

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

## **Verteilung und Pharmakokinetik von Fluorchinolonen im Pankreas der Ratte**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von:  
Sora Schipper  
Rostock, 2011

Dekan: Prof. Dr. med. habil. E. C. Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. habil. E. C. Reisinger  
Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. B. Drewelow  
Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Pharmakologie und  
Toxikologie

2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. E. Klar  
Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für Chirurgie

3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. P. Kujath  
Universitätsklinikum S-H, Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie

Verteidigung: 21.02.2012

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.1 Die akute Pankreatitis .....	3
1.1.1 Klassifikation, Klinik und Diagnostik der akuten Pankreatitis .....	3
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese .....	6
1.1.3 Lokale infektiöse Komplikationen und Erregerspektrum .....	8
1.1.4 Therapie der akuten Pankreatitis .....	9
1.1.5 Antibiotikaprophylaxe und –therapie bei akuter Pankreatitis .....	10
1.2 Fluorchinolone .....	12
1.2.1 Einteilung der Fluorchinolone .....	12
1.2.2 Pharmakokinetik von Fluorchinolonen .....	13
1.2.3 Pharmadynamik von Fluorchinolonen .....	16
1.2.4 Verträglichkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Fluorchinolonen ..	18
1.3 Zielstellung .....	20
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>22</b>
2.1 Tierexperimentelle Untersuchungen .....	22
2.1.1 Versuchstiere .....	22
2.1.2 Experimentelle Durchführung .....	23
2.2 Probenvorbereitung und Analytik .....	26
2.2.1 Aufbereitung und Lagerung der Proben .....	26
2.2.2 Bestimmung der Antibiotikakonzentrationen .....	26
2.2.3 Histologische Untersuchungen .....	27
2.2.4 Bestimmung der enzymatischen Parameter .....	27
2.3 Statistische Methoden .....	27

<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
3.1 Makroskopische Befunde .....	28
3.2 Histologische Ergebnisse.....	28
3.3 Amylase und Lipase im Serum.....	29
3.4 Antibiotikakonzentrationen und Penetrationsraten.....	30
3.4.1 Ciprofloxacin .....	30
3.4.2 Levofloxacin .....	32
3.4.3 Moxifloxacin.....	33
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>37</b>
4.1 Pankreatitis im Tiermodell .....	37
4.2 Einsatz von Fluorchinolonen bei akuter Pankreatitis .....	39
4.3 Verteilung von Ciprofloxacin .....	41
4.4 Verteilung von Levofloxacin.....	43
4.5 Verteilung von Moxifloxacin .....	44
4.6 Vergleich der Penetrationsraten bei Pankreatitis und Kontrollen.....	47
4.7 Vergleich der Antibiotikakonzentrationen mit MHK <sub>90</sub> -Werten relevanter Erreger .....	49
4.8 Antibiotikaprophylaxe bei akuter Pankreatitis?.....	50
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>54</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>57</b>
<b>7 Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>69</b>

Thesen

Danksagung

Eidesstattliche Erklärung

Anhang

# 1 Einleitung

## 1.1 Die akute Pankreatitis

### 1.1.1 Klassifikation, Klinik und Diagnostik der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist eine häufige Erkrankung, deren Inzidenz in den vergangenen 30 Jahren kontinuierlich angestiegen ist. Dies ist zum Teil auf vermehrten Alkoholkonsum zurückzuführen, zum Teil haben sich die diagnostischen Möglichkeiten, vor allem im laborchemischen und bildgebenden Bereich, erheblich verbessert.

Die akute Pankreatitis wird nach der Atlanta-Klassifikation von 1993 in eine milde ödematöse und eine schwere Verlaufsform eingeteilt (Tabelle 1.1). Die milde ödematöse Form ist die weitaus häufigere und heilt meist komplikationslos bis zur Restitutio ad integrum aus. Die schwere Verlaufsform tritt in bis zu 20% aller Fälle auf und ist durch lokale und systemische Komplikationen gekennzeichnet.

**Tabelle 1.1: Atlanta-Klassifikation der akuten Pankreatitis (Bradley EL, 1993)**

Einteilung	Definition
<b>Akute Pankreatitis</b>	Akute Entzündung des Pankreas, teils mit Ausbreitung in peripankreatisches Gewebe und/oder in andere Organsysteme
<b>Schwere akute Pankreatitis</b>	Schwere Entzündung mit lokalen und/oder systemischen Komplikationen (Nekrosen, Abszesse, Multiorganversagen)
<b>Milde akute Pankreatitis</b>	Ödematöse Pankreatitis mit minimaler Funktionseinschränkung, Restitutio ad integrum, keine Komplikationen
<b>Akute Flüssigkeitskolektion</b>	Flüssigkeitsansammlung im/ um das Pankreas ohne definierte Wand, fakultativ Keimbesiedlung
<b>Pankreasnekrosen</b>	nekrotisches Pankreasgewebe, typischerweise assoziiert mit peripankreatischen Fettgewebsnekrosen, fakultativ Keimbesiedlung
<b>Akute Pseudozysten</b>	eingeschlossene Ansammlung von Pankreassekret mit definierter Wand aus fibrotischem oder Granulationsgewebe als Folge einer akuten oder chronischen Pankreatitis oder posttraumatisch
<b>Pankreasabszeß</b>	umschriebene intraabdominelle pankreasnahe Ansammlung von Eiter, umgeben von geringen oder keinen Pankreasnekrosen, späte Manifestation (4 Wochen nach Krankheitsbeginn) als Komplikation einer schweren Pankreatitis

Während die milde Form nur eine geringe Letalität von 0-2% hat, ist die schwere Form mit einer Letalität von 20-30% wesentlich gefährlicher (Löser et al., 1999; Secknus et al., 2000; Frossard et al., 2008).

Besondere Probleme bereiten vor allem die lokalen infektiösen Komplikationen bei der schweren nekrotisierenden Pankreatitis, die in 40-70% der Fälle auftreten. Hierbei sind vor allem infizierte Pankreasnekrosen gefürchtet. Dabei ist das Ausmaß der Pankreasnekrosen das Maß für das Risiko einer Infektion. Die infektiösen Komplikationen sind die Hauptursache für systemische Komplikationen bis zum Multiorganversagen und für die hohe Letalität der schweren Form der akuten Pankreatitis verantwortlich (Isenmann et al., 1999; Bassi et al., 2000; Beger et al., 2007).

Klinisch beginnt die Pankreatitis mit gürtelförmigen Oberbauchschmerzen, die bis in den Rücken oder in den Thorax ausstrahlen können. Übelkeit und Erbrechen sind durch die Magenkompression durch das Pankreasödem und die starken Schmerzen häufig. Bei der Untersuchung fällt meist ein prall-elastisches Abdomen (ein sogenannter „Gummibauch“) auf. Die oftmals reduzierte Peristaltik kann bis zum paralytischen Ileus führen. In seltenen Fällen kann bei biliärer Pankreatitis ein Ikterus auftreten. Hypotonie, Tachykardie und Zentralisation können Zeichen einer beginnenden Schocksymptomatik sein.

Nach der klinischen Untersuchung müssen Laborparameter zur Diagnosestellung bestimmt werden. Hier hat sich die Messung der Pankreasenzyme Amylase und Lipase im Serum durchgesetzt, wobei Lipase der weitaus spezifischere Parameter für die Pankreatitis ist. Hilfreich zur Erkennung einer schweren Verlaufsform sind Hämatokrit, Glukose, C-reaktives Protein, Procalcitonin und Interleukin 8, wobei eine Erhöhung des Procalcitoninwertes den höchsten prädiktiven Wert hat. Zur frühen Erkennung der biliären Genese müssen auch die Cholestaseparameter bestimmt werden. Ebenso wichtig ist ein Monitoring der extrapancreatischen Organfunktionen, z.B. durch die Blutgasanalyse und die Messung von Creatinin, Elektrolyten, Laktat und Transaminasen (Malfertheiner et al., 1992; Greenberger et al., 2001; Uhl et al., 2006; Rau et al., 2007; Herold et al., 2009).

Als Goldstandard der Bildgebung zur Einteilung und zum Staging der akuten Pankreatitis hat sich die Computertomographie mit oraler und intravenöser Kontrastmittelgabe entwickelt. Eingeteilt wird der Schweregrad CT-morphologisch nach dem Balthazar-Score (siehe Tabelle 1.2). Desweiteren ist die CT-gestützte Feinnadelpunktion die bisher einzige Methode, eine

Infektion der Pankreasnekrosen sicher nachzuweisen (Wagner et al., 2003; Chatzicostas et al., 2003).

**Tabelle 1.2 CT-morphologische Einteilung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis nach dem Balthazar-Score (Balthazar et al., 1990)**

Stadien	Punkte	Definition
A	0	Normales Pankreas
B	1	Nicht die Organgrenzen überschreitende Pankreatitis mit Pankreasvergrößerung, Konturunregelmäßigkeiten, inhomogene Parenchymstruktur, Gangerweiterung, intrapancreatische Flüssigkeitsansammlung
C	2	Die Organgrenzen überschreitende Pankreatitis, CT-morphologisch wie B plus Beteiligung des peripankreatischen Fettgewebes
D	3	Wie B und C, plus eine unscharf begrenzte Flüssigkeitsansammlung
E	4	Wie B und C, plus zwei oder mehrere unscharf begrenzte Flüssigkeitsansammlungen und/oder intra- oder peripankreatischer Lufternachweis
		Ausmaß der Nekrosen
-	0	Keine Nekrosen
<33%	2	Bis zu einem Drittel der Drüse nekrotisch
33-50%	4	Ein Drittel bis die Hälfte der Drüse nekrotisch
>50%	6	Mehr als die Hälfte der Drüse nekrotisch
Maximal	10	

Seit Jahrzehnten bekannt sind verschiedene Punktescores, welche die Prognosebeurteilung erleichtern sollen. Hierbei seien der Bewertungsscore nach Ranson und die beiden unspezifischen Apache-II-Score (Acute physiology and chronic health evaluation) und SOFA-Score (Sepsis-related organ failure assessment) genannt. Sie umfassen physiologische Parameter (Herzfrequenz, mittlerer arterieller Druck, Körpertemperatur etc.), verschiedene Laborparameter (Elektrolyte, Glukose, Hämatokrit), Patientenalter sowie Vorerkrankungen und müssen vor allem täglich im Verlauf gesehen werden. SOFA- und Ranson-Score haben allerdings den Nachteil, dass zur Erstbeurteilung mindestens 48 Stunden benötigt werden, da

die Parameter vor allem im Verlauf prognostisch einzuschätzen sind. Diese Punktesysteme haben bei der schweren Form der Pankreatitis einen festen Stellenwert in der täglichen Verlaufsbeurteilung auf einer Intensivstation (Wagner et al., 2003; Beger et al., 2007).

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse kann durch eine Vielzahl verschiedener Auslöser bedingt sein (Tabelle 1.3). In Deutschland sind die häufigsten Ursachen Gallenwegserkrankungen und Alkoholabusus, die zusammen ca. 80 % der Fälle ausmachen. Keine definitive Ursache, also eine idiopathische Pankreatitis, findet sich in ca. 5 % der Fälle, wobei jedoch bedacht werden muss, dass sehr kleine Gallensteine oder Sludge in der Ultraschalluntersuchung gelegentlich nicht gefunden werden. Seltener tritt die Krankheit als medikamentenassoziierte Pankreatitis auf, nach Traumata, bei Infektionen durch Mumps- oder Coxsackieviren oder Mykoplasmen, Hyperlipidämie, Mukoviszidose, Hyperkalzämie (Hyperparathyreoidismus), Pankreasischämie oder iatrogen nach Abdominaloperationen, ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie) oder Pankreastransplantation. Die hereditäre Pankreatitis ist äußerst selten und tritt meist spätestens bis zum 12. Lebensjahr auf (Malfertheiner et al., 1992; Greenberger et al., 2001; Uhl et al., 2006).

**Tabelle 1.3 Ätiologie der akuten Pankreatitis (nach Malfertheiner et al., 1992; Uhl et al., 2006)**

<b>Toxisch und metabolisch</b>	<b>Mechanisch</b>	<b>Vaskulär</b>	<b>Infektionen</b>	<b>Idiopathisch oder hereditär</b>
<b>Alkohol</b> Hyperlipidämie Hyperkalzämie Skorpiongift (einer auf Trinidad lebenden Skorpionart) <b>Medikamente:</b> Azathioprin, Sulfonamid, Thiazide, Furosemid, Pentamidin, Tetrazykline, Östrogene etc.	<b>Gallensteine</b> Traumata (intraoperativ, stumpfes Bauchtrauma) ERCP Pankreastumor Duodenaldivertikel	Schock Periarteriitis nodosa Embolus Hypothermie Maligne Hypertonie Arteriosklerose	Mumps-Virus Coxsackie-Virus Adenovirus Hepatitis B-Virus Mykoplasmen Helminthen	



Die exakte Pathomechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es kommt zu einer Autodigestion der Bauchspeicheldrüse durch ihre eigenen Verdauungsenzyme. Unabhängig von der Genese werden die im Pankreas befindlichen inaktiven Vorstufen bereits intrapankreatisch aktiviert und führen zu verschiedenen Läsionen. Hierbei ist die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin, welches seinerseits die anderen digestiven Enzyme aktiviert, der wichtigste Schritt. Der initiale Zellschaden führt zur Aktivierung von proinflammatorischen Cytokinen, die chemotaktisch auf Leukozyten wirken. Diese werden zusammen mit Endothelzellen aktiviert. Vasoaktive Mediatoren (NO, Endothelin) werden freigesetzt, welche zusammen mit Cytokinen und Sauerstoffradikalen für lokale und vor allem systemische Komplikationen im Sinne eines SIRS (systemic inflammatory response syndrome) verantwortlich sind. Es kommt zu einer inhomogenen Minderung der Mikrozirkulation im Pankreas, welche den wichtigsten Trigger bei der Entwicklung von der unkomplizierten ödematösen zur schweren Verlaufsform der Pankreatitis darstellt. Bei der milden Form findet sich eine homogene und gesteigerte Mikroperfusion im Sinne einer Hyperämie. Im Gegensatz dazu findet sich bei der experimentellen nekrotisierenden Form eine progrediente inhomogene Abnahme der Mikroperfusion. Es kommt zur generellen Hypoxie des Pankreasgewebes, welche mit dem Schweregrad der akuten Pankreatitis korreliert. Es können so Pankreasnekrosen und peripankreatische Fettgewebnekrosen entstehen, welche sich sekundär infizieren können. Dies kann letztlich bis zur Sepsis mit Multiorganversagen führen (Klar et al., 2000; Greenberger et al., 2001).

Neben der Theorie der Autodigestion gibt es auch die pathophysiologische Theorie des Ischämie-Reperfusionsschadens des Pankreasgewebes, wie er häufig nach Pankreastransplantationen beobachtet wurde. Ein Auslöser der Ischämie ist eine starke Vasokonstriktion. Eine weitere Möglichkeit ist die Malperfusion durch Abnahme der perfundierten Kapillaren. Diese Abnahme erfolgt einerseits durch Verschluss der Kapillaren durch adhärente, aktivierte Leukozyten, andererseits durch Kompression der Gefäße aufgrund der ödematösen Gewebeswellung. Die Reperfusion ist dann der Trigger zur Aktivierung von Leukozyten und Endothelzellen als Antwort des Organismus auf den vorher entstandenen Ischämieschaden, so dass dann die oben beschriebene Entzündungskaskade in Gang gesetzt wird. Letztlich ist die genaue Pathogenese der akuten Pankreatitis noch nicht vollständig geklärt und bedarf weiterer Untersuchungen (Menger et al., 2001; Obermaier et al., 2005).

### 1.1.3 Lokale infektiöse Komplikationen und Erregerspektrum

Infektiöse lokale Komplikationen sind Pankreasabszesse, infizierte Pseudozysten und infizierte Pankreasnekrosen. Sie sind meist Folge einer schweren nekrotisierenden Pankreatitis und treten gehäuft in der dritten Krankheitswoche auf. Die ersten beiden Wochen sind vor allem durch die systemischen Komplikationen im Sinne eines SIRS geprägt, die mit modernster intensivmedizinischer Therapie behandelt werden müssen. Die späteren lokalen infektiösen Komplikationen sind sehr gefürchtet, da vor allem Infektionen von Pankreasnekrosen das Risiko eines Multiorganversagens signifikant erhöhen. 40–70% der Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis entwickeln infizierte Pankreasnekrosen. Dabei ist das Ausmaß der Nekrosen entscheidend für die Mortalität: je ausgedehnter die Nekrosen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Kontamination und desto schlechter ist die Prognose. Bei einem Ausmaß von >50% Pankreasnekrosen (Balthazarscore >6) kommt es in bis zu 70% der Fälle zu einer bakteriellen Infektion. Ein weiterer Faktor ist die Zeit. Je länger die schwere Pankreatitis mit Pankreasnekrosen andauert, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion (Beger et al., 1986; Isenmann et al., 1999; Hartwig et al., 2002; Werner et al., 2007).

Die meist polymikrobielle Infektion findet vorwiegend auf endogenem Wege statt. Es werden verschiedene Infektionswege diskutiert: hämatogen, lymphogen, via Aszites, über die Gallenwege aus dem Dünndarm oder transmural aus dem Colon transversum. Die Translokation von Keimen aus Dünndarm oder Kolon in pankreatisches und peripankreatisches Gewebe wird durch verschiedene Mechanismen wie allgemeine Abwehrschwäche, gestörte Barrierefunktion der Darmmukosa oder Störung des Gleichgewichts der physiologischen Darmflora durch pankreatitisbedingte Darmatonie erleichtert (Uhl et al., 1999; Bassi et al., 2001; van Linnen et al., 2007).

Die häufigsten aus infizierten Pankreasnekrosen isolierten Keime sind *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Streptococcus faecalis* und *Bacteroides* spp.. In der letzten Zeit wurde ein stetig zunehmender Anteil an grampositiven Keimen wie Enterokokken und Staphylokokken und vor allem auch von Pilzen beobachtet. Diese Verschiebung des Keimspektrums entstand möglicherweise aufgrund routinemäßiger, langfristiger Antibiotikagabe. Wahrscheinlich ist auch eine nosokomiale Infektion des nekrotischen Pankreas vor allem bei langen Klinikaufenthalten auf einer Intensivstation. Hierbei erfolgt die Superinfektion meist auf hämatogenem Wege. Infektionsquellen sind häufig zentralvenöse Katheter, Urinkatheter, Trachealtuben oder lokale

Pankreasdrainagen. Das Risiko einer Pilzinfektion scheint ebenfalls von dem Ausmaß der Pankreasnekrosen abzuhängen wie die bakterielle Infektion. Diese tritt häufig unabhängig von einer vorangegangenen Antibiotikagabe auf. Die Infektion mit Pilzen erhöht signifikant die Morbidität und Letalität einer schweren akuten Pankreatitis (Uhl et al., 1999; Fernandez-del Castillo et al., 2000; Heinrich et al., 2006; Beger et al., 2007; Tsui et al., 2009).

#### 1.1.4 Therapie der schweren akuten Pankreatitis

Nach Diagnosestellung und stationärer Einweisung muss als erste Maßnahme die intravenöse Volumensubstitution mit Vollelektrolytlösung erfolgen. Dies ist sowohl bei der milden als auch bei der schweren Form der Pankreatitis erforderlich. Die Flüssigkeitsverluste durch die erhöhte Gefäßpermeabilität im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion sind zum Teil erheblich, das Minimum an Flüssigkeitsbedarf liegt bei ca. 3 Liter pro Tag, meist jedoch weit höher. Die Zufuhr wird gesteuert über die Messung des arteriellen Blutdrucks, des zentralen Venendrucks (ZVD) und der Urinausscheidung. Zeitgleich sollte eine adäquate Schmerztherapie erfolgen. Entwickelt sich die schwere nekrotisierende Form der akuten Pankreatitis, ist die weitere Überwachung und Therapie auf einer Intensivstation notwendig (Wagner et al., 2003; Teich et al., 2009).

Die früher angestrebte Nahrungskarenz ist nicht mehr obligat, häufig jedoch bei Übelkeit und Magenentleerungsstörung im Anfangsstadium nicht zu vermeiden. Hier sollte eine transnasale Magensonde zur Entlastung platziert werden. Bei Entwicklung der schweren nekrotisierenden Form ist im weiteren Verlauf zum Schutz des Darmepithels die enterale Ernährung via jejunaler Ernährungssonde empfohlen. Dies verhindert die Atrophie der Darmmukosa und die dadurch resultierende Barrierestörung mit Translokation von Bakterien. In verschiedenen Studien konnte eine signifikante Senkung der Letalität, der Häufigkeit von Multiorganversagen, Operationsnotwendigkeit und systemischen Infektionen durch enterale Ernährung erreicht werden (Heinrich et al., 2006; Al-Omram et al., 2010).

Bei biliärer Genese wird die frühe ERCP (endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie) mit Papillotomie und ggf. Steinextraktion innerhalb von 72 h empfohlen, um eine biliäre Sepsis zu vermeiden. Die angestrebte Cholezystektomie sollte spät im Intervall erfolgen. Die Ausnahme ist eine gleichzeitige Cholezystektomie im Rahmen einer indizierten operativen Nekrosektomie des Pankreas (Adler et al., 2005; Knebel et al., 2006).

Interventionelle Drainagen, perkutan oder transgastral, können bei Pankreasabszessen, infizierten Pseudozysten oder sehr raumfordernden, obstruierenden nicht infizierten Pseudozysten durchgeführt werden.

Die operative Nekrosektomie ist die letzte Therapiemöglichkeit und sollte wenn möglich frühestens drei bis vier Wochen nach Krankheitsbeginn erfolgen, da erst dann eine gute Demarkierung von nekrotischem Pankreasgewebe stattgefunden hat. Die Indikation zur Operation sollte immer streng gestellt werden. Notfallindikationen sind die Entwicklung eines abdominellen Kompartmentsyndroms, Hohlorganperforation oder Arrosionsblutungen. Nachgewiesene infizierte Nekrosen mit septischen Komplikationen sollten zur Fokussanierung ebenfalls operativ therapiert werden, dies jedoch so spät wie möglich und immer in Abhängigkeit von der klinischen Gesamtsituation des Patienten. Das Ziel der chirurgischen Therapie ist die Entfernung der Nekrosen unter Erhaltung der vitalen Organanteile. Dies soll zum einen den Prozess der Autodigestion aufhalten, zum anderen soll die weitere Aktivierung der Mediator-Kaskade durch das nekrotische Material unterbunden werden. Dabei muss eine sparsame Nekrosektomie erfolgen. Ein resezierendes Verfahren ist nicht indiziert. Dieses wäre eine Übertherapie, die den ohnehin kritisch kranken Patienten einem erheblichen operativen Trauma mit entsprechender Morbidität und Letalität aussetzt. Da eine einzeitige Nekrosenabtragung häufig nicht ausreicht und die Gefahr einer wiederholten intra-abdominellen Sepsis besteht, sollten weitere spezielle Verfahren angewandt werden. Dabei gibt es die Möglichkeit der geplanten wiederholten Operationen (Etappenlavage, open packing) oder die geschlossene kontinuierliche Lavage. Minimalinvasive Techniken sind noch in der Entwicklungsphase und sollten nur in spezialisierten Zentren im Rahmen von kontrollierten Studien erfolgen (Beger et al., 2000; Hartwig et al., 2002; Werner et al., 2005; Werner et al., 2007; Frossard et al., 2008).

#### 1.1.5 Antibiotikaprophylaxe und –therapie bei akuter Pankreatitis

Die prophylaktische Antibiotikagabe bei akuter Pankreatitis wird immer wieder kontrovers diskutiert. Nachgewiesen ist, dass eine prophylaktische Antibiotikagabe bei der milden, ödematösen Pankreatitis nicht indiziert ist, da sie keinen Nutzen hat. Frühe Untersuchungen, die mit Ampicillin durchgeführt wurden, konnten ebenfalls keinerlei Nutzen für die prophylaktische Antibiotikagabe nachweisen. Allerdings ist nun gesichert, dass Ampicillin nur sehr schlecht ins Pankreas penetriert und keine ausreichend hohen Konzentrationen im Gewebe erreicht werden (Slavin et al., 2001).

Barza et al. beschreiben verschiedene Organe, die als Barriere wirksame geschlossene Kapillaren aufweisen als „specialized sites“ und Organe bzw. Gewebe mit gefensterten Kapillaren als „ordinary sites“. Zur ersten Gruppe gehören nur wenige Organe wie zum Beispiel das Gehirn, die Prostata und das Auge. Dorthin können Substanzen wie Antibiotika folglich schlechter gelangen als in „ordinary sites“. Burns et al. postulierten später eine Blut-Pankreas-Schranke und ordneten so das Pankreas den „specialized sites“ zu. Es zeigte sich, dass verschiedene Antibiotika unterschiedlich hohe Konzentrationen im Pankreasgewebe erreichen. Es konnte nachgewiesen werden, dass etwa Aminoglykoside sehr schlecht in das Pankreasgewebe penetrieren, u.a. jedoch Imipenem, Ciprofloxacin und Metronidazol eine ausreichend hohe Konzentration im Pankreasgewebe erreichen (Burns et al., 1986; Drewelow et Koch, 1989; Büchler et al., 1992).

In der Vergangenheit konnte in verschiedenen klinischen Studien eine Verringerung der Inzidenz infizierter Pankreasnekrosen nach prophylaktischer Antibiotikagabe nachgewiesen werden. Keine dieser Studien war jedoch Placebo-kontrolliert und doppel-verblindet. Eine signifikante Reduktion der Letalität bei akut nekrotisierender Pankreatitis wurde nur selten und meist experimentell erreicht. Trotzdem wurde die frühe Antibiotikagabe bei schwerer Pankreatitis noch in verschiedenen Leitlinien empfohlen, da eine nicht signifikante Tendenz zur Letalitätssenkung bestand und in verschiedenen Studien bei der Gabe von Imipenem-Cilastatin eine signifikante Senkung der Infektionsrate der Pankreasnekrosen erreicht werden konnte (Ho et al., 1997; Powell et al., 1998 ; Rünzi et al., 2000; Sharma et al., 2001; Uhl et al., 2002; Beger et al., 2002; Yousaf et al., 2003; Takeda et al., 2006 ).

Zwei neuere randomisierte Placebo-kontrollierte multizentrische Doppelblind-Studien scheinen dies zu widerlegen. Isenmann et al. konnten 2004 keine Reduktion der sekundären Infektion und keine Senkung der Letalität bei prophylaktischer Antibiotikagabe von Ciprofloxacin und Metronidazol beobachten. Es wurde vielmehr der Nutzen der on demand-Antibiotikatherapie nach klinischen und paraklinischen Kriterien in den Vordergrund gestellt. Dellinger et al. kamen 2007 zu einem ähnlichen Ergebnis. Hier wurde Meropenem mit Placebo verglichen und keine signifikante Senkung von Mortalität, Letalität und Operationshäufigkeit erreicht. Das Cochrane-Review von 2010 änderte seine Empfehlung im Vergleich zu 2006 nach Einbeziehung dieser beiden Studien. Insgesamt konnte nur bei der Gabe von Imipenem-Cilastatin die Rate der Pankreasinfektionen gesenkt werden. Die Letalität konnte durch prophylaktische Antibiotikagabe nur in einer Studie von Sainio et al. signifikant reduziert werden. Die prophylaktische Antibiotikagabe bleibt also ein

diskussionswürdiges Thema und weitere klinische Studien müssen folgen (Ho et al., 1997; Isenmann et al., 2004; Dellinger et al., 2007, Villatoro et al., 2010).

Unumstritten ist die Indikation für die systemische Antibiotikatherapie bei einer nachgewiesenen Infektion von Pankreasnekrosen, infizierten Pseudozysten, Abszessen und natürlich bei extrapancreatischen Infektionen wie Cholangitiden und Pneumonien (Wagner et al., 2003).

Bei der Wahl des Antibiotikums, ob nun prophylaktisch oder therapeutisch gegeben, muss also die Pankreasgängigkeit und das oben genannte weite Keimspektrum beachtet werden. Es bedarf somit eines hochpotenten Breitspektrumantibiotikums, das gut in das entzündete Pankreas penetriert.

## **1.2 Fluorchinolone**

### 1.2.1 Einteilung der Fluorchinolone

Die Substanzgruppe der Fluorchinolone wurde 1962 in die antibiotische Therapie eingeführt. Ihre bakterizide Wirkung basiert im Wesentlichen auf der Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II, der Gyrase, weshalb sie früher auch als „Gyrasemmer“ bezeichnet wurden. Die gilt jedoch nur für die Chinolone der Gruppen I und II, welche hauptsächlich gegen gramnegative Bakterien gerichtet sind. Bei grampositiven Keimen liegt der Hauptangriffspunkt in der bakteriellen Topoisomerase IV.

Die einzelnen Vertreter unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik, dem Spektrum sensibler Keime und ihrer klinischen Anwendung ganz erheblich. Tabelle 1.4 zeigt die Einteilung der Chinolone in vier Gruppen durch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG). Gemäß ihrer Entwicklung erfolgte die Listung der Fluorchinolone nach aufsteigender Keimspektrumbreite und klinischer Indikation (Wiedemann, 1998; Naber 1998).

Anfangs wurden Fluorchinolone lediglich bei Harnwegsinfektionen eingesetzt. Die ersten Substanzen, z. B. Nalidixinsäure und Cinoxacin, konnten nur in den ableitenden Harnwegen eine wirksame Konzentration erreichen. Mit zunehmender Entwicklung und chemischer Veränderung wurde die Gewebegängigkeit verbessert und das Keimspektrum von

hauptsächlich gramnegativen Keimen auf grampositive, atypische und anaerobe Erreger erweitert (Ullmann et al., 1998, Rodloff, 1998).

**Tabelle 1.4: Einteilung der Fluorchinolone (Naber unter Mitwirkung der PEG, 1998)**

	<b>Beschreibung</b>	<b>Substanzen</b>
I	Orale Fluorchinolone mit im Wesentlichen auf Harnwegsinfektionen beschränkter Indikation	Norfloxacin Pefloxacin* Cinoxacin*
II	Systemisch anwendbare Fluorchinolone mit breiter Indikation	Enoxacin Fleroxacin* Ofloxacin Ciprofloxacin
III	Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger	Levofloxacin Sparfloxacin* Grepafloxacin*
IV	Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger sowie gegen Anaerobier	Gatifloxacin* Trovafloxacin* Moxifloxacin Clinafloxacin*
* wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen nicht zugelassen/zurückgezogen		

### 1.2.2 Pharmakokinetik von Fluorchinolonen

Pharmakokinetische Eigenschaften haben eine große Bedeutung bei der klinischen Anwendung von Antibiotika. Sie sind die Grundlage für deren Dosierung, das Dosisintervall und eventuelle Dosisanpassungen. Neben pharmakodynamischen Eigenschaften spielen sie außerdem eine Rolle bei der Antibiotikawahl. Die wichtigsten pharmakokinetischen Daten von Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin sind in Tabelle 1.5 zusammengefasst.

Die hohe orale Bioverfügbarkeit ermöglicht bei allen Fluorchinolonen sowohl die orale als auch die intravenöse Applikationsform, die für alle Fluorchinolone auf dem Markt erhältlich ist. Hier ist eine sequentielle Therapie möglich, also ein Wechsel während der Therapie von der intravenösen auf die orale Gabe. Ciprofloxacin sollte zweimal täglich, Levofloxacin und Moxifloxacin können einmal täglich verabreicht werden. Bei schweren Infektionen wird für Levofloxacin ein Dosierungsintervall von 12 h empfohlen.

**Tabelle 1.5: Pharmakokinetik von Fluorchinolonen (Drewelow et al., 1998)**

	<b>Ciprofloxacin</b>	<b>Levofloxacin</b>	<b>Moxifloxacin</b>
Orale Bioverfügbarkeit	70-80%	ca. 100%	86-90%
Halbwertszeit	3-4 h	6-8 h	12-13 h
Plasmaeiweißbindung	20-30%	30-40%	20-40%
Elimination	Renal: 60-70% Biliär: 1% Fäzes: 20-30%	Renal: ca. 85% (davon < 5% Metabolite)	Renal: 30-40% Biliär/ Fäzes: ca. 60%
Interaktionen	Theophyllin, Coffein, mineral. Antazida, Sucralfat, Eisensalze	Mineral. Antazida, Sucralfat, Eisensalze	Mineral. Antazida, Sucralfat, Eisensalze
Mittlere Dosis	200-400 mg i. v. 250-750 mg p. o.	250-500 mg p. o. 500 mg i. v.	400 mg p. o. 400 mg i. v.
Übliches Dosierungsintervall	12 h	12-24 h	24 h
Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz	Erforderlich	Erforderlich	Nicht erforderlich

Es wurde keine signifikante Beeinflussung der pharmakokinetischen Parameter durch Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit nachgewiesen, die eine Dosisanpassung notwendig machen würde.

Die renale Elimination erfolgt durch glomeruläre Filtration und durch aktive tubuläre Sekretion und Metabolisierung. Einige Fluorchinolone werden auch biliär und transintestinal eliminiert. Diese transintestinale Elimination wurde bei Ciprofloxacin und Moxifloxacin beobachtet. Weniger als 20% einer Ciprofloxacinosis werden metabolisiert. Bei Levofloxacin und Moxifloxacin sind es sogar weniger als 10%, die als Metabolite nachgewiesen werden. Das erklärt auch die geringe Interaktion mit anderen Medikamenten (Bergan, 1998, Drewelow et al., 1998, Siefert et al., 1999; Bertino et al., 2001).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss bei Ciprofloxacin und Levofloxacin eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen. Moxifloxacin wird nur zu einem geringen Teil renal ausgeschieden, so dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Bei Dialysepatienten und Patienten, die eine CVVHDF (kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration) erhalten, muss für Ciprofloxacin und Levofloxacin eine Dosisreduktion stattfinden, wobei die Datenlage nicht ganz eindeutig ist und die „Auswaschung“ der Medikamente durch Nierenersatzverfahren sehr stark von technischen Faktoren des Verfahrens, wie etwa



Flussgeschwindigkeiten und Membraneigenschaften, abhängt. Für Moxifloxacin ist jedoch keinerlei Anpassung notwendig. Leberinsuffizienz hat keine Auswirkung auf die Dosierung oder das Dosierungsintervall, wobei ausführliche Studien mit Patienten mit schwerer Leberzirrhose im Stadium C nach Child-Pugh noch fehlen (Traunmüller et al., 2001; Malone et al., 2001; Fuhrmann et al., 2004; Czock et al., 2006; Iannini et al., 2007).

Fluorchinolone penetrieren im Allgemeinen gut in Gewebe und Körperflüssigkeiten. Ciprofloxacin ist die bisher am besten untersuchte Substanz und wird oft als Vergleichssubstanz angewandt. Es penetriert gut in Bronchialsekret, Bronchialmukosa, Makrophagen, Lungengewebe, Pleuraexsudat, Hautblasen, Weichteilgewebe, Peritonealflüssigkeit, Galle und Urin. Die Konzentrationen in Niere und Leber erreichen das fünf- bis siebenfache der Serumkonzentration. Besonders gut penetriert Ciprofloxacin im Gegensatz zu einigen anderen Fluorchinolonen in Prostatagewebe.

Im Pankreassekret kann die Konzentration 12 h nach intravenöser Gabe bis zu 600% der Serumkonzentration erreichen. In einer Studie an der Universität Rostock konnte gezeigt werden, dass auch in Pankreasnekrosen ausreichend hohe Spiegel von Ciprofloxacin erreicht werden. (Adam et al., 2001).

Die Penetration in den Liquor cerebrospinalis scheint bei entzündeten Meningen zu steigen. Bei nicht entzündeten Meningen werden nur 2-10% der Serumkonzentration erreicht, bei Meningitis 40-90% (Bergan, 1998, Aminimanizani et al., 2001).

Levofloxacin, ein Fluorchinolon der Gruppe III, penetriert ebenfalls gut in Lungengewebe, Bronchialmukosa und Alveolarmakrophagen, außerdem in Lymphozyten und neutrophile Granulozyten. Es gelangt in Haut, Hautblasen und Weichteile und ist bei Weichteilinfektionen gut geeignet. Hohe Konzentrationen können in Urin und Prostata nachgewiesen werden. Im Liquor werden nur ca. 16-20% der Serumkonzentration erreicht (Rodvold et al., 2001, Bellmann et al., 2004).

Moxifloxacin, ein neueres Fluorchinolon der Gruppe IV, hat ebenso eine hohe Penetrationsrate in Lungengewebe, Bronchialmukosa, Alveolarmakrophagen, Hautblasen und Weichteilgewebe, wie Skelettmuskulatur und Subkutangewebe. Außerdem wird eine gute Penetration in die Mukosa der Nasennebenhöhlen beschrieben. Die Penetration in Gallenblasengewebe, Aszites und gastrointestinales Gewebe wird ebenfalls als sehr gut beschrieben. In einer Studie an der Universität Rostock konnte die gute Penetration in

perinekrotisches Gewebe von Wunden bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom nachgewiesen werden (Barman Balfour et al., 1999; Rodvold et al., 2001; Stass et al., 2006; Ober et al., 2009; Wirtz et al., 2009; Majcher-Peszynska et al., 2010).

Relevante Arzneimittelinteraktionen von Fluorchinolonen, die bei der Behandlung berücksichtigt werden müssen, sind nur mit sehr wenigen Medikamenten bekannt. Wichtig sind hierbei vor allem mineralische Antazida wie zum Beispiel Aluminium-Magnesium-Antazida, Zink- und Eisenpräparate, die bei zeitgleicher oraler Einnahme die Serumkonzentrationen und auch die AUC von Fluorchinolonen bis um nahezu 90% senken können. Wahrscheinlich ist dies auf die Fähigkeit der enthaltenen Metallionen, Komplexe zu bilden, zurückzuführen. Die Resorption wird somit schon im Magen herabgesetzt. Theophyllin und vor allem ältere Chinolone reduzieren gegenseitig ihren Metabolismus, so dass bei gleichzeitiger Einnahme die Halbwertszeit beider Substanzen verlängert wird. Bei wiederholter Einnahme kann eine Akkumulation die Folge sein. Ciprofloxacin ist das einzige der in dieser Arbeit untersuchten Fluorchinolone, das mit Theophyllin interagiert. Diese Interaktion kann zu gehäuftem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen. Hierbei muss auf Patienten mit bekanntem Krampfleiden besonders geachtet werden, da Fluorchinolone sehr selten krampfauslösend wirken können und Theophyllin gleichzeitig die Krampfschwelle herabsetzt. Zu beachten ist dies auch bei der gleichzeitigen Gabe von Fluorchinolonen und nicht-steroidalen Antiphlogistika. Zumindest teilweise kann dies mit der beobachteten Affinität von Fluorchinolonen zum GABA-Rezeptor mit Blockierung desselben erklärt werden. Selten können auch die Serumspiegel von Cyclosporin A, oralen Antidiabetika, Antiarrhythmika und Koffein erhöht werden (Bergan, 1998; Christ, 1998; Oliphant, 2002).

### 1.2.3 Pharmakodynamik von Fluorchinolonen

Die Pharmakodynamik beschreibt die Wechselwirkung zwischen Arzneimittel und Zielorganismus. Im Falle der Antibiotika ist der Zielorganismus der pathogene Erreger. Der Zielrezeptor der Fluorchinolone ist die Topoisomerase II, die so genannte Gyrase. Bei gramnegativen Bakterien ist sie das primäre Target. Ein zweiter Zielrezeptor und sekundäres Target ist die Topoisomerase IV. Bei grampositiven Bakterien verhält es sich genau umgekehrt. Die DNS-Topoisomerase II ist für das so genannte „supercoiling“ verantwortlich. Hierbei wird in der Bakterienzelle die ringförmige DNS aus einem energiearmen, relaxierten Zustand in einen energiereicheren, überspiralisierten Zustand überführt. Dies ist ein für die Replikation wichtiger Schritt. Die Topoisomerase IV ist dafür notwendig, replizierte

Tochterchromosomen in Bakterien zu trennen. Diese so genannte „Dekatenierung“ ist für die Verteilung der Chromosomen in Tochterzellen notwendig. Fluorchinolone bilden einen Komplex mit dem Enzym und der DNS, so dass die Information der bakteriellen DNS nicht mehr abgelesen werden kann. Durch die Stabilität des Komplexes sind Reparaturmechanismen in der Bakterienzelle erfolglos und es werden Kaskaden enzymatischer Reaktionen ausgelöst, die letztlich zum bakteriellen Zelltod führen (Wiedemann et al., 1999).

Die Wirksamkeit von Antibiotika wird im Allgemeinen über die  $MHK_{90}$  (minimale Hemmkonzentration) der einzelnen Keime angegeben. Das ist die niedrigste Konzentration einer Substanz, die die Vermehrung von mindestens 90% der getesteten Stämme hemmt. Dies sind jedoch in vitro gemessene Werte. In Verknüpfung mit der Pharmakokinetik kann der effektive therapeutische Nutzen des Antibiotikums abgeschätzt werden.

Tabelle 1.6 zeigt eine Übersicht der  $MHK_{90}$ -Werte der wichtigsten Keime bei der schweren Pankreatitis (Ullmann et al., 1998; Wiedemann, 1998; Barman Balfour et al., 1999; Blondeau, 1999; Soussy et al., 1999; Krasemann et al., 2001).

**Tabelle 1.6:  $MHK_{90}$ -Werte der wichtigsten Pankreatitis-assoziierten Erreger\***

<b>In vitro-Aktivität von Fluorchinolonen (mg/l) <math>MHK_{90}</math></b>			
	<b>Ciprofloxacin</b>	<b>Levofloxacin</b>	<b>Moxifloxacin</b>
<b>E. coli</b>	< 0,015-0,5	0,03-0,1	0,008
<b>Enterobacter cloacae</b>	0,03-1	0,06-0,1	0,05
<b>Proteus mirabilis</b>	0,03-0,5	0,06-0,25	0,39
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	0,25-8	2-8	3,13-32
<b>Klebsiella spp.</b>	0,06-1	0,12-0,2	0,1
<b>Streptococcus spp.</b>	0,5-4	1-1,56	0,13-0,5
<b>Bacteroides spp.</b>	8	0,5-64	≤ 2
<b>Enterococcus faecalis</b>	0,5-64	1-3,12	0,39-1
<b>Staph. aureus</b>	0,46-2	0,25-0,5	0,06-0,13
* (nach Ullmann et al., 1998; Barman Balfour et al., 1999; Blondeau, 1999; Soussy et al., 1999; Krasemann et al., 2001)			

Bei der klinischen Anwendung müssen neben der MHK auch pharmakokinetische Parameter beachtet werden. So ist zum Beispiel bei Aminoglykosiden die maximale Konzentration im Blut ( $C_{\max}$ ) über der MHK ( $C_{\max}/\text{MHK}$ ) entscheidend für die Berechnung von Dosis und Dosisintervall und für  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme) die Zeit  $t$  über MHK ( $t > \text{MHK}$ ).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass im Fall der Fluorchinolone die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC, area under the curve) während 24 h in Relation zur minimalen Hemmkonzentration (AUC/MHK) am aussagekräftigsten hinsichtlich der antibakteriellen Wirksamkeit ist. Daneben ist auch  $C_{\max}/\text{MHK}$  ein wichtiger prädiktiver Faktor. Ähnlich wie die Aminoglykoside gehören Fluorchinolone zu den so genannten „konzentrationsabhängigen“ Antibiotika. Bei bekannten MHK-Werten kann theoretisch die Aussage über die zu erwartende Wirksamkeit des Antibiotikums gemacht werden. Im Falle der Fluorchinolone wurde dies in verschiedenen Studien bestätigt. Für Fluorchinolone ist zum Beispiel bekannt, dass eine AUC/MHK  $>30$  für grampositive und  $>100$  für gramnegative Bakterien notwendig ist, um in vitro eine wirkungsvolle Abtötung aller Keime innerhalb von 12 bis 24 h zu erzielen (Sánchez-Recio et al., 2000; MacGowan et al., 2000; Nightingale et al., 2000; Vostrov et al., 2000; Vogel et al., 2005).

Bei Fluorchinolonen wirkt zusätzlich ähnlich wie bei Aminoglykosiden der sogenannte postantibiotische Effekt. Dieser Effekt bewirkt eine Unterdrückung des Bakterienwachstums, auch nachdem die Konzentration des Antibiotikums bereits unter die MHK gesunken ist bzw. die Substanz nicht mehr nachweisbar ist. Der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Der postantibiotische Effekt ist konzentrationsabhängig und für jede Substanz bei verschiedenen Erregern unterschiedlich lang. Es werden Zeiten von einer bis zu viereinhalb Stunden angegeben (Spivey, 1992; Boswell et al., 1999; Domínguez et al., 2001; Oliphant et al., 2002; Anderson et al., 2006).

#### 1.2.4 Verträglichkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Fluorchinolonen

Fluorchinolone werden im Allgemeinen sehr gut vertragen. Es treten sehr selten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf. Die einzelnen Präparate können sich in der Ausprägung und Häufigkeit ihrer UAW unterscheiden. Kein Unterschied besteht im Auftreten von UAW bei speziellen Patientengruppen wie älteren vorerkrankten Patienten, Dialysepatienten, Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Diabetikern (Iannini, 2007).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind am Gastrointestinaltrakt zu beobachten. Meist bestehen diese in Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder Abdominalschmerzen. Diese sind in bis zu 10% der Fälle beschrieben. Seltener (bis 0,1%) sind Diarrhoen, sehr selten (<0,01%) pseudomembranöse Kolitiden.

Das zentrale Nervensystem ist bei bis zu 7% der therapierten Patienten betroffen. Diese besondere Häufigkeit im Vergleich mit anderen Antibiotikagruppen hängt mit der Lipophilie und der Affinität und Hemmung der GABA-Rezeptoren der Fluorchinolone zusammen. Am häufigsten werden Kopfschmerzen, Schwindel und Schlafstörungen angegeben. In sehr seltenen Fällen wirken Fluorchinolone krampfauslösend und sind somit bei Patienten mit bekannter Epilepsie kontraindiziert bzw. dürfen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt werden. Zu beachten ist dies bei der gleichzeitigen Anwendung mit Theophyllin oder nicht-steroidalen Antiphlogistika (siehe Kapitel 1.2.2).

Hautreaktionen sind bei <2% der Patienten beobachtet worden. Hierzu gehören Erytheme, Pruritus und Urtikaria. Besonders hervorzuheben sind phototoxische Effekte, so dass generell empfohlen wird, bei laufender Behandlung mit Chinolonen eine direkte UV-Einstrahlung zu vermeiden (Christ et al., 1998; Stahlmann et al., 1998; Fish, 2001; Fachinformationen Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin).

Eine zwar sehr seltene, aber wichtige UAW betrifft das kardiovaskuläre System. Besonders nach intravenöser Gabe können Fluorchinolone zu einem Blutdruckabfall und zu Tachykardie führen. Diese Wirkung wird jedoch eher als Reaktion auf eine Histamin-Ausschüttung gewertet, da Stärke und Dauer dosisunabhängig sind. Besonders wichtig zu betonen ist die sehr selten auftretende Verlängerung des QT-Intervalls. Diese UAW ist dosisabhängig. Durch Blockierung bestimmter Kaliumkanäle in Myozyten kommt es zu einer Verlängerung des QT-Intervalls. Dies kann zu erheblichen Rhythmusstörungen führen, die bis zur Spitzenumkehrtachykardie („Torsades des pointes“) gehen können, einer speziellen Form der ventrikulären Tachykardie mit potentiell letalem Verlauf. Diese Rhythmusstörung tritt am häufigsten bei Levofloxacin auf (Frothingham, 2001; Owens et al., 2002; Iannini, 2007).

Eine weitere wichtige, wenn auch sehr seltene UAW ist die Auswirkung auf den Glukosehaushalt. Hier wurden vor allem im Zusammenhang mit Levofloxacin kritische Hypoglykämien bei älteren Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus beschrieben. Es besteht der Verdacht, dass bestimmte Fluorchinolone direkt auf Kaliumkanäle von  $\beta$ -Zellen

(=insulinproduzierende Inselzellen) im Pankreas wirken und so die Insulinausschüttung steigern (Friedrich et al., 2004; Aspinall et al., 2009).

Fluorchinolone sind während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Säuglingen und Kindern in der Wachstumsphase kontraindiziert. Ausgenommen ist hierbei der Einsatz von Ciprofloxacin bei Kindern mit Mukoviszidose. Fluorchinolone gehen in die Muttermilch über. Des Weiteren wurden im Tierversuch Entwicklungsstörungen an Gelenkknorpeln nachgewiesen.

In seltenen Fällen kann es zu Tendinitis kommen, die unter Umständen zur Sehnenruptur, vor allem an den Achillessehnen, führen kann. Bei Moxifloxacin wurden sehr selten Verschlimmerungen der Symptome einer Myasthenia gravis beobachtet.

Andere sehr selten beobachtete UAW sind hämatologische Veränderungen (Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie), interstitielle Nephritiden, Hämaturien und Arthralgien.

Ein reversibler Transaminasenanstieg ist für alle Fluorchinolone beschrieben. Bei der Therapie mit Moxifloxacin kann es in sehr seltenen Fällen (<1/10000) zu einer fulminanten Hepatitis bis zum Leberversagen (inklusive Todesfällen) kommen (Christ et al., 1998; Stahlmann et al., 1998; Tauchnitz et al., 1999; Fish, 2001; Vogel et al., 2005; Moxifloxacin, Rote-Hand-Brief, 2009).

### **1.3 Zielstellung**

In unseren Untersuchungen wurde die Gewebegängigkeit der Fluorchinolone Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin in das Pankreas der Ratte erforscht.

Hierzu wurde das Modell der „Olivenölpankreatitis“ gewählt, bei dem die schwere Pankreatitis durch retrograde Injektion von Olivenöl in den Ductus pancreaticus der Ratte induziert wird (Wanke et al., 1966). 24 h nach dieser Injektion wurden die Untersuchungen zur Pharmakokinetik der obengenannten Fluorchinolone durchgeführt. Dieses Modell wurde bereits mehrfach für pharmakokinetische Studien genutzt und ist weithin etabliert.

Folgende Fragen sollten mit den geplanten Untersuchungen beantwortet werden:

1. Wie ist die Gewebegängigkeit von Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin in Pankreasgewebe? Gibt es Unterschiede zwischen gesundem und entzündetem Gewebe?
2. Wie verhalten sich die Pankreaskonzentrationen im Vergleich zu Serum- und Muskelkonzentrationen?
3. Liegen die Pankreasgewebekonzentrationen oberhalb der  $MHK_{90}$ -Werte für die klinisch relevanten Erreger infektiöser Komplikationen bei schwerer akuter Pankreatitis?

Hierbei wurden für Ciprofloxacin und Levofloxacin jeweils die Konzentrationen in Serum, Pankreas und Muskel 50 min. nach i.v.-Injektion gemessen. Für Moxifloxacin wurde eine Kinetik erstellt und die Konzentrationen nach 10, 30, 60 und 240 min. gemessen. Moxifloxacin ist das neueste der Fluorchinolone mit dem gleichzeitig breitesten Wirkspektrum, so dass es in der klinischen Anwendung auch für intraabdominelle Infektionen attraktiv ist. Deshalb wurde von uns der Fokus vor allem auf Moxifloxacin gelegt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

Zur Auslösung der akuten Pankreatitis bei den Ratten wurde hier ein Modell der retrograden Gangperfusion, das sogenannte Modell der „Olivenölpankreatitis“ ausgewählt. Dazu wird Olivenöl retrograd in den Ductus pancreaticus injiziert, was innerhalb eines Tages das Vollbild der schweren akuten Pankreatitis auslöst (Wanke et al., 1966).

Die Genehmigung des Tierversuchsvorhabens durch das Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft, Forsten und Fischerei Mecklenburg-Vorpommern liegt vor (Aktenzeichen VI 522a-7221.31-1-013/94).

#### 2.1.1 Versuchstiere

Es wurden männliche Ratten des Versuchstierstammes Wistar<sup>®</sup> (Tierzucht Schönwalde GmbH, Schönwalde) verwendet. Die Tiere waren 3-4 Monate alt, geschlechtsreif und wogen zwischen 200 und 300 g. Für die Untersuchung von Ciprofloxacin und Levofloxacin wurden jeweils 20 Tiere verwendet. Da für Moxifloxacin eine Kinetik mit mehreren Messzeitpunkten erstellt wurde, waren hier insgesamt 68 Tiere erforderlich.

Für jede einzelne Versuchsreihe wurden die Tiere in eine Pankreatitis- und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die genaue Gruppeneinteilung zeigt Tabelle 2.1.

**Tabelle 2.1: Gruppeneinteilung der Versuchstiere (ASP: akute schwere Pankreatitis, K: Kontrolle)**

Substanz	CFX	LFX	MFX 10 min	MFX 30 min	MFX 60 min	MFX 240 min
ASP	12	12	6	15	10	7
K	8	8	8	8	7	7

CFX = Ciprofloxacin, LFX = Levofloxacin, MFX = Moxifloxacin

12 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Ratten das Futter entzogen (ssniff<sup>®</sup>R-Z, Spezialdiäten GmbH, Soest). Wasser ad libitum wurde über die gesamte Zeit der Versuche belassen.

Einige Versuchstiere verstarben vorzeitig. Teilweise erlagen sie der akuten Pankreatitis, teilweise gab es Komplikationen bei der intraperitonealen Narkose. Bei einigen Tieren führte



eine letale Herz-Kreislauf-Reaktion infolge i.v.-Moxifloxacininjektion zum vorzeitigen Exitus. Hieraus ergeben sich die Differenzen zwischen der Zahl der eingesetzten Tiere und der Zahl der ausgewerteten Ergebnisse.

### 2.1.2 Experimentelle Durchführung

#### 1. Versuchstag:

Zuerst erfolgte die Kennzeichnung und die Aufteilung der Tiere in eine Pankreatitis- und eine Kontrollgruppe. Alle Tiere wurden gewogen, um die genaue Narkotika- und Antibiotikadosis errechnen zu können.

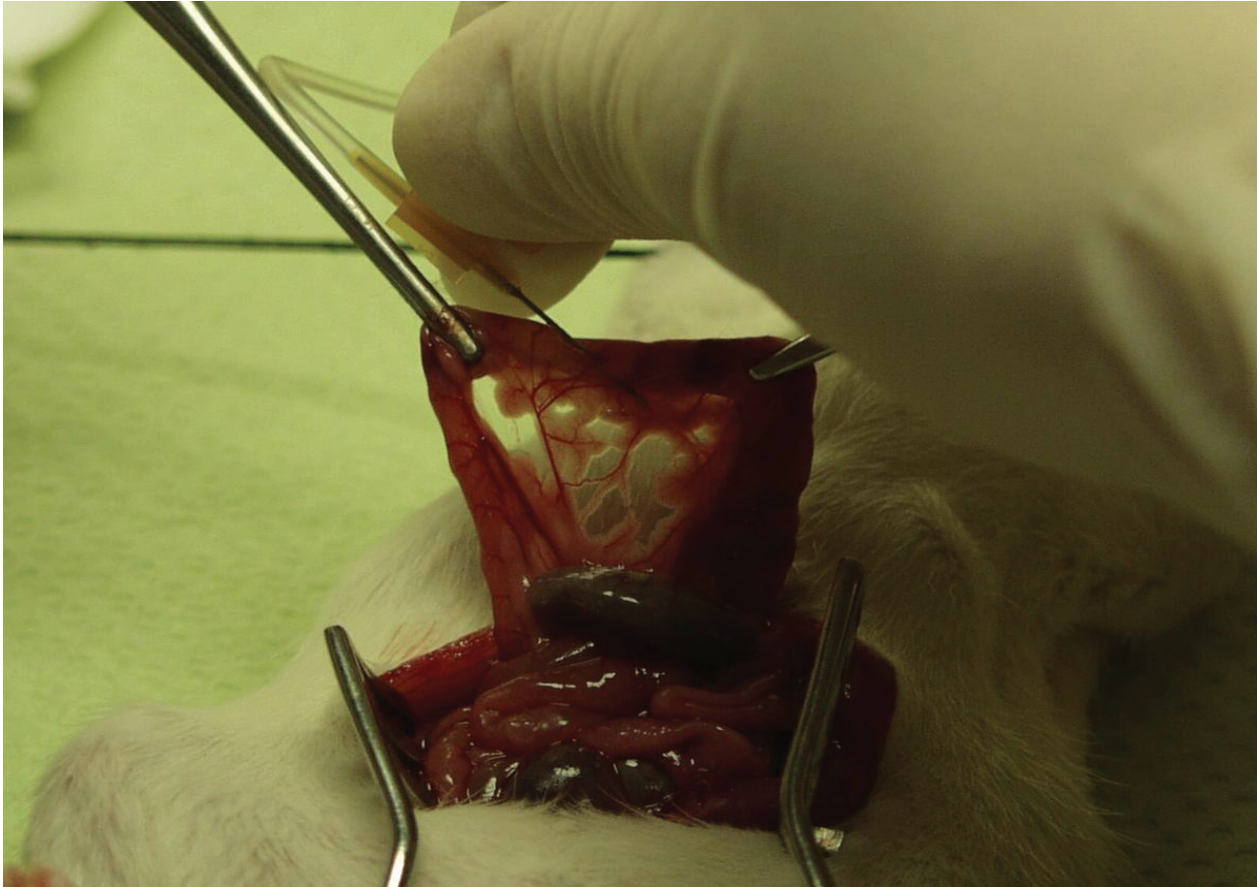
Die Narkose wurde mit 200 mg/kg KG (Körpergewicht) Ketaminhydrochlorid (Ketavet<sup>®</sup>, 100 mg/ml, Pharmacia & Upjohn, Erlangen) als intraperitoneale (i.p.) Bolusinjektion durchgeführt. Nach ca. 10 min waren die Tiere tief bewußtlos. Zur Eröffnung des Abdomens erfolgte ein 4-5 cm langer Hautschnitt entlang der Medianlinie. Die Bauchmuskulatur wurde entlang der Linea alba vom Nabel bis zum Xiphoid scharf durchtrennt und zum Offenhalten des Abdomens ein Spanner eingesetzt.

#### Behandlung der Pankreatitisgruppe:

Kaudal des Magens, der deutlich zu erkennen war, befand sich das Duodenum, in dessen Mesenterium das Pankreas eingebettet liegt. Nach Aufspannen des Duodenums mit zwei anatomischen Pinzetten zeigte sich bei genauer Inspektion im Pankreasgewebe der zarte, hell schimmernde Pankreasgang. An seinem Anfang lag die Papilla duodeni, welche hier transduodenal mit einer Kanüle (G26 x 1/2“ Luer, Sterican<sup>®</sup>, Braun Melsungen, Melsungen) sondiert wurde. Die Nadelspitze war deutlich im Pankreasgang zu erkennen (siehe Abbildung 2.1).

An die Kanüle war eine Spritze mit vorgewärmten Olivenöl (Oleum olivarum DAB 10, Caesar & Loretz, Hilden) angeschlossen. Unter Sicht wurde nun 0,2 ml Öl langsam in den Gang injiziert und die Kanüle wieder entfernt. Anschließend wurde der Pankreasgang ca. 30 s stumpf komprimiert, um einen Rückfluss zu verhindern.

Nach Rückverlagerung des Darmes in die Bauchhöhle wurden Muskelschicht und Haut nacheinander in fortlaufenden Nähten mit atraumatischem resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl 3-0 Ethicon<sup>®</sup>, Brüssel, Belgien) verschlossen.



**Abb. 2.1 Kanüle im Pankreasgang**

Behandlung der Kontrollgruppe:

Um gleiche Bedingungen zu schaffen, wurden die Kontrolltiere ebenfalls dem Operationstrauma ausgesetzt. Nach Eröffnung des Abdomens wurde der Pankreasgang nur dargestellt. Olivenöl wurde nicht injiziert. Anschließend wurde die Bauchdecke wieder verschlossen.

## 2. Versuchstag: Antibiotikagabe und Materialentnahme

Nach 24 Stunden wurden die Tiere erneut gewogen und mit Ketamin intraperitoneal narkotisiert. Zur besseren Darstellung der Schwanzvenen wurde der Schwanz im ca. 37°C warmen Wasserbad erwärmt. So erreichte man eine Dilatation der Venen, welche im unteren Schwanzdrittel punktiert wurden. Das jeweilige Antibiotikum wurde langsam über 30 s injiziert. Tabelle 2.2 gibt eine Übersicht über die einzelnen Dosierungen der verwendeten Fluorchinolone.

**Tabelle 2.2: Dosierung der einzelnen Fluorchinolone in mg/kg Körpergewicht (KG)**

Antibiotikum	Dosierung in mg/kg KG
Ciprofloxacin	7,0
Levofloxacin	6,0
Moxifloxacin	5,0

Bei Ciprofloxacin und Levofloxacin wurde nach Injektion 50 min. abgewartet. Das ist der von Drewelow und Koch (1989) experimentell ermittelte Verteilungszeitraum, in dem sich das Verteilungsgleichgewicht der Serum- und Pankreaskonzentrationen am wahrscheinlichsten eingestellt hat. Moxifloxacin ist das neueste Fluorchinolon aus unserer Auswahl und das am wenigsten untersuchte. Die Pankreasgängigkeit wurde bisher noch nie geprüft, so dass wir für dieses Antibiotikum einen umfassenderen Versuchsansatz wählten: die Penetration von Moxifloxacin wurde für die Zeitpunkte 10 min., 30 min., 60 min. und 240 min. nach Gabe bestimmt.

Dann wurde die Bauchhöhle erneut eröffnet. Bei den Tieren mit Pankreatitis konnten bereits klinische Zeichen wie Aszites und Fettgewebsnekrosen beobachtet werden.

Zur Serumgewinnung wurde die Vena cava inferior punktiert und 5-6 ml Blut entnommen. Dies führte zum Exitus der Tiere durch Entblutung. Nun wurde eine ca. 1 cm<sup>2</sup> große Muskelprobe aus der Bauchdecke entnommen. Anschließend wurde das Pankreas aufgesucht und der makroskopische Befund anhand der untenstehenden Bewertungsskala (Neumann, 1999) erhoben.

**Tabelle 2.3: Bewertungsskala der makroskopisch sichtbaren Veränderungen am entzündeten Pankreas nach Neumann**

Score	Makroskopische Veränderungen am Pankreas
+	Ödematös verquollenes Pankreas ohne sichtbare nekrotische Areale, Verkalkungen oder Verfärbungen
++	Ödematöses Pankreas mit vereinzelten kleinen nekrotischen Arealen und wenigen Kalkspritzern
+++	Großflächig mit grau-weißlichen Nekrosen durchsetztes Pankreas, peripankreatische Fettgewebsnekrosen, multiple Verkalkungen

Nach Dokumentation dieser Daten wurde das gesamte Pankreas entnommen, mit Filterpapier von Blut und Fettgewebe befreit und ein Teil (ca. 0,5 cm<sup>3</sup>) sofort in 4%igem Formalin für die histologischen Untersuchungen fixiert. Das restliche Pankreasgewebe und die Muskelproben wurden ohne weitere Zusätze bei –80°C bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.

## **2.2 Probenvorbereitung und Analytik**

### **2.2.1 Aufbereitung und Lagerung der Proben**

Das Blut wurde sofort nach Abnahme 12 min bei 1500 g zentrifugiert und das überstehende Serum abpipettiert. Das Serum wurde für die Bestimmung der Antibiotikakonzentrationen und der Lipase-/Amylasewerte in zwei Proben geteilt und bei –80°C aufbewahrt.

Um im Pankreas- und im Muskelgewebe die Antibiotikakonzentrationen messen zu können, musste das Gewebe erst homogenisiert werden. Die einzelnen Gewebeproben wurden dazu mit der Feinwaage gewogen und in feine Streifen geschnitten. Gewichtsäquivalent gab man physiologische Kochsalzlösung (0,9 %) hinzu. Die Pankreasproben wurden im Verhältnis 1:1, die Muskelproben 1:2 mit 0,9%iger NaCl-Lösung verdünnt. Homogenisiert wurden die Proben mit dem Gerät Ultra-Turrax T25 (Jahnke & Kunkel, Germany). Während des gesamten Vorgangs standen die Proben auf Eis. Die Homogenate wurden je in 2 x 150 µl portioniert und in kleine (0,5 ml) Eppendorfgefäße abgefüllt. Der Rest wurde in ein größeres (2 ml) Eppendorfgefäß pipettiert und alle Proben nach entsprechender Beschriftung bei –80°C aufbewahrt. Dies Vorgehen diente dazu, dass man bei den Konzentrationsmessungen jeweils nur einen kleinen Homogenatanteil auftauen musste.

### **2.2.2 Bestimmung der Antibiotikakonzentrationen**

Die Messung der Antibiotikakonzentrationen (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) erfolgte im Institut für Klinische Pharmakologie (Direktor: Prof. Dr. med. B. Drewelow) mittels reversed-phase-HPLC/Fluoreszenz (Em 504 nm/ Ex 296 nm) aus dem Überstand einer Fällung von 100 µg Probenvolumen mit TFA unter interner Standardisierung mit Ofloxacin. Als Eluent wurde eine Mischung aus H<sub>2</sub>O (0,05 M NH<sub>4</sub>Ac, pH 3,6) und 25% MeOH (v/v) mit einer Flussgeschwindigkeit von 200 µl/min eingesetzt. Das Injektionsvolumen je Einzelbestimmung betrug 20 µl.

### 2.2.3 Histologische Untersuchungen

Für die histologischen Untersuchungen wurden Paraffinschnitte einzelner Proben von Pankreaskopf und -schwanz in unterschiedlichen Entzündungsstadien bzw. vom gesunden Pankreas hergestellt. Die Schnitte wurden mit einem Schlittenmikrotom der Firma Jung, Typ Hn 40, hergestellt. Anfärbt wurden die Schnitte mit Haematoxylin-Eosin. Die Anfertigung und Bewertung der histologischen Präparate erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. med. J. Merkord, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Institutes für Toxikologie und Pharmakologie (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. B. Hinz).

### 2.2.4 Bestimmung der enzymatischen Parameter

Die Bestimmung der Amylase-/Lipasewerte im Serum, die der Bestätigung der Diagnose Pankreatitis diene, wurde im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie (Direktor: Prof. Dr. med. P. Schuff-Werner) durchgeführt. Es wurden ein Gesamt-Amylase SYSI Kit und ein Lipase-Farbttest SYSI der Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim verwendet. Dazu wurde das Messgerät EPOS 5060 der Firma Eppendorf, Hamburg benutzt.

## 2.3 Statistische Methoden

Die ermittelten Daten wurden einer deskriptiven Statistik (Mittelwert, Standardabweichung) unterworfen. Zur statistischen Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe wurde der t-Test (zweiseitig, unpaar) angewandt, eine Signifikanz wurde bei einem  $p \leq 0,05$  angenommen.

### **3 Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen vorgestellt. Die dazugehörige tabellarische Auflistung der Einzelwerte findet sich im Anhangsteil. Die Variation in der Anzahl der Tiere bei den jeweiligen Versuchsreihen resultiert aus den unterschiedlichen Sterberaten der Ratten während der Versuche.

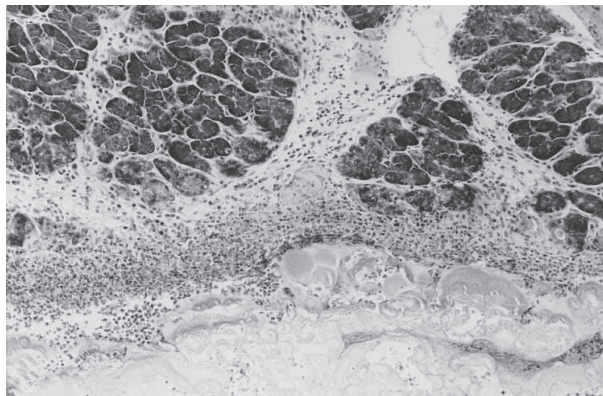
#### **1.1 Makroskopische Ergebnisse**

Alle Tiere, bei denen eine schwere akute Pankreatitis ausgelöst wurde, zeigten makroskopisch das klinische Bild einer akuten Pankreatitis mit freier Flüssigkeit intraabdominell, Nekrosen und teilweise Kalkeinlagerungen im Pankreas und peripankreatischen Fettgewebe. Die entzündeten Pankreata wurden wie in Tabelle 2.3 beschrieben in die verschiedenen Stadien der makroskopisch sichtbaren Entzündung eingeteilt. Im Vergleich dazu hatten alle Kontrolltiere, welche nur die Laparotomie erfuhren, unauffällige, nicht entzündete Pankreata.

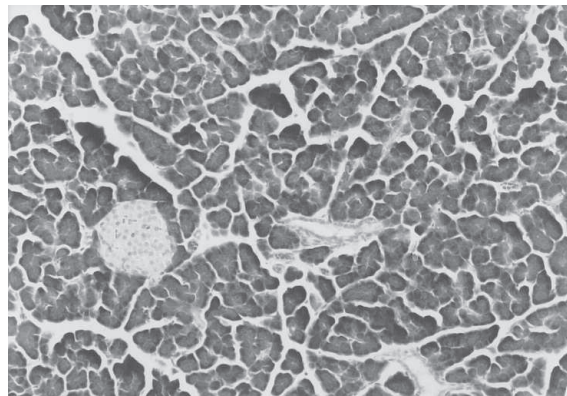
Im Anhangsteil ist die genaue Auflistung der makroskopischen Ergebnisse für jedes Tier tabellarisch aufgezeichnet.

#### **1.2 Histologische Ergebnisse**

Es wurden zur histologischen Auswertung Stichproben von entzündetem und nicht entzündetem Pankreas gewonnen und untersucht. Abbildung 3.1 zeigt beispielhaft ein entzündetes Pankreas mit Ödembildung, Gewebenekrosen und eingeschwemmten Entzündungszellen. Abbildung 3.2 zeigt ein nicht entzündetes Pankreas, welches jedoch nach Operationstrauma ein leichtes Ödem ausgebildet hat.



**Abb. 3.1** Histologisches Bild eines Rattenpankreas aus der Pankreatitisgruppe: schwere Entzündung mit Azinusnekrosen, Fettgewebsnekrosen, infiltrierten Entzündungszellen und leichtem Ödem. HE x 40.



**Abb. 3.2** Histologisches Bild eines Rattenpankreas aus der Kontrollgruppe: keine Entzündungszeichen, leichtes Ödem infolge der chirurgischen Manipulation. HE x 40.

### 1.3 Amylase und Lipase im Serum

**Tabelle 3.1** Mittelwerte ( $\pm$ SD) von Amylase (U/l) und Lipase (U/l)

	Zeit in min.		Amylase	Lipase
<b>Ciprofloxacin</b>		<b>Pankreatitis</b>	4914 ( $\pm$ 3404)	72,4 ( $\pm$ 70,4)
		<b>Kontrolle</b>	1369 ( $\pm$ 3405)	6,4 ( $\pm$ 0,5)
<b>Levofloxacin</b>		<b>Pankreatitis</b>	4298 ( $\pm$ 2953)	49,3 ( $\pm$ 48,4)
		<b>Kontrolle</b>	1553 ( $\pm$ 386)	6,7 ( $\pm$ 0,8)
<b>Moxifloxacin</b>	<b>10</b>	<b>Pankreatitis</b>	2852 ( $\pm$ 1697)	39,1 ( $\pm$ 33,5)
		<b>Kontrolle</b>	1289 ( $\pm$ 171,0)	6,0 ( $\pm$ 0,3)
	<b>30</b>	<b>Pankreatitis</b>	3856 ( $\pm$ 2298)	100,3 ( $\pm$ 124,6)
		<b>Kontrolle</b>	1351 ( $\pm$ 276,6)	6,2 ( $\pm$ 0,1)
	<b>60</b>	<b>Pankreatitis</b>	5439 ( $\pm$ 3657)	66,0 ( $\pm$ 55,8)
		<b>Kontrolle</b>	1824 ( $\pm$ 216,8)	6,4 ( $\pm$ 0,4)
	<b>240</b>	<b>Pankreatitis</b>	4386 ( $\pm$ 2806)	27,9 ( $\pm$ 25,1)
		<b>Kontrolle</b>	3966 ( $\pm$ 944,9)	6,7 ( $\pm$ 0,2)

Zur Übersicht sind die Mittelwerte von Amylase und Lipase im Serum in Tabelle 3.1 abgebildet. Die genaue Auflistung aller Einzelwerte befindet sich im Anhang. Bei einigen Tieren konnte kein Blut mehr abgenommen werden. Teilweise war es schon zu einer intravenösen Thrombosierung in der Vena cava gekommen, teilweise waren die Tiere zum Operationszeitpunkt bereits erheblich ausgeblutet bzw. intravasal flüssigkeitsarm.

Beim Vergleich der Werte von Pankreatitis- und Kontrolltieren findet man einen statistisch signifikanten Unterschied bei Ciprofloxacin und Levofloxacin sowohl für die Amylase- als auch für die Lipasewerte ( $p < 0,05$ ).

Bei Moxifloxacin stellt sich dies anders dar. Bei 10 min. sind sowohl Amylase als auch Lipase bei Pankreatitis nur tendenziell höher ( $p = 0,07$  und  $0,06$ ). Bei 30 min. ist die Amylase signifikant höher bei den Pankreatitistieren ( $p = 0,02$ ), die Lipase nur tendenziell ( $p = 0,07$ ). Bei 60 min. ist die Amylase nur tendenziell erhöht ( $p = 0,06$ ), die Lipase signifikant ( $p = 0,05$ ). Bei 240 min. ist die Amylase, wie schon an den Werten an sich erkennbar bei Pankreatitis- und Kontrolltieren nahezu vergleichbar. Hier sind die Werte bei den Kontrolltieren genauso erhöht wie bei den Pankreatitistieren. Die Lipase hingegen ist bei denselben Proben tendenziell bei allen Pankreatitistieren erhöht ( $p = 0,07$ ). Die erhebliche Erhöhung der Amylase bei den Kontrolltieren, die in unseren Untersuchungen nur bei 240 min. auftritt, ist nicht erklärlich.

#### **1.4 Antibiotikakonzentrationen und Penetrationsraten**

Die Einzelwerte aller Antibiotikakonzentrationen in Serum, Pankreas und Muskel und die einzelnen Quotienten Pankreaskonzentration/Serumkonzentration sowie Muskelkonzentration/Serumkonzentration (Penetrationsraten) sind im Anhang tabellarisch dargestellt.

##### **3.4.1 Ciprofloxacin**

Es wurden acht Tiere mit Pankreatitis und sechs Kontrolltiere untersucht. Die Konzentration von Ciprofloxacin bei den Tieren mit Pankreatitis beträgt im Mittel  $1563,9 \text{ ng/ml}$  ( $\pm 462,4$ ) im Serum, im Muskel  $1344,5 \text{ ng/ml}$  ( $\pm 606,4$ ) und im Pankreas  $806,5 \text{ ng/ml}$  ( $\pm 311,6$ ). Bei den Kontrolltieren beträgt die mittlere Konzentration von Ciprofloxacin im Serum  $1853,5 \text{ ng/ml}$  ( $\pm 683,0$ ), im Muskel  $1310,0 \text{ ng/ml}$  ( $\pm 399,9$ ) und im Pankreas  $829,3 \text{ ng/ml}$  ( $\pm 339,3$ ). Dies ist zur Übersicht in Tabelle 3.1 und graphisch in Abbildung 3.3 dargestellt.



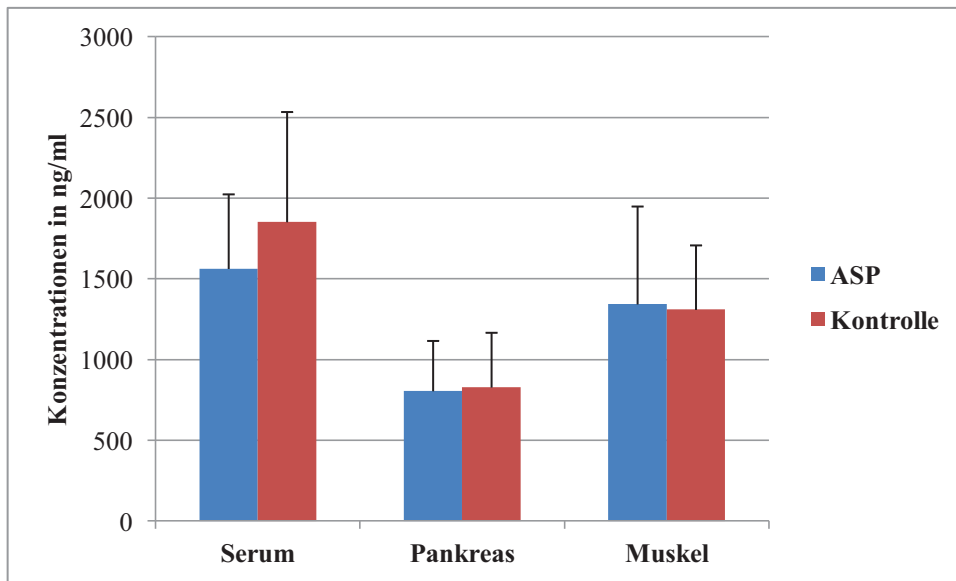
**Tabelle 3.2 Ciprofloxacinkonzentrationen und Penetrationsraten (Mittelwerte und  $\pm$ SD)**

Konzentrationen (ng/ml)	Serum	Pankreas	Muskel	Pankreas/Serum	Muskel/Serum
<b>Pankreatitistiere</b> ( $\pm$ SD)	1563,9 (462,4)	806,5 (311,6)	1344,5 (606,4)	0,6 (0,24)	0,9 (0,22)
<b>Kontrolltiere</b> ( $\pm$ SD)	1853,5 (683,0)	829,3 (339,3)	1310,0 (399,9)	0,5 (0,13)	0,8 (0,27)

Um eine Aussage über die Penetration der Fluorchinolone in das Pankreas der Ratte zu treffen, müssen die Konzentrationen im Pankreas im Verhältnis zur Konzentration im Serum gesehen werden.

Die Penetrationsrate von Ciprofloxacin in das entzündete Pankreas beträgt 0,6 ( $\pm$ 0,24). Bei den Kontrolltieren verhält es sich ähnlich. Hier ist die mittlere Konzentration 1854 ng/ml im Serum gegenüber 829 ng/ml im Pankreas. Die mittlere Penetrationsrate in das gesunde Pankreas ist 0,5 ( $\pm$ 0,13). Die Pankreaskonzentrationen liegen demnach jeweils bei der Hälfte der Serumkonzentrationen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Pankreatitis- und Kontrolltieren kann hier nicht nachgewiesen werden ( $p > 0,05$ ).

Die Penetrationsrate in Muskelgewebe ist bei den Tieren mit Pankreatitis 0,9 ( $\pm$ 0,22). Der Unterschied zur Penetrationsrate in Pankreasgewebe ist statistisch signifikant ( $p=0,02$ ). Bei den Kontrolltieren ist die Rate 0,8 ( $\pm$ 0,27). Auch hier ist der Unterschied zur Penetrationsrate in Pankreasgewebe statistisch signifikant ( $p=0,05$ ).



**Abb 3.3 Vergleich der Ciprofloxacinkonzentrationen (Mittelwerte und  $\pm$ SD) in Serum, Pankreas und Muskel bei akuter schwerer Pankreatitis (ASP) und bei den Kontrollen**

### 3.4.2 Levofloxacin

Hier wurden zehn Tiere mit Pankreatitis und fünf Kontrolltiere untersucht. Die mittlere Konzentration von Levofloxacin beträgt bei den Tieren mit Pankreatitis im Serum 4452,5 ng/ml ( $\pm$ 1516,8), im Muskel 12116,0 ng/ml ( $\pm$ 4051,9) und im Pankreas 8932,7 ng/ml ( $\pm$ 4135,7). Bei den Kontrolltieren beträgt die mittlere Konzentration im Serum 4293,0 ng/ml ( $\pm$ 1721,3), im Muskel 10065,6 ng/ml ( $\pm$ 5505,4) und im Pankreas 5982,8 ng/ml ( $\pm$ 5232,4). Auch hier sind zur Übersicht die Werte tabellarisch und graphisch dargestellt.

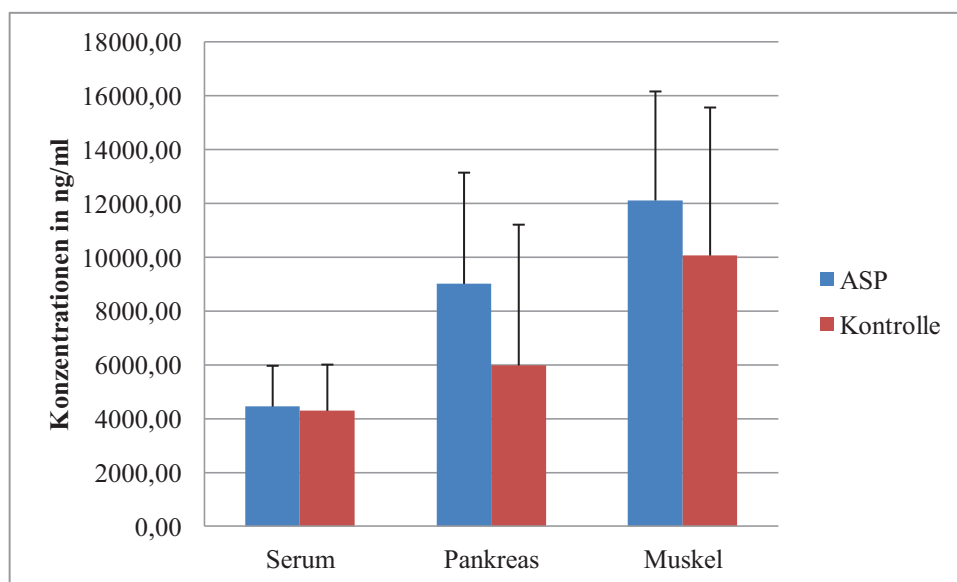
**Tabelle 3.3 Levofloxacinkonzentrationen und Penetrationsraten (Mittelwerte und  $\pm$ SD)**

Konzentrationen (ng/ml)	Serum	Pankreas	Muskel	Pankreas/Serum	Muskel/Serum
<b>Pankreatitistiere</b>	4452,5	9013,6	12116,6	2,2	2,8
<b>(<math>\pm</math>SD)</b>	(1516,8)	(4135,7)	(4051,9)	(0,88)	(0,67)
<b>Kontrolltiere</b>	4293,0	5982,8	10065,6	1,2	2,3
<b>(<math>\pm</math>SD)</b>	(1721,3)	(5232,4)	(5505,4)	(0,77)	(0,61)

Hieraus ergibt sich beim Vergleich eine mittlere Penetrationsrate in das entzündete Pankreas von 2,2 ( $\pm$ 0,88). Bei den Kontrolltieren beträgt diese Rate nur 1,2 ( $\pm$ 0,77). Im direkten Vergleich scheint die Penetration von Levofloxacin in entzündetes Pankreasgewebe höher zu

sein als in gesundes. Dies ist jedoch nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ), aber man sieht eine deutliche Tendenz bei einem p-Wert von 0,06.

Die Penetrationsrate in Muskelgewebe war bei den Tieren mit Pankreatitis 2,8 ( $\pm 0,67$ ) und bei den Kontrolltieren 2,3 ( $\pm 0,61$ ). Der Unterschied zur Penetrationsrate in Pankreasgewebe war weder bei den Pankreatitistieren noch bei den Kontrolltieren statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).



**Abb 3.4** Vergleich der Levofloxacinkonzentrationen (Mittelwerte und  $\pm$ SD) in Serum, Pankreas und Muskel bei akuter schwerer Pankreatitis (ASP) und bei den Kontrollen

### 3.4.3 Moxifloxacin

Bei der Versuchsreihe mit Moxifloxacin wurde eine Kinetik erstellt. Es wurden die Konzentrationen von Moxifloxacin in Serum, Muskel und Pankreas nach 10, 30, 60 und 240 Minuten gemessen. Hierzu wurden jeweils verschiedene Tiergruppen verwendet.

Es wurden sechs Tiere mit Pankreatitis und sechs Kontrolltiere für die Messung nach 10 min. untersucht, für die Messung nach 30 min. neun Tiere mit Pankreatitis und sechs Kontrolltiere, nach 60 min. sechs Pankreatitistiere und sieben Kontrolltiere und nach 240 min. sieben Pankreatitistiere und sieben Kontrolltiere.

Die mittleren Konzentrationen werden in Tabelle 3.3 dargestellt:

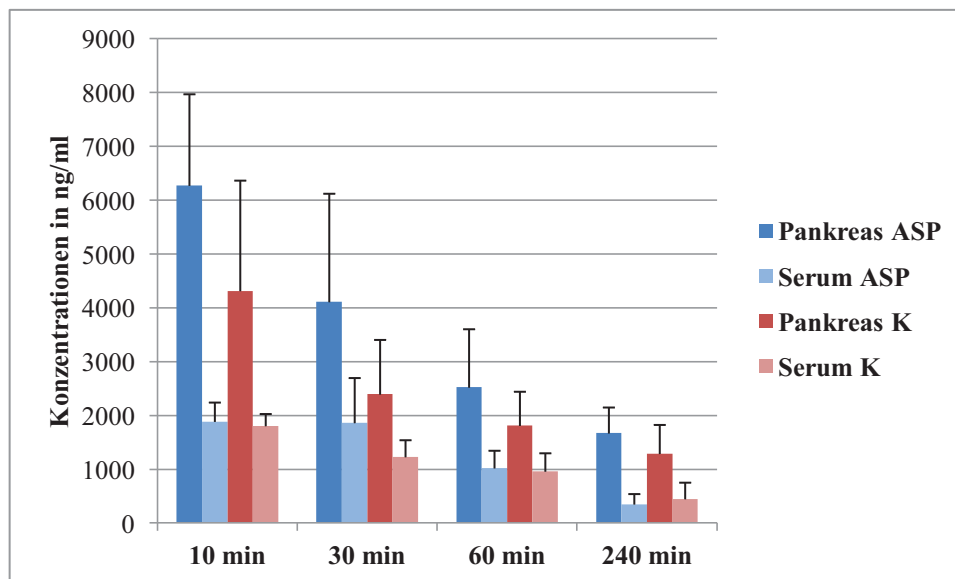
**Tabelle 3.4 Moxifloxacinkonzentrationen (Mittelwerte und  $\pm$ SD)**

Konz. ng/ml	Serum	Pankreas	Muskel	Kontrolle	Serum	Pankreas	Muskel
<b>10 min</b> ( $\pm$ SD)	1886 (360)	6273 (1703)	3205 (1200)	<b>10 min</b> ( $\pm$ SD)	1806 (227)	4316 (2055)	3573 (2047)
<b>30 min</b> ( $\pm$ SD)	1863 (839)	4111 (2016)	3665 (2790)	<b>30 min</b> ( $\pm$ SD)	1229 (317)	2393 (1017)	3165 (1986)
<b>60 min</b> ( $\pm$ SD)	1021 (329)	2522 (1087)	1118 (277)	<b>60 min</b> ( $\pm$ SD)	960 (343)	1811 (636)	953 (306)
<b>240 min</b> ( $\pm$ SD)	350 (195)	1671 (483)	750 (202)	<b>240 min</b> ( $\pm$ SD)	448 (309)	1290 (540)	553 (478)

Hier sieht man bereits die Tendenz von Moxifloxacin, sich im Pankreas anzureichern. In der Zusammenschau aller Werte sieht man zu jedem gemessenen Zeitpunkt eine bis zu dreifach erhöhte Konzentration von Moxifloxacin im Pankreas gegenüber der im Serum. Nach 10 Minuten ist die Serumkonzentration 1886 ng/ml und die Pankreaskonzentration 6273 ng/ml bei den Tieren mit Pankreatitis. Die Serumkonzentration fällt nach 240 Minuten bis 350 ng/ml ab, die Konzentration im Pankreas beträgt zum selben Zeitpunkt 1671 ng/ml.

Bei den Kontrolltieren ist die Serumkonzentration nach 10 Minuten ähnlich der der Pankreatitistiere 1806 ng/ml, die entsprechende Pankreaskonzentration beträgt allerdings nur 4316 ng/ml. Beide Konzentrationen fallen ebenfalls nach 240 Minuten ab, jedoch ist zu jedem Zeitpunkt die Pankreaskonzentration 2-3 mal so hoch wie die Serumkonzentration, nach 240 Minuten also 448 ng/ml gegenüber 1290 ng/ml.

Beim Vergleich der Pankreatitisgruppe mit der Kontrollgruppe besteht auch hier der Eindruck, die Moxifloxacinkonzentrationen seien in entzündetem Gewebe erheblich höher als in gesundem Pankreasgewebe. Zur Übersicht sind die Konzentrationen in Abbildung 3.5 graphisch dargestellt. Dies ist jedoch wie schon bei Levofloxacin nur eine Tendenz und nicht zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ). Ein knapp signifikanter Unterschied kann nur nach 30 Minuten nachgewiesen werden ( $p = 0,05$ ). Allerdings müssen nun die Gewebekonzentrationen in Relation zu den Serumkonzentrationen gesehen werden.



**Abb. 3.5** Vergleich der Moxifloxacinkonzentrationen (Mittelwerte und  $\pm$ SD) in Pankreas und Serum bei akuter schwerer Pankreatitis (ASP) und bei den Kontrollen zu den Zeitpunkten 10, 30, 60 und 240 min.

Die Penetrationsraten von Moxifloxacin sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

**Tabelle 3.5** Penetrationsraten von Moxifloxacin (Mittelwerte und  $\pm$ SD)

		Pankreas/Serum	Muskel/Serum
<b>10 min.</b>	Pankreatitis	3,3 ( $\pm$ 0,45)	1,8 ( $\pm$ 0,70)
	Kontrolle	2,4 ( $\pm$ 1,08)	1,1 ( $\pm$ 1,08)
<b>30 min.</b>	Pankreatitis	2,2 ( $\pm$ 0,56)	1,8 ( $\pm$ 0,95)
	Kontrolle	1,9 ( $\pm$ 0,44)	2,4 ( $\pm$ 1,19)
<b>60 min.</b>	Pankreatitis	2,5 ( $\pm$ 0,92)	1,1 ( $\pm$ 0,26)
	Kontrolle	2,0 ( $\pm$ 0,58)	1,1 ( $\pm$ 0,41)
<b>240 min.</b>	Pankreatitis	5,8 ( $\pm$ 4,94)	2,8 ( $\pm$ 1,57)
	Kontrolle	3,6 ( $\pm$ 1,82)	1,1 ( $\pm$ 0,40)

Beim Vergleich dieser Penetrationsraten ist die Penetration bei Pankreatitis tendenziell etwas höher als bei der Kontrolle. Es ist jedoch zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

Die Penetrationsrate in Pankreasgewebe ist sowohl bei den Pankreatitistieren als auch bei den Kontrolltieren größtenteils signifikant höher als in Muskelgewebe. Ausnahmen bilden die Penetrationsrate bei 10 min. bei den Kontrolltieren, die beiden Penetrationsraten bei 30 min. und die Rate bei den Pankreatitistieren bei 240 min.

## 4 Diskussion

### 4.1 Pankreatitis im Tiermodell

Bei der akuten Pankreatitis, insbesondere bei der schweren Verlaufsform, bestehen noch immer sowohl in der Pathogenese als auch in der Therapie Unklarheiten, welche noch weiter untersucht werden müssen. Allerdings können die initialen pathophysiologischen Vorgänge auf zellulärer Ebene niemals beim Menschen untersucht werden. Es kann am Patienten keine Ursachenforschung erfolgen, da Patienten erst mit bereits bestehender Pankreatitis in die Klinik kommen und Gewebeuntersuchungen meist nicht möglich sind. Dies mag einer der Gründe sein, weshalb es bisher keine kausale Therapie für die akute Pankreatitis gibt (Halangk et al., 2005).

Auch pharmakokinetische Studien können beim Menschen nur bedingt erfolgen, da sie nur im Rahmen von Therapien stattfinden können. Vollkommen neue Therapiestrategien können am Menschen aus ethischen Gründen nicht getestet werden. Die niedrige Inzidenz und der schwere Verlauf der schweren Form der Pankreatitis müssen meist zu Multicenter-Studien mit erheblichem organisatorischem und zeitlichem Aufwand führen, wobei sich alle Zentren streng an die Studienvorgaben halten müssen. Dies ist bei dem heterogenen und kritischen Krankheitsbild häufig nicht möglich. Zudem haben verschiedene Zentren nicht immer die gleichen standardisierten technischen und organisatorischen Voraussetzungen. Ein weiteres Problem ist, dass Patienten, die im Verlauf eine schwere Pankreatitis mit Komplikationen ausbilden, oftmals erst dann in spezialisierte Zentren verlegt werden, wenn sie bereits mit verschiedenen Therapien vorbehandelt sind, so dass kontrollierte Studienbedingungen dann meist nicht mehr möglich sind. Des Weiteren ist die Probenentnahme aus dem entzündeten Pankreas bei abnehmender Operationshäufigkeit häufig nicht mehr möglich.

Der Vorteil von Tierexperimenten liegt in der höheren Anzahl der Versuchsobjekte, die alle zum selben Zeitpunkt dasselbe Krankheitsbild in vergleichbarer Schwere haben. Hier können standardisierte Bedingungen geschaffen werden und invasive Messungen und Gewebeproben zu definierten Zeitpunkten erfolgen (Foitzik et al., 1998; Foitzik et al., 2000; van Linnen et al., 2007). Alternativmethoden wie Untersuchungen an Zell-, Gewebe- oder Organkulturen oder Computersimulationen sind für die Fragestellung der Verteilung eines Arzneimittels in einem Organismus nicht geeignet. Auch hier ist das Tierexperiment nicht zu ersetzen (Elsner, 2004).

Es existieren zahlreiche Tiermodelle mit verschiedenen Spezies, die in der Pankreatitisforschung Verwendung finden. Ratten eignen sich trotz der unterschiedlichen Anatomie und Verdauungsphysiologie sehr gut für pharmakokinetische und toxikologische Untersuchungen. Sie sind die am häufigsten genutzte Spezies, da sie in großer Zahl verfügbar, einfach zu handhaben und die Untersuchungen stets standardisiert reproduzierbar sind.

Unsere Untersuchungen fanden am Rattenmodell „Olivenölpankreatitis“ statt. Dies ist ein invasives Modell der retrograden Pankreasgangperfusion, bei dem transduodenal der Pankreasgang transpapillär sondiert und retrograd Olivenöl injiziert wird. Durch die chemische Noxe und vor allem durch den Druck kommt es zu einer Auflösung der Zellmembran mit konsekutivem Untergang der Azinuszellen. Das Olivenöl wird im Pankreas enzymatisch gespalten und es kommt zu einer intraduktalen Säuerung. Das Aktivierungsoptimum der Proteasen liegt im sauren pH-Bereich, so dass eine intrapankreatische enzymatische Autodigestion begonnen wird. Es entsteht letztlich eine schwere Pankreatitis mit Pankreas- und Fettgewebnekrosen, Ödembildung, Aszites sowie ein hoher Anstieg von Pankreasenzymen im Serum (Wanke et al., 1966; Merkord, 2003, Halangk et al., 2005).

Es existieren zahlreiche andere Pankreatitismodelle, von denen hier nur einige weitere genannt werden sollen.

Ein wenig invasives Modell ist das Caeruleinmodell, bei dem das Cholezystokinin-Analogon Caerulein intravenös verabreicht wird. Dies führt sehr früh (schon nach 2 Stunden) zu einer ödematös-interstitiellen Pankreatitis. Caerulein kann auch subkutan oder intraperitoneal gegeben werden. Der Vorteil ist die geringe Invasivität und die gute Reproduzierbarkeit. Aufgrund der milden Verlaufsform eignet es sich für pathophysiologische Fragestellungen (Lerch et al., 1995; Halangk et al., 2005).

Ein weiteres Modell, welches an der Universität Rostock entwickelt wurde, ist das DBTC-Modell (Dibutyltin Dichlorid). Dibutylzinndichlorid, welches intravenös injiziert wird, löst einerseits bei Ratten eine toxische Nekrose des gemeinsamen Gallen-Pankreasganges aus, was zu einer fibrotischen Obstruktion in den ableitenden Gallenwegen führt. Andererseits wirkt es direkt zytotoxisch auf Azinuszellen. Es kommt so zu einer interstitiellen Pankreatitis mit Fibrose und führt im Verlauf zu einer chronischen Pankreatitis. Dieses Modell eignet sich sehr gut für Untersuchungen zur Prophylaxe und Therapie der chronischen Pankreatitis (Merkord et al., 1997 und 2003).



## 4.2 Einsatz von Fluorchinolonen bei akuter Pankreatitis

Die schwere Form der akuten Pankreatitis ist noch heute ein sehr ernstes Krankheitsbild mit einer Letalität von bis zu 20%. Hierbei sind vor allem die infektiösen Komplikationen wie infizierte Pankreasnekrosen die häufigste Ursache für ein Multiorganversagen und die hohe Letalität. Die schwere Verlaufsform wird zeitlich in zwei Phasen eingeteilt. Die ersten beiden Wochen sind von systemischen Komplikationen im Sinne eines SIRS (systemic inflammatory response syndrome) gekennzeichnet, welches sich unabhängig von eventuell zeitgleich entstehenden Pankreasnekrosen entwickelt. Bei fortschreitender Dauer steigt das Risiko einer Infektion der Nekrosen, welche meist erst nach zwei bis drei Wochen stattfindet. Hierbei ist das Ausmaß der Nekrosen Maß für das Risiko einer Infektion (Beger et al., 2007; Werner et al., 2007).

Diese Infektion wird hauptsächlich durch gramnegative Keime wie u.a. E. coli und Klebsiella spp. ausgelöst. Allerdings hat in den letzten Jahren ein Wechsel von überwiegend gramnegativen Darmkeimen zu grampositiven Keimen (Enterokokken, Staph. aureus) und Pilzen stattgefunden. Auch wenn die prophylaktische Antibiotikagabe noch umstritten ist, ist ein therapeutischer Einsatz bei nachgewiesenen infizierten Nekrosen, infizierten Pseudozysten, Abszessen, Cholangitiden und anderen extrapancreatischen Infektionen unbestritten (Uhl et al., 2002; Wagner et al., 2003).

Die von der AWMF (Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften) im Jahr 2000 empfohlenen Antibiotika sind:

- Imipenem, Meropenem
- Ciprofloxacin, Ofloxacin
- Metronidazol
- Mezlocillin, Piperacillin/Tazobactam
- Cefuroxim, Cefotiam, Ceftazidim

Diese Antibiotika sind pankreasgängig und können am Zielort effiziente Wirkspiegel erreichen (Rünzi et al., 2000). Dass diese Kriterien von den Fluorchinolonen erfüllt werden, wurde bereits mehrfach nachgewiesen.

Büchler et al. konnten bereits 1992 Ofloxacin und Ciprofloxacin zusammen mit Imipenem in die Gruppe der Antibiotika mit sehr guter Pankreasgängigkeit beim Menschen einordnen. Diese Antibiotikagruppe zeichnete sich auch dadurch aus, dass die minimalen

Hemmkonzentrationen der wichtigsten pankreatitisassoziierten Keime erreicht wurden. Bassi et al. konnten dies für Pefloxacin 1994 bei Patienten mit schwerer Pankreatitis ebenfalls nachweisen. In derselben Studie konnte die Vergleichssubstanz Imipenem in Pankreasnekrosen zum Teil die MHK wichtiger Zielkeime nicht erreichen. Dieselbe Gruppe um Bassi verglich 1998 isoliert Imipenem mit Pefloxacin in ihrer klinischen Wirkung bei der prophylaktischen Gabe bei schwerer Pankreatitis. Hier zeigte sich Imipenem bei der Verhinderung von Pankreasinfektionen überlegen (Bassi et al., 1994; Bassi et al., 1998).

Allerdings wurden neuere Fluorchinolone mit erweitertem Keimspektrum und verbesserter Pharmakokinetik entwickelt, wobei die Pankreasgängigkeit noch zu prüfen war. Fluorchinolone wurden insbesondere im Hinblick auf eine Erweiterung des empfindlichen Keimspektrums verbessert. Die ersten Chinolone waren hauptsächlich gegen gramnegative Keime wirksam. Die bakterizide Wirkung konnte auf grampositive, atypische und sogar anaerobe Erreger ausgedehnt werden (Dahlhoff, 1999; Rodloff, 1999; Oliphant, 2002). Die allgemeine Pharmakokinetik von Fluorchinolonen ist sehr günstig für den klinischen Gebrauch. Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 70-100% sehr gut. Alle Fluorchinolone eignen sich somit für die sequentielle Therapie (Wechsel von intravenöser zu oraler Gabe). Die Halbwertszeiten sind bei allen im klinischen Gebrauch genutzten Fluorchinolonen ausreichend lang, so dass eine einmalige, bei Ciprofloxacin und Levofloxacin eine zweimalige Gabe pro Tag empfohlen werden kann. Fluorchinolone werden im Allgemeinen gut vertragen und haben wenige unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Dies gilt besonders auch bei vorerkrankten und Risikopatienten. Wechselwirkungen sind nur mit einigen wenigen Medikamenten bekannt, hier vor allem mit mineralischen Antazida (Bergan, 1998; Drewelow et al., 1999; Iannini, 2007).

Ciprofloxacin ist der am häufigsten eingesetzte Vertreter aller Chinolone und gehört zur Gruppe II. Levofloxacin ist der einzige auf dem Markt verbliebene Vertreter der Gruppe III und Moxifloxacin der einzige auf dem Markt verbliebene Vertreter der Gruppe IV. Verschiedene andere Fluorchinolone wurden entwickelt, wurden jedoch aufgrund gehäufte unerwünschter Arzneimittelwirkungen entweder gar nicht in den Handel gebracht oder wieder vom Markt genommen. So kam es zum Beispiel bei Gatifloxacin zu kritischen Hypoglykämien, Trovafloxacin zeigte eine schwerwiegende Hepatotoxizität, wobei dies eine für Trovafloxacin spezifische UAW zu sein scheint und nicht für Fluorchinolone an sich gilt (Stahlmann et al., 2000; Iannini, 2007).

Die Verteilung der Fluorchinolone im Organismus weist für eine systemische antibiotische Therapie günstige Charakteristika auf. Die Substanzen den Gruppen II bis IV- also auch die in dieser Untersuchung eingesetzten Fluorchinolone – verfügen über die Fähigkeit zu guter Gewebepenetration. Ein Grund hierfür ist ihre geringe Molekülgröße.

Auch das Maß der Lipophilie und das Ladungsverhalten von Molekülen bestimmt deren Verteilungsverhalten im Organismus. Die Fluorchinolone gehören zu den lipophilen Substanzen, die aufgrund dieser Eigenschaft auch Gewebe erreichen können, die durch das Vorhandensein geschlossener, nicht-gefensterter Kapillargefäße von der Blutzirkulation in besonderer Weise abgegrenzt sind. So kann zum Beispiel die Blut-Hirn-Schranke und auch – was für diese Untersuchung von Bedeutung ist – die sogenannte Blut-Pankreas-Schranke von Fluorchinolonen überwunden werden. Fluorchinolone kommen im physiologischen pH-Bereich des Blutes von ca. 7,4 in Form ungeladener sogenannter Zwitterionen vor. Diese ungeladene Form ist es, die eine deutlich höhere Membranpenetration aufweist. Umstritten ist die Auswirkung der relativ niedrigen Proteinbindung an Albumin von unter 40%. Sicher ist jedoch, dass nur der freie Anteil der Antibiotikamoleküle aus der Blutbahn penetrieren kann (Drewelow et Koch, 1989; Barza et al., 1985; Sörgel et al., 2001; Bergogne-Bérézin, 2002; Vogel et al., 2005; Majcher-Peszynska et al., 2010).

Ziel unserer Untersuchungen war, die Pankreasgängigkeit von Ciprofloxacin zu reproduzieren sowie die von Levofloxacin und vor allem von Moxifloxacin zu ermitteln. Wir untersuchten die Penetrationsrate in entzündetes und gesundes Pankreasgewebe und in Muskelgewebe. Letzteres dient als Vergleichsgewebe ohne spezifische mikroanatomische Diffusionsbarriere. Außerdem wurden die Pankreaskonzentrationen mit den  $MHK_{90}$  der wichtigsten pankreatitisassoziierten Erreger verglichen.

### **4.3 Verteilung von Ciprofloxacin**

Ciprofloxacin ist ein Fluorchinolon der Gruppe II mit überwiegendem Wirkspektrum im gramnegativen Bereich. Empfindliche Erreger sind zum Beispiel *E. coli*, *Enterobacter cloacae* und *Pseudomonas aeruginosa*. Es findet hauptsächlich klinischen Einsatz bei Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege, insbesondere bei komplizierten nosokomialen Harnwegsinfektionen, bei Prostatitiden, bei Geschlechtskrankheiten und Weichteilinfektionen (Oliphant et al., 2001; Fachinformation Ciprofloxacin). Ciprofloxacin ist die Vergleichssubstanz für alle Fluorchinolone, da die experimentellen und klinischen Untersuchungsergebnisse umfangreich und sehr differenziert sind.

Die Gewebegängigkeit von Ciprofloxacin in viele verschiedene Organsysteme und Gewebearten ist umfassend nachgewiesen. Die Penetration in Pankreassekret wird nach 0,5 Stunden mit ca. 60% und nach 12 Stunden mit bis zu 600% der Serumkonzentration als sehr gut beschrieben (Bergan, 1998). Koch et al. konnten ca. 80% der Serumkonzentration in humanem Pankreasgewebe bei elektiv operierten Patienten nachweisen (Koch et al., 1991). Isenmann et al. fanden eine Penetrationsrate von Ciprofloxacin in nicht entzündetes Pankreasgewebe im Vergleich zur Serumkonzentration von 1,0 und in Pankreassekret von 0,83. Dies wurde bei elektiv pankreasoperierten Patienten gemessen (Isenmann et al., 1994). In einer Studie an der Universität Rostock konnte 2001 die sehr gute Penetration von Ciprofloxacin in humane Pankreasnekrosen bei akut-nekrotisierender Pankreatitis gezeigt werden. Hier wurde eine mittlere Penetrationsrate in Pankreasnekrosen von 0,59 erreicht (Adam et al., 2001). Die in unserer Untersuchung ermittelte Penetrationsrate in das Pankreas von 0,54 bei den Tieren mit akuter Pankreatitis korreliert sehr gut mit den Ergebnissen von Adam et al. und Bergan. Allerdings ist zu bedenken, dass unsere Konzentrationen im entzündeten Pankreas aus dem gesamten Pankreasgewebe (inklusive ödematösen Gewebes, peripankreatischer Flüssigkeit, Nekrosen und Verkalkungen) gewonnen wurde, und nicht wie bei Adam et al. nur aus den Pankreasnekrosen. Dies war aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Das Pankreas der Ratte ist kein kompaktes Organ wie beim Menschen, sondern liegt kraniodorsal diffus verteilt ohne feste Organgrenzen intraperitoneal in der Bauchhöhle. Es ist in das Mesoduodenum und den Anfang des Mesojejunums eingebettet. Außerdem war die Demarkierung der Nekrosen zum Zeitpunkt der Analysen einen Tag nach experimenteller Auslösung der Pankreatitis nicht gegeben. Diese Demarkierung findet in der Regel erst nach zwei bis drei Wochen statt, so dass auch bei der humanen schweren Pankreatitis ein früherer OP-Zeitpunkt sehr ungünstig ist (Kara, 2005; Lehmann, 2007; Werner et al., 2007).

Die Penetrationsrate in den Muskel betrug 0,86. Diese Penetrationsrate war sowohl bei den Tieren mit Pankreatitis als auch bei den Kontrolltieren statistisch signifikant höher als die Penetrationsrate in das Pankreas ( $p \leq 0,05$ ). Da Muskelgewebe keine spezifische Barriere aufweist, ist dies kein widersprüchliches Ergebnis. In der Literatur wird beim Menschen meist eine Penetrationsrate von etwas größer als 1,0 angegeben (Dahlhoff et al., 1985; Aigner et al., 1986; Bergan, 1998)

Ciprofloxacin penetriert desweiteren sehr gut in das renale System, einerseits über passive Diffusion, andererseits über aktive tubuläre Sekretion, so dass die Konzentrationen in der Niere und den ableitenden Harnwegen das 1-6fache der Serumkonzentration betragen. Die

Konzentration im Urin bleibt experimentell bei einer oralen Gabe von 100 mg über mindestens 48 Stunden oberhalb der MHK der wichtigsten Erreger von Harnwegsinfektionen. Des Weiteren penetriert Ciprofloxacin gut in Lymphozyten, Prostatagewebe, Leber und Galleflüssigkeit. Hier erreicht die Konzentration ein Mehrfaches der Serumkonzentration. Ebenfalls gut erreicht werden Haut, Fettgewebe, gynäkologische Organe, Darmwand, Lunge, Pleura- und Peritonealflüssigkeit sowie in Sputum. Im Liquor werden 5-50% der Serumkonzentration bei nicht-entzündeten Meningen und 40-90% bei entzündeten Meningen erreicht. Allerdings kann die Konzentration im Gehirn diese Konzentration um den Faktor 2-19 übersteigen. Möglicherweise hängt dies mit der Affinität von Fluorchinolonen zu GABA-Rezeptoren zusammen (Bergan, 1998; Aminimanizani, 2001).

#### **4.4 Verteilung von Levofloxacin**

Levofloxacin ist ein Fluorchinolon der Gruppe III. Es ist das linksdrehende Enantiomer des Razemats Ofloxacin, einem Fluorchinolon der Gruppe II mit vorwiegendem Wirkspektrum im gramnegativen Bereich. Die In-vitro-Aktivität von Levofloxacin ist um den Faktor 2 höher als die von Ofloxacin. Levofloxacin hat eine im Vergleich zu Ciprofloxacin verbesserte Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken, Pneumokokken, Streptokokken und Enterokokken. Eine Besonderheit stellt die verbesserte Aktivität gegen atypische Pneumonieerreger wie Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen dar. Die Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger ist vergleichbar mit der von Ciprofloxacin, die Ausnahme bildet allerdings *Pseudomonas aeruginosa*. Hier hat Ciprofloxacin von allen Fluorchinolonen die höchste In-vitro-Aktivität.

Die Hauptindikationen von Levofloxacin sind die ambulant erworbene und die nosokomiale Pneumonie, die akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, die akute Sinusitis, Haut- und Weichteilinfektionen sowie komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis und bakterieller Prostatitis (Kresken et al., 2005; Vogel et al., 2005).

Auch Levofloxacin hat eine bekannt gute Gewebegängigkeit. Die Penetration in Pankreasgewebe wurde bisher noch nicht untersucht. In unseren Untersuchungen lag die Penetrationsrate Pankreas/Serum im Mittel bei 2,18. Das heißt, die Konzentration im entzündeten Pankreas war im Mittel doppelt so hoch wie im Serum. Dieser Unterschied ist auch statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

Swoboda et al. zeigten im Rahmen von Cholezystektomien eine Penetrationsrate in humane Gallenblasen von 1,6 nach intravenöser und 1,7 nach oraler Levofloxacingabe. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied von akut entzündeten zu nicht entzündeten Gallenblasen gefunden werden. Dieselbe Gruppe untersuchte auch die Penetration in periphere Wunden bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom. Hier fand sich bei allen Patienten eine statistisch signifikant höhere Konzentration im Gewebe als im Serum (Swoboda et al., 2003; Oberdorfer et al., 2004). Diese Ergebnisse sind mit unseren vergleichbar.

Levofloxacin scheint eine insgesamt höhere Penetrationsfähigkeit als Ciprofloxacin zu haben. Es penetriert bekanntermaßen ebenfalls gut in Bronchial- und Lungengewebe und erreicht dort nahezu die zweifache Serumkonzentration. Herausragend ist die Anreicherung in Alveolarmakrophagen mit einer bis 38fachen Serumkonzentration. In der pulmonalen Epithelflüssigkeit findet sich eine bis zu 6fache Serumkonzentration. Da es hauptsächlich renal ausgeschieden wird, ist auch die Konzentration im Nierengewebe und im Urin sehr hoch. Auch die Prostata wird gut erreicht, mit einer Rate von bis zu 4,14. Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, Hautblasen und Nasennebenhöhlenmukosa werden gut erreicht, häufig mit einer höheren Konzentration als im Serum (Norrby, 1999; Aminimanizani et al., 2001; Rodvold et al., 2001; Anderson et al., 2008). Weichteilgewebe wie subkutanes Fettgewebe weisen eine Penetrationsrate von nahezu 1 auf. Bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis konnten Zeitlinger et al. eine Penetrationsrate von ca. 0,9 in peripheres Muskelgewebe nachweisen (Zeitlinger et al., 2003; Bellmann et al., 2004).

Die Penetrationsrate in Muskelgewebe war bei den Pankreatitistieren im Mittel 2,76. Der geringe Unterschied zur Rate in das entzündete Pankreas (2,18) ist statistisch nicht signifikant. Hier scheint die Penetration in Pankreas und in Muskelgewebe gleichwertig zu sein. Dasselbe gilt für die Kontrolltiere. Auch hier waren die Penetrationsraten in Pankreas und in Muskelgewebe statistisch nicht signifikant unterschiedlich ( $p > 0,05$ ).

#### **4.5 Verteilung von Moxifloxacin**

Moxifloxacin ist das neueste der drei von uns untersuchten Fluorchinolone und gehört zur Gruppe IV. Es hat das breiteste Wirkspektrum. Es umfasst gramnegative, grampositive, atypische und anaerobe Erreger mit Ausnahme von *Pseudomonas aeruginosa*.

Die hauptsächlichen klinischen Indikationen sind die ambulant erworbene Pneumonie, die akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (hier nur als Antibiotikum zweiter Wahl), schwere Haut- und Weichteilinfektionen, gynäkologische Infektionen und komplizierte intraabdominelle Infektionen. (Fachinformation Moxifloxacin, 2001; Moxifloxacin, Rote-Hand-Brief, 2009; Vogel et al., 2005).

Die Gewebegängigkeit von Moxifloxacin scheint von den drei untersuchten Fluorchinolonen am höchsten zu sein. Hierbei ist auffällig, dass sich in unseren Untersuchungen Moxifloxacin in noch höherem Maße als Levofloxacin im Pankreasgewebe anzureichern scheint. Die Penetrationsraten bei den Pankreatitistieren reichen von 2,2 bis 5,8 (siehe Tabelle 3.4). Eine mögliche, wenn auch nur teilweise Erklärung ist das sogenannte „Ion-Trapping“, welches auch ausgeprägt bei den Makroliden vorkommt. Hierbei wird das Antibiotikum nach der Penetration einer entsprechenden Membran, zum Beispiel der Kapillarmembran, im ungeladenen Zustand je nach pH-Wert des Milieus protoniert oder deprotoniert und kann so als geladenes Molekül nicht mehr durch die Membran zurückdiffundieren (Drewelow et Koch, 1989; Sörgel et al., 2001).

In Muskelgewebe scheint Moxifloxacin zwar sehr gut zu penetrieren, allerdings nicht in so hohem Maße wie in Pankreasgewebe ( $p \leq 0,05$ ). Ein Grund liegt möglicherweise im Fehlen der spezifischen Membran, so dass das Ion-Trapping hier nicht vorkommen kann.

An der Universität Rostock wurde nach Veröffentlichung unserer Daten über Moxifloxacin im Pankreas der Ratte eine Studie zur Penetration von Moxifloxacin in das humane Pankreas durchgeführt. 47 Patienten, bei denen elektive Pankreasresektionen erfolgten, erhielten präoperativ 400 mg Moxifloxacin wahlweise i.v. oder oral. Es fanden sich Penetrationsraten von 1,8 bis 2,6 nach i.v.-Gabe und von 2,4 bis 3,1 nach oraler Gabe von Moxifloxacin. Diese Befunde korrelieren sehr gut mit unseren im Tiermodell ermittelten Werten. Beim Menschen ist die Penetrationsfähigkeit von Moxifloxacin in Pankreasgewebe ebenso hoch wie bei der Ratte. Auch hier konnte Moxifloxacin in mehrfach höherer Konzentration im Vergleich zur Serumkonzentration nachgewiesen werden. Die Untersuchungen am Patienten wurden an nicht akut entzündeten Pankreata durchgeführt. In unseren Untersuchungen waren die Penetrationsraten bei den Tieren mit akuter Pankreatitis jedoch tendenziell sogar eher höher als bei den Kontrolltieren, wenn auch nicht statistisch signifikant. Rein pharmakokinetische Studien sind aufgrund der geringen Inzidenz und der seltener werdenden Operationshäufigkeit am Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis immer schlechter zu realisieren. Die Pankreaspenetrationsraten für Moxifloxacin sind die bisher höchsten, die für Fluorchinolone

gefunden wurden. Auch dies hat sich in unseren Untersuchungen bestätigt. Die Konzentrationen im humanen Pankreas waren ähnlich wie in unseren Untersuchungen höher als die  $MHK_{90}$  der wichtigsten pankreasassoziierten Erreger wie *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* und *Bacteroides fragilis* (Wacke et al., 2003; Wacke et al., 2006).

Moxifloxacin ist mit seinem sehr breiten Wirkspektrum und zu erwartender guter Gewebegängigkeit für viele Erkrankungen attraktiv, so dass seit seiner Einführung 1999 viele Studien zur Penetrationsfähigkeit erfolgt sind.

Ober et al., untersuchten die Penetration von Moxifloxacin in humane akut entzündete Gallenblasen und fanden Penetrationsraten von 1,72 bis 6,33. Bei nahezu allen Patienten konnten nach erfolgter Cholezystektomie ausreichend hohe Konzentrationen oberhalb der  $MHK$  von *E. coli* und *Klebsiellen*, die mehr als 50% der akuten bakteriellen Cholezystitiden verursachen, in Gallenblasengewebe nachgewiesen werden (Ober et al., 2009).

Wirtz et al. untersuchten die Gewebegängigkeit in humaner Magen-Darm-Schleimhaut und fanden Penetrationsraten von 9,7 in Magenschleimhaut, 5,8 und 6,8 (i.v. und p.o.) in Kolon-schleimhaut und 2,0 in Dünndarmschleimhaut. Es wurde die Frage nach Indikations-erweiterungen, zum Beispiel für die *Helicobacter pylori*-Eradikation, gestellt. Wenzhen et al. verglichen 2009 in einer Meta-Analyse eine Moxifloxacin-basierte Triple-Therapie mit der herkömmlichen Clarithromycin-basierten Triple-Therapie und fanden eine statistisch signifikant höhere Eradikationsrate für Moxifloxacin bei gleichbleibender Häufigkeit von UAW (Wirtz et al., 2004; Wenzhen et al., 2009).

Stass et al. zeigten die gute Penetration und Akkumulation von Moxifloxacin in Aszites bei Patienten mit Peritonitis. Hier fanden sich Penetrationsraten von 1,45 zwei Stunden nach Infusionsbeginn bis 1,91 nach 24 h. Die Halbwertszeit im Aszites war verlängert im Vergleich zur Plasmahalbwertszeit. Außerdem lagen die Konzentrationen für mehr als 24 h über den  $MHK$ -Werten für die wichtigsten bei intraabdominellen Infekten bekannten Erregern einschließlich Anaerobier. Eine Monotherapie mit Moxifloxacin wird neben Ciprofloxacin in Kombination mit Metronidazol auch für die antibiotische Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infekten empfohlen (Stass et al., 2006; Bodmann et al., 2010; Eckmann et al., 2010).



Im Aszites von Patienten mit Leberzirrhose konnten Barth et al. in Zusammenarbeit mit der Universität Rostock Penetrationsraten von 0,6 bis 0,9 nachweisen. Die Konzentrationen im Aszites waren zu verschiedenen Zeitpunkten immer um ein vielfaches höher als die MHK von *E. coli* als wichtigstem Erreger bei spontan bakterieller Peritonitis, einer häufigen Komplikation bei Leberzirrhose (Barth et al., 2008). Die leicht niedrigere Penetrationsrate bei Barth et al. im Vergleich zu Stass et al. könnte mit der Entzündungssituation bei letztgenannten zusammenhängen. Wie später noch erläutert wird (siehe Kapitel 4.6), ist die Gewebegängigkeit für Fluorchinolone bei Entzündungen verbessert.

An der Universität Rostock wurde eine Studie zur Penetration von Moxifloxacin in Wunden bei diabetischem Fußsyndrom durchgeführt. Hier fanden sich in perinekrotischem Gewebe an peripheren Wunden Penetrationsraten von 1,01 bis 1,09. Diese niedrigeren Penetrationsraten in peripheres Gewebe hängen vermutlich mit der schlechteren lokalen Durchblutung und der perinekrotischen Probenentnahme zusammen. Trotzdem lagen die Konzentrationen über ein Vielfaches oberhalb der MHK von *Staph. aureus* und *E. coli* (Majcher-Peszynska et al., 2010).

Zu einer ähnlichen Feststellung kamen Joukhadar et al., die in einer kleinen Studie entzündetes und nicht-entzündetes subkutanes Gewebe bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern untersuchten. Hier war überraschend die Konzentration bei den Diabetikern in entzündetem Gewebe niedriger als in gesundem. Dies wurde jedoch dadurch erklärt, dass die Ursache für infizierte oberflächliche Wunden bei Diabetikern unter anderem die periphere Minderdurchblutung sei, so dass in diesem speziellen Fall keine hohen Konzentrationen entstehen konnten (Joukhadar et al., 2003).

#### **4.6 Vergleich der Penetrationsraten bei Pankreatitis und Kontrollen**

Im Allgemeinen verteilen sich Antibiotika im entzündeten Pankreas anders als im gesunden. Bereits 1985 postulierten dies Barza und Cuchural. Als Ursache wurden die veränderte Durchblutungssituation im entzündeten Gewebe und die erhöhte Gefäßpermeabilität („capillary leakage“) angenommen. Foitzik et al. zeigten experimentell Unterschiede im Penetrationsverhalten von Imipenem und Cefotaxim. Imipenem hat im entzündeten Pankreas eine höhere Konzentration als im gesunden, Cefotaxim eine geringere. Der Grund hierfür sind die unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften von Imipenem und Cefotaxim. Im Gegensatz zu Imipenem scheint Cefotaxim von der Mikrozirkulation des Gewebes abhängig zu sein. Durch die Mikrozirkulationsstörungen bei der schweren Pankreatitis erreicht

Cefotaxim wesentlich niedrigere Konzentrationen im entzündeten Pankreas als zeitgleich im Serum. Imipenem wiederum verteilt sich als hydrophile Substanz entlang des Ödems in das Gewebe (Barza et al., 1985; Foitzik et al., 1997).

Die Penetrationsrate von Ciprofloxacin wurde bei den Pankreatitis-Tieren in unseren Experimenten mit 0,54 bestimmt, bei unseren Kontrolltieren lag sie bei 0,45. Die nur gering bessere Penetration von Ciprofloxacin in entzündetes Gewebe ist in unserer Untersuchung nur ein Trend und nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).

Für Levofloxacin gilt das gleiche. Auch hier ist die Penetrationsrate von 2,18 bei den Pankreatistieren im Vergleich zur Rate von 1,22 bei den Kontrolltieren nicht statistisch signifikant höher. Allerdings sieht man einen deutlichen Trend bei einem  $p = 0,06$ .

Dass keine Signifikanz erreicht werden kann, liegt vermutlich an den sehr kleinen Fallzahlen. Bei Ciprofloxacin sind es nur 8 Pankreatitis- und 6 Kontrolltiere, bei Levofloxacin 10 Pankreatitis- und 5 Kontrolltiere.

Bei den Versuchen mit Moxifloxacin tritt dasselbe Problem auf. Auch hier sind die Penetrationsraten in entzündetes und gesundes Pankreas nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Dabei sind die Penetrationsraten bei Pankreatitis bei allen anderen Zeitpunkten tendenziell etwas höher als bei der Kontrolle.

Fluorchinolone diffundieren also tendenziell besser in entzündetes als in gesundes Pankreasgewebe. Diese Beobachtung kann, wie eingangs erwähnt, unter anderem auf eine erhöhte Membranpermeabilität der Kapillaren (capillary leakage) als Folge der Entzündung zurückgeführt werden. Möglicherweise ist auch das Ion-Trapping bei saurem pH im entzündeten Pankreas in stärkerem Maße aktiv. Ebenso kann der bei SIRS und Sepsis auftretende Albuminmangel ein zusätzlicher Faktor sein, so dass der Anteil der freien Antibiotikamoleküle höher ist, auch wenn Fluorchinolone nur zu einem geringen Teil (ca. 20-40%) an Eiweiß gebunden sind. Fluorchinolone kommen extra- und vor allem auch intrazellulär vor. Levofloxacin und Moxifloxacin etwa reichern sich intrazellulär in neutrophilen Granulozyten an. Hier finden sich bis zu 17fache Serumkonzentrationen für Moxifloxacin und bis zu 8fache für Levofloxacin. Möglicherweise hat also die Einschwemmung von Entzündungszellen (Granulozyten und Lymphozyten) im Rahmen der akuten Pankreatitis einen steigernden Einfluss auf die Antibiotikakonzentrationen bei Entzündungen (Joukhadar et al., 2003; Bellmann et al., 2004; Garraffo et al., 2005).

#### 4.7 Vergleich der Antibiotikakonzentrationen mit $MHK_{90}$ -Werten relevanter Erreger

Um klinisch wirksam sein zu können, müssen die Konzentrationen im Zielgewebe oberhalb der minimalen Hemmkonzentration der wichtigsten Erreger infektiöser Komplikationen der akuten Pankreatitis liegen.

Die mittleren Konzentrationen im entzündeten Pankreas waren:

- Ciprofloxacin                      806 ng/ml = 0,8 mg/l
- Levofloxacin                      9013 ng/ml = 9,0 mg/l
- Moxifloxacin 10 min              6273 ng/ml = 6,3 mg/l
- 30 min              4111 ng/ml = 4,1 mg/l
- 60 min              2522 ng/ml = 2,5 mg/l
- 240 min             1671 ng/ml = 1,7 mg/l

Zur Übersicht ist hier Tabelle 1.6 mit den  $MHK_{90}$  der wichtigsten Erreger bei Pankreatitis erneut aufgeführt.

**Tabelle 1.6:  $MHK_{90}$ -Werte der wichtigsten Pankreatitis-assoziierten Erreger\***

<b>In vitro-Aktivität von Fluorchinolonen (mg/l) <math>MHK_{90}</math></b>			
	<b>Ciprofloxacin</b>	<b>Levofloxacin</b>	<b>Moxifloxacin</b>
<b>E. coli</b>	< 0,015-0,5	0,03-0,1	0,008
<b>Enterobacter cloacae</b>	0,03-1	0,06-0,1	0,05
<b>Proteus mirabilis</b>	0,03-0,5	0,06-0,25	0,39
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	0,25-8	2-8	3,13-32
<b>Klebsiella spp.</b>	0,06-1	0,12-0,2	0,1
<b>Streptococcus spp.</b>	0,5-4	1-1,56	0,13-0,5
<b>Bacteroides spp.</b>	8	0,5-64	≤ 2
<b>Enterococcus faecalis</b>	0,5-64	1-3,12	0,39-1
<b>Staph. aureus</b>	0,46-2	0,25-0,5	0,06-0,13

\* (nach Ullmann et al., 1998; Barman Balfour et al., 1999; Blondeau, 1999; Soussy et al., 1999; Krasemann et al., 2001)

Es fällt sofort auf, dass die meisten  $MHK_{90}$  um ein vielfaches übertroffen werden. Eine Ausnahme ist der schnelle Abfall der Moxifloxacinkonzentration unter die  $MHK_{90}$  von *Pseudomonas aeruginosa*. Diese „Wirkungslücke“ ist bekannt und muss bei der klinischen Anwendung von Moxifloxacin immer bedacht werden. Wie zu erwarten, sind auch die Konzentrationen von Ciprofloxacin und Levofloxacin unterhalb der  $MHK_{90}$  der anaeroben *Bacteroides* spp..

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die untersuchten Fluorchinolone im Tierversuch sehr gut in das Pankreasgewebe penetrieren. Unter den Bedingungen einer akuten Pankreatitis ist die Gewebegängigkeit tendenziell sogar noch verbessert. Levofloxacin und vor allem Moxifloxacin haben die Eigenschaft, sich im Pankreas anzureichern. Die Übertragbarkeit dieser Befunde auf den Menschen konnte durch Studien am humanen Pankreas an der Universität Rostock gezeigt werden. Auch hier kumulierte Moxifloxacin im Pankreasgewebe (Wacke et al., 2006). Moxifloxacin ist von unseren drei untersuchten Fluorchinolonen also das mit der höchsten Penetrationsfähigkeit. Allerdings ist es auch das einzige Fluorchinolon, das keine ausreichende Wirksamkeit gegen Pseudomonaden aufweist. Ciprofloxacin und Levofloxacin hingegen haben keinen ausreichenden Effekt gegen Anaerobier. Insgesamt können Fluorchinolone also bei der Therapie der akuten Pankreatitis empfohlen werden, allerdings eher nicht als Monotherapie, sondern immer in Kombination mit einem weiteren Antibiotikum, welches die „Wirkungslücke“ schließt.

#### **4.8 Antibiotikaprophylaxe bei akuter Pankreatitis?**

Abschließend soll hier auf die viel diskutierte prophylaktische Gabe von Antibiotika bei der schweren Pankreatitis eingegangen werden.

Noch bis 2006 wurde in verschiedenen Leitlinien die prophylaktische Gabe von Antibiotika bei der schweren Form der Pankreatitis empfohlen, so zum Beispiel in den AWMF-Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften) (Rünzi et al., 2000), den IAP-Leitlinien (International Association of Pancreatology) (Uhl et al., 2002) oder in den Japanischen Leitlinien von 2006 (Takeda et al., 2006). Gestützt wurden diese Empfehlungen von verschiedenen Studien, die eine signifikante Reduktion von Infektionsraten, Letalität, Sepsisraten oder Operationsraten zeigten. Pederzoli et al., zeigten unter der Gabe von Imipenem eine signifikante Reduktion der Infektion von pankreatischen und extrapancreatischen Nekrosen. Die Letalität konnte nicht gesenkt werden (Pederzoli et al.,

1993). Sainio et al. waren bisher die einzigen, die in einer klinischen Studie mit Cefuroxim i.v. die infektiösen Komplikationen (intra- und extrapancreatisch) und die Letalität signifikant senken konnten (Sainio et al., 1995). Nordback et al. wiesen unter früher Imipenemgabe eine signifikante Reduktion der Operationsrate und größerer Organkomplikationen nach. Die Vergleichsgruppe erhielt erst später Imipenem nach Indikationsstellung zur operativen Therapie. Hier konnte bei 9 von 14 Patienten nach Imipenemgabe die OP-Indikation zurückgestellt werden. Die geringere Sterblichkeitsrate erreichte jedoch nicht das gewählte Signifikanzniveau (Nordback et al., 2001).

Keine dieser Studien war jedoch doppel-verblindet und Placebo-kontrolliert. Außerdem konnten oftmals keine großen Fallzahlen generiert werden. In mehreren Metaanalysen zur prophylaktischen Antibiotikagabe bei Pankreatitis wurde diese befürwortet (Powell et al., 1998; Gumaste, 2000; Sharma et al., 2001; Bassi et al., 2001; Hartwig et al., 2002).

Die erste große Multicenterstudie, die doppel-verblindet Antibiotikaphylaxe (Ciprofloxacin mit Metronidazol) mit Placebo verglich, wurde von Isenmann et al. 2004 durchgeführt. Allerdings zeigte sich für den primären Endpunkt „Infektionsrate der Pankreasnekrosen“ eine Infektionsrate von 17% in der Antibiotikagruppe und 14% in der Placebogruppe. Auch für die sekundären Endpunkte Letalität, Inzidenz extrapancreatischer Infektionen, Notwendigkeit der chirurgischen Therapie, Dauer des Aufenthaltes auf einer Intensivstation und Dauer der Hospitalisierung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Dies führte letztlich zum vorzeitigen Abbruch der Studie (Vorgabe 200 Patienten versus 114 tatsächliche Studienpatienten) (Isenmann et al., 2004).

Die andere ebenfalls doppel-verblindete, Placebo-kontrollierte Multicenterstudie wurde von Dellinger et al. mit Meropenem durchgeführt. Auch hier konnten weder für die Infektionsrate der Pankreasnekrosen, noch für alle anderen Studienendpunkte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Selbst der Zeitpunkt der Infektion konnte mit Meropenem nicht beeinflusst werden. Diese Studie wurde aufgrund schleppender Patientenrekrutierung bei sehr strengem Studienprotokoll (nur 12% von 807 Patienten erfüllten alle Kriterien) vorzeitig abgebrochen. (Dellinger et al., 2007).

Diese beiden Studien wurden mehrfach kommentiert, kritisiert und in weitere Metaanalysen einbezogen. Ein Kritikpunkt, der auch von den Autoren selbst geäußert wurde, ist die häufige außerplanmäßige „offene“ Antibiotikatherapie, vor allem in den Placebogruppen, was jedoch

aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes mit häufigen auch extrapancreatischen Infektionen bei kritisch kranken Patienten nicht zu vermeiden ist. Zudem sei der Zeitpunkt der Antibiotikagabe zu spät gewählt, nämlich erst nach bereits entstandenen Pankreasnekrosen. Des Weiteren wurde kritisiert, dass Patienten mit geringen Pankreasnekrosen (<30% des Pankreas) eingeschlossen wurden, welche nur selten mit Infektionen einhergehen (Zhou et al., 2005; Howard, 2007; De Waele, 2008; Pezzili, 2009).

García-Barrasa et al. veröffentlichten 2009 eine weitere doppel-verblindete, Placebo-kontrollierte Single-Center-Studie, in der die prophylaktische Gabe von Ciprofloxacin mit Placebo verglichen wurde. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Infektionsrate der Pankreasnekrosen, der Letalität oder der Häufigkeit der Operationsnotwendigkeit erzielt werden. Allerdings war die Patientenzahl mit insgesamt 41 Patienten sehr klein (García-Barrasa et al., 2009).

Letztlich kann der aktuell weitgehend akzeptierte Konsens zur Frage des Einsatzes von Antibiotika bei akuter Pankreatitis so zusammengefasst werden, dass bei bisher nicht bewiesenem Nutzen keine prophylaktische Gabe von Antibiotika mit breitem Wirkspektrum erfolgen soll. Auf die Risiken der Herausbildung von Resistenzen bei bakteriellen Erregern und eine mögliche Steigerung der Häufigkeit der Pilzinfektionen durch eine ungezielte Prophylaxe wird hingewiesen.

Vielmehr wird eine Antibiotikagabe bei Bedarf (on demand) empfohlen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- SIRS oder Sepsis, vor allem bei Organversagen
- Biliäre Genese, vor allem bei Cholangitits oder Cholezystitis
- Extrapankreatische Infektionen wie Pneumonie, Harnwegsinfekte
- Nachweis von infizierten Pankreasnekrosen, vor allem bei Nekrosen >30% des Pankreas

(Isenmann et al., 2004; Adler et al., 2005; Dellinger et al., 2007; Beger et al., 2007; Bai et al., 2008; Jafri et al., 2009; Segarra-Newnham et al., 2009; Villatoro et al., 2010).

Einige Metaanalysen kommen jedoch zu einem anderen Ergebnis. Yao et al. finden eine signifikante Reduktion der Infektionsrate der Pankreasnekrosen. Pezzili et al. empfehlen in den italienischen Leitlinien von 2010 als Grad A-Empfehlung weiterhin die prophylaktische

Antibiotikagabe mit dem Hinweis auf viele Schwachpunkte der aktuellen Studien (Pezzili et al., 2010; Yao et al., 2010).

Manes et al. konnten in einer Studie mit Meropenem zeigen, dass bei frühzeitiger Antibiotikagabe vor Nekrosenbildung im Gegensatz zur späten Gabe nach CT-gesicherter Nekrosenbildung eine signifikante Senkung der extrapancreatischen Infektionen, der chirurgischen Interventionen und der Hospitalisierung erreicht werden kann (Manes et al., 2006). In einer kleinen Multicenterstudie in Norwegen konnten Rokke et al. unter der frühen Gabe von Imipenem eine signifikante Reduktion der Infektionsraten und der extrapancreatischen Infektionen nachweisen. Außerdem konnte der Zeitpunkt der Infektion ca. zwei Wochen nach hinten verschoben werden, was als besserer Zeitpunkt zur operativen Therapie bekannt ist. Die Letalität war auch hier nicht unterschiedlich. Die zeitliche Verschiebung der Infektion wurde bereits 1991 von Koch et al. festgestellt. (Koch et al., 1991; Rokke et al., 2007). Auch wenn diese Studien nicht verblindet und nicht Placebo-kontrolliert waren, unterstützen sie doch die These, dass die prophylaktische Antibiotikagabe wenn überhaupt, dann sehr früh noch vor Entwicklung von Nekrosen erfolgen sollte. Diese These unterstützen auch Fritz et al. mit einer experimentellen Studie bei der frühe mit späterer Meropenemgabe verglichen wurde und nach früher Gabe (6 h nach Induktion der Pankreatitis) Pankreasinfektionen, Bakteriämie und Letalität gesenkt werden konnten (Fritz et al., 2008). Beger et al. allerdings weisen darauf hin, dass Patienten mit Pankreatitis häufig schon mit bestehenden Nekrosen erstmalig in die Klinik eingewiesen werden und eine „frühe Antibiotikaprophylaxe“ häufig nicht mehr möglich ist (Beger et al., 2005).

Einigkeit herrscht letztlich in der Meinung, dass noch weitere sorgfältig designte klinische Studien mit möglichst frühem Antibiotikabeginn und größerer Fallzahl durchgeführt werden müssen, um den endgültigen Nutzen einer prophylaktischen Antibiotikagabe zu beweisen oder zu widerlegen.

## 5 Zusammenfassung

Die akute Pankreatitis kann als milde Entzündung ohne Komplikationen ablaufen. Anhand klinischer und CT-morphologischer Kriterien ist die schwere akute Pankreatitis als wesentlich kritischere Verlaufsform hiervon abzugrenzen. Sie ist trotz moderner intensivmedizinischer Therapiemöglichkeiten mit einer hohen Letalität von bis zu 30% belastet. Diese beruht zum großen Teil auf lokalen und systemischen infektiösen Komplikationen.

Bei infizierten Pankreasnekrosen sind als Erreger oft gramnegative Enterobakterien nachweisbar, wobei in den letzten Jahren Infektionen durch grampositive Enterokokken, Anaerobier und Pilze zunehmen.

Zur adäquaten antibiotischen Behandlung müssen neben dem Erregerspektrum auch pharmakokinetische Eigenschaften der in Frage kommenden Substanzen berücksichtigt werden. Fluorchinolone erfüllen mit ihrer nachgewiesenen guten Gewebegängigkeit und einem breiten Wirkspektrum wesentliche Kriterien zur Anwendung bei infektiösen Komplikationen der schweren akuten Pankreatitis. Spezifische Daten zur Penetration von Levofloxacin und Moxifloxacin in das Pankreas fehlten aber bisher.

Wir untersuchten daher die Penetration von Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin als der am häufigsten eingesetzten Vertreter der Fluorchinolone in das Pankreas der Ratte. Hierbei wurde die Gewebegängigkeit unter den Bedingungen einer experimentell ausgelösten Pankreatitis mit der Penetration ohne Vorliegen einer akuten Entzündung verglichen. Des Weiteren wurden die Gewebekonzentrationen der Antibiotika mit den zur Abschätzung der Wirksamkeit wichtigen  $MHK_{90}$ -Werten der bei pankreatitisassoziierten Infektionen zu erwartenden bakteriellen Erreger in Beziehung gesetzt. Ciprofloxacin hat eine ausgezeichnete Effektivität gegen viele gramnegative Bakterien, vor allem zeigt es eine sehr gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Levofloxacin hat ein im grampositiven und atypischen Bereich erweitertes Wirkspektrum. Moxifloxacin hat von den untersuchten Substanzen das breiteste Wirkspektrum. Es beinhaltet gramnegative, grampositive, atypische und auch anaerobe Keime. Allerdings ist die Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* unzureichend.

In unseren tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten wurde das Modell der „Olivenölpankreatitis“ angewandt. Hierbei wird nach intraperitonealer Narkose und Laparotomie der Pankreasgang retrograd mit Olivenöl perfundiert und so eine schwere



nekrotisierende Pankreatitis induziert. Die Kontrolltiere wurde durch Laparotomie und Darstellung des Pankreasganges ebenfalls dem Operationstrauma ausgesetzt, die Auslösung einer Pankreatitis unterblieb aber. Am Folgetag wurde das jeweilige Antibiotikum intravenös über die Schwanzvene appliziert. Die Konzentration des Antibiotikums wurde anschließend im Serum, im Pankreasgewebe und im Muskelgewebe gemessen. Im Fall von Ciprofloxacin und Levofloxacin wurde die Verteilung zum Zeitpunkt 50 min. post-injectionem bestimmt. Moxifloxacin ist das neueste Fluorchinolon, es wird unter anderem zur Behandlung komplizierter intraabdomineller Infektionen empfohlen. Zur genauen Charakterisierung seiner pharmakokinetischen Eigenschaften wurden für Moxifloxacin Konzentrationsbestimmungen zu vier verschiedenen Zeitpunkten – 10 min., 30 min., 60 min. und 240 min. nach Injektion – vorgenommen. So konnte die Verteilungskinetik von Moxifloxacin beschrieben und im Hinblick auf den Einsatz dieser Substanz bei der schweren akuten Pankreatitis bewertet werden.

Ein wesentlicher Parameter zur Einschätzung der Gewebegängigkeit eines Antibiotikums ist die als Quotient der Konzentrationen in Gewebe und Serum ermittelte Penetrationsrate. In unseren Untersuchungen zeigt Ciprofloxacin eine mittlere Penetrationsrate in das entzündete Pankreas von 0,6, für Levofloxacin beträgt der Wert 2,2. Für Moxifloxacin wurde nach 10 min. eine mittlere Penetrationsrate von 3,3, nach 30 min. eine Rate von 2,2, nach 60 min. ein Gewebe/Serum-Quotient von 2,5 und schließlich nach 240 min. ein Wert von 5,8 nachgewiesen.

Diese Ergebnisse legen die Annahme einer Anreicherung von Levofloxacin und Moxifloxacin im entzündeten Pankreasgewebe nach intravenöser Gabe nahe. Die Penetrationsraten der Antibiotika in das nicht entzündete Pankreas der Kontrolltiere waren durchgehend niedriger, wobei aber im Vergleich mit den Werten bei akuter Pankreatitis kein signifikanter Unterschied ermittelt werden konnte.

Für alle untersuchten Fluorchinolone konnte gezeigt werden, dass ihre Gewebespiegel deutlich – oft um ein Vielfaches – oberhalb der  $MHK_{90}$ -Werte der Erreger lagen, die bei Infektionen im Zusammenhang mit einer schweren Pankreatitis zu berücksichtigen sind. Wichtige Ausnahmen sind im Falle von Ciprofloxacin und Levofloxacin die anaeroben Keime, bei Moxifloxacin ist die unzureichende Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa* zu beachten.

Zur Therapie infektiöser Komplikationen bei schwerer akuter Pankreatitis sind Fluorchinolone aufgrund ihrer pharmakodynamischen und –kinetischen Eigenschaften geeignet. Bei einer Monotherapie mit einem Fluorchinolon sind die bekannten Einschränkungen im jeweiligen Wirkspektrum zu berücksichtigen. Die Kombination mit einer entsprechend wirksamen zweiten antibiotischen Substanz ist sinnvoll. So wird zum Beispiel die Gabe von Ciprofloxacin und Metronidazol in den AWMF-Leitlinien zur Therapie bei akuter Pankreatitis empfohlen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adam U.; Herms S.; Werner U.; Strubelt H.; Makowiec F.; Hopt U. T.; Drewelow B.: The penetration of Ciprofloxacin into human pancreatic and peripancreatic necroses in acute necrotizing pancreatitis. *Infection*, 2001, 29, 326-331
2. Adler G.; Woehrle H.: Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. *Internist*, 2005, S. 131-144
3. Aigner K. R.; Dalhoff A.: Penetration activities of ciprofloxacin into muscle, skin and fat following oral administration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1986, 18 (5), S. 644-645
4. Al-Omran M.; AlBalawi Z. H.; Tashkandi M. F.; Al-Ansary L. A.: Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis (Review). *The Cochrane Collaboration*, 2010, Published by John Wiley & Sons, Ltd., S. 1-55
5. Aminimanizani A.; Beringer P.; Jelliffe R.: Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Newer Fluoroquinolone Antibacterials. *Drug Disposition, Clin. Pharmacokinetic*, 2001; 40 (3); S. 169-187
6. Anderson V. R.; Perry C. M.: Levofloxacin. A review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs*, 2008, 68 (4), S. 535-565
7. Aspinall S. L.; Good C. B.; Jiang R.; McCarren M.; Dong D.; Cunningham F. E.: Severe dysglycemia with the Fluoroquinolones: a class effect? *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49, S. 402-408
8. Bai Y.; Gao J.; Zou D.; Lie Z.: Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis or randomized controlled trials. *The American Journal of Gastroenterology*, 2008, 103, S. 104-110
9. Balthazar E. J.; Robinson D. L.; Megibow A. J.; Ranson J. H. C.: Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. *Radiology*, 1990, 174, S. 331-336
10. Barman Balfour J. A., Wiseman L. R.: Moxifloxacin. *Drugs, Adis New Drug Profile*, 1999, 57 (3), S. 363-373
11. Barth J.; Jäger D.; Mundkowski R.; Drewelow B.; Welte T.; Burkhardt O.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of intravenous moxifloxacin in patients with severe hepatic impairment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 62, S. 575-578
12. Barza M.; Cuchural G.: General principles of antibiotic tissue penetration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1985, 15, Suppl. A, S. 59-75
13. Bassi C.; Pederzoli P.; Vesentini S.; Falconi M.; Bonora A.; Abbas H.; Benini A.; Bertazzoni E.M.: Behavior of Antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1994, 38 (4), S. 830-836

14. Bassi C.; Falconi M.; Talamini G.; Uomo G.; Papaccio G.; Dervenis Ch.; Salvia R.; Bertazzoni Minelli E.; Pederzoli P: Controlled clinical trial of Pefloxacin versus Imipenem in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1998, 115, S. 1513-1517
15. Bassi C.; Mangiante G.; Falconi M.; Salvia R.; Frigerio I.; Pederzoli P.: Prophylaxis for septic complications in acute necrotizing pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 2001, 8, S. 211-215
16. Beger H. G.; Bittner R.; Block S.; Büchler M.: Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*, 1986, 91, S. 433-438
17. Beger H. G.; Rau B.; Isenmann R.: Nekrosektomie oder anatomiegerechte Resektion bei akuter Pankreatitis. *Chirurg*, 2000, 71, S. 274-280
18. Beger H. G.; Rau B. M.; Rünzi M.; Isenmann R.: Therapie mit Antibiotika bei schwerer akuter Pankreatitis. *Deutsches Ärzteblatt*, 2002, 99 (3), S. A116-A122
19. Beger H. G.; Rau B.; Isenmann R.; Schwarz M.; Gansauge F.; Poch B.: Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2005, 5, S. 10-19
20. Beger H. G.; Rau B. M.: Severe acute pancreatitis: clinical course and management. *World Journal of Gastroenterology*, 2007, 13 (38), S. 5043-5051
21. Bellmann R.; Kuchling G.; Dehghanyar P.; Zeitlinger M.; Minar E.; Mayer B. X.; Müller M.; Jokhadar Ch.: Tissue pharmacokinetics of levofloxacin in human soft tissue infections. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 57:5, S. 563-568
22. Bergan T: Pharmakokinetik der Fluorchinolone. Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie, Therapeutische Vergleichbarkeit von Fluorchinolonen, Band 16-1, 1998, S. 33-55
23. Bergogne-Bérézin E.: Clinical role of protein binding of Quinolones. *Clinical Pharmacokinetic*, 2002, 41 (10), S. 741-750
24. Bertino J. S.: Integrating fluoroquinolones into hospital formulary. *Pharmacotherapy*, 2001, 21 (10 Pt 2), S. 273S-283S
25. Blondeau J. M.: A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new "respiratory quinolones". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1999, 43, Suppl. B, 1-11
26. Bodmann K.-F.; Adam D.; Elies W.; Höhl R.; Kujath P.; Lebert C.; Naber K.; Pross A.; Rodloff A.; Rommelsheim K.; Sörgel F.; Vogel F.; Wacha H.: Komplizierte intraabdominelle Infektionen: Erreger, Resistenzen. Empfehlungen der Infektliga zur Antibiotikatherapie. *Chirurg*, 2010, 81, S. 38-49
27. Boswell F. J.; Andrews J. M.; Wise R.; Dalhoff A.: Bactericidal properties of moxifloxacin and post-antibiotic effect. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1999, 43, Suppl. B, S. 43-49

28. Bradley E. L. III: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11-13, 1992. *Archives of Surgery*, 1993, 128, S. 586-590
29. Büchler M.; Malfertheiner P.; Frieß H.; Isenmann R.; Vanek E.; Grimm H.; Schlegel P., Friess Th.; Beger H. G.: Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology*, 1992, 103, SS. 1902-1908
30. Burns G. P.; Stein E. A.; Kabnick L. S.: Blood-pancreatic juice barrier to antibiotic excretion. *American Journal of Surgery*, 1986, 151, S. 205-208
31. Chatzicostas C.; Roussomoustakaki M.; Vardas E.; Romanos J.; Kouroumalis E. A.: Balthazar Computed Tomography Severity Index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2003, 36 (3), S. 253-260
32. Czock D.; Hüsig-Linde C.; Langhoff A.; Schöpke T.; Hafer C.; de Groot K.; Swoboda S.; Kuse E.; Haller H.; Flieser D.; Keller F.; Kielstein J. T.: Pharmacokinetics of Moxifloxacin and Levofloxacin in intensiv care unit patients who have acute renal failure and undergo extended dialy dialysis. *Clinical Journal for the American Society of Nephrology*, 2006, 1, S. 1263-1268
33. Dahlhoff A., Eickenberg H. U.: Tissue distribution of ciprofloxacin following oral and intravenous administration. *Infection*, 1985, 13 (2), S. 78-81
34. Dahlhoff A.: Chemie der Fluorchinolone. *Klinik und Forschung, Supplement 2: Antibakterielle Therapie mit Fluorchinolonen, Standortbestimmung und künftige Möglichkeiten*, 1999, S. 4-7
35. Dellinger E. P.; Tellado J. M.; Soto N. E.; Ashley S. W.; Barie P. S.; Dugernier T.; Imrie C. W.; Johnson C. D.; Knaebel H.-P.; Laterre P.-F.; Maravi-Poma E.; Olsina Kissler J. J.; Sanchez-Garcia M.; Utzolina S.: Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of Surgery*, 2007, 245, 5, S. 674-683
36. De Waele, J. J.: Commentary: A role for prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis? Why we may never know the answer... . *Critical Care*, 2008, 12, 195
37. Domínguez M. C.; de la Rosa M.; Borobio M. V.: Application of a spectrophotometric method for the determination of post-antibiotic effect and comparison with viable counts in agar. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2001, 47, S. 391-398
38. Drewelow B.; Koch K.: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Antibiotika im Pankreas. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Wissenschaften (doctor scientiae medicinae), 1989, Universität Rostock
39. Drewelow B.; Koch K.; Adam U.; Kinast R.; Putzke P.; Stumper C.; Stumper S.: Antibiotic penetration in necrotizing pancreatitis. *International Journal of Experimental and Clinical Chemotherapy*, 1992, 3 (5), S. 141-148

40. Drewelow B.; Brackmann I.: Pharmakokinetik von Fluorchinolonen. Klinik und Forschung, Supplement 2: Antibakterielle Therapie mit Fluorchinolonen, Standortbestimmung und künftige Möglichkeiten, 1998, S. 12-15
41. Eckmann C.; Isenmann R.; Kujath P.; Pross A.; Rodloff A. C.; Schmitz F.-J.; Trautmann M.; Wacha H.: Intraabdominelle Infektionen. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V., 2010, 7, S. 46-53
42. Elsner A.: Tierversuche. Die Relevanz für den Menschen ist umstritten. Deutsches Ärzteblatt, 2004, 101 (38), S. A2511-2512
43. Fachinformation Ciprofloxacin: Ciprobay® 100/-200/-400 mg (Infusionslösung), Breitspektrum-Antibiotikum, November 2001, Firma Bayer®
44. Fachinformation Levofloxacin: Tavanic® i.v., 250 mg (Infusionslösung), April 2001, Firma Aventis Pharma®
45. Fachinformation Moxifloxacin: Avalox® 400 mg i.v. (Infusionslösung), Breitspektrum-Antibiotikum, Juni 2007, Firma Bayer®
46. Fernandez-del Castillo C.; Warshaw A. L.: Parenchymnekrose: Infektion und andere Indikationen für Debridement und Drainage. Chirurg, 2000, 71, S. 269-273
47. Fish D. N.: Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. Pharmacotherapy, 2001, 21 (10 Pt 2), S. 253S-272S
48. Foitzik T.; Hotz H. G.; Kinzig M.; Sörgel F.; Buhr H. J.: Influence of changes in pancreatic tissue morphology and capillary blood flow on antibiotic tissue concentrations in the pancreas during the progression of acute pancreatitis. Gut, 1997, 40, S. 526-530
49. Foitzik T.; Klar E.; Buhr H. J.: Umsetzung experimenteller Forschungsergebnisse in der Behandlung der akuten Pankreatitis. Chirurg, 1998, 69, S. 423-431
50. Foitzik T.; Hotz H. G.; Eibl G.; Buhr H. J.: Experimental models of acute pancreatitis: are they suitable for evaluating therapy? International Journal of Colorectal Disease, 2000, 15, S. 127-135
51. Friedrich L. V.; Dougherty R.: Fatal hypoglycemia associated with Levofloxacin. Pharmacotherapy, 2004, 24 (12), S. 1807-1812
52. Fritz S.; Hartwig W.; Lehmann R.; Will-Schweiger K.; Kommerell M.; Hackert T.; Schneider L.; Büchler M. W.; Werner J.: Prophylactic antibiotic treatment is superior to therapy on-demand in experimental necrotizing pancreatitis. Critical Care, 2008, 12, R141
53. Frossard J.-L.; Steer M. L.; Pastor C. M.: Acute pancreatitis. Lancet, 2008, 371, S. 143-152

54. Frothingham R.: Rates for Torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin. *Pharmacotherapy*, 2001, 21 (12), S. 1468-1472
55. Fuhrmann V.; Schenk P.; Jaeger W.; Ahmed S.; Thalhammer F.: Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, 54, S. 780-78
56. García-Barrasa A.; Borobia F. G.; Pallares R.; Jorba R.; Poves I.; Busquets J.; Fabregat J.: A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2009, 13, S. 768-774
57. Garraffo R.; Lavrut T.; Durant J.; Héripret L.; Sérini M.; Dunais B.; Dellamonica P.: In vivo comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin in human neutrophils. *Clinical Drug Investigation*, 2005, 25 (10), S. 643-650
58. Greenberger N. J.; Toskes P. P.: Acute and chronic pancreatitis. *Harrison's principles of internal medicine*. 2001, Hrsg. Braunwald E., Hauser S. L., Fauci A. S., Longo D. L., Kasper D. L., Jameson J. L.; 15. Ausgabe, McGraw-Hill, Medical publishing division, Vol. 2, S. 1788-1804
59. Gumaste V.: Prophylactic antibiotic therapy in the management of acute pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2000, 31 (1), S. 6-10
60. Halangk W.; Schulz H.-U.: Pathophysiologie der akuten Pankreatitis. *Chirurgische Forschung*, 2005, Hrsg. Krukemeyer M. G. und Spiegel H. U., Thieme-Verlag, S. 421-428
61. Hartwig W.; Werner J.; Uhl W.; Büchler M. W.: Management of infection in acute pancreatitis. *Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery*, 2002, 9, S. 423-428
62. Heinrich S.; Schäfer M.; Rousson V.; Clavien P.-A.: Evidence-based treatment of acute pancreatitis. A look at established paradigms. *Annals of Surgery*, 2006, 243, S. 154-168
63. Herold G. und Mitarbeiter: Akute Pankreatitis. *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*, 2009, S. 469-474
64. Ho H. S.; Frey C. F.: The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Archives of Surgery*, 1997, 132, S. 487-493
65. Howard, T. J.: As good as it gets. The study of prophylactic antibiotics in severe acute pancreatitis. *Annals of Surgery*, 2007, 245 (5), S. 684-685
66. Iannini P. B.: The safety profile of moxifloxacin and other fluoroquinolones in special patient population. *Current medical research and opinion*, 2007, Vol. 23, Nr. 6, S. 1403-1413

67. Isenmann T.; Frieß H.; Schlegel K.; Fleischer K.; Büchler M. W.: Penetration of Ciprofloxacin in the human pancreas. *Infection*, 1994, 22 (5), S. 343-346
68. Isenmann R.; Rau B.; Beger H. G.: Bacterial infection and extent necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *British Journal of Surgery*, 1999, 86, S. 1020-1024
69. Isenmann R.; Rünzi M.; Kron M.; Kahl S.; Kraus D.; Jung N.; Maier L.; Malfertheiner P.; Goebell H.; Beger H. G. and the German Antibiotics in severe acute Pancreatitis (ASAP) Study Group: Prophylactic Antibiotic Treatment in Patients With Predicted Severe Acute Pancreatitis: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Gastroenterology*, 2004, 126, S. 997-1004
70. Jafri N. S.; Mahid S. S.; Idstein S. R.; Hornung C. A.; Galandiuk S.: Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Surgery*, 2009, 197, S. 806-813
71. Joukhadar C.; Stass H., Müller-Zellenberg U., Lackner E.; Kovar F.; Minar E.; Müller M.: Penetration of Moxifloxacin in inflamed subcutaneous adipose tissue in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, S. 3099-3103
72. Kara M. E.: The anatomical study on the rat pancreas and its ducts with emphysema on the surgical approach. *Annals of Anatomy*, 2005, 187 (2), S. 105-112
73. Klar E.; Werner J.: Neue pathophysiologische Kenntnisse der akuten Pankreatitis. *Der Chirurg*, 2000, 71, S. 253-264
74. Knebel C.: Evidence-based Empfehlungen in der Behandlung der akuten Pankreatitis. *Chirurg*, 2006, 77, S. 541-543
75. Koch K.; Drewelow B.; Liebe S.; Reding R.; Riethling A.-K.: Die Pankreasgängigkeit von Antibiotica. *Chirurg*, 1991, 62, S. 317-322
76. Krasemann C.; Meyer J.; Tillotson G.: Evaluation of the clinical microbiology profile of Moxifloxacin. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 32, S. 51S-63S
77. Kresken M., Lode H.: Gehört Levofloxacin zu den Fluorchinolonen der Gruppe II oder III? *Chemotherapie Journal*, 2005, 14, S. 22-26
78. Lehmann J.: Abdominale Sonographie bei der Ratte (*Rattus norvegicus f. domestica*). Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München, München, 2007
79. Lerch M. M.; Adler G.: Tierexperimentelle Modelle. Erkrankungen des exkretorischen Pankreas. 1995, Hrsg. Mössner J., Adler G., Fölsch U. R., Singer M. V., Gustav Fischer Verlag, S. 218-231
80. Löser Ch.; Fölsch U. R.: Akute nekrotisierende Pankreatitis. *Der Internist*, 1999, 40, S. 1257-1265



81. MacGowan A.; Rogers Ch.; Bowker K.: The use of in vitro pharmacodynamic models of infection to optimize fluoroquinolone dosing regimens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2000, 46, S. 163-170
82. Majcher-Pezsyznska J.; Sass M.; Schipper S.; Czaika V.; Gussmann A.; Lobmann R.; Mundkowski R. G.; Luebbert C.; Kujath P.; Ruf B. R.; Koch H.; Schareck W.; Klar E.; Drewelow B.: Pharmacokinetics and penetration of moxifloxacin into infected diabetic foot tissue in a large diabetic patient cohort. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2011, 67 (2), S. 135-42
83. Malfertheiner P.; Büchler M.W.: Akute Pankreatitis. Erkrankungen der Pankreas. *Lehrbuch der Inneren Medizin*, 1992, Hrsg. Siegenthaler W., Kaufmann W., Hornbostel H., Daller H. D., Thieme-Verlag, S. 1202-1209
84. Malone R. S.; Fish D. N.; Abraham E.; Teitelbaum I.: Pharmacokinetics of Levofloxacin and Ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45 (10), S. 2949-2954
85. Menger M. D.; Plusczyk T.; Vollmar B.: Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery*, 2001, 8, S. 187-194
86. Merkord J., Jonas L.; Weber H.; Kröning G.; Nizze H.; Henninghausen G.: Acute interstitial pancreatitis in rats induced by dibutyltin dichloride (DBTC): pathogenesis and natural course of lesions. *Pancreas*, 1997, 15 (4), S. 392-401
87. Moxifloxacin, Roter-Hand-Brief: Wichtige Information über Einschränkung der Indikationen und neue sehr seltene unerwünschte Wirkungen. 2009, Bayer Vital GmbH
88. Naber K. G.; Adam D.; Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.: Einteilung der Fluorchinolone. 1998, *Chemotherapie Journal*, 7. Jg., H 2/1998, S. 66-68
89. Neumann K.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik von vier Aminoglykosidantibiotika im Pankreas der Ratte. Dissertation, 1999, Medizinische Fakultät, Universität Rostock
90. Nightingale C. H.; Grant E. M.; Quintiliani R.: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Levofloxacin. *Chemotherapy*, 2000, 46 (Suppl 1), S. 6-14
91. Norrby S. R.: Levofloxacin. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1999, 1 (1), S. 109-119
92. Ober M. C.; Hoppe-Tichy T.; Königer J.; Schunter O.; Sonntag H.-G.; Weigand M. A.; Encke J.; Gutt C.; Swoboda S.: Tissue penetration of moxifloxacin into human gallbladder wall in patients with biliary tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, 64, 1091-1095

93. Oberdorfer K.; Swoboda S.; Hamman A.; Baertsch U.; Kusterer K.; Born B.; Hoppe-Tichy T.; Geiss H. K.; von Baum H.: Tissue and serum levofloxacin concentrations in diabetic foot infection patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, 54, S. 836-839
94. Obermaier R.; von Dobschütz E.; Drognitz O.; Öhmann C.; Hopt U. T.; Benz S.: Spezielle Aspekte des Ischämie-Reperfusionsschadens am Pankreas. *Transplant Linc*, 2005, Heft 10, S. 44-58
95. Oliphant, C. M.; Green, G. M.: Quinolones: A Comprehensive Review. *American Family Physician*, 2002, Vol. 65, No. 3, S. 455-464
96. Owens R. C.; Ambrose P. G.: Torsades de Pointes associates with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy*, 2002, 22 (5), S. 663-672
97. Pezzilli R.: Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: do we need more meta-analytic studies? *Journal of the Pancreas*, 2009, 10 (2), S. 223-224
98. Pezzili R. Zerbi A.; Di Carlo V.; Bassi C.; Delle Fave G. F. and the Working Group of the Italian Association for the Study of the Pancreas on Acute Pancreatitis: Practical Guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2010, 10, S. 523-535
99. Powell J. J.; Miles R.; Siriwardena A. K.: Antibiotic prophylaxis in the initial management of severe acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*, 1998, 85, S. 582-587
100. Rau, B. M.; Kemppainen, E. A.; Gumbs A. A.; Büchler M. W.; Wegscheider K.; Bassi C.; Puolakkainen P. A.; Beger H. G.: Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by Procalcitonin (PCT). A prospective international multicenter study. *Annals of Surgery*, 2007, Vol. 245, S. 745-754
101. Rodloff A. C.: In-vitro-Wirkung von Chinolonen. *Klinik und Forschung, Supplement 2: Antibakterielle Therapie mit Fluorchinolonen, Standortbestimmung und künftige Möglichkeiten*, 1999, S. 8-11
102. Rodvold K. A.; Neuhauser M.: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fluoroquinolones. *Pharmacotherapy: the journal of human pharmacology and drug therapy*, 2001, 21 (10 Pt 2), S. 233-252
103. Rokke O.; Bache Harbitz T.; Liljedal J.; Pettersen T.; Fetvedt T.; Øystein Heen L.; Skreden K.; Viste A.: Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: a prospective randomized clinical trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2007, 42, S. 771-776

104. Rünzi M.; Layer P.; Büchler M. W.; Beger H. G.; Ell C.; Fölsch U. R.; Goebell H.; Hopt U. T.; Lankisch P. G.; Schmidt W. E.; Schmiegel W.; Schölmerich J. für die Konsensuskonferenz: Therapie der akuten Pankreatitis, Gemeinsame Leitlinien. Zeitschrift für Gastroenterologie, 38, S. 571-581  
AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften): Therapie der akuten Pankreatitis. Grundlagen der Chirurgie G 93, Beilage zu: Mitteilungen der Dt. Ges. f. Chirurgie, 29. Jg., Nr. 4, Stuttgart, September 2000
105. Sainio V.; Kempainen E.; Poulakkainen P.; Taavitsainen M.; Kivisaari L.; Valtonen V.; Haapiainen R.; Schröder T.: Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. Lancet, 1995, 346, S. 663-667
106. Sánchez-Recio M. M.; Colino C.-I.; Sánchez-Navarro A.: A retrospective analysis of pharmacokinetic/pharmacodynamic indices as indicators of the clinical efficacy of ciprofloxacin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2000, 45, S. 321-328
107. Segarra-Newnham M.; Hough A.: Antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis revisited. The Annals of Pharmacotherapy, 2009, 43, S. 1486-1495
108. Secknus R.; Mössner J.: Incidenz- und Prävalenzveränderungen der akuten und chronischen Pankreatitis in Deutschland. Der Chirurg, 2000, 71, S. 249-252
109. Sharma V. K.; Howden C. W.: Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. Pancreas, 2001, 22 (1), S. 28-31
110. Siefert H. M.; Domdey-Bette A.; Henninger K.; Hucke F.; Kohlsdorfer C.; Stass H. H.: Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: a comparison in humans and other mammalian species. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1999, 43, Suppl. B, S. 69-76
111. Siefert H. M.; Kohlsdorfer C.; Steinke W.; Witt A.: Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: tissue distribution in male rats. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1999, 43, Suppl. B, S. 61-67
112. Slavin J.; Neoptolemos J. P.: Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis – what are the facts? Langenbeck's Archives of Surgery, 2001, 386, S. 155-159
113. Sörgel F.; Bulitta J.; Kinzig-Schippers M.: Pharmakokinetik der Chinolone. Pharmazie in unserer Zeit, 30. Jahrgang 2001, Nr. 5, S. 418-427
114. Soussy C.-J.; Cluzel M.; Ploy M.-C.; Kitzis M.-D.; Morel C.; Bryskier A.; Courvalin P.: In-vitro antibacterial activity of Levofloxacin against hospital isolates: a multicentre study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1999, 43, Suppl. C, S. 43-50
115. Spivey, J. M.: The postantibiotic effect. Clinical Pharmacy, 1992, 11, S. 865-875
116. Stahlmann R.; Lode H.: Nebenwirkungen der neutre Fluorchinolone. Chemotherapie Journal, 1998, Heft 3, S. 107-1016

117. Stahlmann R.; Höffler D.: Unerwünschte Wirkungen und Risiken von Fluorchinolonen. Deutsches Ärzteblatt, 2000, J. 97, Heft 45, S. A3022-A3026
118. Stass H.; Rink A. D.; Delesen H.; Kubitz D.; Vestweber K.-H.: Pharmacokinetics and peritoneal penetration of moxifloxacin in peritonitis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006, 58, S. 693-696
119. Swoboda S.; Oberdorfer K.; Klee F.; Hoppe-Tichy T.; von Baum H.; Geiss H. K.: Tissue and serum concentration of levofloxacin 500 mg administered intravenously or orally for antibiotic prophylaxis in biliary surgery. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003, 51, S. 459-462
120. Takeda K.; Takada T.; Kawarada Y.; Hirata K.; Mayumi T.; Yoshida M.; Sekimoto M.; Hirota M.; Kimura Y.; Isaji S.; Koizumi M.; Otsuki M.; Matsuno S.: JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, 2006, 13, S. 42-47
121. Teich N.; Leinung S.; Jonas S.; Mössner J.: Akute Pankreatitis, Chirurg, 2009, 80, S. 245-254
122. Traunmüller F.; Thalhammer-Scherrer R.; Locker G. J.; Losert H.; Schmid R.; Staudinger T.; Thalhammer F.: Single-dose pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous haemofiltration in critically ill patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2001, 47, S. 229-231
123. Tsui N.; Zhao E.; Li Z.; Miao B.; Cui Y.; Shen Y.; Qu P.: Microbiological findings in secondary infection of severe acute pancreatitis. Pancreas, 2009, 38, S. 499-502
124. Uhl W.; Schmid S. W.; Gloor B.; Müller Ch.; Büchler M. W.: Infectious complications of severe acute pancreatitis. II. Postgraduate course in surgical infections, Halle, Germany, October 2-5, 1999
125. Uhl W.; Warshaw A.; Imrie C.; Bassi C.; McKay C. J.; Lankisch P. G.; Carter R.; Di Magno E.; Banks P. A.; Whitcomb D. C.; Dervenis Ch.; Ulrich Ch. D.; Satake K.; Ghaneh P.; Hartwig W.; Werner J.; McEntee G.; Neoptolemos J. P.; Büchler M. W.: IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. Pancreatology, 2002, 2, S. 565-573
126. Uhl W.; Büchler M. W.: Akute Pankreatitis. Pankreas. Berchtold Chirurgie, 2006, Hrsg. Bruch H.-P., Trenz O., Urban & Fischer-Verlag, S. 952-957
127. Ullmann U., Kämpfer K., Pflug-Rolfes A.-K.: Metaanalyse der antibakteriellen Aktivität von Fluorchinolonen gegenüber verschiedenen Bakterienspezies. Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie, 1998, 16-1, Therapeutische Vergleichbarkeit von Fluorchinolonen, S. 1-9
128. Van Linnen L. P.; Blom M.; Timmerman H. M.; Visser M. R.; Gooszen H. G.; Akkermans L. M. A.: The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2007, 11, S. 682-689

129. Villatoro E.; Mulla M.; Larvin M.: Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Review). The Cochrane Collaboration, 2010, Published by John Wiley & Sons, Ltd., S. 1-49
130. Vogel F.; Naber K. G.; Adam D.; Bodmann K.-F.; Lebert C.; Rodloff A.; Sörgel F.: Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone. *Arzneimitteltherapie*, 23. Jahrgang, 2005, 4, S. 130-136
131. Vostrov S. N.; Kononenko O. V.; Lubenko I. Y.; Zinner St. H.; Firsov A. A.: Comparative Pharmacodynamics of Gatifloxacin and Ciprofloxacin in an in vitro dynamic model: Prediction of equiefficient doses and the breakpoint of the area under the curve/ MIC ratio. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Apr. 2000, Vol. 44, No. 4, S. 879-884
132. Wacke R.; Park S.; Mundkowski R. G.; Block N.; Kuhn-Thiel A.; Drewelow B.: The penetration of moxifloxacin into the pancreas of male rats in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Chemotherapy*, 2003, 49, S. 167-171
133. Wacke R.; Förster S.; Adam U.; Mundkowski R. G.; Klar E.; Hopt U. T.; Drewelow B.: Penetration of moxifloxacin into the human pancreas following a single intravenous or oral dose. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 58, S. 994-999
134. Wagner S.; Lübbers H.; Mahlke R.; Müller C. H.; Lankisch P. G.: Akute Pankreatitis. *Internist*, 2003, 44, S. 557-569
135. Wanke M.; Nagel W.; Willig F.: Formen der experimentellen Pankreatitis patho-anatomisch gesehen. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*, 1966, 75, S. 207-227
136. Wenzhen Y.; Kehu Y.; Bin M.; Yumin L.; Quanlin G.; Donghai W.; Lijuan Y.: Moxifloxacin-based triple therapy versus Clarithromycin-based triple therapy für first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Internal Medicine*, 2009 48, S. 2069-2076
137. Werner J.; Feuerbach S.; Uhl W.; Büchler M.W.: Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut*, 2005, 54, S. 426-436
138. Werner J.; Büchler M.W.: Infektionen im Rahmen der nekrotisierenden Pankreatitis. *Zentralblatt Chirurgie*, 2007, 132, 433-437, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart
139. Wiedemann B.: Pharmakodynamik der 4-Chinolone. *Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie, Therapeutische Vergleichbarkeit von Fluorchinolonen*, Band 16-1, 1998, S. 23-29
140. Wiedemann B.; Heisig P.: Bakterielle Resistenz gegenüber Chinolonen (Ciprofloxacin). *Chemotherapie Journal*, 1999, 8. J.; Heft 3, S. 99-107
141. Wirtz M.; Kleeff J.; Swoboda S.; Halaceli J.; Geiss H. K.; Hoppe-Tichy T.; Büchler M. W.; Friess H.: Moxifloxacin penetration into human gastrointestinal tissues. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, 53, S. 875-877

142. Yao L.; Huang X.; Li Y.; Shi R.; Zhang G.: Prophylactic antibiotics reduce pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Digestive Surgery*, 2010, 27, S. 442-449
143. Yousaf M., McCallion K., Diamond T.: Management of severe acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*, 2003, 90, S. 407-420
144. Zeitlinger M. A.; Dehghanyar P.; Mayer B. X.; Schenk B. S.; Neckel U.; Heinz G.; Georgopoulos A.; Müller M; Joukhadar C.: Relevance of soft-tissue penetration by Levofloxacin for target site bacterial killing in patients with sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, Vol. 47, Nr. 11, S. 3548-3553
145. Zhou, Y.; Xue Z.; Li Y.; Zhu Y.; Cao N: Antibiotic prophylaxis in patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2005, 4, S. 23-27

## 7 Abkürzungsverzeichnis

±SD	Standardabweichung
Apache-II-Score	Acute physiology and chronic health evaluation-II-Score
ASP	Akute schwere Pankreatitis
AUC	area under the curve
CFX	Ciprofloxacin
CVVHDF	kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
C <sub>max</sub>	maximale Konzentration
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DBTC	Dibutylzinndichlorid
E. coli	Escherichia coli
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
et al.	et alii (=und andere)
GABA	γ-Aminobuttersäure
HPLC	high pressure liquid chromatography
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
K	Kontrolle
LFX	Levofloxacin
MXF	Moxifloxacin
mg/kg KG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
MHK <sub>90</sub>	minimale Hemmkonzentration, bei der 90% der Keime abgetötet werden
NaCl	Kochsalz
NO	Stickstoffmonoxid
OP	Operation
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SOFA-Score	Sepsis-related organ failure assessment-Score
spp.	Species (=die Arten, Plural)
Staph.	Staphylococcus
t	Zeit
TFA	Trifluoressigsäure

U/l	Units pro Liter
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
ZVD	zentraler Venendruck



**Thesen**

1. Bei der akuten Pankreatitis wird zwischen einer leichten und einer schweren Verlaufsform unterschieden. Die schwere akute Pankreatitis ist ein kritisches Krankheitsbild, welches unter anderem durch das Auftreten infektiöser Komplikationen wie etwa der Superinfektion von Pankreasnekrosen gekennzeichnet ist.
2. Die hauptsächlichsten Erreger bei infektiösen Komplikationen der akuten Pankreatitis sind gramnegative Darmbakterien wie *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *Enterobacter*. Die Infektionen sind zumeist polymikrobiell. Die Häufigkeit des Nachweises von grampositiven Erregern sowie von Anaerobiern und von Pilzen nimmt zu.
3. Die prophylaktische Antibiotikagabe bei akuter schwerer Pankreatitis ohne Infektionsnachweis wird kontrovers diskutiert. Die systemische Antibiotikatherapie bei nachgewiesener Infektion von Pankreasnekrosen, infizierten Pseudozysten, Abszessen und extrapancreatischen Infektionen ist jedoch unumstritten.
4. Bei der Wahl des Antibiotikums müssen das Wirkspektrum und die pharmakokinetischen Eigenschaften des Pharmakons berücksichtigt werden. Es wurde in Analogie zur Blut-Hirn-Schranke die Existenz einer Blut-Pankreas-Schranke postuliert und das Pankreas den sogenannten „specialized sites“ mit erschwerter Penetration durch Pharmaka zugeordnet.
5. Fluorchinolone weisen im Allgemeinen eine sehr gute Gewebegängigkeit auf und zeigen ein breites Wirkspektrum. Ciprofloxacin hat eine gute Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger, Levofloxacin gegen gramnegative, grampositive und atypische und Moxifloxacin gegen gramnegative, grampositive, atypische und anaerobe Bakterien. Diese drei Substanzen sind die klinisch am häufigsten eingesetzten Fluorchinolone.
6. Wir untersuchten das Penetrationsvermögen von Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin in das entzündete und das gesunde Pankreas der Ratte. Zur Auslösung einer experimentellen Pankreatitis bei den untersuchten Ratten wurde das etablierte Modell der „Olivenölpankreatitis“ angewandt.
7. Die Penetration von Ciprofloxacin und Levofloxacin wurde entsprechend früherer Befunde nach 50 min. in das Pankreas und Muskelgewebe bestimmt. Für Moxifloxacin lagen bisher keine Daten vor. Wir wählten daher einen umfangreicheren

Versuchsansatz mit der Bestimmung der Gewebegängigkeit nach 10 min., 30 min., 60 min. und 240 min.. Erhöhte Amylase- und Lipaseaktivitäten im Serum sowie stichprobenartig durchgeführte histologische Präparate bestätigten das Vorliegen einer akuten Pankreatitis.

8. Für Ciprofloxacin wurde eine mittlere Penetrationsrate (=Quotient aus der Gewebe- und der Serumkonzentration) in das entzündete Pankreas von 0,6 ermittelt. Diese stimmte sehr gut mit in der Literatur beschriebenen Werten überein.
9. Für Levofloxacin ergab sich eine mittlere Penetrationsrate in entzündetes Pankreasgewebe von 2,2.
10. Moxifloxacin zeigte zu den verschiedenen Messzeitpunkten Penetrationsraten in entzündetes Pankreasgewebe von 2,2 bis 5,8. Dies sind die höchsten Penetrationsraten, die für ein Fluorchinolon gefunden wurden.
11. Die Penetrationsraten in nicht entzündete Pankreata waren sämtlich geringer. Allerdings konnte bei niedrigen Fallzahlen für keines der untersuchten Fluorchinolone und für keinen Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Penetrationsverhalten in entzündetes und in nicht entzündetes Pankreasgewebe nachgewiesen werden.
12. Die mittleren Gewebekonzentrationen in entzündeten Pankreata lagen für alle Fluorchinolone deutlich oberhalb der  $MHK_{90}$ -Werte der als Auslöser infektiöser Komplikationen bei Pankreatitis wichtigen Erreger. Ausgenommen waren entsprechend der auch in vitro fehlenden Wirksamkeit für Ciprofloxacin und Levofloxacin die anaeroben Bakterien und für Moxifloxacin *Pseudomonas aeruginosa*.
13. Die Übertragbarkeit der tierexperimentell ermittelten pharmakokinetischen Daten auf den Menschen konnte für Moxifloxacin in einer Studie an der Universität Rostock gezeigt werden. Es wurden Penetrationsraten von 2,4 bis 3,1 in humanes nicht entzündetes Pankreasgewebe beschrieben (Wacke et al., 2006).
14. Aus pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Sicht sind Fluorchinolone zur Therapie infektiöser Komplikationen bei akuter schwerer Pankreatitis geeignet. Die bekannten Einschränkungen im jeweiligen Wirkspektrum der einzelnen Substanzen sollten dabei immer berücksichtigt werden, so dass die Kombination mit einem zweiten komplementär wirksamen Antibiotikum sinnvoll erscheint.

## **Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. B. Drewelow für die freundliche Überlassung des Themas bedanken. Bei Herrn Dr. rer. nat. R. Wacke möchte ich mich ganz besonders für die praktische, ausführliche, freundliche und stets geduldige wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Fritsch und Frau Krösche, die mich bei der praktischen Durchführung der Probenverarbeitung unterstützt haben. Bedanken möchte ich mich auch bei ihnen für die zuverlässige Analyse der Serum- und Gewebeproben.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen weiteren Mitarbeitern des Zentrums für Pharmakologie und Toxikologie, die durch Ihre Unterstützung zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben, besonders bei Frau Dr. med. J. Majcher-Peszysnka, Frau PD Dr. med. J. Merkord und Herrn Dr. rer. nat. R. G. Mundkowski.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Frau S. Dimova für Ihre unkomplizierte, engagierte und unkonventionelle Hilfe in der Universitätsbibliothek.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie für Ihre geduldige und tatkräftige Hilfe bedanken, die für das Gelingen der Arbeit ganz besonders wertvoll war.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die zur Dissertation eingereichte Arbeit selbständig und ausschließlich unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst wurde. Den verwendeten Werken inhaltlich entnommene Textstellen wurden als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit wurde an keiner anderen Fakultät eingereicht.

Rostock, den

Sora Schipper

**Anhang****Anhang 1 Antibiotikadosierungen und makroskopische Scoreeinteilung (nach Neumann, siehe Tab. 2.3)****Ciprofloxacin (7 mg/kg KG): Ciprobay® 200 mg/100 ml**

	<b>Versuchs-Nr.</b>	<b>Gewicht (in g)</b>	<b>Ciprofloxacin (in ml)</b>	<b>Ciprofloxacin (in mg)</b>	<b>Makroskopischer Score</b>
<b>Pankreatitis</b>	41	250	-	-	Exitus nach Narkose
	42	290	1,00	2,00	+
	43	260	0,91	1,82	++
	44	280	-	-	Exitus an Pankreatitis
	45	300	-	-	Exitus an Pankreatitis
	46	235	0,82	1,64	+
	47	290	-	-	Exitus an Pankreatitis
	48	260	0,91	1,82	+++
	49	280	0,98	1,96	+++
	50	270	0,95	1,90	+++
	51	270	0,95	1,90	++
	52	285	0,99	1,98	+
<b>Kontrolle</b>	53	250	0,88	1,76	-
	54	240	0,84	1,68	Exitus nach AB-Gabe
	55	300	1,05	2,10	-
	56	230	0,81	1,62	-
	57	250	0,88	1,76	-
	58	290	1,01	2,02	Exitus nach AB-Gabe
	59	250	0,88	1,76	-
	60	265	0,93	1,86	-

**Levofloxacin (6 mg/kg KG): Tavanic® 500 mg/100 ml**

	Versuchs-Nr.	Gewicht (in g)	Levofloxacin (in ml)	Levofloxacin (in mg)	Makroskopischer Score
<b>Pankreatitis</b>	21	300	0,36	1,80	+++
	22	330	-	-	Exitus an Pankreatitis
	23	330	0,40	2,00	+
	24	310	0,37	1,85	Exitus nach AB-Gabe
	25	360	0,43	2,15	+++
	26	380	0,46	2,30	++
	27	365	0,44	2,20	+++
	28	360	0,43	2,15	+
	29	380	0,46	2,30	+++
	30	320	0,38	1,90	+++
	31	320	0,38	1,90	++
	32	320	0,38	1,90	+
<b>Kontrolle</b>	33	330	0,40	2,00	-
	34	370	0,44	2,20	-
	35	370	0,44	2,20	-
	36	350	-	-	Exitus nach Narkose
	37	350	-	-	Exitus nach Narkose
	38	300	0,36	1,80	-
	39	340	0,41	2,05	-
	40	380	-	-	Exitus nach Narkose

**Moxifloxacin (5 mg/kg KG): Moxifloxacinlösung 250 mg/100 ml**

<b>10 min</b>	Versuchs-Nr.	Gewicht (in g)	Moxifloxacin (in ml)	Moxifloxacin (in mg)	Makroskopischer Score
<b>Pankreatitis</b>	61	310	0,62	1,55	++
	62	280	-	-	Exitus nach Narkose
	63	290	0,58	1,45	+++
	64	320	-	-	Exitus an Pankreatitis
	65	300	-	-	Exitus nach Narkose
	66	315	0,63	1,58	++
	67	270	0,54	1,35	+
	68	310	0,62	1,55	++
Zusatztier	(V10)	300	0,60	1,50	+
<b>Kontrolle</b>	69	280	0,56	1,40	-
	70	285	0,57	1,43	-
	71	296	0,59	1,48	-
	72	270	0,54	1,35	-
	73	290	0,58	1,45	-
Zusatztier	(K10)	300	0,60	1,50	-

**Moxifloxacin (5 mg/kg KG): Moxifloxacinlösung 500 mg/100 ml**

30 min	Versuchs-Nr.	Gewicht (in g)	Moxifloxacin (in ml)	Moxifloxacin (in mg)	Makroskopischer Score
<b>Pankreatitis</b>	74	270	0,27	1,35	++
	75	330	0,33	1,65	++
	76	310	0,31	1,55	++
	77	330	0,33	1,65	+
	78	320	0,32	1,60	++
	79	370	0,37	1,85	+++
	80	300	-	-	Exitus an Pankreatitis
	81	320	0,32	1,60	+
Zusatztier	(V30)	290	0,29	1,45	+++
<b>Kontrolle</b>	82	310	0,31	1,55	-
	83	310	0,31	1,55	-
	84	300	0,30	1,50	-
	85	300	0,30	1,50	-
	86	340	0,34	1,70	-
Zusatztier	(K30)	330	0,33	1,65	-

**Moxifloxacin 5 mg/kg KG: Moxifloxacinlösung 500 mg/100 ml**

60 min.	Versuchs-Nr.	Gewicht (in g)	Moxifloxacin (in ml)	Moxifloxacin (in mg)	Makroskopischer Score
<b>Pankreatitis</b>	87	300	-	-	Exitus an Pankreatitis
	88	290	0,29	1,45	+
	89	300	0,30	1,50	+++
	90	300	0,30	1,50	+
	91	300	0,30	1,50	Exitus nach AB-Gabe
	92	290	0,29	1,45	+++
	93	300	-	-	Exitus nach Narkose
	94	290	0,29	1,45	+
Zusatztier	(V60)	310	0,31	1,55	++
<b>Kontrolle</b>	95	270	0,27	1,35	-
	96	310	0,31	1,55	-
	97	275	0,28	1,40	-
	98	300	0,28	1,40	-
	99	280	-	-	Exitus nach Narkose
Zusatztier	(K60)	270	0,27	1,35	-

**Moxifloxacin 50 mg/kg KG: Moxifloxacinlösung 500 mg/100 ml**

<b>240 min.</b>	<b>Versuchs-Nr.</b>	<b>Gewicht (in g)</b>	<b>Moxifloxacin (in ml)</b>	<b>Moxifloxacin (in mg)</b>	<b>Makroskopischer Score</b>
<b>Pankreatitis</b>	100	300	0,30	1,50	Exitus nach AB-Gabe
	101	300	0,30	1,50	+++
	102	310	0,31	1,55	Exitus nach AB-Gabe
	103	320	-	-	Exitus nach Narkose
	104	330	0,33	1,65	+
	105	300	0,30	1,50	Exitus an Pankreatitis
	106	290	0,29	1,45	+++
	107	300	0,30	1,50	++
<b>Zusatztier</b>	(V4)	350	0,35	1,75	+++
	113	290	0,29	1,45	+++
	114	330	-	-	Exitus an Pankreatitis
	115	260	0,26	1,30	+
<b>Kontrolle</b>	108	310	0,31	1,55	-
	109	290	0,29	1,45	-
	110	330	0,33	1,65	-
	111	310	0,31	1,55	-
	112	290	0,29	1,45	-
	116	300	0,30	1,50	-
<b>Zusatztier</b>	(K4)	310	0,31	1,55	-



**Anhang 2 Amylase und Lipase (in U/l)**  
**(K=Kontrolle, MW=Mittelwerte, P=Pankreatitis)**

**Ciprofloxacin**

in U/l	Probe	Amylase	Lipase		Probe	Amylase	Lipase
<b>Pankreatitis</b>	42	2468	29,1	<b>Kontrolle</b>	53	1093	7,1
	43	1921	15,9		55	1251	6,2
	46	9514	79,3		56	1374	6
	48	10038	194,8		57	1182	5,8
	49	3480	28,4		59	1865	6,5
	50	1679	14,7		60	1450	6,7
	51	6864	168,2				
	52	3344	48,9				
	<b>MW</b>	<b>4913,5</b>	<b>72,4125</b>			<b>1369,1667</b>	<b>6,3833</b>
	<b>±</b>	<b>3404,7303</b>	<b>70,8032</b>			<b>274,8348</b>	<b>0,4792</b>
	<b>p (P/K)</b>	<b>0,02155</b>	<b>0,03353</b>				

**Levofloxacin**

in U/l	Probe	Amylase	Lipase		Probe	Amylase	Lipase
<b>Pankreatitis</b>	21	4291	53,3	<b>Kontrolle</b>	33	1021	6,6
	23	1892	9,4		34	1587	8,1
	25	9685	114,7		35	1352	6
	26	3589	24,3		38	1789	6,4
	27	3961	17,3		39	2016	6,3
	28	1622	7,7				
	29	2279	31,2				
	30	8765	149,6				
	31	5731	68,5				
	32	1169	17				
	<b>MW</b>	<b>4298,4</b>	<b>49,3</b>			<b>1553</b>	<b>6,68</b>
	<b>±</b>	<b>2952,5969</b>	<b>48,3786</b>			<b>385,5665</b>	<b>0,8228</b>
	<b>p (P/K)</b>	<b>0,0167</b>	<b>0,02120</b>				

## Moxifloxacin

min.	in U/l	Probe	Amylase	Lipase		Probe	Amylase	Lipase
<b>10</b>	<b>Pankreatitis</b>	311	1701	7,8	<b>Kontrolle</b>	317	1092	6,3
		312	1344	7,0		318	1428	5,7
		313	1155	12,1		320	1491	6,2
		314	4851	79,5		428	1281	5,9
		315	4788	64,8		429	1155	5,8
		316	3276	63,1		427		
		<b>MW</b>	<b>2852,5</b>	<b>39,1</b>			<b>1289,4</b>	<b>6,0</b>
		<b>±</b>	<b>1697,2062</b>	<b>33,4895</b>			<b>170,9921</b>	<b>0,2588</b>
		<b>p (P/K)</b>	<b>0,07372</b>	<b>0,0602</b>				
		<b>30</b>	<b>Pankreatitis</b>	323		8064	278,9	<b>Kontrolle</b>
341	6279			316,5	328	1785	6,0	
342	1722			5,9	330	1113	6,2	
343	1113			5,8	406	1596	6,2	
400	3276			28,6	407	1113	6,0	
401	2919			35,2	408	1239	6,3	
402	3927			79,5				
403	3549			52,0				
404								
<b>MW</b>	<b>3856,125</b>			<b>100,3</b>		<b>1351</b>	<b>6,2</b>	
<b>±</b>	<b>2298,1314</b>	<b>124,5715</b>		<b>276,5842</b>	<b>0,1366</b>			
<b>p (P/K)</b>	<b>0,01765</b>	<b>0,06991</b>						
<b>60</b>	<b>Pankreatitis</b>	201	10479	112,2	<b>Kontrolle</b>	208	1743	6,0
		203	6699	100,6		209	1869	6,9
		205	1764	9,4		210	1911	6,0
		206	8316	133,0		211	1953	6,3
		207	3906	34,6		424	2037	6,8
		422	1470	6,2		425		
						426	1428	6,5
		<b>MW</b>	<b>5439</b>	<b>66,0</b>			<b>1823,5</b>	<b>6,4</b>
		<b>±</b>	<b>3657,1848</b>	<b>55,8322</b>			<b>216,7854</b>	<b>0,3869</b>
		<b>p (P/K)</b>	<b>0,0599</b>	<b>0,04744</b>				
<b>240</b>	<b>Pankreatitis</b>	212	1260	8,2	<b>Kontrolle</b>	219	4200	6,5
		213	1806	9,0		220	4935	6,8
		214	5754	43,1		221	3654	6,6
		215	2961	12,2		410	3822	7,2
		216	7707	69,4		411	4662	6,8
		217	8148	47,0		412	2079	6,7
		218	3066	6,2		413	4413	6,5
		<b>MW</b>	<b>4386</b>	<b>27,9</b>			<b>3966,4286</b>	<b>6,7</b>
		<b>±</b>	<b>2806,374</b>	<b>25,1024</b>			<b>944,8800</b>	<b>0,2429</b>
		<b>p (P/K)</b>	<b>0,7183</b>	<b>0,0674</b>				

**Anhang 3: Antibiotikakonzentrationen in Serum, Pankreas und Muskel****Ciprofloxacin**

In ng/ml	Probe	Serum	Pankreas	Muskel	Quotient P/S	Quotient M/S
<b>Pankreatitis</b>	42	868	432	880	0,49769585	1,01382488
	43	1136	1176	1104	1,03521127	0,97183099
	46	1295	640	1048	0,49420849	0,80926641
	48	1637	396	720	0,24190593	0,43982896
	49	1673	1156	1052	0,6909743	0,62881052
	50	2196	1080	2220	0,49180328	1,01092896
	51	2147	720	2328	0,33535165	1,08430368
	52	1559	852	1404	0,54650417	0,90057729
	<b>MW</b>	<b>1563,875</b>	<b>806,5</b>	<b>1344,5</b>	<b>0,54170687</b>	<b>0,85742146</b>
	<b>±</b>	<b>462,3710</b>	<b>311,5670</b>	<b>606,4395</b>	<b>0,24053419</b>	<b>0,22149475</b>
<b>Kontrolle</b>	53	1477	800	852	0,54163846	0,57684496
	55	2290	1364	1708	0,59563319	0,74585153
	56	3060	1052	1496	0,34379085	0,48888889
	57	1389	784	1752	0,56443485	1,26133909
	59	1511	444	1168	0,29384514	0,77299801
	60	1394	532	884	0,38163558	0,63414634
	<b>MW</b>	<b>1853,5</b>	<b>829,33</b>	<b>1310</b>	<b>0,45349634</b>	<b>0,74667814</b>
	<b>±</b>	<b>682,9544</b>	<b>339,1912</b>	<b>399,9420</b>	<b>0,1288154</b>	<b>0,27332447</b>

**Vergleich der Penetrationsraten:**

**Bei Pankreatitis: Pankreas/Muskel p=0,0163**

**Kontrolle: Pankreas/Muskel p=0,0485**

**Ins Pankreas: Pankreatitis/Kontrolle p=0,3964**

**In Muskelgewebe: Pankreatitis/Kontrolle p=0,4365**

**Levofloxacin**

In ng/ml	Probe	Serum	Pankreas	Muskel	Quotient P/S	Quotient M/S
<b>Pankreatitis</b>	21	4259	9742	10664	2,2873914	2,50387415
	23	4160	12666	9964	3,0447115	2,39519231
	25	6579	10592	17200	1,6099711	2,61437908
	26	6442	17982	13868	2,7913691	2,15274759
	27	3109	8838	12268	2,8427146	3,94596333
	28	5628	4590	15300	0,8155650	2,71855011
	29	3263	7962	8632	2,4400858	2,64541833
	30	5618	3678	17456	0,6546813	3,10715557
	31	3075	6728	11496	2,1879674	3,73853659
	32	2392	7358	4312	3,0760869	1,80267559
	<b>MW</b>	<b>4452,50</b>	<b>9013,60</b>	<b>12116,00</b>	<b>2,1750544</b>	<b>2,76244926</b>
	<b>±</b>	<b>1516,81</b>	<b>4135,65</b>	<b>4051,85</b>	<b>0,8791327</b>	<b>0,66703848</b>
<b>Kontrolle</b>	33	3267	2776	9328	0,8497092	2,85521886
	34	7165	12722	19704	1,7755757	2,75003489
	35	3131	1156	7476	0,3692111	2,38773555
	38	4646	10482	6144	2,2561343	1,32242789
	39	3256	2778	7676	0,8531941	2,35749386
	<b>MW</b>	<b>4293</b>	<b>5982,8</b>	<b>10065,6</b>	<b>1,2207649</b>	<b>2,33458221</b>
	<b>±</b>	<b>1721,28</b>	<b>5232,397</b>	<b>5505,405</b>	<b>0,7709960</b>	<b>0,60652082</b>

**Vergleich der Penetrationsraten:**

**Bei Pankreatitis: Pankreas/Muskel p=0,1108**

**Kontrolle: Pankreas/Muskel p=0,1113**

**Ins Pankreas: Pankreatitis/Kontrolle p=0,0590**

**In Muskelgewebe: Pankreatitis/Kontrolle p=0,2450**

**Moxifloxacin (Konzentrationen in ng/ml)**

	Probe	Serum in ng/ml	Pankreas in ng/ml	Muskel in ng/ml	P/S	M/S	K	Probe	Serum in ng/ml	Pankreas in ng/ml	Muskel in ng/ml	P/S	M/S
<b>10 min</b>	311	1343	4115	2465	3,06403574	1,83544304		317	1776	5428	4465	3,05630631	2,51407658
	312	2367	7640	1297	3,22771441	0,54795099		318	1869	6254	5117	3,34617442	2,73782772
	313	1874	4941	4416	2,63660619	2,35645678		320	1857	6695	6418	3,60527733	3,45611201
	314	1758	6155	3228	3,50113766	1,83617747		427	1668	2721	2217	1,63129496	1,32913669
	315	2194	8749	3389	3,98769371	1,54466727		428	1492	1872	1344	1,25469169	0,90080429
	316	1780	6037	4434	3,39157303	2,49101124		429	2171	2924	1877	1,34684477	0,86457854
	<b>MW</b>	<b>1886</b>	<b>6273</b>	<b>3205</b>	<b>3,30146012</b>	<b>1,7686178</b>		<b>MW</b>	<b>1806</b>	<b>4316</b>	<b>3573</b>	<b>2,37343158</b>	<b>1,9670893</b>
	<b>±</b>	<b>360</b>	<b>1703</b>	<b>1200</b>	<b>0,45227149</b>	<b>0,69521481</b>		<b>±</b>	<b>227</b>	<b>2055</b>	<b>2047</b>	<b>1,07575245</b>	<b>1,08350345</b>
<b>30 min</b>	323	1962	6094	6502	3,10601427	3,31396534		327	1539	3581	3756	2,32683561	2,44054581
	341	2327	6184	3632	2,65749893	1,56080791		328	1579	3696	6445	2,34072198	4,08169728
	342	3835	7073	8477	1,84432855	2,21043025		330	1060	2303	3790	2,17264151	3,57547170
	343	2032	5189	6418	2,55364173	3,15846457		406	742	1327	744	1,78840970	1,00269542
	400	1412	1994	1204	1,41218130	0,85269122		407	1135	1602	1808	1,41145374	1,59295154
	401	1227	2817	1036	2,29584352	0,84433578		408	1318	1850	2444	1,40364188	1,85432473
	402	1309	2656	2766	2,02902979	2,11306341							
	403	1383	3160	1730	2,28488793	1,25090383							
	404	1278	1836	1224	1,43661972	0,95774648							
	<b>MW</b>	<b>1863</b>	<b>4111</b>	<b>3665</b>	<b>2,18000508</b>	<b>1,80693431</b>		<b>MW</b>	<b>1229</b>	<b>2393</b>	<b>3165</b>	<b>1,90728407</b>	<b>2,42461441</b>
	<b>±</b>	<b>839</b>	<b>2016</b>	<b>2790</b>	<b>0,56204583</b>	<b>0,95409279</b>		<b>±</b>	<b>317</b>	<b>1017</b>	<b>1986</b>	<b>0,435417217</b>	<b>1,19242584</b>

**Vergleich der Penetrationsraten (10 min.):**

<b>Bei Pankreatitis:</b>	<b>Pankreas/Muskel</b>	<b>p=0,0016</b>
<b>Kontrolle:</b>	<b>Pankreas/Muskel</b>	<b>p=0,5292</b>
<b>Ins Pankreas:</b>	<b>Pankreatitis/Kontrolle</b>	<b>p=0,0942</b>
<b>In Muskelgewebe:</b>	<b>Pankreatitis/Kontrolle</b>	<b>p=0,7149</b>

**Vergleich der Penetrationsraten (30 min.):**

<b>Bei Pankreatitis:</b>	<b>Pankreas/Muskel</b>	<b>p=0,3307</b>
<b>Kontrolle:</b>	<b>Pankreas/Muskel</b>	<b>p=0,3549</b>
<b>Ins Pankreas:</b>	<b>Pankreatitis/Kontrolle</b>	<b>p=0,3108</b>
<b>In Muskelgewebe:</b>	<b>Pankreatitis/Kontrolle</b>	<b>p=0,3154</b>

## Moxifloxacin Fortsetzung

	Probe	Serum in ng/ml	Pankreas in ng/ml	Muskel in ng/ml	P/S	M/S	K	Probe	Serum in ng/ml	Pankreas in ng/ml	Muskel in ng/ml	P/S	M/S
<b>60 min</b>	201	1029	4386	867	4,26375656	0,84289325		208	631	1741	1038	2,759429477	1,64548336
	203	1165	2731	1232	2,34434813	1,05716248		209	833	2026	825	2,430988958	0,989798368
	205	634	1396	814	2,20261954	1,28467729		210	1316	2884	1111	2,190671528	0,84366454
	206	617	1624	982	2,63379825	1,59179371		211	1325	2261	1188	1,705908988	0,89653611
	207	1327	2895	1291	2,18185244	0,97256764		424	1277	1207	745	0,945184025	0,58339859
	422	1357	2098	1525	1,54605748	1,12380251		425	509	1062	431	2,086444008	0,84675835
								426	830	1494	1332	1,8	1,604819277
	<b>MW</b>	<b>1021</b>	<b>2522</b>	<b>1118</b>	<b>2,52873873</b>	<b>1,14548281</b>		<b>MW</b>	<b>960</b>	<b>1811</b>	<b>953</b>	<b>1,988375284</b>	<b>1,058636942</b>
	<b>±</b>	<b>329</b>	<b>1087</b>	<b>277</b>	<b>0,92170175</b>	<b>0,26393148</b>		<b>±</b>	<b>343</b>	<b>636</b>	<b>306</b>	<b>0,583736975</b>	<b>0,406340672</b>
<b>240min</b>	212	106		538		5,06691800		219	974	2248	1330	2,306958128	1,365045156
	213	636	2278	1074	3,58169524	1,68957383		220	620	1456	849	2,347629797	1,368590777
	214	483	2220	896	4,59428690	1,85510246		221	659	1724	904	2,616120219	1,371432908
	215	445	1097	875	2,46440602	1,96586571		410	247	842	133	3,408906883	0,538461538
	216	106	1668	544	15,7210179	5,12912347		411	274	957	290	3,49270073	1,058394161
	217	335	1347	676	4,01460942	2,01520573		412	248	927	327	3,737903226	1,318548387
	218	341	1419	648	4,15792558	1,89745092		413	116	875	41	7,543103448	0,353448276
	<b>MW</b>	<b>350</b>	<b>1671</b>	<b>750</b>	<b>5,75565684</b>	<b>2,80274859</b>		<b>MW</b>	<b>448</b>	<b>1290</b>	<b>553</b>	<b>3,636188919</b>	<b>1,053417315</b>
	<b>±</b>	<b>195</b>	<b>483</b>	<b>202</b>	<b>4,93557765</b>	<b>1,57140251</b>		<b>±</b>	<b>309</b>	<b>540</b>	<b>478</b>	<b>1,817248478</b>	<b>0,400541687</b>

## Vergleich der Penetrationsraten (60 min.):

Bei Pankreatitis:	Pankreas/Muskel	p=0,0130
Kontrolle:	Pankreas/Muskel	p=0,0056
Ins Pankreas:	Pankreatitis/Kontrolle	p=0,2496
In Muskelgewebe:	Pankreatitis/Kontrolle	p=0,6530

## Vergleich der Penetrationsraten (240 min.):

Bei Pankreatitis:	Pankreas/Muskel	p=0,2105
Kontrolle:	Pankreas/Muskel	p=0,0088
Ins Pankreas:	Pankreatitis/Kontrolle	p=0,3569
In Muskelgewebe:	Pankreatitis/Kontrolle	p=0,0254

