im Serum nach oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin beim Diabetiker aus der dargestellten Studie (fett) mit den Daten beim Nicht-Diabetiker aus der Literatur

Probanden	C _{max} (mg/l)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Clearance (ml/min)	Vss (l) bzw. Vss/kg (l/kg)	AUC ₂₄ (mgh/l)	Literatur
Diabetiker	2,4 ± 1,0	2,3 ± 1,5	9,2 ± 4,9	307,6 ± 172,7	2,6 ± 1,2	21,5 ± 12,3	
	2,5 ± 1,3	2,0	15,6 ± 1,2	193,3 ± 20,2	3,1 ± 1,2	29,8 ± 1,25	Stass H et al., 1998 (n = 12)
Nicht-Diabetiker	5,0 ± 1,0	1,0 ± 0,9	8,3 ± 1,7	n.d.	n.d.	39 ± 2,2	Wise R et al., 1999 (n = 7)
	3,2 ± 0,6	1,6 ± 0,8	14,3 ± 2,0	n.d.	n.d.	19,8 ± 1,5	Müller M et al., 1999 (n = 12)
	4,3 ± 1,6	1,0 ± 0,7	9,2 ± 1,6	n.d.	122 ± 19,6	39,3 ± 5,4	Lubasch A et al., 2000 (n = 12)

Tabelle H: Vergleich der Pharmakokinetikdaten im Serum nach intravenöser Gabe von 400 mg Moxifloxacin beim Diabetiker aus der dargestellten Studie (fett) mit den Daten beim Nicht-Diabetiker und Diabetiker aus der Literatur

Pro- banden	C_{max} (mg/l)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Clearance (ml/min)	Vss (l) bzw. Vss/kg (l/kg)	AUC ₂₄ (mgh/l)	AUC ₈ (mgh/l)	Literatur
Diabetiker	3,8 ± 1,2	1,0	10,5 ± 3,2	207,1 ± 78,2	2,2 ± 0,6	26,6 ± 7,2	-	
Diabetiker	3,8 ± 1,0	1,0 ± 0,0	13,0 ± 3,5	181,7 ± 100,0	146 ± 48	33,6 ± 16,4	17,5 ± 5,4	Joukhadar C et al. 2003 (n = 5)
Nicht- Diabetiker	3,6 ± 1,32	1,0	15,4 ± 1,2	193,33 ± 20,17	2,1 ± 1,2	34,6 ± 1,21	n.d.	Stass H et al., 1998 (n = 12)
	5,1 ± 1,1	1,0	8,2 ± 1,6	n.d.	n.d.	39,13 ± 5,8	n.d.	Wise R et al., 1999 (n = 7)
	3,7 ± 0,7	1,0 ± 0,2	14,3 ± 2,4	n.d.	n.d.	22,9 ± 11,1	n.d.	Müller M et al., 1999 (n = 12)
	4,1 ± 1,2	1,0 ± 0,0	8,6 ± 1,6	246,7 ± 93,3	152 ± 41	26,0 ± 10,6	15,4 ± 5,9	Joukhadar C et al. 2003 (n = 6)

Tabelle I: Ermittelte pharmakokinetische Parameter von Moxifloxacin im Serum der einzelnen Patienten nach oraler Gabe von 400 mg

Pat-Nr.	C _{max} (mg/l)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Clearance (ml/min)	V _{ss} /kg (l/kg)	AUC ₂₄ (mgh/l)	C ₂₄ (mg/l)	Gewebe-konz. (mg/l)	Pene-trations-rate	Chemotherapeutischer Quotient			
										Staph. <i>aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	β-hämo-lyisierende Streptokokken
1	1,6	1,0	2,7	616,4	2,2	10,8	0,0	0,6	0,6	2,4	10,0	0,6	1,2
2	1,6	3,0	6,7	395,8	3,3	9,5	0,0	0,5	0,3	2,1	8,8	0,5	1,1
3	2,4	3,0	8,0	217,2	1,8	26,0	0,4	1,3	0,5	5,1	21,3	1,3	2,6
4	1,1	2,0	6,2	640,0	5,3	7,3	0,4	0,2	0,3	0,9	3,8	0,2	0,5
5	4,0	4,0	15,7	82,8	1,5	52,4	1,2	2,1	0,6	8,5	35,3	2,1	4,2
6	4,0	1,0	4,8	337,6	1,8	19,2	0,1	2,3	1,3	9,3	38,7	2,3	4,6
7	3,4	1,0	9,2	202,1	1,4	28,1	0,4	1,1	0,4	4,4	18,3	1,1	2,2
8	1,3	6,0	10,8	269,5	4,3	11,0	0,0	1,8	2,6	7,0	29,3	1,8	3,5
9	2,1	2,0	9,0	320,7	2,5	17,7	0,1	1,4	0,8	5,7	23,7	1,4	2,8
10	2,9	2,0	20,7	126,6	3,1	27,6	0,8	2,5	1,4	9,9	41,3	2,5	5,0
11	2,8	2,0	7,6	228,0	1,9	26,0	0,3	2,9	1,5	11,5	48,0	2,9	5,8
12	2,1	1,0	8,6	254,4	2,4	22,8	0,3	3,3	1,7	13,2	55,0	3,3	6,6

Tabelle J: Ermittelte pharmakokinetische Parameter von Moxifloxacin im Serum der einzelnen Patienten nach intravenöser Gabe von 400 mg

Pat-Nr.	C _{max} (mg/l)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Clearance (ml/min)	Vss/kg (l/kg)	AUC ₂₄ (mgh/l)	C ₂₄ (mg/l)	Gewebe- konz. (mg/l)	Pene- trations- rate	Chemotherapeutischer Quotient			
										Staph. aureus	E. coli	Entero- coccus faecalis	β-hämo- lysierende Strepto- kokken
13	4,2	1,0	11,1	139,7	1,6	38,9	0,6	1,1	0,3	4,6	19,0	1,1	2,3
14	4,0	1,0	12,6	117,4	1,5	28,5		1,5	0,5	5,9	24,7	1,5	3,0
15	6,4	1,0	5,6	252,9	1,5	21,5		0,6	0,3	2,2	9,3	0,6	1,1
16	2,6	1,0	9,8	297,6	2,8	18,7	0,3	0,7	0,5	2,6	11,0	0,7	1,3
17	3,8	1,0	8,5	181,8	3,0	28,8	0,6	1,8	0,7	7,0	29,3	1,8	3,5
18	4,0	1,0	9,9	300,1	-	18,8	0,4	0,6	0,3	2,3	9,7	0,6	1,2
19	2,7	1,0	8,0	293,9	2,6	20,3	0,2	1,9	1,1	7,5	31,3	1,9	3,8
20	4,1	1,0	12,6	152,7	2,5	33,5	0,7	2,3	0,9	9,3	38,7	2,3	4,6
21	2,4	1,0	16,6	128,1	2,4	30,7	0,5	1,5	0,7	5,9	24,7	1,5	3,0

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die eingereichte Dissertation mit dem Titel: „Pharmakokinetische Untersuchungen zur Gewebepenetration von Moxifloxacin in nekrobiotische Areale des diabetischen Fußsyndroms“ selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe und andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht genutzt sowie die wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Weiterhin versichere ich, dass die Ergebnisse dieser Arbeit an keiner anderen Fakultät Gegenstand eines Promotionsverfahrens gewesen sind.

Stralsund, 03.07.2009

Danksagung

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. med. Drewelow für die freundliche Überlassung des Themas, den fachlichen Rat und die kritischen Anmerkungen.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Majcher-Peszynska, die durch ihre stetige fachliche Unterstützung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Weiterhin danke ich den Leitern, den Ärzten und den Schwestern der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universität Rostock, des Kreiskrankenhauses Beeskow, der Klinik für Innere Medizin "St. Georg" in Leipzig und der Klinik für Chirurgie der Universität Lübeck für den Einschluss der Patienten in die Studie sowie für die Datenerhebung und die Probengewinnung.