

**Klinische Studie zur Beurteilung
der Wirksamkeit und
Verträglichkeit von

Moxifloxacin

im Vergleich zu Amoxicillin mit
Clavulansäure zur Behandlung von
tiefen Haut- und
Weichteilinfektionen**

Michaela Schirm

2005

**Aus der Medizinischen Poliklinik der Ludwig- Maximilians- Universität
München**

Leiter Prof. Dr. med. D. Schlöndorff

**Klinische Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und
Verträglichkeit von**

Moxifloxacin

**im Vergleich zu Amoxicillin mit Clavulansäure zur Behandlung von
tiefen Haut – und Weichteilinfektionen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig- Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von

Michaela Schirm

aus

Freiburg

2005

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Bogner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Chr. Prinz

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Kathrin Wagner**

Dekan: Prof. Dr. med. D.Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.2005

Allen, denen ich hoffentlich im Laufe meines Lebens als Ärztin mit
Wissen, Tatkraft und Gefühl zur Seite stehen kann

Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum
AE	adverse event
AF	Atemfrequenz
AFS	Arteria femoralis superficialis
AUC	Area under the curve
AECB	acute exacerbation of chronic bronchitis
C max	maximum concentration (reached)
CAP	community acquired pneumonia
CRP	C-reaktives Protein
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
HF	Herzfrequenz
i.v.	intra venös
MIC	minimal inhibitory concentration
MRSA	Methicillin resistenter Staphylokokkus aureus
MRT	Magnetresonanztomogramm
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
p.o.	per os
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
R!	resistenter Keim
SAE	severe adverse event
Sp.	Subspecies
T	Tag
TOC	Test of cure
TTE	Transthorakales Echocardiogramm
VP	Vitalparameter
W	Woche

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	9
1.1.	Haut – und Weichteilinfektionen	9
1.1.1.	Aufbau der Haut und Infektionsmechanismen	9
1.1.2.	Physiologisches Erregerspektrum auf der Haut	10
1.2.	Infektionstypen und zu erwartendes Erregerspektrum	11
1.2.1.	Zellulitis	11
1.2.2.	Furunkel und Karbunkel	12
1.2.3.	Komplizierte Erysipele	12
1.2.4.	Spontan oder traumatisch bedingte Abszessbildung der Haut	13
1.2.5.	Infektionen von chirurgischen Wundflächen	14
1.2.6.	Bisswunden und allgemein durch exogene Traumata bedingte Infektionen	14
1.2.7.	Infizierter diabetischer Fuß	15
1.2.8.	Nekrotisierende Fasziiitis	16
1.2.9.	Pyomyositis	17
1.2.10.	Infizierte ischämische Ulzera	17
1.3.	Betroffene Population und Management	17
1.4.	Bisherige Therapieregime	19
1.5.	Fragestellung und Zielsetzung	20
1.5.1.	Testsubstanz Moxifloxacin	20
1.5.2.	Fragestellung	26
1.5.3.	Zielsetzung	26
2	STUDIENAUFBAU, STUDIENPOPULATION UND METHODEN	28

2.1.	Allgemeiner Studienaufbau	28
2.2.	Auswahl der Studienpopulation	28
2.3.	Behandlungsphase	31
2.4.	Nachkontrollphase	34
2.5.	Parameter zur statistischen Auswertung	34
2.5.1.	Punkteschema zur klinischen Beurteilung	35
2.5.2.	Statistische Methoden	35
3	ERGEBNISSE	37
3.1.	Grundlegende Charakteristika	37
3.2.	Erregerspektrum (in Wundabstrichen)	38
3.3.	Erregernachweis	40
3.4.	Verlaufsbeobachtungen	41
3.5.	Therapiedauer	43
3.6.	Statistische Auswertung	46
3.7.	Übersicht der Patientengruppen über den Beobachtungszeitraum	48
3.8.	Vergleich ausgewählter Wertepaare unter reiner Therapie mit den Testsubstanzen	50
3.9.	Einzelfallbeispiele	53
3.9.1.	Einzelfallbeispiel 1	53
3.9.2.	Einzelfallbeispiel 2	58
4	DISKUSSION	63

5	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK	72
6	ZUSAMMENFASSUNG	73
7	LITERATURVERZEICHNIS	75
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	83
9	VERZEICHNIS DER TABELLEN	84
10	ANHANG	85

1 Einleitung

1.1. Haut – und Weichteilinfektionen

1.1.1. **Aufbau der Haut und Infektionsmechanismen**

Die Haut besteht aus zwei Schichten, der Epidermis und der Dermis, die aus zwei unterschiedlichen Keimblättern hervorgegangen sind. Die Dermis geht ohne scharfe Grenze in die Subkutis über– es finden sich drei Faszienlogen (oberflächlich, subserös und tief). Folgende Anhangsgebilde leiten sich von der Epidermis ab: Schweißdrüsen, Haarfollikel, Talgdrüsen, Duftdrüsen und Nägel. Der tiefere Teil, die Dermis beinhaltet Hautnerven, Blutgefäße und das lymphatische System, das sich nicht bis in die oberen Schichten der Epidermis fortsetzt und diese somit keinen direkten Anschluss zu humoralen und zellulären Abwehrmechanismen besitzt.

Die vaskuläre Versorgung der Haut erfolgt über einen flachen, klappenlosen Plexus, begleitet von ebenso klappenlosen Lymphgefäßen, der aus größeren Arterien der Subkutis gespeist wird. Daher kann jeder infektiöse Fokus sich flächig über die oberen Schichten ausbreiten als Erythem, Ödem, Zellulitis. Eine Thrombosierung der oberflächlichen Plexus kann zu Nekrosen und Ulkusbildung führen. Tiefe Infektionen breiten sich zwischen Subkutis und tiefer Faszie aus (nekrotisierende Fasziiitis) und bedingen größere Nekrotisierungen, wenn es zu Thrombosierung des tieferen Plexus infolge oberflächlicher Ausbreitung kommt. Die tiefe Faszie schützt die darunterliegenden Muskeln, die zusätzlich durch ihre gute Blutversorgung vor Infektionen weitgehend geschützt sind, sowie Gewebe vor Infektionsausbreitung, während im Bereich des Gesichtes und des Kopfes diese sich ungehindert ausbreiten können.

So finden sich die meisten Weichteilinfektionen im Bereich zwischen Dermis und tiefer Faszie, wie Wundinfektionen, Zellulitis, subkutane Abszesse, Lymphangitis, während es im Bereich des Skrotums häufig zu Gangrän (Fourniere´s) kommt, weil hier die Skrotalfaszie der Haut sehr eng anliegt.

So ist die intakte Haut optimal gegen die Invasion auch der eigenen residenten Hautflora geschützt, doch schon der kleinste Defekt (sei es eine Abschürfung, Insektenstich, Pilzbefall, inadäquate Druckbelastung (Dekubiti vor allem im Bereich der Steißregion, Ferse und Ellenbogen) kann die schon residente Flora nicht mehr am Eindringen in die tieferen Schichten hindern, da die First-Line- Barrierefunktion gestört ist. Die infizierenden Keime finden sich dann entweder in der residenten Hautflora, der patienteneigenen gastrointestinalen Flora oder sind exogenen Ursprungs (z. B. Feucht und Bodenkeime oder animalische Keime). Hinzu kommen prädisponierende Faktoren wie eine reduzierte arteriell vaskuläre Versorgung (arteriosklerotisch bedingte periphere arterielle Verschlusskrankheit, Vaskulitiden), ein kompromittiertes Immunsystem (z. B. durch Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus und viele mehr), Unterbrechung oder Beeinträchtigung des venösen oder lymphatischen Flusses mit Entstehen von chronisch venöser Insuffizienz, Varikosis, Ödemen, Extravasation von Blut oder Flüssigkeit, schon vorliegende entzündliche Konditionen (Dermatitis, Psoriasis) oder Irritation der Haut durch Kontakt zu Umweltgiften. Nicht zu vernachlässigen sind die schon prä-existenten Wunden traumatischer Genese, chirurgische Wundflächen, diabetische Fußulzera, tierische und menschliche Bisswunden, bestehende Dekubiti und natürlich auch exogene oder iatrogene Fremdkörper (IV Zugänge, Nahtmaterial).²⁹

1.1.2. Physiologisches Erregerspektrum auf der Haut

Die normale Hautflora besteht vorwiegend aus koagulase negativen Staphylokokken, die oft eine erste Besiedelung nach Zerstörung der Hautbarriere darstellen und somit eine Grundlage für weitere Invasion pathogenerer Keime bieten können. Im weiteren besteht die Flora aus Mikrokokken (Peptostreptokokken, Propionibakterien), apathogenen Korynebakterien, Mykobakterien, Aktinomyzeten, die keine Haut und Weichteilinfektionen hervorrufen, sondern vielmehr Infektionen und Sepsis im Bereich der ableitenden Harnwege und an chirurgischen Prothesen verursachen.

Staphylokokkus aureus gehört gewöhnlich nicht zur normalen Hautflora auch wenn er bei 10 – 40% der Normalbevölkerung, 53% Diabetikern und bis zu 100% bei hospitalisierten Patienten Nase, Rachen, Axilla und Zehenzwischenräumen kolonisiert.

Streptokokken erscheinen in der Regel nicht auf gesunder Haut. ^{1,14}

1.2. Infektionstypen und zu erwartendes Erregerspektrum

Als grobe Einteilung könnte man die Haut und Weichteilinfektionen in **primäre pyodermale** und **sekundäre Infektionen aufgrund präexistenter Schädigung** aufgliedern. In der ersten Gruppe wären dann die relativ milder verlaufenden, meist keinen stationären Aufenthalt erfordernden oberflächlicheren Infektionen wie Impetigo, Folliculitis, Furunkulose, Karbunkulose, subkutane Abszedierungen, Paronychien, Erysipele und Zellulitiden zu nennen, die gewöhnlich einen verursachenden Keim aufweisen - in den meisten Fällen Staph. aureus oder beta-hämolisierende Streptokokken (vor allem Impetigo und Erysipele). Diese erfordern meist keinen chirurgischen Eingriff (außer Abszeßinzisionen) und werden gewöhnlich ambulant mit Antibiotika therapiert.

1.2.1. Zellulitis

Zellulitiden sind bakterielle Infektionen der tiefen Dermis und angrenzenden Subkutis. Meist sind die unteren Extremitäten betroffen. Durch Kratzer und Abschürfungen dringen aggressive hämolysierenden Streptokokken(A, G) und Staph. aureus (außerdem auch Pseudomonas, Serratia, Proteus mirabilis, E.coli, Klebsiella) in die von Dermatophyten besiedelte Regionen ein und bedingen eine toxische Proteolyse, was zu schnellem Fortschreiten und extensiven Nekrosen führt. Klinisch zeichnen sich ein schlecht abgegrenztes Erythem, Schmerzen und Ödembildung ab. Es bilden sich Blasen und Exsudate aus. Dunkle Regionen mit eitrigem übelriechenden Exsudat und Crepitatio weisen auf Clostridium perfringens hin. Systemisch kommt es zu Fieber und allgemeinem Krankheitsgefühl, eine Abgrenzung zum komplizierten Erysipel ist klinisch oft nicht möglich.

Differentialdiagnostisch ist eine tiefe Beinvenenthrombose sowie allergische Kontaktdermatitis (rot, juckend blasig) und Stase - Dermatitis (braun pigmentiert) in Betracht zu ziehen.²⁹

1.2.2. Furunkel und Karbunkel

In der Pathogenese dieser Erkrankungen penetrieren patienteneigene Bakterien bei immun - inkompetenten Patienten (ausnahmsweise auch bei nicht immundefizienten Personen) die Haut zu den Haarfollikeln, wo sie eine Entzündung provozierende Enzyme produzieren, die Leukozyten anlocken und somit zur Eiterbildung führen (Furunkel), die sich phlegmonös ausbreiten kann (Karbunkel). So entstehen lateral verbundene Abszesse, die Septikämien, Thrombophlebitiden und Zellulitis auslösen können. Die sich bildenden Abszesse haben einen nekrotischen Kern und Drainagefisteln. Der nekrotische Kern kann z.B. aufbrechen oder aber auch innerlich über Granulation und Narbenbildung abheilen. Klinisch zeigt sich Rötung, Schwellung, Induration, extremer Schmerz, fortschreitende Infiltration bis hin zur nekrotisierende Fasziitis, außerdem Allgemeinsymptomatik, Fieber und Krankheitsgefühl.

Der häufigste Erreger ist der koagulase – positive Staph. aureus, selten finden sich auch Streptokokken.⁵⁰

1.2.3. Komplizierte Erysipele

Beim Erysipel handelt es sich um eine meist schmerzhafteste Läsion mit hochroter, ödematöser, verhärteter Veränderung der Dermis und der oberen subkutanen Gewebe mit wandernder scharfer Begrenzung. Vorwiegend betroffen sind Beine und Gesicht. Beim klinischen Management ist es wichtig, nach der Eintrittspforte für Bakterien zu suchen (Pilzbefall, Bagatelltraumata, Nagelfissuren). Ein Fortschreiten in Richtung tiefer Infektion mit Exazerbation zum gangränösem Erysipel (Zellulitis, subkutane Abszesse, Nekrotisierende Fasziitis, auch Sinus cavernosus Thrombosen) begleitet durch Fieber

(>40°C), Schüttelfrost und neutrophile Leukozytose ist möglich. Häufigste Erreger sind β -hämolyisierende Streptokokken pyogenes, selten Staph. aureus.

1.2.4. Spontan oder traumatisch bedingte Abszessbildung der Haut

Als Abszess wird eine lokale, durch eine Kapselbildung zur Umgebung abgeschlossene, Ansammlung von purulentem Material bezeichnet, die in Dermis oder Subkutis zu finden ist. Die betroffenen Stellen sind lokal schmerzhaft und gerötet, es kann zudem auch zu Induration, Lymphödem, Lymphangitis oder lokaler Lymphadenopathie kommen. Systemische Beteiligung ist selten (leichtes Fieber und Tachykardie). Einreißen, Oberflächennekrosen oder Inzision führt zu Entleerung des Eiters, bei tiefgelegenen Abszessen finden sich Drainagesinus zur Haut.

Das Erregerspektrum hängt in erster Linie von der Lage des Abszesses ab: In Perianal- und Inguinalregion finden sich zumeist Anaerobier, die Gasbildung im Abszess hervorrufen. Nicht perianale Infektionen zeigen meist ein gemischtes Spektrum mit Staph. epidermidis oder enterische Gram-negative Keime inklusive E.coli und Proteus mirabilis.

Zur zweiten Gruppe der **sekundär auf existenter Vorschädigung entstehende Infektion** rechnen wir die Infektionen auf postoperativen, traumatisch bedingten Wundflächen, Bisswunden, druckbedingte Wunden und diabetische Fußinfektionen. Zu beachten ist hierbei die meist vorhandene Mischflora von Keimen, die zum Teil Synergismen entwickeln⁷⁵, die sie befähigen, gemeinsam eine nekrotisierende gangränöse Infektion voranzutreiben, die der einzelne Keim nicht bedingen könnte. Innerhalb der reduzierten oxidativ- reduktiven Mikroatmosphäre, die fakultative Keime schaffen, ist das Wachstum von Anaerobiern begünstigt, die wiederum die Fakultativen fördern durch Phagozyteninteraktion. Außerdem interferieren Anaerobier massiv mit der Aktivität von Antibiotika durch Betalaktamase - Produktion. Damit schützen diese Keime sich selbst und auch andere vor Betalaktamantibiotika.

1.2.5. Infektionen von chirurgischen Wundflächen

Systematisch wird unterscheiden in oberflächliche -(Haut und Subkutis), tiefe -(Faszie, Muskel) und anatomisch- (Organe oder Höhlen) durch Inzision bedingte Infektionen. Das bakterielle Spektrum reicht von koagulase negativen Staphylokokken, Enterokokken über *Pseudomonas aeruginosa* bis hin zu Gram - negativen Enterobacteriaceae.

Innerhalb von 3- 5 Tagen nach OP ist das Auftreten typisch. Selten ist hier auch mit *Clostridium* sp. und *Strept. pyogenes* zu rechnen. Diese manifestieren sich z.T. schon in den ersten Stunden nach OP. Häufig finden sich koagulase negative Staphylokokken und Enterokokken bei nosokomialen Infektionen.⁴²

Häufig nach Varikosis OP, Entnahme lymphatischer Gewebe(bei Malignom) kommt es post OP zu immerwiederkehrenden Zellulitiden. Diese sind dann meist auch durch Streptokokken verursacht, vor allem wenn Eintrittspforten wie Tinea pedis oder Psoriasis vorhanden sind.

1.2.6. Bisswunden und allgemein durch exogene Traumata bedingte Infektionen

Menschliche und tierische Bisswunden sind äußerst infektionsgefährdete Traumata, die sowohl chirurgisches Debridement als auch eine breite antibiotische Therapie erforderlich machen. Erreger sind *Staph. aureus*, Anaerobier des Mund – Rachenraumes, *Pasteurella multocida* u.v.m..

Exogen erworbene Traumata können je nach Umwelt ein sehr variables Spektrum an Keimen präsentieren: Wasserkeime (*Aeromonas hydrophilia*), Bodenkeime (*Clostridium* sp., *Pseudomonas* ae.), Tierkontakte (*Erysipelothrix rhusiopathiae*) sowie die Kardinalkeime *S. aureus* und *Streptokokkus pyogenes*.

1.2.7. Infizierter diabetischer Fuß

Diabetiker stellen eine Patienten - Gruppe dar, bei der es hinsichtlich der Haut –und Weichteilinfektionen besonderer Aufmerksamkeit bedarf. Infektionen werden in ihrem Schweregrad merklich durch die schlechte vaskuläre Versorgung, Dehydratation, unkontrollierte Ketoazidose, Hyperglykämien, eingeschränkte Funktionalität der polymorphnukleären Leukozyten beeinflusst. Deren Fähigkeit, durch den „oxidative burst“ die Kaskade der Neutrophilenreaktion anzustoßen, ist bei Zuckerkonzentrationen über 183 mg/dl erheblich reduziert.^{12,37}

Infolge dessen treten bei Diabetikern vor allem im Bereich der minder durchbluteten Extremitäten durch akute/ chronische Traumata (oft infolge der sensorischen Neuropathie, die zum unbewussten Durchbrechen der intakten Hautbarriere führt), Trockenheit – Fissuren - aufgerissene Läsionen auf, die sich infizieren und die besonderer Aufmerksamkeit in der Infektbehandlung bedürfen. Um die drohende Amputation zu vermeiden, muss einer fortschreitenden systemischen Infektion bis hin zur Sepsis energisch vorgebeugt werden.

25% aller Patienten mit tiefen Weichteilinfektionen sind Diabetiker. Das Erregerspektrum zeigt Gram -negative aerobe Stäbchen (Enterobacteriaceae), Staphylokokken (*S. aureus*), Streptokokken (beta - hämolysierende), *Pseudomonas*, Anaerobier (*Peptostreptokokkus*, *Bacteroides fragilis*). Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind venöse, in der Regel schmerzlose Ulzera (schmerzhaft bei Infektion) und Ulzera durch arterielle Insuffizienz (pAVK). Periphere Neuropathien (auch durch Alkohol z.B.) rufen oft unbemerkt Druckulzera hervor.

Der Therapieansatz beinhaltet prompte Diagnostik, spezifische antibiotische Therapie, chirurgische Sanierung, Berücksichtigung der Begleiterkrankungen und Kontrolle der Zuckerspiegel.^{52,53,82}

1.2.8. Nekrotisierende Faszitis

Die subkutan gelegene Infektion breitet sich in den Faszienräumen über der tiefen Faszie aus und schreitet so in verschiedene Kompartimente fort. Nekrosen treten auch bei thrombosierten Gefäßen, abnormalen Druckverhältnissen (Kompartmentsyndrom) und bei nekrotoxinproduzierenden Keimen (v. a. Clostridien) auf und verbreiten sich schnell über Fett, Faszien und sogar Muskelgewebe. Klinisch zeigen sie sich -vorrangig über eine atypische Entzündungsreaktion: Nekrotisierung der Gewebe mit wässrigen serösen Exsudaten oder Crepitation (Gasgangrän (Clostridien) im Gegensatz zu purulentem Sekret). Das Ausmaß ist nur durch die chirurgische Spaltung und Freilegung feststellbar.

Zur nekrotisierenden Faszitis zählen die hämolytische Streptokokken-Gangrän (10%), verursacht durch A Streptokokken, die Clostridienzellulitis bis hin zur Clostridien - Myonekrose (*Clostridium perfringens*), nicht - clostridien - Anaerobier- Gangrän, anaerobe kutane Gangrän, Fournier Gangrän, und die synergistisch nekrotisierende Faszitis. Typisch ist eine Erregerkombination aus Gram -positiven Kokken (Strep. A) und Gram - negativen Stäbchen (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*). Aerobier und Anaerobier.

Häufig auftretend bei Patienten mit verminderter Infektabwehr nach zusätzlicher Verletzung oder nach ärztlichen Eingriffen. Der allgemeine Verlauf beginnt mit spontan auftretenden starken Schmerzen, lokaler Blasen- und Gasbildung in den Geweben zunächst mild febril. Dann wird der Patient septisch und zeigt „toxic shock syndrome“ ähnliche Symptome wie hohes Fieber, hohe Leukozytenzahlen und die entsprechende Kreislaufveränderung im Sinn einer Hypotonie. Schnelle Diagnostik wegen äußerst aggressivem und schnellem Fortschreitens des Geschehens und Einleitung der chirurgischen Therapie ist essentiell und zum Teil sogar lebensrettend. Die Therapie der Wahl ist (mehrfaches) chirurgisches Abtragen aller betroffenen Gewebe (evtl. MRT - bestätigte Ausbreitungsfläche), da die nekrotischen avitalen Gebiete einen hervorragenden Bakterienpool darstellen, der über Antibiotika nicht ausreichend erreichbar ist. Zusätzlich zum Debridement und der Antibiotikatherapie wird immer wieder auch die hyperbare Sauerstofftherapie empfohlen.^{26,59,82}

1.2.9. Pyomyositis

Nach einem Initialtrauma finden sich Abszedierungen vorwiegend im Quadrizepsmuskel –prinzipiell aber in jedem Skelettmuskel möglich- bedingt durch Bakteriämie mit Staphylokokkus aureus oder Streptokokken. Pyomyositiden treten vorrangig in tropischen Regionen auf. Die Symptomatik beschränkt sich auf lokalen Schmerz ohne Entzündungszeichen und das Gefühl eines „hölzernen“ Muskels.⁴⁹

1.2.10. Infizierte ischämische Ulzera

Durchblutungsstörungen, die zur Ausbildung und Unterhaltung von Haut – und Weichteilinfektionen und oberflächlichen Ulzera prädisponieren sind die arterielle Unterversorgung bei arterieller Verschlusskrankheit, die Vaskulitis, die venöse Insuffizienz (z.B. Stauung bei insuffizientem Venenklappensystem oder Entnahme von Venen nach Bypass OP oder Venenstripping bei Varikosis) und die Mikroangiopathien z.B. bei Diabetes mellitus. Neben der Durchblutungsstörung selbst ist auch die verminderte Immunfunktion wegen unzureichenden Zuflusses von Entzündungszellen und verminderter Lymphzirkulation pathogenetisch beteiligt. Die Ulkusbildung tritt vorwiegend an den unteren Extremitäten auf. Diese Ulzera werden zunächst mit Staph. epidermidis und fakultativen Anaerobiern besiedelt. Im weiteren erfolgt die oben beschriebene durch gestörte Barrierefunktion fortschreitende Superinfektion mit pathogenen Keimen, woraufhin dann auch eine systemische Entzündungsbeteiligung mit fortschreitender Nekrotisierung folgen kann.

1.3. Betroffene Population und Management

Alte und multimorbide Menschen leiden in einem hohen und eventuell zunehmenden Ausmaß unter z.T. chronifizierten Haut- und Weichteilinfektionen. Die Haut wird dünn und trocken, der normale Blutfluss wird geringer das Verletzungsrisiko steigt und die Fähigkeit des Körpers zu umgehender Heilung nimmt ab – dazu tragen zusätzlich noch

Fehlernährung und Übergewicht bei und die zellvermittelte Immunantwort lässt in ihrer Effizienz nach.⁵⁰ Bagatellverletzungen können zu fulminanten Krankheitsverläufen mit lebensbedrohlichen septischen Krankheitsbildern führen, die unweigerlich zum Verlust und zur Amputation von Gliedmaßen bis hin zu ganzen Gliedmaßen führen. Besonderes Augenmerk sollte auf Patienten gerichtet werden, deren körpereigene Abwehrmechanismen durch systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronischer Alkoholismus, Malignome, chronische Niereninsuffizienz und immunsuppressive Behandlung stark eingeschränkt sind. Haut- und Weichteilinfektionen sind also, sofern sie nicht ausschließlich oberflächlich vorhanden sind, klinische Notfälle, die eine rasche Diagnostik und Einleitung der Therapie erfordern, wobei man noch in Unkenntnis der infizierenden Erregers empirisch eine antibiotische Therapie beginnt. Diese kalkulierte Therapie versucht in der Regel, die Gram - negativen Enterobakterien, Anaerobier, Staphylokokken und Streptokokken abzudecken, bis das Empfindlichkeitsspektrum der Keime zur Verfügung steht. Dabei ist auch zu bedenken, dass bei vorwiegend alten Patienten die Absorption, Verteilung, Verstoffwechslung, und Ausscheidung von Pharmaka wegen oben genannter Gründe sowie Compliance je nach sozialem Umfeld nachhaltig beeinträchtigt sind. Topische Antibiotika (wie Muciprocin) sind umstritten und sollten nur bei oberflächlichen Infektionen zur Anwendung kommen und mit Vorsicht nicht zu lange angewendet werden, um das Aufkommen neuer Resistenzen zu verhindern. Bei tiefgehender Infektion mit fortschreitender Nekrotisierung sollte alles beteiligte Gewebe chirurgisch abgetragen und saniert werden, was unter Umständen mehrmals stattfinden muss. In der nachfolgenden Zeit ist eine zuverlässige Wundreinigung in verschiedenen Stadien der Heilung (Reinigung, Entfernung der Exsudate, Granulation, Vaskularisierung, Epithelialisierung) mit häufigen angepassten Verbandwechseln absolut notwendig.^{50,59,82} Ein neuer Ansatz für Wundheilungsprovokation ist das Ansetzen von Fliegenlarven der Gattung *Phaenicia sericata*, die totes Gewebe abräumen und mitsamt der Wundbakterien verdauen und noch die Granulation fördern sollen.⁶²

1.4. Bisherige Therapieregime

Die Therapie von tiefen Haut und Weichteilinfektionen unterliegt keinen strengen Richtlinien und ist je nach Einrichtung und dem jeweiligen Resistenzmuster der großen Vielfalt der Keime unterschiedlich.

Immer noch viel verwendet werden Penicilline oder allgemein Betalaktam -Antibiotika gegen empfindliche Streptokokken – oft Gruppe A - bei unkomplizierten Haut- und Weichteilinfektionen (Erysipel, Zellulitis) ¹⁹, bei Penicillin- Unverträglichkeit kommen ein Cephalosporin der 1. oder 2. Generation, Makrolide oder Chinolone in Frage.

Mischinfektionen (Gram - positive + Enterokokken +Enterobakterien) lassen sich mit Cephalosporinen z. T. wirksam behandeln. Bei tiefgehender nekrotisierender Faszitis ist neben chirurgischer Abtragung hochdosiertes Penicillin mit Clindamycin möglich.⁵⁰

Bei β - Laktamase - produzierenden resistenten Stämmen mit zusätzlichem Betalaktamasehemmer (Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam) zu therapieren hat sich auch bei komplizierteren Infektionen bewährt^{18,83} - folgende Regime wurden als gleichwertige Alternativen getestet und sind bei diabetischen Fußinfektionen zu empfehlen: Ampicillin + Sulbactam, Amoxicillin +Clavulansäure, Ticarcillin + Clavulansäure⁴⁰-Wirksamkeiten zwischen 88 –94% klinischer Erfolg.^{2,15,17,39,51,56,91}

Die Kombination von Amoxicillin + Clavulansäure, die als Vergleichssubstanz gewählt wurde, ist über die Jahre gegen Ofloxacin, Fleroxacin, Ticarcillin + Clavulansäure als gleichwertig und wirksam konstatiert worden mit Erfolgsraten von 76- 96%, sowie auch Piperazillin + Tazobactam.^{16,29,54,71,77,85,93-95}

Die Resistenzsituation bei tiefen Haut – und Weichteilinfektionen ist sehr ernst zu nehmen, denn so viele der Infektionen sind durch Staph. aureus hervorgerufen, der in 22% der über Europa getesteten Isolate als Methicillin- resistent bestätigt wurde ⁴⁴. Die Glykopeptide Vancomycin und Teicoplanin kommen – häufig in Kombination mit einem anderen Antibiotikum je nach Resistenzlage des Keimes - als Standard bei MRSA zum Einsatz⁷⁶ – Neue Antibiotika wie Oxazolidinone (Linezolid) werden für Vancomycin-resistente Enterokokken und andere multiresistente Keime angewendet.³³

Die Fluorchinolone mit erweitertem Wirkspektrum gegen Gram -positive Keime wurden zunehmend in die Therapie der Haut- und Weichteilinfektionen eingeführt und haben sich mit hohen Effizienzen bestätigt, sowohl bei einfachen als auch bei komplizierten Infektionen.^{46 5,43,55,64,65,74}

Studien haben sie als sehr effektiv gegen Gram- positive Kokken, Gram- negative Stäbchen und Anaerobier als Fortschritt gegenüber alten Substanzen zumindest auf die gleiche Ebene mit den Betalaktamantibiotika gestellt.⁹

Zwei Studien mit Ciprofloxacin gegen Ceftazidim bei schweren Infektionen ergaben ähnliche klinische Erfolgsraten von 86- 92% in beiden Gruppen.^{34,55} Fleroxacin ist ebenfalls in mehreren Studien gegen Amoxicillin + Clavulansäure als gleichwertig und gut toleriert bewertet worden.^{71,85,94} Levofloxacin als Gruppe 3 Fluorchinolon hat sich gegenüber Ofloxacin in höherer Wirksamkeit gegen Strep. pneumoniae und atypische Pneumonieerreger durchgesetzt. Sparfloxacin stand auf der gleichen Stufe mit Ciprofloxacin, bis einige der Gruppe 4 Fluorchinolone⁴⁵ wegen Toxizität (erhöhte Photosensibilität, Lebertoxizität, QT- Verlängerungen) wieder vom Markt genommen wurden.⁷⁴

So bleiben die beiden Fluorchinolone der Gruppe 4 Moxifloxacin und Gatifloxacin weiter für die Therapie zu Verfügung. Für Moxifloxacin oral wurde in Zulassungsstudien die Wirksamkeit bei unkomplizierten Haut- und Weichteilinfektionen gezeigt. Zur Behandlung von unkomplizierten Haut- und Weichteilinfektionen bei oraler Einnahme zeigt Moxifloxacin 84 % klinische Heilung.⁶⁰

Am Beispiel der ambulant erworbenen Pneumonie wurde für Moxifloxacin gegenüber Amoxicillin + Clavulansäure (z.T. in Kombination mit Clarithromycin) eine signifikant bessere klinische Erfolgsrate (93,4% gegen 85,4%) gezeigt.³⁰

1.5. Fragestellung und Zielsetzung

1.5.1. Testsubstanz Moxifloxacin

Das erste Fluorchinolon Norfloxacin wurde 1962 entwickelt aus der Nalidixinsäure beschränkt auf den Gebrauch im Urogenitaltrakt. Dem folgten Ciprofloxacin in den 1980er Jahren mit einem wesentlich breiteren Spektrum, aber Lücken im Bereich der

respiratorischen Infektionen, dann Levofloxacin als 3. Gruppe in Gebrauch⁷⁴ und schließlich die vierte Gruppe von Fluorchinolonen:

Moxifloxacin Hydrochlorid (BAY 12-8039), 8-methoxy-1-cyclopropyl-7-(S,S)-2,8-diazabicyclo-(4.3.0)-non-8-yl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-Quinolin-Carboxyl-Säure-Hydrochlorid (C₂₁H₂₄FN₃O₄HCL) ist ein neues von Bayer entwickeltes 8-Methoxyfluorchinolon aus der Gruppe 4 der Fluorchinolone (mit Clina-, Grep-, Spar-, Trovafloxacin, die wegen Toxizität nicht weiter entwickelt und vom Markt genommen wurden).

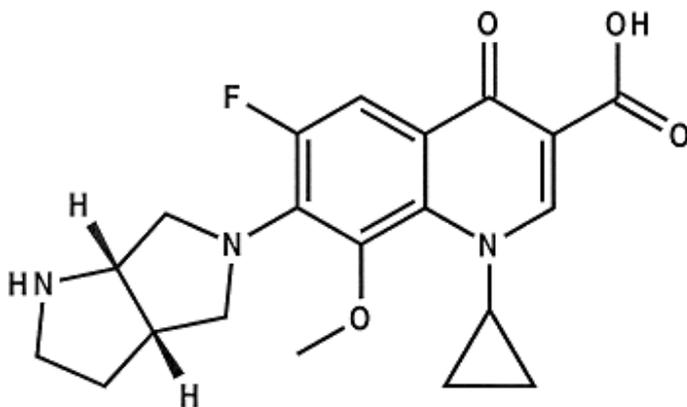


Abbildung 1: Strukturformel Moxifloxacin

Aus seiner Molekularstruktur ist ersichtlich, dass Moxifloxacin im Vergleich zum üblichen Chinolon/ Naphtyridon Ringsystem einige entscheidende Substituentengruppen hinzugewonnen hat, die seine pharmakokinetischen und – dynamischen Eigenschaften nachhaltig verändern.⁶⁸ So hat der große C 8 -Substituent bei Moxifloxacin und Gatifloxacin nachweislich Vorteile hinsichtlich der in vivo Wirksamkeit und Verträglichkeit, denn neben der Besserung der wasserlöslichen Eigenschaften, verbessert diese zusätzliche Gruppe die Aktivität gegen Anaerobier ohne dabei ein phototoxisches Potential aufzuweisen. Sogar eine höhere Aktivität gegen DNA gyraseresistente Stämme wurde nachgewiesen, folglich eine geringere Resistenzentwicklung. So treten bei C8 substituierten Substanzen keine

Wechselwirkungen mit Theophyllin auf, die sich bei nicht substituierten Substanzen (Cipro-, Grepafloxacin) finden.^{89,98}

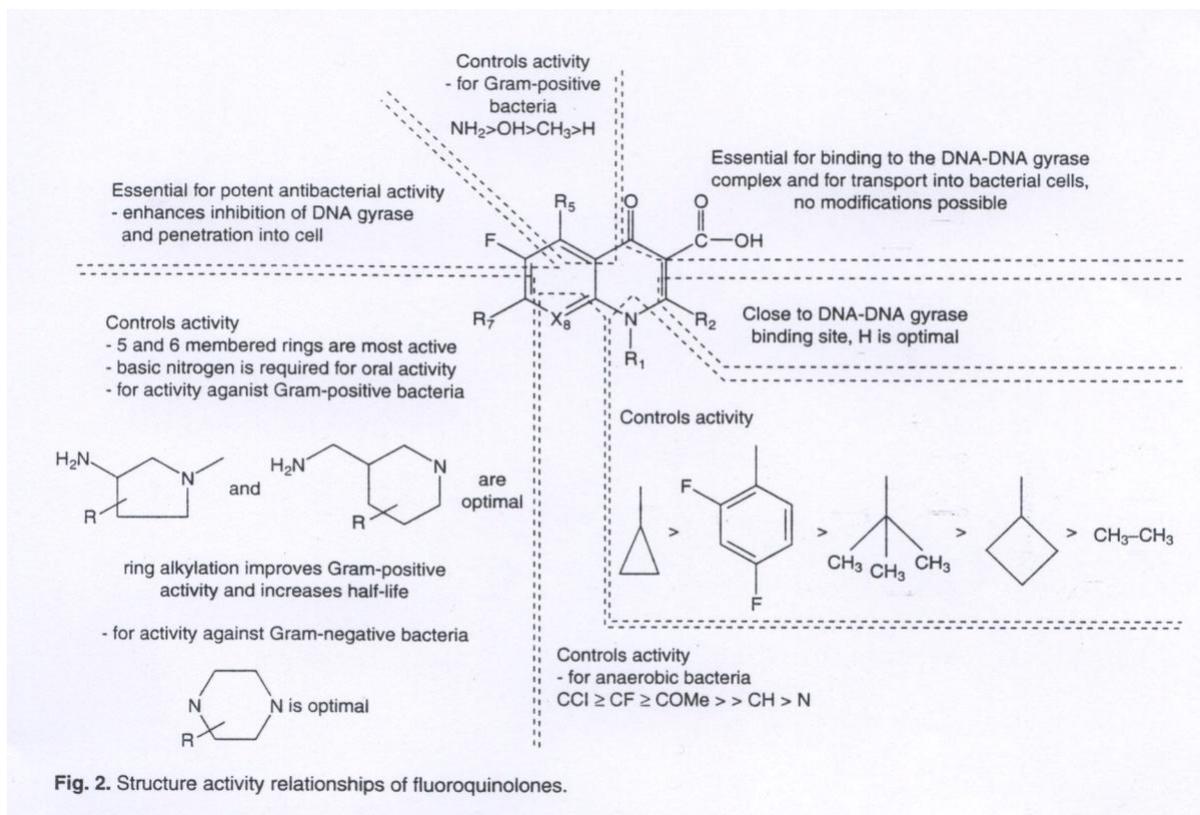


Abbildung 2: Wirksamkeitsprofil der Fluorchinolone⁹⁸

Moxifloxacin wird aus dem Gastrointestinaltrakt vollständig aufgenommen, erfährt keine Verzögerung oder unvollständige Aufnahme im Zusammenhang mit Milchprodukten, Ranitidin, Maalox 70, Eryfer und nur geringe Aufnahmeverzögerung nach hochkalorischer fettreicher Mahlzeit oder Aufnahme multivalenter Kationen (AL 3+, Fe 2+, Mg 2+, außer Calcium!).⁸⁸ Da es nicht präsystemischer Biotransformation unterliegt, liegt die orale Bioverfügbarkeit bei ungefähr 91%, die auch schnell nach Einnahme erreicht werden.⁸⁹ Moxifloxacin liegt zu nur ca. 42 % proteingebunden vor, penetriert vornehmlich in entzündete Regionen, wo es in Phagozyten/ Alveolarmakrophagen akkumuliert. Es weist in Nasensinus, -schleimhaut sogar höhere Konzentrationen auf, als zuvor im Plasma gefunden wurden,^{35,61} gleiche Konzentrationen wie im venösen Plasma in Speichel und Kapillarplasma und auch nachgewiesenen gute Penetration in den Liquor, vor allem bei entzündlichen

Geschehen.⁸¹ Eine hohe intrinsische Aktivität wurde gemäß der konzentrationsabhängigen Bakterizidie vor allem gegenüber Gram - positiven Organismen im Unterschied zu den anderen Fluorchinolonen festgestellt.²² Fluorchinolone allgemein zeigen einen prolongierten postantibiotischen Effekt bei Gram- negativen Keimen und eine erhöhte Sensibilität der Bakterien gegenüber Leukozytenphagozytosemechanismen.⁹⁸ Nach mehrfacher Gabe wuchsen die Gewebekonzentrationen zu stabilen Gipfelkonzentrationen an (0,9mg/l bei 100 mg täglich bis zu 5,7mg/l bei 600mg täglich), nach empfohlener therapeutischer Dosis von 400mg /d wurden nach 1,5 h eine durchschnittliche C max = 2,5 mg/l erreicht, AUC 26,9 mg /lh (orale Gabe) C max = 3,62 mg/ l und AUC = 34,6 mg /lh (intravenös), nach 10-tägiger oraler Therapie bei gesunden Probanden c max = 4,25 mg /l mit einer Akkumulationsrate von 1,59 am Tag 10.⁸⁶ Da es innerhalb von 14 – 15 Stunden Halbwertszeit metabolisiert wird⁸⁷, scheint eine einmal tägliche Gabe ein gutes Ergebnis zu liefern. Die Anhäufung in Geweben betrug zwischen 87% und 111% nach Maximaldosistestungen (wiederholt 600 mg/d), also linear pharmakokinetisches Verhalten. Es konnten keine klinisch bedeutsamen Medikamenteninteraktionen mit Digoxin, Theophyllin, Warfarin, Glyburide oder oralen Kontrazeptiva festgestellt werden und das Cytochrom P- 450 System bleibt von der Substanz unbeeinflusst. Probenecid beeinträchtigt nicht die renale Ausscheidung.⁸⁸

An gesunden Probanden wurde die Behandlung generell gut toleriert. Milde gastrointestinale Symptome könnten medikamentenbedingt auftreten. Auch wurde eine leichte temporäre Transaminasenerhöhung während der Behandlung bei einzelnen Probanden festgestellt. Körperliche Untersuchungen, Vitalfunktionen, EKG zeigten keine Veränderungen, keine Phototoxizität, Kardio- und Hepatotoxizität wie bei vorherigen Chinolonen⁴⁵, wobei immer noch über die Inzidenz von QTc- Verlängerungen vor allem bei Risikopatienten debattiert wird, die durch Beeinflussung der delayed-rectifier Kalium Kanäle am Myokard stattfinden soll.^{27,97}

Nach Eindringen der Substanz in die Bakterienzelle wirkt Moxifloxacin (wie auch die übrigen Fluorchinolone) über die Hemmung der Topoisomerase II, DNA Gyrase, und DNA Topoisomerase IV, die für die für Chromosomenfunktion und Bakterienreplikation essentiell vital sind. Moxifloxacin greift jedoch zuerst die Gyrase Untereinheit A an, während z. B. Ciprofloxacin die Topoisomerase IV in Angriff nimmt, die durch

Enzymstrukturänderung schon Resistenzen ausgebildet hat (*Strep. pneumoniae*). Außerdem scheint Moxifloxacin dank seinem größten Substituenten (der heute vorhandenen Fluorchinolone) in Position C8 dem aktiven Efflux, mithilfe dessen sich die Zelle anderer Substanzen (auch Antibiotika) entledigen kann, eine wirksame Barriere gegenüberzusetzen.⁶⁸

Die antimikrobielle Aktivität von Moxifloxacin ist in diversen Studien mit Parallelvergleichen zu anderen Fluorchinolonen mit ähnlichem Wirkspektrum und anderen in diesem Bereich verwendeten Antibiotika getestet worden. Moxifloxacin bewies mit Trovafloxacin gegenüber Spar-, Cipro-, Levo- und Lomefloxacin eine deutlich überragende Wirksamkeit gegen Gram- positive Bakterien.⁴¹ Hervorzuheben sind hier die Pneumokokken – sowohl penicillin -empfindliche als auch -resistente Stämme-, wo Moxifloxacin mit einer MIC 90 von 0,13 mg/l vor Trova (0,25mg/l), Grep (0,25mg/l), Gati (0,50mg/l), Spar(0,50mg/l), Levo (1.0mg/l) und Ciprofloxacin (2,0mg/l) dominierte und auch pharmakokinetisch- und dynamisch den übrigen vorzuziehen ist.⁷⁸

Hohe Aktivitäten wurden weitergehend auch bei *Strep. mitis*, *sanguis*, *bovis*, *anginosus* und Gram- positiven Stäbchen wie *C. jejuni*, *N. asteroides*, *C. difficile* festgestellt.

Kreuzresistenzen wurden bei chinolonresistenten *Staph. aureus* und *Staph. epidermidis* gefunden, wobei immer noch 75% der Stämme moxifloxacinempfindlich waren.

Ciprofloxacinresistente Enterokokken waren zu 50% moxifloxacinempfindlich.⁴¹

In klinischen Studien wird die Wirksamkeit für Moxifloxacin gegen zumeist *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* mit 96 % klinischen Erfolgsraten und 96% in Erradikation der Keime eingestuft. Die Fragestellung war nach Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie(CAP 5 Studien), akuten Ausbrüchen chronischer Bronchitiden(AECB 4 Studien), akute Sinusitiden (4 Studien) und unkomplizierter Haut- und Weichteilinfektionen.^{30,48,60,67,72,92}

Mit seinen Vergleichssubstanzen wurde es zumindest als gleichwertig^{60,67,72} bei der Therapie ambulant erworbener Pneumonien gegen Amoxicillin/Clavulansäure plus/minus Clarithromycin sogar als statistisch signifikant besser eingestuft ($\Delta 8,05\%$ in Klinischer Wirksamkeit).³⁰

Table XIII. Results from clinical trials of respiratory tract infections involving moxifloxacin

Reference	Design	No.	Regimen	Duration (days)	Results
Acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB)					
Chodosh et al. ^[343]	p, r, db, pl, c	926 (855) ^a	M: 400mg oral every day	5	M 5 day: 274/288 (95%) success ^b 242/270 (90%) overall response ^c
			M: 400mg oral every day	10	M 10 day: 266/281 (95%) success ^b 250/273 (92%) overall response ^c
			Clar: 500mg oral bid	10	Clar: 268/286 (94%) success ^b 232/263 (88%) overall response ^c
Wilson et al. ^[344]	p, r, db, mn, c	745 (649)	M: 400mg oral every day	5	M: 287/322 (89%) cure ^d (follow-up: 256/287 (89%) cont'd cure ^e)
			Clar: 500mg oral bid	7	Clar: 289/327 (88%) cure ^d [95% CI (-3.9,5.8)] {follow-up: 257/289 (89%) cont'd cure ^e [95% CI (-3.9,5.4)]}
Acute sinusitis					
Baz et al. ^[345]	p, r, db, mc, c	590 (513)	M: 400mg oral every day	10	M: 223/253 (88%) resolution ^f
			T: 200mg oral every day	10	T: 232/260 (89%) resolution ^f [95% CI (-6.5,3.9)]
Burke et al. ^[346] (abstr)	p, db, mc, c	542 (457)	M: 400mg oral every day	10	M: 89.7% success ^g
			CA: 250mg oral bid	10	CA: 89.3% success ^g [95% CI (-5.1,6.2)]
Community-acquired pneumonia (CAP)					
Fogarty et al. ^[347]	p, r, db, mc, c	474 (382)	M: 400mg oral every day	10	M: 184/194 (95%) overall resolution ^h
			Clar: 500mg oral bid	10	Clar: 178/188 (95%) overall resolution ^h [95% CI (-3.7, 5.3)]
Patel et al. ^[348]	p, o, uc, nb, mc	254 (196)	M: 400mg oral every day	10	M: 182/196 (93%) overall resolution ^h [95% CI (88.1, 95.9)]
<p>a Intent-to-treat population. Authors also evaluated an efficacy-valid population (i.e., those with a pretherapy pathogen) of 491 participants - data not included.</p> <p>b Success defined as cure (resolution of signs and symptoms of acute infection) or sufficient improvement such that no additional or alternate antibacterials were required as measured on day +0 to day +6; results from intent-to-treat analysis.</p> <p>c Overall response defined as resolution of signs and symptoms or indeterminate response (no clinical assessment) as measured on day +0 to day +6 with continued resolution at follow-up, measured on day +7 to day +17.</p> <p>d Cure defined as resolution of signs and symptoms of infection, with no need for further antibacterials as measured on day +7.</p> <p>e Continued cure as measured on day +21 to day +28 of patients cured at day +7.</p> <p>f Resolution defined as absence or improvement of all signs and symptoms related to the infection with no need for further antibacterials as measured on day +7 to day +21.</p> <p>g As measured on day +7 to day +21.</p> <p>h Overall resolution defined as disappearance or sufficient improvement in signs and symptoms that no additional/alternative antibacterials were required as measured at day +0 to day +6 and at day +14 to day +35.</p> <p>bid = twice daily; c = comparative; CA = cefuroxime axetil; CI = confidence interval; Clar = clarithromycin; db = double-blind; duration = length of treatment; M = moxifloxacin; mc = multicentre; mn = multinational; nb = nonblind; No. = number of patients (number of patients with complete data at the end of treatment or at follow-up if there was no evaluation at the end of treatment); p = prospective; pl = parallel; r = randomised; T = trovafloxacin; uc = uncontrolled.</p>					

Tabelle 1: Klinische Studien : Moxifloxacin bei respiratorischen Infekten ⁹⁸

Neueste publizierte Daten zu Moxifloxacin befassten sich mit der Gewebepenetration in Pankreasgewebe bei akuter Pankreatitis mit sehr gutem Ergebnis (2-3-fache Plasmakonzentration) und Eignung zur Therapie und Prophylaxe lokaler bakterieller Komplikationen bei akuter Pankreatitis.⁹⁶ Behandlung experimenteller schwerer systemischer Mischinfektionen induziert bei Mäusen mit *B. fragilis* und *E. coli* zeigte

äquivalent gute Therapieergebnisse bei Moxifloxacin und Imipenem/ Cilastatin.⁸⁰ Bei der in vitro Wirksamkeit gegen tuberkulöse und nicht tuberkulöse Mykobakterien und in vivo bei der Behandlung von offener Tuberkulose und abszedierenden Lungenerkrankungen zeigte Moxifloxacin ebenfalls gute Ergebnisse und eine eindeutige Optimierung der Therapiestandards.^{23,31,66} Im weiteren wurde die Pränataltoxizität von Moxifloxacin gegen Clinafloxacin bei Rattenembryonen getestet, wobei in therapielevanten Konzentrationen keine, bei höheren Konzentrationen bei Clinafloxacin ein deutlich höheres toxisches Potential gezeigt werden konnte.³² Zwei weitere Studien beschäftigten sich mit dem Verdacht auf Chondrotoxizität von Fluorchinolonen. Es fanden sich Apoptosen und andere Veränderungen in den Tendozyten vor allem bei Ofloxacin sogar mit synergistischem Effekt bei Magnesiummangel bei therapielevanten Konzentrationen. Garenoxacin und Ciprofloxacin scheinen also pädiatrisch therapeutisch sicherer zu sein.^{47,58,84}

1.5.2. Fragestellung

Es stellt sich nun die Frage, inwieweit Moxifloxacin seine Fähigkeit unbeeinflusst durch andere Pharmakotherapeutika in entzündete Gewebe zu penetrieren, mit niedrigen MIC 90 bakterizides Milieu aufrechtzuerhalten, sein beschriebenes Keimspektrum abzudecken, auf angenehme Art und Weise für den Patienten (ohne Neben-/Wechselwirkungen) bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen verwirklichen kann.

1.5.3. Zielsetzung

Mit dieser Studie wurde beabsichtigt, die **klinische Wirksamkeit von Moxifloxacin 400 mg (zunächst i.v., gefolgt von p.o.)** einmal täglich mit derjenigen von **Amoxicillin /Clavulansäure 1g i.v./ 625 mg p.o.** dreimal täglich zu vergleichen zur Behandlung von **komplizierten Haut – und Weichteilinfektionen** während einer Behandlungszeit von mindestens 7 bis maximal 21 Tagen und mit einer Nachkontrolle nach Abschluss der Behandlung.

Außerdem ist Gegenstand der Untersuchung,

- das **mikrobiologische Behandlungsergebnis** der beiden Therapien zu evaluieren und zu vergleichen,
- die **Sicherheit und Verträglichkeit** anhand klinischer und labortechnischer Auffälligkeiten an den Patienten zu bewerten,
- die Entstehung zusätzlicher **nosokomialer Infektionen** sowie den Verlauf **septischer** Krankheitsbilder zu beobachten,
- die **Hospitalisierungsdauer** und die **zusätzlich** notwendig gewordenen **diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen** zu vergleichen
- die **Compliance** der Patienten hinsichtlich der unterschiedlichen Verabreichung zu erfragen und erfassen

2 Studienaufbau,

Studienpopulation und Methoden

2.1. Allgemeiner Studienaufbau

Die Studie ist ausgelegt als eine prospektive, randomisierte, nicht geblindete, zwei parallele Gruppen vergleichende Studie der klinischen Prüfungsphase 3. Sie testet die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Moxifloxacin 400 mg einmal täglich (i.v. oder p.o.) gegen Amoxicillin /Clavulansäure 1g i.v. - nach Umstellung 625 mg p.o. dreimal täglich für die Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen im Zeitraum von 21 Tagen.

Sie gliedert sich auf in eine

- Phase der Patientenauswahl und Randomisierung, eine
- Behandlungsphase von mindestens 7 bis maximal 21 Tagen und eine
- Nachkontrollphase 14 – 28 Tage nach letzter Medikamentengabe

2.2. Auswahl der Studienpopulation

Der Patient wird zunächst zu einer gründlichen Krankheitsanamnese bezüglich des aktuellen Leidens und bestehender Vorerkrankungen befragt und einer gesamtkörperlichen Untersuchung (Vitalparameter! –Temperatur, Puls, Blutdruck, Atemfrequenz) unterzogen mit erstem genauem Augenmerk und Beschreibung der fokalen Läsion.

Der Patient wird chirurgisch evaluiert hinsichtlich der Dringlichkeit chirurgische Sanierung vorzunehmen.

Bestehende Medikationen und Vorerkrankungen müssen sorgfältig berücksichtigt und dokumentiert werden. Eine Hämatologie (Differentialblutbild), Serumchemie (Na, K, Cl, Eiweiß, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, ASAT, ALAT, γ -GT, Bilirubin ges., CK, LDH, AP, Glucose), Gerinnung (TPZ, PTT) mit besonderer Berücksichtigung der Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP) und arterielle Blutgase - azidotisches Milieu ? – auf bakterielle Sepsis hinweisend? - werden bestimmt, 2 Blutkulturen – Bakteriämie ?

= systemische Beteiligung und folgender septischer Prozess ? -abgenommen und eine Urinanalyse – Infektion der ableitenden Harnwege vorhanden, Verdacht auf Urosepsis? -(+ Schwangerschaftstest bei weiblichen Probanden) vorgenommen.

Auswahlkriterien bei der Studienpopulation:

- Akute Infektion (< 21 Tage)
- Komplizierte Haut- und Weichteildefekte

EINSCHLUßDIAGNOSEN	ERWARTETES ERREGERSPEKTRUM ^{6,29}
Diabetischer Fuß	S. aureus, Strep. spp. Enterococc. sp., coag. neg Staph., Enterobacteriaceae, Peptococci, Peptostreptococci, Prevotella spp., B. fragilis, Bacteroides spp., P. aeruginosa
Gangrän (gangränöse Zellulitis)	Strept. spp., Clostridium spp., Peptostreptococcus spp., Proteus spp.
Nekrotisierende Fasziiitis	S. pyogenes, S. aureus, Enterobacteriaceae, Anaerobier
Bisswunden, Wundinfektionen und infizierte Bindegewebsstraumata	Pasteurella mulocida, S. aureus, Strep pyogenes, Aeromonas hydrophilia, Vibrio vulnificus, Pseudomonas spp., Clostridium spp., Eysipelothrix rhusiopathia, Moraxella spp., Bacteroides spp., Bartonella spp., Prevotella spp.
Chirurgische Wundinfektionen	S. aureus, coag. neg Staphylokokken, Enterokokken, Strept. spp., Candida albicans, B. fragilis Gruppe, Pseudomonas
Pyomyositis	S. aureus, Streptokokken
Erysipel(komplizierte Verläufe)	S. pyogenes, BCG- Streptokokken, S. aureus
Abszesse	S. aureus

Infizierte ischämische Ulzera, Dekubitusulzera	S. epidermidis, fakultativ anaerobe Keime, + s. o. (diab, Fuß)
Furunkel, Karbunkel	S. aureus

Tabelle 2: Einschlußdiagnosen und erwartetes Erregerspektrum

Ein – und Ausschlusskriterien müssen geprüft werden :

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Männlich, Weiblich > = 18 Jahre	Schwangerschaft, Stillzeit
Akute Infektion < 21 Tage alt	Lebenserwartung < 2 Monate
Fieber > 38° oder Leukozyten >10000 (Neutrophile > 80%) oder Tachykardie > 90 oder AF >20 oder CRP erhöht	Leberzirrhose Child - C Dialysepflichtige Niereninsuffizienz Chronisch immunsuppressive Therapie Septischer Schock + MOV Neutropenie bei Malignom /Chemotherapie
2 der folgenden Kriterien: lokaler Schmerz, Hypästhesien, Schwellung, Sekretion, Gasansammlung, Hautverfärbung (rot- blau, blau- grau) Nekrotische Areale, hämorrhagische Blasen	AIDS (CD4 < 200), HAART QT – Verlängerung bekannt Bekannte Allergie gegen Fluorchinolone, β- Laktame Tendinopathie nach Fluorchinolonen
Systemische Antibiotikatherapie notwendig	Verbrennung, Ekzem, atopische Dermatitis, Infektion auf prothetischen Materialien
Einwilligung des Patienten	Patienten aus anderen Studien
	> 18% Hautbeteiligung
	Osteomyelitis
	Andere Antibiotikakombination notwendig (Einschluß möglich, wenn andere Therapie 24 h zuvor abgeschlossen wurde)

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Der Patient wird über das Vorgehen mündlich und schriftlich in Kenntnis gesetzt und seine Aufnahme in die Studie wird durch seine Unterschrift bestätigt.

2.3. Behandlungsphase

TAG 1

Nach Zuweisung zu einer der zwei Behandlungsgruppen wird mit der i.v. –
Verabreichung von

- Moxifloxacin 400mg einmal täglich über 1-2h per infusionem oder
- Amoxicillin/ Clavulansäure 1g dreimal täglich per infusionem begonnen.

Der Patient wird nach Notwendigkeit möglichst früh einer chirurgischen Ausräumung und Wundsanierung zugeführt.

Schema: Klinischer Beurteilungsbogen zur Läsion

An Tagen: 1, 2/3, X, 10, 21 der Behandlung wird der Zustand der Läsion anhand folgender Parameter klinisch beurteilt und z. T. digitalfotographisch dokumentiert.

Lokalbefund der Läsion	0(keine)	1(gering)	2(mäßig)	3(viel)
Lokaler Schmerz				
An-/ Hypästhesien				
<u>Ödem</u> (ungefähre Größe: cm x cm)				
<u>Erythem</u> (ungefähre Größe: cm x cm)				
<u>Sekretion:</u> (bitte einkreisen u evtl. Separat beurteilen) Serös Wässrig Purulent				
<u>Nekrose</u> (Ungefähre Größe: cm x cm)				
Fauliger Geruch				
<u>Hautverfärbungen:</u> Rot- blau Blau- grau				
Hämorrhagische Blasen				
Gasansammlung/ Crepitatio				

Tabelle 4: Lokalbefundbeurteilung der Läsion

TAG 2

- i.v. Gabe
- Klinische Beurteilung

TAG 3

- i.v. Gabe
- Klinische Beurteilung

TAG 4

- Klinische Beurteilung Therapieansprechen ?
gut schlecht indifferent

!! Ist eine Therapieumstellung auf orale Medikation möglich?

JA - Umstellung des Patienten auf

- Moxifloxacin 400 mg einmal täglich per os
- Amoxicillin / Clavulansäure 625 mg dreimal täglich per os

NEIN – Weiterführung der i.v. Behandlung bis nach ärztlicher Entscheidung auf orale Medikation umgestellt werden kann. Die i.v. - Behandlung kann, wenn notwendig, bis Tag 21 durchgeführt werden.

- Bakteriologie: Abstrich und evtl. 2 Blutkulturen, wenn sich Krankheitsbild verschlechtert hat
- BGA (Ausschluss Sepsis)
- Evtl. Labor (Entzündungsparameter rückläufig?), Urin
- Sind adjuvante Therapien notwendig gewesen?

TAG 8 –12

der i.v. /p.o. Antibiotikatherapie

- Klinische Beurteilung
- Evtl. Labor, Urin

TAG 15-17

der i.v. /p.o.- Antibiotikatherapie

- Klinische Beurteilung
- Evtl. Labor, Urin

TAG 7- 21

der i.v. / p.o.- Antibiotikatherapie

Erfolgreiche Beendigung der Therapie oder frühzeitiges Abbrechen wegen Auftreten eines Severe Adverse Events (SAE)

- Klinische Beurteilung Therapieansprechen
gut schlecht indifferent
- Labor, Urin

- Bakteriologie: Abstrich, 2 Blutkulturen
- Adjuvante Therapien oder Medikation ?

Während der gesamten Behandlungszeit werden folgende Parameter berücksichtigt und dokumentiert:

- Compliance des Patienten
- Zusätzlich notwendige diagnostische und therapeutische Anwendungen
- Hospitalisierungsdauer und Grund zu eventuell verlängerter Hospitalisierung
- Nosokomiale zusätzlich erworbene Infektionen
- Begleitmedikationen und akkurate Änderungen
- Auftretende potentielle Nebenwirkungen und Severe Adverse Events – eventueller vorzeitiger Studienabbruch

2.4. Nachkontrollphase

TAG 21- 49

- nach Abschluss der Behandlung
- Klinische Beurteilung Therapieansprechen

gut	schlecht	indifferent
-----	----------	-------------
- Labor, Urin
- Bei Rückfall: Abstrich und 2 Blutkulturen
- Diagnostische und therapeutische Maßnahmen in der Zwischenzeit

Der Patient stellt sich nochmals vor, wobei hier wie in der Eingangsuntersuchung eine komplette körperliche Untersuchung stattfindet mit Fokus auf die ehemalige Haut- und Weichteilinfektion (derzeitige Ausbreitung?, hat sich die Wunde völlig geschlossen?, Heilungsprozesse abgeschlossen oder noch im Prozess ?), sind noch Zeichen systemischer Entzündung vorhanden? - und eine Abschlussbeurteilung erstellt wird.

2.5. Parameter zur statistischen Auswertung

Beurteilung an folgendem Tagen:

Tag 0 (vor Therapiebeginn)

Tag 3 (evtl. Umstellungstag auf oral)

Tag Woche 1

Tag Woche 2 (evtl. letzter Behandlungstag)

Tag Nachkontrolle (>2 Wochen nach Behandlungsabschluß)

Parameter 1: CRP

Parameter 2: Leukozyten

Parameter 3: Klinische Beurteilung

2.5.1. Punkteschema zur klinischen Beurteilung

Klinischer Parameter	Punkte	Range (min- max)
Erythem	0, 1, 2, 3	0- 3
Ödem	0, 1, 2, 3	0- 3
Lokaler Schmerz	0, 1, 2, 3	0- 3
Purulentes Exsudat	0 (nein), 1(ja)	0- 1
Granulation – Wundschluß – Nekrose(Vergrößerung und Fortschreiten)	-3, -2, -1, 0, 1, 2, 3	-3 - +3

Maximal erreichbare Punktzahl : 13 pro Beurteilungstag

Tabelle 5: Punktesystem zur klinischen Beurteilung

Festlegung der klinischen Ergebnisse am Tag 7:

Heilung ≤ 2 klinische Punkte anhand obigem Schema

Versagen ≥ 5 klinische Punkte

2.5.2. Statistische Methoden

Das vorrangige Ziel dieser Studie ist die Äquivalenz bezüglich der klinischen Erfolgsraten der Behandlungsregime Moxifloxacin 400mg i.v. / p.o. gegen Amoxiclav 1 g i.v. /625 mg p.o. nachzuweisen, wobei aufgrund der geringen Patientenzahl klinische Beobachtungen bezüglich des Therapieerfolges anhand deskriptiver Statistik

gegenübergestellt und ausgewertet werden. Da die Patientenzahl gering ist, wird die Testung auf Äquivalenz anhand eines T-Testes mit zweiseitigen 95 % Konfidenzintervall durchgeführt, das sich auf die zu jeweiligem Zeitpunkt monotherapierten Patienten der jeweiligen Gruppe bezieht und auf den veranschlagten klinischen Parametern CRP, Leukozyten und klinisches Erscheinungsbild beruht.

Zur Annahme der Äquivalenz muss in den jeweiligen Konfidenzintervallen die Nullmarke eingeschlossen sein. Zur Anwendung weiterer statistischer Testverfahren muss die Fallzahl ergänzt werden.

Alle übrigen Parameter (bakteriologischer Erfolg, Verlaufsbeobachtungen (SAE, AE, chirurgische Interventionen, Therapiedauer, Krankenhausaufenthalt, zusätzlich notwendige diagnostische und therapeutische Verfahren)) werden anhand deskriptiver Statistik gegenübergestellt und ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1. Grundlegende Charakteristika

Im gesamtem Studienverlauf konnten **20 Patienten** in die Studie aufgenommen werden, welche die in 2.2. aufgelisteten **Ein – und Ausschlusskriterien** erfüllten. Per Randomisierung wurden 11 Patienten der Moxifloxacin und 9 Patienten der Amoxicillin + Clavulansäure - Gruppe zugeteilt. Keiner der Patienten schied frühzeitig aus der Studie aus und die **Compliance** war im klinischen Umfeld in allen Fällen gegeben, bei ambulanter Behandlung wurde sie uns verlässlich zugesichert. In folgender Tabelle sind die grundlegenden **Charakteristika** der Studienpopulation aufgeführt, die kein entscheidendes Ungleichgewicht zwischen den beiden Gruppen zeigen. Bemerkenswert zur Studienpopulation im allgemeinen ist, dass der Großteil der Zielgruppe an Patienten übereinstimmend prädestinierende Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie Risikofaktoren wie Nikotinkonsum und arteriellen Hypertonus aufweist.

<u>Charakteristika</u>	Moxigruppe (n= 11)	Amoxiclavgruppe (n=9)
Alter (Jahre)	61,8	66,9
Männlich / weiblich	M: 7 (63,6%) W: 4 (36,4%)	M: 5 (55,6%) W: 4 (44,4%)
Temperatur	37.0 °C	36,5°C
Vorbestehende Ulzera	5 (45,5%)	3 (33,3%)
Diabetes Mellitus	7 (63,6%)	6 (66,6%)
p AVK	7 (63,6%)	8 (88,8%)
CVI	5 (18,2%)	4 (44,4%)
Nikotinabusus	5 (45,5%)	5 (55,5%)
Arterieller Hypertonus	7 (63,6%)	5 (55,5%)

Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation

Als häufigstes **Krankheitsbild** zeigten sich oft schon vorbestehende akut superinfizierte Ulzera diabetischer (neurogen), arterieller, venöser Genese sowie Mischformen – z.T. Exazerbation als feuchte Gangrän (mit nachfolgend notwendiger Amputation). Desweiteren traten häufig Erysipele auch ohne Hautdefekte oder Keimnachweis auf.

Diagnose	Moxifloxacin (n= 11)	Amoxiclav (n= 9)
Erysipel	6 (54,5%)	3 (33,3%)
Ulcus infiziert (arteriell, venös, gemischt art- ven, diabetisch)	7 (63,6%)	7 (77,7%)
+ Gangrän	3 (27,3%)	0
Phlegmone	2 (18,2%)	1 (11,1%)
Zellulitis (von Folliculitis ausgehend)	1 (9,1%)	0
Abszeß	0	1 (11,1%)
Nekrotisierende Faszitis (post traumatisch)	0	1 (11,1%)

Tabelle 7: Krankheitsbilder

3.2. Erregerspektrum (in Wundabstrichen)

Bei allen Patienten wurde mindestens ein Abstrich vor Therapiebeginn entnommen und bei persistierenden Keimen und therapierefraktärem Verlauf im Verlauf weitere. Dabei zeigte sich folgendes Bild: Dominierender Erreger war erwartungsgemäß *Staphylokokkus aureus* mit unterschiedlichen Resistenzmustern, aber auch der zur natürlichen Hautflora gehörige *Koagulase neg. Staph. sp.* zeigte sich zum Teil resistent. *Pseudomonas aeruginosa* zeigte sich hochresistent gegen Amoxiclav und empfindlich

gegen Moxifloxacin (MIC90 = 0,5mg/l). Ebenfalls häufig zeigten sich Gram - negative Darmkeime – *Enterobacteriaceae*, wobei die meisten eine deutliche Amoxiclavresistenz aufwiesen, wobei Moxifloxacin eine sehr gute Wirksamkeit zeigte. In 5 Fällen (25%) konnte kein Keim nachgewiesen werden. Die abgenommenen Blutkulturen zeigten - bis auf eine *Staph. aureus* positive - ein negatives Ergebnis.

<u>Erreger</u> <u>(R! = resistent)</u>	Moxifloxacin	Amoxiclav
Staphylokokkus aureus	7 (63,6%)	4 (44,4%)
Resistent gegen		
• Penicillin/ Ampicillin	4 (36,6%)	3 (33,3%)
• Pen+ Ampicillin + Cipro	1 (9,1%)	0
• Flucloxacillin+ Ampicillin	1 (9,1%)	0
• MRSA	0	1 (11,1%)
• Moxifloxacin	0	1 (11,1%)
• Keine Resistenz	1 (9,1%)	0
Koagulase negativer Staphylokokkus (z.T. resistent)	5 (45,5%)	2 (22,2%)
β- hämolysierende. Streptokokken der Gruppe	5 (45,5%)	2 (22,2%)
• A (pyogenes)	1	0
• B (agalactiae)	2	2
• C	1	0
• G	1	0
Enterokokken	2 (18,2%)	1 (11,1%)
Corynebacterium sp.	3 (27,3%)	0
Pseudomonas aeruginosa	0	R! 1 (11,1%)
Acinetobacter sp.	2 (18,2%)	R! 0

Enterobacteriaceae	7 (63,6%)	4 (44,4%)
• Klebsiella oxytoca	1	1
• Citrobacter freundii	1	R! 0
• Enterobacter	1	R! 0
cloacae	1	R! 0
• Serratia marrescens	1	R! 1
• Proteus vulgaris	0	1
/mirabilis	2	R! 1
• Morganella morganii		
Hämophilus parainfluenzae	1 (9,1%)	R! 0
Alcaligenes sp.	0	1
Bacteroidaceae	1 (9,1%)	2 (22,2%)
• Bacteroides sp.	1	1
• Prevotella	0	1
Ewingella americana	0	1
Ferm. Gram - neg. Stäbchen	0	R! 1
Candida sp.	0	1
Kein Keimnachweis	3 (27,3%)	2 (22,2%)
Blutkultur positiv Staph. aureus	1 (9,1%)	0

Tabelle 8: Erregerspektrum

3.3. Erregernachweis

Am Tag vor Therapiebeginn waren in 15 Fällen (75%) Keime nachweisbar, die sich bis zum 3. Tag bei der Moxifloxacingruppe bis auf 2 Fälle eradizieren ließen, wobei es in diesen 2 Fällen nach Behandlungsende zu einer Re-Kolonisierung kam. In der Amoxiclavgruppe war bei 3 Fällen bis über die erste Behandlungswoche hinaus ein Keimnachweis möglich, wobei ein Keim bis nach Studienende persistierte.

Bis Tag 3 waren bei 75% der Moxifloxacin- Patienten keine Keime mehr nachweisbar, Amoxiclav 57%, bis in die erste Woche 100% keimfrei gegen bestehende 57% in Folge

bis 86% Keimfreiheit bei Nachkontrolle für Amoxiclav. Bei Nachkontrolle der Moxifloxacingruppe Wiederauftreten von Keimen in 25 %.

<u>Zeitpunkt</u>	Moxifloxacin	Amoxiclav
T 0	8 (100%)	7 (100%)
T 3	2 (25%)	3 (42,9%)
W 1	0	3 (42,9%)
W 2	0	1 (14,2%)
TOC	2 (25%)	1 (14,2%)

Tabelle 9: Erregerpräsenz

3.4. Verlaufsbeobachtungen

Bezüglich der **Verträglichkeit** der Medikation gab es auf beiden Seiten wenig Klagen, es traten vereinzelt gastrointestinale Störungen, grippeähnlich Symptome, Schweißausbrüche und generalisierte Schmerzsyndrome auf, wobei letztere klar andere Korrelate aufwiesen. Insgesamt wurde sowohl Moxifloxacin als auch Amoxiclav gut toleriert.

Es traten ebenfalls keine Blutbild oder Serumlaborveränderungen auf.

<u>Adverse Events</u>	Moxifloxacin	Amoxiclav
• gastrointestinale Störungen	1 (9,1%)	2 (22,2%)
• grippeähnliche Symptome/ Kopfschmerz	1 (9,1%)	1 (11,1%)
• Schweißausbruch	2 (18,2%)	0
• Epididymiditis	0	1 (11,1%)
• Sehstörungen	0	1 (11,1%)
• Analfistel	0	1 (11,1%)
• Schmerzsyndrom	1 (9,1%)	3 (33,3%)
• HOPS	0	1 (11,1%)

Tabelle 10: Aufgetretene Adverse Events

Aufgetretene **Serious Adverse Events** waren eine kardiale Dekompensation mit oligurischem Nierenversagen nach Kontrastmittelangiographie; mehrfach (n=4 (20%)) entwickelte sich im Krankheitsverlauf eine Osteomyelitis, vor allem in der Moxifloxacingruppe, die ein Umstellen der antibiotischen Therapie und chirurgische Verfahren (Amputationen) erforderlich machte. Nosokomiale Infektionen entwickelten sich in 3 Fällen (15 %) vor allem in der Amoxiclavgruppe mit MRSA, Koag.neg. Staph.(in der Moxifloxacingruppe), Enterokokken, Candida.

<u>Serious Adverse Events</u>	Moxifloxacin	Amoxiclav
• Kardiale Dekompensation mit oligurischen ANV	0	1 (11,1%)
• Osteomyelitis	3 (27,3%)	1 (11,1%)
• Nosokomiale Infektionen:	1 (9,1%)	3 (33,3%)
- MRSA	0	1 (11,1%)
- coag. neg. Staph.	1 (9,1%)	0
- Enterokokken	0	1 (11,1%)
- Candida	0	1 (11,1%)

Tabelle 11: Aufgetretene Serious Adverse Events

Eine Chirurgische Intervention wurde in jeder Gruppe in 4 Fällen (40 %) notwendig, wobei in der Moxigruppe 3 Amputationen stattfanden und in der Amoxiclavgruppe mehrfach debridiert und Spalthautdeckung praktiziert wurde.

<u>Chirurgische Intervention</u>	Moxifloxacin	Amoxiclav
Gesamtzahl (in %)	4 (36,4%)	4 (44,4%)
• Debridement	0	1 (4-fach)
• Deckung	1	2
• Amputation + Nachresektion	3	1

Tabelle 12: Chirurgische Intervention

3.5. Therapiedauer

Die gemittelte Therapiedauer nach der „intention to treat“ Analyse (d.h. Gesamtdauer der antibiotischen Behandlung ohne Berücksichtigung des jeweiligen noch zusätzlich hinzugezogenen Antibiotikums) in der Moxifloxacingruppe betrug 17,1 Tage (gegen 32,4 Tage bei Amoxiclav) bei 11 Patienten, von denen 9 ausschließlich mit Moxifloxacin therapiert wurden. In nur 2 Fällen musste nach > 1 wöchiger Therapie auf ein anderes Antibiotikum umgestellt werden. Im Vergleich dazu mussten aus der Amoxiclavgruppe 7 der 9 Patienten innerhalb des Studienablaufes z. T. schon in den ersten Tagen auf ein anderes Antibiotikum umgestellt werden, d.h. nur 2 Patienten wurden durchweg mit Amoxiclav therapiert, die gesamte Therapiedauer mit Amoxiclav ergibt gemittelt 32,4 Tage. Die Patienten mit Moxifloxacin konnten nach nur wenigen Tagen (3-4) i.v. Medikation auf orale Medikation umgestellt werden, während in der Amoxiclavgruppe nach langer initialer Amoxiclav i.v. Therapie (7 Tage) auch noch das zusätzliche Antibiotikum über weitere 7 Tage i.v. verabreicht wurde.

Therapiedauer	Moxifloxacin	Amoxiclav
Tage gesamt	17,1	32,4
<ul style="list-style-type: none"> Intravenös 		
1. nur Testsubstanz (n=)	4,3 (n= 9 (81,8%))	7 (n= 2 (22,2%))
2. Umstellung auf anderes Antibiotikum	3,0 (n= 2 (18,2%))	6,9 (n=7 (77,8%))
<ul style="list-style-type: none"> per os 		
1. nur Testsubstanz	10,7	10,5
2. Umstellung auf anderes Antibiotikum	9	1,7

Tabelle 13: Therapiedauer

Umstellung auf anderes Antibiotikum notwendig im Verlauf der Therapie:

	Moxifloxacin			Amoxiclav		
Gesamtzahl der umgestellten Patienten	3 (27,3%)			7 (77,8%)		
	Patienten	Tag der Umstellung	Dauer der Behandlung	Patienten	Tag der Umstellung	Dauer der Behandlung
Ciprofloxacin	2	9, 17	10	5	4, 5, 3x10	14,8
Cefuroxim	0			2	5, 19	8,5
Ceftriaxon	0			1	8	19
Vancomycin	0			1	8	17
Clindamycin	1	17	9	2	4, 17	11
Metronidazol	0			1	10	16
Meropenem	0			1	10	16
Piperacillin	0			1	10	11
Cotrimoxazol	0			1	9	5

Tabelle 14: Übersicht über zusätzlich eingesetzte Antibiotika

Die **Dauer des Krankenhausaufenthaltes** bewegt sich hierbei nur in Studiengrenzen, d.h. maximale Hospitalisierungszeit innerhalb der Studie = 21 Tage. Die Moxifloxacingruppe weist eine um 4 Tage kürzere Hospitalisierungszeit auf als die Amoxiclavgruppe, in der der Krankenhausaufenthalt in den meisten Fällen durch Therapieumstellung (s.o.) deutlich verlängert wurde.

Die Erysipelpatienten der Moxifloxacingruppe (n = 3) wiesen einen Krankenhausaufenthalt von max. 5 Tagen auf.

Ansonsten findet sich eine Verlängerung hauptsächlich durch Komplizierung des Heilungsprozesse durch Osteomyelitis oder durch Maßnahmen der Revaskularisierung und Rekanalisierung (Prostavasintherapie, Bypass OP) statt.

<u>Hospitalisierungsdauer</u>	Moxifloxacin	Amoxiclav
Durchschnittliche Dauer in Tagen	15,1 (Range: 0 ¹ - >=21)	19 (Range: 7 - >=21)
<u>Gründe der Verlängerung:</u>		
• Osteomyelitis	3 (27,3%)	1 (11,1%)
• Revaskularisierung Bypass	0	2 (22,2%)
Prostavasintherapie	2 (18,2%)	0
• Markumarisierung	0	1 (11,1%)
• MRSA	0	1 (11,1%)
• Kardiale Dekompensation	0	2 (22,2%)
• Amyloidose	0	1 (11,1%)

Tabelle 15: Hospitalisierungsdauer

An zusätzlich erfolgten **diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen** an den Patienten erfolgten (vor allem im Bezug auf das infektiöse Geschehen) Gefäßdiagnostik

¹ Ein Patient wurde tagesklinisch auf ambulanter Basis mit der i.v. Medikation therapiert

mit z. T. operativer Sanierung, wobei in der Amoxiclavgruppe die operative Versorgung gegenüber der lokalen äußeren Wundversorgung in der Moxifloxacingruppe im Vordergrund steht.

<u>Zusätzlich notwendige diagnostische /therapeutische Verfahren</u>	Moxifloxacin	Amoxiclav
<ul style="list-style-type: none"> • Angiographie (DSA/PTA) • TEA / Bypass • Venenligatur • Biopsatentnahme • Wundversorgung (mit Vacosilschwamm, Madentherapie, hyperbare O2 Therapie) • Notfalldialyse nach KM Angiographie 	<p>5 (45,5%)</p> <p>1 (9,1%)</p> <p>0</p> <p>1 (9,1%)</p> <p>4 (36,4%)</p> <p>0</p>	<p>3 (33,3%)</p> <p>2 (22,2%)</p> <p>1 (11,1%)</p> <p>1 (11,1%)</p> <p>0</p> <p>1 (11,1%)</p>

Tabelle 16: Zusätzlich notwendige diagnostische und therapeutische Verfahren

3.6. Statistische Auswertung

Das vorrangige Ziel dieser Studie war die Äquivalenz bezüglich der klinischen Erfolgsraten der Behandlungsregime Moxifloxacin 400mg i.v. / p.o. gegen Amoxiclav 1 g i.v. /625 mg p.o. nachzuweisen. Da die Patientenzahl gering ist und in beiden Gruppen - bei Moxifloxacin in 18 %, bei Amoxiclav in 78 % der Fälle im Behandlungsverlauf ein weiteres Antibiotikum herangezogen werden musste – wurde die Testung auf Äquivalenz anhand eines zweiseitigen 95 % Konfidenzintervalles

durchgeführt, das sich auf die vorliegenden Ergebnisse des 7. Behandlungstages bezieht, nur die zu diesem Zeitpunkt monotherapierten Patienten der jeweiligen Gruppe mit einbezieht und auf den veranschlagten klinischen Parametern CRP, Leukozyten und klinisches Erscheinungsbild (gemessen an lokalen Entzündungszeichen: Erythem, Ödem, lokaler Schmerz, purulentes Exsudat, Granulation/ Wundschluß / Nekrosen nach Schema) beruht.

Mit 95 % Wahrscheinlichkeit liegt die Differenz der Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen innerhalb der folgenden Konfidenzintervalle:

CRP (- 7,82; 2,12)

Leukozyten (-5,00; 4,16)

Klinik (-10,725; 4,21)

Da in allen Konfidenzintervallen die Nullmarke eingeschlossen ist, kann **mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Äquivalenz** angenommen werden – die Ergebnisse deuten sogar auf eine Überlegenheit der Moxifloxacingruppe hin, was sich aber statistisch aufgrund der geringen Fallzahlen, der zahlreichen Ausfälle wegen zusätzlich notwendiger antibiotischer Behandlung und der somit kurzen Verlaufsbeobachtung von nur 7 Tagen nicht signifikant belegen lässt.

Anhand des klinischen Erscheinungsbildes lässt sich am **Tag 7 eine Heilung bei 45 % gegen 20 % (Moxifloxacin gegen Amoxiclav), sowie ein Versagen von 18 % gegen 40%** (jeweils) bei den monotherapierten Patienten aufzeigen.

Alle übrigen Parameter (bakteriologischer Erfolg, Verlaufsbeobachtungen (SAE, AE, chirurgische Interventionen, Therapiedauer, Krankenhausaufenthalt, zusätzlich notwendige diagnostische und therapeutische Verfahren)) wurden anhand der deskriptiver Statistik gegenübergestellt und ausgewertet (siehe 3.2, 3.3, 3.4).

3.7. Übersicht der Patientengruppen über den Beobachtungszeitraum

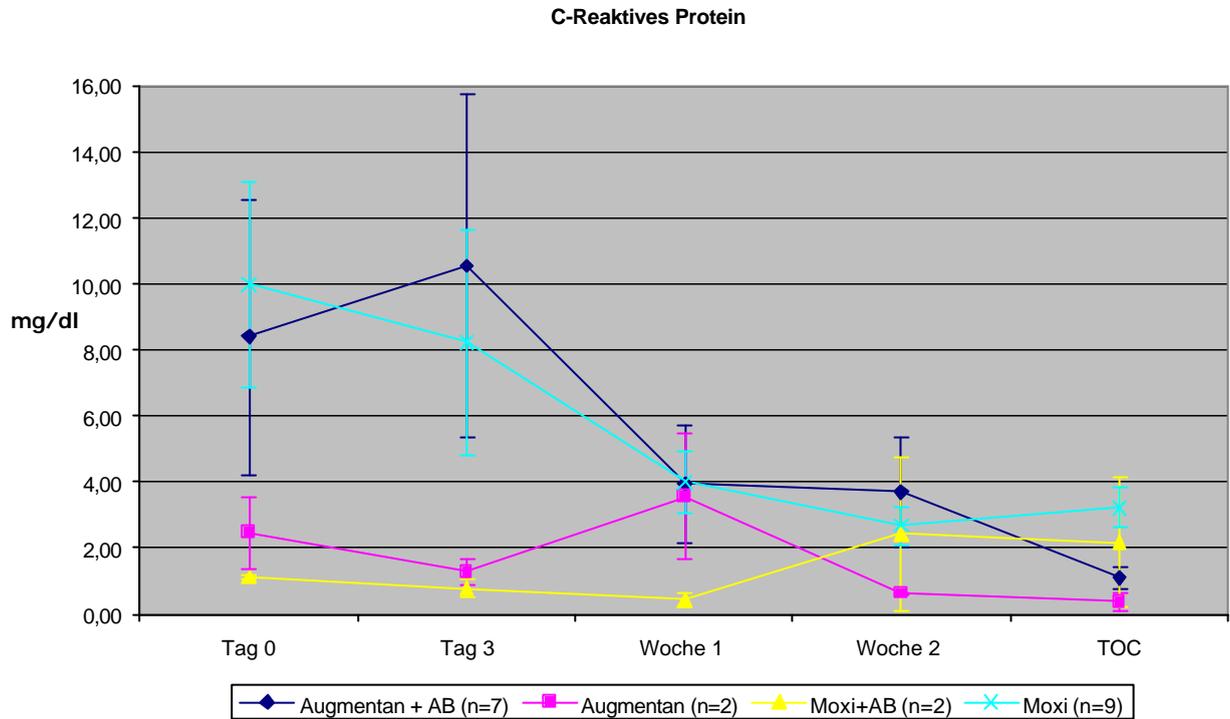


Abbildung 3: C-Reaktives Proteins mit Standard Deviation of the Mean*

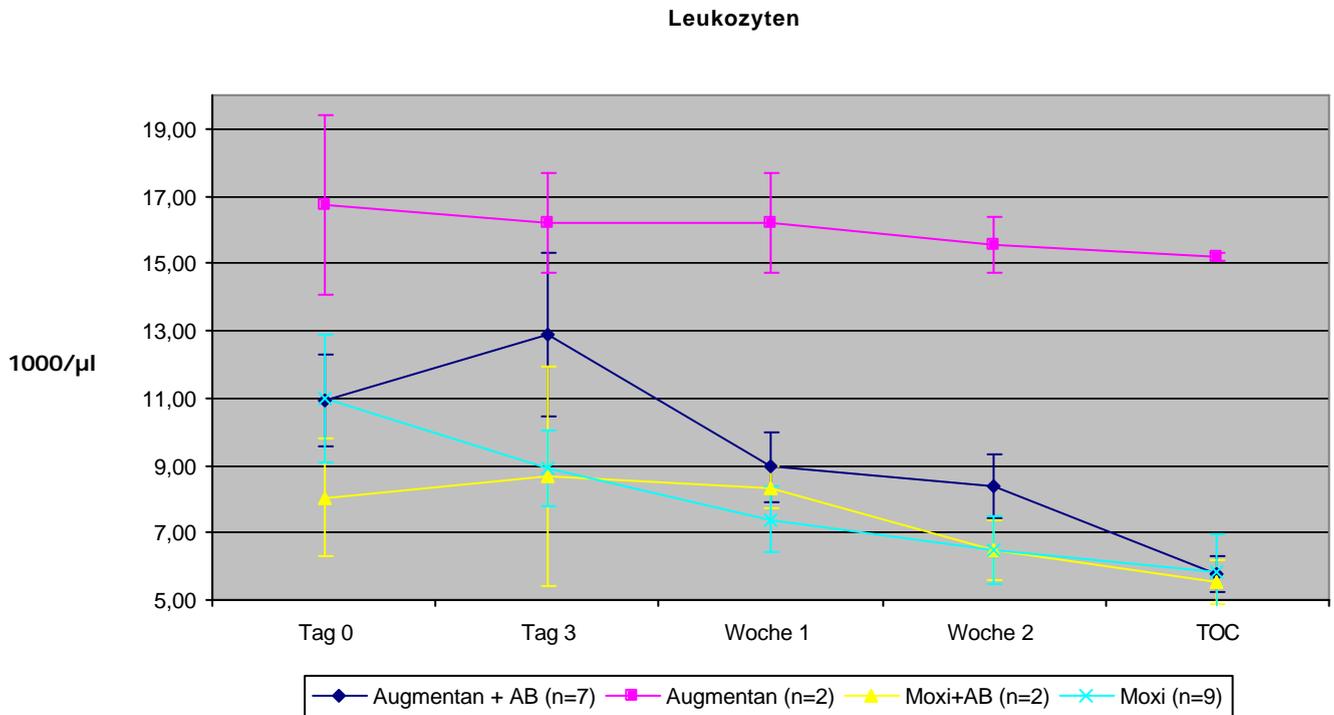


Abbildung 4: Anzahl der Leukozyten mit Standard Deviation of the Mean*

Klinik

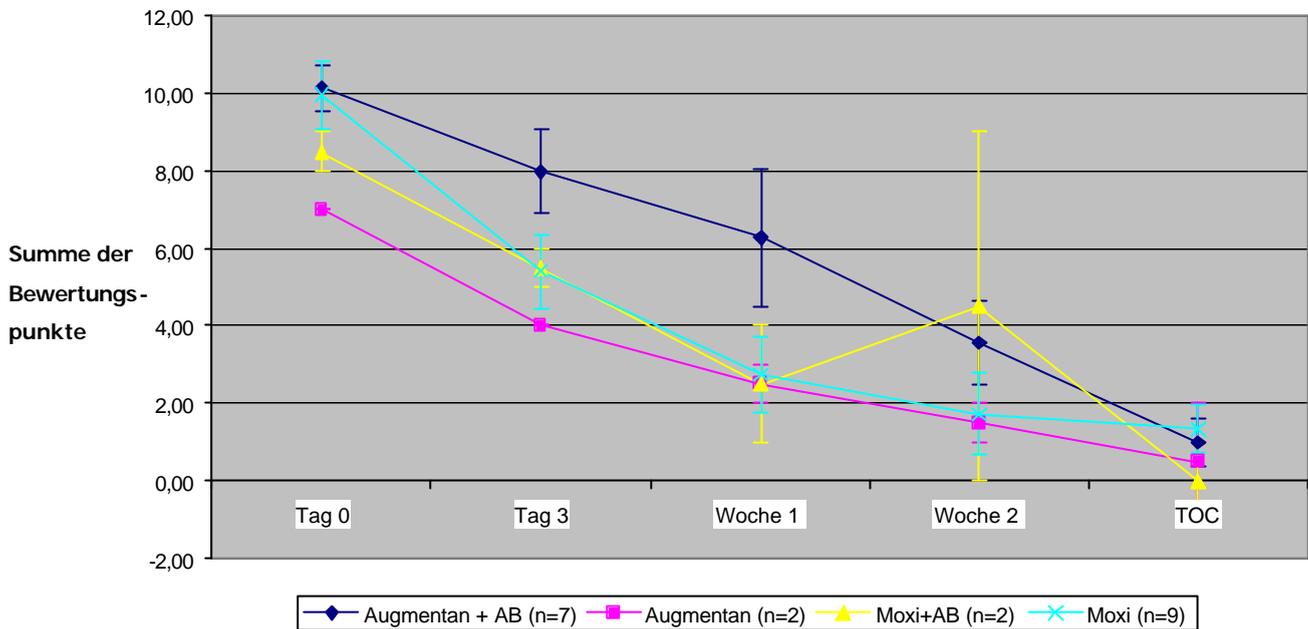


Abbildung 5: Klinische Beurteilung mit Standard Deviation of the Mean*

* Bei den obigen Grafiken wurde als Standard Deviation of the Mean die Standardabweichung, geteilt durch die Wurzel der Anzahl der Patienten, verwendet.

3.8. Vergleich ausgewählter Wertepaare unter reiner Therapie mit den Testsubstanzen

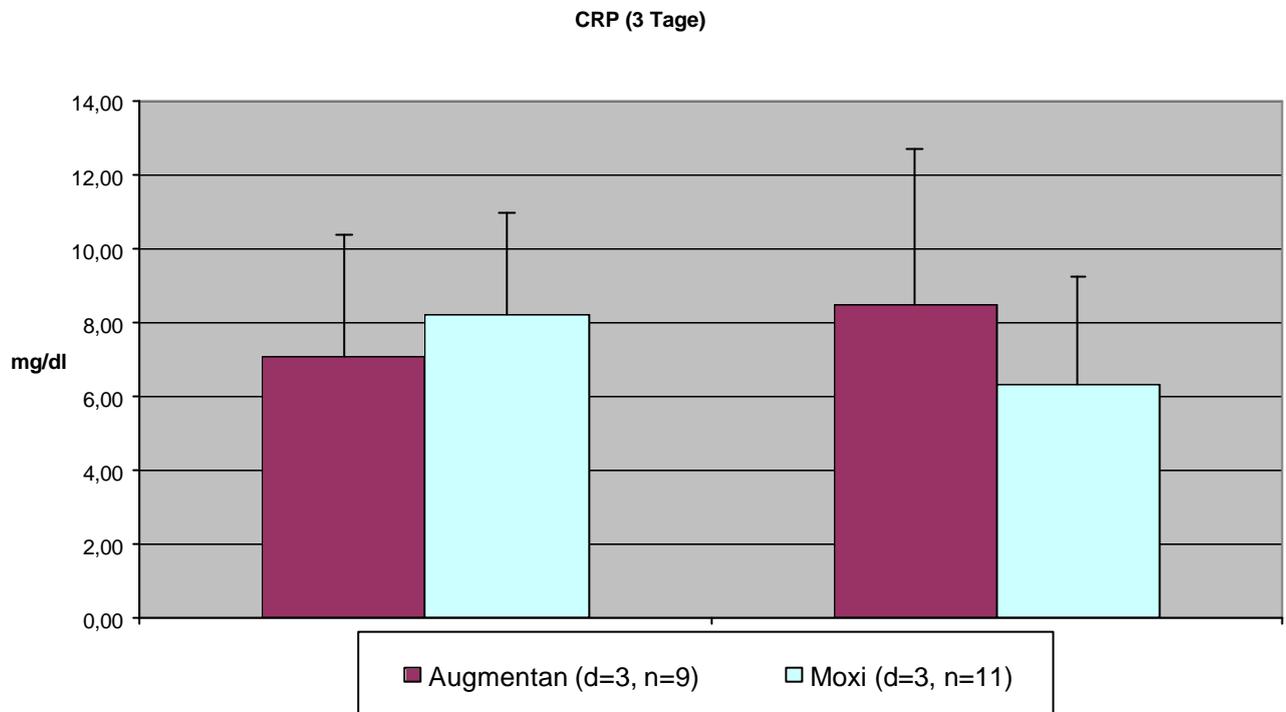


Abbildung 6: C-Reaktives Protein am 3. Behandlungstag*

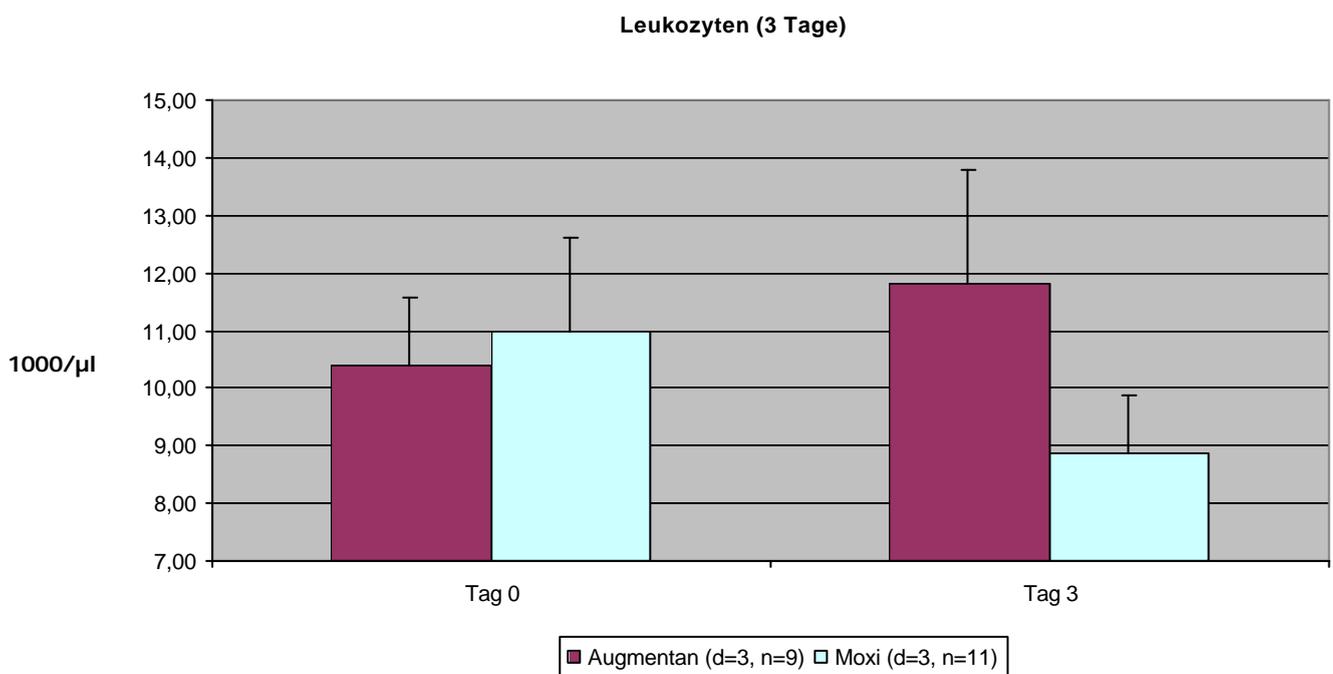


Abbildung 7: Leukozyten am 3. Behandlungstag*

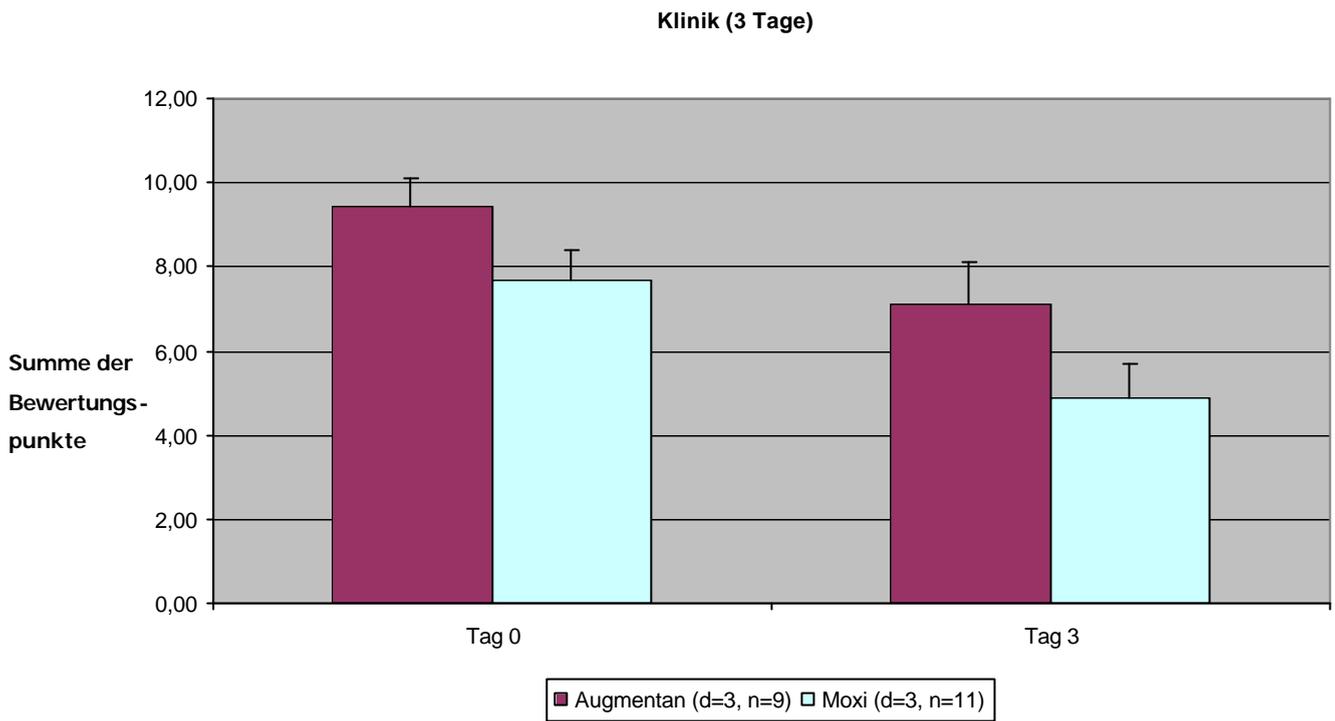


Abbildung 8: Klinische Beurteilung am 3. Behandlungstag*

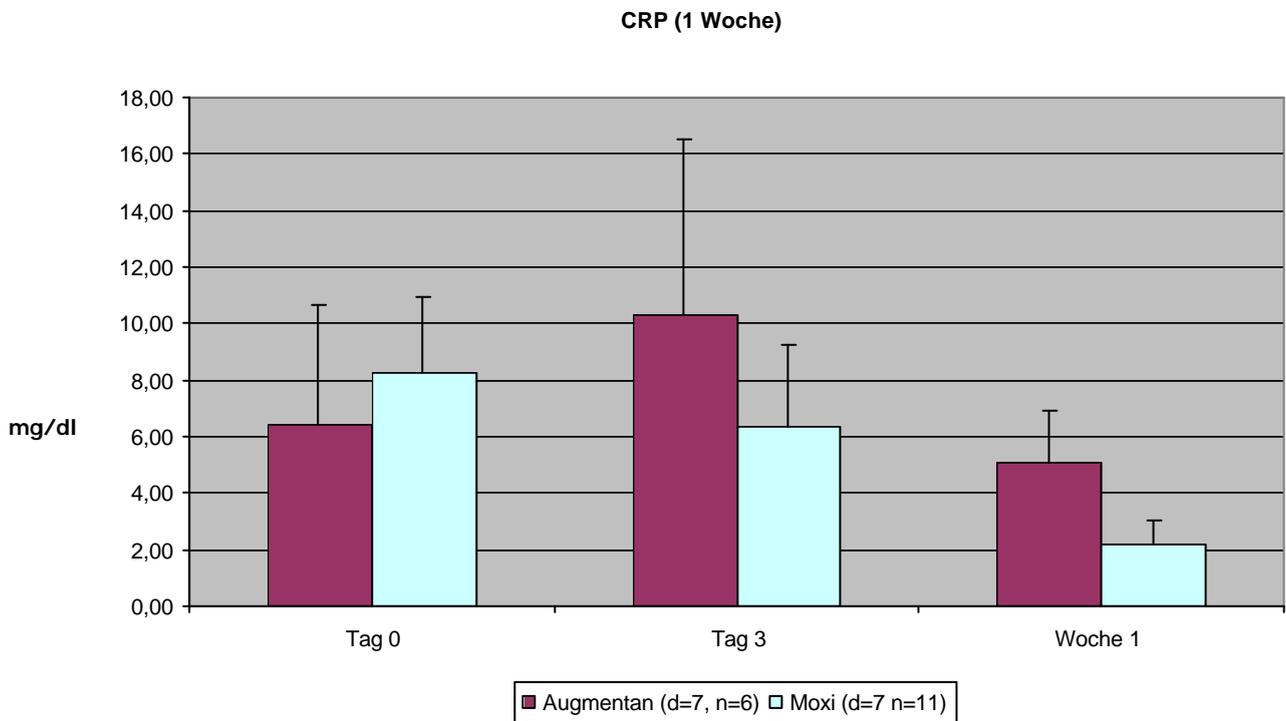


Abbildung 9: C-Reaktives Protein nach der 1. Behandlungswoche*

Leukozyten (1 Woche)

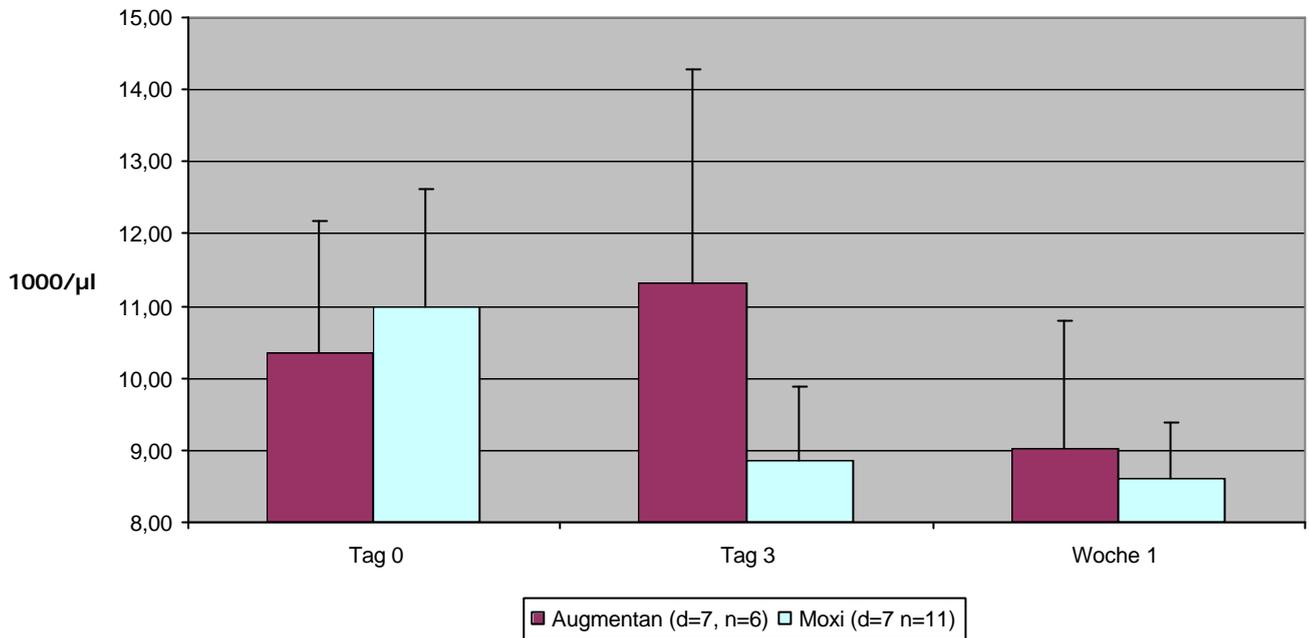


Abbildung 10: Anzahl der Leukozyten nach der 1. Behandlungswoche*

Klinik (1 Woche)

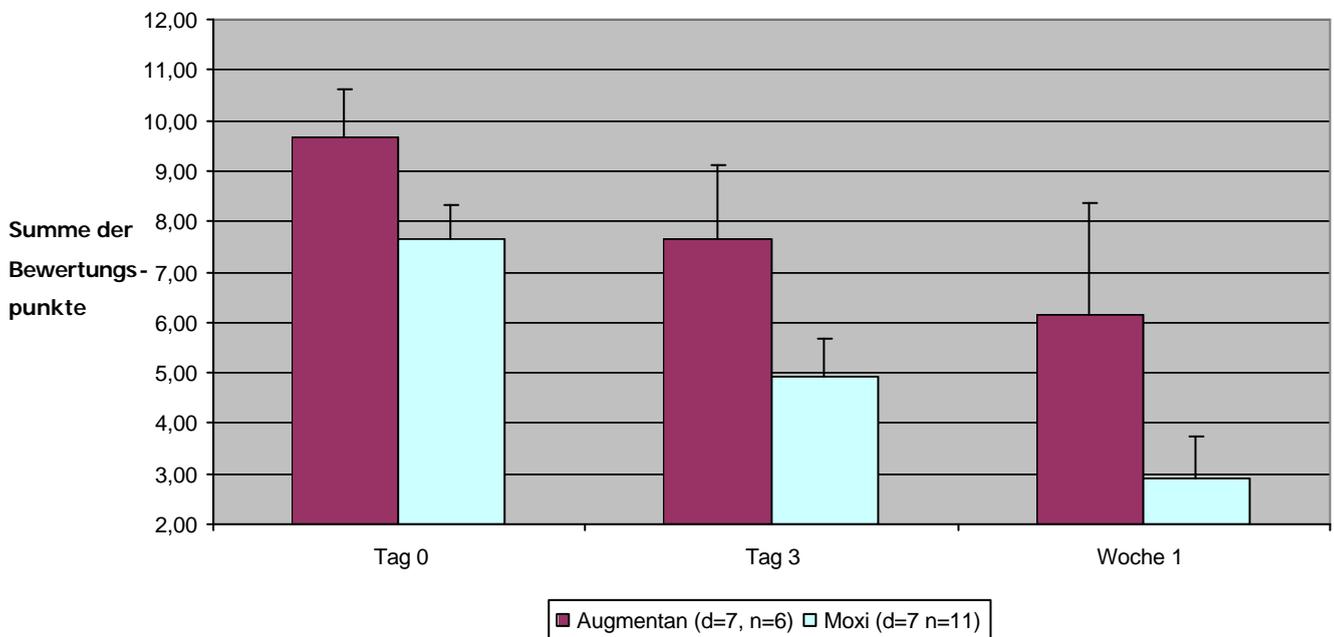


Abbildung 11: Klinische Beurteilung nach der 1. Behandlungswoche*

* Bei den obigen Grafiken wurde als Standard Deviation of the Mean die Standardabweichung, geteilt durch die Wurzel der Anzahl der Patienten, verwendet.

3.9. Einzelfallbeispiele

3.9.1. Einzelfallbeispiel 1

ANAMNESE

Der **58 jährige Herr Y. S.** stellte sich uns vor mit seit 1 Tag aufgetretenem **Juckreiz und Schmerz mit klopfendem Charakter im rechten Unterschenkel von der rechten Kniekehle** ausgehend nachdem er sich nach eigenen Angaben dort gestoßen hatte. Als Vorerkrankung ist eine Onychomykose der Fußnägel beidseits bekannt, alle Systeme anamnestisch ohne Hinweise auf weitere Erkrankungen. Hr. Y. bejaht einen Nikotinabusus von 20 packyears.

Keine Medikamenteneinnahme.

BEFUNDE

VP: RR 120/80, HF 60/ min, AF 14/ min, Temp. 37,0° C

Der gesamte Unterschenkel zeigt von der Kniekehle bis zum Malleolus eine **pralle Schwellung (Umfang re 41 cm, li 38cm), Überwärmung und ein flächiges, fingerförmiges, scharf begrenztes, flammendes Erythem dorsal (30x 12 cm)** bei gut tastbaren Fußpulsen. Der Hautabstriche von Unterschenkel und Zehenzwischenräumen ergeben physiologische Hautflora (u.a. koag. neg. Staph. sp.), kein infizierender Keim wird nachgewiesen.



Abbildung 12: Lokalbefund bei Patient Y.S. vor Therapie

EKG: Sinusrhythmus, überdrehter Linkstyp, linksanteriorer Hemiblock, normale Repolarisation

DUPLEX der Bein Gefäße: keine Thrombophlebitis, keine Thrombose, kein Hämatom, kein Hinweis auf Kompartmentsyndrom.

DIAGNOSE

Erysipel rechter Unterschenkel (ICD-10: A46)

PROCEDERE

Herr Y. wird stationär aufgenommen und erhält **Moxifloxacin i.v.** über 4 Tage sowie niedermolekulares Heparin zur Thromboseprophylaxe, wird am 5. Tag entlassen und nimmt Moxifloxacin p.o. weitere 6 Tage ein. Die angesetzten Nachkontrollen erfolgen ambulant.

KLINISCHER VERLAUF

Am ersten Tag nach Therapiebeginn zeigte sich bereits ein deutlicher **Rückgang der lokalen Entzündungszeichen** (Ödem, Erythem, Überwärmung) und der Patient berichtet subjektive Schmerzbesserung und allgemeines Wohlbefinden.

Am zweiten Tag tritt ein 4cm großes Hämatom am medialen Unterschenkel auf, das sich im Verlauf zurückbildet, Patient berichtet **Schmerzfreiheit**.



Abbildung 13: Lokalbefund bei Patient Y.S. nach dem 3. Behandlungstag

Restbefunde am 3. Tag : Es zeigt sich ein kleines Hämatom, der Patient beklagt einen Schweißausbruch und Steifigkeit in Knöchel und Fußregion.

Die folgenden Nachkontrollen ergeben einen **komplett unauffälligen Befund**.



Abbildung 14: Lokalbefund bei Patient Y.S. nach Therapieende

ENTZÜNDUNGSPARAMETER

	Tag 0	Tag 3	Woche 1	Woche 2	Test of cure
CRP	7,15	0,72	0,12	0,08	0,08
Leukos	16,7	7,3	9,4	9,5	9,5
Klinik	7	2	0	0	0

Tabelle 17: Übersicht der Parameter bei Patient Y.S.

BEURTEILUNG

Nach Verabreichung des Antibiotikums zeigte sich ein **promptes und eindeutiges Ansprechen** belegt durch den schnellen Rückgang sowohl der klinischen als auch der Labor -Entzündungsparameter.

Es kam zu keinem Rezidiv sondern zur **vollständigen Rückbildung** innerhalb von 3 Tagen. Der Patient war schnell schmerzfrei und bezeugte bis auf einen Schweißausbruch und eine gewisse Steifigkeit im Fußbereich **allgemeines Wohlbefinden**.

Dies spricht zweifellos für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Moxifloxacin in diesem Fall.

3.9.2. Einzelfallbeispiel 2

ANAMNESE

Der **91- jährige Herr M.E.** stellte sich uns mit **akut aufgetretenen massiven Beinödemen und akut superinfizierten** seit 6 Wochen offenen Ulzera (handteller groß li. Wade und Ferse, re. Wade seit 3 Tagen).

Als Vorerkrankungen sind bekannt

1. pAVK Grad IV
2. Chronisch- venöse Insuffizienz
3. Bradyarrhythmie (VVI- Schrittmacher)
4. Aortenstenose / Mitral - und Trikuspidalinsuffizienz
5. Benigne Prostatahyperplasie (Z.n. OP)
6. Leistenhernie re.
7. asymptomatische Hyperurikämie

Der Patient berichtet über ein gutes Allgemeinbefinden und Leistungsfähigkeit, er schläft mit erhöhtem Oberkörper und beschreibt 2-4x Nykturie. Außerdem eine arterielle Hypertonie.

Aktuelle Medikation:

Lisinopril 5, ASS 100, Furosemid 40, Allopurinol 300

BEFUNDE

VP: RR 150/90, HF 68 /min, AF 16/min, Temp. 37,5 °C

Lokal :**massive Beinödeme beidseits, mäßige Erytheme in Ulkusumgebung, Ulzera eitrig belegt, mäßig schmerzhaft, nekrotische Wundränder.**

Mikrobiologie: Wundabstrich Wade links **Staph. aureus +++ (R! Penicillin und Ampicillin), Akinetobacter sp. (+).**

Angiographie Bein links:

- gesamtes Oberschenkelstromgebiet arteriosklerotisch verändert mit mittel- bis hochgradiger Stenose im AFS Bereich.
- Funktioneller Querschnittverschluss des Unterschenkels auf Kniegelenkhöhe der A. Poplitea, Unterschenkel und Fuß durch Kollateralnetzwerk aus distaler AFS versorgt

EKG: Schrittmacher EKG ohne path. Befunde

RÖ Thorax:

- Herz global vergrößert, im TTE verifizierte Klappeninsuffizienzen
- Lungen nicht gestaut, keine Infiltrate

Urologisch: rezidivierende Prostatahyperplasie mit Restharnbildung.

ARBEITSDIAGNOSEN

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Infizierte Unterschenkelulzera bei pAVK, CVI und massiven kardialen Ödemen

PROCEDERE

Herr M. wird stationär aufgenommen, die oben genannten Untersuchungen zur jeweiligen Befunderhebung durchgeführt.

Herr M. erhält 3 Tage **Moxifloxacin 400mg/d** i.v. und in Folge 7 Tage Moxifloxacin 400mg/d p.o., sowie konsequente tägliche **Wundreinigung und Pflege** mit leichter Wickelung des linken und Kompressionsbehandlung des rechten Beines unter **forcierter Diurese (Furosemid)**. Eine konservative **Prostavasintherapie** zur Revaskularisation wird angesetzt, aber vom Patienten in Folge abgelehnt. Eine Restharndiuresetherapie mit Alna wird begonnen.

Nach 11 Tagen wird Herr M. entlassen. Es erfolgt eine weitere ambulante Nachkontrolle.

KLINISCHER VERLAUF

In den ersten 2 Tagen kann man einen deutlichen **Rückgang der Erytheme**, sowie der **Wundsekretion** beobachten, die **eitrigen und nekrotischen Beläge werden weniger** und es bilden sich **Granulationsgewebe sowie Hautinseln** aus.



Abbildung 15: Lokalfunde Patient M.E. vor Therapie

Bis zum 4. Tag sind die Wunden **trocken und fast geschlossen**, kaum noch erythematöse Wundregion, jedoch wieder zunehmende **Beinödeme**. Bei Entlassung auf der rechten Seite **kompletter Wundschluß**, links fast geschlossen, keine Erytheme, gut granuliert, weiterhin diskrete Ödeme.

Patient äußert **durchgehend Wohlbefinden**.

Beim Nachkontrolltermin 2 Wochen nach Entlassung zeigte sich ein etwas verschlechterter lokaler Befund, mit **Ödemen** (mangelnde Kompression) und **diskreter Rötung und Belägen** an der linken Wade.



Abbildung 16: Lokalbefund von Patient M.E. nach 3 Behandlungstagen

ENTZÜNDUNGSPARAMETER

	Tag 0	Tag 3	Woche 1	Woche 2	Test of cure
CRP	0,98	0,44	1,49	1,49	3,11
Leukos	5,7	5,3	9,3	9,3	7,9
Klinik	10	5	1	-1	1

Tabelle 18: Übersicht der Parameter bei Patient M.E.

BEURTEILUNG

Nach Antibiotikaverabreichung **deutlicher Rückgang der lokalen und systemischen Entzündungszeichen** innerhalb der ersten Tage. Die Wunden zeigen sich bis zum **4. Tag frei von Belägen und trocken**. Zudem deutlich sichtbare

Wundheilungsfortschritte mit Granulation und neugebildeten Hautinseln.

Verschlechterung der Wundsituation durch wiederauftretende **Ödeme**.

Moxifloxacin beweist ein schnelles Ansprechen und bedingt prompten Rückgang der Infektion ohne das allgemeine Wohlbefinden des Patienten zu beeinflussen.

4 Diskussion

Im Zusammenhang mit den in der Gesamtbevölkerung sehr häufig auftretenden Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Arteriosklerose mit konsekutiver peripherer arterieller Verschlusskrankheit, chronisch venöser Insuffizienz und Varikosis und Beinödemen bei dekompensierter Herzinsuffizienz treten überaus häufig Ulzera im unteren Extremitätenbereich auf. Ihre Heilungstendenz ist noch durch zusätzlich geschwächte Abwehrlage sehr mangelhaft. So stellt sich nach Bagatelltraumen eine Superinfektion ein, deren Verlauf untherapiert zum Verlust der gesamten Gliedmaße führen kann. Eine frühe und ein breites Erregerspektrum abdeckende antibiotische Therapie ist daher absolut indiziert.

Es existiert jedoch diesbezüglich kein anerkannter Standard hinsichtlich der Verwendung bestimmter Antibiotikaklassen. Die Problematik besteht in der Vielfalt der infizierenden Keime. An dieser Stelle schlagen völlig unterschiedliche Resistenzmuster zu Buche, die unter anderem davon abhängig sind wo und wie die Infektion erworben wurde. Zu beachten ist auch immer die Interaktion der verschiedenen Keime. Ein nosokomial erworbener MRSA erfordert eine komplett unterschiedliche Therapie im Vergleich zu ambulant erworbenen Umgebungskeimen. Dazu kommt noch eine von Patientenseite her bedingte unterschiedliche Prädisposition hinsichtlich bestimmter Keime – Grunderkrankung Diabetes mellitus, PAVK, CVI; Operationswunden; ambulant erworbene (Biß-)Wunden mit besonderer Kontamination.

So hat jede Institution ihre eigenen Therapierichtlinien eingeführt.

Während man zuvor eine 2-3 er Kombination von Penicillin oder Cephalosporin mit Aminoglykosid und Metronidazol oder Clindamycin favorisierte, haben sich in der Zwischenzeit einige Monosubstanzen etabliert: 4. Generation Cephlosporine haben einen Stellenwert bei polymikrobiellen Infektionen im chirurgischen Bereich eingenommen.³⁶ Die Kombination von Betalaktamen mit Betalaktamaseinhibitoren erweiterte deren Wirkspektrum enorm hinsichtlich komplizierter Mischinfektionen.^{18,40,83} So wurden mehrere Studien zur Wirksamkeit von Ampicillin + Sulbactam, Amoxicillin + Clavulansäure, Ticarcillin + Calvulansäure bei unterschiedlichen Indikationen (u.a. diabetisches Fußsyndrom) mit klinischen Wirksamkeiten von 88- 94 %

belegt.^{2,15,17,39,51,56,91} Amoxicillin + Clavulansäure wurde gegen Fleroxacin, Ofloxacin, Ticarcillin als erfolgreich getestet mit klinischen Erfolgsraten zwischen 76-96%.^{16,71,85,94}

Die Fluorchinolone haben sich als hoch effiziente Monotherapeutika einführen lassen, sowohl im Bereich unkomplizierter als auch schwerer Haut- und Weichteilinfektionen.^{46,98} Zusammengefasst bewiesen Fluorchinolone bezüglich dieser Indikation in mehreren Studien klinische Wirksamkeiten zwischen 72- 100% (siehe Abbildung Folgeseite).

Unser Patientenkollektiv bestand zum Großteil aus Patienten mit den oben genannten Grunderkrankungen und Risikofaktoren. Daneben wurden viele Patienten mit einem akuten Entzündungsgeschehen nach Eindringen von Keimen durch minimale Hautverletzungen eingeschlossen. Aus diesen Minimalläsionen resultierte eine Infektion der subkutanen Gewebsschichten (Erysipel). Die Auswahl erfolgte streng nach aufgelisteten Kriterien mit Gewicht auf dem akuten Geschehen (vor allem bei bestehender Vorschädigung), sicherer systemischer Beteiligung (CRP, Leukozyten, Fieber) und ohne mit anderen Antibiotika vortherapiert zu sein.

Die Beurteilung erfolgte nach klinischem Heilungsaspekt korrelierend mit der Dynamik der systemischen und mikrobiologischen Parameter. So konnten wir eine **statistisch hoch wahrscheinliche äquivalente Wirksamkeit bezüglich der klinischen Heilung bei Therapie mit Moxifloxacin gegen Amoxiclav** verzeichnen, wobei sich klare Tendenzen zur Überlegenheit von Moxifloxacin herausstellten, die wir aufgrund geringer Fallzahlen statistisch nicht verifizieren konnten.

Damit können wir folgende Studienergebnisse stützen, die ähnliche Ergebnisse lieferten:

Neue Fluorchinolone wurden im Bereich der unkomplizierten, tiefen und schwerwiegenden Haut und Weichteilinfektionen eingesetzt und liefern deutlich verbesserte Aktivität als ihre Vorgänger. Ihr Wirkspektrum wurde vor allem im Bereich der Gram- positiven, Anaerobier und insbesondere der Gram- negativen Keime ausgeweitet. Sie wurden bezüglich der Indikation Haut- und Weichteilinfektionen als gleichwertig mit Vergleichssubstanzen, den Betalaktamantibiotika eingestuft.⁹

Moxifloxacin wurde gegen Cefalexin bei unkomplizierten Haut – und Weichteilinfektionen geprüft. Die klinischen Erfolgsraten lagen bei 90% und 91%.

Tabelle 19: Klinische Studien unter Verwendung von Flourochinolonen bei Haut- und Weichteilinfektionen⁹

Table III. A summary of clinical trials of flouroquinolones in skin and skin structure infections

Study	Comparators	Dose/duration (days/route)	Bacterial results (%)	Clinical cure (%)	Reference
Uncomplicated skin and soft tissue	Moxifloxacin	200 mg/day (5 to 14/oral)	72.2	95	22
	Moxifloxacin	400 mg/day (5 to 14/oral)	80	100	
	Cephalexin	500 mg tid (5 to 14/oral)	80	85.5	
Uncomplicated skin and soft tissue infection	Moxifloxacin	400 mg/day (7/oral)	91	90	23
	Cephalexin	500 mg/day (7/oral)	91.5	91	
Uncomplicated skin and soft tissue infection	Gatifloxacin	400 mg/day (7 to 10/oral)	92	91	24
	Levofloxacin	500 mg/day (7 to 10/oral)	92	84	
Difficult skin and skin structure infection	Ciprofloxacin	1.5 g/day (oral)		76	25
	Cefotaxime	6 g/day (IV)		75	
Serious	Ciprofloxacin	400 mg/day (IV) ^a		79	26
	Ceftazidime	2 to 4 g/day (IV)		72	
Serious skin and skin structure infection	Ofloxacin	800 mg/day (12/oral)		98	27
	Cefotaxime	6 g/day (12/IV)		98	
Uncomplicated skin and skin structure infection	Levofloxacin	500 mg/day (7/oral)	93.2	96	19
	Ciprofloxacin	1 g/day (10/oral)	91.7	94	
Uncomplicated skin and skin structure infection	Levofloxacin	500 mg/day (7 to 10/oral)	98	98	20
	Ciprofloxacin	500 mg/day (7 to 10/oral)	89	94	

a Patients switched to oral therapy received either ciprofloxacin 500 or 700mg twice daily.

Mikrobiologisch war die Moxifloxacin – Empfindlichkeit dominierend bei Streptokokken 90% gegenüber 82%.⁶⁷ Ein ähnlicher Studienansatz (Moxifloxacin gegen Cefalexin) zeigte in beiden Gruppen 84 % klinische Heilungserfolge.⁶⁰ Desweiteren wurde die Wirksamkeit von Moxifloxacin bei diversen anderen klinischen Indikationen bestätigt, allen voran bei ambulant erworbener Pneumonie(CAP).³⁰ Dort dominierte Moxifloxacin mit 93,4 % klinischer Erfolgsrate statistisch deutlich über Amoxiclav mit 85,4 %. Die bakteriologischen Daten zeigten eine Überlegenheit von 93,7 % zu 81,7 % für die jeweilige Erradikationsrate. Akut exazerbierende chronische Bronchitiden (AECB) sprachen zu 96,2% klinisch auf Moxifloxacin an gegenüber 91,6 % auf Amoxiclav. Diese Studie lieferte somit statistisch gleichwertige Ergebnisse.⁷⁹

Akute Sinusitiden resultierten als geheilt in 85% der Moxifloxacingruppe im Vergleich zu 82% bei Amoxiclav. Das bedeutet ein statistisch äquivalentes Ergebnis. Am Tag 3 der Therapie waren 24 % gegen 14 % der therapierten Patienten frei von klinischen Sinusitissymptomen, an dieser Stelle ein statistisch signifikant überlegenes Ergebnis.⁷² Eine aus Patientensicht durchgeführte Studie in der Allgemeinarztpraxis zeigte den subjektiv empfundenen schnellen Rückgang der Beschwerden bei AECB bei Moxifloxacin vor 4 Vergleichssubstanzen.⁵⁷

Den schnellen Rückgang sowohl der lokalen Symptomatik, der subjektiven Beschwerden, als auch der systemischen Entzündungsparameter können mit den vorliegenden Ergebnissen gestützt werden: **45% klinische Heilung bei**

Moxifloxacin gegenüber 20 % bei Amoxiclav am 7. Behandlungstag.

Auch bakteriologische Studien zeigen den schnellen bakteriziden Effekt von Moxifloxacin in 4 Stunden.^{10,72} Zu den am schnellsten erradizierten Keimen zählen Staph. aureus und E.coli.¹¹

Da sich in den infizierten Bereichen ein breites Spektrum an Gram- positiven, Gram-negativen Keimen und Anaerobiern findet, ist es sinnvoll empirisch vor kulturellem Nachweis dieses Spektrum ausreichend und effektiv abzudecken. Wir fanden das erwartete Erregerspektrum bei 75 % der Patienten vor, bei 25 % war kein Erregernachweis möglich. Als häufigsten Keim konnten wir Staph. aureus (55 %) mit unterschiedlichen Resistenzmustern und Gram - negative Enterobakterien (55%) isolieren. Moxifloxacin (400mg/Tag) hat sich in mehreren Studien in vitro als sehr potente Substanz in mehreren mikrobiologischen Studienansätzen mit der Fragestellung

nach maximaler Konzentration und minimalen Hemmkonzentrationen herausgestellt: aus einer $c_{max} = 3,2 \text{ mg/l}$, $AUC = 37 \text{ mg} \times \text{h/l}$ und Halbwertszeit von 12 Stunden resultierte eine $MIC_{90} < 0,25 \text{ mg/l}$ gegen resistente Pneumokokken, Haemophilus infl., Moraxella cath.; auch gegen atypische Keime wie Mycoplasmen, Chlamydien, Legionellen mit $MIC_{90} < 1 \text{ mg/l}$ ⁶³, Mykobakterien - M. tbc - $MIC_{90} = 0,25 \text{ mg/l}$ ³⁸, Staphylokokken - $MIC_{90} = 0,06 \text{ mg/l}$.⁴¹ MRSA Isolate zeigten in einem Vergleich von Moxifloxacin gegen Ciprofloxacin- $MIC_{90} = 0,063 \text{ mg/l}$ gegen - $MIC_{90} = 0,5 \text{ mg/l}$ und - $MIC = 2 \text{ mg/l}$ gegen - $MIC = 32 \text{ mg/l}$.³ Weitere Studienergebnisse ergaben gegen Gram- negative Keime eine - $MIC_{90} \leq 1 \text{ mg/l}$, gegen Anaerobier konnte für Moxifloxacin eine Wirksamkeit vergleichbar mit der von Metronidazol, 16 -fach gegenüber Ciprofloxacin, 128 -fach gegenüber Penicillin ermittelt werden.^{4,8,69} Im Vergleich zur Vorgängersubstanz Ciprofloxacin zeigt es eine 8 –32 fache Potenz gegen Staphylokokken und Pneumokokken und eine bis 8 fache Potenz gegen Enterokokken. Gegen Gram- negative Keime betrug die minimale Hemmkonzentration beider Substanzen - $MIC_{90} \leq 1 \text{ mg/l}$ ⁷⁰. Jedoch verbleibt Ciprofloxacin bei Pseudomonas aeruginosa und Enterokokken, sowie bei multiresistenten Stämmen sensibler.^{6,28} Bezüglich des bakteriellen Efflux-Systems erwies sich Clinafloxacin wirksamer als alle anderen Chinolone.⁹⁹

Die genannten antibakteriellen Aktivitäten ließen sich schließlich auch durch unsere Studie bestätigen: Die **Empfindlichkeit nahezu aller auftretenden Keime auf Moxifloxacin ließ sich unterhalb der minimalen Hemmkonzentration - $MIC_{90} \leq 0,125 \text{ mg/l}$ ansetzen (Ausnahmen: Pseudomonas aeruginosa - $MIC_{90} = 0,5 \text{ mg/l}$, Alcaligenes - $MIC_{90} = 1,0 \text{ mg/l}$, MRSA - $MIC_{90} = 1,0/ 1,5 \text{ mg/l}$, ein Staph. aureus - $MIC_{90} = 4 \text{ mg/l}$)** Gegen die Vergleichssubstanz Amoxiclav stellten sich mehrfach auftretenden Resistenzen heraus, die vor allem im Gram - negativen Bereich zu finden waren (diverse Enterobacteriaceae, Haemophilus, Akinetobacter).

Die Eradizierung der Keime erfolgte schneller und zuverlässiger als in der Vergleichsgruppe. Bis **Tag 3 waren bei 75% der Moxifloxacin- Patienten keine Keime mehr nachweisbar**. Im Vergleich dazu lag bei den Amoxiclav – Patienten die Keimfreiheit nur bei 57%. Bis in die erste Woche waren in der Moxifloxacingruppe 100% keimfrei gegen unveränderte 57% in der Amoxiclav- Gruppe. In der Folgezeit

fand sich bis 86 % Keimfreiheit zum Termin der Nachkontrolle für Amoxiclav. Bei der Nachkontrolle der Moxifloxacingruppe traten in 25 % der Patienten wieder Keime auf.

Moxifloxacin erwies sich als ein hervorragendes **Monotherapeutikum** (81,8%), wogegen Amoxiclav nur in 22,2% als einzige Substanz verwendet wurde. In 77,8 % musste Amoxiclav durch ein weiteres Antibiotikum ergänzt werden. Doch Moxifloxacin bewirkte auch im Vergleich zu der Doppelantibiotikatherapie (Amoxiclav + Reserveantibiotikum) bessere und vor allem wesentlich schnellere klinische Heilung. So ergab sich eine **Gesamttherapiedauer nach dem Intention to treat Ansatz (Dauer der Antibiotikatherapie ohne Rücksicht auf die jeweiligen Substanzen) von 17,1 gegenüber 32,4 Tagen**. Die **Umstellung von i.v. auf p.o.** in der Moxigruppe konnte rasch erfolgen (**nach 3-4 Tagen**), während in der Amoxiclavgruppe sowohl die Vergleichssubstanz 7 Tage i.v., als auch das zusätzlich anzusetzende Antibiotikum i.v. verabreicht werden musste über weitere 7 Tage. Die kurz dauernde Therapie wird auch in anderen Studien favorisiert: 5 Tage bei AECB, 10 Tage bei Sinusitis, CAP.⁹² Bei CAP wurden 50,2 % nach 3 Tagen Moxifloxacin i.v. auf p.o. umgestellt, während in der Vergleichsgruppe mit Amoxiclav nur 17,8 % umgestellt werden konnten.³⁰ Die rasche Umstellung der Patienten von i.v. auf p.o. ohne Dosis und Therapieregimeumstellung erscheint als vorteilhaft.⁶⁹ Auch eine kurze Therapiedauer mit Moxifloxacin zeigte in der hier vorgelegten Studie ein gutes Langzeitergebnis in 82 % der Patienten am Tag der Nachkontrolle (TOC).

Insgesamt wurden beide Substanzen gut toleriert, bei beiden Gruppen konnte eine von den Patienten bestätigte sehr gute **Verträglichkeit** ohne schwerwiegende Klagen über eventuelle Nebenwirkungen, die sich auf die verabreichte Substanz beziehen könnten, beobachtet werden. Vereinzelt ließen sich gastrointestinale Unstimmigkeiten (Durchfall, Übelkeit) (9,1% gegen 22,2%), grippeähnliche Symptomatik (9,1% gegen 11,1%) mit Kopfschmerz, Schweißausbrüche (18,2% bei Moxifloxacin) und generalisierte Schmerzsyndrome (9,1% gegen 33,3%) verzeichnen. Letztere waren jedoch hinreichend klar mit vorhandenen Vorerkrankungen assoziiert. Die gute Verträglichkeit von Moxifloxacin wird in diversen Studien sowohl an gesunden Probanden⁸⁹ als auch an Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern immer wieder bestätigt.

^{21,25,57,67,72,79} Ein Auftreten der gefürchteten Nebenwirkungen zuvor entwickelter Chinolone ⁴⁵ wie Phototoxizität, Kardiotoxizität, Hepatotoxizität, QT – Verlängerungen ^{24,74,98} konnte hier nicht festgestellt werden. Wie vorhergehende Evaluationen zeigen, ist Moxifloxacin frei von klinisch signifikanter neurologischer, hepatischer, kardialer Toxizität und weist nur einen minimalen phototoxischen Effekt auf.^{6 7,21,27} Im Gegensatz zu anderen Fluorchinolonen wie Sparfloxacin (Phototoxizität, QT -Verlängerung) ist damit ein günstigeres Sicherheitsprofil zu verzeichnen. Schwankungen der Laborparameter (Blutbild, Serumchemie) waren bei beiden Gruppen in gleichem Maße unauffällig. Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen konnten nicht festgestellt werden.

Dabei ist zu bemerken, dass Moxifloxacin vorrangig hepatisch metabolisiert wird, ohne jedoch in das Cytochrom P 450 System einzugreifen und somit auch weitgehend frei von Arzneimittelwechselwirkungen ist.^{7,21,73,88} Es muss also bei Niereninsuffizienz und milder bis moderater Leberinsuffizienz noch keine Dosisanpassung erfolgen.⁸⁷

Serious Adverse Event war eine kardiale Dekompensation mit oligurischem Nierenversagen nach Kontrastmittelangiographie in der Amoxiclavgruppe. Mehrfach (n= 4 (20%)) wurde im Krankheitsverlauf eine Osteomyelitis diagnostiziert. Dies war vor allem in der Moxifloxacingruppe der Fall (27,3% gegen 11,1%). Deshalb waren ein Umstellen der antibiotischen Therapie und chirurgische Verfahren (Amputationen) erforderlich. Nosokomiale Infektionen entwickelten sich in 4 Fällen (20 %) in der Amoxiclavgruppe (33,3% gegen 9,1%) mit MRSA, Enterokokken, Candida und ein resistenter koagulase negativer Staph. sp. in der Moxigruppe.

Eine chirurgische Intervention wurde in jeder Gruppe in 4 Fällen (36,4% gegen 44,4%) notwendig. In der Moxigruppe mussten 3 Amputationen (27,3%) stattfinden und in der Amoxiclavgruppe wurde mehrfach debridiert (4- fach bei einem Patienten) und Spalthautdeckung (22,2%) praktiziert. In diversen chirurgischen Studien wird die absolute Notwendigkeit einer raschen auch mehrfachen Debridierung aufgezeigt. Ein Abtragen aller beteiligten nekrotischen Gebiete und eine offene Wundbehandlung ist erforderlich im Zusammenhang mit der Anwendung von systemischen Antibiotika. Dies gilt vor allem für rasch fortschreitende gangränöse Wundinfektionen mit Beteiligung von

Faszien und tieferen Strukturen, wie Muskel und Knochen.^{13,29,90} Die Indikation zur chirurgischen Intervention wurde in der Moxifloxacingruppe wegen Knochenbeteiligung gestellt (Osteomyelitis und therapierefraktäres Fortschreiten der nekrotischen Gangrän). In der Amoxiclavgruppe handelte es hauptsächlich um fortschreitende Weichteilnekrosen und deren Abtragung um bakterienfreie Wundbezirke zu erreichen, im weiteren erfolgte mehrfach Deckung wegen unzureichender eigener Granulations- und Wundheilungsfähigkeit.

Die Moxifloxacingruppe weist auch eine um 4 Tage kürzere **Hospitalisierungszeit** (im Rahmen der Studie (21 Tage)) auf als die Amoxiclavgruppe, in der der Krankenhausaufenthalt in den meisten Fällen durch Therapieumstellung deutlich verlängert wurde.

Die Erysipelpatienten der Moxifloxacingruppe (n = 3) wiesen einen Krankenhausaufenthalt von max. 5 Tagen auf. Eine Studie belegte ebenso die Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes unter Moxifloxacintherapie mit 20% Kosteneinsparung und Kosteneinsparung auf Seiten der Medikation um 40%.⁸ Verlängerungen der Verweildauer waren bedingt durch Komplizierung des Heilungsprozesses durch fortschreitende Gangrän, Osteomyelitis, Maßnahmen der Revaskularisierung und Rekanalisierung (Prostavasintherapie, Bypass OP), schwerwiegender Verschlechterung des Befindens des Patienten und langdauernder Therapie der jeweiligen zusätzlich bestehenden Erkrankung (z. B dekompenzierte Herzinsuffizienz, Amyloidose).

Zusätzlich erfolgten als diagnostische und therapeutische Maßnahmen (im Bezug auf das infektiöse Geschehen) in beiden Gruppen Gefäßdiagnostik (Moxifloxacin 45,5 % gegen Amoxiclav 33,3 %). Diese zum Teil mit operativer Sanierung, wobei in der Amoxiclavgruppe die operative Gefäßversorgung gegenüber der lokalen äußeren Wundversorgung der Moxifloxacingruppe im Vordergrund steht.

Aus Patientenaussagen kann man annehmen, dass eine einmal tägliche Verabreichung eine weitaus bessere Basis für Patientencompliance schafft, was zudem noch einen entscheidenden Beitrag zur geringeren Entwicklung von Resistenzen führt.^{20 67}

5 Schlussfolgerung und Ausblick

Aus unseren Ergebnissen können wir die Fragestellung dahingehend beantworten, dass auf Moxifloxacin im Vergleich zu AmoxiClav eine schnelle Besserung der lokalen klinischen und laborchemischen Entzündungszeichen eintrat, begleitet von vollständiger Keimeradikation (100% versus 57%) in der ersten Woche.

In Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten vereinzelt gastrointestinale Unregelmäßigkeiten und grippale Symptomatik auf. Die Patienten empfanden die einmal tägliche Verabreichung und die schnelle Umstellung auf orale Therapie als angenehm. Außerdem wurden weniger diagnostische und therapeutisch invasive Eingriffe vorgenommen, die Behandlungszeit und Hospitalisierungsdauer waren deutlich verkürzt. So können wir die Anwendung von Moxifloxacin als ein außerordentlich schnell und zuverlässig wirksames Monotherapeutikum bei komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen mit gemischtem Keim- und Resistenzspektrum befürworten. Es bedarf allerdings noch einer Ausweitung der Patientenzahlen, um die tendenzielle Überlegenheit von Moxifloxacin gegenüber Amoxiclav bei tiefen Haut- und Weichteilinfektionen statistisch signifikant nachzuweisen.

Jedoch sollte bei neu eingeführten Breitspektrumantibiotika immer sorgfältig die Indikation abgewogen, definierte Keime mit herkömmlichen Schmalspektrumantibiotika therapiert werden, damit die Entwicklung von Resistenzen in Grenzen gehalten wird und neue wirksame Substanzen als Reserveantibiota eingesetzt werden können. Somit sollte immer ein Augenmerk auf korrekte Handhabung und Resistenzentwicklung ein jeder neuen Substanz geworfen werden.

Das Vermögen der Substanz in den Knochen zu penetrieren wäre ein interessanter Aspekt hinsichtlich der oft bei diabetischer Fußproblematik auftretenden Osteomyelitis. Interessant wäre auch die orale mit der intravenösen Wirksamkeit von Moxifloxacin zu vergleichen, um die Verabreichung an Patienten noch einfacher zu gestalten und komplett ambulant durchführen zu können.

6 Zusammenfassung

Haut – und Weichteilinfektionen haben eine hohe Prävalenz in der Gesamtbevölkerung und entstehen entweder ohne Vorschädigung auf oder in gesunder Haut (Primäre: Impetigo, Zellulitis, Folliculitis, Erysipel, Furunkel und Karbunkel), als sekundäre Infektion bei bestehender Vorschädigung (Sekundär: chirurgische Wundflächen, Bisswunden, Traumata, diabetischer Fuß, Druck-, ischämische -, venöse Ulzera) oder als Exazerbation einer systemischen bakteriellen Infektion (Tertiär: Staph. aureus Endokarditis, Gonokokkämie).

Während die primären Infektionen meist einen Erreger (Staphylokokken, Streptokokken) aufweisen, der sich gut mit einem herkömmlichen Antibiotikum ambulant therapieren lässt, besteht bei sekundären Infektionen die Problematik der infizierenden Mischflora aus Staphylokokken, Streptokokken, Gram- negativen Enterobakterien, Anaerobiern und Pseudomonaden auf Basis einer Grunderkrankung, die zusätzlich eine Immundefizienz, unzureichende Vaskularisation oder Stauungsproblematik aufweist.

Auf diese komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen haben wir unser Augenmerk gerichtet und mit Moxifloxacin ein neues 8 –Methoxyfluorchinolon mit breitem verbesserten antibakteriellen Spektrum gegen die altbewährte Substanz Amoxicillin + Clavulansäure getestet. Moxifloxacin zeichnet sich aus durch seine exzellente Bioverfügbarkeit und Penetration in respiratorische Gewebe und Flüssigkeiten. Es wird über die Leber, jedoch nicht über Cytochrom P 450 verstoffwechselt (keine Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka) und es muss keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz stattfinden. In mehreren klinischen Studien hat es sich als sehr gut verträglich und ohne die für Fluorchinolone bekannten Nebenwirkungen gezeigt, die klinische Effizienz wird bei CAP, AECB, Sinusitiden auf über 90 % angegeben.

Unser Patientenkollektiv wurde nach akut auftretender Infektionssymptomatik mit laborchemisch belegter systemischer Beteiligung ausgewählt und in eine der beiden ungeblindeten Gruppen randomisiert, über mindestens 3 Tage mit i.v. verabreichten Antibiotika therapiert, nach klinischer Beurteilung (an Tagen 1,2,3, Woche 1, 2) frühestens am Tag 4 auf orale Therapie umgestellt, die mindestens bis Tag 7 / maximal

Tag 21 fortgeführt wurde, woraufhin noch eine Nachkontrolle erfolgte. Die klinische Effektivität zeigte sich am Tag 7 bei 45 % im Vergleich zu 20 % bei Amoxiclav. Mit hoher Wahrscheinlichkeit lässt sich eine statistische Äquivalenz der beiden Substanzen annehmen mit Tendenzen zur Überlegenheit Moxifloxacins, die mit größeren Fallzahlen signifikant nachgewiesen werden muss. Die Eradikation der Keime erfolgte schneller und es zeigten sich deutlich weniger Resistenzen. Die Patienten zeigten einen prompten Rückgang (Tag 3) der lokalen und systemischen Entzündungszeichen bei subjektiv beschriebenen Wohlbefinden. 82 % der Moxifloxacin- Patienten erhielten ausschließlich Moxifloxacin (Amoxiclav 22%), konnten schnell auf orale Therapie umgestellt werden (4 Tage gegen 7 Tage), wurden wesentlich kürzer therapiert (17 zu 32 Tage) und auch hospitalisiert (15 zu 19 Tage). Chirurgische Eingriffe fanden in beiden Gruppen zu gleichen Teilen statt (40%), Osteomyelitis fand sich als häufigste „schwere Nebenwirkung“ bei Moxifloxacin, während bei Amoxiclav die nosokomialen Infektionen dominierten. An Diagnostik und therapeutischen Verfahren wurden in der Amoxiclavgruppe deutlich mehr invasive Verfahren notwendig. Neben vereinzelter gastrointestinaler Symptome und grippaler Symptomatik fanden sich in beiden Gruppen keine bemerkenswerten unerwünschten Wirkungen.

Abschließend kann man sagen, dass wir Moxifloxacin als gut verträgliches, schnell und zuverlässig wirksames Monotherapeutikum bei tiefen Haut- und Weichteilinfektionen beurteilen konnten.

7 Literaturverzeichnis

1. **Ahrenholz DH, Simmon RL, and Howard RJ.** 1995. Infections of the skin and soft tissue, p. 625-638. *In: Surgical infectious diseases.* Appleton and Lange, Connecticut.
2. **Akova M, Ozcebe O, Gullu I, Unal S, Akalin S, Tokgozoglul M, and et al.** 1996. Efficacy of sulbactam- ampicillin for the treatment of severe diabetic foot infections. *J.Chemother.* **8**:284-289.
3. **Al- Nawas B and Shah PM.** 1998. Intracellular activity of ciprofloxacin and moxifloxacin, a new 8- methoxyquinolone, against methicillin- resistant *Staphylococcus aureus*. *J.Antimicrob.Chemother.* **41**:655-658.
4. **Aldridge KE and Ascraft DS.** 1997. Comparison of the in vitro activities of Bay 12- 8039, a new quinolone, and other microbials against clinically important anaerobes. *Antimicrob.Agents Chemother.* **41**:709-711.
5. **Andriole VT.** 1999. The future of quinolones. *Drugs* **58**:1-5.
6. **Balfour JA and Wiseman LR.** 1999. discussion 374 - moxifloxacin. *Drugs* **57**:363-373.
7. **Ball, P.** 2000. Moxifloxacin (Avelox): an 8-methoxyquinolone antibacterial with enhanced potency. *Int.J.Clin.Pract.* **54**:329-332.
8. **Blondeau JM.** 1999. discussion 1-2 Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clinical Therapeutics* **21**:3-40.
9. **Blondeau JM.** 2002. The role of fluoroquinolones in skin and skin structure infections. *American Journal of Clinical Dermatology* **3**:37-46.
10. **Bosnea D, Stadoleanu C, Boswell F, and Bush K.** 2000. Bactericidal activity of Trovafloxacin and Moxifloxacin against Gram -negative anaerobic bacilli. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* **104**:117-122.
11. **Boswell FJ, Andrews JM, Wise R, and A. Dalhoff.** 1999. Bactericidal properties of moxifloxacin and post- antibiotic effect. *J.Antimicrob.Chemother.* **43**:43-49.
12. **Boulton AJM.** 1988. Pie del diabetico. *Clinical medicine North America* **6**:1643-1663.
13. **Brandt MM, Corpron CA, and Wahl WL.** 2000. Necrotizing soft tissue infections : a surgical disease. *American Surgeon* **66**:967-970.

14. **Breen JD and Karchmer AW.** 1995. Staphylococcus aureus infections in diabetic patients. Infectious Diseases in Clinics of North America 11-15.
15. **Brook I.** 1994. Comparison of cefoxitin, cefotetan and the combination of ampicillin with sulbactam in the therapy of polymicrobial infection in mice. J.Antimicrob.Chemother. **34**:791-796.
16. **Buchi W and Casey PA.** 1988. Experience with parenteral and sequential parenteral- oral amoxicillin/ clavulanate (augmentin) in hospitalized patients. Infection **16**:306-312.
17. **Bush K.** 1988. Beta -lactamase inhibitors from laboratory to clinic. Clinical Microbiology Review **1**:109-123.
18. **Chambers HF and Neu HC.** 1995. Other B-lactam antibiotics, p. 264-272. *In*: Mandell GL, Douglas Jr.RG, and Bennett JE (eds.), Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill Livingstone, New York.
19. **Chelsom J and Halstensen A.** 2001. Streptococcus group A infections of skin, soft tissue and blood. Tidsskr Nor Laegeforen **121**:3310-3314.
20. **Cockburn J, Gibbert RW, Reid AL, and et al.** 1987. Determinants on non- compliance with short- term antibiotic regimens. BMJ **295**:814-818.
21. **Culley, C. M., M. K. Lacy, N. Klutman, and B. Edwards.** 2001. Moxifloxacin: clinical efficacy and safety. Am.J.Health Syst.Pharm. **58**:379-388.
22. **Dalhoff A.** 1999. Lack of in vivo emergence of resistance against Bay 12- 8039 in S. aureus and Strep. pneumoniae, p. 81-91. *In*: Finch R and Adams D (eds.), Maxim Medical. Oxford, UK.
23. **De Roux A, Pletz M, Neumann KH, Roth A, Mauch H, and H. Lode.** 2003. Wirksamkeit von Moxifloxacin versus Isoniazid bei der Behandlung der offenen Lungentuberkulose im frühen Bakterizidietest (EBA). Infection **31**:65.
24. **De Sarro A and De Sarro G.** 2001. Adverse reactions to fluoroquinolones. an overview on mechanistic aspects. Curr Med Chem **8**:371-384.
25. **DeAbate CA, Mathew CP, Warner JH, Heyd A, and D. Church.** 2000. The safety and efficacy of short course(5- day) moxifloxacin vs. azithromycin in the reatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir Med **94**:1029-1037.
26. **Dellinger EP.** 1981. Severe necrotizing soft- tissue infections. Multiple disease entities requiring a common approach. JAMA **246**:1717-1721.

27. **Demolis, J. L., D. Kubitza, L. Tenneze, and C. Funck-Brentano.** 2000. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin.Pharmacol.Ther.* **68**:658-666.
28. **Fass RJ.** 1997. In vitro activity of Bay 12 -8039, a new 8-methoxyfluoroquinolone. *Antimicrob.Agents Chemother.* **41**:1818-1824.
29. **File TM and Tan JS.** 1995. Treatment of skin and soft tissue infections. *American Journal of Surgery* **169**:27S-33S.
30. **Finch, R., D. Schurmann, O. Collins, R. Kubin, J. McGivern, H. Bobbaers, J. L. Izquierdo, P. Nikolaidis, F. Ogundare, R. Raz, P. Zuck, and G. Hoeffken.** 2002. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob.Agents Chemother.* **46**:1746-1754.
31. **Fischer M, Bettermann G, Wentz A, Roth A, Stetzelberg H, and Mauch H.** 2003. In- Vitro Wirksamkeit von Moxifloxacin und Linezolid bei Tuberkulosebakterien und nichttuberkulösen Mykobakterien. *Infection* **31**:108.
32. **Flick B, Klug S, Shakibaei M, Felies A, Baumann- Wilsche I, Kunz A, Kastner M, and Stahlmann R.** 2003. Abschätzung der Pränataltoxizität von Moxifloxacin und Clinafloxacin in zwei In vitro Tests. *Infection* **31**:152.
33. **Fung HB, Kirschenbaum HL, and Ojofeitimi BO.** 2002. Linezolid: an oxizolidinone antimicrobial agent. *Clinical Therapeutics* **23**:356-391.
34. **Gallis HA, Brennan RO, Goodwin SD, Swinney V, Rumbaugh MM, and Drew RH.** 1989. Comparison of the safety and efficacy of intravenous ciprofloxacin and intravenous ceftacidime in the treatment of selected infections. *American Journal of Medicine* **87**:176S-180S.
35. **Gehanno, P., S. Darantiere, C. Dubreuil, J. C. Chobaut, S. Bobin, J. C. Pages, G. Renou, F. Bobin, P. Arvis, and H. Stass.** 2002. A prospective, multicentre study of moxifloxacin concentrations in the sinus mucosa tissue of patients undergoing elective surgery of the sinus. *J.Antimicrob.Chemother.* **49**:821-826.
36. **Giamarellou H** 1999. Fourth generation cephalosporins in the antimicrobial chemotherapy of surgical infections. *J Chemother* **11**:486-493.
37. **Gilgor RS.** 1986. Cutaneous infections in diabetes mellitus, p. 111-117. *In: Jelinek JE (ed.), The skin in diabetics.* Lea and Felbinger, Philadelphia.

38. **Gillespie SH and Billington O.** 1999. Activity of Moxifloxacin against Mycobacteria. J.Antimicrob.Chemother. **44**:393-395.
39. **Guneren MF.** 1988. Clinical experience with intramuscular sulbactam/ ampicillin in the outpatient treatment of various infections. A multicenter trial. Drugs **35**:57-68.
40. **Hart SM and Bailey EM.** 1996. A practical look at the clinical usefulness of the B- lactam/ B- lactamase inhibitor combinations. Annuals of Pharmacotherapy **30**:1130-1140.
41. **Hoogkamp-Korstanje, J. A. and J. Roelofs-Willemse.** 2000. Comparative in vitro activity of moxifloxacin against Gram-positive clinical isolates. J.Antimicrob.Chemother. **45**:31-39.
42. **Horan T, Culver D, Jarvis W, and et al.** 1988. Pathogens causing nosokomial infections. Preliminary data from the National Nosocomial Infectious Surveillance system. The Antimicrobial Newsletter **5**:65-67.
43. **Iakolev VP, Krutikov MG, Blatun LA, Izotova GN, and Grishina IA .** 2000. Clinical and Laboratory efficacy of the novel difluoroquinolone Sparflo (sparfloxacin) in therapy of skin and soft tissue infections. Antibiotik Khimioterapi **45**:37-40.
44. **Jones ME, Schmitz FJ, Fluit AC, Acar J, Gupta R, and Verhoef J.** 1999. Frequency and occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections during 1997 from International Surveillance Programme .SENTRY Participants Group. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious diseases **18**:403-408.
45. **Jones, M. E., M. R. Visser, M. Klootwijk, P. Heisig, J. Verhoef, and F. J. Schmitz.** 1999. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linozolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and - susceptible Staphylococcus aureus strains. Antimicrob.Agents Chemother. **43**:421-423.
46. **Karchmer AW.** 1999. Fluorquinolone treatment of skin and skin structure infections. Drugs **58**:82-84.
47. **Kastner M, Fuhr R, Shakibaei M, and Stahlmann R.** 2003. Pharmakokinetik und Chondrotoxizität von Garenoxacin im Vergleich mit zwei Fluoroquinolonen bei juvenilen Ratten. Infection **31**:159.
48. **Krasemann, C., J. Meyer, and G. Tillotson.** 2001. Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin. Clin.Infect Dis **32 Suppl 1**:S51-S63.
49. **Lang W and Löscher T.** 2000. Tropenedizin in Klinik und Praxis. Thieme Verlag, München.

50. **Laube S and Farrel AM.** 2002. Bacterial skin infections in the elderly. *Drugs Aging* **19**:331-342.
51. **Levin E and Karchmer AW.** 1994. Use of ampicillin/ sulbactam versus imipenem/ cilastatin in the treatment of limb - threatening foot infections in diabetic patients. *Clin.Infect Dis* **18**:683-693.
52. **Levin ME.** 1986. The diabetic foot, p. 73-94. *In: Jelinek JE (ed.), The skin in diabetics.* Lea and Febiger, Philadelphia.
53. **Lewis RT.** 1995. Necrotizing soft-tissue infections. *Infectious Diseases in Clinics of North America* **9**:11-15.
54. **Lipsky BA, Baker PD, Landon GC, and Fernau R.** 1997. Antibiotic therapy for diabetic foot infections: comparison of 2 parenteral-to-oral regimens. *Clin.Infect Dis* **24** :643-638.
55. **Lipsky BA, Miller B, Schwartz R, Henry DC, Nolan T, McCabe A, Magner DJ, and Talbot GH.** 1999. Sparfloxacin versus ciprofloxacin for the treatment of community - acquired, complicated skin and skin- structure infections. *Clinical Therapeutics* **21** :675-690.
56. **Loffler L, Bauernfeind A, and Keyl W.** 1988. Sulbactam/ ampicillin versus cefotaxime as initial therapy in serious soft tissue, joint and bone infections. *Drugs* **35**:46-52.
57. **Lorenz J, Thate - Watschke IM, Mast O, R. Kubin, Rychlik R, Pfeil T, Daniel D, and Tillotson GS.** 2001. Treatment and outcome in acute exacerbations of chronic bronchitis: comparison of macrolides and moxifloxacin from the patients perspective. *J Int Med Res* **29**:74-86.
58. **Lozo E, Riecke K, Schwabe R, Vormann J, and Stahlkammer R.** 2002. Synergistic effect of ofloxacin and magnesium deficiency on joint cartilage in immature rats. *Antimicrob.Agents Chemother.* **46**:1755-1759.
59. **Mc Mahon MM and Bistran BR.** 1995. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes melitus. *Infectious Diseases in Clinics of North America* **9**:1-8.
60. **Muijsers, R. B. and B. Jarvis.** 2002. Moxifloxacin in uncomplicated skin and skin structure infections. *Drugs* **62**:967-973.
61. **Muller, M., H. Stass, M. Brunner, J. G. Moller, E. Lackner, and H. G. Eichler.** 1999. Penetration of moxifloxacin into peripheral compartments in humans. *Antimicrob.Agents Chemother.* **43**:2345-2349.
62. **Mumcuoglu KY, Ingber A, Gilead L, and et al.** 1999. Maggot therapy for the treatment of intractable wounds. *International Journal of Dermatology* **38**:623-627.

63. **Nightingale CH.** 2000. Moxifloxacin, a new antibiotic designed to treat community- acquired respiratory tract infections: a review of microbiologic and pharmacokinetic- pharmacodynamic characteristics. *Pharmacotherapy* **20**:245-256.
64. **Norrby SR.** 1999. Levofloxacin. *Expert.Opin.Pharmacother.* **1**:109-119.
65. **Oliphant CM and Green GM.** 2002. Quinolones :a comprehensive review. *American Family Physician* **65**:455-464.
66. **Ott S, Allewelt M, Wagner S, Mauch H, and H. Lode.** 2003. Optimierung der Therapie abszedierender Lungenerkrankungen. *Infection* **31**:100.
67. **Parish, L. C., H. B. Routh, B. Miskin, J. Fidelholtz, P. Werschler, A. Heyd, D. Haverstock, and D. Church.** 2000. Moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of uncomplicated skin infections. *Int.J.Clin.Pract.* **54**:497-503.
68. **Pestova, E., J. J. Millichap, G. A. Noskin, and L. R. Peterson.** 2000. Intracellular targets of moxifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones. *J.Antimicrob.Chemother.* **45**:583-590.
69. **Piddock LJ, Johnson M, Ricci V, and Hill SL.** 1998. Activities of new fluoroquinolones against fluoroquinolone- resistant pathogens of the lower respiratory tract. *Antimicrob.Agents Chemother.* **42**:2956-2960.
70. **Pong A, Thomson KS, Moland ES, Chartrand SA, and Sanders CC.** 1999. Activity of moxifloxacin against pathogens with decreased susceptibility to ciprofloxacin. *J.Antimicrob.Chemother.* **44**:621-627.
71. **Powers RD.** 1993. Open trial of oral fleroxacin versus amoxicillin/ clavulanate in the treatment of infections of skin and soft tissue. *American Journal of Medicine* **22**:155S-158S.
72. **Rakkar, S., K. Roberts, B. F. Towe, S. M. Flores, A. Heyd, and J. Warner.** 2001. Moxifloxacin versus amoxicillin clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis: a primary care experience. *Int.J.Clin.Pract.* **55**:309-315.
73. **Rodvold KA and Neuhauser M.** 2001. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* **21**:233S-252S.
74. **Rossi C and Sternon J.** 2001. Flouoroquinolones of the third and fourth generations. *Journal of Pharmacy Belgium* **56**:137-148.
75. **Rotstein OD, Pruett TL, and Simmons RL.** 1985. Mechanism of microbial synergy in polymicrobial surgical infections. *Rev Infect Dis* **7**:151-170.

76. **Ruef Ch.** 2002. Significance of antibiotic resistance in treatment of soft tissue infections. *Therapeutische Umschau* **59**:41-45.
77. **Sanders WE Jr. and Sanders CC.** 1996. Piperacillin / tazobactam: a critical review of the evolving clinical literature. *Clin.Infect Dis* **22**:107-123.
78. **Saravolatz, L., O. Manzor, C. Check, J. Pawlak, and B. Belian.** 2001. Antimicrobial activity of moxifloxacin, gatifloxacin and six fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*. *J.Antimicrob.Chemother.* **47**:875-877.
79. **Schaberg T, Ballin I, Huchon G, Bassaris H, Hampel B, and Reimnitz P.** 2001. A multinational, multicentre, non- blinded, randomized study of moxifloxacin oral tablets compared with co- amoxiclav oral tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *J Int Med Res* **29**:314-328.
80. **Schaumann, R., Blatz R, Beer J, Adler D, Pless B, Loeffler B, Ackermann G, and Rodloff AC.** 2003. Treatment of experimental systemic aerobic/ anaerobic mixed infection in mice with moxifloxacin or imipenem/ cilastatin. *Infection* **31**:79.
81. **Schmidt H, Dalhoff A, Stuertz K, and et al.** 1998. Moxifloxacin in the therapy of experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob.Agents Chemother.* **42**:1397-1401.
82. **Senotochnik DE.** 1992. Deep soft-tissue infections in diabetics. *Infectious Diseases in Clinics of North America* **6**:693-703.
83. **Sensakovic JW and Smith LG.** 1995. Combinaciones de inhibidores de beta- lactamasas. *Clinical medicine North America* **4**:638-693.
84. **Shakibaei M, Sendzik J, Schäfer- Korting M, Kastner M, and Stahlmann R.** 2003. Chinolone verursachen Apoptose in Tendozyten beim Menschen in vitro. *Infection* **31**:84.
85. **Smith JW and Nichols RL.** 1993. Comparison of oral fleroxacin with oral amoxicillin/ clavulanate for treatment of skin and soft tissue infections. *American Journal of Medicine* **22**:150S-154S.
86. **Stass, H., A. Dalhoff, D. Kubitz, and U. Schuhly.** 1998. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob.Agents Chemother.* **42**:2060-2065.
87. **Stass, H., Halabi A, and Delesen H.** No doseadjustment needed for patients with renal impairment receiving oral Bay 12 -8039(M). 38th ICAAC San Diego . 24-9-1998.
- Ref Type: Abstract

88. **Stass, H. and D. Kubitzza.** 2001. Profile of moxifloxacin drug interactions. Clin.Infect Dis **32 Suppl 1**:S47-S50.
89. **Stass, H., D. Kubitzza, and U. Schuhly.** 2001. Pharmacokinetics, safety and tolerability of moxifloxacin, a novel 8- methoxyfluoroquinolone, after repeated oral administration. Clin.Pharmacokinet. **40 Suppl 1**:1-9.
90. **Stone HH.** 2000. Soft tissue infections. Am Surgeon **66**:162-165.
91. **Stromberg BV, Reines HD, and Hunt P.** 1986. Comparative clinical study of sulbactam and ampicillin and clindamycin and tobramycin in infections of soft tissues. Surgery in Gynecology and Obstetrics **162**:575-578.
92. **Talan DA.** 2001. Clinical perspectives on new antimicrobials : focus on fluoroquinolones. Clin.Infect Dis **32**:S 64-S71.
93. **Tan JS, Wishnow RM, Talan DA, Duncason FP, and Norden CW.** 1993. Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: double- blind, randomized, multicenter study of piperacillin- tazobactam versus ticarcillin-calvulanate. The piperacillin/ tazobactam skin and skin structure group. Antimicrob.Agents Chemother. **37**:1580-1586.
94. **Tassler H.** 1993. Comarative efficacy and safety of oral fleroxacin and amoxicillin / clavulanate potassium in skin and soft tissue infections. American Journal of Medicine **22**:159S-165S.
95. **Tassler H, Cullmann W, and Elhardt D.** 1993. Treatment of soft tissue infections with piperacillin/ tazobactam. J.Antimicrob.Chemother. **31**:105-112.
96. **Wacke R, Förster S, Park S, Mundkowski RG, Adam U, and Dremelow B.** 2003. Pharmakoinetik und Gewebepentration von Moxifloxacin im humanen Pankreas. Infection **31**:81.
97. **White, C. M., E. M. Grant, and R. Quintilliani.** 2001. Moxifloxacin does increase the corrected QT interval. Clin.Infect Dis **33**:1441-1444.
98. **Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, Smith H, and Hoban DJ.** 2002. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. Drugs **62**:13-59.
99. **Zhang L, Li XZ, and Poole K.** 2001. Fluorquinolone susceptibilities of effluxmediated multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia and Burkholderia cepacia. J.Antimicrob.Chemother. **48**:549-552.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel Moxifloxacin	21
Abbildung 2: Wirksamkeitsprofil der Fluorchinolone ⁹⁸	22
Abbildung 3: C-Reaktives Proteins mit Standard Deviation of the Mean*	48
Abbildung 4: Anzahl der Leukozyten mit Standard Deviation of the Mean*	48
Abbildung 5: Klinische Beurteilung mit Standard Deviation of the Mean*	49
Abbildung 6: C-Reaktives Protein am 3. Behandlungstag*	50
Abbildung 7: Leukozyten am 3. Behandlungstag*	50
Abbildung 8: Klinische Beurteilung am 3. Behandlungstag*	51
Abbildung 9: C-Reaktives Protein nach der 1. Behandlungswoche*	51
Abbildung 10: Anzahl der Leukozyten nach der 1. Behandlungswoche*	52
Abbildung 11: Klinische Beurteilung nach der 1. Behandlungswoche*	52
Abbildung 12: Lokalbefund bei Patient Y.S. vor Therapie.....	54
Abbildung 13: Lokalbefund bei Patient Y.S. nach dem 3. Behandlungstag	55
Abbildung 14: Lokalbefund bei Patient Y.S. nach Therapieende	56
Abbildung 15: Lokalbefunde Patient M.E. vor Therapie	60
Abbildung 16: Lokalbefund von Patient M.E. nach 3 Behandlungstagen	61

9 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Klinische Studien : Moxifloxacin bei respiratorischen Infekten ⁹⁸	25
Tabelle 2: Einschlußdiagnosen und erwartetes Erregerspektrum	30
Tabelle 3: Ein- und Ausschlußkriterien	30
Tabelle 4: Lokalbefundbeurteilung der Läsion.....	32
Tabelle 5: Punktesystem zur klinischen Beurteilung	35
Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation.....	37
Tabelle 7: Krankheitsbilder	38
Tabelle 8: Erregerspektrum	40
Tabelle 9: Erregerpräsenz	41
Tabelle 10: Aufgetretene Adverse Events	42
Tabelle 11: Aufgetretene Serious Adverse Events	42
Tabelle 12: Chirurgische Intervention	43
Tabelle 13: Therapiedauer.....	44
Tabelle 14: Übersicht über zusätzlich eingesetzte Antibiotika	44
Tabelle 15: Hospitalisierungsdauer	45
Tabelle 16: Zusätzlich notwendige diagnostische und therapeutische Verfahren.....	46
Tabelle 17: Übersicht der Parameter bei Patient Y.S.	56
Tabelle 18: Übersicht der Parameter bei Patient M.E.	61
Tabelle 19: Klinische Studien unter Verwendung von Flourchinolonen bei Haut- und Weichteilinfektionen ⁹	65

10 Anhang

Moxi (n=9)

		Tag 0	Tag 3	Woche 1	Woche 2	TOC
Patient 1	CRP	16,90	15,56	7,46	0,77	4,85
	Leukos	17,20	14,70	14,10	12,50	14,50
	Klinik	8	6	9	9	5
Patient 2	CRP	7,15	0,72	0,12	0,08	0,08
	Leukos	16,70	7,30	9,40	9,50	9,50
	Klinik	7	2	0	0	0
Patient 3	CRP	1,79	0,42	0,62	0,28	0,28
	Leukos	10,60	10,40	10,60	8,50	8,50
	Klinik	7	1	1	0	0
Patient 4	CRP	0,92	0,38	0,38	0,27	0,27
	Leukos	3,80	3,30	3,30	2,90	2,90
	Klinik	8	4	0	0	0
Patient 5	CRP	26,10	30,80	7,00	3,90	0,50
	Leukos	21,30	11,40	8,00	6,70	6,70
	Klinik	2	4	4	2	0
Patient 6	CRP	0,98	0,44	1,49	1,49	3,11
	Leukos	5,70	5,30	9,30	9,30	7,90
	Klinik	10	5	1	-1	1
Patient 7	CRP	5,54	2,64	3,03	4,88	4,06
	Leukos	8,80	8,50	8,90	10,10	7,60
	Klinik	6	3	3	1	0
Patient 8	CRP	7,65	8,98	1,77	1,35	0,98
	Leukos	9,20	10,10	7,50	5,00	8,10
	Klinik	8	10	6	5	3
Patient 9	CRP	21,32	8,29	1,62	0,47	2,93
	Leukos	11,50	9,20	6,80	5,70	4,30
	Klinik	11	8	3	2	0
Mean	CRP	9,98	8,22	4,01	2,68	3,22
	Leukos	10,98	8,94	7,38	6,48	5,85
	Klinik	9,97	5,42	2,75	1,72	1,35

	CRP	3,12	3,40	0,92	0,58	0,62
Stabw	Leukos	1,91	1,12	0,97	0,99	1,09
	Klinik	0,85	0,95	1,00	1,05	0,60

Tag der
Umstellung
auf anderes
Antibiotikum

Moxi+AB (n=2)

		Tag 0	Tag 3	Woche 1	Woche 2	TOC	
Patient 1	CRP	1,08	1,08	0,66	4,74	4,14	T 9
	Leukos	9,80	11,96	8,99	7,39	4,87	
	Klinik	8	5	4	9	1	
Patient 2	CRP	1,20	0,50	0,23	0,13	0,20	T17
	Leukos	6,30	5,40	7,70	5,60	6,20	
	Klinik	9	6	1	0	-1	

	CRP	1,14	0,79	0,45	2,44	2,17
Mean	Leukos	8,05	8,68	8,35	6,50	5,54
	Klinik	8,50	5,50	2,50	4,50	0,00

	CRP	0,06	0,29	0,22	2,31	1,97
Stabw	Leukos	1,75	3,28	0,65	0,90	0,67
	Klinik	0,50	0,50	1,50	4,50	1,00

Augmentan + AB (n=7)

Tag der
Umstellung
auf anderes
Antibiotikum

		Tag 0	Tag 3	Woche 1	Woche 2	TOC	
Patient 1	CRP	0,11	1,24	0,86	0,28	0,43	
	Leukos	8,5	16,90	8,00	5,60	3,70	T 5
	Klinik	8	5	5	3	1	
Patient 2	CRP	0,08	0,76	0,19	5,98	0,65	
	Leukos	5,8	5,20	4,30	7,20	5,40	T10
	Klinik	10	8	3	2	-1	
Patient 3	CRP	21,22	9,95	2,70	2,29	2,29	
	Leukos	15,3	11,60	8,50	6,80	6,80	T4
	Klinik	9	8	5	2	1	
Patient 4	CRP	27,10	40,50	12,50	12,50	0,50	
	Leukos	14,1	24,80	13,30	13,30	4,70	T10
	Klinik	13	13	13	9	2	
Patient 5	CRP	2,56	9,45	8,75	2,51	0,62	
	Leukos	11,8	9,00	9,70	7,20	7,00	T10
	Klinik	11	10	13	6	4	
Patient 6	CRP	3,98	8,45	1,86	1,76	0,64	
	Leukos	13,1	12,70	10,60	9,80	5,40	T10
	Klinik	10	7	3	1	0	
Patient 7	CRP	3,78	3,43	0,74	0,55	2,51	
	Leukos	7,8	10,00	8,20	8,80	7,40	T5
	Klinik	10	5	2	2	0	

Mean	CRP	8,40	10,54	3,94	3,70	1,09	
	Leukos	10,91	12,89	8,94	8,39	5,77	
	Klinik	10,14	8,00	6,29	3,57	1,00	

stabw	CRP	4,16	5,20	1,80	1,63	0,34	
	Leukos	1,35	2,40	1,04	0,97	0,51	
	Klinik	0,59	1,07	1,78	1,09	0,62	

Augmentan (n=2)

		Tag 0	Tag 3	Woche 1	Woche 2	TOC
Patient 1	CRP	1,40	0,89	5,44	0,61	0,11
	Leukos	6,00	6,60	6,60	8,30	7,00
	Klinik	7	4	2	1	-1
Patient 2	CRP	3,54	1,67	1,67	0,65	0,63
	Leukos	11,30	9,60	9,60	6,60	7,20
	Klinik	7	4	3	2	2
Mean	CRP	2,47	1,28	3,56	0,63	0,37
	Leukos	16,75	16,20	16,20	15,55	15,20
	Klinik	7,00	4,00	2,50	1,50	0,50

Einen herzlichen Dank

Zuerst einmal möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Johannes Bogner bedanken, mit dem ich 2 Jahre lang an der Ausführung dieser Studie arbeiten durfte, der meine Begeisterung für alle bunten Facetten der Infektiologie zu wecken verstand und ein echtes Arztvorbild für mich geworden ist.

Bemerkenswerterweise habe ich tatsächlich intensiv mit ihm zusammenarbeiten dürfen, er hatte für jede meiner Fragen ein offenes Ohr, war sogar in meiner Abwesenheit und zu seinen freien Stunden aktiv im Sinne der Studie, forderte meine eigene Initiative und Fortkommen heraus, ließ mir Freiraum, ohne mir jemals das Gefühl zu geben alleine dazustehen. Einen selbstverständlich offenen liebenswerten Umgang und reibungsloses echtes Zusammenarbeiten mit Prof. Bogner durfte ich genießen und bin auch dankbar für die gewährte persönliche Halbjahrespause. Nicht zuletzt einen großen Dank für die Stunden, die er sich Zeit genommen hat, mir bei der Korrektur dieser Arbeit bis ins kleinste Detail zur Seite zu stehen.

Ich habe mit viel Freude im Klinikumfeld gearbeitet, wofür ich auch allen Mitarbeitern der Stationen 4(!), 2, 3 und der HIV Ambulanz - Kathrin, Angela, Uli, Carsten, Jochen, Christoph, Sharam, Tobias, Thomas, Peter, Justus u.v.m. danken möchte, die immer die Augen nach Patienten für mich offen hatten und mit denen der Umgang und die Arbeit viel Spaß gemacht haben. Vielen Dank auch an Beatrice Schaeffer vom Pettenkoferinstitut für die Gewährung der mikrobiologischen Sonderwünsche.

Ein ganz besonderer Dank gilt hier der trotz viel Arbeit immer fröhlichen Schwester Olga, auf die ich mich einfach hundertprozentig verlassen konnte und mit der die manches Mal so schwierige Patientenkoordination ein Leichtes war.

Für die Hilfe bei statistischen Zahlenspielen gebührt mein Dank meinem Cousin Florian. Und für das spätere schnelle statistische Update und Excelkünste meiner Rettung der guten Susi. Und meiner lieben Freundin Chrissi für Lesen und korrigieren gar so

unverständlicher Texte. Für die schöne Form und den letzten Schliff verdient Hans ein liebes Dankeschön.

Nicht zuletzt danke ich meinen lieben Eltern für die beständige Unterstützung und Vertrauen, die es mir immer möglich gemacht hat meine gesamte Kraft in mein Studium zu konzentrieren und daneben noch ein herrliches Leben genießen zu können.

Michaela

Curriculum vitae

Michaela Schirm

*05.12.1976 Geboren in Freiburg (Breisgau), Deutschland

Nationalität: Deutsch Familienstand: Ledig

Ausbildung

1984-1987 Grundschule St.Peter, Schwarzwald

1987-1996 Gymnasium Kolleg St. Sebastian, Stegen; Abitur, Note: 1,5
Auszeichnung für besondere Leistungen im Fach Biologie

1998 -2004 Humanmedizinstudium Ludwig- Maximilian- Universität
(LMU), München

Aug 2003 2. Staatsexamen LMU, München, Note: 2,6

Nov 2004 3. Staatsexamen LMU, München, Note: 2
Ärztliche Prüfung : Gesamtnote: gut

Wissenschaftliche Tätigkeit

2001 -2003 Promotion Infektiologie, Poliklinik Innenstadt, München
Arbeitsgruppe Prof. Dr. J. Bogner

„Klinische Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Moxifloxacin gegen Amoxicillin und Clavulansäure bei tiefen Haut- und Weichteilinfektionen“

Praktische Ausbildung

1998 - 2000 Praktika (medizinische Krankenpflege, ärztliche Assistenz)

- Waisenhaus für behinderte Kinder, Ho - Chi- Minh- City, Vietnam (3 Monate)
- chirurgische Ambulanz St. Joseph's Krankenhaus, Freiburg(3 Mo)
- gynäkologisch-onkologische Station, Frauenklinik, München

2000 - 2003 Famulaturen

- Pädiatrie: Nordland Central Sykehus, Bodo, Norwegen
- Innere Medizin/ Infektiologie/ HIV Ambulanz: Poliklinik Innenstadt, München
- Pädiatrische Kardiologie: Klinikum Großhadern, München
- Emergency Medicine: Alaska Regional Hospital, Anchorage und Alaska Native Medical Services, Bethel, Alaska
- Praxis Pädiatrie: Dr. Gloning , München

2003 - 2004 Praktisches Jahr

- Chirurgie: Hospital San Gabriel, La Paz, Bolivien
- Pädiatrie: J.J. Curtis Memorial Hospital, St.Anthony, Neu Fundland, Kanada
- Neonatologie: Frauenklinik in der Maistrasse, München
Ambulanz: Hauner´sche Kinderklinik, München
- Innere Medizin: Rheumatologie/ Allgemeine Innere Medizin/
Notaufnahme, Poliklinik Innenstadt, München

Praktische Erfahrung

1996 - 1997 Arbeitsaufenthalte als Touristen- und Reitführer (Island; British Columbia, Kanada; Navajo Reservat, USA; Puerto Vallarta, Mexiko)

1999–2000 Tätigkeit beim Reisemedizinischen Infoservice, Tropeninstitut, München

2000–2001 Mitarbeit bei niedergelassenem Pädiater, München

Juni 2002 Mitarbeit bei Ärzte ohne Grenzen, Barcelona, Spanien

Sprachen

Fließend in Wort und Schrift: Englisch, Spanisch

Gut: Französisch

Grundlagen: Norwegisch, Vietnamesisch, Isländisch

Großes Latinum

EDV Kenntnisse

MS Office (Word, Excel, Power Point)

Persönliche Interessen

Natur, Bergsport, Triathlon, Sprachen

Vereinstätigkeit: Deutscher Alpen Verein München, Freiburg;

Deutsche Lebens Rettungs Gesellschaft (Schwimm- und

Rettungsschwimmausbilderin), Reit- und Fahrverein St.Peter

München 09. November 2004

Ergänzungen zur Literatur

Vorwort

Diese Arbeit wurde im August 2003 fertiggestellt. Da zu diesem Zeitpunkt noch nicht das zur Einreichung im Promotionsbüro notwendige Zeugnis des 3. Staatsexamens vorlag, konnte die Arbeit leider nicht zum damaligen aktuellen Zeitpunkt der Fertigstellung eingereicht werden. Michaela Schirm hat 3. Staatsexamen am 8. November 2004 abgelegt. Somit wurde diese Ergänzung zusammengestellt zur Aktualisierung der Literatur bezüglich der Testsubstanz und Thematik der Arbeit. Die Neuinformationen haben keine Relevanz in Bezug auf die in der Arbeit genannten Aspekte und das Votum.

Neue Aspekte zu Moxifloxacin und Haut- und Weichteilinfektionen

Klinischer Einsatz

Haut- und Weichteilinfektionen

In der Behandlung von unkomplizierten Haut- und Weichteilinfektionen wird Moxifloxacin immer in erster Linie unter den neuen therapeutischen Optionen gelistet vor allem bei Streptokokken und Methicillin- sensitiven Staphylokokken mit hohen Effektivitätsraten und guter Verträglichkeit. Neue Carbapeneme sind in hohem Maße betalaktamasefest und imponieren durch ihr breites Wirkspektrum. Bei Vancomycin resistenten Keimen (MRSA, VRE) kommt das neue Oxazolidinon Linezolid zum Einsatz, komplizierte Haut- und Weichteildefekte sind auch eine Indikation für Daptomycin, ein neues Lipopeptidantibiotikum (Cave: Skelettmuskeltoxizität in hohen Dosen!). Quinopristin- Dalfopristin, das erste parenterale Streptogrammin-antibiotikum läßt sich ebenfalls bei hochresistenten Gram- positiven Keimen einsetzen, muß aber wegen einer hohen Inzidenz auch schwerwiegender Nebenwirkungen mit Vorsicht eingesetzt werden (venöse Ereignisse, Transaminasenanstieg, QT- Verlängerung). Als Ausblick kann man an dieser Stelle noch zwei noch in klinischer Erprobung befindliche semisynthetische Glycopeptide nennen, Oritavancin und Dalbavancin, die sich schon in Studien gegen Vancomycin und Cephalexin bewährt haben.^{31,33}

Neue Guidelines zur Behandlung der Infektionen des diabetischen Fußes unterstreichen deren Ernsthaftigkeit in Bezug auf Gliedmaßenverlust und systemische Infektion. Systematisches diagnostisches Vorgehen sowie eine zunächst kalkulierte und dann je nach isoliertem Keimspektrum möglichst optimal angepasste antibiotische Therapie über einen ausreichenden Zeitraum, sowie Erfassung des Gefäßstatus als auch der Knochenbeteiligung und Hinzuziehen chirurgischer Maßnahmen sind unter Umständen lebensrettend.²³⁻²⁵

Zellulitis, ein durchaus häufig (wie auch in unserer Studie) vorkommendes Krankheitsbild auf Grund sehr unterschiedlicher Keime bedarf ebenso sorgfältiger Isolation des infizierenden Keimes und rechtzeitiger spezifischer antibiotischer Behandlung, um weiteres komplizierendes Fortschreiten zu verhindern.³⁶

Intraabdominelle Abszesse (aufgrund von *Bacteroides fragilis*) bei Mäusen bildeten sich unter Moxifloxacin (73%) und Clindmycintherapie (79%) am besten zurück.³⁸

Atemwegsinfektionen

Immer wieder wird von sehr guten Ergebnissen bei Therapie mit Moxifloxacin im Bereich der Atemwegsinfektionen berichtet (Sinusitiden, AECB, CAP).^{1,13,19,20,22,32} Bei ambulant erworbenen Pneumonien zeigte sich eine mit Ceftriaxon äquivalente Effektivität²¹, hohe klinische und bakteriologische Erfolgsraten (95%) als Monotherapie bei CAP durch atypische Erreger¹⁸, gute Bakterizidie gegenüber multiresistenten Pneumokokken^{5,7}, im Hinblick auf Ciprofloxacinresistenz finden sich jedoch Hinweise auf Einflüsse auch bei den neueren Fluorchinolonen.¹¹

Ophthalmologie

Im topischen okulären Gebrauch zeigte Moxifloxacin ein hohes Aktivitätsspektrum, gute Penetration in okuläre Gewebe und eine geringe Resistenzentwicklung.²⁶

ZNS Infektionen

Die gute Penetration in den Liquor läßt Ansätze aufkommen bakterielle Meningitiden (Pneumokokken, Gram- negative) mit Moxifloxacin allein oder in Kombination mit Betalaktamen oder Vancomycin therapieren zu können.⁹

Tuberkulose

Überlegungen bestehen bezüglich Therapieoptionen der aktiven Tuberkulose mit Moxifloxacin sowie der atypischen Mykobakteriosen (MAC) in Kombination mit Makroliden Rifabutin, Etambutol.³ In vitro zeigt sich eine dosisgestaffelte komplette (93%) Suppression von *M. tuberculosis* bei 800 mg Tagesdosis, fraglich bleibt hierbei die Verträglichkeit. 84 von 86 *M.Tbc* Stämmen zeigte sich sensibel.³⁹ Moxifloxacin gegen INH zeigt eine vergleichbare frühe bakterizide Aktivität in vivo.³⁰

Verträglichkeit

Bezüglich der Verträglichkeit zeichnet sich Moxifloxacin weiterhin nach zahlreichen klinischen Studien (>7000 Pat.) und Beobachtungen nach Vermarktung (>46000 Pat.) durch exzellente Ergebnisse aus: Nebenwirkungen nur im gastrointestinalen Bereich und leichter Schwindel^{13,34}, Störungen der Glukosehomöostase konnten nicht verifiziert werden¹⁶, keine Anpassung notwendig bei alten Menschen, moderaten Nieren- und Lebererkrankungen^{2,4}, keine Interaktionen mit anderen Medikamenten (z.B. Warfarin²⁹). Bei dialysierten Patienten findet sich eine mit gesunden vergleichbare Pharmakodynamik.¹⁵ Dennoch sollte man immer noch alte Menschen mit niedriger Kreatininclearance, ZNS Beeinträchtigung und antiarrhythmisch behandelte Patienten besonders sorgfältig überwachen und eventuell Dosisanpassungen vornehmen.³⁵

Die Inzidenz von antibiotikainduzierten Clostridium difficile Colitiden unter Cephalosporinen ging signifikant zurück unter vornehmlicher Verwendung von Piperacillin/Tazobactam oder Moxifloxacin.²⁸ Jedoch ist auch ein Fall von C. diff.-assoziierter Colitis nach Moxifloxacintherapie beschrieben.⁶

Tumorpatienten

Bei Tumorpatienten unter Chemotherapie bewies Moxifloxacin gegenüber Ciprofloxacin einen protektiven Effekt hinsichtlich der febrilen Neutropenie und neutropenen Infektionen.²⁷

Immunmodulatorische Effekte

Ein weiterer Aspekt ist die immunmodulatorische Funktion von Moxifloxacin: es hemmt die Produktion von proinflammatorischen Cytokinen (IL8, TNF a, IL1, IL6) in THP -1 Zellen über Inhibition von NF-kappaB, ERK, JNK- Aktivierung^{8,40} – klinische Bedeutung bisher noch unbekannt. Allerdings soll zunächst ein Oxygen Burst, eine Lysosomen-Phagosomen Fusion, eine Ausschüttung lysosomaler Enzyme und Phagozytose provoziert werden, bevor die Umkehrung hin zur Hemmung der

Cytokine einsetzt.¹⁷ Zusätzlich findet eine Stimulation der Hämatopoese statt über Induktion der CSF Synthese in Lunge und Knochenmark.¹⁰

Wirkmechanismus und Resistenzentwicklung

Zum Wirkmechanismus von Moxifloxacin zeigt sich, dass selbst in subklinischen Konzentrationen die Bakterienmorphologie verändert wird, was den antimikrobiellen Effekt in Form von verringerter Adhäsion an Schleimhaut und Fibroblastenzellen darstellt.¹²

Eine Kombination von Moxifloxacin und Doxycyclin soll einen additiv protektiven Effekt aufweisen auf die Resistenzentwicklung bei Staphylokokken.¹⁴

Auch Kombinationen von Moxifloxacin mit Vancomycin sollen effektiv sein hinsichtlich geringerer Resistenzentwicklung bei Staphylokokken (bisher nur in vitro).³⁷

Literaturverzeichnis (Anhang)

1. 2004. Moxifloxacin--a new fluoroquinolone antibacterial. *Drug Ther.Bull.* **42**:61-62.
2. **Ball P, R. Stahlmann, R. Kubin, S. Choudhri, and Owens R.** 2004. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: cumulative data from clinical trials and postmarketing studies. *Clin.Ther.* **26**:940-950.
3. **Bermudez, L. E. and Y. Yamazaki** . 2004. Effects of macrolides and ketolides on mycobacterial infections. *Curr Pharm.Des* **10**:3221-3228.
4. **Caeiro, J. P. and P. B. Iannini** . 2003. Moxifloxacin (Avelox): a novel fluoroquinolone with a broad spectrum of activity. *Expert.Rev Anti.Infect Ther.* **1**:363-370.
5. **Cafini, F., L. Alou, D. Sevillano, E. Valero, and J. Prieto.** 2004. Bactericidal activity of moxifloxacin against multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* at clinically achievable serum and epithelial lining fluid concentrations compared with three other antimicrobials. *Int J Antimicrob.Agents* **24**:334-338.
6. **Carroll, D. N.** 2003. Moxifloxacin-induced *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Pharmacotherapy* **23**:1517-1519.
7. **Cha, R. and M. J. Rybak.** 2003. Linezolid and vancomycin, alone and in combination with rifampin, compared with moxifloxacin against a multidrug-resistant and a vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* strain in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob.Agents Chemother* **47**:1984-1987.
8. **Choi, J. H., M. J. Song, S. H. Kim, S. M. Choi, D. G. Lee, J. H. Yoo, and W. S. Shin.** 2003. Effect of moxifloxacin on production of proinflammatory cytokines from human peripheral blood mononuclear cells. *Antimicrob.Agents Chemother* **47**:3704-3707.
9. **Cottagnoud, P. H. and M. G. Tauber.** 2004. New therapies for pneumococcal meningitis. *Expert.Opin.Investig.Drugs* **13**:393-401.
10. **Dalhoff A and Shalit I.** 2003. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* **3**:359-371.
11. **Daporta, M. T., J. L. Munoz-Bellido, G. Y. Guirao, M. S. Hernandez, and J. A. Garcia-Rodriguez.** 2004. In vitro activity of older and newer fluoroquinolones against efflux-mediated high-level ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Antimicrob.Agents* **24**:185-187.
12. **Drago, L., E. De Vecchi, L. Nicola, L. Tocalli, and M. R. Gismondo.** 2004. Effect of moxifloxacin on bacterial pathogenicity factors in comparison with amoxicillin, clarithromycin and ceftriaxone. *J Chemother* **16**:30-37.
13. **Faich, G. A., J. Morganroth, A. B. Whitehouse, J. S. Brar, P. Arcuri, S. F. Kowalsky, D. C. Haverstock, R. A. Celesk, and D. A. Church.** 2004. Clinical experience with moxifloxacin in patients with respiratory tract infections. *Ann.Pharmacother.* **38**:749-754.
14. **Firsov, A. A., S. N. Vostrov, I. Y. Lubenko, Y. A. Portnoy, and S. H. Zinner.** 2004. Prevention of the selection of resistant *Staphylococcus aureus* by moxifloxacin plus doxycycline in an in vitro dynamic model: an additive effect of the combination. *Int J Antimicrob.Agents* **23**:451-456.

15. **Fuhrmann, V., P. Schenk, W. Jaeger, S. Ahmed, and F. Thalhammer.** 2004. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob.Chemother* **54**:780-784.
16. **Gavin, J. R., R. Kubin, S. Choudhri, D. Kubitz, H. Himmel, R. Gross, and J. M. Meyer.** 2004. Moxifloxacin and glucose homeostasis: a pooled-analysis of the evidence from clinical and postmarketing studies. *Drug Saf* **27**:671-686.
17. **Hall, I. H., U. E. Schwab, E. S. Ward, and T.J. Ives.** 2004. Effects of moxifloxacin in zymogen A or *S. aureus* stimulated human THP-1monocytes on the inflammatory process and the spread of infection. *Life Sci* **73**:2675-2685.
18. **Hoeffken, G., D. Talan, L. S. Larsen, S. Peloquin, S. H. Choudhri, D. Haverstock, P. Jackson, and D. Church.** 2004. Efficacy and safety of sequential moxifloxacin for treatment of community-acquired pneumonia associated with atypical pathogens. *Eur.J Clin Microbiol Infect Dis* **23**:772-775.
19. **Jardim, J. R., G. Rico, C. de la Roza, E. Obispo, J. Urueta, M. Wolff, and M. Miravittles.** 2003. Moxifloxacin frente a amoxicilina en el tratamiento de la neumonia adquirida en la comunidad en America Latina. Resultados de un ensayo clinico multicentrico. [A comparison of moxifloxacin and amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia in Latin America: results of a multicenter clinical trial]. *Arch.Bronconeumol.* **39**:387-393.
20. **Johnson, P., C. Cihon, J. Herrington, and S. Choudhri.** 2004. Efficacy and tolerability of moxifloxacin in the treatment of acute bacterial sinusitis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a pooled analysis. *Clin Ther.* **26**:224-231.
21. **Katz, E., L. S. Larsen, C. M. Fogarty, K. Hamed, J. Song, and S. Choudhri.** 2004. Safety and efficacy of sequential i.v. to p.o. moxifloxacin versus conventional combination therapies for the treatment of community-acquired pneumonia in patients requiring initial i.v. therapy. *J Emerg.Med* **27**:395-405.
22. **Keating, G. M. and L. J. Scott .** 2004. Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* **64**:2347-2377.
23. **Lipsky, B. A.** 2004. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* **39 Suppl 2**:S104-S114.
24. **Lipsky, B. A., A. R. Berendt, H. G. Deery, J. M. Embil, W. S. Joseph, A. W. Karchmer, J. L. LeFrock, D. P. Lew, J. T. Mader, C. Norden, and J. S. Tan** 2004. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* **39**:885-910.
25. **Lipsky, B. A., A. R. Berendt, J. Embil, and F. De Lalla.** 2004. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* **20 Suppl 1**:S56-S64.
26. **Mah, F. S.** 2004. Fourth-generation fluoroquinolones: new topical agents in the war on ocular bacterial infections. *Curr Opin.Ophthalmol.* **15**:316-320.
27. **Minenko, S. V., N. V. Dmitrieva, E. N. Sokolova, N. V. Zhukov, and V. V. Ptushkin.** 2004. Effektivnost' ispol'zovaniia moksifloksatsina (Aveloks) dlia profilaktiki infektsii u bol'nykh s glubokoi neutropeniei. [Efficacy of moxifloxacin (Avelox) in prophylaxis of infection in patients with profound neutropenia]. *Antibiot.Khimioter.* **49**:26-31.
28. **O'Connor, K. A., M. Kingston, M. O'Donovan, B. Cryan, C. Twomey, and D. O'Mahony.** 2004. Antibiotic prescribing policy and *Clostridium difficile* diarrhoea. *QJM.* **97**:423-429.
29. **O'Connor, K. A. and D. O'Mahony.** 2003. The interaction of moxifloxacin and warfarin in three elderly patients. *Eur J Intern Med* **14**:255-257.

30. **Pletz, M. W., A. De Roux, A. Roth, K. H. Neumann, H. Mauch, and H. Lode.** 2004. Early bactericidal activity of moxifloxacin in treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, randomized study. *Antimicrob.Agents Chemother* **48**:780-782.
31. **Raghavan, M. and P. K. Linden.** 2004. Newer treatment options for skin and soft tissue infections. *Drugs* **64**:1621-1642.
32. **Saravolatz, L. D. and J. Leggett.** 2003. Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin: the role of 3 newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* **37**:1210-1215.
33. **Schweiger, E. S. and J. M. Weinberg.** 2004. Novel antibacterial agents for skin and skin structure infections. *J Am Acad.Dermatol.* **50**:331-340.
34. **Sprandel, K. A. and K. A. Rodvold.** 2003. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Clin Cornerstone.* **Suppl 3**:S29-S36.
35. **Stahlmann, R. and H. Lode.** 2003. Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations. *Drugs Aging* **20**:289-302.
36. **Swartz, M. N.** 2004. Clinical practice. Cellulitis. *N.Engl.J Med* **350**:904-912.
37. **Tarasi A, Cassone M, Monaco M, Tarasi D, Pompeo ME, and Venditti M.** 2003. Activity of moxifloxacin in combination with vancomycin or teicoplanin against *Staphylococcus aureus* isolated from device- associated infections unresponsive to glycopeptide therapy. *J Chemother* **15**:239-243.
38. **Thadepalli, H., S. K. Chuah, and S. Gollapudi.** 2004. Therapeutic efficacy of moxifloxacin, a new quinolone, in the treatment of experimental intra-abdominal abscesses induced by *Bacteroides fragilis* in mice. *Chemotherapy* **50**:76-80.
39. **Tortoli, E., D. Dionisio, and C. Fabbri.** 2004. Evaluation of moxifloxacin activity in vitro against *Mycobacterium tuberculosis*, including resistant and multidrug-resistant strains. *J Chemother* **16**:334-336.
40. **Weiss T, Shalit I, Blau H, Werber S, Halperin D, Levitov A, and Fabian I.** 2004. Anti-inflammatory effects of moxifloxacin on activated human monocytic cells: inhibition of NF-kappaB and mitogen- activated protein kinase activation and of synthesis of proinflammatory cytokines. *Antimicrob.Agents Chemother* **48**:1974-1982.