



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Pharmakokinetik von Moxifloxacin in Serum und Liquor
cerebrospinalis bei neurologischen Intensivpatienten“

verfasst von

Mahmoud Aiad

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Walter Jäger

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Walter Jäger, der mir die Durchführung dieser Arbeit am Department ermöglichte, der in den Monaten meiner Arbeit immer ein offenes Ohr für mich hatte, der mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist und sich stets bemüht hat, für ein angenehmes, familiäres Arbeitsklima im Labor zu sorgen. Danke Herr Professor

Des Weiteren gilt mein herzlicher Dank Mag. Dr. Martina Höferl für die Unterstützung bei der praktischen Arbeit, für die ständige Hilfsbereitschaft bei Problemen sowie dem angenehmen Arbeitsklima im Labor. Danke liebe Martina

Besonders möchte ich mich bei Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. Ronny Beer und seinem Team am Neurologie und Neurochirurgie Department der Medizinischen Universität Innsbruck herzlichst bedanken, die uns die Proben zur Verfügung gestellt haben und diese Studie erst ermöglicht haben. Danke geschätzte Kollegen und Co.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meinen wundervollen Eltern, die mich während des Studiums nicht nur finanziell, sondern vor allem emotional in leichten wie in schweren Zeiten unterstützt haben, stets Interesse an meinem Studium gezeigt haben und mich durch ihre Erziehung zu dem Menschen gemacht haben, der ich heute bin. Außerdem gilt mein Dank meiner lieben Schwester, meinem tollen Schwager und meinen süßen Nichten, die immer für mich da waren, sich stets für mich eingesetzt haben und eine Bereicherung in meinem Leben sind. Auch meinem fleißigen, liebevollen Bruder möchte ich hiermit herzlichst danken, der mich zu jeder Tageszeit und in jeder Stimmungslage verständnisvoll unterstützt hat und mich durch Höhen und Tiefen begleitet hat. Ich kann mich glücklich schätzen, Teil dieser Familie sein zu dürfen. Danke liebe Familie

Zum Schluss möchte ich mich bei allen Studienkollegen und Freunden bedanken, die ich im Laufe dieses schönen, aber auch sehr harten Studiums kennenlernen durfte. Auch Ihr gabt mir den Mut, die Kraft, die Unterstützung und die richtigen Worte in jeglichen Situationen. Ich bin stolz Euch Freunde nennen zu dürfen. Danke verehrte Kollegen

INHALTSVERZEICHNIS

1	AUFGABENSTELLUNG	1
2	EINLEITUNG	2
2.1	Moxifloxacin	2
2.1.1	Eigenschaften von Moxifloxacin.....	3
2.1.2	Pharmakodynamik.....	4
2.1.3	Pharmakokinetik.....	8
2.1.3.1	Resorption und Bioverfügbarkeit	8
2.1.3.2	Biotransformation.....	9
2.1.3.3	Elimination	10
2.1.3.4	Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion	10
2.1.3.5	Verteilung	11
3	EXPERIMENTELLER TEIL	13
3.1	Materialien.....	13
3.1.1	Applizierte Arzneiform.....	13
3.1.2	Geräte.....	13
3.1.3	Chemikalien.....	14
3.2	Methodik und Arbeitsschritte.....	14
3.2.1	Studiendesign	14
3.2.2	Untersuchte Patientenpopulation.....	15
3.2.3	Studienablauf.....	16

3.3	Bestimmung der Moxifloxacinkonzentration im Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> mittels HPLC.....	17
3.3.1	Kurzbeschreibung der Methode	17
3.3.2	Herstellung des Ionenpaarpuffers	17
3.3.3	HPLC-System.....	17
3.4	Auswertung.....	19
3.4.1	Ermittlung der Konzentration von Moxifloxacin	19
3.4.2	Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter	20
4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	21
4.1	Ergebnisse der einzelnen Patienten	24
4.2	Mittelwerte der Konzentrationen von Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i>	35
4.3	Pharmakokinetische Parameter	37
5	ZUSAMMENFASSUNG	39
6	LITERATURVERZEICHNIS	41
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	46
8	TABELLENVERZEICHNIS	47
9	ANHANG	49

1 AUFGABENSTELLUNG

Die Ableitung des *Liquor cerebrospinalis* (CSF) bei akutem *Hydrocephalus occlusus* mittels externer Ventrikeldrainage (EVD) stellt bei neurologischen und neurochirurgischen Intensivpatienten häufig Probleme dar. Besonders die katheterassoziierte Ventrikulomeningitis, deren Häufigkeit mit zunehmender Liegedauer der Patienten ansteigt, kompliziert den Verlauf der Grunderkrankung und wird mit einer relevanten Morbidität und auch Mortalität assoziiert. Allgemein sind Staphylokokken und im neurologischen Intensivbereich v.a. multiresistente gramnegative Bakterien, u.a. *Enterobacteriaceae* wie *Klebsiella spp.*, als Erreger der Drain-assoziierten Ventrikulitis von wichtiger Bedeutung [1,2]. Eine rasche antimikrobielle Therapie der nosokomialen, Drain-assoziierten Ventrikulomeningitis ist zur Verhinderung einer Sekundärerkrankung sehr wichtig. Zur Standardtherapie zählen Vancomycin [3], Linezolid [4,5] oder Meropenem [6], die entweder gegen grampositive oder gramnegative Bakterien wirken. Bei einer nosokomialen Ventrikulomeningitis sollte die Wahl des Antibiotikums so ausfallen, dass dieser sowohl im grampositiven als auch im gramnegativen Bereich Spitzenkonzentrationen, v.a. im Liquor, erreicht, um eine gezielte wirkungsvolle antimikrobielle Therapie zu gewährleisten [1].

Moxifloxacin, ein Fluorochinolon der Gruppe IV, besitzt *in-vitro*-Aktivität gegen ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Erregern und wirkt zudem noch bakterizid. Außerdem könnte sich Moxifloxacin als Therapiealternative bei der nosokomialen, Drain-assoziierten Ventrikulomeningitis eignen [7]. Allerdings unter der Voraussetzung, dass Moxifloxacin gut in das Liquor Kompartiment penetriert und suffiziente Wirkspiegel über der minimalen Hemmkonzentration der entsprechenden Spezies aufweist. Besonders wegen seiner hohen Lipophilie zeichnet sich Moxifloxacin bei der Penetration in den Subarachnoidalraum und in das Zentralnervensystem (ZNS) insbesondere aus.

Zur Erprobung einer potentiellen Therapieoption ist die Aufgabenstellung dieser Arbeit die Bestimmung von wichtigen pharmakokinetischen Parametern von Moxifloxacin in Serum und CSF bei neurologischen Intensivpatienten mit externer Ventrikulostomie zur kontinuierlichen CSF-Ableitung wegen akutem Verschlusshydrocephalus nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB).

2 EINLEITUNG

2.1 Moxifloxacin

Moxifloxacin ist das neueste weltweit vermarktete Breitspektrum-Fluorochinolon und wurde erstmals von der European Medicines Agency im Juni 1999 unter dem Marktnamen Avalox[®] zugelassen [8]. Moxifloxacin gehört zur Gruppe der Chinolone (Gyrase-Hemmer) und zur Wirkstoffklasse der Fluorochinolone. Diese werden gemäß ihres Wirkspektrums von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft in vier Gruppen eingeteilt. Moxifloxacin ist demnach als Fluorochinolon der Gruppe IV klassifiziert [9]. Im Vergleich zu anderen Fluorochinolonen zeigt Moxifloxacin eine starke Affinität gegen grampositive Bakterien wie Pneumokokken, Streptokokken, Enterokokken und v. a. Staphylokokken [10–12].

Für die Behandlung wird Moxifloxacin als Hydrochlorid in Form von Tabletten und Infusionslösungen bei akuter Exazerbation der chronischen Bronchitis, ambulant erworbener Pneumonie, außer bei schweren Fällen und bei einer akuten bakteriellen Sinusitis zugelassen [8].

Die Fluorochinolone haben je nach Gruppenzugehörigkeit unterschiedliche Eigenschaften. Fluorochinolone der Gruppe I, wie Norfloxacin, werden hauptsächlich bei Harnwegsinfektionen, aber auch bei bakterieller Enteritis, Gonorrhö und Prostatitis angewendet. Ciprofloxacin, Ofloxacin und Enoxacin, alle der Gruppe II angehörig, haben wiederum im Wesentlichen eine sehr hohe *in-vitro*-Aktivität gegen Enterobakterien und *Haemophilus influenzae*. Jedoch besitzen sie nur eine mittlere bzw. schwächere antibakterielle Aktivität gegen Pneumokokken, Enterokokken, Staphylokokken und atypische Erreger. Sie werden wie die Fluorochinolone der Gruppe I neben Harnwegsinfektionen auch bei Infektionen der Atemwege, der Haut, der Weichteile und der Knochen bis hin zur Sepsis angewendet. Levofloxacin, ein Fluorochinolon der Gruppe III, hat hingegen eine verbesserte Aktivität gegen grampositive und atypische Erreger. Moxifloxacin ist zwar mit Gruppe III vergleichbar, weist jedoch eine bessere Aktivität gegenüber anaeroben Bakterien auf und wird daher alleine zur Gruppe IV gezählt. Im Gegensatz zu anderen Chinolonen wird Moxifloxacin unverändert im Urin eliminiert und daher ist die

Anwendung bei Harnwegsinfektionen nicht geeignet. Dementsprechend werden die Substanzen der Gruppe III und IV v. a. bei Atemwegsinfektionen angewendet [13].

Die Substanzen, die „Chinolone“ genannt werden, besitzen nicht alle im eigentlichen chemischen Sinne ein Chinolongrundgerüst, sondern es handelt sich um Chinoloncarbonsäuren und deren Aza-Analoga. Wie in Abbildung 1 ersichtlich, sind die Substituenten in Position 3 und 4 für die Wirkung der Substanz sehr wichtig und können nicht ohne Wirkungsverlust verändert werden. An dieser Position erfolgt eine Chelatbildung mit mehrwertigen Kationen. Man vermutet, dass Chinolone über ein Magnesiumion an den DNS-Topoisomerase-Komplex binden und Chelate bilden. Durch die Affinität der Chinolone zu Kationen kann es zu einer deutlichen Resorptionsverminderung bei gleichzeitiger Einnahme von magnesium- und/oder aluminiumhaltigen Antazida sowie anderen Medikamenten, die Metallionen enthalten, kommen. Durch die Substitution mit Fluor in Position 6 verbessert sich die antibakterielle Aktivität um das 10- bis 100fache, dennoch kann eine hohe antibakterielle Aktivität auch ohne diese Substitution bestehen [13]. Der Cyclopropyl-Rest in Position 1 verstärkt die antibakterielle *in-vitro*-Wirksamkeit. An Position 7 befindet sich eine modifizierte Pyrrolidin-Seitenkette (5-Ring-Gyrase-Hemmer) und an Position 8 eine Methoxygruppe [14]

2.1.1 Eigenschaften von Moxifloxacin

Moxifloxacin ($C_{21}H_{24}FN_3O_4$; 1-Cyclopropyl-6-fluor-8-methoxy-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure) ist ein hellgelb bis gelb gefärbtes, schwach hygroskopisches Pulver oder Kristall mit einem Molekulargewicht von $401,43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Die Substanz ist schwach löslich in Wasser, schwer löslich in Ethanol 96 % und praktisch unlöslich in Aceton [15]. Aufgrund der wesentlich einfacheren Verarbeitung wird deshalb hauptsächlich das Derivat von Moxifloxacin, nämlich Moxifloxacinhydrochlorid mit einem Molekulargewicht von $437,90 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ in den verschiedensten Darreichungsformen verwendet [15,16]. Moxifloxacinhydrochlorid kann sowohl oral als auch parenteral verabreicht werden. Da die Substanz bei längerer Lagerung und bei schwankenden Temperaturen instabil ist, kann es bei niedrigen Lagertemperaturen zu einer Ausfällung kommen, die sich bei Raumtemperatur wieder auflöst. Daher wird empfohlen, die Substanz nicht unter 15°C und nicht über 25°C zu lagern [17–20].

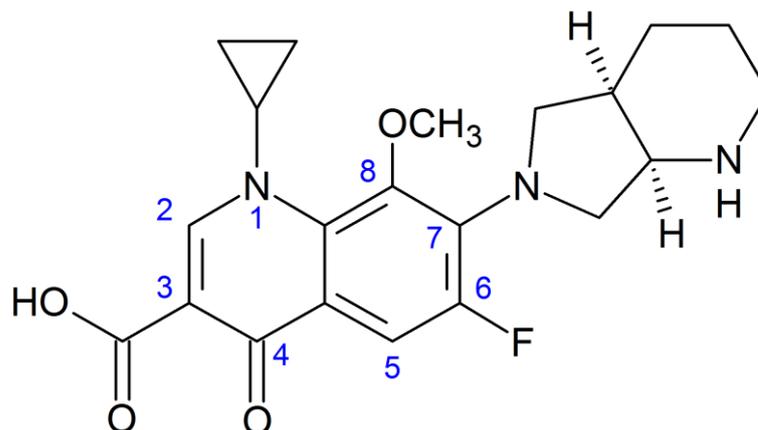


Abbildung 1: Strukturformel von Moxifloxacin

2.1.2 Pharmakodynamik

Chinolone sind synthetisch hergestellte Antibiotika mit guter bakterieller Wirkungsweise. Diese hemmen sowohl die DNS-Gyrase als auch die Topoisomerase IV, die bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNS benötigt werden. Besonders hohe Wirksamkeit zeichnen die modernen, fluorierten Chinolonderivate auf. Insbesondere Moxifloxacin, ein Gyrasehemmer der vierten Generation, welcher die bakterielle Typ II-Topoisomerase hemmt. Diese besteht aus der DNS-Gyrase und der Topoisomerase IV. Die Typ II-Topoisomerase ist ein ternärer Komplex aus Enzym, DNS und Chinolon, in dem Enzym und DNS kovalent gebunden sind [21].

Im Allgemeinen besteht ein bakterielles Chromosom aus einer kreisförmigen, etwa 1300 μm langen doppelsträngigen DNS-Helix. Diese muss passend und dennoch funktionell günstig gefaltet werden, damit das lange DNS-Molekül in den tausendfach kleineren Umfang eines Bakteriums hineinpasst. Dies erfolgt durch das Enzym Topoisomerase II, auch Gyrase genannt, wo die DNS-Helix an der Oberfläche eines RNA-Kerns zu Schleifen gefaltet wird und gleichzeitig noch spiralartig verdrillt wird. Die Topoisomerase II besteht aus jeweils zwei A- und B-Untereinheiten sogenannte Tetramere. Die ATP-unabhängigen A Untereinheiten schneiden die doppelsträngige DNS-Helix ab und verknüpfen die Enden sofort wieder miteinander. Anschließend müssen die ATP verbrauchenden B-Untereinheiten die Enden so einfädeln, dass sie nun spannungsfreie negative Windungen ergeben. Durch die Verdrillung in die negativen Überhelices löst sich nicht nur das Platzproblem, sondern ermöglicht energiesparend noch zusätzlich eine schnelle DNS-Synthese, eine schnelle Replikation, Transkription und Rekombination der

DNS. Die Topoisomerase IV, ebenfalls ein Tetramer und ähnlich dem Aufbau der Topoisomerase II, ist ein bakterielles Enzym, das zusammen mit anderen Topoisomerasen in der Bakterienzelle für die DNS-Synthese unumgänglich ist und durch Fluorochinolone, wie das Moxifloxacin, gehemmt werden kann. Dieses Enzym ist für die Trennung von zwei verbundenen DNS-Molekülen nach der Replikation verantwortlich und ist gezielt gegen grampositive Bakterien gerichtet. Fluorochinolone verfügen über eine rasch einsetzende, konzentrationsabhängige, bakterizide Wirkung [13].

Sobald die Gyrase gehemmt wird, steigt der Raumbedarf für die DNS so an, dass Exonukleasen die chromosomale DNS zerlegen können, und das Bakterium stirbt ab. Die Topoisomerase IV wird erst bei sehr hohen Chinolon-Konzentrationen gehemmt. Durch zwei Mutationen der Gyrasegene wird eine bakterielle Resistenz gegenüber Chinolonen verursacht, die für deren Wirkung verantwortlich ist. Die bakterielle Topoisomerase II besteht aus zwei Untereinheiten: der Gyr-A und Gyr-B, die zusammen den A2B2-Komplex bilden. Die Topoisomerase IV besteht aus den Untereinheiten Par-C und Par-E, die den C2E2-Komplex bilden. Moxifloxacin greift, wie andere C8-substituierte Chinolone ausschließlich an der Gyr-A-Untereinheit an, wohingegen ältere Chinolone, wie Ciprofloxacin hauptsächlich an der Par-C-Untereinheit der Topoisomerase IV angreifen. Wenn Mutationen an dieser Untereinheit stattfinden, können sie dazu führen, dass das Antibiotikum schlechter in die Zelle eindringen kann. Dadurch können Resistenzen an vielen grampositiven Erregern entstehen. Ein großvolumiger Substituent an der Position 7 des Ringgerüsts kann deren Resistenzmechanismus behindern. Mutationen an der Gyr-A-Untereinheit können zu einer verminderten Bindung der Chinolone an die Topoisomerase II führen. Solche Mutationen treten sowohl bei grampositiven als auch bei gramnegativen Bakterienstämmen häufig auf. Spontane Mutationen, die zu einer Resistenz führen, sind in der Klasse der Chinolone eher ungewöhnlich. Aber auch eine Entwicklung von Kreuzresistenzen kann durch strukturelle Modifikationen nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da verschiedene Mechanismen additive Auswirkungen haben können [22,23].

Resistent sind unter den grampositiven Bakterien jener Teil der Methicillin-resistenten Staphylokokken sowie ein Teil der Enterokokken-Stämme und ein Teil der Stämme von *Corynebacterium jeikeium*. Moxifloxacin wirkt nicht nur gegen Pneumokokken gut, sondern besser noch gegen Anaerobier. Gegen Enterobakterien ist es im Vergleich zu anderen Fluorochinolonen *in vitro* etwas schwächer wirksam, dennoch ist die klinische Wirksamkeit gegeben [14].

Weitestgehend resistent sind hingegen *Pseudomonas aeruginosa* sowie einige *Serratia*- und *Acinetobacter*-Arten [14]. Moxifloxacin zeigt gegen gramnegative Erreger von Atemwegsinfektionen wie *Moraxella catarrhalis* und *Klebsiella pneumoniae* eine gute, aber gegen *Haemophilus influenzae* eine besonders starke bakterizide Aktivität [24–28].

Folgende Tabelle zeigt das breite Wirkungsspektrum von Moxifloxacin auf:

Tabelle 1: Wirkungsspektrum von Moxifloxacin [13,29–31]

üblicherweise empfindliche Spezies - Wirkung sehr gut
--

Aerobe, Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus milleri*-Gruppe (*S. anginosus*, *S. constellatus* und *S. intermedius*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*-Gruppe (*S. viridans*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *S. thermophilus*), Corynebakterien, *Bacillus anthracis*, *Gardenerella vaginalis*, Coagulase-negative Staphylococci (*S. cohnii*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. simulans*), Methicillin-empfindliche Stämme

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Haemophilus influenzae (einschliesslich β -Laktamase-negative und -positive Stämme), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (einschliesslich β -Laktamase-negative und -positive Stämme), *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Acinetobacter baumannii*, *Campylobacter spp.*, *Helicobacter pylori*, *Bordetella pertussis*, *Proteus vulgaris*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*

Anaerobe Mikroorganismen

Prevotella spp., *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Propionibacterium ssp.*

Andere Mikroorganismen

Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae, *Chlamydia trachomatis*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pasteurella spp.*

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können - Wirkung gut bis mäßig

Aerobe, Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus faecalis (nur Vancomycin-, Gentamycin-empfindliche), *E. avium*, *E. faecium*

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Enterobacter cloacae, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Morganella morganii*, *Burkholderia cepacia*, *Enterobacter spp.* (*E. aerogenes*, *E. intermedius*, *E. sakazaki*), *Providencia spp.* (*P. rettgeri*, *P. stuartii*), *Pantoea agglomerans*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*,

Anaerobe Mikroorganismen

Bacterioides spp. (*B. fragilis*, *B. distasoni*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgaris*), *Peptostreptococcus ssp.*, *Clostridium sp.*, *Listeria monocytogenes*

Andere Mikroorganismen

Borellia spp., *Brucella melitensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *MOTT*

von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus (Methicillin/Moxifloxacin-resistent) + Coagulase-negative *Staphylococci* (*S. cohnii*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. simulans*), Methicillin-resistente Stämme

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Pseudomonas aeruginosa

Andere Mikroorganismen

Enterobakterien, Pneumokokken, *Nesseria gonorrhoe*

2.1.3 Pharmakokinetik

2.1.3.1 Resorption und Bioverfügbarkeit

Moxifloxacin weist unterschiedliche Eigenschaften und Vorteile auf, je nach oraler oder intravenöser Verabreichung. Nach oraler Gabe wird es nahezu vollständig und schnell im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Da die signifikante präsystemische Biotransformation, der so genannte *First-Pass*-Effekt, hier nicht gegeben ist, liegt die absolute Bioverfügbarkeit bei zirka 91 % [32]. In Dosen von 50 bis 800 mg weist Moxifloxacin eine lineare, maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) und Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) auf. Nach einer 60-minütigen intravenösen Infusion von 400 mg Moxifloxacin wurden Spitzenkonzentrationen von ca. 4,1 mg/L erreicht (Tabelle 2). Im Vergleich dazu lag das Maximum bei der oralen Gabe bei 3,1 mg/L (Tabelle 3). Die Spitzenkonzentrationen wurden erst nach 0,5 bis 4 Stunden nach Einnahme von 400 mg erreicht. Bei der intravenösen Darreichungsform ist die AUC mit ca. 39 mg·h/L nur etwas größer als nach oraler Gabe mit 35 mg·h/L [33]. Bei Patienten, die mit Moxifloxacin intravenös behandelt worden sind, ist weder eine alters- noch eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung erforderlich. Nach zehntägiger Behandlung mit einer Verabreichung einmal täglich von bis zu 600 mg intravenös und nach Einzeldosen zwischen 50 und 1200 mg oral und bis zu 600 mg intravenös, ist die Pharmakokinetik von Moxifloxacin linear [30]. Die minimalen und maximalen Plasmakonzentrationen von 0,6 mg/L bzw. 3,2 mg/L werden im *Steady-State* bei 400 mg einmal täglich erreicht. Die Exposition innerhalb des Dosierungsintervalls ist im *Steady-State* um zirka 30 % höher als nach erstmaliger Gabe [34].

2.1.3.2 Biotransformation

Moxifloxacin wird nicht über das Cytochrom P-450 metabolisiert. Es wird in der Leber glucuronidiert und sulfatiert. Moxifloxacin durchläuft eine Phase-II-Biotransformation und wird 40 % renal und 60 % biliär ausgeschieden [35]. Moxifloxacin wird sowohl als unveränderte Substanz als auch in Form eines Acyl-Glucuronids (M2) und einer Sulfo-Verbindung (M1) ausgeschieden (vgl. Abbildung 2). M1 und M2, die für den Menschen einzigen relevanten Metaboliten, sind mikrobiologisch inaktiv [36]. In klinischen Phase I- und *in-vitro*-Studien wurden keine stoffwechselrelevanten pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Wirkstoffen infolge von Phase-I-Biotransformationen unter Beteiligung von Cytochrom P-450-Enzymen dokumentiert. Außerdem belegt eine Massenbilanzierung von Wirkstoffen und Phase-II-Metaboliten eine vollständige Wiederfindung von Moxifloxacin ohne Hinweise auf oxidative Metabolismen [25,33,37].

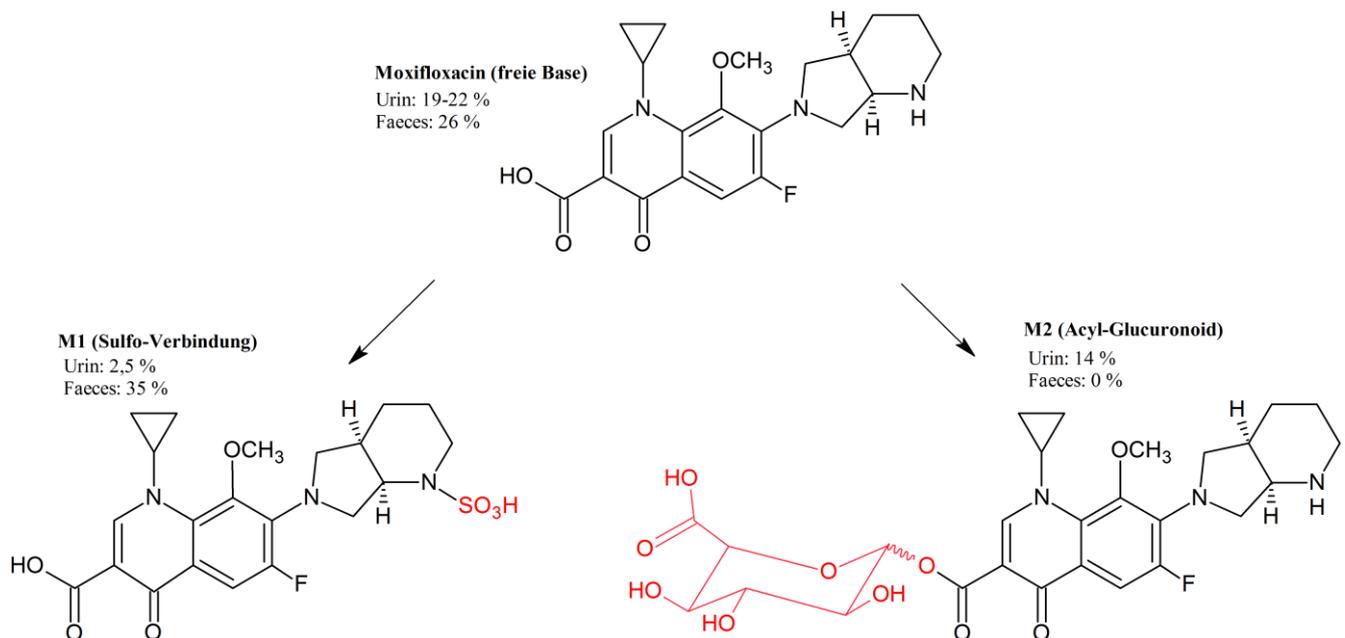


Abbildung 2: Die freie Base Moxifloxacin und ihre inaktiven Metaboliten M1 & M2 (modifiziert nach H. Stass [36])

2.1.3.3 Elimination

Moxifloxacin wird aus dem Plasma und dem Speichel mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von zirka 12 Stunden eliminiert. Nach Gabe von 400 mg liegt die durchschnittliche scheinbare Gesamt-Körper-Clearance zwischen 179 und 246 mL/min [30]. Da die renale Clearance zwischen 24 und 53 mL/min liegt, schließt man auf eine partielle tubuläre Reabsorption der Substanz in der Niere. Bei gleichzeitiger Gabe von Moxifloxacin und Ranitidin oder Probenecid wird die renale Clearance des Wirkstoffes nicht verändert [31]. Im Urin wurden nach intravenöser Infusion von 400 mg Moxifloxacin etwa 22 % und in den Faeces etwa 26 % der Substanz unverändert wiedergefunden. Nach oraler Gabe von 400 mg hingegen etwa 19 % im Urin und etwa 25 % in den Faeces. Einerseits wurden zirka 2,5 % als M1 im Urin und 35 % in den Faeces wiedergefunden, andererseits zirka 14 % als M2 im Urin, aber keine Ausscheidung des M2-Metaboliten in den Faeces nachgewiesen. Insgesamt werden nach intravenöser Gabe von Moxifloxacin etwa 98 % der verabreichten Dosis, sowohl als unveränderter Wirkstoff als auch als Metaboliten, wiedergefunden, nach oraler Gabe etwas 96 % [36]. Es wurde bei Probanden mit niedrigem Körpergewicht, bei Frauen und bei älteren Probanden höhere Plasmakonzentrationen beobachtet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Moxifloxacin, sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Gabe, sich in den Ausscheidungen fast vollständig wiederfindet. Dementsprechend ist der Einsatz von Moxifloxacin bei einer Harnwegsinfektion sinnlos [25,36,38].

2.1.3.4 Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Nach einer Einzeldosis von Moxifloxacin wurde sowohl bei Patienten mit Niereninsuffizienz als auch bei gesunden Patienten eine ähnliche Plasmakonzentration versus Zeitverläufe nachgewiesen. Die Clearance der Metabolite M1 und v. a. M2 nimmt mit zunehmender Niereninsuffizienz ab. Daher hat eine eingeschränkte Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Clearance von Moxifloxacin. Bei einer Creatininclearance von unter 30 mL/min sowie bei Dialysepatienten sollte Moxifloxacin nicht eingesetzt werden [25,31,38].

Auch bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz gibt es beim Einsatz von Moxifloxacin keine Bedenken. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen nur begrenzte Daten vor. Deshalb ist hier der Einsatz von Moxifloxacin beschränkt, da seit dem Jahr 2008 neue Sicherheitsdaten vorliegen, in denen auch Todesfälle beschrieben worden sind (siehe nächsten Abschnitt) [39,40].

2.1.3.5 Verteilung

Moxifloxacin wird sehr schnell in den Extravasalraum verteilt. Die AUC_{norm} beträgt 6 kg/h/L und ist damit zu hoch, denn das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) beträgt zirka 2 L/kg. Unabhängig von der Wirkstoffkonzentration zur Proteinbindung ergaben *in-vitro*- und *ex-vivo*-Untersuchungen eine geringe Proteinbindung von ca. 40 – 42 %, da sich das Moxifloxacin hauptsächlich an Serumalbumin bindet [30]. Es werden hohe freie Spitzenkonzentrationen von über das zehnfache der minimalen Hemmkonzentration beobachtet [31]. Moxifloxacin zeigt ein gutes Penetrationsverhalten in Phagozyten [41], Tonsillen [42], Nasennebenhöhlen [43,44], Lungengewebe [45], in den Pankreas [46], in das Peritoneum [47] sowie in die Schleimhaut des Mundes, des Dünndarms und des Colons [48]. Moxifloxacin verteilt sich vergleichsweise gut und schnell in der Lunge, v. a. in die Epithelflüssigkeit, Alveolarmakrophagen, Bronchial- [49] und Synovialgewebe [50]. Ebenso gute Penetrationseigenschaften weist es in die Kieferhöhlen, den Siebbeinzellen, den Nasenpolypen und in entzündlichem Gewebe auf. Des Weiteren penetriert Moxifloxacin gut in die Knochen [51], arterielle Kapillaren [52] und in die Meningen [53]. Generell überragt die Konzentration im Zielgewebe die des Plasmaspiegels, denn hohe freie Wirkstoffkonzentrationen sind in Interstitialflüssigkeiten, sowohl intramuskulär als auch subkutan, aber auch im Speichel und im Unterleibsbereich, v.a. im Bereich des weiblichen Genitaltrakts, zu finden [52]. Das hohe Verteilungsvolumen, die geringe Proteinbindung und die schnelle frühe Verteilung in das Zielgewebe sind optimale Anzeichen für eine wirksame und gezielte Behandlung von Infektionen v.a. der Atemwege oder des Unterleibs [38,54]. Moxifloxacin penetriert die Plazentaschranke und zeigt in tierexperimentellen Untersuchungen Reproduktionstoxizität. Bei dieser Studie stellte man außerdem fest, dass Moxifloxacin auch in die Muttermilch übergehen kann [55].

Folgende Tabellen zeigen die unterschiedlichen Maximalkonzentrationen der Verteilung in den verschiedenen Gewebetypen und in den unterschiedlichen Darreichungsformen nach einmaliger Gabe von 400 mg Moxifloxacin auf und veranschaulichen das Verhältnis zwischen Gewebe und Plasma:

Tabelle 2: Geometrischer Mittelwert der Maximalkonzentrationen nach einmaliger intravenöser Gabe von 400 mg Moxifloxacin [31]

<i>Gewebe</i>	<i>Konzentration</i>	<i>Verhältnis: Gewebe / Plasma</i>
Plasma	4,1 mg/L	-
Speichel	5,0 mg/L	0,82 – 1,37
Blasenflüssigkeit	1,75 ¹ mg/L	1,7 ¹
Interstitialflüssigkeit	1,0 ² mg/L	0,8 – 2,5 ^{2,3}
Abdominale Gewebe ⁴	7,03 mg/L	1,56
Abdominales Exsudat ⁵	3,32 mg/L	1,45
Abszessflüssigkeit ⁶	1,94 mg/L	0,74
Weiblicher Genitaltrakt	10,2 ⁴ mg/L	1,72 ⁴
¹ 10 Stunden nach Verabreichung ² freie Konzentration ³ 3 bis 36 Stunden nach Verabreichung ⁴ am Ende der Infusion ⁵ 2 Stunden nach Verabreichung ⁶ 3 Stunden nach Verabreichung		

Tabelle 3: Geometrischer Mittelwert der Maximalkonzentrationen nach einmaliger oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin [31]

<i>Gewebe</i>	<i>Konzentration</i>	<i>Verhältnis: Gewebe / Plasma</i>
Plasma	3,1 mg/L	-
Speichel	3,6 mg/L	0,75 – 1,3
Blasenflüssigkeit	1,6 ¹ mg/L	1,7 ¹
Bronchialschleim	5,4 mg/kg	1,7 – 2,1
Alveolare Makrophagen	56,7 mg/kg	18,6 – 70,0
Epithelflüssigkeit	20,7 mg/L	5 - 7
Kieferhöhlen (maxillaler Sinus)	7,5 mg/kg	2,0
Siebbeinzellen (ethmoidaler Sinus)	8,2 mg/kg	2,1
Nasalpolypen	9,1 mg/kg	2,6
Interstitialflüssigkeit	1,0 ² mg/L	0,8 – 1,4 ^{2,3}
¹ 10 Stunden nach Verabreichung ² freie Konzentration ³ bis 36 Stunden nach Verabreichung		

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Materialien

3.1.1 Applizierte Arzneiform

Die Patienten erhielten das Präparat Avelox® 400 mg/250 mL Infusionslösung. Zulassungsinhaber: Bayer Pharma AG, Leverkusen, Deutschland; Vertrieb: Bayer Austria GmbH, Wien

3.1.2 Geräte

- ❖ HPLC-Anlage (siehe auch 3.3.4)
 - MERK-HITACHI, LaChrom L-7520, Autosampler (Darmstadt, Deutschland)
 - MERK-HITACHI, LaChrom L-7400, UV-Detektor (Darmstadt, Deutschland)
 - MERK-HITACHI, LaChrom L-7100, Pumpe (Darmstadt, Deutschland)
 - Jetstream 2plus Column Thermostat, Säulenofen (Thermotechnic Products GmbH, Langenzersdorf, Österreich)
- ❖ Magnetrührer
 - IKA-Combimag Ret mit Heizung, Janke & Kunkel, IKA Werke (Staufen, Deutschland)
- ❖ Mikropipette
 - Eppendorf Research, 100-1000 µl, Eppendorf AG (Hamburg, Deutschland)
- ❖ Minishaker
 - Vortex Wizard with infrared Detector, VELP Scientifica (Mailand, Italien)
- ❖ pH-Meter
 - Orion 250A+, Orion Research Inc. (Boston, MA, USA)
- ❖ Ultraschallbad
 - Starsonic 60 PMT (Wien, Österreich)
- ❖ Vakuumpumpe
 - Diaphragma Vakuumpumpe, Vacuubrand MZ 2C (Wertheim, Deutschland)

- ❖ Waage
Sartorius, Bauart H51-A1, Sartorius AG (Göttingen, Deutschland)
- ❖ Zentrifuge
Biofuge 13, Heraeus Instruments GmbH (Osterode, Deutschland)
- ❖ Zentrifugen Röhrchen
Centrifree YM-30 JXE 433000 (Milipore, Bedford, Massachusetts, USA)

3.1.3 Chemikalien

Alle organischen und anorganischen Chemikalien, die im Anschließenden nicht angeführt sind, wurden von der Firma Sigma Aldrich (München, Deutschland) käuflich erworben.

- ❖ Methanol für HPLC-Analyse, LiChrosolv, Merck (Darmstadt, Deutschland)
- ❖ Kaliumdihydrogenphosphat, Sigma Aldrich, Wien
- ❖ 1-Heptansulfonsäure Natriumsalz, Sigma Aldrich, Wien

Die verwendeten Chemikalien wiesen alle eine analytische Reinheit auf, sind ohne Vorreinigung verwendet worden und sind eindeutig für die HPLC-Analyse geeignet.

3.2 Methodik und Arbeitsschritte

3.2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine unizentrische, prospektive, offene Studie zur Bestimmung der ZNS-Penetration von intravenösem Moxifloxacin und dessen Spiegel in Serum und CSF. Diese wurden achtmal pro Tag zu definierten Zeitpunkten nach intravenöser Applikation bei insgesamt zehn beatmeten und catecholaminpflichtigen neurologischen Intensivpatienten mit liegender Überlaufdrainage und dringendem Verdacht einer (Aspirations-) Pneumonie und/oder mikrobiologisch gesichertem Nachweis von Moxifloxacin-sensitiven Erregern (insbesondere Streptokokken, MRSA, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Chlamydia (Chlamydo-phila) pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) aus Blut- bzw. Harnkultur und/oder bronchoalveolärer Lavage (BAL) bzw. Sputum durchgeführt, um ein *multiple-dose* pharmakokinetisches Profil von Moxifloxacin zu erstellen.

Die Studie wurde an der neurologischen Intensivstation der Universitätsklinik für Neurologie in Innsbruck durchgeführt.

Die Untersuchung der Proben und die Dokumentation der Ergebnisse erfolgte am Department für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Leiter: Prof. Mag. pharm. Dr. W. Jäger.

3.2.2 Untersuchte Patientenpopulation

Die klinische Studie wurde an zehn erwachsenen Patienten beiderlei Geschlechts (3 Männer, 7 Frauen) durchgeführt, sofern sie die für die Studie geltenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllten (Tabelle 4). Zur allfälligen Optimierung der Probennahme-Zeitpunkte wurde eine Zwischenanalyse nach 3 Patienten arrangiert.

Eingeschlossen wurden intensivpflichtige Patienten mit neurologischer Krankheit mit einer Notwendigkeit der kontinuierlichen Analgosedierung und Anlage einer externen Ventrikel drainage wegen akutem *Hydrocephalus occlusus*. Es wurden v.a. Patienten zur Studie zugelassen, bei denen eine (Aspirations-) Pneumonie und/oder mikrobiologisch gesichertem Nachweis von Moxifloxacin-sensitiven Erregern in der Blut-, Harnkultur und/oder BAL (Sputum) diagnostiziert worden ist. Außerdem wurden jene Patienten, die eine intravenöse Antibiotikagabe über einen sicheren (i.d.R. zentral-) venösen Zugang bekommen haben, eingeschlossen. Die Patienten mussten zu Therapiebeginn über 19 Jahre alt gewesen sein und ihr schriftliches Einverständnis für die Teilnahme an der Studie gegeben haben.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Moxifloxacin, anderen Chinolonen oder weiteren Inhaltsstoffen der Prüfmedikation bekannt war. Des Weiteren musste zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine bereits vorliegende Ventrikulomeningitis ausgeschlossen worden sein. Als weitere Ausschlusskriterien galten schwere Leberfunktionsstörungen und nicht einwilligungsfähige Patienten.

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.

Folgende Tabelle zeigt die 10 konsekutiven Patienten mit dem zugewiesenen Patienten Code und den wichtigsten Daten zu Geschlecht, Alter und Gewicht.

Tabelle 4: Patientendaten

<i>Patienten Code</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Alter (Jahre)</i>	<i>Gewicht (kg)</i>
A	weiblich	53	70
B	männlich	48	85
C	weiblich	62	75
D	weiblich	49	75
E	weiblich	70	75
F	weiblich	73	65
G	weiblich	66	60
H	weiblich	55	65
I	männlich	75	85
J	männlich	53	80
M : W = 3 : 7		Mittelwert: 60,4 ± 10,11	Mittelwert: 73,5 ± 8,51

3.2.3 Studienablauf

Die Patienten bekamen einmal täglich 400 mg Moxifloxacin (Avelox[®], Bayer) intravenös über einen peripher- oder zentralvenösen Zugang in einen Zeitraum von zumindest fünf Tagen verabreicht. Es wurde ein definierter Applikationszeitpunkt, nämlich von 20 bis 21 Uhr, mit 24-stündigem Intervall eingehalten. Die Infusionsdauer mittels obligatorischen Infusomat oder Tropfenzähler betrug 60 Minuten. Zu acht definierten Zeitpunkten, nämlich 60 Minuten, 90 Minuten, 3 Stunden, 6 Stunden, 9 Stunden, 12 Stunden, 18 Stunden und 24 Stunden nach Applikation wurden je 3 mL Serum aus der Vene bzw. aus dem venösen Zugang und je 1,5 mL CSF über der Überlaufdrainage an fünf aufeinanderfolgenden Tagen entnommen. Die Serum- und Liquorröhrchen wurden im Zentralinstitut für medizinische und chemische Labordiagnostik der Universitätsklinik Innsbruck bei -80 °C zwischengelagert und zur pharmakokinetischen Untersuchung an das Department für Pharmazeutische Chemie in Wien weitergeleitet.

3.3 Bestimmung der Moxifloxacinkonzentration im Serum und *Liquor cerebrospinalis* mittels HPLC

3.3.1 Kurzbeschreibung der Methode

Die quantitative Bestimmung von Moxifloxacin im Serum und CSF erfolgte mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) mit Fluoreszenz-Detektion. Die Proben wurden zunächst aus dem Eis entnommen und bei Raumtemperatur aufgetaut. Danach wurden 100 µl des Serums bzw. CSF in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß pipettiert und zur Fällung der Proteine mit 300 µl eiskaltem reinem Methanol versetzt. Die Mischung wurde mittels eines Ultra-Turrax® homogenisiert und schließlich fünf Minuten bei 4 °C und 13000 Umdrehungen zentrifugiert. 40 µl des Überstands wurden mit 960 µl Ionenpaarpuffer (pH = 3) verdünnt, in ein Vial pipettiert und anschließend mittels HPLC analysiert.

3.3.2 Herstellung des Ionenpaarpuffers

Zur Herstellung von einem Liter 10 mM Puffers wurden 1 g Kaliumdihydrogenphosphat und 1 g Natriumheptansulfonat in einem Liter destilliertem Wasser mittels Magnetrührer gelöst und mit Phosphorsäure (3,4 mL 85 % Phosphorsäure und 50 mL dest. Wasser) auf einen pH-Wert von 3,0 eingestellt. Danach wurde die Lösung unter Vakuum durch einen Membranfilter (0,45 µm) filtriert. Anschließend wurde der Puffer am Ultraschallbad für 30 min entgast.

3.3.3 HPLC-System

Zur quantitativen Analyse von Moxifloxacin im Serum und *Liquor cerebrospinalis* wurde ein HPLC-System (LaChrom, Merk, Darmstadt, Deutschland) verwendet. Die Detektion von Moxifloxacin erfolgte bei 504 nm unter Anregung bei 296 nm. Die Retentionszeit betrug 9,5 min. Tabelle 5 zeigt die spezifischen Parameter des verwendeten HPLC-Systems.

Tabelle 5: Parameter des HPLC-Systems für die Bestimmung von Moxifloxacin

Vorsäule	Hypersil BDS-C ₁₈ Precolumn 5 µm, 10 x 4.6 mm I.D
Säule	Hypersil BDS-C ₁₈ Column, 5 µ, 250 x 4.6 mm I.D Thermo Fisher Scientific, Inc (Waltham, MA)
Interface	D-7000
Pumpe	L-7100
Autosampler	L-7200
Injektor	L-7250
Säulenofen	L-7300
Fluoreszenz Detektor	L-7400
Säulenofen-Temperatur	35 °C
Durchflussgeschwindigkeit	1 mL/min
Eluent A	Ionenpaarpuffer 10 mM (pH 3.0)
Eluent B	Methanol
Injektionsvolumen	80 µl

Der Gradient stieg von 10 % Methanol bei 0 min auf 80 % B bei 20 min und sank linear auf 10 % bei 22 min zurück. Abbildung 4 veranschaulicht den Verlauf des Gradienten für die HPLC-Analyse von Moxifloxacin.

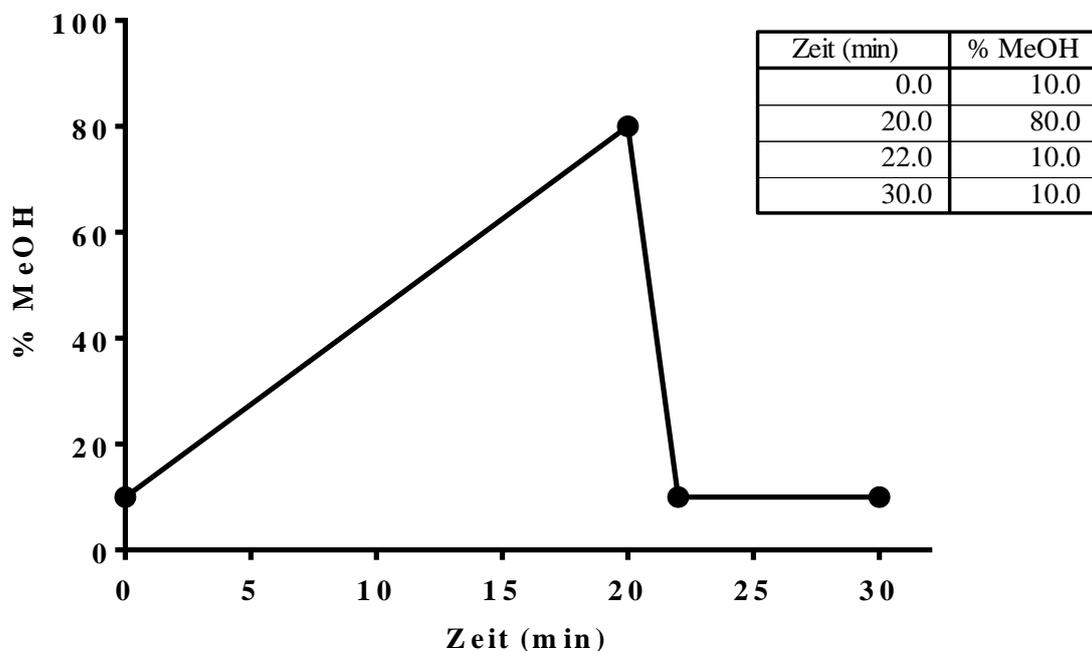


Abbildung 3: Zeitlicher Gradientenverlauf für die Trennung von Moxifloxacin

3.4 Auswertung

3.4.1 Ermittlung der Konzentration von Moxifloxacin

An jedem Analysetag wurden frische Stammlösungen von Moxifloxacin in einer Konzentration von 1 mg/mL hergestellt. Daraus wurden Standardreihen mit folgenden Konzentrationen erstellt: 10 µg/mL, 5 µg/mL, 2,5 µg/mL, 1 µg/mL, 500 ng/mL, 250 ng/mL und 100 ng/mL. Wie Abbildung 3 veranschaulicht, waren die Kalibrierfunktionen linear. Es zeigt die Korrelation zwischen der ermittelten Peakfläche und der Konzentration des Arzneistoffs. Mit Hilfe der erstellten Eichgerade konnte die Quantifizierung der Proben erfolgen. Die Eichgerade wurde mit GraphPad Prism 6.07 (GraphPad Software Inc., La Jolla, Kalifornien, USA) erstellt.

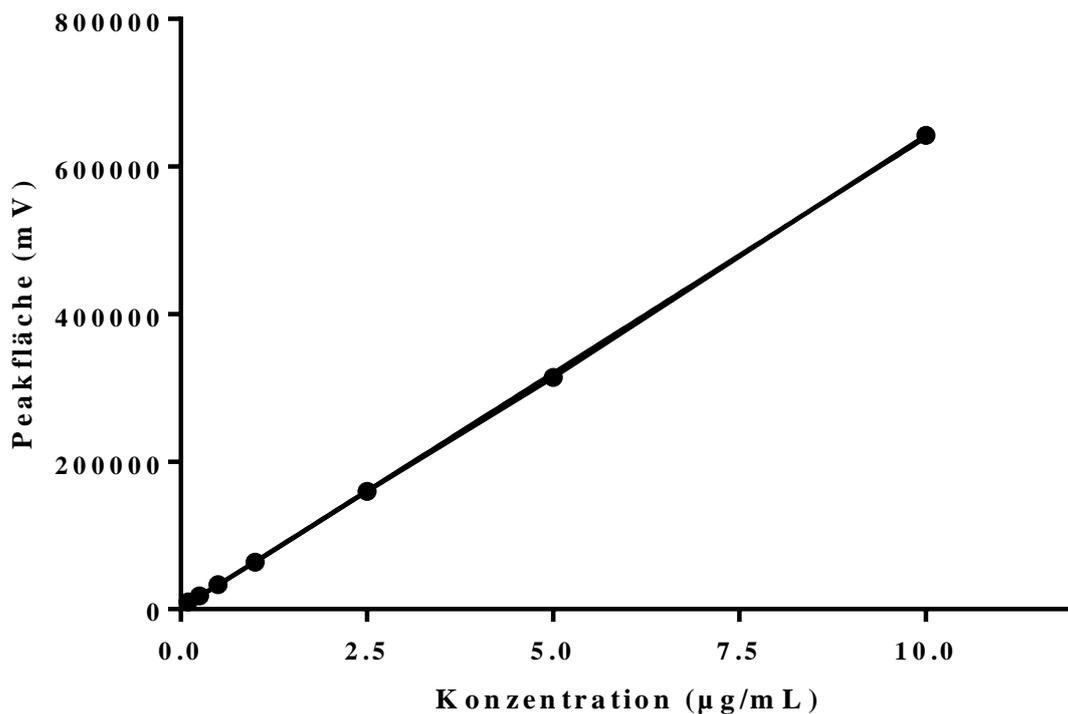


Abbildung 4: Eichgerade für Moxifloxacin

3.4.2 Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter

Mittels des Programms WinNonlin (V 1.5, Scientific Consulting, USA) wurden die pharmakokinetischen Daten zur Analyse von Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* berechnet. Mittels der nicht linearen „Least-Square-Methode“ erfolgte die Anpassung der Konzentrations-Zeit-Kurven von Moxifloxacin. Die Berechnungen sowie das „Curve modelling“ erfolgten über ein Zwei-Kompartiment-Modell.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

- ❖ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis 24 Stunden (AUC_{0-24} (mg·h/L)) unter Anwendung der linearen Trapezregel sowie der Extrapolation des Kurvenverlaufs bis zum Schnittpunkt der x-Achse
- ❖ totale Clearance (Gesamtkörperclearance) (CL_{tot} (L/h))
nach der Formel: $CL_{tot} = i.v. \text{ Dosis} / AUC_{24}$
- ❖ Verteilungsvolumen (V_D (L))
nach der Formel: $V = \frac{\text{Pharmakongesamtmenge im Körper}}{\text{Plasmakonzentration des Pharmakons}}$ bzw. $V = \frac{CL}{k_{el}}$
- ❖ die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$ (h))
nach der Formel: $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$
- ❖ die maximal gemessene Plasmakonzentration von Moxifloxacin (C_{max} (mg/L))
- ❖ die Zeit, in der die maximale Plasmakonzentration von Moxifloxacin erreicht wurde (t_{max} (h))

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Unter normalen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen der Menge an produziertem und resorbiertem Liquor in den Ventrikeln. Infolge eines Missverhältnisses zwischen der Liquor-Produktion und -Resorption kommt es beim Hydrozephalus zur Erweiterung von Ventrikeln und/oder subarachnoidalen Liquorräumen [56]. Der *Hydrocephalus occlusus*, einer der drei Formen des Hydrozephalus neben dem *Hydrocephalus communicans* und dem Normaldruckhydrozephalus, ist eine Störung der Passage des Liquors mit einer entsprechenden Liquorabflussbehinderung. Angeborene Stenosen des Aquädukts sowie arachnoidale Zysten und Tumore sind die häufigsten Ursachen dieser Krankheit [57]. Beim *Hydrocephalus occlusus* führt der Verschluss der Liquorwege zum Rückstau des *Liquor cerebrospinalis* (CSF), der vom *Plexus chorioideus* und *Ependym* durch Filtration und Sekretion gebildet wurde. Folgen sind eine Steigerung des intrakraniellen Drucks und eine Kompression des Hirngewebes. Um dieses zu entlasten, kann eine Ventrikulozisternotomie durchgeführt werden. Dabei erfolgt endoskopisch die Eröffnung des Bodens des III. Ventrikels, um einen alternativen Liquorfluss unter Umgehung des Aquädukts zu erreichen [56].

Die Ableitung des CSF mittels externer Ventrikeldrainage (EVD) stellt bei neurologischen und neurochirurgischen Intensivpatienten häufig Probleme dar. Besonders die katheter-assoziierte Ventrikulomeningitis, deren Häufigkeit mit zunehmender Liegedauer der Patienten ansteigt, verkompliziert den Verlauf der Grunderkrankung und wird mit einer relevanten Morbidität und auch Mortalität assoziiert. Allgemein sind Staphylokokken und im neurologischen Intensivbereich v.a. multiresistente gramnegative Bakterien, u.a. *Enterobacteriaceae* wie *Klebsiella spp.*, als Erreger der Drain-assoziierten Ventrikulitis von wichtiger Bedeutung [1,2]. Eine rasche antimikrobielle Therapie der nosokomialen, Drain-assoziierten Ventrikulomeningitis ist zur Verhinderung einer Sekundärerkrankung sehr wichtig. Zur Standardtherapie zählen Vancomycin [3], Linezolid [4,5] oder Meropenem [6], die entweder gegen grampositive oder gramnegative Bakterien wirken. Bei einer nosokomialen Ventrikulomeningitis sollte die Wahl des Antibiotikums so ausfallen, dass dieses sowohl im grampositiven als auch im gramnegativen Bereich Spitzenkonzentrationen, v.a. im Liquor, erreicht, um eine gezielte, wirkungsvolle, antimikrobielle Therapie zu gewährleisten [1].

Vor allem die Penetration des Antibiotikums in den Subarachnoidalraum ist für eine erfolgreiche Behandlung bei ZNS-Infektionen sehr entscheidend. Moxifloxacin, ein Fluorochinolon der Gruppe IV, besitzt, im Gegensatz zur herkömmlichen Therapie, *in-vitro*-Aktivität gegen ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Erregern und wirkt zudem noch bakterizid [7].

In der vorliegenden Diplomarbeit wurde das pharmakokinetische Verhalten von intravenösem Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* (CSF) bei neurologischen Intensivpatienten nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung und externer Ventrikulostomie untersucht. Bisherige Publikationen beschrieben nur die orale Gabe von Moxifloxacin bei nicht-intensivpflichtigen Patienten. Daher sollen die Daten aus dieser Studie dazu genutzt werden, um die Liquorpenetration von intravenösem Moxifloxacin bei Intensivpatienten aufzuzeigen und Moxifloxacin als potentielle Therapieoption in Betracht zu ziehen.

Kanellakopoulou und Mitarbeiter [7] haben die ZNS-Penetration von 400 mg Moxifloxacin nach einmaliger oraler Gabe bei 50 nicht-intensivpflichtigen Patienten mit intakter Blut-Hirn-Schranke untersucht. Nachdem die Patienten in fünf Gruppen zu je 10 Personen aufgeteilt wurden, ermittelte man die Spitzenkonzentrationen von Moxifloxacin in Serum und CSF. Therapeutisch relevante Werte zwischen 3 und 4 mg/L wurden im CSF erst nach 2 bis 6 Stunden gefunden. Es wurden auch keine Korrelationen zwischen Serum- und CSF-Spiegel detektiert, was darauf hindeutet, dass die Penetration von Moxifloxacin durch die Blut-Hirn-Schranke nicht durch einfache Diffusion stattfindet, sondern durch einen anderen Mechanismus funktionieren muss.

In der vorliegenden Studie wird davon ausgegangen, dass zur Bekämpfung von ZNS-Infektionen die *in-vitro* Aktivität von Moxifloxacin gegen pathogene Keime dabei eine zentrale Rolle spielt. Des Weiteren wurde festgestellt, dass Moxifloxacin sowohl als Chemoprophylaxe in der Neurochirurgie als auch als adäquate Alternativtherapie bei einer ambulant erworbenen ZNS-Infektion angewendet werden kann. In der Regel wird die Pharmakodynamik der Fluorochinolone durch das AUC/MIC-Verhältnis ausgedrückt, allerdings war dies in der durchgeführten Studie nicht errechenbar, da jeweils nur eine Probe von jedem Patienten entnommen wurde. Bei den CSF Proben, die 2 bis 6 Stunden nach Einnahme von 400 mg oralem Moxifloxacin entnommen worden sind, stellte man eine signifikante bakterizide Wirkung auf den Penicillin-resistenten *S. pneumoniae* fest.

Ein weiterer Vorteil von Moxifloxacin ist die gute Penetration durch gesunde Meningen und der hohe Wiederfindungswert im CSF. Daher wurde im Rahmen dieser Studie die Hypothese formuliert, dass Moxifloxacin bei ZNS-Infektionen als Antiinfektivum gut wirken könnte.

Vergleicht man beide Studien miteinander, so sind in der Studie von Kanellakopoulou et al. erst nach 2 bis 6 Stunden therapeutisch relevante Werte zwischen 3 und 4 mg/L im CSF gefunden worden. In der vorliegenden Diplomarbeit waren die klinisch bedeutsamen Werte durchschnittlich schon nach $1,76 \pm 0,52$ Stunden ersichtlich. Somit wird deutlich, dass die Penetration von Moxifloxacin bei den neurologischen Intensivpatienten schneller und besser angesprochen hat als bei den Nicht-Intensivpflichtigen. Diesbezüglich bereichern die zehn untersuchten Patienten die Datenlage umso mehr, da es bis zur vorliegenden Arbeit bei ZNS-Infektionen keine pharmakokinetischen Daten zu Moxifloxacin im CSF gab. Insbesondere hat eine größere Probandenpopulation einen Mehrwert, da pharmakokinetische bzw. pharmakodynamische Ergebnisse von gesunden Probanden respektive nicht-intensivpflichtigen Patienten nicht ohne weiteres auf Patienten mit kritischer Krankheit und Multiorgan dysfunktion bzw. Multiorganversagen übertragen werden können.

Schlussendlich zeigen die erhobenen Daten, der zehn neurologischen Intensivpatienten, eine sehr gute und schnelle Penetration von Moxifloxacin in den *Liquor cerebrospinalis*. Eine Erklärung dafür könnten die Permeabilitätsänderungen der Blut-Liquor-Schranke sekundär zu einer durch die Resorption des intrathekalen Blutes hervorgerufenen sterilen Ventrikulomeningitis sein. In dieser Konstellation könnte systemisch verabreichtes Moxifloxacin künftig eine Therapieoption für ambulant erworbene oder nosokomiale Infektionen des zentralen Nervensystems durch empfindliche Erreger repräsentieren, da Moxifloxacin (Avalox[®]/Avelox[®]) weder in Deutschland, noch Österreich oder der Schweiz für diese Indikation zugelassen ist.

4.1 Ergebnisse der einzelnen Patienten

Aus den chromatographisch bestimmten Werten der einzelnen Patienten wurden Konzentrations-Zeitprofile erstellt. Es wurden nicht von allen Patienten die gleiche Anzahl an Proben entnommen. Bei zwei Patienten, nämlich Patient G und J, gab es einige Komplikationen beim Abnehmen der Proben an gewissen Zeitpunkten, sodass keine Werte mittels HPLC-Analyse ermittelt werden konnten. Dennoch wurde Moxifloxacin von allen 10 Patienten gut vertragen.

Die Tabellen 6 bis 15 und die dazugehörigen Abbildungen 5 bis 14 veranschaulichen die Konzentrationen des Antibiotikums Moxifloxacin (angegeben in $\mu\text{g/mL}$) im Serum und im *Liquor cerebrospinalis* zu den ausgewählten Zeitpunkten (angegeben in Stunden) der zehn Patienten dieser Studie. Um einen umfassenden Überblick der individuellen Konzentrationsverläufe von Moxifloxacin aller zehn Patienten über den gesamten Zeitraum zu verschaffen, sind im Anhang (Tabellen 19 bis 22) alle Patienten inklusive Mittelwerte aufgelistet.

Im Allgemeinen zeigen die Abbildungen, dass es, während der Applikation des Arzneistoffs an den fünf aufeinander folgenden Tagen, zu einem raschen Anstieg von Moxifloxacin sowohl im Serum als auch im CSF gekommen ist. Dies ist einerseits auf die schnelle Verteilung von Moxifloxacin in den Extravasalraum zurückzuführen, andererseits aber auch auf die geringe Proteinbindung von ca. 40 – 42 % an Serumalbumin [30].

Im Liquor ist bei allen zehn Patienten an allen fünf Tagen bei 1,5 und/oder bei 3 Stunden nach Applikation eine Konzentrations-Steigung und ein Erreichen des *Steady-State*-Zustandes zu erkennen. Im Serum hingegen sind die Spitzenkonzentrationen schon nach 1 Stunde nach Applikation erreicht. Eine kontinuierliche, langsame Elimination des Wirkstoffs ist bei beiden Proben im Verlauf des Tages über die Gesamtdauer der Studie ersichtlich.

Abschließend kann festgestellt werden, dass Moxifloxacin bei allen zehn Patienten eine sehr gute und schnelle Penetration in den *Liquor cerebrospinalis* aufweist.

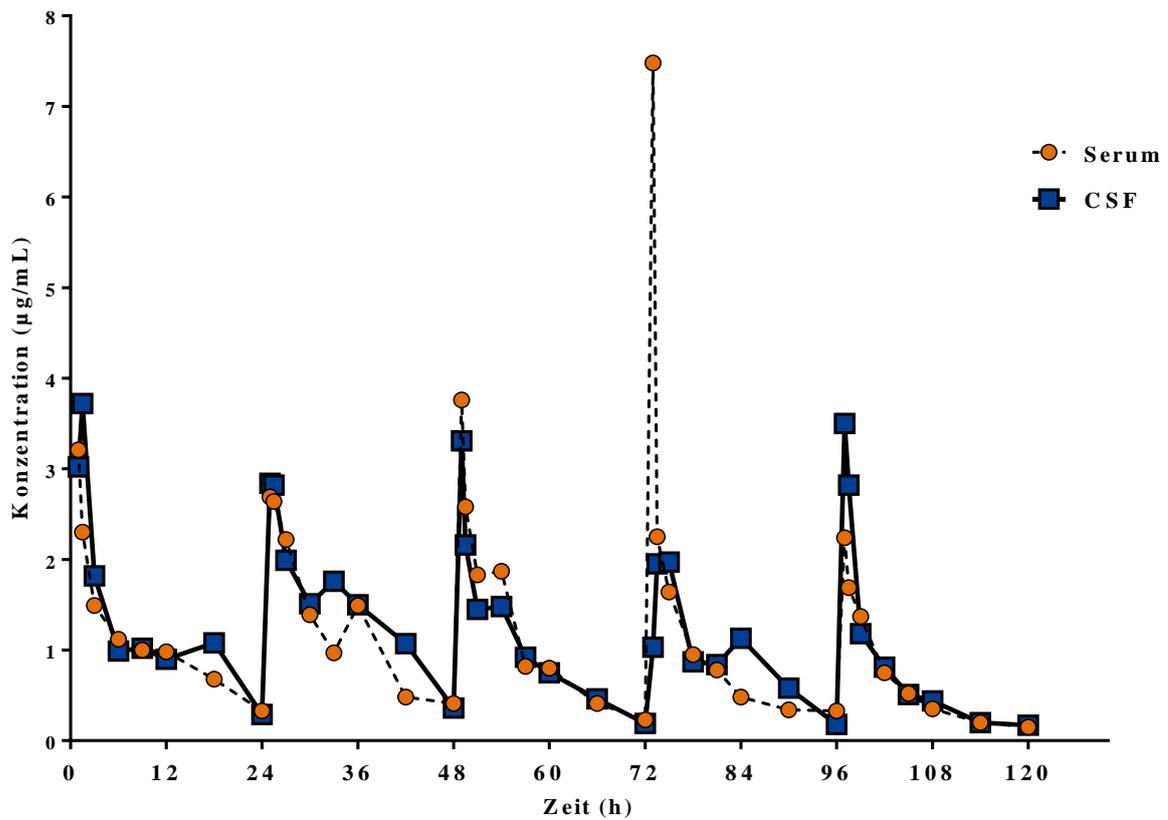


Abbildung 5: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient A

Tabelle 6: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient A

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	3,21	3,02
1,5	2,30	3,72
3	1,49	1,82
6	1,12	0,99
9	1,00	1,02
12	0,98	0,90
18	0,68	1,08
24	0,33	0,29
73	7,48	1,03
73,5	2,25	1,95
75	1,64	1,97
78	0,95	0,87
81	0,78	0,84
84	0,48	1,13
90	0,34	0,58
96	0,33	0,18

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
25	2,69	2,84
25,5	2,64	2,82
27	2,22	1,99
30	1,39	1,51
33	0,97	1,76
36	1,49	1,50
42	0,48	1,07
48	0,41	0,36
97	2,24	3,50
97,5	1,69	2,82
99	1,37	1,18
102	0,75	0,81
105	0,52	0,51
108	0,35	0,44
114	0,20	0,20
120	0,15	0,17

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
49	3,76	3,31
49,5	2,58	2,16
51	1,83	1,45
54	1,87	1,48
57	0,82	0,92
60	0,80	0,75
66	0,41	0,46
72	0,23	0,19

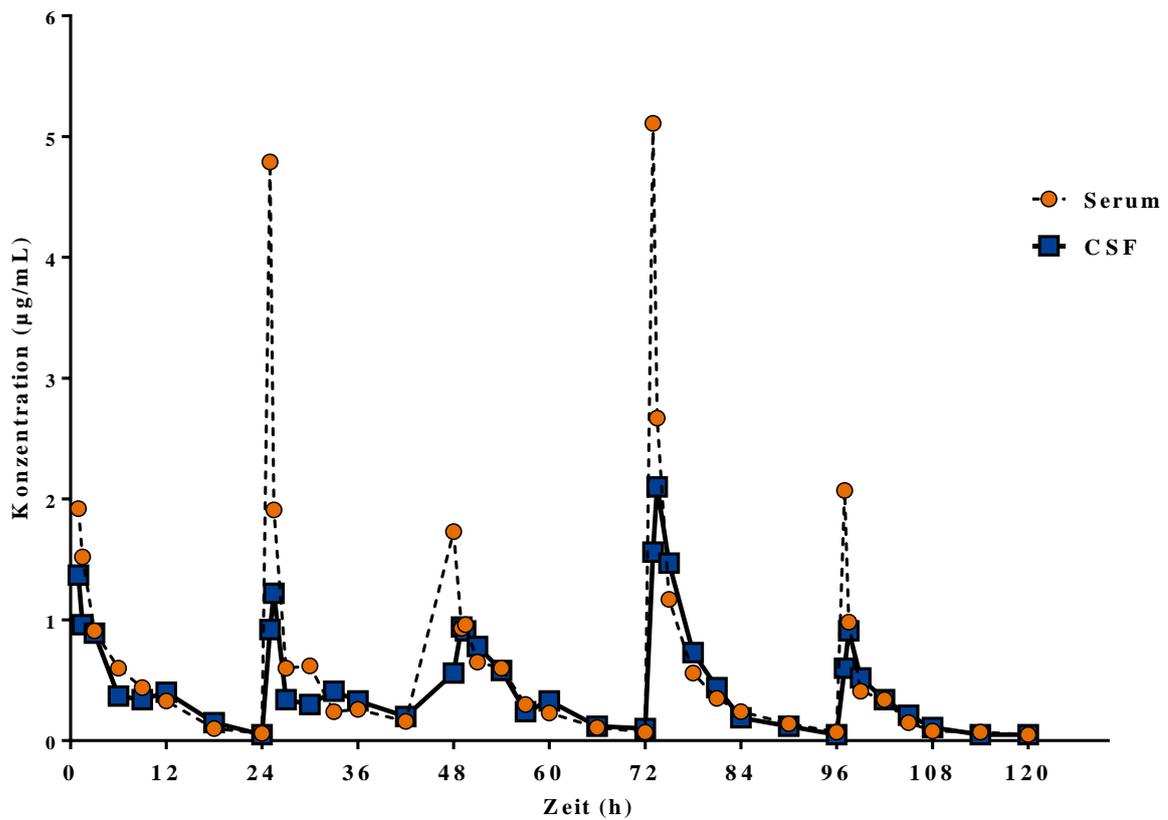


Abbildung 6: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient B

Tabelle 7: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient B

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	1,92	1,37
1,5	1,52	0,96
3	0,91	0,89
6	0,60	0,37
9	0,44	0,34
12	0,33	0,40
18	0,10	0,15
24	0,06	0,05
73	5,11	1,56
73,5	2,67	2,10
75	1,17	1,47
78	0,56	0,73
81	0,35	0,44
84	0,24	0,19
90	0,14	0,12
96	0,07	0,05

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
25	4,79	0,92
25,5	1,91	1,22
27	0,60	0,34
30	0,62	0,30
33	0,24	0,41
36	0,26	0,33
42	0,16	0,20
48	1,73	0,56
97	2,07	0,60
97,5	0,98	0,91
99	0,41	0,52
102	0,34	0,34
105	0,15	0,21
108	0,08	0,11
114	0,07	0,05
120	0,05	0,05

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
49	0,93	0,94
49,5	0,96	0,91
51	0,65	0,78
54	0,60	0,58
57	0,30	0,24
60	0,23	0,33
66	0,11	0,12
72	0,07	0,10

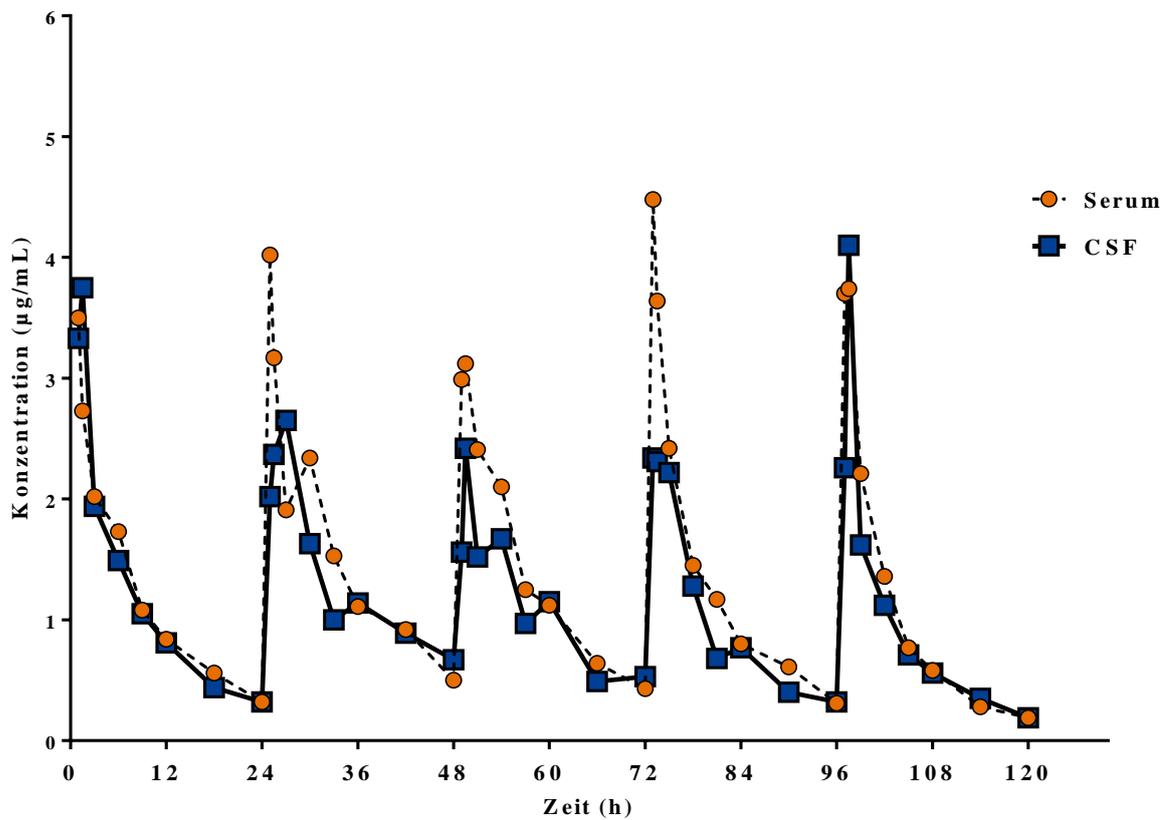


Abbildung 7: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient C

Tabelle 8: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient C

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	3,50	3,33
1,5	2,73	3,75
3	2,02	1,94
6	1,73	1,49
9	1,08	1,05
12	0,84	0,81
18	0,56	0,44
24	0,32	0,32
73	4,48	2,34
73,5	3,64	2,31
75	2,42	2,22
78	1,45	1,28
81	1,17	0,68
84	0,80	0,77
90	0,61	0,40
96	0,31	0,32

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
25	4,02	2,02
25,5	3,17	2,37
27	1,91	2,65
30	2,34	1,63
33	1,53	1,00
36	1,11	1,14
42	0,92	0,89
48	0,50	0,67
97	3,70	2,26
97,5	3,74	4,10
99	2,21	1,62
102	1,36	1,12
105	0,77	0,71
108	0,58	0,56
114	0,28	0,35
120	0,19	0,19

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
49	2,99	1,56
49,5	3,12	2,42
51	2,41	1,52
54	2,10	1,67
57	1,25	0,97
60	1,12	1,15
66	0,64	0,49
72	0,43	0,53

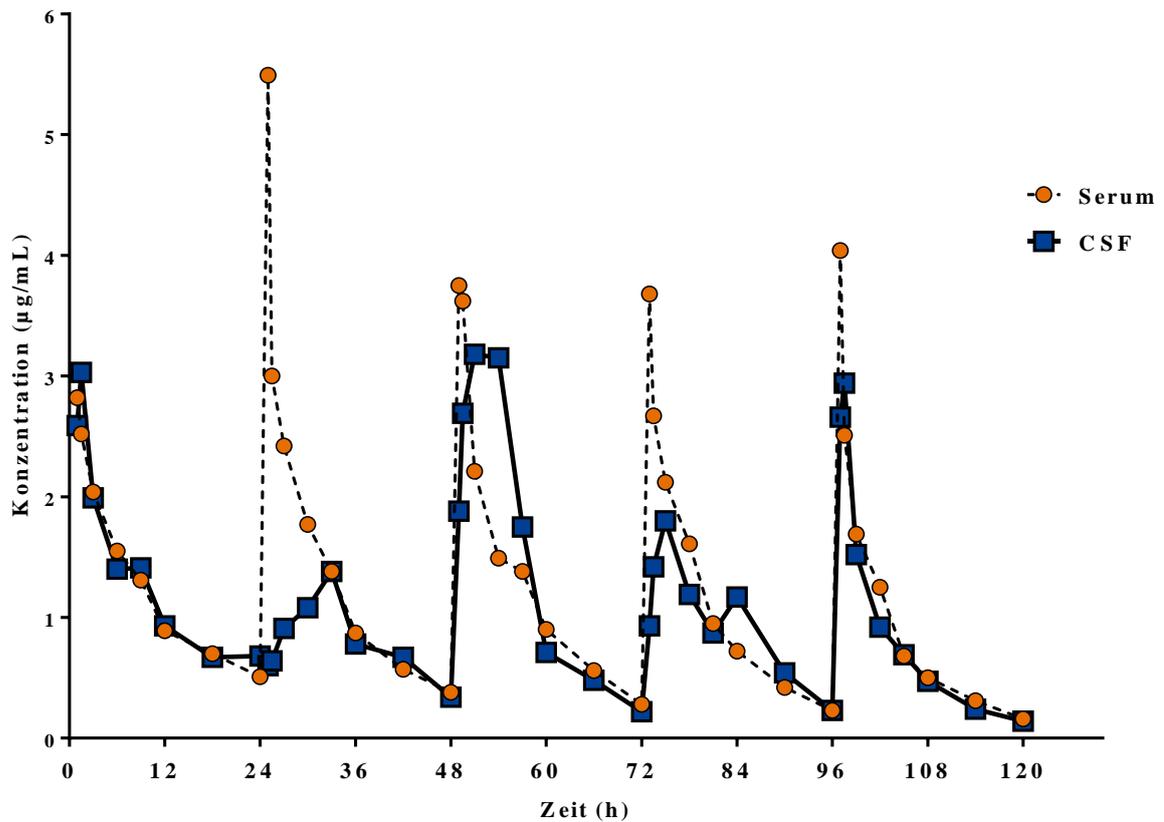


Abbildung 8: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient D

Tabelle 9: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient D

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	2,82	2,59
1,5	2,52	3,03
3	2,04	1,99
6	1,55	1,40
9	1,31	1,41
12	0,89	0,93
18	0,70	0,67
24	0,51	0,68
73	3,68	0,93
73,5	2,67	1,42
75	2,12	1,80
78	1,61	1,19
81	0,95	0,87
84	0,72	1,17
90	0,42	0,54
96	0,23	0,23

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
25	5,49	0,60
25,5	3,00	0,64
27	2,42	0,91
30	1,77	1,08
33	1,38	1,38
36	0,87	0,78
42	0,57	0,67
48	0,38	0,34
97	4,04	2,66
97,5	2,51	2,94
99	1,69	1,52
102	1,25	0,92
105	0,68	0,69
108	0,50	0,47
114	0,31	0,24
120	0,16	0,14

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
49	3,75	1,88
49,5	3,62	2,69
51	2,21	3,18
54	1,49	3,15
57	1,38	1,75
60	0,90	0,71
66	0,56	0,48
72	0,28	0,22

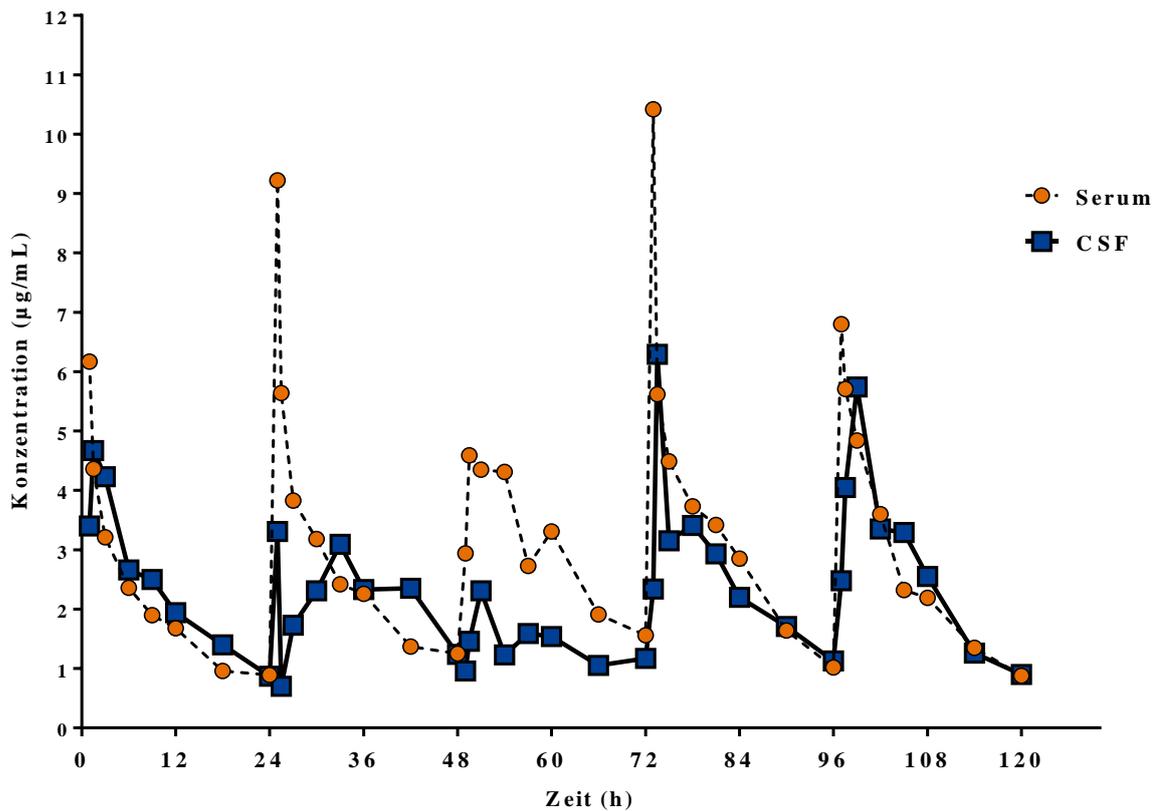


Abbildung 9: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient E

Tabelle 10: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient E

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	6,17	3,40
1,5	4,36	4,67
3	3,21	4,23
6	2,36	2,66
9	1,90	2,50
12	1,68	1,94
18	0,96	1,40
24	0,89	0,87
73	10,42	2,34
73,5	5,62	6,29
75	4,49	3,15
78	3,73	3,41
81	3,42	2,93
84	2,85	2,20
90	1,64	1,71
96	1,02	1,13

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
25	9,22	3,31
25,5	5,64	0,70
27	3,83	1,73
30	3,18	2,31
33	2,42	3,09
36	2,26	2,33
42	1,37	2,35
48	1,25	1,24
97	6,80	2,48
97,5	5,71	4,05
99	4,84	5,74
102	3,60	3,35
105	2,32	3,29
108	2,19	2,55
114	1,35	1,26
120	0,88	0,90

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
49	2,94	0,96
49,5	4,59	1,46
51	4,35	2,31
54	4,31	1,23
57	2,73	1,59
60	3,31	1,54
66	1,91	1,05
72	1,56	1,17

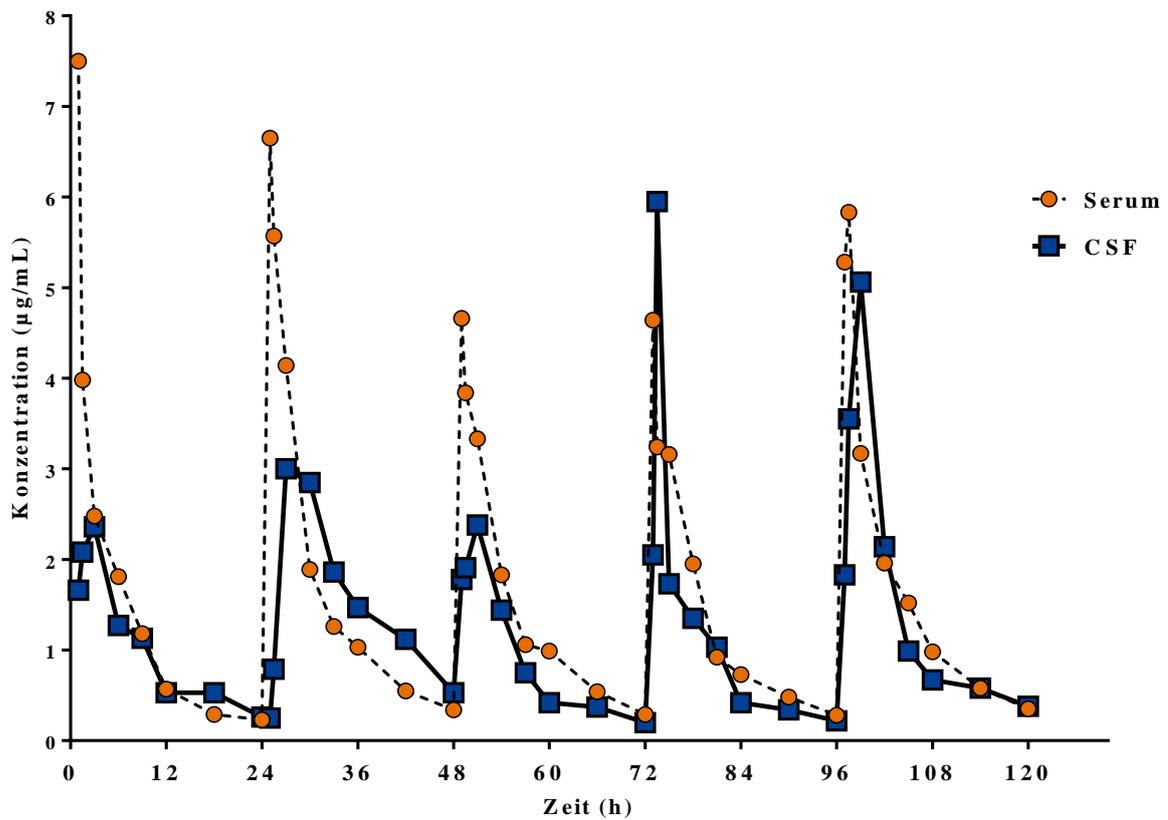


Abbildung 10: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient F

Tabelle 11: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient F

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	7,50	1,66
1,5	3,98	2,08
3	2,48	2,36
6	1,81	1,27
9	1,18	1,13
12	0,57	0,53
18	0,29	0,53
24	0,23	0,26

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
25	6,65	0,25
25,5	5,57	0,79
27	4,14	3,00
30	1,89	2,85
33	1,26	1,86
36	1,03	1,47
42	0,55	1,12
48	0,34	0,53

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
49	4,66	1,78
49,5	3,84	1,91
51	3,33	2,38
54	1,83	1,44
57	1,06	0,75
60	0,99	0,42
66	0,54	0,37
72	0,29	0,20

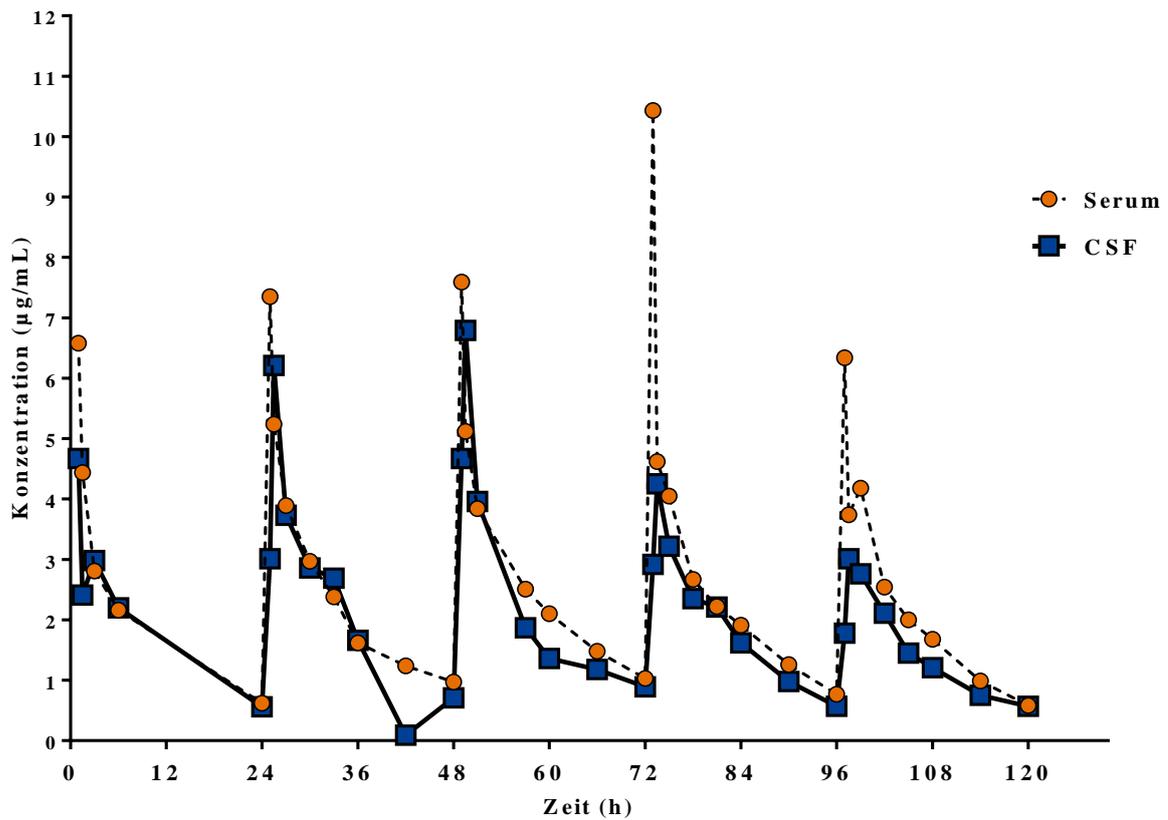


Abbildung 11: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient G

Tabelle 12: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient G, k. P. = keine Probenentnahme

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	6,58	4,67
1,5	4,44	2,41
3	2,81	2,98
6	2,16	2,20
9	k. P.	k. P.
12	k. P.	k. P.
18	k. P.	k. P.
24	0,62	0,56
73	10,43	2,92
73,5	4,62	4,25
75	4,05	3,22
78	2,67	2,35
81	2,22	2,21
84	1,91	1,62
90	1,26	0,98
96	0,77	0,57

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
25	7,35	3,01
25,5	5,24	6,21
27	3,89	3,73
30	2,97	2,86
33	2,38	2,69
36	1,62	1,66
42	1,24	0,09
48	0,97	0,71
97	6,34	1,78
97,5	3,74	3,01
99	4,18	2,76
102	2,54	2,11
105	2,00	1,45
108	1,68	1,21
114	0,99	0,75
120	0,58	0,57

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
49	7,59	4,67
49,5	5,12	6,79
51	3,84	3,96
54	k. P.	k. P.
57	2,51	1,87
60	2,10	1,36
66	1,48	1,18
72	1,03	0,89

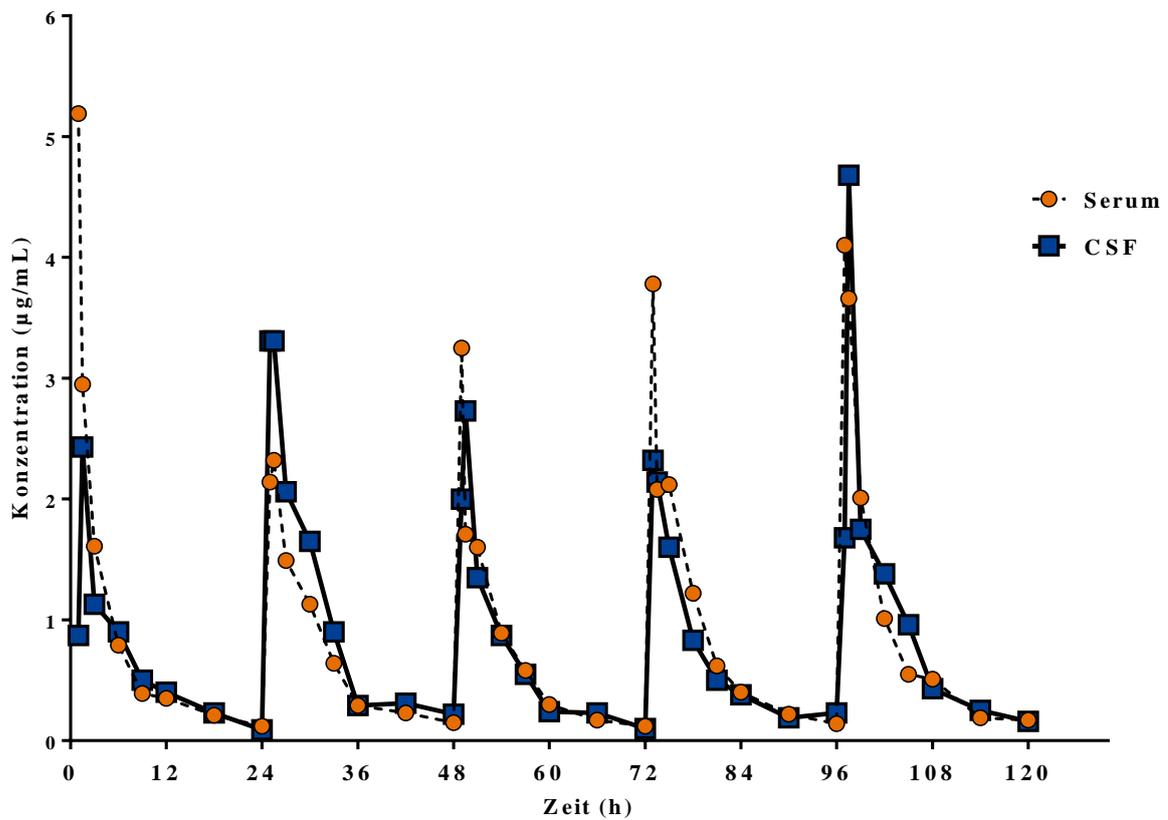


Abbildung 12: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient H

Tabelle 13: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient H

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	5,19	0,87
1,5	2,95	2,43
3	1,61	1,13
6	0,79	0,90
9	0,39	0,50
12	0,35	0,40
18	0,21	0,23
24	0,12	0,09
73	3,78	2,32
73,5	2,08	2,14
75	2,12	1,60
78	1,22	0,83
81	0,62	0,50
84	0,40	0,38
90	0,22	0,19
96	0,14	0,23

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
25	2,14	3,31
25,5	2,32	3,31
27	1,49	2,06
30	1,13	1,65
33	0,64	0,90
36	0,29	0,29
42	0,23	0,31
48	0,15	0,22
97	4,10	1,68
97,5	3,66	4,68
99	2,01	1,75
102	1,01	1,38
105	0,55	0,96
108	0,51	0,43
114	0,19	0,25
120	0,17	0,16

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
49	3,25	2,00
49,5	1,71	2,73
51	1,60	1,35
54	0,89	0,87
57	0,58	0,55
60	0,30	0,24
66	0,17	0,23
72	0,12	0,10

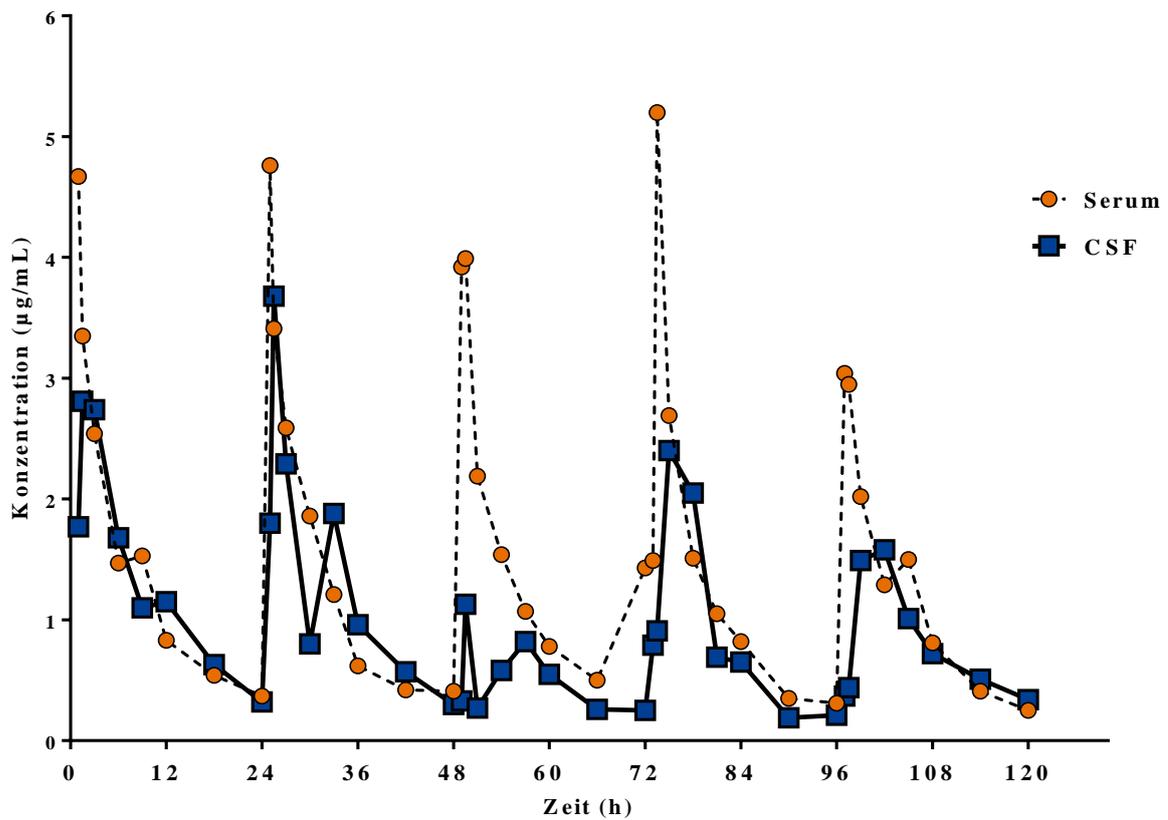


Abbildung 13: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient I

Tabelle 14: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient I

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	4,67	1,77
1,5	3,35	2,81
3	2,54	2,74
6	1,47	1,68
9	1,53	1,10
12	0,83	1,15
18	0,54	0,63
24	0,37	0,32
73	1,49	0,79
73,5	5,20	0,91
75	2,69	2,40
78	1,51	2,05
81	1,05	0,69
84	0,82	0,65
90	0,35	0,19
96	0,31	0,21

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
25	4,76	1,80
25,5	3,41	3,68
27	2,59	2,29
30	1,86	0,80
33	1,21	1,88
36	0,62	0,96
42	0,42	0,57
48	0,41	0,30
97	3,04	0,37
97,5	2,95	0,44
99	2,02	1,49
102	1,29	1,58
105	1,50	1,01
108	0,81	0,72
114	0,41	0,51
120	0,25	0,34

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
49	3,92	0,33
49,5	3,99	1,13
51	2,19	0,27
54	1,54	0,58
57	1,07	0,82
60	0,78	0,55
66	0,50	0,26
72	1,43	0,25

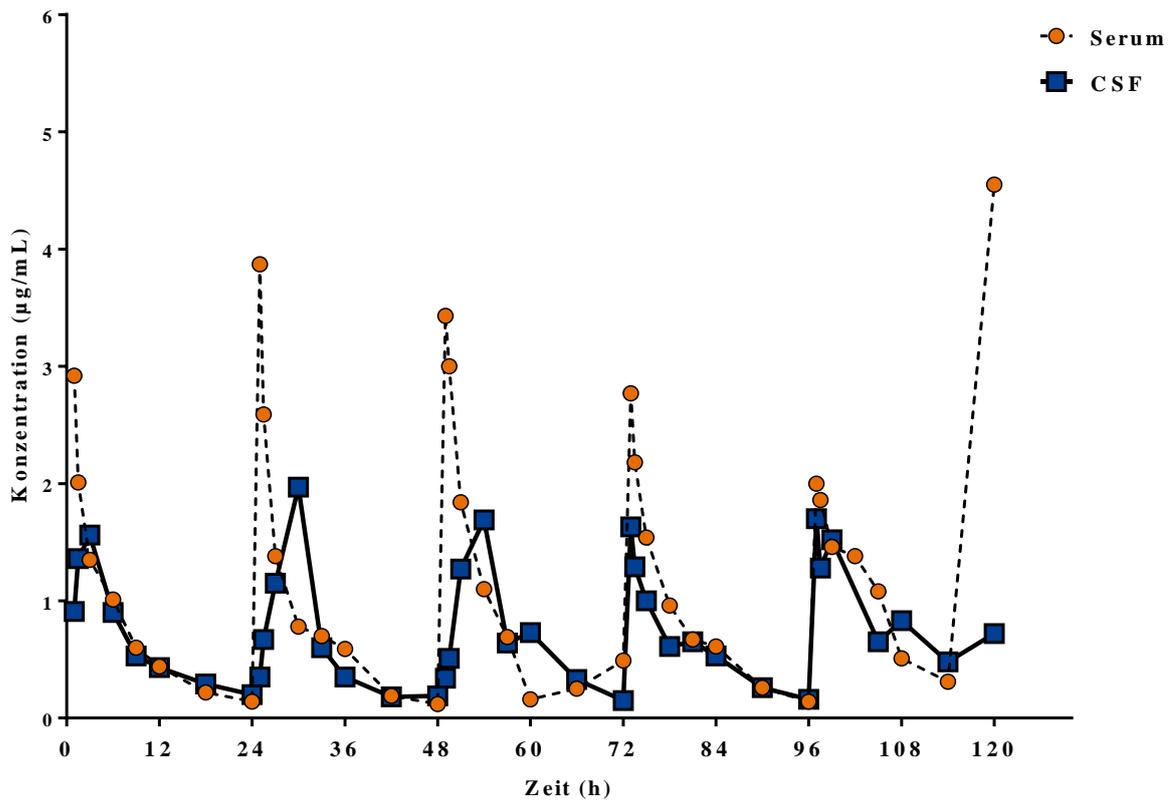


Abbildung 14: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient J

Tabelle 15: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient J, k. P. = keine Probenentnahme

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	2,92	0,91
1,5	2,01	1,36
3	1,35	1,56
6	1,01	0,90
9	0,60	0,53
12	0,44	0,43
18	0,22	0,29
24	0,14	0,20
73	2,77	1,63
73,5	2,18	1,29
75	1,54	1,00
78	0,96	0,61
81	0,67	0,65
84	0,61	0,53
90	0,26	0,26
96	0,14	0,16

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
25	3,87	0,35
25,5	2,59	0,67
27	1,38	1,15
30	0,78	1,97
33	0,70	0,60
36	0,59	0,35
42	0,19	0,18
48	0,12	0,19
97	2,00	1,70
97,5	1,86	1,28
99	1,46	1,52
102	1,38	k. P.
105	1,08	0,65
108	0,51	0,83
114	0,31	0,48
120	4,55	0,72

Zeit (h)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
49	3,43	0,34
49,5	3,00	0,51
51	1,84	1,27
54	1,10	1,69
57	0,69	0,64
60	0,16	0,73
66	0,25	0,33
72	0,49	0,15

4.2 Mittelwerte der Konzentrationen von Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis*

In Abbildung 15 sowie in Tabelle 16 und 17 sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen von Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* ersichtlich. Auch diese Graphik veranschaulicht, dass es nach jeder Applikation des Arzneistoffs an den fünf aufeinander folgenden Tagen, zu einem raschen Anstieg von Moxifloxacin in Serum und im CSF gekommen ist. Auch die kontinuierliche Elimination des Arzneistoffs über die fünf Tage lässt sich hier gut erkennen.

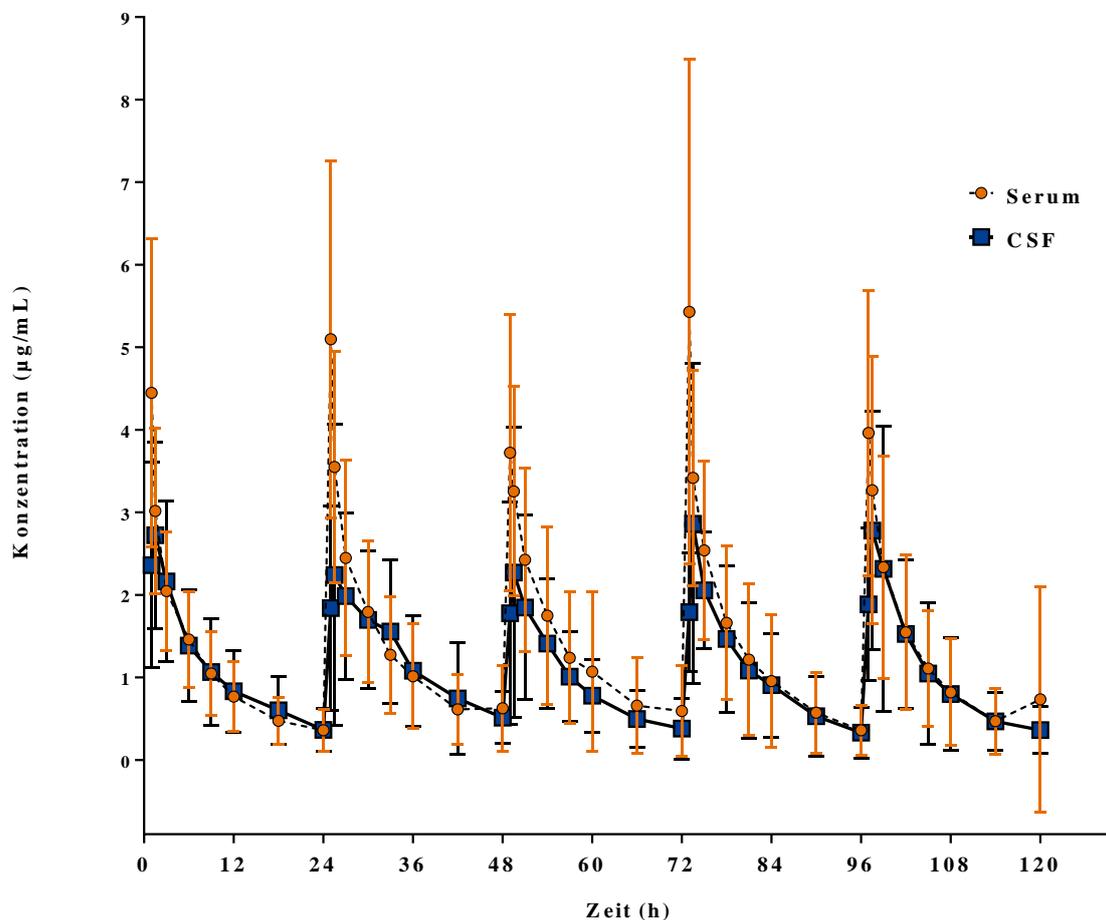


Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis*

Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Moxifloxacin im Serum der 10 Patienten

Zeit (h)	MW ($\mu\text{g/mL}$)	SD	Anzahl
1	4,45	1,86	10
1,5	3,02	1,00	10
3	2,05	0,72	10
6	1,46	0,58	10
9	1,05	0,51	9
12	0,77	0,42	9
18	0,47	0,28	9
24	0,36	0,26	10
73	5,43	3,06	10
73,5	3,42	1,31	10
75	2,54	1,08	10
78	1,66	0,93	10
81	1,22	0,92	10
84	0,96	0,80	10
90	0,57	0,49	10
96	0,36	0,30	10

Zeit (h)	MW ($\mu\text{g/mL}$)	SD	Anzahl
25	5,10	2,16	10
25,5	3,55	1,40	10
27	2,45	1,19	10
30	1,79	0,86	10
33	1,27	0,71	10
36	1,01	0,63	10
42	0,61	0,43	10
48	0,63	0,52	10
97	3,96	1,73	10
97,5	3,27	1,62	10
99	2,34	1,35	10
102	1,55	0,94	10
105	1,11	0,70	10
108	0,82	0,65	10
114	0,47	0,40	10
120	0,73	1,36	10

Zeit (h)	MW ($\mu\text{g/mL}$)	SD	Anzahl
49	3,72	1,67	10
49,5	3,25	1,27	10
51	2,43	1,11	10
54	1,75	1,08	9
57	1,24	0,80	10
60	1,07	0,97	10
66	0,66	0,58	10
72	0,59	0,55	10

Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Moxifloxacin im *Liquor cerebrospinalis* der 10 Patienten

Zeit (h)	MW ($\mu\text{g/mL}$)	SD	Anzahl
1	2,36	1,25	10
1,5	2,72	1,13	10
3	2,16	0,98	10
6	1,39	0,67	10
9	1,06	0,64	9
12	0,83	0,50	9
18	0,60	0,41	9
24	0,36	0,26	10
73	1,79	0,72	10
73,5	2,86	1,94	10
75	2,06	0,71	10
78	1,47	0,89	10
81	1,08	0,82	10
84	0,91	0,63	10
90	0,53	0,49	10
96	0,33	0,31	10

Zeit (h)	MW ($\mu\text{g/mL}$)	SD	Anzahl
25	1,84	1,24	10
25,5	2,24	1,82	10
27	1,99	1,01	10
30	1,70	0,84	10
33	1,56	0,87	10
36	1,08	0,67	10
42	0,75	0,68	10
48	0,51	0,31	10
97	1,89	0,93	10
97,5	2,78	1,45	10
99	2,32	1,72	10
102	1,53	0,90	9
105	1,05	0,86	10
108	0,80	0,68	10
114	0,47	0,35	10
120	0,36	0,28	10

Zeit (h)	MW ($\mu\text{g/mL}$)	SD	Anzahl
49	1,78	1,35	10
49,5	2,27	1,76	10
51	1,85	1,12	10
54	1,41	0,78	9
57	1,01	0,55	10
60	0,78	0,44	10
66	0,50	0,35	10
72	0,38	0,37	10

4.3 Pharmakokinetische Parameter

Die individuellen pharmakokinetischen Daten der einzelnen Patienten sind in Tabelle 18 und 19 aufgelistet. Zur Berechnung der Daten wurden die ersten 24 Stunden herangezogen. Die mittlere AUC_{0-24h} , die nach der Trapezregel errechnet wurde, beträgt im Serum $30,09 \pm 11,88$ mg·h/L und im CSF $25,57 \pm 12,54$ mg·h/L. Die mittlere Gesamtkörperclearance liegt im Serum bei $13,57 \pm 7,78$ L/h und im CSF bei $13,03 \pm 6,43$ L/h. Das mittlere Verteilungsvolumen macht im Serum $158,11 \pm 59,10$ L und im CSF $164,79 \pm 66,94$ L aus. Für die mittlere Eliminationshalbwertszeit wurden im Serum $8,99 \pm 3,29$ Stunden und im CSF $10,07 \pm 3,46$ Stunden ermittelt. Des Weiteren wurden im CSF für den mittleren Spitzenspiegel $3,04 \pm 1,16$ mg/L gemessen und die mittlere Zeit zum Erreichen des Spitzenspiegels im CSF beträgt $1,76 \pm 0,52$ Stunden.

Tabelle 18: Pharmakokinetische Parameter von Moxifloxacin im Serum: AUC = „Area under the curve“ = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; CL_{tot} = Gesamtkörperclearance; V_D = Verteilungsvolumen; $t_{1/2\beta}$ = Eliminationshalbwertszeit

Patient	Dosis (mg)	AUC_{0-24h} (mg·h/L)	CL_{tot} (L/h)	V_D (L)	$t_{1/2\beta}$ (h)
A	400	26,34	11,93	184,90	10,74
B	400	11,66	31,64	235,60	5,16
C	400	28,78	11,94	135,90	7,89
D	400	29,20	9,84	228,60	16,09
E	400	49,74	6,28	106,70	11,77
F	400	36,00	8,11	66,88	5,72
G	400	46,44	6,82	97,85	9,95
H	400	21,69	18,46	215,00	8,07
I	400	33,04	10,85	128,40	8,20
J	400	18,02	19,83	181,30	6,34
Mittelwert ± SD		30,09 ± 11,88	13,57 ± 7,78	158,11 ± 59,10	8,99 ± 3,29

Tabelle 19: Pharmakokinetische Parameter von Moxifloxacin im *Liquor cerebrospinalis*: AUC = „Area under the curve“ = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; CL_{tot} = Gesamtkörperclearance; V_D = Verteilungsvolumen; $t_{1/2\beta}$ = Eliminationshalbwertszeit; C_{max} = Spitzenspiegel; t_{max} = Zeit bis zum Erreichen des Spitzenspiegels

Patient	Dosis (mg)	AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	CL _{tot} (L/h)	V _D (L)	t _{1/2β} (h)	C _{max} (mg/L)	t _{max} (h)
A	400	27,38	11,95	208,60	12,10	3,72	1,39
B	400	8,91	12,08	99,72	5,81	1,37	1,97
C	400	25,26	10,24	118,70	8,04	3,75	1,43
D	400	28,03	9,47	211,90	15,50	3,03	1,27
E	400	51,74	6,03	96,37	11,08	4,67	2,01
F	400	22,18	15,38	226,00	10,19	2,36	2,32
G	400	37,34	5,24	72,80	9,62	4,67	0,95
H	400	13,13	25,51	195,40	5,31	2,43	1,47
I	400	27,69	12,50	145,70	8,08	2,81	2,29
J	400	14,02	21,90	272,70	14,99	1,56	2,46
Mittelwert ± SD		25,57 ± 12,54	13,03 ± 6,43	164,79 ± 66,94	10,07 ± 3,46	3,04 ± 1,16	1,76 ± 0,52

Die einzelnen pharmakokinetischen Parameter weisen sehr unterschiedliche Ergebnisse auf. Dies war bei den zehn neurologischen Intensivpatienten zu erwarten, da diese, wegen ihrer körperlichen Verfassung und Gegebenheiten, unterschiedlich auf die intravenöse Moxifloxacin-Gabe reagiert haben. In Bezug auf das Geschlecht der Patienten lässt sich tendenziell kein Unterschied erkennen. Bei den Frauen war eine minimale Erhöhung der Spitzenkonzentrationen im CSF deutlich. Wie auch in anderen Studien beschrieben, sind bei Probanden mit niedrigem Körpergewicht, bei Frauen und bei älteren Probanden höhere Plasmakonzentrationen beobachtet worden [25,36,38].

Stellt man die pharmakokinetischen Parameter des Serums denen des Liquors gegenüber, so lassen sich, bei einigen, Differenzen feststellen. Unter anderem sind die AUC und die Gesamtkörperclearance im Serum etwas höher als im CSF. Wogegen das Verteilungsvolumen und die Eliminationshalbwertszeit im CSF, wenn doch minimal, höher sind als jene im Serum. Dies beweist, dass Moxifloxacin sowohl im Serum als auch im *Liquor cerebrospinalis* gleichermaßen wiederzufinden ist und dass der Arzneistoff gute Penetrationseigenschaften im Liquor aufweist. Dies ist besonders bei ZNS-Infektionen und v.a. bei einer Ventrikulomeningitis bei neurologischen Intensivpatienten nicht zu verachten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Moxifloxacin, ein Fluorochinolon der Gruppe IV, besitzt *in-vitro*-Aktivität gegen ein breites Spektrum von grampositiven und gramnegativen Erregern und wirkt zudem noch bakterizid. Besonders hat es eine starke Affinität gegen grampositive Bakterien wie Pneumokokken, Streptokokken, Enterokokken und v. a. Staphylokokken. Besonders wegen seiner hohen Lipophilie zeichnet sich der Gyrase-Hemmer bei der Penetration in den Subarachnoidalraum und in das Zentralnervensystem insbesondere aus.

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war die Bestimmung von wichtigen pharmakokinetischen Parametern von Moxifloxacin in Serum und *Liquor cerebrospinalis* (CSF) bei neurologischen Intensivpatienten mit externer Ventrikulostomie zur kontinuierlichen CSF-Ableitung wegen akutem Verschlusshydrozephalus nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (SAB). Außerdem könnte sich Moxifloxacin als Therapiealternative bei der nosokomialen, Drain-assoziierten Ventrikulomeningitis eignen. Allerdings unter der Voraussetzung, dass Moxifloxacin gut in das Liquor Kompartiment penetriert und suffiziente Wirkspiegel über der minimalen Hemmkonzentration der entsprechenden Spezies aufweist.

Zehn beatmete und katecholaminpflichtige Intensivpatienten (sieben Frauen, drei Männer) mit aneurysmatischer SAB und Notwendigkeit der Anlage einer externen Ventrikel-drainage (EVD) wurden in diese unizentrische, prospektive, offene Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten bestand die Indikation zur Antibiotikatherapie bei verifizierter Pneumonie. Moxifloxacin wurde in der empfohlenen Dosierung von 400 mg einmal täglich über einen Zeitraum von zumindest fünf Tagen intravenös verabreicht. Gepaarte Serum- (Blutentnahme aus liegender arterieller Kanüle) und CSF-Proben wurden unmittelbar vor Infusion und 1, 1,5, 3, 6, 9, 12, 18 sowie 24 Stunden nach Applikation an fünf aufeinanderfolgenden Tagen entnommen und bis zur Konzentrationsbestimmung bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Die Bestimmung der Moxifloxacin-Konzentration erfolgte mittels validierter HPLC- Methode.

Moxifloxacin wurde von allen Patienten gut vertragen. Die pharmakokinetischen Daten der einzelnen Patienten konnten eruiert werden. Hierzu zählen die *Area under the curve* (AUC), die Gesamtkörperclearance (CL_{tot}), das Verteilungsvolumen (V_D), die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) und zusätzlich im CSF die Spitzenspiegel (C_{max}) und die Zeit bis zum Erreichen des Spitzenspiegels (t_{max}).

Die mittlere AUC_{0-24h} beträgt im Serum $30,09 \pm 11,88$ mg·h/L und im CSF $25,57 \pm 12,54$ mg·h/L. Die mittlere Gesamtkörperclearance liegt im Serum bei $13,57 \pm 7,78$ L/h und im CSF bei $13,03 \pm 6,43$ L/h. Das mittlere Verteilungsvolumen macht im Serum $158,11 \pm 59,10$ L und im CSF $164,79 \pm 66,94$ L aus. Für die mittlere Eliminationshalbwertszeit wurden im Serum $8,99 \pm 3,29$ Stunden und im CSF $10,07 \pm 3,46$ Stunden ermittelt. Des Weiteren wurden im CSF für den mittleren Spitzenspiegel $3,04 \pm 1,16$ mg/L gemessen und die mittlere Zeit zum Erreichen des Spitzenspiegels im CSF beträgt $1,76 \pm 0,52$ Stunden.

Die bei zehn neurologischen Intensivpatienten erhobenen Daten zeigen eine sehr gute und schnelle Penetration von Moxifloxacin in den *Liquor cerebrospinalis*. Eine Erklärung dafür könnten die Permeabilitätsänderungen der Blut-Liquor-Schranke sekundär zu einer durch die Resorption des intrathekalen Blutes hervorgerufenen sterilen Ventrikulomeningitis sein. In dieser Konstellation könnte systemisch verabreichtes Moxifloxacin künftig eine Therapieoption für ambulant erworbene oder nosokomiale Infektionen des zentralen Nervensystems durch empfindliche Erreger repräsentieren.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Beer, P. Lackner, B. Pfausler, und E. Schmutzhard, „Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients“, *J. Neurol.*, Bd. 255, Nr. 11, S. 1617–1624, Nov. 2008.
- [2] P. Lackner, R. Beer, G. Broessner, R. Helbok, K. Galiano, C. Pleifer, B. Pfausler, C. Brenneis, C. Huck, K. Engelhardt, A. A. Obwegeser, und E. Schmutzhard, „Efficacy of Silver Nanoparticles-Impregnated External Ventricular Drain Catheters in Patients with Acute Occlusive Hydrocephalus“, *Neurocrit. Care*, Bd. 8, Nr. 3, S. 360–365, Juni 2008.
- [3] B. Pfausler, H. Spiss, R. Beer, A. Kampfl, K. Engelhardt, M. Schober, und E. Schmutzhard, „Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy“, *J. Neurosurg.*, Bd. 98, Nr. 5, S. 1040–1044, Mai 2003.
- [4] R. Beer, K. W. Engelhardt, B. Pfausler, G. Broessner, R. Helbok, P. Lackner, C. Brenneis, S. T. Kaehler, A. Georgopoulos, und E. Schmutzhard, „Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Neurointensive Care Patients with Staphylococcal Ventriculitis Associated with External Ventricular Drains“, *Antimicrob. Agents Chemother.*, Bd. 51, Nr. 1, S. 379–382, Jän. 2007.
- [5] P. Myrianthefs, S. L. Markantonis, K. Vlachos, M. Anagnostaki, E. Boutzouka, D. Panidis, und G. Baltopoulos, „Serum and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Linezolid in Neurosurgical Patients“, *Antimicrob. Agents Chemother.*, Bd. 50, Nr. 12, S. 3971–3976, Dez. 2006.
- [6] D. P. Nicolau, „Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem“, *Clin. Infect. Dis.*, Bd. 47, Nr. S1, S. S32–S40, Sep. 2008.
- [7] K. Kanellakopoulou, A. Pagoulatou, K. Stroumpoulis, M. Vafiadou, H. Kranidioti, H. Giamarellou, und E. J. Giamarellos-Bourboulis, „Pharmacokinetics of moxifloxacin in non-inflamed cerebrospinal fluid of humans: implication for a bactericidal effect“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 61, Nr. 6, S. 1328–1331, März 2008.
- [8] CHMP: Ausschuss für Humanarzneimittel und EMEA: European Medicines Agency, „CMPH/EMA: Avelox® und damit verbundene Bezeichnungen und Internationaler Freiname (INN): Moxifloxacin- Hintergrundinformationen“, *EMEA/CHMP*, Nr. 524249, Aug. 2008.
- [9] K. G. Naber und D. Adam, „Classification of fluoroquinolones“, *Int. J. Antimicrob. Agents*, Bd. 10, Nr. 4, S. 255–257, Nov. 1998.
- [10] C. Krasemann, J. Meyer, und G. Tillotson, „Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin“, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, Bd. 32 Suppl 1, S. S51-63, März 2001.

- [11] F. J. Schmitz, B. Hofmann, B. Hansen, S. Scheuring, M. Lückefahr, M. Klootwijk, J. Verhoef, A. Fluit, H. P. Heinz, K. Köhrer, und M. E. Jones, „Relationship between 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*“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 41, Nr. 4, S. 481–484, Apr. 1998.
- [12] C. von Eiff und G. Peters, „Comparative *in-vitro* activities of moxifloxacin, trovafloxacin, quinupristin/dalfopristin and linezolid against staphylococci“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 43, Nr. 4, S. 569–573, Apr. 1999.
- [13] K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann, und K. Starke, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel*, 9. Aufl. München u.a.: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, S. 832-837, 2004.
- [14] W. Stille, H.-R. Brodt, A. H. Groll, und G. Just-Nübling, *Antibiotika-Therapie: Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung ; mit 121 Tabellen*, 11., Komplettekt aktual. Erw. Aufl. Stuttgart ua: Schattauer, S. 117-122, 132-134, 2005.
- [15] E. Arzneibuch, *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe: Amtliche deutsche Ausgabe*, 1. Auflage 2014, Schuber. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, S. 4165, 8.0/2254, 2014.
- [16] „Food and Drugs Administration (FDA) Webseite, Vigamox: Chemistry Review“. [Online]. Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-598_Vigamox_chemr.PDF. [Zugegriffen: 10-Juni-2016].
- [17] J. De Smet, K. Boussery, K. Colpaert, P. De Sutter, P. De Paepe, J. Decruyenaere, und J. Van Bocxlaer, „Pharmacokinetics of fluoroquinolones in critical care patients: A bio-analytical HPLC method for the simultaneous quantification of ofloxacin, ciprofloxacin and moxifloxacin in human plasma“, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.*, Bd. 877, Nr. 10, S. 961–967, Apr. 2009.
- [18] A. D. Pranger, J.-W. C. Alffenaar, A. M. A. Wessels, B. Greijdanus, und D. R. A. Uges, „Determination of moxifloxacin in human plasma, plasma ultrafiltrate, and cerebrospinal fluid by a rapid and simple liquid chromatography- tandem mass spectrometry method“, *J. Anal. Toxicol.*, Bd. 34, Nr. 3, S. 135–141, Apr. 2010.
- [19] S. Tatar Ulu, „High-performance liquid chromatography assay for moxifloxacin: pharmacokinetics in human plasma“, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, Bd. 43, Nr. 1, S. 320–324, Jän. 2007.
- [20] Y. H. Xu, D. Li, X. Y. Liu, Y. Z. Li, und J. Lu, „High performance liquid chromatography assay with ultraviolet detection for moxifloxacin: validation and application to a pharmacokinetic study in Chinese volunteers“, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.*, Bd. 878, Nr. 32, S. 3437–3441, Dez. 2010.
- [21] T. A. Wichelhaus, *Antibiotika - moderne Therapiekonzepte*, 1. Aufl. Bremen ua: UNI-MED-Verl, S. 85-87, 92-93, 2005.
- [22] J. M. Blondeau, „Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review“, *Clin. Ther.*, Bd. 21, Nr. 1, S. 3-40–2, Jän. 1999.
- [23] E. Pestova, J. J. Millichap, G. A. Noskin, und L. R. Peterson, „Intracellular targets of moxifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 45, Nr. 5, S. 583–590, Mai 2000.

- [24] K. E. Aldridge und D. S. Ashcraft, „Comparison of the *in-vitro* activities of Bay 12-8039, a new quinolone, and other antimicrobials against clinically important anaerobes“, *Antimicrob. Agents Chemother.*, Bd. 41, Nr. 3, S. 709–711, März 1997.
- [25] J. A. Balfour und H. M. Lamb, „Moxifloxacin: a review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections“, *Drugs*, Bd. 59, Nr. 1, S. 115–139, Jän. 2000.
- [26] A. Bauernfeind, „Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 40, Nr. 5, S. 639–651, Nov. 1997.
- [27] C. Edlund, S. Sabouri, und C. E. Nord, „Comparative *in-vitro* activity of BAY 12-8039 and five other antimicrobial agents against anaerobic bacteria“, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, Bd. 17, Nr. 3, S. 193–195, März 1998.
- [28] R. J. Fass, „*In-vitro* activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone“, *Antimicrob. Agents Chemother.*, Bd. 41, Nr. 8, S. 1818–1824, Aug. 1997.
- [29] G. Ackermann, *Antibiotika und Antimykotika: Substanzen, Krankheitsbilder, erregerspezifische Therapie ; mit 265 Tabellen*, 4., Überarb. und Aufl. Stuttgart: WissVerl-Ges, S. 121-122, 2014.
- [30] „Fachinformation Avelox® 400 mg/250 ml-Infusionslösung, Bayer Austria Ges.m.b.H.“ Juni-2015.
- [31] „Fachinformation zu Avalox®, Open Drug Database, Bayer (Schweiz) AG, Zürich“, März-2016. [Online]. Verfügbar unter: <http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/55213>. [Zugegriffen: 31-Mai-2016].
- [32] H. Stass, „Absorption and Bioavailability of Moxifloxacin“, *Drugs*, Bd. 58, Nr. 2, S. 227–228, Dez. 2012.
- [33] J. A. Balfour und L. R. Wiseman, „Moxifloxacin“, *Drugs*, Bd. 57, Nr. 3, S. 363–373; discussion 374, März 1999.
- [34] H. Stass und D. Kubitza, „Basic Pharmacokinetics of Moxifloxacin“, *Drugs*, Bd. 58, Nr. 2, S. 225–226, Dez. 2012.
- [35] H. Stass und D. Kubitza, „Profile of moxifloxacin drug interactions“, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, Bd. 32 Suppl 1, S. S47-50, März 2001.
- [36] H. Stass, „Metabolism and Excretion of Moxifloxacin“, *Drugs*, Bd. 58, Nr. Supplement 2, S. 231–232, 1999.
- [37] B. Raju, M. Ramesh, R. M. Borkar, R. Srinivas, R. Padiya, und S. K. Banerjee, „*In-vivo* metabolic investigation of moxifloxacin using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry in combination with online hydrogen/deuterium exchange experiments: *In-vivo* metabolic investigation of moxifloxacin“, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, Bd. 26, Nr. 16, S. 1817–1831, Aug. 2012.
- [38] J. Turnidge, „Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones“, *Drugs*, Bd. 58 Suppl 2, S. 29–36, 1999.
- [39] C. M. Culley, M. K. Lacy, N. Klutman, und B. Edwards, „Moxifloxacin: clinical efficacy and safety“, *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, Bd. 58, Nr. 5, S. 379–388, März 2001.

- [40] Bayer Vital GmbH, „WICHTIGE INFORMATIONEN ÜBER EINSCHRÄNKUNG DER INDIKATIONEN UND NEUE SEHR SELTENE UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN: Information für die Fachkreise über Änderungen der Produktinformation für Moxifloxacin Tabletten (Avalox®/ Octegra®/ Actimax®/ Actira®)“, Jän. 2009.
- [41] A. Pascual, I. García, S. Ballesta, und E. J. Perea, „Uptake and intracellular activity of moxifloxacin in human neutrophils and tissue-cultured epithelial cells“, *Antimicrob. Agents Chemother.*, Bd. 43, Nr. 1, S. 12–15, Jän. 1999.
- [42] S. Esposito, S. Noviello, G. D’Errico, G. Motta, D. Passali, C. Aimoni, S. Pilucchi, S. Fallani, M. I. Cassetta, T. Mazzei, und A. Novelli, „Concentration of moxifloxacin in plasma and tonsillar tissue after multiple administration in adult patients“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 57, Nr. 4, S. 789–792, Apr. 2006.
- [43] P. B. Dinis, M. C. Monteiro, M. L. Martins, N. Silva, und J. G. Morais, „Sinus tissue concentration of moxifloxacin after a single oral dose“, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, Bd. 113, Nr. 2, S. 142–146, Feb. 2004.
- [44] P. Gehanno, S. Darantière, C. Dubreuil, J. C. Chobaut, S. Bobin, J. C. Pages, G. Renou, F. Bobin, P. Arvis, und H. Stass, „A prospective, multicentre study of moxifloxacin concentrations in the sinus mucosa tissue of patients undergoing elective surgery of the sinus“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 49, Nr. 5, S. 821–826, Mai 2002.
- [45] D. Breilh, J. Jougon, S. Djabarouti, J. B. Gordien, F. Xuereb, J. F. Velly, P. Arvis, V. Landreau, und M. C. Saux, „Diffusion of oral and intravenous 400 mg once-daily moxifloxacin into lung tissue at pharmacokinetic steady-state“, *J. Chemother. Florence Italy*, Bd. 15, Nr. 6, S. 558–562, Dez. 2003.
- [46] R. Wacke, S. Förster, U. Adam, R. G. Mundkowski, E. Klar, U. T. Hopt, und B. Drewelow, „Penetration of moxifloxacin into the human pancreas following a single intravenous or oral dose“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 58, Nr. 5, S. 994–999, Nov. 2006.
- [47] H. Stass, A. D. Rink, H. Delesen, D. Kubitzka, und K.-H. Vestweber, „Pharmacokinetics and peritoneal penetration of moxifloxacin in peritonitis“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 58, Nr. 3, S. 693–696, Sep. 2006.
- [48] M. Wirtz, J. Kleeff, S. Swoboda, I. Halaceli, H. K. Geiss, T. Hoppe-Tichy, M. W. Büchler, und H. Friess, „Moxifloxacin penetration into human gastrointestinal tissues“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 53, Nr. 5, S. 875–877, Mai 2004.
- [49] N. Simon, E. Sampol, J. Albanese, C. Martin, P. Arvis, S. Urien, B. Lacarelle, und B. Bruguerolle, „Population pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and bronchial secretions in patients with severe bronchopneumonia“, *Clin. Pharmacol. Ther.*, Bd. 74, Nr. 4, S. 353–363, Okt. 2003.
- [50] M. Dan, O. Keynan, Z. Feldbrin, und F. Poch, „Concentrations of moxifloxacin in serum and synovial fluid, and *ex-vivo* bactericidal activity against arthritis-causing pathogens“, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, Bd. 48, Nr. 4, S. 283–286, Apr. 2004.
- [51] L. Malincarne, M. Ghebregzabher, M. V. Moretti, A. M. Egidi, B. Canovari, G. Tavolieri, D. Francisci, G. Cerulli, und F. Baldelli, „Penetration of moxifloxacin into bone in patients undergoing total knee arthroplasty“, *J. Antimicrob. Chemother.*, Bd. 57, Nr. 5, S. 950–954, Mai 2006.

- [52] M. Müller, M. Brunner, U. Hollenstein, C. Joukhadar, R. Schmid, E. Minar, H. Ehringer, und H. G. Eichler, „Penetration of ciprofloxacin into the interstitial space of inflamed foot lesions in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients“, *Antimicrob. Agents Chemother.*, Bd. 43, Nr. 8, S. 2056–2058, Aug. 1999.
- [53] C. Ostergaard, T. K. Sørensen, J. D. Knudsen, und N. Frimodt-Møller, „Evaluation of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, for treatment of meningitis caused by a penicillin-resistant pneumococcus in rabbits“, *Antimicrob. Agents Chemother.*, Bd. 42, Nr. 7, S. 1706–1712, Juli 1998.
- [54] D. H. Stass, „Distribution and Tissue Penetration of Moxifloxacin“, *Drugs*, Bd. 58, Nr. 2, S. 229–230, Dez. 2012.
- [55] C. M. Cárceles, L. Villamayor, E. Escudero, P. Marín, und E. Fernández-Varón, „Pharmacokinetics and milk penetration of moxifloxacin after intramuscular administration to lactating goats“, *Vet. J. Lond. Engl.* 1997, Bd. 173, Nr. 2, S. 452–455, März 2007.
- [56] P. D. W. Reith und U. Yilmaz, „Hydrozephalus und intrakranielle Hypotension“, *Radiol.*, Bd. 52, Nr. 9, S. 821–826, Sep. 2012.
- [57] P. D. W. Reith, „Hydrozephalus“, *Radiol.*, Bd. 52, Nr. 9, S. 805–806, Aug. 2012.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Strukturformel von Moxifloxacin	4
Abbildung 2: Die freie Base Moxifloxacin und ihre inaktiven Metaboliten M1 & M2 (modifiziert nach H. Stass [36]).....	9
Abbildung 3: Zeitlicher Gradientenverlauf für die Trennung von Moxifloxacin	18
Abbildung 4: Eichgerade für Moxifloxacin	19
Abbildung 5: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient A.....	25
Abbildung 6: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient B	26
Abbildung 7: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient C	27
Abbildung 8: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient D.....	28
Abbildung 9: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient E	29
Abbildung 10: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient F	30
Abbildung 11: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient G.....	31
Abbildung 12: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient H.....	32
Abbildung 13: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient I	33
Abbildung 14: Zeitabhängige Konzentration v. Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient J	34
Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Moxifloxacin in Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i>	35

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Wirkungsspektrum von Moxifloxacin [13,29–31]	6
Tabelle 2: Geometrischer Mittelwert der Maximalkonzentrationen nach einmaliger intravenöser Gabe von 400 mg Moxifloxacin [31].....	12
Tabelle 3: Geometrischer Mittelwert der Maximalkonzentrationen nach einmaliger oraler Gabe von 400 mg Moxifloxacin [31]	12
Tabelle 4: Patientendaten.....	16
Tabelle 5: Parameter des HPLC-Systems für die Bestimmung von Moxifloxacin.....	18
Tabelle 6: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient A.....	25
Tabelle 7: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient B	26
Tabelle 8: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient C	27
Tabelle 9: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient D.....	28
Tabelle 10: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient E	29
Tabelle 11: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient F	30
Tabelle 12: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient G, k. P. = keine Probenentnahme	31
Tabelle 13: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient H.....	32
Tabelle 14: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient I	33
Tabelle 15: Konzentrationsangaben von Moxifloxacin von Patient J, k. P. = keine Probenentnahme	34
Tabelle 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Moxifloxacin im Serum der 10 Patienten	36
Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Moxifloxacin im <i>Liquor cerebrospinalis</i> der 10 Patienten.....	36
Tabelle 18: Pharmakokinetische Parameter von Moxifloxacin im Serum: AUC = „ <i>Area under the curve</i> “ = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; CL _{tot} = Gesamtkörperclearance; V _D = Verteilungsvolumen; t _{1/2β} = Eliminationshalbwertszeit.....	37

Tabelle 19: Pharmakokinetische Parameter von Moxifloxacin im <i>Liquor cerebrospinalis</i> : AUC = „Area under the curve“ = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; CL_{tot} = Gesamtkörperclearance; V_D = Verteilungsvolumen; $t_{1/2\beta}$ = Eliminationshalbwertszeit; C_{max} = Spitzenspiegel; t_{max} = Zeit bis zum Erreichen des Spitzenspiegels.....	38
Tabelle 20: Individueller Konzentrationsverlauf von Moxifloxacin im Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient A, B & C	49
Tabelle 21: Individueller Konzentrationsverlauf von Moxifloxacin im Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient D, E & F	50
Tabelle 22: Individueller Konzentrationsverlauf von Moxifloxacin im Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> bei Patient G, H, I & J, k. P. = keine Probenentnahme	51
Tabelle 23: Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Moxifloxacin im Serum und <i>Liquor cerebrospinalis</i> der 10 Patienten.....	52

9 ANHANG

Tabelle 20: Individueller Konzentrationsverlauf von Moxifloxacin im Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient A, B & C

Zeit (h)	PAT A		PAT B		PAT C	
	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	3,21	3,02	1,92	1,37	3,50	3,33
1,5	2,30	3,72	1,52	0,96	2,73	3,75
3	1,49	1,82	0,91	0,89	2,02	1,94
6	1,12	0,99	0,60	0,37	1,73	1,49
9	1,00	1,02	0,44	0,34	1,08	1,05
12	0,98	0,90	0,33	0,40	0,84	0,81
18	0,68	1,08	0,10	0,15	0,56	0,44
24	0,33	0,29	0,06	0,05	0,32	0,32
25	2,69	2,84	4,79	0,92	4,02	2,02
25,5	2,64	2,82	1,91	1,22	3,17	2,37
27	2,22	1,99	0,60	0,34	1,91	2,65
30	1,39	1,51	0,62	0,30	2,34	1,63
33	0,97	1,76	0,24	0,41	1,53	1,00
36	1,49	1,50	0,26	0,33	1,11	1,14
42	0,48	1,07	0,16	0,20	0,92	0,89
48	0,41	0,36	1,73	0,56	0,50	0,67
49	3,76	3,31	0,93	0,94	2,99	1,56
49,5	2,58	2,16	0,96	0,91	3,12	2,42
51	1,83	1,45	0,65	0,78	2,41	1,52
54	1,87	1,48	0,60	0,58	2,10	1,67
57	0,82	0,92	0,30	0,24	1,25	0,97
60	0,80	0,75	0,23	0,33	1,12	1,15
66	0,41	0,46	0,11	0,12	0,64	0,49
72	0,23	0,19	0,07	0,10	0,43	0,53
73	7,48	1,03	5,11	1,56	4,48	2,34
73,5	2,25	1,95	2,67	2,10	3,64	2,31
75	1,64	1,97	1,17	1,47	2,42	2,22
78	0,95	0,87	0,56	0,73	1,45	1,28
81	0,78	0,84	0,35	0,44	1,17	0,68
84	0,48	1,13	0,24	0,19	0,80	0,77
90	0,34	0,58	0,14	0,12	0,61	0,40
96	0,33	0,18	0,07	0,05	0,31	0,32
97	2,24	3,50	2,07	0,60	3,70	2,26
97,5	1,69	2,82	0,98	0,91	3,74	4,10
99	1,37	1,18	0,41	0,52	2,21	1,62
102	0,75	0,81	0,34	0,34	1,36	1,12
105	0,52	0,51	0,15	0,21	0,77	0,71
108	0,35	0,44	0,08	0,11	0,58	0,56
114	0,20	0,20	0,07	0,05	0,28	0,35
120	0,15	0,17	0,05	0,05	0,19	0,19

Tabelle 21: Individueller Konzentrationsverlauf von Moxifloxacin im Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient D, E & F

Zeit (h)	PAT D		PAT E		PAT F	
	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	2,82	2,59	6,17	3,40	7,50	1,66
1,5	2,52	3,03	4,36	4,67	3,98	2,08
3	2,04	1,99	3,21	4,23	2,48	2,36
6	1,55	1,40	2,36	2,66	1,81	1,27
9	1,31	1,41	1,90	2,50	1,18	1,13
12	0,89	0,93	1,68	1,94	0,57	0,53
18	0,70	0,67	0,96	1,40	0,29	0,53
24	0,51	0,68	0,89	0,87	0,23	0,26
25	5,49	0,60	9,22	3,31	6,65	0,25
25,5	3,00	0,64	5,64	0,70	5,57	0,79
27	2,42	0,91	3,83	1,73	4,14	3,00
30	1,77	1,08	3,18	2,31	1,89	2,85
33	1,38	1,38	2,42	3,09	1,26	1,86
36	0,87	0,78	2,26	2,33	1,03	1,47
42	0,57	0,67	1,37	2,35	0,55	1,12
48	0,38	0,34	1,25	1,24	0,34	0,53
49	3,75	1,88	2,94	0,96	4,66	1,78
49,5	3,62	2,69	4,59	1,46	3,84	1,91
51	2,21	3,18	4,35	2,31	3,33	2,38
54	1,49	3,15	4,31	1,23	1,83	1,44
57	1,38	1,75	2,73	1,59	1,06	0,75
60	0,90	0,71	3,31	1,54	0,99	0,42
66	0,56	0,48	1,91	1,05	0,54	0,37
72	0,28	0,22	1,56	1,17	0,29	0,20
73	3,68	0,93	10,42	2,34	4,64	2,05
73,5	2,67	1,42	5,62	6,29	3,24	5,95
75	2,12	1,80	4,49	3,15	3,16	1,73
78	1,61	1,19	3,73	3,41	1,95	1,35
81	0,95	0,87	3,42	2,93	0,92	1,03
84	0,72	1,17	2,85	2,20	0,73	0,42
90	0,42	0,54	1,64	1,71	0,48	0,34
96	0,23	0,23	1,02	1,13	0,28	0,22
97	4,04	2,66	6,80	2,48	5,28	1,83
97,5	2,51	2,94	5,71	4,05	5,83	3,55
99	1,69	1,52	4,84	5,74	3,17	5,06
102	1,25	0,92	3,60	3,35	1,96	2,14
105	0,68	0,69	2,32	3,29	1,52	0,99
108	0,50	0,47	2,19	2,55	0,98	0,67
114	0,31	0,24	1,35	1,26	0,58	0,58
120	0,16	0,14	0,88	0,90	0,35	0,38

Tabelle 22: Individueller Konzentrationsverlauf von Moxifloxacin im Serum und *Liquor cerebrospinalis* bei Patient G, H, I & J, k. P. = keine Probenentnahme

Zeit (h)	PAT G		PATH		PAT I		PAT J	
	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)	Serum (µg/mL)	CSF (µg/mL)
1	6,58	4,67	5,19	0,87	4,67	1,77	2,92	0,91
1,5	4,44	2,41	2,95	2,43	3,35	2,81	2,01	1,36
3	2,81	2,98	1,61	1,13	2,54	2,74	1,35	1,56
6	2,16	2,20	0,79	0,90	1,47	1,68	1,01	0,90
9	k. P.	k. P.	0,39	0,50	1,53	1,10	0,60	0,53
12	k. P.	k. P.	0,35	0,40	0,83	1,15	0,44	0,43
18	k. P.	k. P.	0,21	0,23	0,54	0,63	0,22	0,29
24	0,62	0,56	0,12	0,09	0,37	0,32	0,14	0,20
25	7,35	3,01	2,14	3,31	4,76	1,80	3,87	0,35
25,5	5,24	6,21	2,32	3,31	3,41	3,68	2,59	0,67
27	3,89	3,73	1,49	2,06	2,59	2,29	1,38	1,15
30	2,97	2,86	1,13	1,65	1,86	0,80	0,78	1,97
33	2,38	2,69	0,64	0,90	1,21	1,88	0,70	0,60
36	1,62	1,66	0,29	0,29	0,62	0,96	0,59	0,35
42	1,24	0,09	0,23	0,31	0,42	0,57	0,19	0,18
48	0,97	0,71	0,15	0,22	0,41	0,30	0,12	0,19
49	7,59	4,67	3,25	2,00	3,92	0,33	3,43	0,34
49,5	5,12	6,79	1,71	2,73	3,99	1,13	3,00	0,51
51	3,84	3,96	1,60	1,35	2,19	0,27	1,84	1,27
54	k. P.	k. P.	0,89	0,87	1,54	0,58	1,10	1,69
57	2,51	1,87	0,58	0,55	1,07	0,82	0,69	0,64
60	2,10	1,36	0,30	0,24	0,78	0,55	0,16	0,73
66	1,48	1,18	0,17	0,23	0,50	0,26	0,25	0,33
72	1,03	0,89	0,12	0,10	1,43	0,25	0,49	0,15
73	10,43	2,92	3,78	2,32	1,49	0,79	2,77	1,63
73,5	4,62	4,25	2,08	2,14	5,20	0,91	2,18	1,29
75	4,05	3,22	2,12	1,60	2,69	2,40	1,54	1,00
78	2,67	2,35	1,22	0,83	1,51	2,05	0,96	0,61
81	2,22	2,21	0,62	0,50	1,05	0,69	0,67	0,65
84	1,91	1,62	0,40	0,38	0,82	0,65	0,61	0,53
90	1,26	0,98	0,22	0,19	0,35	0,19	0,26	0,26
96	0,77	0,57	0,14	0,23	0,31	0,21	0,14	0,16
97	6,34	1,78	4,10	1,68	3,04	0,37	2,00	1,70
97,5	3,74	3,01	3,66	4,68	2,95	0,44	1,86	1,28
99	4,18	2,76	2,01	1,75	2,02	1,49	1,46	1,52
102	2,54	2,11	1,01	1,38	1,29	1,58	1,38	k. P.
105	2,00	1,45	0,55	0,96	1,50	1,01	1,08	0,65
108	1,68	1,21	0,51	0,43	0,81	0,72	0,51	0,83
114	0,99	0,75	0,19	0,25	0,41	0,51	0,31	0,48
120	0,58	0,57	0,17	0,16	0,25	0,34	4,55	0,72

Tabelle 23: Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen von Moxifloxacin im Serum und *Liquor cerebrospinalis* der 10 Patienten

Zeit (h)	Mittelwerte \pm SD	Anzahl	Mittelwerte \pm SD	Anzahl
	Serum ($\mu\text{g/mL}$)		CSF ($\mu\text{g/mL}$)	
1	4,45 \pm 1,86	10	2,36 \pm 1,25	10
1,5	3,02 \pm 1,00	10	2,72 \pm 1,13	10
3	2,05 \pm 0,72	10	2,16 \pm 0,98	10
6	1,46 \pm 0,58	10	1,39 \pm 0,67	10
9	1,05 \pm 0,51	9	1,06 \pm 0,64	9
12	0,77 \pm 0,42	9	0,83 \pm 0,50	9
18	0,47 \pm 0,28	9	0,60 \pm 0,41	9
24	0,36 \pm 0,26	10	0,36 \pm 0,26	10
25	5,10 \pm 2,16	10	1,84 \pm 1,24	10
25,5	3,55 \pm 1,40	10	2,24 \pm 1,82	10
27	2,45 \pm 1,19	10	1,99 \pm 1,01	10
30	1,79 \pm 0,86	10	1,70 \pm 0,84	10
33	1,27 \pm 0,71	10	1,56 \pm 0,87	10
36	1,01 \pm 0,63	10	1,08 \pm 0,67	10
42	0,61 \pm 0,43	10	0,75 \pm 0,68	10
48	0,63 \pm 0,52	10	0,51 \pm 0,31	10
49	3,72 \pm 1,67	10	1,78 \pm 1,35	10
49,5	3,25 \pm 1,27	10	2,27 \pm 1,76	10
51	2,43 \pm 1,11	10	1,85 \pm 1,12	10
54	1,75 \pm 1,08	9	1,41 \pm 0,78	9
57	1,24 \pm 0,80	10	1,01 \pm 0,55	10
60	1,07 \pm 0,97	10	0,78 \pm 0,44	10
66	0,66 \pm 0,58	10	0,50 \pm 0,35	10
72	0,59 \pm 0,55	10	0,38 \pm 0,37	10
73	5,43 \pm 3,06	10	1,79 \pm 0,72	10
73,5	3,42 \pm 1,31	10	2,86 \pm 1,94	10
75	2,54 \pm 1,08	10	2,06 \pm 0,71	10
78	1,66 \pm 0,93	10	1,47 \pm 0,89	10
81	1,22 \pm 0,92	10	1,08 \pm 0,82	10
84	0,96 \pm 0,80	10	0,91 \pm 0,63	10
90	0,57 \pm 0,49	10	0,53 \pm 0,49	10
96	0,36 \pm 0,30	10	0,33 \pm 0,31	10
97	3,96 \pm 1,73	10	1,89 \pm 0,93	10
97,5	3,27 \pm 1,62	10	2,78 \pm 1,45	10
99	2,34 \pm 1,35	10	2,32 \pm 1,72	10
102	1,55 \pm 0,94	10	1,53 \pm 0,90	9
105	1,11 \pm 0,70	10	1,05 \pm 0,86	10
108	0,82 \pm 0,65	10	0,80 \pm 0,68	10
114	0,47 \pm 0,40	10	0,47 \pm 0,35	10
120	0,73 \pm 1,36	10	0,36 \pm 0,28	10