

Urologische Klinik des Klinikums St. Elisabeth Straubing
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität
München
(Chefarzt: apl. Prof. Dr. K. G. Naber)

**Offene, vergleichende, randomisierte, monozentrische
Untersuchung bei 12 gesunden Probanden nach Einnahme von
Ciprofloxacin, Enoxacin und Norfloxacin im dreifachen
Kreuzversuch mit Konzentrationsbestimmungen in Plasma und Urin
und mit Bestimmung der bakteriziden Aktivität im Urin**

Michaela Well

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. K. G. Naber

2. Univ.- Prof. Dr. D. Busch

Die Dissertation wurde am 18.09.2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.11.2006 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1.	Einführung	5
1.2.	Ziel der Studie	6
1.3.	Prüfmedikation	6
1.3.1.	Ciprofloxacin	6
1.3.1.1.	Chemie	6
1.3.1.2.	Galenik und Pharmakokinetik	7
1.3.1.3.	Mikrobiologie	8
1.3.1.4.	Anwendungsgebiete	8
1.3.1.5.	Neben- und Wechselwirkungen	8
1.3.1.6.	Kontraindikationen	9
1.3.2.	Enoxacin	9
1.3.2.1.	Chemie	9
1.3.2.2.	Galenik und Pharmakokinetik	9
1.3.2.3.	Mikrobiologie	10
1.3.2.4.	Anwendungsgebiete	10
1.3.2.5.	Neben- und Wechselwirkungen	10
1.3.2.6.	Kontraindikationen	11
1.3.3.	Norfloxacin	11
1.3.3.1.	Chemie	11
1.3.3.2.	Galenik und Pharmakokinetik	11
1.3.3.3.	Mikrobiologie	12
1.3.3.4.	Anwendungsgebiete	12
1.3.3.5.	Neben- und Wechselwirkungen	12
1.3.3.6.	Kontraindikationen	12
2.	Material und Methoden	13
2.1.	Prüfplan, Probanden, Prüfpräparate	13
2.1.1.	Allgemeine Studienvoraussetzungen	13
2.1.2.	Klinische Untersuchung der Probanden	13
2.1.3.	Demographie der Probanden	13
2.1.4.	Prüfpräparate	14
2.1.5.	Versuchsablauf	14
2.1.6.	Probengewinnung und –aufbewahrung	15
2.2.	Konzentrationsbestimmungen	16
2.2.1.	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)	16
2.2.1.1.	Vorbereitung der Proben	16
2.2.1.2.	Messbedingungen	16
2.2.1.2.1.	Ciprofloxacin	16
2.2.1.2.2.	Enoxacin	16
2.2.1.2.3.	Norfloxacin	17
2.2.1.3.	Kalibrierreihe und Qualitätskontrolle	17
2.3.	Pharmakokinetische Parameter	18
2.4.	Mikrobiologische Untersuchungsmethoden	18
2.4.1.	Teststämme	18
2.4.2.	Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) und minimale bakterizide Konzentrationen (MBK)	18
2.4.3.	Urinbakterizide Titer (UBT)	19
2.4.4.	Minimale urinbakterizide Konzentrationen (MUB)	20
2.5.	Statistische Analyse	20

2.4.1.	Statistische Berechnungen	20
2.4.2.	Pharmakokinetische Parameter	21
2.4.3.	Urinbakterizide Titer (UBT)	21
3.	Ergebnisse	22
3.1.	Verträglichkeit	22
3.1.1.	Nebenwirkungen und Begleitmedikation	22
3.1.2.	Laborparameter	22
3.2.	Plasmakonzentrationen der Fluorchinolone	25
3.3.	Urin-Volumina und Urin-pH	27
3.4.	Urinkonzentrationen (tabellarisch) der Fluorchinolone	30
3.4.1.	Urinkonzentrationen (grafisch) der Fluorchinolone	32
3.5.	Urinausscheidung der Fluorchinolone	33
3.5.1.	Kumulative Urinausscheidung von Ciprofloxacin	33
3.5.2.	Kumulative Urinausscheidung von Enoxacin	34
3.5.3.	Kumulative Urinausscheidung von Norfloxacin	35
3.6.	Pharmakokinetische Parameter	37
3.7.	Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) und minimale bakterizide Konzentrationen (MBK) der Teststämme	39
3.8.	Urinbakterizide Titer (UBT)	40
3.8.1.	Tabellarische Darstellung der UBT für	40
3.8.1.1.	Escherichia coli ATCC 25922	40
3.8.1.2.	Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)	42
3.8.1.3.	Proteus mirabilis (Nr. 414)	44
3.8.1.4.	Escherichia coli (Nr. 177)	46
3.8.1.5.	Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)	48
3.8.1.6.	Enterococcus faecalis (Nr.4)	50
3.8.2.	Grafische Darstellung der medianen UBT für	52
3.8.2.1.	Escherichia coli ATCC 25922	52
3.8.2.2.	Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)	53
3.8.2.3.	Proteus mirabilis (Nr. 414)	54
3.8.2.4.	Escherichia coli (Nr. 177)	55
3.8.2.5.	Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)	56
3.8.2.6.	Enterococcus faecalis (Nr.4)	57
3.8.3.	Fläche unter den urinbakteriziden Titern versus Zeit (AUBT) für	58
3.8.3.1.	Escherichia coli ATCC 25922	58
3.8.3.2.	Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)	58
3.8.3.3.	Proteus mirabilis (Nr. 414)	59
3.8.3.4.	Escherichia coli (Nr. 177)	59
3.8.3.5.	Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)	60
3.8.3.6.	Enterococcus faecalis (Nr.4)	60
3.8.3.7.	alle Teststämme insgesamt	61
3.9.	Minimal urinbakterizide Konzentrationen (MUBK) von	61
3.9.1.	Ciprofloxacin für	62
3.9.1.1.	Escherichia coli ATCC 25922	62
3.9.1.2.	Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)	62
3.9.1.3.	Proteus mirabilis (Nr. 414)	63
3.9.1.4.	Escherichia coli (Nr. 177)	64
3.9.1.5.	Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)	64
3.9.1.6.	Enterococcus faecalis (Nr.4)	65
3.9.2.	Enoxacin für	66
3.9.2.1.	Escherichia coli ATCC 25922	66

3.9.2.2.	Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)	66
3.9.2.3.	Proteus mirabilis (Nr. 414)	67
3.9.2.4.	Escherichia coli (Nr. 177)	67
3.9.2.5.	Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)	68
3.9.2.6.	Enterococcus faecalis (Nr.4)	69
3.9.3.	Norfloxacin für	69
3.9.3.1.	Escherichia coli ATCC 25922	69
3.9.3.2.	Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)	70
3.9.3.3.	Proteus mirabilis (Nr. 414)	71
3.9.3.4.	Escherichia coli (Nr. 177)	71
3.9.3.5.	Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)	72
3.9.3.6.	Enterococcus faecalis (Nr.4)	73
3.9.4.	Mediane MUBK der Fluorchinolone für die Testorganismen	73
3.9.4.1.	Ciprofloxacin	73
3.9.4.2.	Enoxacin	74
3.9.4.3.	Norfloxacin	74
4.	Diskussion	76
4.1.	Studiendesign	76
4.2.	Mögliche methodische Fehler	77
4.3.	Vergleichbarkeit der Ergebnisse der drei Studienphasen	78
4.4.	Pharmakokinetik	78
4.4.1.	Konzentrationsbestimmungsmethode	79
4.4.2.	Plasmakonzentration	79
4.4.3.	Urinkonzentration	79
4.4.4.	Urinausscheidung	80
4.4.5.	Limitierung pharmakokinetischer Untersuchung bei Probanden	80
4.5.	Mikrobiologische Untersuchung	80
4.5.1.	Untersuchte Erreger	80
4.5.2.	Urinbakterizide Titer (UBT)	81
4.5.2.1.	Biologische Schwankungsbreite der UBT	81
4.5.2.2.	Escherichia coli ATCC 25922	81
4.5.2.3.	Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)	81
4.5.2.4.	Proteus mirabilis (Nr. 414)	82
4.5.2.5.	Escherichia coli (Nr. 177)	82
4.5.2.6.	Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)	82
4.5.2.7.	Enterococcus faecalis (Nr.4)	82
4.5.2.8.	Zusammenfassende Wertung der Urinbakterizidie	83
4.5.3.	Minimale urinbakterizide Konzentration (MUBK)	83
4.6.	Schlussfolgerung und Ausblick	85
5.	Zusammenfassung	86
5.1	Material und Methoden	86
5.2	Ergebnisse	86
5.3	Schlussfolgerung	87
6.	Literatur	87

1. Einleitung

1.1. Einführung

Eine der häufigsten Infektionen sind Harnwegsinfektionen. Vor allem bei jungen Frauen ist diese Erkrankung eine der häufigsten Gründe eines Arztbesuchs. Eine möglichst wirksame und damit auch kurzzeitige Therapie verbunden mit geringen oder gar keinen Nebenwirkungen ist dabei wünschenswert. Die Substanzklasse der Fluorchinolone erfüllt in sehr hohem Maße diese Anforderungen, da sie durch ihre rasche und lang anhaltende Anreicherung im Urin eine kurze Therapie bis zur vollständigen Heilung ermöglichen. Gleichzeitig erfüllen sie damit auch die in der heutigen Zeit wichtige Überlegung der Kosten- Nutzen- Relation.

Weiterentwicklungen der Fluorchinolone schaffen ein noch größeres Wirkungsspektrum, sodass auch in Zukunft Fluorchinolone ihren Platz in der „Landschaft der Antibiotika“ behalten werden.

Ihre bakterizide Wirkung erreichen die Chinolone über eine Hemmung der bakteriellen DNS-Gyrase. Diese ist eine Topoisomerase vom Typ II, welche für die Verdrillung (Supercoiling) der DNS in der Ruhephase erforderlich ist. Diese Überspiralisierung ist nötig, um das Chromosom in eine kompakte Form zu bringen, welche in die Zelle passt. Die DNS-Gyrase ist ein Tetramer, das aus zwei unterschiedlichen Untereinheiten (jeweils zweimal A und B) besteht. Angriffspunkt der Gyrasehemmer, wie die Chinolone auch manchmal bezeichnet werden, ist die Untereinheit A. Sie blockieren dort das Wiederverschließen der DNS-Stränge. Dadurch kommt es zu einem Zusammenbruch des bakteriellen Stoffwechsels, die Bakterien sterben ab. Aufgrund einer anderen Chromosomenstruktur zeigen die Chinolone beim Menschen keine Wirkung [Höffler, 1994, S. 485; Mutschler, 1991, S. 600].

Chinolone teilt man in zwei große Gruppen ein:

1. die älteren Chinolone mit der Ausgangssubstanz Nalidixinsäure, welche erstmals 1962 vollsynthetisch hergestellt wurde. Diese Substanzen konnten lediglich als schwach wirksame Therapeutika für Infektionen der Harnwegshohlräume verwendet werden.
2. Bei den neueren Chinolonen wurde ein Fluoratom eingefügt (Fluorchinolone). Dadurch wurde die Gewebepenetration, das Wirkungsspektrum und die antibakterielle Aktivität verbessert. Erst jetzt war ein breiterer therapeutischer Einsatz möglich.

In Deutschland wurde 1984 als erstes Fluorchinolon Norfloxacin (Barazan[®]) eingeführt. Das 1987 in Deutschland auf den Markt gebrachte Ciprofloxacin (Ciprobay[®]) gilt noch heute als Leitsubstanz. Da einerseits auch gegen diese relativ modernen Antibiotika bereits Resistenzen auftraten [Shah, 2002, S. 258] und andererseits deren pharmakokineische Eigenschaften zu verbessern als auch deren bakterielles Wirkungsspektrum zu erweitern waren, ist die Entwicklung neuer Wirkstoffe unverzichtbar [Finch, 1998, S. 125].

Von den in dieser Studie getesteten Fluorchinolonen, Ciprofloxacin, Enoxacin und Norfloxacin, fällt Norfloxacin nach der Einteilung entsprechend der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), in der nach antibakteriellem Spektrum, Pharmakokinetik und klinischer Indikation differenziert wird [Naber, 1998, S. 67; Vogel, 2005, S. 130], in die erste Gruppe. Seine Indikation beschränkt sich im Wesentlichen auf Harnwegsinfektionen. Enoxacin und Ciprofloxacin werden der zweiten Gruppe zugeordnet, da sie auch systemisch mit breiterer Indikation eingesetzt werden können. Fluorchinolone der 3. und 4. Gruppe zeichnen sich durch

ein noch breiteres Wirkungsspektrum, vor allem gegenüber gram-positiven Bakterien (z.B. Pneumokokken) und im Fall der 4. Gruppe zusätzlich gegen Anaerobier aus. Die in dieser Studie getesteten Fluorchinolone werden nach dieser Einteilung somit den Gruppen 1 und 2 zugeordnet.

Einteilung der Fluorchinolone, modifiziert nach PEG [Naber, 1998, S. 67; Vogel, 2005, S. 130]

Gruppe	Indikation	Chinolon	
1.	Orale Fluorchinolone mit im Wesentlichen auf Harnwegsinfektionen eingeschränkter Indikation	Norfloxacine Pefloxacin	
2.	Systemisch anwendbare Fluorchinolone mit breiter Indikation	Ciprofloxacine Enoxacin Fleroxacin Ofloxacin	
3.	Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger	Levofloxacin Sparfloxacine* (Grepafloxacin)	* =eingeschränkte Indikation
4.	Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger sowie gegen Anaerobier	Gatifloxacin° Moxifloxacin (Trovafoxacin) (Clinafoxacin)	°=in Europa nicht mehr im Handel () =vom Markt genommen bzw. Entwicklung eingestellt

1.2. Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Studie war der im Kreuzversuch direkte Vergleich dreier Fluorchinolone, für die die Behandlung von Harnwegsinfektionen eine wesentliche Indikation darstellt, wobei pharmakokinetische (PK), insbesondere die Urinausscheidung, mit pharmakodynamischen (PD) Eigenschaften (urinbakterizide Aktivität) verknüpft wurden. Diese Anordnung simuliert am besten die klinische Situation, da hierbei sowohl die biologische Schwankungsbreite der Urinkinetik als auch die am Infektionsort (Harnwegsinfektionen) zu erwartende urinbakterizide Aktivität der mit dem Urin ausgeschiedenen Antibiotika gegenüber den häufig vorkommenden Erregern von Harnwegsinfektionen Berücksichtigung finden. Die Studie wurde an männlichen und weiblichen Probanden durchgeführt, wobei auf zwei frühere Studien [Hofbauer, 1997, S. 121-126; Naber, 1998, S. 1659-1665], die in der gleichen Institution durchgeführt wurden, verwiesen werden kann. Entsprechend dem Studiendesign handelt es sich somit um eine Phase I – Studie.

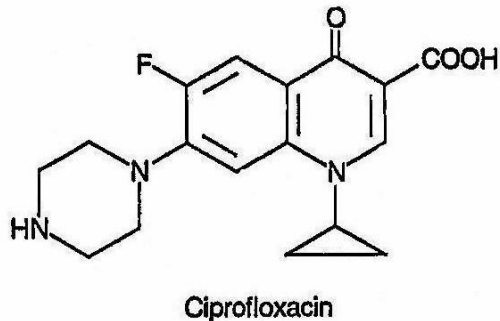
1.3. Prüfmedikation

1.3.1. Ciprofloxacine

1.3.1.1. Chemie

Ciprofloxacine ist eine gelbliche, wasser- und alkoholunlösliche kristalline Substanz. Der chemische Name lautet 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-

piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure mit der molekularen Summenformel C₁₇H₁₈N₃O₃F und der folgenden Strukturformel.



1.3.1.2. Galenik und Pharmakokinetik

Ciprofloxacin wird in Form von Filmtabletten, als Saft oder als Infusionslösung hergestellt. Seine orale Bioverfügbarkeit liegt bei $85 \pm 37\%$ der verabreichten Dosis [Bergan, 1986, S. 114].

Die Serumkonzentrationen erreichen nach 1-2 Std. ihr Maximum, wobei diese Zeit mit der Dosis zunimmt [Bergan, 1986, S. 114; Boelert, 1985, S. 91]. Bezüglich der Dosierung bei Harnwegsinfektionen konnte gezeigt werden, dass die einmalige Einnahme von 500 mg/24 Std. der Applikation von 250 mg alle 12 Std. überlegen ist. Vor allem bei älteren Patienten erbrachte die tägliche Einmaldosis eine konstantere Höhe der Wirkspiegel im Urin [Sanchez Navarro, 2002, S. 69]. Es scheint kein signifikanter Unterschied zwischen der oralen Gabe von 500 mg und der intravenösen Applikation von 400 mg Ciprofloxacin zu bestehen. Die Gabe einmal täglich bei hochsensiblen Keimen sowie die Gabe alle 12 Std. bei problematischeren Keimen führten bei Harnwegsinfektionen jeweils zu vergleichbar guten Ergebnissen [Naber, 1999, S. 785].

Ciprofloxacin erreicht in den meisten Geweben ausreichend hohe antibakterielle Konzentrationen. Nach intravenöser versus oraler Applikation äquivalenter Dosen besteht kein Unterschied bezüglich der Wirkung im Zielgewebe [Brunner, 2002, S. 3729]. Die Eiweißbindung ist mit 20 % relativ niedrig [Zlotos, 1998, S. 853]. Ca. 10% nach intravenöser bzw. ca. 20% nach oraler Gabe werden metabolisiert. Dabei entstehen folgende Metabolite: Oxociprofloxacin, Sulfociprofloxacin, Desethylciprofloxacin und Formylciprofloxacin [Beermann, 1986, S. 145]. Der Hauptanteil, nämlich 80%-90%, wird unverändert renal über glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion und über die Faeces ausgeschieden. Der gesamte mit ¹⁴C markierte Anteil (metabolisiert und unverändert), der über die Faeces ausgeschieden wird, beträgt nach oraler Gabe 39% und nach intravenöser Gabe 14% [Beermann, 1986, S. 145]. Bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen, z.B. mit Leberzirrhose, ändert sich die Plasmaclearance nur geringfügig, so dass keine Dosisanpassung erforderlich ist [Lettieri, 1987, Abstrakt # 1268; Drusano, 1987, Abstrakt # 1269]. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz dagegen können höhere maximale Konzentrationen und längere Serumhalbwertszeiten gemessen werden [Boelaert, 1985, S. 92]. Es empfiehlt sich

daher in diesen Fällen nach der ersten Normaldosis eine reduzierte weitere Dosisanpassung. Eine toxische Akkumulation ist jedoch nicht zu erwarten, da bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Menge des über den gastrointestinalen Weg ausgeschiedenen Anteils entsprechend zunimmt.

1.3.1.3. Mikrobiologie

Es besteht eine besonders hohe Aktivität gegenüber gramnegativen aeroben Bakterien. Ciprofloxacin ist das Antibiotikum der Wahl bei Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* [Naber, 2001, S. 332]. Es ist deutlich aktiver gegen Enterobacteriaceae als Aminoglykoside, Tetracycline und Trimethoprim. Es ist auch sehr wirksam gegen *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp., *Escherichia coli*, Legionellen, Salmonellen und Shigellen. Im grampositiven Bereich hat sich Ciprofloxacin als schwach erwiesen, seine Effektivität liegt hier unter der von Penicillin. Dennoch ist es auch gegen die meisten Stämme von Staphylokokken und Streptokokken wirksam [Bauernfeind, 1997, S. 639]. Weiterhin konnte eine sehr gute Aktivität gegen Rickettsien, *Mycobacterium* spp. und *Clostridium perfringens* nachgewiesen werden. Die Wirkung gegen Anaerobier ist nur gering. Natürliche Resistenzen zeigten sich bei *Clostridium difficile* und anderen Clostridien sowie bei den meisten Stämmen von *Bacillus fragilis* [Hahn, 1999, S. 860].

In letzter Zeit ist allerdings eine zunehmende Resistenzentwicklung wichtiger Infektionserreger auch gegenüber Ciprofloxacin zu beobachten, z.B. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* [Wagenlehner 2001, S. 143; Wagenlehner, 2003, S. 14]. Außerdem sind die meisten Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) auch resistent gegenüber Ciprofloxacin [Schwarzkopf, 2005, S. 25].

1.3.1.4. Anwendungsgebiete

Ciprofloxacin wird vor allem zur Behandlung urogenitaler Infektionen eingesetzt [Naber, 1996, S. 135]. Außerdem findet es auch Verwendung zur Behandlung gastrointestinaler Infektionen [Farker, 2001, S. 383]. Fluorchinolone gelten dabei nach Trimethoprim als Mittel der Wahl [Naber, 2000, S. 335]. In einer Untersuchung komplizierter Harnwegsinfektionen und deren Behandlung mit 250 mg Ciprofloxacin zwei mal täglich war die Behandlung in über 90% der Fälle erfolgreich [Raz, 2000, S. 328]. Weitere Einsatzgebiete sind Infektionen des Respirationstrakts, der Haut und Hautanhangsgebilde und bei Osteomyelitiden, falls es sich nicht um grampositive Erreger handelt [Hahn, 1999, S. 860].

1.3.1.5. Neben- und Wechselwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen können sein: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schwindel, Phototoxizität, selten allergische Hautreaktionen. Insgesamt kam es jedoch nur selten zu Reaktionen, die den Abbruch der Behandlung erforderten [Bayer, 1991, S. 1; Bayer 2003, S. 3; Stahlmann, 1998, S. 109].

In seltenen Fällen kam es zu QT-Verlängerungen und ventrikulären Tachykardien, jedoch erst bei Einnahme deutlich höherer Dosen [Kang, 2001, S. 122]. Auch über Tendinitiden bis hin zur Sehnenruptur wurde berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Glucocorticoiden.

Verzögerte gastrointestinale Absorption findet sich zusammen mit Nahrungsaufnahme. Ein anderweitiger "food effect" konnte allerdings nicht

festgestellt werden [Ledergerber, 1985, S. 351; Shah, 1999, S. 54]. Es besteht eine Beeinflussung der Absorption nach der Einnahme von Antacida, die Magnesium oder Aluminium enthielten. Desweiteren gibt es Wechselwirkungen mit Koffein, Eisensulfat und Zinkpräparaten [Wilson, 1997, S. 193]. Nachteilige Wirkung zeigte sich bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin oder Chloramphenicol [Gradelski 2001, S. 105; Gradelski 2002, S. 187].

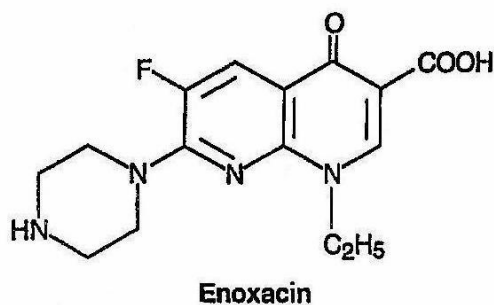
1.3.1.6. Kontraindikationen

Ciprofloxacin ist streng kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit. Es soll nicht angewendet werden bei Epileptikern und bei anderen Störungen des zentralen Nervensystems sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit. Aufgrund einer Gefährdung des normalen Knorpel- und Knochenwachstums ist Ciprofloxacin für Kinder und Jugendliche in der Wachstumsphase (<18 Jahre) kontraindiziert [Stahlmann, 1998, S. 109].

1.3.2. Enoxacin

1.3.2.1. Chemie

Enoxacin, ein sogenanntes 6-fluoronaphthyridinon, unterscheidet sich von Norfloxacin durch seine, wie auch bei Nalidixinsäure vorhandene 1,8 Naphthyridin-Struktur, die anstatt ein „C-H“ ein zusätzliches „N“ in Position 8 enthält. Seine Grundstruktur bezeichnet man daher genau genommen nicht als Chinolon, sondern als Naphtyridon [Appelbaum, 2000, S. 6].



1.3.2.2. Galenik und Pharmakokinetik

Enoxacin ist in Form von Filmtabletten oral erhältlich. Dabei liegt die Bioverfügbarkeit, welche dosisabhängig ist, zwischen 87% nach einer Einzelgabe von 200 mg und 91% nach einer Einzelgabe von 800 mg. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Pharmakokinetik nur unwesentlich [Patel, 1996, S. 144].

Die Serumkonzentrationen erreichen nach 0,9-1,4 Std. ihr Maximum und liegen nach einer Dosis von 400 mg zwischen 2,0 und 4,4 mg/l [Patel, 1996, S. 144].

Nach einmaliger Gabe von 400 mg beträgt die Fläche unter der Plasmakonzentrations- Zeit- Kurve (AUC_{0-12h}) zwischen 14,3 und 17,6 mg/l x h. Nach dem Einstellen eines Steady-state (zweimal täglich 400 mg über 14 Tage) ist der entsprechende Wert 25,8 mg/l x h [Patel, 1996, S. 144].

Die Proteinbindung reicht von 18 bis 67% [Patel,1996, S. 144].Es verteilt sich ausreichend in Körperflüssigkeit und Sekreten mit einem virtuellen Verteilungsvolumen von >2l/kg [Patel,1996, S. 145; Sörgel, 1989, S.17].

In 15-40% wird Enoxacin in der Leber metabolisiert. Sein 3-oxopiperazinyl-Metabolit ist 10-20 mal weniger wirksam als die Muttersubstanz [Patel,1996, S. 145].

Die grösste Menge des Chinolons wird unverändert im Urin ausgeschieden. Nach einer Einzelgabe von 400 mg wurden von gesunden Probanden 44-56% der verabreichten Dosis unverändert innerhalb von 48 Std. mit dem Urin ausgeschieden und davon etwa 60% innerhalb der ersten 8 Std. [Patel,1996, S. 146].

Bezüglich der verminderten Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine verminderte Kreatinin-Clearance (6,7- 66,7 ml/min) zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer verminderten Ausscheidung im Urin führt [Patel,1996, S. 146]. Es ist zu folgern, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion zu einer Akkumulation von Enoxacin führt und daher bei diesen Patienten entsprechend niedriger zu dosieren ist [Patel,1996, S. 146]. Bei Leberschädigung konnte keine signifikante Veränderung der Plasmakonzentration und anderer pharmakokinetischer Parameter nach Verabreichung einer Einzeldosis festgestellt werden. Jedoch wäre eine Dosisanpassung auch für Patienten mit ausgeprägter Leberschädigung erforderlich [Patel,1996, S. 146; Novelli, 1989, S. 548].

1.3.2.3. Mikrobiologie

Das antimikrobielle Spektrum von Enoxacin entspricht weitgehend dem von Norfloxacin. Auch dieses Chemotherapeutikum ist gut wirksam gegenüber den meisten gramnegativen aeroben Erregern. Es zeigt gute in-vitro-Aktivität gegen *Neisseria gonorrhoe*. Wenig Aktivität besteht gegenüber *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* und die meisten grampositiven Bakterien [Patel, 1996, S. 138].

1.3.2.4. Anwendungsgebiete

In Deutschland ist Enoxacin für Infektionen der Niere, der Harnwege sowie der Prostata zugelassen. Desweiteren zur Behandlung der Gonorrhoe, Infektionen der Atemwege einschließlich des Hals-, Nasen- und Ohrenbereichs, Infektionen der Haut und Hautanhangsgebilde.

1.3.2.5. Neben- und Wechselwirkungen

Die Verträglichkeit von Enoxacin ist wie bei Norfloxacin und Ciprofloxacin gut. Auch Art und Schwere auftretender Nebenwirkungen sind mit Norfloxacin und Ciprofloxacin vergleichbar.

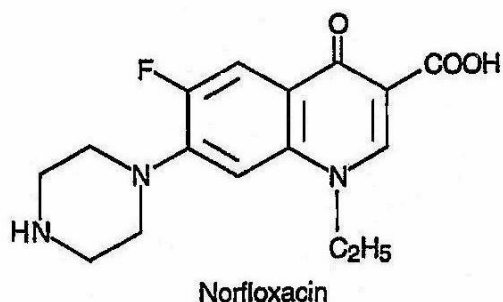
Unter Einnahme von Enoxacin kommt es zu einem Anstieg des Theophilinspiegels mit den entsprechenden Nebenwirkungen. Deshalb sollte bei einer Theophilintherapie der Theophilinspiegel überwacht werden, falls beide Therapieformen gleichzeitig notwendig sind. Ansonsten finden sich die gleichen Wechselwirkungen wie bei Ciprofloxacin.

1.3.2.6. Kontraindikationen

Es gelten die selben Kontraindikationen, wie für Norfloxacin und Ciprofloxacin. Enoxacin sollte ebenfalls, wie Norfloxacin, nicht bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden.

1.3.3. Norfloxacin

1.3.3.1. Chemie



Norfloxacin geht aus dem Abbauprodukt des in der selben Gruppe befindlichen Pefloxacin hervor. Es unterscheidet sich von Pefloxacin durch eine fehlende Methylgruppe an Position 4 des Piperazinringes. Das Molekulargewicht der weißen, geruchlosen und bitter schmeckenden Substanz beträgt 319,34. Ihre chemische Struktur ist 1-Ethyl-6-Fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7(1-piperazinyl)-Chinolin-3-Carbonsäure.

1.3.3.2. Galenik und Pharmakokinetik

Norfloxacin wird in Form von Filmtabletten hergestellt. Ihre Bioverfügbarkeit liegt zwischen 35 und 40% der verabreichten Dosis. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert und vermindert die Resorption [Sörgel et al., 1989, S. S15; Lode 1990, S. 45].

Die Serumkonzentrationen erreichen nach 1-2 Std. ihr Maximum und liegen nach einer Dosis von 400 mg zwischen 1,45 mg/l und 1,58 mg/l [Adhami et al., 1984, S. 88; Swanson et al., 1983, S. 286].

Nach einmaliger Gabe von 400 mg beträgt die Halbwertszeit zwischen 3,3 und 7,3 Std., die Fläche unter der Plasmakonzentrations- Zeit- Kurve (AUC_{0-12h}) liegt zwischen 4 und 6 mg/l x h. Nach dem Einstellen eines Steady-state (zweimal täglich 200 mg über 7 Tage) sind die entsprechenden Werte 4,2 ±0,6 h bzw. 3,2±0,4 mg/l x h [Edlund et al., 1987, S. 118; Lode 1990, S. 45].

Norfloxacin erreicht in den meisten Geweben ausreichend hohe antibakterielle Konzentrationen. Die Eiweißbindung ist mit 14 % relativ niedrig. In geringem Ausmaß wird Norfloxacin in der Leber metabolisiert, wobei die fünf beim Menschen entstehenden Substanzen eine geringe Rolle spielen. Lediglich der antimikrobiell wirksame Oxo-metabolit erreicht im Urin Werte zwischen 5 und 10 % der Muttersubstanz [Ozaki et al., 1981, S. 132; Borner et al., 1986, S. S57]. Über Stuhl und Urin werden jeweils etwa 30% der verabreichten Dosis an Norfloxacin ausgeschieden. In der Niere wird Norfloxacin dabei tubulär sezerniert, die renale Clearance beträgt etwa 300 ml/min [Cofsky et al., 1984, S. 110; Shimada et al., 1983, S. 6].

1.3.3.3. Mikrobiologie

Norfloxacin verfügt über eine gute antibakterielle Aktivität gegenüber den meisten gramnegativen aeroben Erregern. Während die Mehrzahl der grampositiven Stämme als empfindlich oder mäßig empfindlich angegeben wurden [Auckenthaler et al., 1986, S. 31-32; Naber und Wittenberger, 1987, S. 1804], besteht heute eine zunehmende Resistenzentwicklung [Naber et al., 1993, S. 110; Cruciani et al., 1994, S. 415]. Die antimikrobielle Aktivität gegenüber Anaerobiern, Chlamydien und Ureaplasmen ist gering [Peeling und Ronald, 1993, S. 303 und S. 311]. Kreuzresistenzen bestehen in der Regel gegen andere Fluorchinolone.

1.3.3.4. Anwendungsgebiete

In Deutschland ist Norfloxacin für Infektionen des Nierengewebes und der ableitenden Harnwege zugelassen.

1.3.3.5. Neben- und Wechselwirkungen

Im allgemeinen wird Norfloxacin gut vertragen. Die häufigsten unerwünschten Reaktionen sind gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, Durchfall). Auch Beschwerden des zentralen Nervensystems wurden beschrieben (Schläfrigkeit, Schwindel, Sehstörungen, Verwirrtheit, Parästhesien). Aufgrund photosensibilisierender Eigenschaften muß auf gleichzeitige Sonnenlichtexposition verzichtet werden. Auch von allergischen Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie wurde berichtet. Nach längerer Einnahme traten in seltenen Fällen Zytopenien, erhöhte Leberenzyme und Arthralgien auf.

Norfloxacin führt zur Hemmung des Theophyllin-Metabolismus und dadurch zur Erhöhung der Plasmakonzentration mit Gefahr Theophyllin-bedingter Nebenwirkungen. Antacida, die Magnesium- oder Aluminiumhydroxid enthalten, hemmen die Resorption und sollten deshalb in einem zeitlichen Abstand von mindestens zwei bis drei Stunden eingenommen werden. Desweiteren kommt es zur verminderten renalen Clearance nach gleichzeitiger Einnahme von Probenecid.

1.3.3.6. Kontraindikationen

Neben bekannter Überempfindlichkeit gegen Chinolone gelten Gegenanzeigen gegenüber Schwangeren und Stillenden sowie Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsperiode, da bei Tierversuchen Gelenkknorpelschädigungen aufgetreten sind. Hinweise auf Teratogenität gibt es nicht. Norfloxacin sollte nicht bei ZNS-erkrankungen (Anfallsleiden, Multiple Sklerose) angewendet werden. Keine Verabreichung bei stark eingeschränkter Nierenfunktion.

2. Material und Methoden

2.1. Prüfplan, Probanden und Prüfpräparate

2.1.1. Allgemeine Studienvoraussetzungen

Die Studie wurde nach einem Gutachten der Ethikkommission Freiburg und der Bayerischen Landesärztekammer in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Es handelte sich um eine offene, randomisierte, klinische Studie im Kreuzversuch (Cross-over). Vor Beginn der Prüfung wurden Prüfplan, Einverständniserklärung und alle erforderlichen Dokumente der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer vorgelegt und von dieser genehmigt. Die Studie wurde beim Regierungspräsidenten von Niederbayern und beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angemeldet. Für die Probanden wurde eine entsprechende Versicherung abgeschlossen.

Die Untersuchungen fanden an 12 freiwilligen, gesunden Probanden (6 Frauen, 6 Männer) statt. Nach ausführlicher mündlicher Aufklärung des gesamten Studienablaufes erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung.

2.1.2. Klinische Untersuchung der Probanden

Anschließend wurden alle Probanden körperlich untersucht sowie bezüglich ihrer Anamnese genau befragt. Erst nach Vorliegen sämtlicher im Normbereich liegender Laborparameter (**Blut:** Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten-, Leukozyten-, Thrombozytenzahl, MCV, MCH, MCHC, Kreatinin, Harnsäure, gamma-GT, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin, Blutzucker, Anti-HBc, Anti-HCV, HIV-AK. **Urin:** Eiweiß, Blut, Leukozyten, Glukose, pH- Wert) wurden sie als gesund und zur Teilnahme an der Studie als geeignet bezeichnet. Allergien, vor allem gegen die verwendeten Chemotherapeutika, lagen nicht vor.

Eine Harnwegsinfektion wurde durch Keimzählung mittels Eintauchtest (Urotube Roche, Fa. Hofmann-LaRoche, Basel), antibakterielle Substanzen wurden im Urin mittels Hemmstoff-Test (Agardiffusionstest von 0,1 ml aufgetropftem Urin auf ein Filterpapierblättchen gegen *Bacillus subtilis*) ausgeschlossen. Schwangerschaften wurden mittels Test (β -HCG im Urin) und durch ausreichende Kontrazeption ausgeschlossen.

Zur Beurteilung der Arzneimittelsicherheit wurden im gesamten Verlauf der klinischen Prüfung sowie vor und nach Medikamenteneinnahme die Vitalparameter und Laborwerte der Probanden kontrolliert. Unerwünschte Ereignisse und mögliche Nebenwirkungen wurden dokumentiert.

2.1.3. Demographie der Probanden

Vor Einschluss der Probanden in die Studie fand eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung statt. Bestimmt wurden Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Körpergröße, Gewicht, Body Mass Index (BMI), Körpertemperatur, Blutdruck und Herzfrequenz. Body Mass Index (BMI) wurde berechnet nach <http://www.pharmacie.de/texte/bodymassindex.htm> (16. August 2006).

Sämtliche laborserologischen Werte mussten im Normbereich liegen. Ebenso wurden Urinstatus und Urinkultur untersucht. Bei Frauen wurde eine Schwangerschaft ausgeschlossen.

Die 12 Probanden (6 Männer, 6 Frauen), alle Kaukasier, befanden sich im Durchschnittsalter von 26 (19-36) Jahren. Ihr durchschnittliches Gewicht betrug 63,7 (49,4-80,5) kg bei einer Durchschnittsgröße von 170 (145-176) cm. Der BMI betrug im Durchschnitt 22,8 (19-27) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Demographische Daten der Probanden

Prob.- Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI
1	M	31	62,1	173	21
2	M	29	80,5	172	27
3	M	23	69,7	172	24
4	M	19	61,7	171	21
5	M	31	70,0	176	23
6	M	26	75,3	169	26
7	W	33	53,2	167	19
8	W	36	51,3	165	19
9	W	23	64,5	170	22
10	W	23	62,9	168	22
11	W	20	65,0	156	27
12	W	26	49,4	145	23
Median	W	26	63,7	170	22

BMI= Body Mass Index

2.1.4. Prüfpräparate

Folgend Prüfpräparate wurden für die Studie verwendet:

Ciprofloxacin: Ciprobay® Filmtabletten (1 Filmtablette enthält 500 mg Ciprofloxacin), Bayer.

Enoxacin: Enoxor® Filmtabletten (1 Filmtablette enthält 200 mg Enoxacin), Pierre Fabre Pharma GmbH, Freiburg.

Norfloxacin: Barazan® Filmtabletten (1 Filmtablette enthält 400 mg Norfloxacin), MSD Merck Sharp & Dohme, München.

2.1.5. Versuchsablauf

Die Probanden sammelten vor Beginn der Studie c.a. 1000 ml Urin in einem speziellen Sammelgefäß. Dieses war der „Leerurin“, der keinerlei Antibiotika enthielt und später zur Verdünnung der gewonnenen Urinproben verwandt wurde.

Am Tag der oralen Verabreichung des Antibiotikums gaben die nüchternen Probanden zunächst einen Morgenurin ab. Anschließend erhielten sie entsprechend einem Randomisierungsplan einmalig entweder 400 mg Enoxacin oder 400 mg Norfloxacin oder 500 mg Ciprofloxacin jeweils zusammen mit 250 ml Wasser.

Eine Stunde später erhielten sie 250ml gezuckerten Früchtetee. Ein Frühstück konnte nach zwei Stunden eingenommen werden (nicht standardisiert). Die Probanden wurden angehalten, ausreichend und gleiche Mengen zu trinken, um während der Studienabschnitte vergleichbare Urinmengen zu produzieren. Die Trinkmengen wurden während der gesamten Dauer der Sammelperioden aufgezeichnet. Alkohol und Xanthinderivate (z.B. Coffein) waren während der ersten

24 Std. nach Applikation des Antibiotikums wegen eventueller Medikamenteninteraktionen verboten.

Der Urin wurde insgesamt 6 Tage lang gesammelt. Der Sammelurin folgender zeitlicher Perioden wurde dabei ausgewertet:

U vor Antibiotikagabe (antibiotikafreier Leerurin)

U 0-6 Std, U 6-12 Std, U 12-24 Std, U 24-48 Std, U 48-72 Std, U 72-96 Std, U 96-120 Std, U 120-144 Std.

Die Probanden gaben jeden Morgen den gesammelten Urin des Vortages ab. Am Tag 8 nach Medikation wurde eine Abschlußuntersuchung mit hämatologischen und klinischen Laborparametern und Urinstatus wie bei der Eingangsuntersuchung durchgeführt.

Während der Studienzeit aufgetretene Nebeneffekte sowie die gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente wurde von den Probanden aufgezeichnet.

Die Blutproben zur Bestimmung der Pharmakokinetik wurden jeweils kurz vor der Gabe des Prüfpräparates, 1 Std. nach, 2 Std. nach, 3 Std. nach, 4 Std. nach und 12 Std. nach Verabreichung aus einer Unterarmvene abgenommen.

Am 8.Tag und am 15.Tag nach der ersten Medikation erfolgte nach erneutem Nachweis eines antibiotikafreien Urins (Hemmstofftest) und entsprechender Zwischenuntersuchung der Probanden (Vitalparameter, Laborserologie) die Verabreichung des jeweiligen folgenden Testchinolons (entsprechend Randomisierungsplan). Der Prüfplan wurde unverändert entsprechend des ersten Durchgangs durchgeführt.

2.1.6. Probengewinnung und -aufbewahrung

Die Blutproben zur Bestimmung der Kontrollparameter für die Verträglichkeit wurden mittels Monovetten abgenommen und das Serum durch sofortige Zentrifugation bei 3000 Umdrehungen über 20 min. gewonnen. Bei 4° C gekühlt wurde es zur Analyse ins Labor Schottdorf nach Augsburg verschickt.

Der Urinstatus wurde nach der Teststreifenmethode (Multistix Sg, Fa. Bayer Diagnostic, München; Clinitek 200, Fa. Ames) ermittelt.

Während der Sammelperiode wurde der Urin von den Probanden gekühlt aufbewahrt. Der Leerurin wurde in 250 ml Gefäße aufgeteilt und bei -20° C tiefgefroren.

Der antibiotikumhaltige Urin der jeweiligen Sammelperiode wurde nach Volumen- und Gewichtsbestimmung gut durchmischt. Anschließend erfolgte die Abfüllung in kleinere Portionen von jeweils 10 ml. Diese wurden zur späteren Bakterizidie- und Konzentrationsbestimmung mittels mikrobiologischer Methode und HPLC ebenfalls bei -20° C tiefgefroren. Der Versand der Proben in das entsprechende Labor zum Zwecke der Konzentrationsbestimmung erfolgte unter Trockeneiskühlung.

Die Blutproben zur Bestimmung der Pharmakokinetik wurden mittels 10 ml-Monovette abgenommen. Sie wurden nach 20 min bei 3000 Umdrehungen über 20 min. zentrifugiert. Das Serum wurde abtitriert und wie die Urinproben zum späteren Versand zur Konzentrationsbestimmung tiefgefroren.

2.2. Konzentrationsbestimmungen

2.2.1. Hochleistungs- Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die Probenanalyse zur Bestimmung der Konzentrationen von Enoxacin, Norfloxacin und Ciprofloxacin in den Plasma- und Urinproben wurde durch Prof. Dr. phil. nat. F. Sörgel durchgeführt. Hierzu wurde das HPLC-System verwandt (High Performance Liquid Chromatography), welches mittels einer Spectroflow 400 Pumpe den Eluenten zu einer analytischen Trennsäule führte. Die Bestimmung der Proben erfolgte über einen Fluoreszenzdetektor.

2.2.1.1. Vorbereitung der Proben

Die Plasmaproben wurden aufgetaut, kräftig geschüttelt und 5 Minuten bei 3600 rpm zentrifugiert. Insgesamt 100 µl jeder Probe wurden durch Zugabe von 25 µl einer Mischung aus Acetonitril und Perchlorsäure (5:1), die den jeweiligen internen Standard enthielt, deproteinisiert. Nach erneutem Schütteln und Zentrifugieren bei 10.000 rpm wurden 50 µl (Enoxacin) oder 5µl (Norfloxacin, Ciprofloxacin) des Überstands analysiert.

Die Urinproben wurden aufgetaut, kräftig geschüttelt und mit einer Pufferlösung (1:100 für Ciprofloxacin, 1:50 für Norfloxacin, 1:20 für Enoxacin), die den internen Standard enthielt, verdünnt. Nach Schütteln wurden 10 µl (Enoxacin) oder 5 µl (Norfloxacin, Ciprofloxacin) der Verdünnung analysiert.

2.2.1.2. Meßbedingungen

2.2.1.2.1. Ciprofloxacin

Die chromatographische Trennung erfolgte über eine Umkehrphasen-Säule (250 x 4,6 mm) mit einem isokratischen Eluenten, bestehend aus 0,1 M Zitronensäurelösung, 22 mM Ammoniumperchlorat, Acetonitril mit 5 mM Ionenpaarreagenz (87/13, v/v). Die Bestimmung erfolgte mit Fluoreszenz-Detektion (Excitationswellenlänge: 278 nm, Emissionswellenlänge: 460 nm). Unter diesen Bedingungen wurden Ciprofloxacin und der interne Standard nach c.a. 6,5 bzw. 3,3 Min. eluiert. Für die Auswertung der Chromatogramme wurde das Turbochrom-3-Programm (03.02.1991: PE Nelson, Cupertino, CA, USA) eingesetzt.

2.2.1.2.2. Enoxacin

Die chromatographische Trennung erfolgte über eine Umkehrphasen-Säule (125 x 4,6 mm) mit einem isokratischen Eluenten, bestehend aus 0,1 M Zitronensäurelösung, 22mM Ammoniumperchlorat. Acetonitril mit 5 mM Ionenpaarreagenz (88/12, v/v). Die Bestimmung erfolgte mit UV-Detektion (340 nm). Unter diesen Bedingungen wurden Enoxacin und der interne Standard nach ungefähr 5,8 bzw. 8,4 min. eluiert. Für die Auswertung der Chromatogramme wurden das Turbochrom-3-Programm (Version 03.02.91: PE Nelson, Cupertino, CA,USA) eingesetzt.

2.2.1.2.3. Norfloxacin

Die chromatographische Trennung erfolgte über eine Umkehrphasen-Säule (250 x 4,6 mm) mit einem isokratischen Eluenten, bestehend aus 0,1 M Zitronensäurelösung, 22 mM Ammoniumperchlorat, Acetonitril mit 5 mM Ionenpaarreagenz (89/11, v/v). Die Bestimmung erfolgte mit Fluoreszenzdetektion (Excitationswellenlänge: 275 nm, Emissionswellenlänge 450 nm) durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wurden Norfloxacin und der interne Standard nach ungefähr 6,9 bzw. 3,7 Min. eluiert. Für die Auswertung der Chromatogramme wurde das Turbochrom-3-Programm (Version 03.02.1991: PE Nelson, Cupertino, CA, USA) eingesetzt.

2.2.1.3. Kalibrierreihe und Qualitätskontrolle

Für alle 3 Substanzen wurde die gleiche Methode verwendet. Die Konzentrationen der Plasmaproben wurden mit einer Kalibrierreihe bestimmt. Der höchste Kalibrierstandard wurde durch Verdünnen einer Stammlösung mit getestetem substanzfreien Plasma (10:1) hergestellt. Die folgenden Konzentrationen wurden durch wiederholtes Verdünnen mit getestetem substanzfreien Plasma im Verhältnis 1:1 bis zu einer Konzentration von 0,0419 µg/ml (Enoxacin), 0,00494 µg/ml (Norfloxacin) und 0,00454 µg/ml (Ciprofloxacin) hergestellt.

Die Konzentrationen der Urinproben wurden ebenfalls mit einer Kalibrierreihe bestimmt. Die Urin-Kalibrierreihe wurde gleichermaßen zubereitet, wie die Plasma-Kalibrierreihe mit Ausnahme des höchsten Kalibrierstandards. Dieser Standard wurde durch Mischen von 99 Teilen des getesteten substanzfreien Urins mit einem Teil der entsprechenden Stammlösung hergestellt.

Für eine Bestimmung der Inter-Assay-Variation in Plasma und Urin wurden sog. gespikete Qualitätskontrollproben (spiked quality controls, SQC) durch Zugabe definierter Mengen der Stammlösung oder der SQC höherer Konzentrationen zu getestetem substanzfreien Plasma oder Urin hergestellt.

Für Enoxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin und die internen Standards konnten keine Störungen beobachtet werden. Die Kalibrierung wurde durch eine gewichtete lineare Regression (1/Konzentration) durchgeführt. Die Linearität der Kalibrierkurve wurde für Enoxacin zwischen 0,0419 und 9,71 µg/ml, für Norfloxacin zwischen 0,00494 und 11,6 µg/ml und für Ciprofloxacin zwischen 0,00454 und 10,2 µg/ml überprüft. Im Urin wurde eine Linearität in den folgenden Konzentrationsbereichen gefunden: 0,991-517 µg/ml für Enoxacin, 0,151-632 µg/ml für Norfloxacin und 0,219-982 µg/ml für Ciprofloxacin. Die Bestimmungsgrenzen entsprachen dem niedrigsten Kalibrierstandard.

Die Inter-Assay-Genauigkeit der SQC für Enoxacin im Plasma lagen bei 4,1 % (7,69 µg/ml), 2,2 % (2,54 µg/ml) und 1,0 % (0,493 µg/ml). Die Inter-Assay-Wiederfindungsrate der Enoxacin-Standards im Plasma reichte von 97,9 bis 102,7 %.

Die Inter-Assay-Genauigkeit der SQC für Norfloxacin im Plasma lagen bei 6,1 % (9,29 µg/ml), 2,6 % (1,84 µg/ml), 2,2 % (0,221 µg/ml) und 1,4 % (0,021 µg/ml). Die Inter-Assay-Wiederfindungsrate der Norfloxacin-Standards im Plasma reichte von 97,0 bis 104,3 %.

Die Inter-Assay-Genauigkeit der SQC für Ciprofloxacin im Plasma lagen bei 0,7 % (8,17 µg/ml), 0,3 % (0,80 µg/ml), 0,4 % (0,0987 µg/ml) und 4,6 % (0,0122 µg/ml). Die Inter-Assay-Wiederfindungsrate der Ciprofloxacin-Standards im Plasma reichte von 100,9 bis 104,3 %.

Die Inter-Assay-Genauigkeit der SQC für Enoxacin im Urin lagen bei 3,1 % (401 µg/ml), 3,2 % (80,0 µg/ml), 3,8 % (9,99 µg/ml) und 5,0 % (2,50 µg/ml). Die Inter-Assay-Wiederfindungsrate der Enoxacin-Standards im Urin reichte von 97,6 bis 101,6 %.

Die Inter-Assay-Genauigkeit der SQC für Norfloxacin im Urin lagen bei 5,4 % (503 µg/ml), 4,6 % (101 µg/ml), 2,4 % (12,6 µg/ml) und 4,1 % (1,2 µg/ml). Die Inter-Assay-Wiederfindungsrate der Norfloxacin-Standards im Urin reichte von 97,6 bis 105,1 %.

Die Inter-Assay-Genauigkeit der SQC für Ciprofloxacin im Urin lagen bei 3,3 % (795 µg/ml), 2,9 % (80,1 µg/ml), 1,8 % (7,90 µg/ml) und 0,1 % (0,773 µg/ml). Die Inter-Assay-Wiederfindungsrate der Ciprofloxacin-Standards im Urin reichte von 96,3 bis 101,7 %.

2.3. Pharmakokinetische Parameter

Der Wert der maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wurde dem entsprechenden Zeitintervall (T_{max}) nach der oralen Einmalgabe entnommen. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) wurde durch $t_{1/2} = \ln(2)/(-b)$ berechnet, wobei b die Neigung der linearen Regression der \ln -transformierten Plasmakonzentration versus der Zeit in der Endphase der Plasmakurve darstellt.

Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve wurde aus gemessenen Datenpunkten von der Zeit der Applikation bis zu 12 Std. nach Applikation durch eine lineare Trapezregel berechnet.

Die renale Clearance (Cl_{ren}) wurde durch Division der kumulativen renalen Ausscheidung (RA) bis zu 12 Std. nach Applikation durch die entsprechende Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (0-12 Std.) berechnet.

Die kumulative renale Ausscheidung (RA) wurde durch Akkumulation der Ausscheidung während der Sammelperiode bis zu 144 Std. berechnet. Der Anteil der ausgeschiedenen Dosis (f_e) in Prozent der verabreichten Dosis wurde durch Division der kumulativen Ausscheidung durch die applizierte Dosis * 100 % berechnet.

2.4. Mikrobiologische Untersuchungsmethoden

2.4.1. Teststämme

Als Teststämme wurde der Referenzstamm *Escherichia coli* ATCC 25922, empfindlich gegen Nalidinsäure (Nal-S), und für 5 klinische Isolate von Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen herangezogen, jeweils ein Stamm *E. coli* (Labor-Nr.177, resistent gegen Nalidixinsäure, Nal-R), *Klebsiella pneumoniae* (Labor-Nr. 465) , *Proteus mirabilis* (Labor-Nr.414) , *Pseudomonas aeruginosa* (Labor-Nr. 142) und *Enterococcus faecalis* (Labor-Nr. 4).

2.4.2. Minimale Hemmkonzentration (MHK) und minimale bakterizide Konzentration (MBK)

Die Bestimmung der MHK (mg/ml) und der MBK (mg/ml) der Teststämme erfolgte mittels Mikrodilutionsmethode mit Mueller-Hinton-Bouillon (Unipath CM 405, Wesel). Der Bouillon wurde jeweils eine entsprechende Menge des zu untersuchenden Antibiotikums zugesetzt, so dass eine Anfangskonzentration von 128 mg/l erreicht wurde. Dann erfolgte eine serielle 1:1 Verdünnung in 11 Schritten mit antibiotikafreier Bouillon jeweils auf die Hälfte der Ausgangskonzentration. Dabei

wurde ein Mikrodilutions-Testsystem (Micronaut-S, Merlin, Bornheim-Hersel) mit 12 x 8 Vertiefungen verwendet. Die Platten wurden mit einem Multiinokulator (Dynex, Denkendorf) mit dem entsprechenden Keim beimpft. Die Verdünnung der Übernachtskultur erfolgte so, dass als Einsaat $0,6-3,5 \times 100.000$ kolonienbildende Einheiten (KBE) pro ml zur Anwendung kamen.

Die Bestimmung der genauen Einsaat erfolgte mittels Keimzählung. Dabei wurden 0,1ml einer entsprechend verdünnten Probe auf einen antibiotikumfreien Agar (Columbia-Agar mit 5% Schafblut, Biomerieux, Nürtingen) gleichmäßig mit dem Drigalski-Spatel verteilt aufgetragen und die KBE nach 18 stündiger Bebrütung bei 37° C ausgezählt.

Die MHK ergab sich dabei aus der höchsten Verdünnung der antibiotikahaltigen Bouillon, die nach einer Inkubationszeit von 18 Std. bei konstant 37° C eine sichtbare Beeinträchtigung des bakteriellen Wachstums, d.h. keine Trübung) bewirkte.

Die MBK wurde durch einen anschließenden zweiten Schritt ermittelt. Dabei wurden 10 µl der bei der MHK-Bestimmung über 18 Std. bebrüteten Bouillon auf einen antibiotikumfreien Agar (Columbia-Agar mit 5% Schafblut, Biomerieux, Nürtingen) mittels eines Multiinokulator überimpft und erneut über 18 Std. bei konstant 37° C bebrütet. Bakterizide Aktivität war dann vorhanden, wenn bei einem ursprünglichen Gehalt von 100.000 kolonienbildenden Einheiten pro ml nach einer Inkubationszeit von 18-24 Std. bei konstant 37° C mehr als 99,9 % der koloniebildenden Einheiten abgetötet wurden. Diese Definition entspricht den Richtlinien der NCCLS (1992, S. 16).

Die MHK- und MBK-Werte wurden als Medianwert von jeweils 5 Einzelbestimmungen ermittelt.

2.4.3. Urinbakterizide Titer (UBT)

Der Urin der Sammelperioden unmittelbar vor und nach Antibiotikaeinnahme wurde sterilfiltriert (Vacuflow PV 050/3 0,2 µm, Schubert, Wachersdorf) und in seriellen Verdünnungsstufen jeweils auf die Hälfte von 1:2 bis 1:1024 mit dem antibiotikumfreien, ebenfalls sterilfiltrierten Leerurin verdünnt. Dabei wurde die unverdünnte, erste Probe als Verdünnung von 1:1 bezeichnet und die weiteren verdünnten Proben als 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256, 1:512 und zuletzt 1:1024. Auch bei diesem Verfahren wurde das Mikrodilutions-Testsystem verwandt. Jede Mischeinheit der Mikroplatten enthielt 100µl des entsprechend verdünnten Urins. Die so verdünnten Urinproben wurden dann mit einem Multiinokulator mit 100000 kolonienbildenden Einheiten/ml des jeweiligen Teststammes beimpft und für 18 St. bei konstant 37° C bebrütet. Der urinbakterizide Titer (UBT) wurde dann durch einen anschließenden zweiten Schritt ermittelt. Dabei wurden 10 µl des über 18 Std. bebrüteten Urins auf einen antibiotikumfreien Agar (Columbia-Agar mit 5% Schafblut, Biomerieux, Nürtingen) mittels eines Multiinokulator überimpft und erneut über 18 Std. bei konstant 37° C bebrütet. Der UBT wurde als die höchste Verdünnungsstufe ermittelt, bei der bei einem ursprünglichen Gehalt von 100.000 kolonienbildenden Einheiten pro ml nach einer Inkubationszeit von 18-24 Std. noch Bakterizidie nachweisbar war, d.h. eine Abtötung von mindestens 99,9% der KBE erreicht wurde. Diese Definition entspricht den Richtlinien der NCCLS (1992, S. 16). Falls lediglich der unverdünnte Urin Bakterizidie aufwies wurde der UBT mit 1:1 bezeichnet. Beim Fehlen von bakterizider Aktivität des gesammelten Urins wurde der UBT als 0 gesetzt.

Die methodologische Variabilität des UBT-Assays wurde wie folgt definiert: Mit den unterschiedlichen Fluorchinolonen und den sechs Teststämmen wurden insgesamt 18 UBTs mit jeweils acht Wiederholungen durchgeführt. Die Standardabweichung betrug 0,37 Verdünnungsschritte (Varianzkoeffizient 0,14).

2.4.4. Minimale bakterizide Konzentration im Urin (MUBK)

Die MUBK zeigt die Konzentration des Testantibiotikums an, die im Urin gerade noch nötig war, um eine bakterizide Aktivität bei dem entsprechenden Teststamm hervorzurufen. Sie lässt sich berechnen, indem man die antibiotische Konzentration der Urinprobe (Bestimmungsmethode s.u.) durch den dieser Probe zugehörigen UBT dividierte.

2.5. Statistische Analyse

2.5.1. Statistische Berechnungen

Für die statistische Analyse wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Variationskoeffizienten, Mediane, minimale und maximale Werte herangezogen. Die p-Werte für die statistischen Analysen wurden mit dem gepaarten t-Test geschätzt (Test der Paardifferenzen nach Student). Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Bei 12 Probanden (n=12) bzw. einem Freiheitsgrad (n-1), ergab sich der zugehörige t-Wert von 1,7959 (Signifikanzschranke der Studentverteilung) [Werner 1984-S124-126, Geigy 1968-S32]. Bei den Berechnungen wurden folgende Formeln angewandt:

Mittelwert (x_i = Einzelwert; n = Anzahl der Einzelwerte)

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

Mittelwert der Differenzen (d_i = Differenz der Einzelwerte)

$$\bar{d} = \frac{\sum d_i}{n}$$

Standardabweichung

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Standardabweichung der Differenzen

$$s_d = \pm \sqrt{\frac{\sum (d_i - \bar{d})^2}{n-1}}$$

Standardabweichung für den Mittelwert

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Standardabweichung für den Mittelwert der Differenzen

$$s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}}$$

Signifikanz der Paardifferenzen

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$$

2.5.2. Pharmakokinetische Parameter

Für die Auswertung der pharmakokinetischen Parameter wurden bei den Plasma- und Urinkonzentrationen jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient, Median, sowie kleinster und größter Wert berechnet. Zusätzlich wurde für die Plasmakonzentrationen die AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, **A**rea **u**nder the **C**oncentration **T**ime **C**urve) nach der Trapezregel bestimmt. Für die statistische Berechnung wurden die Differenzen der Plasma- und Urinkonzentrationen und der AUC mittels des Student-Test der Paardifferenzen auf Signifikanz überprüft.

2.5.3. Urinbakterizide Titer (UBT)

Für die statistischen Berechnungen wurden die reziproken UBTs mithilfe einer Skala von 1 (UBT = 0) bis 12 (UBT=1024), entsprechend den UBT-Schritten, in Ordinalzahlen umgerechnet. UBT = 0 bedeutete dabei keine bakterizide Aktivität, und UBT=1, falls nur der unverdünnte Urin Bakterizidie anzeigte. Die UBT-Werte gaben demnach die Verdünnungsstufe wieder, in der noch eine bakterizide Wirkung vorhanden war. Hieraus errechneten sich schließlich Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen.

Die Fläche unter der UBT (Schritte)-versus-Zeit-Kurve (AUBT) wurde durch die Trapezoidregel kalkuliert. Dabei wurden die UBT-Schritte und die Zeitphasen für jeden Testorganismus und jede Medikationsphase verwendet. Für die statistische Berechnung wurden die Differenzen der UBT-Schritte und der AUBT mittels des Student-Test der Paardifferenzen auf Signifikanz überprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde klinisch und mittels Laborparameter bestimmt

3.1.1. Nebenwirkungen und Begleitmedikationen

Alle 3 Testsubstanzen wurden gleichermaßen gut vertragen. Ein Proband und eine Probandin klagten über Kopfschmerzen c.a. 1 Std. nach Applikation eines jeden Fluorchinolons. Der Proband gab eine weitere Zunahme des Kopfschmerzes im Verlauf des Tages der Einnahme von Enoxacin und Ciprofloxacin an und nahm an den jeweiligen Tagen am Abend eine Tablette Acetylsalicylsäure (500 mg) ein. Die Beschwerden seien daraufhin verschwunden. Bei diesem Probanden handelte es sich um einen Raucher und starken Kaffeetrinker, der nach eigenen Angaben öfter Beschwerden hätte, wenn er keinen Kaffee zu sich nähme. Eine weitere Probandin gab Schwindel mit Übelkeit und Erbrechen am Abend des Tages der Einnahme von Enoxacin an, eine Begleitmedikation sei jedoch nicht nötig gewesen. Diese Probandin hatte kurz zuvor Alkohol mit Cola getrunken, es könnte sich hierbei um eine Wechselwirkung gehandelt haben. Am Folgetag war die Probandin wieder völlig beschwerdefrei. Ansonsten wurden keine weiteren Nebeneffekte beobachtet, es war keine weitere Begleitmedikation erforderlich.

3.1.2. Laborparameter

Die Ergebnisse der physikalischen Untersuchung und der Laborwerte der Probanden vor Beginn der Studie sind in Tabelle 2 aufgeführt. Alle Werte befanden sich im Normbereich.

Die Differenzen der klinischen und Laborparameter bei den Probanden vor und nach der gesamten Studie sowie vor und nach den einzelnen Studienperioden sind in den Tabellen 3-6 aufgeführt.

Bis auf zwei klinisch nicht relevante, jedoch statistisch signifikante Unterschiede in zwei Laborparametern (Ges. Bilirubin und Leukozyten) gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Laborparameter zwischen den 3 Studienphasen sowie vor und nach jeder Studienphase. Dies zeigt, daß keines der Testpräparate nach Einmalgabe zu Veränderungen der von uns bestimmten Laborparameter führten.

Tabelle 2. Demographie, physikalische Untersuchung und Laborwerte der Probanden vor Versuchsbeginn

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Med-Reihenfolge	ENC	ECN	NEC	NCE	CEN	CNE	ENC	ECN	NCE	NEC	CNE	CEN
Demographische Daten												
Geschlecht	M	M	M	M	M	M	W	W	W	W	W	W
Alter (J)	31	29	23	19	31	26	33	36	23	23	20	26
Größe (cm)	173	172	172	171	176	169	167	165	170	168	156	145
Körpergewicht (kg)	62,1	80,5	69,7	61,7	70,0	75,3	53,2	51,3	64,5	62,9	65,0	49,4
Körperoberfläche (m ²)	1,73	1,91	1,82	1,70	1,86	1,86	1,57	1,55	1,75	1,72	1,64	1,36
Body Mass Index (BMI)												
Physikalische Untersuchung												
Temperatur °C	36,1	36,3	36,2	36,4	36,0	36,7	36,5	36,5	36,10	36,5	36,6	36,5
Puls/min	76	80	64	60	88	64	76	68	80	60	72	72
Blutdruck (mmHg) syst.	100	145	140	145	135	110	110	115	120	120	145	125
Blutdruck (mmHg) diast.	60	85	70	85	70	60	60	75	70	80	90	70
Laborwerte												
Kreatinin (mg/100ml)	1,20	1,10	1,10	1,00	1,00	1,20	0,90	0,80	0,90	1,00	0,80	1,00
Harnsäure (mg/100ml)	-	5,40	7,00	6,00	5,90	6,60	3,80	4,40	3,50	4,80	5,60	4,80
Gamma-GT (U/l)	-	14	7	6	22	14	7	20	17	8	12	10
alkal. Phosphatase (U/l)	66	123	88	104	80	110	45	79	96	78	79	72
Ges. Bilirubin (mg/100ml)	-	0,69	0,63	0,56	0,45	1,32	0,79	0,57	0,28	0,25	0,42	0,43
Hb (g/100ml)	12,9	15,8	13,7	13,3	14,1	15,9	13,7	14,2	13,5	13,0	12,8	12,6
Erythrocyten (Mill/ul)	4,17	4,98	4,60	4,61	5,49	5,09	4,55	4,72	4,10	4,29	4,40	4,64
Thrombocyten (Taus/ul)	230	158	223	263	176	265	293	165	296	241	416	398
Leukocyten (Taus/ul)	3,90	6,10	4,70	6,00	8,30	9,30	7,00	5,00	7,70	7,70	8,20	7,70
Hematokrit (%)	35	43	41	38	47	45	40	39	38	38	39	39

Tabelle 3. Differenz von klinischen und Laborparametern bei Probanden vor und nach der gesamten Studie (drei Untersuchungsperioden)

Probanden	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	t	sign
Reihenfolge	ENC	ECN	NEC	NCE	CEN	CNE	ENC	ECN	NCE	NEC	CNE	CEN				>1,80
Temperatur °C	0,00	0,10	0,10	0,30	-0,50	-0,20	0,20	-0,20	-0,20	0,60	0,80	0,60	0,13	0,39	0,34	nein
Puls/min	8	8	0	-4	12	-12	4	-8	0	-12	0	8	0,33	8,08	0,04	nein
Blutdruck (mmHg) syst.	-10	-50	35	25	40	-25	0	-5	0	15	35	20	6,67	27,00	0,25	nein
Blutdruck (mmHg) diast.	0	0	10	15	10	-10	0	5	0	20	15	5	5,83	8,48	0,69	nein
Serumkonzentrationen:																
Kreatinin (mg/100ml)	0,00	-0,10	-0,10	-0,10	0,00	0,00	-0,10	-0,10	0,10	0,00	0,00	0,10	-0,03	0,08	-0,33	nein
Harnsäure (mg/100ml)	0,40	-1,80	0,50	-1,10	0,20	-0,40	-0,60	0,20	-0,80	-1,30	0,50	0,40	-0,32	0,80	-0,40	nein
Gamma-GT (U/l)	-2,00	-1,00	-1,00	0,00	-2,00	-1,00	0,00	4,00	2,00	0,00	2,00	-1,00	0,00	1,81	0,00	nein
alkal. Phosphatase (U/l)	3,00	7,00	5,00	-8,00	9,00	6,00	-5,00	13,00	-3,00	1,00	6,00	-2,00	2,67	6,20	0,43	nein
Ges. Bilirubin (mg/100ml)	0,21	-0,39	-0,31	-0,26	-0,14	0,53	0,32	-0,08	-0,09	-0,05	0,03	0,04	-0,02	0,27	-0,06	nein
Hb (g/100ml)	-0,20	-0,10	-1,00	-0,20	-1,40	0,20	0,40	0,30	-0,60	-0,30	-0,10	0,50	-0,21	0,57	-0,37	nein
Erythrocyten (Mill/ul)	-0,19	-0,20	-0,40	-0,14	0,19	0,11	0,17	-0,25	-0,43	-0,19	-0,10	0,17	-0,11	0,22	-0,48	nein
Thrombocyten (Taus/ul)	-60	-32	-19	13	-18	4	36	-51	-125	-36	52	-2	-19,8	47,00	-0,42	nein
Leukocyten (Taus/ul)	-2,50	-1,00	-1,30	1,70	1,80	0,50	1,50	-1,30	-1,90	1,90	1,20	1,60	0,18	1,65	0,11	nein
Hematokrit (%)	-2,00	-2,00	-2,00	-1,00	3,00	2,00	1,00	-1,00	-4,00	0,00	1,00	4,00	-0,08	2,35	-0,04	nein

Tabelle 4. Differenz von klinischen und Laborparameter bei Probanden vor und nach Gabe von Ciprofloxacin

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12					sign
Reihenfolge:	ENC	ECN	NEC	NCE	CEN	CNE	ENC	ECN	NCE	NEC	CNE	CEN	N	MW	StW	t	>1,80
Temperatur °C	0,00	-1,40	0,70	-0,30	-0,20	0,60	-0,10	-0,10	0,00	-0,10	0,60	0,60	12	0,28	0,38	0,73	nein
Puls/min	0	20	0	-4	12	-4	4	0	-4	-8	0	0	12	-3	3,83	-0,78	nein
Blutdruck (mmHg) syst.	-10	-	-10	10	15	-10	-15	20	0	15	35	5	11	14	15,48	0,89	nein
Blutdruck (mmHg) diast.	0	0	0	5	-10	-20	0	20	0	20	20	0	12	10	11,55	0,87	nein
Serumkonzentrationen:																	
Kreatinin (mg/100ml)	0,10	-0,10	0,00	-0,10	-0,10	-0,10	0,10	-0,10	0,00	0,20	0,00	0,00	12	0,05	0,10	0,50	nein
Harnsäure (mg/100ml)	-0,20	-0,20	0,80	-0,30	-0,10	-0,40	0,20	-0,50	-0,70	-1,00	-0,30	-0,10	12	-0,53	0,40	-1,30	nein
Gamma-GT (U/l)	0,00	0,00	-1,00	0,00	-2,00	0,00	-1,00	3,00	0,00	-1,00	3,00	0,00	12	0,50	1,73	0,29	nein
alkal. Phosphatase (U/l)	0,00	3,00	13,00	-2,00	-7,00	-2,00	5,00	7,00	-9,00	-2,00	-4,00	1,00	12	-3,50	4,20	-0,83	nein
Ges. Bilirubin (mg/100ml)	-0,18	0,21	0,16	0,05	-0,02	0,63	-0,03	0,00	-0,12	0,10	-0,08	0,01	12	-0,02	0,10	-0,23	nein
Hb (g/100ml)	-0,50	-0,20	0,00	-0,50	-1,20	0,90	0,20	-0,50	-0,50	0,40	-0,30	0,50	12	0,02	0,50	0,05	nein
Erythrocyten (Mill/ul)	-0,15	-0,33	0,10	-0,15	0,28	0,28	0,17	-0,37	-0,29	0,19	-0,02	0,32	12	0,05	0,27	0,19	nein
Thrombocyten (Taus/ul)	9,00	-56,00	15,00	-42,00	5,00	30,00	63,00	-24,00	-79,00	15,00	103,00	116,00	12	38,75	90,42	0,43	nein
Leukocyten (Taus/ul)	-0,70	1,40	2,20	-0,80	0,50	0,10	1,00	-0,60	-2,00	0,40	0,60	0,30	12	-0,18	1,22	-0,14	nein
Hematokrit (%)	-1,00	-3,00	1,00	-1,00	3,00	2,00	1,00	-3,00	-3,00	2,00	1,00	5,00	12	1,25	3,30	0,38	nein

Tabelle 5. Differenz von klinischen und Laborparametern bei Probanden vor und nach Gabe von Enoxacin

Probanden-Nr. (N=12)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12					sign
Reihenfolge	ENC	ECN	NEC	NCE	CEN	CNE	ENC	ECN	NCE	NEC	CNE	CEN	MW	StW	t	>1,80	
Temperatur °C	0,70	0,30	-0,60	-0,20	0,00	-0,50	0,40	-0,20	-0,30	0,10	0,40	-0,30	-0,02	0,34	-0,07		nein
Puls/min	0	-12	-4	4	12	-8	4	-12	-4	-8	0	4	-2,00	5,16	-0,39		nein
Blutdruck (mmHg) syst.	-20	25	35	0	0	-30	5	-25	-20	-20	10	0	-7,50	15,00	-0,50		nein
Blutdruck (mmHg) diast.	-10	15	10	5	-5	-5	-5	-15	-10	-10	5	-10	-6,25	7,50	-0,83		nein
Serumkonzentrationen:																	
Kreatinin (mg/100ml)	0,00	0,00	0,10	0,10	0,10	0,00	-0,20	0,00	0,20	0,00	0,10	0,00	0,08	0,10	0,78		nein
Harnsäure (mg/100ml)	-0,40	-1,60	-0,60	0,10	-0,20	0,40	-1,10	0,10	0,30	0,40	-0,10	0,70	0,33	0,33	0,98		nein
Gamma-GT (U/l)	-2,00	-1,00	0,00	0,00	3,00	1,00	0,00	3,00	1,00	1,00	0,00	-1,00	0,25	0,96	0,26		nein
alkal. Phosphatase (U/l)	-6,00	5,00	-2,00	7,00	10,00	10,00	-15,00	2,00	3,00	10,00	-1,00	2,00	3,50	4,65	0,75		nein
Ges. Bilirubin (mg/100ml)	0,21	-0,50	-0,12	0,13	-0,20	0,21	0,28	0,05	0,06	0,07	0,13	0,14	0,10	0,04	2,45		ja
Hb (g/100ml)	0,50	0,20	-0,60	0,10	0,10	-0,10	-0,30	0,80	-0,20	-1,10	0,30	-0,50	-0,38	0,59	-0,64		nein
Erythrocyten (Mill/ul)	0,21	0,09	-0,47	0,19	-0,12	0,19	0,09	0,21	-0,14	-0,50	0,07	-0,42	-0,25	0,26	-0,94		nein
Thrombocyten (Taus/ul)	-6,00	-7,00	-50,00	51,00	-36,00	6,00	40,00	-10,00	9,00	-41,00	-1,00	-106,00	-34,75	52,18	-0,67		nein
Leukocyten (Taus/ul)	-1,60	-3,00	-0,10	2,20	1,80	-0,60	-0,10	-0,20	1,00	1,30	1,10	0,30	0,93	0,43	2,13		ja
Hematokrit (%)	1,00	0,00	-4,00	2,00	0,00	2,00	1,00	1,00	-1,00	-5,00	1,00	-4,00	-2,25	2,75	-0,82		nein

Tabelle 6. Differenz von klinischen und Laborparameter bei Probanden vor und nach Gabe von Norfloxacin

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12					sign
Medikamentenreihenfolge:	ENC	ECN	NEC	NCE	CEN	CNE	ENC	ECN	NCE	NEC	CNE	CEN	N	MW	StW	t	>1,80
Temperatur °C	-0,70	1,20	0,00	0,80	-0,30	-0,30	-0,10	0,10	0,10	0,60	-0,20	0,30	12	0,20	0,34	0,59	nein
Puls/min	8	0	4	-4	-12	0	-4	4	8	4	0	4	12	4	3,27	1,22	nein
Blutdruck (mmHg) syst.	20	0	10	15	25	15	10	0	20	20	-10	15	12	11	14,36	0,78	nein
Blutdruck (mmHg) diast.	10	-15	0	5	25	15	5	0	10	10	-10	15	12	6	11,09	0,56	nein
Serumkonzentrationen:																	
Kreatinin (mg/100ml)	-0,10	0,00	-0,20	-0,10	0,00	0,10	0,00	0,00	-0,10	-0,20	-0,10	0,10	12	-0,08	0,13	-0,60	nein
Harnsäure (mg/100ml)	1,00	0,00	0,30	-0,90	0,50	-0,40	0,30	0,60	-0,40	-0,70	0,90	-0,20	12	-0,10	0,70	-0,14	nein
Gamma-GT (U/l)	0,00	0,00	0,00	0,00	-3,00	-2,00	1,00	-2,00	1,00	0,00	-1,00	0,00	12	0,00	0,82	0,00	nein
alkal. Phosphatase (U/l)	9,00	-1,00	-6,00	-13,00	6,00	-2,00	5,00	4,00	3,00	-7,00	11,00	-5,00	12	0,50	8,23	0,06	nein
Ges. Bilirubin (mg/100ml)	0,18	-0,10	-0,35	-0,44	0,08	-0,31	0,07	-0,13	-0,03	-0,22	-0,02	-0,11	12	-0,10	0,09	-1,03	nein
Hb (g/100ml)	-0,20	-0,10	-0,40	0,20	-0,30	-0,60	0,50	0,00	0,10	0,40	-0,10	0,50	12	0,23	0,28	0,82	nein
Erythrocyten (Mill/ul)	-0,25	0,04	-0,03	-0,18	0,03	-0,36	-0,09	-0,09	0,00	0,12	-0,15	0,27	12	0,06	0,18	0,34	nein
Thrombocyten (Taus/ul)	-63,00	31,00	16,00	4,00	13,00	-32,00	-67,00	-17,00	-55,00	-10,00	-50,00	-12,00	12	-31,75	24,06	-1,32	nein
Leukocyten (Taus/ul)	-0,20	0,60	-3,40	0,30	-0,50	1,00	0,60	-0,50	-0,90	0,20	-0,50	1,00	12	-0,05	0,83	-0,06	nein
Hematokrit (%)	-2,00	1,00	1,00	-2,00	0,00	-2,00	-1,00	1,00	0,00	3,00	-1,00	3,00	12	1,25	2,06	0,61	nein

3.2. Plasmakonzentrationen

Hinsichtlich der Konzentrationen der drei Fluorchinolone im Blutplasma nach 1 h, 2 h, 3 h, 4 h und 12 h zeigte Norfloxacin die deutlich niedrigsten Werte. Enoxacin und Ciprofloxacin hingegen ergaben in den ersten beiden Std. vergleichbare Werte. Die medianen Konzentrationen von Enoxacin waren nach 3, 4 und 12 h jedoch deutlich höher als die der anderen beiden Chinolone. Die Einzelergebnisse sind in den Tabellen 7-9 aufgeführt.

Tabelle 7. Plasmakonzentrationen (mg/l) von Ciprofloxacin nach oraler Einmalgabe von 500mg

Zeit (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-	-	-	-
1.00	0,04	0,93	1,67	1,77	2,89	2,07	1,42	2,48	2,40	2,82	2,67	2,73	12	2,24	0,04	2,89	1,99	0,87
2.00	1,37	0,56	1,19	1,20	1,42	1,35	1,05	1,63	1,37	1,95	1,56	2,26	12	1,37	0,56	2,26	1,41	0,43
3.00	1,60	0,48	0,81	0,93	0,95	0,94	0,75	1,24	1,00	1,44	1,12	1,71	12	0,98	0,48	1,71	1,08	0,36
4.00	1,17	0,35	0,64	0,77	0,69	0,75	0,54	0,88	0,77	1,13	0,87	1,28	12	0,77	0,35	1,28	0,82	0,27
12.00	0,22	0,09	0,19	0,19	0,14	0,21	0,12	0,18	0,12	0,21	0,17	0,30	12	0,19	0,09	0,30	0,18	0,06

BQL: Below quantification limit (0,00454 µg/ml)

Tabelle 8. Plasmakonzentrationen (mg/l) von Enoxacin nach oraler Einmalgabe von 400mg

Zeit (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-	-	-	-
1.00	0,71	1,99	2,70	0,95	2,26	1,60	2,15	1,62	2,46	2,73	0,69	3,31	12	2,07	0,69	3,31	1,93	0,84
2.00	1,95	1,19	1,53	2,12	1,57	1,61	1,74	2,63	1,94	2,29	2,01	2,98	12	1,95	1,19	2,98	1,96	0,50
3.00	1,63	0,94	1,16	1,77	1,09	1,23	1,51	2,24	1,62	1,95	2,64	2,29	12	1,63	0,94	2,64	1,67	0,53
4.00	1,28	0,76	0,95	1,40	0,90	0,99	1,20	1,78	1,34	1,76	2,23	1,80	12	1,31	0,76	2,23	1,37	0,45
12.00	0,45	0,26	0,30	0,56	0,25	0,36	0,35	0,58	0,28	0,61	0,54	0,50	12	0,41	0,25	0,61	0,42	0,13

BQL: Below quantification limit (0,00419 µg/ml)

Tabelle 9. Plasmakonzentrationen (µg/ml) von Norfloxacin nach oraler Einmalgabe von 400 mg

Zeit (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-	-	-	-
1.00	BQL	0,42	1,13	1,53	1,68	0,99	1,50	0,70	1,22	1,44	1,72	1,57	11	1,44	0,42	1,72	1,26	0,42
2.00	0,27	0,39	0,57	0,78	0,66	0,65	0,83	0,48	0,95	1,35	0,98	1,21	12	0,72	0,27	1,35	0,76	0,32
3.00	1,16	0,29	0,42	0,65	0,45	0,49	0,57	0,35	0,70	1,08	0,69	0,77	12	0,61	0,29	1,16	0,64	0,27
4.00	0,69	0,20	0,30	0,50	0,36	0,36	0,46	0,27	0,50	0,85	0,53	0,60	12	0,48	0,2	0,85	0,47	0,19
12.00	0,13	0,06	0,11	0,17	0,09	0,12	0,11	0,07	0,12	0,24	0,11	0,15	12	0,12	0,06	0,24	0,12	0,05

BQL: Below quantification limit (0,00494 µg/ml)

Der Mittelwert der Konzentrationen von Enoxacin nach 1h betrug 1,93 mg/l bei einer Standardabweichung von 0,84 mg/l (niedrigster Wert 0,692 mg/l, höchster Wert 3,31 mg/l). Der Mittelwert der Konzentrationen von Ciprofloxacin nach 1h betrug 1,99 mg/l bei einer Standardabweichung von 0,87 mg/l (0,037 - 2,89 mg/l), der von Norfloxacin 1,26 mg/l bei einer Standardabweichung von 0,42 mg/l (0,42 - 1,72 mg/l).

Nach 2h betragen die Werte:

von Enoxacin 1,96 mg/l (Standardabweichung 0,50 mg/l),
 von Ciprofloxacin 1,41 mg/l (Standardabweichung 0,43 mg/l),
 von Norfloxacin 0,76 mg/l (Standardabweichung 0,32 mg/l).

Nach 3h betragen die Werte:

von Enoxacin 1,67 mg/l (Standardabweichung 0,53 mg/l),
 von Ciprofloxacin 1,08 mg/l (Standardabweichung 0,36 mg/l),
 von Norfloxacin 0,64 mg/l (Standardabweichung 0,27 mg/l).

Nach 4h betragen die Werte:

von Enoxacin 1,37 mg/l (Standardabweichung 0,45 mg/l),
 von Ciprofloxacin 0,82 mg/l (Standardabweichung 0,27 mg/l),
 von Norfloxacin 0,46 mg/l (Standardabweichung 0,19 mg/l).

Nach 12h betragen die Werte:

von Enoxacin 0,42 mg/l (Standardabweichung 0,13 mg/l),
 von Ciprofloxacin 0,18 mg/l (Standardabweichung 0,06 mg/l),

von Norfloxacin 0,12 mg/l (Standardabweichung 0,05 mg/l).

3.3. Urin-Volumina und Urin-pH

Jeweils nach Einnahme des entsprechenden Studienpräparates wurden in den Sammelurinen innerhalb der vorgegebener Intervalle Urin-pH und die Urinvolumina bestimmt. Die Intervalle, die anfangs 6 Stunden, später 12 Stunden und zuletzt 24 Stunden betragen, endeten 144 Stunden nach Einnahme des Präparates. Die Ergebnisse für die drei Untersuchungsperioden finden sich in den Tabellen 10-12.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweils gemessenen Urinvolumina und dem pH-Wert der entsprechenden Sammelperiode einer jeden Studienphase. Die individuelle Variationsbreite zwischen den einzelnen Probanden während der jeweiligen Sammelperiode war sehr groß. So unterschieden sich die gesammelten Urinvolumina z. T. um den Faktor 7, die pH-Werte um bis zu 3 Stellen.

Die Einzelwerte der statistischen Berechnungen der Differenzen der drei Untersuchungsperioden geht aus den Tabellen 13-15 hervor. Der Vergleich der Werte derselben Probanden während der 3 Studienphasen zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied (gepaarter t-Test).

Tabelle 10. Urin-Volumina und Urin-pH nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg

Reihenfolge	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	MIN	Max	MED
	ENC	ECN	NEC	NCE	CEN	CNE	ENC	ECN	NCE	NEC	CNE	CEN					
Urin-Volumina																	
0-6 Std.	1101	240	291	330	426	550	144	466	710	1060	785	911	585	325	144	1101	508
6-12 Std	686	241	1063	479	1164	524	467	492	716	505	524	503	614	262	241	1164	515
12-24 Std	933	810	1066	618	540	871	610	633	529	779	522	801	726	177	522	1066	706
24-48 Std	1942	1612	1929	915	2353	1819	1636	2295	1442	2632	1876	1852	1859	449	915	2632	1864
48-72 Std	1917	1355	1866	702	2640	2149	1173	2075	1801	922	1536	1747	1657	549	702	2640	1774
72-96 Std	1570	2196	1834	1063	2174	2427	1257	2492	957	1657	1243	2025	1741	532	957	2492	1746
96-120 Std	1867	1734	1749	939	1474	1701	1644	1636	1260	2774	1328	1826	1661	442	939	2774	1673
120-144 Std	1331	1033	1835	803	1734	1250	1123	1533	1325	1716	1895	2020	1467	381	803	2020	1432
Urin-pH																	
vor	6,75	5,33	5,57	5,59	5,40	5,64	5,58	5,43	7,44	8,58	5,49	5,44	6,02	1,03	5,33	8,58	5,58
0-6 Std.	7,91	5,27	6,44	5,65	5,84	5,67	5,36	5,35	5,54	8,38	5,79	5,44	6,05	1,03	5,27	8,38	5,66
6-12 Std	7,25	5,98	7,81	7,15	6,43	6,10	5,93	5,81	5,98	8,29	5,45	6,62	6,57	0,88	5,45	8,29	6,27
12-24 Std	6,59	5,76	6,17	5,70	5,86	6,03	5,91	5,38	5,93	6,66	6,09	6,68	6,06	0,40	5,38	6,68	5,98
24-48 Std	7,44	5,70	6,14	5,63	7,05	6,39	6,15	6,94	6,61	6,00	6,82	7,29	6,51	0,61	5,63	7,44	6,50
48-72 Std	6,82	5,68	6,50	5,71	6,11	5,81	6,15	6,86	6,64	5,68	5,46	6,29	6,14	0,48	5,46	6,86	6,13
72-96 Std	6,96	7,11	6,35	6,17	6,92	6,10	5,72	7,60	6,14	7,45	6,31	7,50	6,69	0,64	5,72	7,60	6,64
96-120 Std	7,63	6,41	6,26	6,66	6,16	6,90	5,87	6,10	6,04	8,27	6,12	7,13	6,63	0,73	5,87	8,27	6,34
120-144 Std	7,07	5,55	7,33	6,02	5,85	5,81	6,08	6,36	6,18	8,22	6,31	6,16	6,41	0,76	5,55	8,22	6,17

Tabelle 11. Urin-Volumina und Urin-pH nach oraler Einmalgabe von Enoxacin 400 mg

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	MIN	Max	MED
Reihenfolge	ENC	ECN	NEC	NCE	CEN	CNE	ENC	ECN	NCE	NEC	CNE	CEN					
Urin-Volumina																	
0-6 Std.	1048	155	257	329	403	486	580	827	144	777	536	543	507	276	144	1048	511
6-12 Std	1113	624	519	351	856	940	474	877	929	1005	562	639	741	242	351	1113	748
12-24 Std	1075	810	936	462	697	708	893	638	428	397	1113	930	757	244	397	1113	759
24-48 Std	2699	1329	2300	916	2210	1740	1911	1852	1442	2431	1938	1753	1877	498	916	2699	1882
48-72 Std	1843	1054	596	897	1846	2011	916	1906	1506	2452	1539	840	1451	580	596	2452	1523
72-96 Std	1538	1734	1551	1033	1835	1804	947	1823	1299	2373	1491	1667	1591	384	947	2373	1609
96-120 Std	1222	1794	1711	968	1603	2398	1690	1599	1016	2650	1515	1915	1673	497	968	2650	1647
120-144 Std	2611	972	1535	1863	2166	1883	625	1794	1167	2684	1897	2208	1784	625	625	2684	1873
Urin-pH																	
vor	6,27	5,14	5,47	5,61	5,49	6,82	6,72	5,21	5,30	5,68	5,25	5,60	5,71	0,58	5,14	6,82	5,55
0-6 Std.	6,22	5,28	5,69	5,25	5,64	6,60	6,01	5,63	6,77	7,50	7,74	5,31	6,14	0,85	5,25	7,74	5,85
6-12 Std	5,59	7,35	7,00	5,57	7,78	6,93	7,04	7,10	7,86	7,78	6,52	7,79	7,03	0,80	5,57	7,86	7,07
12-24 Std	6,69	6,54	7,37	6,14	5,81	5,96	5,87	5,54	5,52	6,59	5,93	6,98	6,25	0,58	5,52	7,37	6,05
24-48 Std	7,10	6,15	6,48	6,35	6,53	5,83	6,77	7,08	6,11	8,62	6,63	6,70	6,70	0,71	5,83	8,62	6,58
48-72 Std	6,10	5,65	5,78	6,79	6,50	6,21	5,75	6,12	6,11	8,22	6,93	6,58	6,40	0,70	5,65	8,22	6,17
72-96 Std	6,36	5,37	5,89	6,07	6,26	6,10	5,75	6,08	5,69	8,09	6,36	7,56	6,30	0,78	5,37	8,09	6,09
96-120 Std	6,85	5,75	6,20	6,20	5,48	6,91	6,55	6,00	7,11	8,43	6,65	8,48	6,72	0,94	5,48	8,48	6,60
120-144 Std	6,72	5,44	5,96	5,67	6,57	7,32	5,66	6,52	7,91	8,13	6,67	7,37	6,66	0,89	5,44	8,13	6,62

Tabelle 12. Urin-Volumina und Urin-pH nach oraler Einmalgabe von Norfloxacin 400 mg

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	MIN	Max	MED
Reihenfolge	ENC	ECN	NEC	NCE	CEN	CNE	ENC	ECN	NCE	NEC	CNE	CEN					
Urin-Volumina																	
0-6 Std.	601	470	316	330	426	444	222	550	798	873	416	447	491	190	222	873	446
6-12 Std	673	645	442	494	1164	681	487	692	1017	1474	295	495	713	341	295	1474	659
12-24 Std	951	1070	874	442	540	962	642	478	521	847	763	463	713	225	442	1070	703
24-48 Std	1722	1242	2231	1025	2353	1099	1793	2394	1569	3278	2169	2436	1943	660	1025	3278	1981
48-72 Std	958	1216	1827	1459	2640	991	1318	2398	1488	3088	1016	2329	1727	720	958	3088	1474
72-96 Std	1098	3057	1326	923	2174	2671	1538	2187	1037	3106	1228	1862	1851	785	923	3106	1700
96-120 Std	1208	1223	1513	892	1474	1474	1211	2073	1590	2333	1656	1260	1492	396	892	2333	1474
120-144 Std	1579	883	1483	627	1734	1916	1054	1427	2189	3089	1793	1870	1637	645	627	3089	1657
Urin-pH																	
vor	7,84	5,42	6,06	5,61	5,40	6,45	5,42	6,09	5,30	8,45	5,44	5,74	6,10	1,02	5,30	8,45	5,68
0-6 Std.	8,14	5,70	5,40	5,25	5,84	6,57	5,33	6,78	6,77	7,54	5,62	5,28	6,19	0,96	5,25	8,14	5,77
6-12 Std	7,68	5,78	5,82	5,57	6,43	6,21	6,24	7,12	7,86	6,92	5,74	6,95	6,53	0,77	5,57	7,86	6,34
12-24 Std	6,22	5,45	6,27	6,14	5,86	6,92	5,88	5,20	5,52	6,82	5,94	8,70	6,24	0,93	5,20	8,70	6,04
24-48 Std	6,47	5,50	7,46	6,35	7,05	6,02	6,50	5,57	6,11	5,92	6,14	7,63	6,39	0,68	5,50	7,63	6,25
48-72 Std	7,18	5,53	6,35	6,79	6,11	5,66	5,88	7,55	6,11	5,92	6,62	7,21	6,41	0,66	5,53	7,55	6,23
72-96 Std	6,96	6,51	6,44	6,07	6,92	6,70	6,17	7,71	5,69	7,09	6,72	6,47	6,62	0,53	5,69	7,71	6,61
96-120 Std	5,98	6,07	7,07	6,20	6,16	6,69	5,50	6,14	7,11	7,78	7,65	7,34	6,64	0,74	5,50	7,78	6,45
120-144 Std	6,84	5,36	5,61	5,67	5,85	7,18	5,98	5,51	7,91	7,52	6,51	7,76	6,48	0,94	5,36	7,91	6,25

Tab. 13. Differenz der Urin-Volumina und Urin-pH-Werte von Enoxacin minus Ciprofloxacin

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				sign
Reihenfolge	ENC	ECN	NEC	NCE	CEN	CNE	ENC	ECN	NCE	NEC	CNE	CEN	MW	StW	t	>1,80
Urin-Volumina																
0-6 Std.	-53	-85	-34	-1	-23	-64	436	361	-566	-283	-249	-368	-77	280	-0,28	nein
6-12 Std	427	383	-544	-128	-308	416	7	385	213	500	38	136	127	327	0,39	nein
12-24 Std	142	0	-130	-156	157	-163	283	5	-101	-382	591	129	31	253	0,12	nein
24-48 Std	757	-283	371	1	-143	-79	275	-443	0	-201	62	-99	18	322	0,06	nein
48-72 Std	-74	-301	-1270	195	-794	-138	-257	-169	-295	1530	3	-907	-206	690	-0,30	nein
72-96 Std	-32	-462	-283	-30	-339	-623	-310	-669	342	716	248	-358	-150	415	-0,36	nein
96-120 Std	-645	60	-38	29	129	697	46	-37	-244	-124	187	89	12	308	0,04	nein
120-144 Std	1280	-61	-300	1060	432	633	-498	261	-158	968	2	188	317	568	0,56	nein
Urin-pH																
vor	-0,48	-0,19	-0,10	0,02	0,09	1,18	1,14	-0,22	-2,14	-2,90	-0,24	0,16	-0,31	1,17	-0,26	nein
0-6 Std.	-1,69	0,01	-0,75	-0,40	-0,20	0,93	0,65	0,28	1,23	-0,88	1,95	-0,13	0,08	1,00	0,08	nein
6-12 Std	-1,66	1,37	-0,81	-1,58	1,35	0,83	1,11	1,29	1,88	-0,51	1,07	1,17	0,46	1,24	0,37	nein
12-24 Std	0,10	0,78	1,20	0,44	-0,05	-0,07	-0,04	0,16	-0,41	-0,07	-0,16	0,30	0,18	0,45	0,41	nein
24-48 Std	-0,34	0,45	0,34	0,72	-0,52	-0,56	0,62	0,14	-0,50	2,62	-0,19	-0,59	0,18	0,91	0,20	nein
48-72 Std	-0,72	-0,03	-0,72	1,08	0,39	0,40	-0,40	-0,74	-0,53	2,54	1,47	0,29	0,25	1,02	0,25	nein
72-96 Std	-0,60	-1,74	-0,46	-0,10	-0,66	0,00	0,03	-1,52	-0,45	0,64	0,05	0,06	-0,40	0,68	-0,58	nein
96-120 Std	-0,78	-0,66	-0,06	-0,46	-0,68	0,01	0,68	-0,10	1,07	0,16	0,53	1,35	0,09	0,70	0,13	nein
120-144 Std	-0,35	-0,11	-1,37	-0,35	0,72	1,51	-0,42	0,16	1,73	-0,09	0,36	1,21	0,25	0,90	0,28	nein

Tabelle 14. Differenz der Urin-Volumina und Urin-pH-Werte von Enoxacin minus Norfloxacin

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				sign
Reihenfolge	ENC	ECN	NEC	NCE	CEN	CNE	ENC	ECN	NCE	NEC	CNE	CEN	MW	StW	t	>1,80
Urin-Volumina																
0-6 Std.	447	-315	-59	-1	-23	42	358	277	-654	-96	120	96	16	296,52	0,05	nein
6-12 Std	440	-21	77	-143	-308	259	-13	185	-88	-469	267	144	28	257,15	0,11	nein
12-24 Std	124	-260	62	20	157	-254	251	160	-93	-450	350	467	45	268,49	0,17	nein
24-48 Std	977	87	69	-109	-143	641	118	-542	-127	-847	-231	-683	-66	515,15	-0,13	nein
48-72 Std	885	-162	-1231	-562	-794	1020	-402	-492	18	-636	523	-1489	-277	779,92	-0,35	nein
72-96 Std	440	-1323	225	110	-339	-867	-591	-364	262	-733	263	-195	-259	544,49	-0,48	nein
96-120 Std	14	571	198	76	129	924	479	-474	-574	317	-141	655	181	445,25	0,41	nein
120-144 Std	1032	89	52	1236	432	-33	-429	367	-1022	-405	104	338	147	616,80	0,24	nein
Urin-pH																
vor	-1,57	-0,28	-0,59	0,00	0,09	0,37	1,30	-0,88	0,00	-2,77	-0,19	-0,14	-0,39	1,02	-0,38	nein
0-6 Std.	-1,92	-0,42	0,29	0,00	-0,20	0,03	0,68	-1,15	0,00	-0,04	2,12	0,03	-0,05	0,96	-0,05	nein
6-12 Std	-2,09	1,57	1,18	0,00	1,35	0,72	0,80	-0,02	0,00	0,86	0,78	0,84	0,50	0,97	0,52	nein
12-24 Std	0,47	1,09	1,10	0,00	-0,05	-0,96	-0,01	0,34	0,00	-0,23	-0,01	-1,72	0,00	0,78	0,00	nein
24-48 Std	0,63	0,65	-0,98	0,00	-0,52	-0,19	0,27	1,51	0,00	2,70	0,49	-0,93	0,30	1,03	0,29	nein
48-72 Std	-1,08	0,12	-0,57	0,00	0,39	0,55	-0,13	-1,43	0,00	2,30	0,31	-0,63	-0,01	0,94	-0,02	nein
72-96 Std	-0,60	-1,14	-0,55	0,00	-0,66	-0,60	-0,42	-1,63	0,00	1,00	-0,36	1,09	-0,32	0,78	-0,41	nein
96-120 Std	0,87	-0,32	-0,87	0,00	-0,68	0,22	1,05	-0,14	0,00	0,65	-1,00	1,14	0,08	0,73	0,10	nein
120-144 Std	-0,12	0,08	0,35	0,00	0,72	0,14	-0,32	1,01	0,00	0,61	0,16	-0,39	0,19	0,42	0,45	nein

Tabelle 15. Differenz der Urin-Volumina und Urin-pH-Werte von Ciprofloxacin minus Norfloxacin

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	t	sign
Reihenfolge	ENC	ECN	NEC	NCE	CEN	CNE	ENC	ECN	NCE	NEC	CNE	CEN	MW	StW	t	>1,80
Urin-Volumina																
0-6 Std.	53	-230	-25	0	159	106	-78	-84	-88	187	369	464	69200,53	0,35	nein	
6-12 Std	-427	-404	621	-15	-629	-157	-20	-200	-301	-969	229	8	-189409,77	-0,46	nein	
12-24 Std	-142	-260	192	176	945	-91	-32	155	8	-68	-241	338	82327,38	0,25	nein	
24-48 Std	-757	370	-302	-110	-330	720	-157	-99	-127	-646	-293	-584	-193414,37	-0,47	nein	
48-72 Std	74	139	39	-757	-910	1158	-145	-323	313	-2166	520	-582	-220837,29	-0,26	nein	
72-96 Std	32	-861	508	140	265	-244	-281	305	-80	-1449	15	163	-124545,25	-0,23	nein	
96-120 Std	645	511	236	47	386	227	433	-437	-330	441	-328	566	200377,38	0,53	nein	
120-144 Std	-1280	150	352	176	499	-666	69	106	-864	-1373	102	150	-215649,10	-0,33	nein	
Urin-pH																
vor	0,48	-0,09	-0,49	-0,02	0,12	-0,81	0,16	-0,66	2,14	0,13	0,05	-0,30	0,06	0,75	0,08	nein
0-6 Std.	1,69	-0,43	1,04	0,40	-0,24	-0,90	0,03	-1,43	-1,23	0,84	0,17	0,16	0,01	0,93	0,01	nein
6-12 Std	1,66	0,20	1,99	1,58	1,43	-0,11	-0,31	-1,31	-1,88	1,37	-0,29	-0,33	0,33	1,26	0,27	nein
12-24 Std	-0,10	0,31	-0,10	-0,44	-0,26	-0,89	0,03	0,18	0,41	-0,16	0,15	-2,02	-0,24	0,66	-0,36	nein
24-48 Std	0,34	0,20	-1,32	-0,72	-0,93	0,37	-0,35	1,37	0,50	0,08	0,68	-0,34	-0,01	0,75	-0,01	nein
48-72 Std	0,72	0,15	0,15	-1,08	0,35	0,15	0,27	-0,69	0,53	-0,24	-1,16	-0,92	-0,15	0,65	-0,23	nein
72-96 Std	0,60	0,60	-0,09	0,10	-0,76	-0,60	-0,45	-0,11	0,45	0,36	-0,41	1,03	0,06	0,56	0,11	nein
96-120 Std	0,78	0,34	-0,81	0,46	-0,20	0,21	0,37	-0,04	-1,07	0,49	-1,53	-0,21	-0,10	0,70	-0,14	nein
120-144 Std	0,35	0,19	1,72	0,35	-0,27	-1,37	0,10	0,85	-1,73	0,70	-0,20	-1,60	-0,08	1,04	-0,07	nein

3. 4. Urinkonzentrationen

Die Urinkonzentrationen in den drei Untersuchungsperioden sind in den Tabellen 16-18 aufgeführt.

Tabelle 16. Urinkonzentrationen (mg/l) von Ciprofloxacin nach oraler Einmalgabe von 500 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	0	0	-	-
0-6h	79,2	280	310	308	253	220	656	263	215	125	148	188	12	236,50	79,2	656	254	146
6-12h	50,8	77,7	23,9	55,2	56,1	73,8	128	52,1	40,8	62	43,5	83,4	12	55,65	23,9	128	62	27
12-24h	11,3	10,5	15,2	23,2	7,65	24,8	16,1	22,3	18	19	26,7	24,5	12	18,50	7,65	26,7	18	6,2
24-48h	1,73	1,87	4,01	5,36	1,56	4,43	1,52	1,48	2,51	1,43	5,28	4,33	12	2,19	1,43	5,36	3,0	1,6
48-72h	BQL	0,66	1,06	1,04	0,67	0,59	0,45	BQL	0,52	0,92	1,56	1,42	10	0,80	0,45	1,56	0,9	0,4
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,49	0,49	2	0,49	0,49	0,49	0,5	0,0
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	0	0	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	0	0	-	-

BQL: Below quantification limit (0,219 mg/l)

Tabelle 17. Urinkonzentrationen (mg/l) von Enoxacin nach oraler Einmalgabe von 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	0	0	-	-
0-6h	67,1	590	412	304	279	248	205	143	446	102	232	251	12	249,50	67,1	590	273	150
6-12h	72,7	122	82,5	163	47,2	68,6	112	69,4	50,1	51,2	123	103	12	77,60	47,2	163	89	36
12-24h	35,3	30,3	38,7	95,3	29,7	54,1	35,2	58,1	49,6	139	37,5	34,6	12	38,10	29,7	139	53	32,6
24-48h	4,78	6,05	7,61	22,2	2,93	7,65	4,53	7,16	6,55	11,8	5,14	3,75	12	6,30	2,93	22,2	7,5	5,2
48-72h	BQL	1,88	3,26	2,91	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	1,58	1,54	BQL	5	1,88	1,54	3,26	2,2	0,8
72-96h	BQL	BQL	BQL	1,18	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	1	1,18	1,18	1,18	1,2	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit (0,991 mg/l)

Tabelle 18. Urinkonzentrationen (mg/l) nach oraler Einmalgabe von Norfloxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	0	0	-	-
0-6h	89,6	80,8	166	198	165	157	263	69,2	122	90,9	BQL	188	11	157,00	69,2	263	145	60
6-12h	26,5	15,5	30,1	24	10,6	24	8,75	11,4	21,7	7,43	49,5	83,4	12	22,85	7,43	83,4	26	22
12-24h	11	4,75	10,9	27,2	11,2	12,1	13,1	11	17,1	24,7	8,96	24,5	12	11,65	4,75	27,2	15	7,1
24-48h	1,84	1,34	2,28	5,62	1,06	2,39	1,67	0,67	2,53	1,76	1,44	4,33	12	1,80	0,67	5,62	2,2	1,4
48-72h	0,62	0,68	0,59	1,05	0,27	0,47	0,37	BQL	0,76	0,64	0,54	1,42	11	0,62	0,27	1,42	0,7	0,3
72-96h	0,22	0,13	0,21	0,47	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,29	BQL	0,49	6	0,26	0,13	0,49	0,3	0,1
96-120h	BQL	BQL	BQL	0,15	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	1	0,15	0,15	0,15	0,15	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	0,16	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	1	0,16	0,16	0,16	0,16	-

BQL: Below quantification limit (0,151 mg/l)

Die höchsten medianen Konzentrationen in den Sammelurinportionen zeigte Enoxacin mit 250 mg/l in der Sammelphase 0-6 h, 78 mg/l während 6-12 h und 38 mg/l während 12-24 h. Es war nachweisbar bei einem Probanden bis zur Sammelperiode 72-96 h mit 1,18 mg/l.

Die medianen Konzentrationen von Ciprofloxacin in den ersten 3 Sammelperioden betragen 237 mg/l, 56 mg/l und 19 mg/l. Es war nachweisbar bei 2 Probanden bis zur Sammelperiode 72-96 h mit 0,48 mg/l.

Die medianen Konzentrationen von Norfloxacin in den ersten 3 Sammelperioden betragen 157 mg/l, 23 mg/l und 12 mg/l. Es war nachweisbar bei einem Probanden bis zur Sammelperiode 120-144 h mit 0,16 mg/l.

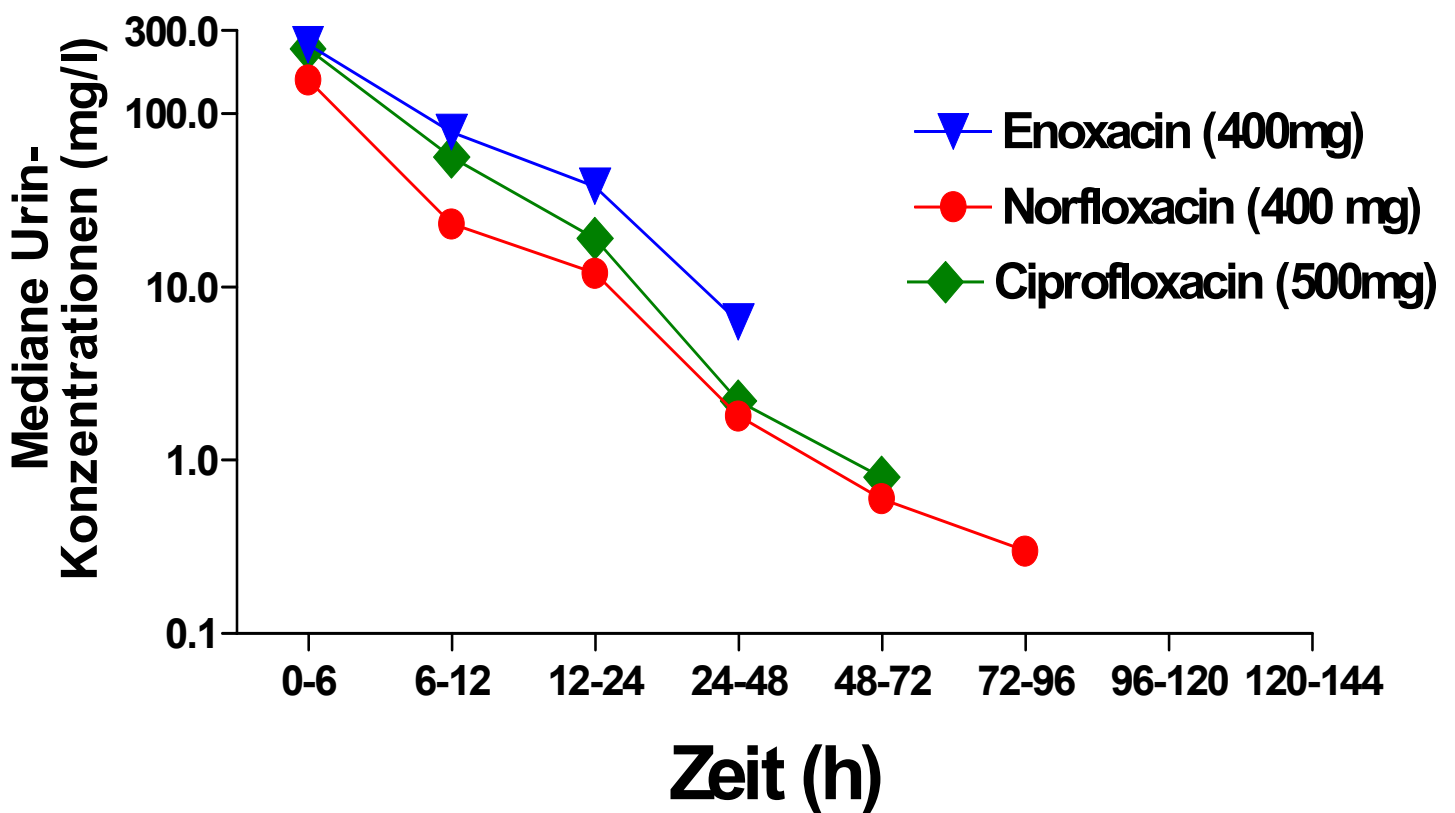
Bei diesen Konzentrationsangaben handelt es sich um Bestimmungen eines definierten Zeitintervalls (Sammelperiode), wobei die Konzentrationsbestimmung aus dem Sammelurin erfolgte.

3.4.1. Grafische Darstellung der medianen Urinkonzentrationen

Zur Verdeutlichung der unterschiedlichen Urinkonzentrationen der drei getesteten Chinolone dient die grafische Darstellung der Medianen Urinkonzentrationen (mg/l) gegen die Zeitintervalle erfolgen (Abbildung 1).

In diesem Diagramm weist Enoxacin durchgehend die höchste Konzentration im Probandenurin auf. Ciprofloxacin liegt bis auf die erste Sammelperiode (0-6 h) deutlich darunter. Die geringste im Urin gemessene Konzentration zeigt Norfloxacin.

Abbildung 1. Mediane Urinkonzentrationen nach Einmalgabe von Ciprofloxacin, Enoxacin und Norfloxacin.



3.5. Urinausscheidung der Fluorchinolone

Unter Zuhilfenahme des gemessenen Urinvolumens und der Antibiotikakonzentration im Probandenurin liess sich die Ausscheidung des jeweiligen Chinolons in mg ermitteln.

Zur weiteren Quantifizierung wurde die kumulative Exkretion berechnet, die schliesslich die insgesamt über den Urin ausgeschiedene Menge in mg des zu testenden Chinolons darstellt (Urinary Cumulative Excretion). Dies konnte schliesslich noch durch die Umrechnung in Prozent der ursprünglich verabreichten Gesamtdosis ergänzt werden.

3.5.1. Kumulative Urinausscheidung von Ciprofloxacin

Die im Urin ausgeschiedene kumulative Menge in mg und in Prozent der verabreichten Dosis von Ciprofloxacin sind in Tabellen 19 und 20 aufgeführt.

Tabelle 19: Ausscheidung (mg) von Ciprofloxacin über den Urin in den jeweiligen Sammelperioden

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	87,2	67,2	90,2	101,6	107,8	121,0	94,5	122,6	152,7	132,5	116,2	171,3	12	112,0	67,2	171,3	113,7	29,1
6-12h	34,8	18,7	25,4	26,4	65,3	38,7	59,8	25,6	29,2	31,3	22,8	42,0	12	30,3	18,7	65,3	35,0	14,5
12-24h	10,5	8,5	16,2	14,3	4,1	21,6	9,8	14,1	9,5	14,8	13,9	19,6	12	14,0	4,1	21,6	13,1	4,9
24-48h	3,4	3,0	7,7	4,9	3,7	8,1	2,5	3,4	3,6	3,8	9,9	8,0	12	3,7	2,5	9,9	5,2	2,5
48-72h	BQL	0,9	2,0	0,7	1,8	1,3	0,5	BQL	0,9	0,8	2,4	2,5	10	1,1	0,5	2,5	1,4	0,7
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,6	1,0	2	0,8	0,6	1,0	0,8	0,3
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit (0,219 mg/l)

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 0-6 h betrug 112 mg, wobei die gemessenen Werte zwischen 67,2 mg und 171,3 mg schwankten.

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 6-12 h betrug 30,3 mg (Werte zwischen 18,7 mg und 65,3 mg).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 12-24 h betrug 14,0 mg (Werte zwischen 4,1 mg und 21,6 mg).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 24-48 h betrug 3,7 mg (Werte zwischen 2,5 mg und 9,9 mg).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 48-72 h betrug 1,1 mg (Werte zwischen 0,5 mg und 2,5 mg). Bei zwei Probandenurinen lag die zur Berechnung notwendige Antibiotikakonzentration unter der Nachweisgrenze (BQL: Below Quantification Limit für Ciprofloxacin 0,219 mg/l).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 72-96 h betrug 0,8 mg. Hier zeigten nur noch zwei Probandenurine eine nachweisbare Konzentration (1,0 mg und 0,6 mg).

Tabelle 20: Kumulative Ausscheidung von Ciprofloxacin über den Urin in Prozent der verabreichten Gesamtdosis

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	17,4	13,4	18,0	20,3	21,6	24,2	18,9	24,5	30,5	26,5	23,2	34,3	12	22,4	13,4	34,3	22,7	5,8
0-12h	24,4	17,2	23,1	25,6	34,6	31,9	30,8	29,6	36,4	32,8	27,8	42,6	12	30,2	17,2	42,6	29,7	6,7
0-24h	26,5	18,9	26,4	28,5	35,4	36,3	32,8	32,5	38,3	35,7	30,6	46,6	12	32,6	18,9	46,6	32,4	7,0
0-48h	27,2	19,5	27,9	29,5	36,2	37,9	33,3	33,1	39,0	36,5	32,6	48,2	12	33,2	19,5	48,2	33,4	7,2
0-72h	27,2	19,7	28,3	29,6	36,5	38,1	33,4	33,1	39,2	36,6	33,0	48,7	12	33,3	19,7	48,7	33,6	7,2
0-96h	27,2	19,7	28,3	29,6	36,5	38,1	33,4	33,1	39,2	36,6	33,2	48,9	12	33,3	19,7	48,9	33,7	7,3
0-120h	27,2	19,7	28,3	29,6	36,5	38,1	33,4	33,1	39,2	36,6	33,2	48,9	12	33,3	19,7	48,9	33,7	7,3
0-144h	27,2	19,7	28,3	29,6	36,5	38,1	33,4	33,1	39,2	36,6	33,2	48,9	12	33,3	19,7	48,9	33,7	7,3

BQL: Below quantification limit (0,219 mg/l)

Bis zum Zeitraum 24 h nach Einnahme von Ciprofloxacin waren bereits 98 % des insgesamt zur Ausscheidung über den Urin kommenden Chinolons ausgeschieden.

Die mittlere Gesamtausscheidung bis 24 h nach Einnahme von Ciprofloxacin betrug 163,2 mg. Dies entspricht 32,6 % der verabreichten Gesamtdosis (500 mg). Die einzelnen Werte lagen zwischen 94,4 mg und 232,8 mg (18,9 % und 46,6 %).

Die mittlere Gesamtausscheidung bis 96 h nach Einnahme von Ciprofloxacin betrug 166,4 mg. Dies entspricht 33,3 % der verabreichten Gesamtdosis (500 mg). Die einzelnen Werte lagen zwischen 98,3 mg und 244,3 mg (19,7 % und 48,9 %).

3.5.2. Kumulative Urinausscheidung von Enoxacin

Die im Urin ausgeschiedene kumulative Menge in mg und in Prozent der verabreichten Dosis von Enoxacin sind in den Tabellen 21 und 22 aufgeführt.

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 0-6 h betrug 109,2 mg, wobei die gemessenen Werte zwischen 64,2 mg und 136,3 mg schwankten.

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 6-12 h betrug 59,0 mg (Werte zwischen 40,4 mg und 80,9 mg).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 12-24 h betrug 36,6 mg (Werte zwischen 20,7 mg und 55,2 mg).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 24-48 h betrug 11,4 mg (Werte zwischen 6,5 mg und 28,7 mg).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 48-72 h betrug 2,4 mg (Werte zwischen 1,9 mg und 3,9 mg). Bei sieben Probandenurinen lag die zur Berechnung notwendige Antibiotikakonzentration unter der Nachweisgrenze (BQL: Below Quantification Limit für Enoxacin 0,991 mg/l).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 72-96 h betrug 1,2 mg. Hier zeigte nur noch ein Probandenurin eine nachweisbare Konzentration.

Tabelle 21. Kumulative Ausscheidung (mg) von Enoxacin über den Urin in den jeweiligen Sammelperioden

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	70,3	91,5	105,9	100,0	112,4	120,5	118,9	118,3	64,2	79,3	124,4	136,3	12	109,2	64,2	136,3	103,5	22,8
0-12h	151,2	167,6	148,7	157,2	152,8	185,0	172,0	179,1	110,8	130,7	193,5	202,1	12	162,4	110,8	202,1	162,6	26,2
0-24h	189,2	192,1	184,9	201,3	173,5	223,3	203,4	216,2	132,0	185,9	235,2	234,3	12	196,7	132,0	235,2	197,6	28,8
0-48h	202,1	200,2	202,4	221,6	180,0	236,6	212,1	229,5	141,4	214,6	245,2	240,9	12	213,3	141,4	245,2	210,5	29,0
0-72h	202,1	202,1	204,4	224,2	180,0	236,6	212,1	229,5	141,4	218,5	247,5	240,9	12	215,3	141,4	247,5	211,6	29,3
0-96h	202,1	202,1	204,4	225,4	180,0	236,6	212,1	229,5	141,4	218,5	247,5	240,9	12	215,3	141,4	247,5	211,7	29,4
0-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit (0,991 mg/l)

Bis zum Zeitraum 24 h nach Einnahme von Enoxacin waren bereits 91,4 % des insgesamt zur Ausscheidung über den Urin kommenden Chinolons ausgeschieden, bis 48 h nach Einnahme sogar 99,1 %.

Die mittlere Gesamtausscheidung bis 24 h nach Einnahme von Enoxacin betrug 196,7 mg. Dies entspricht 49,2 % der verabreichten Gesamtdosis (400 mg). Die einzelnen Werte lagen zwischen 132,0 mg und 235,2 mg (33,0 % und 58,8 %).

Die mittlere Gesamtausscheidung bis 96 h nach Einnahme von Enoxacin betrug 215,3 mg. Dies entspricht 53,8 % der verabreichten Gesamtdosis (400 mg). Die einzelnen Werte lagen zwischen 141,4 mg und 247,5 mg (35,4 % und 61,9 %).

Tabelle 22. Kumulative Ausscheidung von Enoxacin über den Urin in Prozent der verabreichten Gesamtdosis

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Pre	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	17,6	22,9	26,5	25,0	28,1	30,1	29,7	29,6	16,1	19,8	31,1	34,1	12	27,3	16,1	34,1	25,9	5,7
0-12h	37,8	41,9	37,2	39,3	38,2	46,3	43,0	44,8	27,7	32,7	48,4	50,5	12	40,6	27,7	50,5	40,6	6,6
0-24h	47,3	48,0	46,2	50,3	43,4	55,8	50,9	54,0	33,0	46,5	58,8	58,6	12	49,2	33,0	58,8	49,4	7,2
0-48h	50,5	50,0	50,6	55,4	45,0	59,2	53,0	57,4	35,4	53,6	61,3	60,2	12	53,3	35,4	61,3	52,6	7,2
0-72h	50,5	50,5	51,1	56,1	45,0	59,2	53,0	57,4	35,4	54,6	61,9	60,2	12	53,8	35,4	61,9	52,9	7,3
0-96h	50,5	50,5	51,1	56,4	45,0	59,2	53,0	57,4	35,4	54,6	61,9	60,2	12	53,8	35,4	61,9	52,9	7,3
0-120h	50,5	50,5	51,1	56,4	45,0	59,2	53,0	57,4	35,4	54,6	61,9	60,2	12	53,8	35,4	61,9	52,9	7,3
0-144h	50,5	50,5	51,1	56,4	45,0	59,2	53,0	57,4	35,4	54,6	61,9	60,2	12	53,8	35,4	61,9	52,9	7,3

BQL: Below quantification limit (0,991 mg/l)

3.5.3. Kumulative Urinausscheidung von Norfloxacin

Die im Urin ausgeschiedene kumulative Menge in mg und in Prozent der verabreichten Dosis von Norfloxacin sind in den Tabellen 23 und 24 aufgeführt.

Tabelle 23. Ausscheidung (mg) von Norfloxacin über den Urin in den jeweiligen Sammelperioden

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	53,8	38,0	52,5	65,3	70,3	69,7	58,4	38,1	97,4	79,4	BQL	84,0	11	65,3	38,0	97,4	64,3	18,6
6-12h	17,8	10,0	13,3	11,9	12,3	16,3	4,3	7,9	22,1	11,0	14,6	41,3	12	12,8	4,3	41,3	15,2	9,4
12-24h	10,5	5,1	9,5	12,0	6,0	11,6	8,4	5,3	8,9	20,9	6,8	11,3	12	9,2	5,1	20,9	9,7	4,3
24-48h	3,2	1,7	5,1	5,8	2,5	2,6	3,0	1,6	4,0	5,8	3,1	10,5	12	3,1	1,6	10,5	4,1	2,5
48-72h	0,6	0,8	1,1	1,5	0,7	0,5	0,5	BQL	1,1	2,0	0,5	3,3	11	0,8	0,5	3,3	1,2	0,9
72-96h	0,2	0,4	0,3	0,4	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,9	BQL	0,9	6	0,4	0,2	0,9	0,5	0,3
96-120h	BQL	BQL	BQL	0,1	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	1	0,1	0,1	0,1	0,1	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	0,1	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	1	0,1	0,1	0,1	0,1	-

BQL: Below quantification limit (0,151 mg/l)

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 0-6 h betrug 65,3 mg, wobei die gemessenen Werte zwischen 38,0 mg und 97,4 mg schwankten.

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 6-12 h betrug 12,8 mg (Werte zwischen 4,3 mg und 41,3 mg).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 12-24 h betrug 9,2 mg (Werte zwischen 5,1 mg und 20,9 mg).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 24-48 h betrug 3,1 mg (Werte zwischen 1,6 mg und 10,5 mg).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 48-72 h betrug 0,8 mg (Werte zwischen 0,5 mg und 3,3 mg). Bei einem Probandenurin lag die zur Berechnung notwendige Antibiotikakonzentration unter der Nachweisgrenze (BQL: Below Quantification Limit für Norfloxacin 0,151 mg/l).

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 72-96 h betrug 0,4 mg (Werte zwischen 0,2 mg und 0,9 mg). Sechs Probandenurine lagen unter der Nachweisgrenze.

Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 96-120 h betrug 0,1 mg. Hier zeigte nur noch ein Probandenurin eine nachweisbare Konzentration. Die mittlere Ausscheidung in Sammelperiode 120-144 h betrug 0,1 mg. Hier zeigte nur noch ein Probandenurin eine nachweisbare Konzentration.

Bis zum Zeitraum 24 h nach Einnahme von Norfloxacin waren bereits 96,0 % des insgesamt zur Ausscheidung über den Urin kommenden Chinolons ausgeschieden, bis 48 h nach Einnahme sogar 99,1 %.

Die mittlere Gesamtausscheidung bis 24 h nach Einnahme von Norfloxacin betrug 85,4 mg. Dies entspricht 21,4 % der verabreichten Gesamtdosis (400 mg). Die einzelnen Werte lagen zwischen 21,4 mg und 136,7 mg (5,4 % und 34,2 %).

Die mittlere Gesamtausscheidung bis 96 h nach Einnahme von Norfloxacin betrug 89,0 mg. Dies entspricht 22,3 % der verabreichten Gesamtdosis (400 mg). Die einzelnen Werte lagen zwischen 25,1 mg und 151,4 mg (6,3 % und 37,9 %). In den darauffolgenden Zeitintervallen änderten sich die Werte nicht mehr.

Tabelle 24. Kumulative Ausscheidung von Norfloxacin im Urin in Prozent der verabreichten Gesamtdosis

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	13,5	9,5	13,1	16,3	17,6	17,4	14,6	9,5	24,3	19,8	BQL	21,0	11	16,3	9,5	24,3	16,1	4,6
0-12h	17,9	12,0	16,4	19,3	20,7	21,5	15,7	11,5	29,9	22,6	3,7	31,3	12	18,6	3,7	31,3	18,5	7,7
0-24h	20,5	13,3	18,8	22,3	22,2	24,4	17,8	12,8	32,1	27,8	5,4	34,2	12	21,4	5,4	34,2	21,0	8,2
0-48h	21,3	13,7	20,1	23,7	22,8	25,1	18,5	13,2	33,1	29,2	6,1	36,8	12	22,1	6,1	36,8	22,0	8,6
0-72h	21,5	13,9	20,4	24,1	23,0	25,2	18,6	13,2	33,4	29,7	6,3	37,6	12	22,2	6,3	37,6	22,2	8,8
0-96h	21,5	14,0	20,4	24,2	23,0	25,2	18,6	13,2	33,4	30,0	6,3	37,9	12	22,3	6,3	37,9	22,3	8,9
0-120h	21,5	14,0	20,4	24,3	23,0	25,2	18,6	13,2	33,4	30,0	6,3	37,9	12	22,3	6,3	37,9	22,3	8,9
0-144h	21,5	14,0	20,4	24,3	23,0	25,2	18,6	13,2	33,4	30,0	6,3	37,9	12	22,3	6,3	37,9	22,3	8,9

BQL: Below quantification limit (0, 151 mg/l)

3.6. Pharmakokinetische Parameter

Die pharmakokinetischen Parameter, die aus den Plasma- und Urinkonzentrationen, sowie der Urinausscheidung errechnet wurden, sind für die drei Untersuchungsperioden in den Tabellen 25-27 aufgeführt.

Tabelle 25. Pharmakokinetische Parameter von Ciprofloxacin

Proband	C max (mg/l)	t max (h)	t ½ (h)	AUC 0 → 24h (mg x h/l)	AUC 0 → ∞ (mg x h/l)	Cl ren (ml/min)	fe (% of dose)	Residual area (%)
1	1,60	3,00	3,30	9,13	10,2	222,8	27,2	10,2
2	0,93	1,00	3,73	3,90	4,36	367,6	19,5	10,6
3	1,67	1,00	4,35	7,31	8,48	263,3	28,3	13,8
4	1,77	1,00	4,00	8,11	9,23	263,4	29,6	12,1
5	2,89	1,00	3,28	8,91	9,55	333,3	38,7	6,7
6	2,07	1,00	4,18	8,56	9,81	311,0	38,1	12,7
7	1,42	1,00	3,47	6,14	6,73	314,4	25,7	8,8
8	2,48	1,00	3,37	10,0	10,9	246,4	33,1	8,2
9	2,40	1,00	2,92	8,69	9,18	349,3	39,2	5,4
10	2,82	1,00	3,30	12,1	13,2	224,3	36,6	7,7
11	2,67	1,00	3,34	9,93	10,7	233,5	33,2	7,6
12	2,73	1,00	3,71	13,7	15,3	259,5	48,8	10,6
Mean	2,12	1,17	3,58	8,88	9,80	282,4	33,2	9,5
SD	0,638	0,58	0,42	2,55	2,79	50,5	7,8	2,6
CV (%)	30,1	49,5	11,8	28,2	28,4	17,9	23,4	27,0
Min	0,931	1,00	2,92	3,90	4,36	222,8	19,5	5,4
Max	2,89	3,00	4,35	13,7	15,3	367,6	48,8	13,8
Median	2,24	1,00	3,42	8,80	9,68	363,4	33,2	9,5

Tabelle 26. Pharmakokinetische Parameter von Enoxacin

Proband	C max (mg/l)	t max (h)	t ½ (h)	AUC 0 → 24h mg x h/l	AUC 0 → ∞ mg x h/l	Cl ren (ml/min)	fe (% of dose)	Residual area (%)
1	1,95	2,00	5,04	11,9	15,2	212,5	50,5	21,8
2	1,99	1,00	4,99	8,59	10,5	325,6	50,1	17,9
3	2,70	1,00	4,66	10,9	12,9	228,1	50,6	15,6
4	2,12	2,00	5,59	13,4	17,9	195,1	55,4	25,0
5	2,26	1,00	4,32	10,0	11,6	254,8	45,0	13,7
6	1,61	2,00	5,22	10,3	13,0	298,5	59,1	20,7
7	2,15	1,00	4,32	12,2	14,3	235,5	53,0	15,0
8	2,63	2,00	4,59	16,7	20,4	178,4	57,3	18,1
9	2,46	1,00	3,57	13,2	14,6	140,2	35,4	10,0
10	2,73	1,00	5,31	17,3	22,0	126,1	53,8	21,2
11	2,64	3,00	3,92	17,5	20,6	184,0	61,3	14,8
12	3,31	1,00	4,16	18,6	21,6	180,4	60,2	13,7
Mean	2,38	1,50	4,64	13,4	16,2	213,3	52,6	17,3
SD	0,456	0,67	0,61	3,38	4,10	59,3	7,2	4,3
CV (%)	19,2	44,9	13,1	25,2	25,3	27,8	13,7	24,8
Min	1,61	1,00	3,57	8,59	10,5	126,1	35,4	10,0
Max	3,31	3,00	5,59	18,6	22,0	325,6	61,3	25,0
Median	2,36	1,00	4,63	12,7	14,9	203,8	53,4	16,8

Tabelle 27. Pharmakokinetische Parameter von Norfloxacin

Proband	C max (mg/l)	t max (h)	t ½ (h)	AUC 0 → 24h mg x h/l	AUC 0 → ∞ mg x h/l	Cl ren (ml/min)	fe (% of dose)	Residual area (%)
1	1,16	3,00	3,05	5,05	5,63	236,9	21,5	10,3
2	0,42	1,00	4,04	2,26	2,60	353,6	14,0	13,0
3	1,13	1,00	4,95	3,89	4,68	282,1	20,5	16,8
4	1,53	1,00	4,93	5,88	7,11	222,1	24,6	17,3
5	1,68	1,00	3,85	4,76	5,25	289,5	23,0	9,3
6	0,99	1,00	4,52	4,20	4,95	340,5	25,2	15,1
7	1,50	1,00	3,74	5,38	5,95	193,7	18,6	9,6
8	0,70	1,00	3,95	2,84	3,22	269,0	13,2	11,6
9	1,22	1,00	3,58	5,57	6,17	257,5	33,4	9,7
10	1,44	1,00	4,25	8,64	10,1	174,1	29,9	14,6
11	1,72	1,00	3,53	6,21	6,79	39,22	6,28	8,5
12	1,57	1,00	3,86	6,85	7,68	518,1	61,0	10,8
Mean	1,25	1,17	4,02	5,13	5,85	273,0	24,3	12,2
SD	0,40	0,58	0,57	1,74	2,01	118,0	13,7	3,1
CV (%)	31,9	49,5	14,1	33,9	34,3	43,2	56,6	25,0
Min	0,42	1,00	3,05	2,26	2,60	39,22	6,28	8,5
Max	1,72	3,00	4,95	8,64	10,1	518,1	61,0	17,3
Median	1,33	1,00	3,91	5,21	5,79	275,5	22,3	11,2

Die geringste renale Ausscheidung zeigte Norfloxacin mit 24,3 % der Dosis (Standardabweichung 13,7 % der Dosis).

Die errechnete durchschnittliche Halbwertszeit (Mean t_{1/2}) war für Enoxacin am höchsten mit 4,64 h (Standardabweichung 0,61 h), gefolgt von Norfloxacin mit 4,02 h (Standardabweichung 0,57 h). Die niedrigste Halbwertszeit zeigte Ciprofloxacin mit 3,58 h (Standardabweichung 0,42 h).

Dementsprechend war die durchschnittliche renale Clearance für Ciprofloxacin am höchsten mit 282,4 ml/min (Standardabweichung 50,5 ml/min), gefolgt von Norfloxacin mit 273,0 ml/min (Standardabweichung 118,0 ml/min). Die niedrigste Clearancerate zeigte Enoxacin mit 213,3 ml/min (Standardabweichung 59,3 ml/min).

Es konnte die renale Ausscheidung in % der verabreichten Medikamentendosis berechnet werden. Sie war am höchsten unter der Gabe von Enoxacin mit 52,6 % der Dosis (Standardabweichung 7,2 % der Dosis), gefolgt von Ciprofloxacin mit 33,2 % der Dosis (Standardabweichung 7,8 % der Dosis).

3.7. Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) und minimale bakterizide Konzentrationen (MBK) der Teststämme

Die MHKs und MBKs der drei Fluorchinolone für die 6 Testorganismen sind in den Tabellen 28-30 aufgeführt. Sie reichen von <0,06 mg/l bis 4 mg/l.

Tabelle 28. MHK (mg/l) und MBK (mg/l) von Ciprofloxacin für die Testorganismen

Lfd. Nr.	Erreger	MHK	MBK	Einsaat (KBE/ml)
1	E. coli ATCC	≤0,06	≤0,06	2,3 x 10 ⁵ /ml
2	K. pneumoniae 465	≤0,06	0,25	0,6 x 10 ⁵ /ml
3	P. mirabilis 414	≤0,06	0,25	3,0 x 10 ⁵ /ml
4	E. coli 177	0,125	1	1,6 x 10 ⁵ /ml
5	P. aeruginosa 142	0,5	4	3,5 x 10 ⁵ /ml
6	E. faecalis 4	0,5	2	3,1 x 10 ⁵ /ml

Tabelle 29. MHK (mg/l) und MBK (mg/l) von Enoxacin für die Testorganismen

Lfd. Nr.	Erreger	MHK	MBK	Einsaat (KBE/ml)
1	E. coli ATCC	0,125	0,125	2,3 x 10 ⁵ /ml
2	K. pneumoniae 465	0,125	0,25	0,6 x 10 ⁵ /ml
3	P. mirabilis 414	0,25	0,5	3,0 x 10 ⁵ /ml
4	E. coli 177	1	2	1,6 x 10 ⁵ /ml
5	P. aeruginosa 142	2	4	3,5 x 10 ⁵ /ml
6	E. faecalis 4	4	4	3,1 x 10 ⁵ /ml

Tabelle 30. MHK (mg/l) und MBK (mg/l) von Norfloxacin für die Testorganismen

Lfd. Nr.	Erreger	MHK	MBK	Einsaat (KBE/ml)
1	E. coli ATCC	≤0,06	≤0,06	2,3 x 10 ⁵ /ml
2	K. pneumoniae 465	0,125	0,125	0,6 x 10 ⁵ /ml
3	P. mirabilis 414	≤0,06	≤0,06	3,0 x 10 ⁵ /ml
4	E. coli 177	0,5	1	1,6 x 10 ⁵ /ml
5	P. aeruginosa 142	2	2	3,5 x 10 ⁵ /ml
6	E. faecalis 4	2	4	3,1 x 10 ⁵ /ml

Die höchste antibakteriellen Aktivitäten, d.h. niedrigsten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) in Mueller-Hinton-Bouillon bzw. minimale bakterizide Konzentrationen (MBK) fanden sich gegenüber den Testorganismen E.coli ATCC, K. pneumoniae (Nr. 465) und P. mirabilis (Nr. 414). Die niedrigsten antibakteriellen Aktivitäten, d.h. höchsten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) in Mueller-Hinton-Bouillon bzw. minimale bakterizide Konzentrationen (MBK) fanden sich gegenüber den Testorganismen P.aeruginosa (Nr.142) und E. faecalis (Nr. 4).

3.8. Urinbakterizide Titer

Die urinbakteriziden Titer (UBT) für die drei getesteten Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Enoxacin und Norfloxacin) gegenüber den sechs Testorganismen ergaben entsprechend der Empfindlichkeit der Erreger und der unterschiedlichen antibakteriellen Aktivität der drei Fluorchinolone in Abhängigkeit ihrer Urinausscheidung über die Zeit Werte, die zwischen 0 (keine antibakterielle Aktivität im unverdünnten Urin) bis zu einer urinbakteriziden Aktivität, die noch bei der maximalen Verdünnung von 1:1024 nachweisbar war.

3.8.1. Tabellarische Darstellung der urinbakteriziden Titer

3.8.1.1. Urinbakterizide Titer für Escherichia coli ATCC 25922

Die UBTs für E. coli ATCC 25922 sind in den Tabellen 31-33 aufgeführt.

Die UBTs lagen nach Verabreichung von Ciprofloxacin in der Urinsammelperiode 0-6 h bei der Hälfte der Probanden bis zu einer maximalen Verdünnung von 1:1024, bei der anderen Hälfte bis 1:512, was insgesamt einen Median von 1:768 ergab. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:512, wobei die Verdünnungswerte der einzelnen Probanden hier zwischen 1:128 und 1:1024 lagen. Der Median der Verdünnung in der Sammelperiode 12-24 h betrug 1:192 (Werte zwischen 1:16 und 1:1024). Der Median der Sammelperiode 24-48 h betrug 1:32, der Sammelperiode 48-72 h war 1:8, der Sammelperiode 72-96 h war 1:3, ab Sammelperiode 96-120 h war lediglich bei 3 Probanden eine bakterizide Aktivität nachweisbar, in den Verdünnungsstufen 1:2, 1:4 und 1:16 mit einem Median von 0.

Nach der Gabe von Enoxacin ergab sich für die Urinsammelperiode 0-6 h ein Median von 1:256 (Werte zwischen 1:32 und 1:1024), für die Sammelperiode 6-12 h ein Median von 192 (Werte zwischen 1:8 und 1:1024), für 12-24 h ein Median von 1:40 (Werte zwischen 1:4 und 1:512), für 24-48 h ein Median von 1:4 (Werte zwischen 1:1 und 1:64). Ab der Sammelperiode 48- 72 h betrug der Median 0.

Tabelle 31. Reziproke urinbakterizide Titer für Escherichia coli ATCC 25922 nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	1024	512	512	1024	1024	512	1024	1024	512	512	512	1024	12	768	512	1024
6-12h	1024	128	256	256	1024	512	512	512	512	512	128	1024	12	512	128	1024
12-24h	128	16	32	64	256	512	64	512	512	512	64	1024	12	192	16	1024
24-48h	32	4	16	16	64	64	8	32	16	256	32	512	12	32	4	512
48-72h	4	1	4	2	32	32	1	8	16	256	8	256	12	8	1	256
72-96h	2	0	1	1	0	4	0	4	4	8	4	64	12	3	0	64
96-120h	2	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	16	12	0	0	16
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	2	12	0	0	8

Tabelle 32. Reziproke urinbakterizide Titer für Escherichia coli ATCC 25922 nach oraler Einmalgabe von Enoxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	128	256	64	128	512	512	32	256	1024	512	64	1024	12	256	32	1024
6-12h	128	8	32	64	256	256	32	256	256	512	64	1024	12	192	8	1024
12-24h	64	8	8	16	128	128	4	64	16	256	16	512	12	40	4	512
24-48h	4	2	1	8	4	32	1	16	4	64	2	64	12	4	1	64
48-72h	1	0	0	1	0	0	0	0	0	16	1	16	12	0	0	16
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	0	2	12	0	0	16
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2	12	0	0	4
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	12	0	0	2

Tabelle 33. Reziproke urinbakterizide Titer für Escherichia coli ATCC 25922 nach oraler Einmalgabe von Norfloxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	128	32	64	64	256	256	32	128	512	512	128	1024	12	128	32	1024
6-12h	64	4	32	16	256	128	8	64	64	256	32	512	12	64	4	512
12-24h	32	1	8	8	32	128	4	32	32	32	8	1024	12	32	1	1024
24-48h	4	0	1	2	4	32	0	2	8	64	2	64	12	3	0	64
48-72h	0	0	1	1	0	0	0	1	0	8	1	16	12	0,5	0	16
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	1	0	4	0	4	12	0	0	4
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	12	0	0	2
120-144h	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4	0	1	12	0	0	4

Nach der Gabe von Norfloxacin ergab sich für die Urinsammelperiode 0-6 h ein Median von 1:128 (Werte zwischen 1:32 und 1:1024), für 6-12 h ein Median von 1:64 (Werte zwischen 1:4 und 1:512), für 12-24 h ein Median von 1:32 (Werte zwischen 1:1 und 1:512), für 24-48 h ein Median von 1:3 (Werte zwischen 1:1 und 1:64). Ab der Sammelperiode 48- 72 h betrug der Median 0.

3.8.1.2. Urinbakterizide Titer für *Klebsiella pneumoniae* (Nr. 465)

Die UBTs für *K. pneumoniae* sind in den Tabellen 34-36 aufgeführt.

Die UBTs waren nach Verabreichung von Ciprofloxacin in der Urinsammelperiode 0-6 h bei zwei Probanden bis zu einer maximalen Verdünnung von 1:1024 vorhanden, bei drei Probanden bis 1:512, bei drei Probanden bis 1:256, bei drei Probanden bis 1:128 und bei einem Probanden bis 1:64. Das ergibt einen Median von 1:256. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:128, wobei die Verdünnungswerte der einzelnen Probanden hier zwischen 1:32 und 1:1024 lagen. Der Median der Verdünnung in der Sammelperiode 12-24 h betrug 1:32 (Werte zwischen 1:4 und 1:512). Der Median der Sammelperiode 24-48 h betrug 1:8, der Sammelperiode 48- 72 h war 1:1, hier zeigten noch lediglich die Urine von 7 Probanden messbare Bakterizidie.

Nach der Gabe von Enoxacin ergaben sich für die Urinsammelperiode 0-6 h bei einem Probanden UBTs bis zu einer Verdünnung 1:1024, bei drei Probanden 1:512, bei drei Probanden 1:128, bei drei Probanden 1:64 und bei zwei Probanden 1:32. Dies entspricht einem Median von 1:128. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:32 (Werte zwischen 1:8 und 1:256). Der Median der Sammelperiode 12-24 h betrug 1:12 (Werte zwischen 1:2 und 1:256). Der Median der Sammelperiode 24-48 h war 1:1,5, hier zeigten noch lediglich die Urine von 7 Probanden messbare Bakterizidietiter, der höchste davon 1:32. Die Urine der darauffolgenden Sammelperioden zeigten bis auf die Urine von zwei Probanden in den drei darauffolgenden Sammelperioden (Werte zwischen 1:1 und 1:4) keine messbare Bakterizidie, der Median betrug jeweils 0 .

Nach der Gabe von Norfloxacin ergaben sich für die Urinsammelperiode 0-6 h bei einem Probanden UBTs bis zu einer Verdünnung 1:1024, bei einem Probanden 1:512, bei zwei Probanden 1:128, bei fünf Probanden 1:64, bei einem Probanden 1:32 und bei zwei Probanden 1:16. Dies entspricht einem Median von 1:64. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:16 (Werte zwischen 1:2 und 1:512). Der Median der Sammelperiode 12-24 h betrug 1:4 (Werte zwischen 1:2 und 1:256), bei zwei Probanden war keine Bakterizidie nachweisbar. Die Urine der darauffolgenden Sammelperioden zeigten bis auf die Urine von fünf Probanden in Sammelperiode 24-48 h (Werte zwischen 1:1 und 1:32), von drei Probanden in Sammelperiode 48- 72 h (Werte zwischen 1:1 und 1:8) und eines Probanden in den darauffolgenden Sammelperioden Werte zwischen 1:1 und 1:4) keine messbare Bakterizidie, der Median betrug jeweils 0 .

Tabelle 34. Reziproke urinbakterizide Titer für Klebsiella pneumoniae (Nr. 465) nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	128	128	64	128	1024	512	256	512	256	512	256	1024	12	256	64	1024
6-12h	128	32	32	64	256	512	64	256	128	1024	64	1024	12	128	32	1024
12-24h	32	4	4	32	32	256	8	64	32	256	32	512	12	32	4	512
24-48h	8	1	4	8	16	64	1	8	8	64	8	256	12	8	1	256
48-72h	1	0	0	0	1	0	0	1	2	4	2	64	12	1	0	64
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8	12	0	0	8
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	12	0	0	4
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

Tabelle 35. Reziproke urinbakterizide Titer für Klebsiella pneumoniae (Nr. 465) nach oraler Einmalgabe von Enoxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	32	128	64	128	1024	512	64	64	128	512	32	512	12	128	32	1024
6-12h	32	8	16	32	128	128	16	64	32	128	32	256	12	32	8	256
12-24h	2	4	2	16	32	32	4	16	4	32	8	256	12	12	2	256
24-48h	2	0	0	4	0	8	0	0	2	8	1	32	12	1,5	0	32
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4	12	0	0	4
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	12	0	0	2
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	12	0	0	2
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

Tabelle 36. Reziproke urinbakterizide Titer für Klebsiella pneumoniae(Nr.465) nach oraler Einmalgabe von Norfloxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	64	16	16	64	64	128	64	32	128	512	64	1024	12	64	16	1024
6-12h	16	2	8	8	32	64	4	16	32	128	16	512	12	16	2	512
12-24h	4	0	2	8	4	4	2	0	16	8	4	256	12	4	0	256
24-48h	1	0	0	2	0	0	0	0	0	4	1	32	12	0	0	32
48-72h	0	0	0	1	0	0	0	0	0	8	0	4	12	0	0	8
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	12	0	0	4
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	12	0	0	2
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	12	0	0	1

3.8.1.3. Urinbakterizide Titer für *Proteus mirabilis* (Nr. 414)

Die UBTs für *P. mirabilis* sind in den Tabellen 37-39 aufgeführt.

Sie waren nach Verabreichung von Ciprofloxacin in der Urinsammelperiode 0-6 h bei der Hälfte der Probanden bis zu einer maximalen Verdünnung von 1:1024 vorhanden, bei den übrigen Probanden bis 1:512. Das ergibt einen Median von 1:768. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:512, wobei die Verdünnungswerte für zwei Probanden 1:1024 betragen, für sieben Probanden 1:512, für zwei Probanden 1.256 und für einen Probanden 1.64. Der Median der Verdünnung in der Sammelperiode 12-24 h betrug 1:128 (Werte zwischen 1.32 und 1.1024). Der Median der Sammelperiode 24-48 h betrug 1:16 (Werte zwischen 1.4 und 1.256). Der Median der Sammelperiode 48-72 h betrug 1:3 (Werte zwischen 1.2 und 1.64), bei einem Probanden war keine Bakterizidie mehr nachweisbar. Der Median der Sammelperiode 72-96 h betrug 1:1,5 (Werte zwischen 1:1 und 1:32), bei einem Probanden war keine Bakterizidie mehr nachweisbar. Der Median der Sammelperiode 96-120 h betrug 1:1 (Werte zwischen 1:1 und 1:4), bei zwei Probanden war keine Bakterizidie mehr nachweisbar. In der Sammelperiode 120-144 h zeigten lediglich die Urine von vier Probanden bakterizide Aktivität, der Median war somit 0.

Nach der Gabe von Enoxacin ergaben sich für die Urinsammelperiode 0-6 h bei zwei Probanden eine messbare Bakterizidie bis zu einer Verdünnung 1:512, bei fünf Probanden 1:256, bei zwei Probanden 1:128, bei zwei Probanden 1.64 und bei einem Probanden 1/32. Dies entspricht einem Median von 256. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:96 (Werte zwischen 1.8 und 1.256). Der Median der Sammelperiode 12-24 h betrug 1:12 (Werte zwischen 1:2 und 1.128). Der Median der Sammelperiode 24-48 h war 1.4 (Werte zwischen 1:1 und 1:16), ein Proband zeigte keine Bakterizidie. Die Urine der darauffolgenden Sammelperioden zeigten bis auf die Urine von fünf Probanden in Sammelperiode 48-72 h (Werte zwischen 1:1 und 144) und des unverdünnten Urins eines Probanden in der darauffolgenden Sammelperiode keine messbare Bakterizidie, der Median betrug jeweils 0.

Nach der Gabe von Norfloxacin ergaben sich für die Urinsammelperiode 0-6 h bei vier Probanden eine messbare Bakterizidie bis zu einer Verdünnung 1:1024, bei vier Probanden 1.512, bei zwei Probanden 1.256, bei einem Probanden 1:128 und bei einem Probanden 1.64. Dies entspricht einem Median von 1:512. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1.96 (Werte zwischen 1.16 und 1.512). Der Median der Sammelperiode 12-24 h betrug 1.32 (Werte zwischen 1.4 und 1.256). Der Median der Sammelperiode 24-48 h betrug 1.6 (Werte zwischen 1.1 und 1.32). Der Median der Sammelperiode 48-72 h betrug 1:2 (Werte zwischen 1:1 und 1:8), bei einem Probanden war keine Bakterizidie mehr nachweisbar. Die Urine der darauffolgenden Sammelperioden zeigten bis auf die Urine von fünf Probanden in Sammelperiode 72-96 h (Werte zwischen 1.1 und 1:4), von zwei Probanden in Sammelperiode 96-120 h (Werte zwischen 1:1 und 1:2) und eines Probanden in Sammelperiode 120-144 h (1.1).

Tabelle 37. Reziproke urinbakterizide Titer für Proteus mirabilis (Nr. 414) nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	1024	512	512	512	1024	1024	1024	512	512	512	1024	1024	12	768	512	1024
6-12h	512	64	256	512	512	512	512	256	1024	512	512	1024	12	512	64	1024
12-24h	256	32	64	128	32	256	64	64	512	128	128	1024	12	128	32	1024
24-48h	16	4	8	32	16	128	4	32	16	8	64	256	12	16	4	256
48-72h	2	2	2	8	2	16	0	8	2	4	16	64	12	3	0	64
72-96h	1	1	1	2	1	2	0	2	2	1	8	32	12	1,5	0	32
96-120h	1	1	1	1	0	2	0	1	1	1	1	4	12	1	0	4
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2	12	0	0	2

Tabelle 38. Reziproke urinbakterizide Titer für Proteus mirabilis (Nr. 414) nach oraler Einmalgabe von Enoxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	128	64	32	256	256	128	512	64	256	256	256	512	12	256	32	512
6-12h	128	8	64	128	32	128	64	32	64	128	128	256	12	96	8	256
12-24h	32	4	4	64	8	2	4	16	4	64	32	128	12	12	2	128
24-48h	4	1	1	16	4	0	2	4	1	8	4	16	12	4	0	16
48-72h	0	0	0	2	1	0	0	0	0	4	1	4	12	0	0	4
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	12	0	0	1
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

Tabelle 39. Reziproke urinbakterizide Titer für Proteus mirabilis (Nr. 414) nach oraler Einmalgabe von Norfloxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	1024	64	512	515	512	256	1024	128	256	512	1024	1024	12	512	64	1024
6-12h	128	16	64	64	32	128	256	16	64	128	256	512	12	96	16	512
12-24h	64	8	4	64	32	128	16	4	16	128	32	256	12	32	4	256
24-48h	16	2	1	16	4	4	8	2	4	8	8	32	12	6	1	32
48-72h	4	0	1	2	1	2	1	2	2	8	2	4	12	2	0	8
72-96h	0	0	1	2	0	0	0	0	0	4	1	2	12	0	0	4
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	12	0	0	2
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	12	0	0	1

3.8.1.4. Urinbakterizide Titer für *Escherichia coli* (Nr. 177)

Die UBTs für *E. coli* sind in den Tabellen 40-42 aufgeführt.

Die UBTs waren nach Verabreichung von Ciprofloxacin in der Urinsammelperiode 0-6 h bei vier Probanden bis zu einer maximalen Verdünnung von 1: 512 vorhanden, bei zwei Probanden bis 1:128, bei einem Probanden bis 1:64, bei zwei Probanden bis 1:32, bei zwei Probanden bis 1:16 und bei einem Probanden bis 1:8. Das ergibt einen Median von 1:96. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:24, wobei die Verdünnungswerte für einen Probanden 1:512 betragen, für drei Probanden 1:128, für zwei Probanden 1:32, für einen Probanden 1:16 für zwei Probanden 1:8 und für drei Probanden 1:4. Der Median der Verdünnung in der Sammelperiode 12-24 h betrug 1:4 (Werte zwischen 1:2 und 1:128), bei einem Probanden war keine Bakterizidie mehr nachweisbar. Der Median der Sammelp. 24-48 h betrug 1:0,5 (Werte zwischen 1/ 1 und 1/ 32), bei sechs Probanden war keine Bakterizidie mehr nachweisbar. Ab Sammelperiode 48-72 h betrug der Median der Sammelperiode jeweils 0, lediglich bei einem Probanden zeigte sich noch eine nachweisbare Bakterizidie in Sammelp. 48-72 h (1:8) und in Sammelperiode 72-96 h (1:2).

Nach der Gabe von Enoxacin ergaben sich für die Urinsammelperiode 0-6 h bei drei Probanden eine messbare Bakterizidie bis zu einer Verdünnung 1: 64, bei einem Probanden 1:32, bei einem Probanden 1:16, bei vier Probanden 1:8, bei zwei Probanden 1:4 und bei einem Probanden 1:2. Dies entspricht einem Median von 1:8. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:6 (Werte zwischen 1:1 und 1:32). Der Median der Sammelperiode 12-24 h betrug 1:0,5 (Werte zwischen 1:1 und 1:16). Ab Sammelp. 24-48 h betrug der Median jeweils 0, lediglich bei einem Probanden zeigte sich noch eine nachweisbare Bakterizidie in Sammelp. 24-48 h (1:1).

Nach der Gabe von Norfloxacin ergaben sich für die Urinsammelperiode 0-6 h bei einem Probanden eine messbare Bakterizidie bis zu einer Verdünnung 1.256, bei zwei Probanden 1:128, bei einem Probanden 1:32, bei drei Probanden 1:16, bei drei Probanden 1:8, bei einem Probanden 1:2 und bei einem Probanden 1:1. Dies entspricht einem Median von 1:16. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:2 (Werte zwischen 1.1 und 1:64). Ab Sammelp. 12-24 h betrug der Median jeweils 0, lediglich bei vier Probanden zeigte sich noch eine nachweisbare Bakterizidie in Sammelperiode 12-24 h (Werte zwischen 1:1 und 1:8), bei einem Probanden in Sammelperiode 24-48 h (1:1).

Tabelle 40. Reziproke urinbakterizide Titer für Escherichia coli (Nr. 177) nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	32	8	16	32	512	512	64	128	128	512	16	512	12	96	8	512
6-12h	32	4	4	8	128	128	16	8	32	512	4	128	12	24	4	512
12-24h	8	0	2	2	16	64	4	2	2	128	4	128	12	4	0	128
24-48h	2	0	0	0	0	8	0	2	0	8	1	32	12	0,5	0	32
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	12	0	0	8
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	12	0	0	2
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

Tabelle 41. Reziproke urinbakterizide Titer für Escherichia coli (Nr. 177) nach oraler Einmalgabe von Enoxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	8	4	2	8	32	64	4	16	8	64	8	64	12	8	2	64
6-12h	8	1	1	4	8	16	4	8	1	32	4	16	12	6	1	32
12-24h	2	1	0	0	0	0	0	2	0	16	1	4	12	0,5	0	16
24-48h	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	12	0	0	1
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

Tabelle 42. Reziproke urinbakterizide Titer für Escherichia coli (Nr. 177) nach oraler Einmalgabe von Norfloxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	16	1	2	8	8	128	16	16	32	256	8	128	12	16	1	256
6-12h	2	0	1	2	0	16	4	4	0	64	0	16	12	2	0	64
12-24h	1	0	0	0	0	1	0	0	0	8	0	8	12	0	0	8
24-48h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	0	0	1
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

3.8.1.5. Urinbakterizide Titer für *Pseudomonas aeruginosa* (Nr. 142)

Die UBTs für *P. aeruginosa* sind in den Tabellen 43-45 aufgeführt

Sie waren nach Verabreichung von Ciprofloxacin in der Urinsammelperiode 0-6 h bei zwei Probanden bis zu einer maximalen Verdünnung von 1:256 vorhanden, bei zwei Probanden bis 1:128, bei drei Probanden bis 1:64, bei zwei Probanden bis 1:32, bei zwei Probanden bis 1:16 und bei einem Probanden bis 1:8. Das ergibt einen Median von 1:64. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:8, wobei die Verdünnungswerte für einen Probanden 1:128 betragen, für einen Probanden 1:64, für einen Probanden 1:32, für zwei Probanden 1:16, für vier Probanden 1:8 und für drei Probanden 1:4. Der Median der Verdünnung in der Sammelperiode 12-24 h betrug 1:3 (Werte zwischen 1:1 und 1:32). Der Median der Sammelperiode 24-48 h betrug 1:0,5 (Werte zwischen 1:1 und 1:8), bei elf Probanden war keine Bakterizidie mehr nachweisbar. Ab Sammelperiode 48-72 h betrug der Median der Sammelperiode jeweils 0, lediglich bei einem Probanden zeigte sich noch eine nachweisbare Bakterizidie in Sammelperiode 48-72 h (1:1) und in Sammelperiode 72-96 h (1:1).

Nach der Gabe von Enoxacin ergaben sich für die Urinsammelperiode 0-6 h bei einem Probanden eine messbare Bakterizidie bis zu einer Verdünnung 1:128, bei einem Probanden 1:32, bei vier Probanden 1:16, bei vier Probanden 1:8 und bei zwei Probanden 1:4. Dies entspricht einem Median von 1:12. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:4 (Werte zwischen 1:2 und 1:16). Der Median der Sammelperiode 12-24 h betrug 1:1 (Werte zwischen 1:1 und 1:16). Ab Sammelperiode 24-48 h betrug der Median jeweils 0, lediglich bei einem Probanden zeigte sich noch eine nachweisbare Bakterizidie in Sammelperiode 24-48 h (1:1).

Nach der Gabe von Norfloxacin ergaben sich für die Urinsammelperiode 0-6 h bei einem Probanden eine messbare Bakterizidie bis zu einer Verdünnung 1:64, bei zwei Probanden 1:32, bei zwei Probanden 1:8, bei vier Probanden 1:4, bei zwei Probanden 1:2 und bei einem Probanden 1:1. Dies entspricht einem Median von 1:4. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:1 (Werte zwischen 1:1 und 1:16). Ab Sammelperiode 12-24 h betrug der Median jeweils 0, lediglich bei vier Probanden zeigte sich noch eine nachweisbare Bakterizidie in Sammelperiode 12-24 h (Werte zwischen 1:1 und 1:16), bei einem Probanden in Sammelperiode 24-48 h (1:1).

Tabelle 43. Reziproke urinbakterizide Titer für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142) nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	8	16	64	32	64	256	128	64	32	128	16	256	12	64	8	256
6-12h	8	4	8	8	4	64	16	16	8	32	4	128	12	8	4	128
12-24h	2	1	2	4	1	16	2	4	2	4	4	32	12	3	1	32
24-48h	1	0	0	0	0	2	0	1	0	1	1	8	12	0,5	0	8
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	0	0	1
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	0	0	1
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

Tabelle 44. Reziproke urinbakterizide Titer für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142) nach oraler Einmalgabe von Enoxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	4	4	8	16	16	8	8	8	16	32	16	128	12	12	4	128
6-12h	4	2	4	4	2	4	2	4	4	16	4	16	12	4	2	16
12-24h	0	0	0	2	0	8	0	2	1	16	1	8	12	1	0	16
24-48h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	0	0	1
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

Tabelle 45. Reziproke urinbakterizide Titer für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142) nach oraler Einmalgabe von Norfloxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	4	1	4	2	2	32	4	8	4	32	8	64	12	4	1	64
6-12h	1	0	1	0	0	8	2	1	0	2	1	16	12	1	0	16
12-24h	1	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	16	12	0	0	16
24-48h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	0	0	1
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

3.8.1.6. Urinbakterizide Titer für *Enterococcus faecalis* (Nr. 4)

Die UBTs für *E. faecalis* sind in den Tabellen 46-48 aufgeführt

Die UBTs waren nach Verabreichung von Ciprofloxacin in der Urinsammelperiode 0-6 h bei acht Probanden bis zu einer maximalen Verdünnung von 1: 64 vorhanden, bei zwei Probanden bis 1: 32, bei einem Probanden bis 1:16 und bei einem Probanden bis 1: 8. Das ergibt einen Median von 1:64. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:12, wobei die Verdünnungswerte für einen Probanden 1: 64 betragen, für zwei Probanden 1: 32, für drei Probanden 1:16, für vier Probanden 1: 8 und für zwei Probanden 1: 2. Der Median der Verdünnung in der Sammelperiode 12-24 h betrug 1:4 (Werte zwischen 1:1 und 1:16). Ab Sammelperiode 24-48 h betrug der Median der Sammelperiode jeweils 0, lediglich bei drei Probanden zeigte sich noch eine nachweisbare Bakterizidie in der Sammelperiode 24-48 h (Werte zwischen 1:1 und 1:2).

Nach der Gabe von Enoxacin ergaben sich für die Urinsammelperiode 0-6 h bei zwei Probanden eine messbare Bakterizidie bis zu einer Verdünnung 1: 32, bei zwei Probanden 1:16, bei drei Probanden 1: 8, bei vier Probanden 1: 4 und bei einem Probanden 1: 2. Dies entspricht einem Median von 1:8. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:4 (Werte zwischen 1: 1 und 1: 8). Ab Sammelperiode 12-24 h betrug der Median jeweils 0, lediglich bei fünf Probanden zeigte sich noch eine nachweisbare Bakterizidie in Sammelperiode 12-24 h (Werte zwischen 1: 2 und 1: 32), bei einem Probanden in Sammelperiode 24-48 h (1:1).

Nach der Gabe von Norfloxacin ergaben sich für die Urinsammelperiode 0-6 h bei einem Probanden eine messbare Bakterizidie bis zu einer Verdünnung 1:32, bei einem Probanden 1:16, bei einem Probanden 1:8, bei fünf Probanden 1: 4, bei drei Probanden 1:2 und bei einem Probanden 1:1. Dies entspricht einem Median von 1:4. Der Median der Sammelperiode 6-12 h betrug 1:1 (Werte zwischen 1:1 und 1:8), bei vier Probanden war keine Bakterizidie mehr nachweisbar. Ab Sammelperiode 12-24 h betrug der Median jeweils 0, lediglich bei drei Probanden zeigte sich noch eine nachweisbare Bakterizidie in Sammelperiode 12-24 h (Werte zwischen 1:1 und 1:4).

Tabelle 46. Reziproke urinbakterizide Titer für Enterococcus faecalis (Nr. 4) nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Vor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	16	8	64	32	64	64	64	64	64	64	32	64	12	64	8	64
6-12h	16	2	2	8	8	32	16	16	8	64	8	32	12	12	2	64
12-24h	4	0	1	4	1	8	2	4	1	16	8	8	12	4	0	16
24-48h	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	12	0	0	2
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

Tabelle 47. Reziproke urinbakterizide Titer für Enterococcus faecalis (Nr. 4) nach oraler Einmalgabe von Enoxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	4	2	8	8	32	16	4	8	4	16	4	32	12	8	2	32
6-12h	4	1	2	4	4	4	2	4	2	8	4	4	12	4	1	8
12-24h	2	0	0	2	0	2	0	0	0	32	2	0	12	0	0	32
24-48h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	12	0	0	1
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

Tabelle 48. Reziproke urinbakterizide Titer für Enterococcus faecalis (Nr. 4) nach oraler Einmalgabe von Norfloxacin 400 mg

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	4	1	4	4	2	8	4	4	2	32	2	16	12	4	1	32
6-12h	1	0	0	1	0	1	4	1	1	8	0	8	12	1	0	8
12-24h	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	0	1	12	0	0	4
24-48h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
120-144h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0

3.8.2. Grafische Darstellung der medianen urinbakteriziden Titer

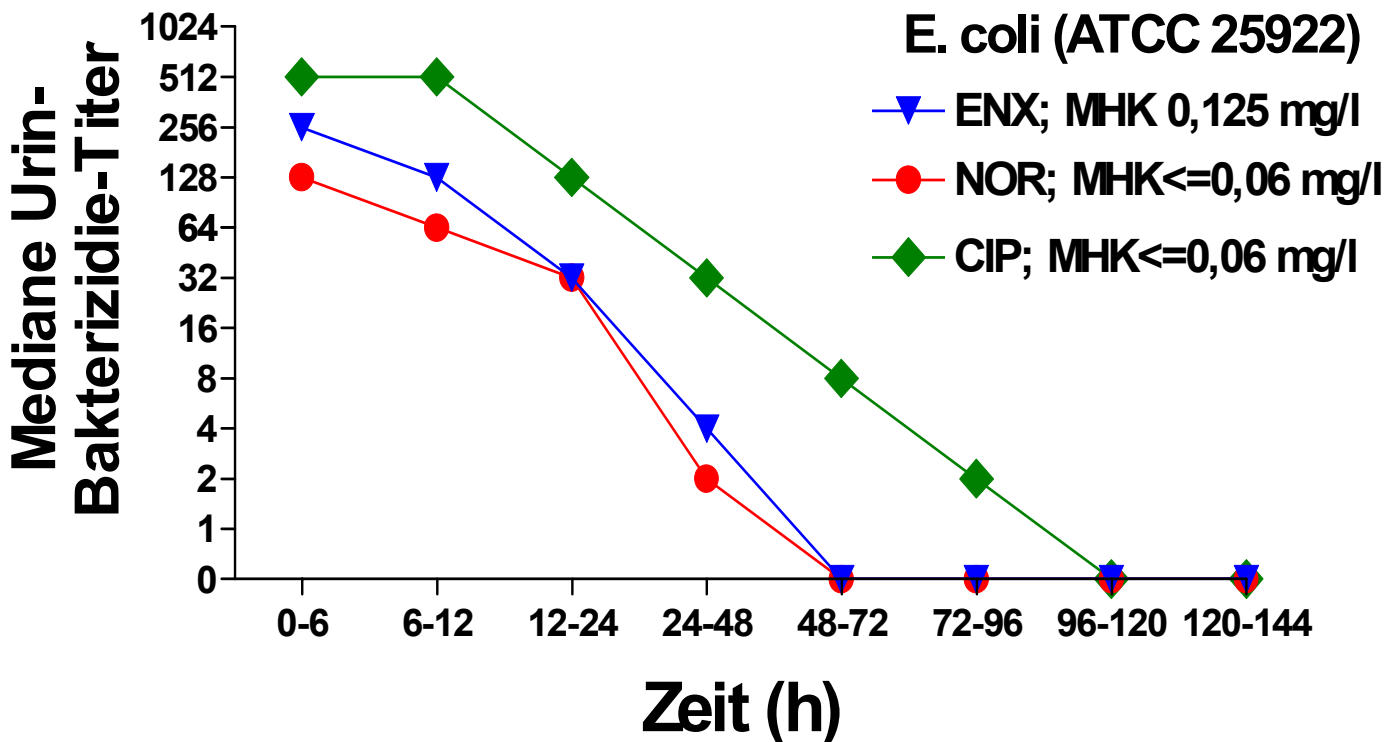
Für die urinbakteriziden Titer wurden zur besseren Veranschaulichung die folgenden Diagramme erstellt. Hierbei wurden die jeweiligen errechneten Medianwerte der maximal möglichen Verdünnung, die noch eine bakterizide Wirkung zeigt, gegen die Zeit aufgetragen.

3.8.2.1. Urinbakterizide Titer für *Escherichia coli* ATCC 25922

Abbildung 2 zeigt den medianen urinbakteriziden Titer der drei zu vergleichenden Testchinolone gegenüber *Escherichia coli* ATCC.

Erkennbar ist die deutlich höhere und länger anhaltende Bakterizidie von Ciprofloxacin gegenüber Enoxacin und Norfloxacin über den gesamten Zeitverlauf, wobei Enoxacin in den ersten beiden Sammelperioden (0-6 h und 6-12 h) eine höhere Bakterizidie als Norfloxacin zeigt. In den folgenden zwei Sammelperioden (12-48 h) zeigen Enoxacin und Norfloxacin vergleichbare Werte, ab Sammelperiode 48-72 h geht die bakterizide Wirkung gegen 0. Ciprofloxacin zeigt erst ab Sammelperiode 96-120 h keine Bakterizidie mehr im Median.

Abbildung 2. Mediane reziproke urinbakterizide Titer für *Escherichia coli* ATCC 25922 nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg, Enoxacin 400 mg und Norfloxacin 400mg

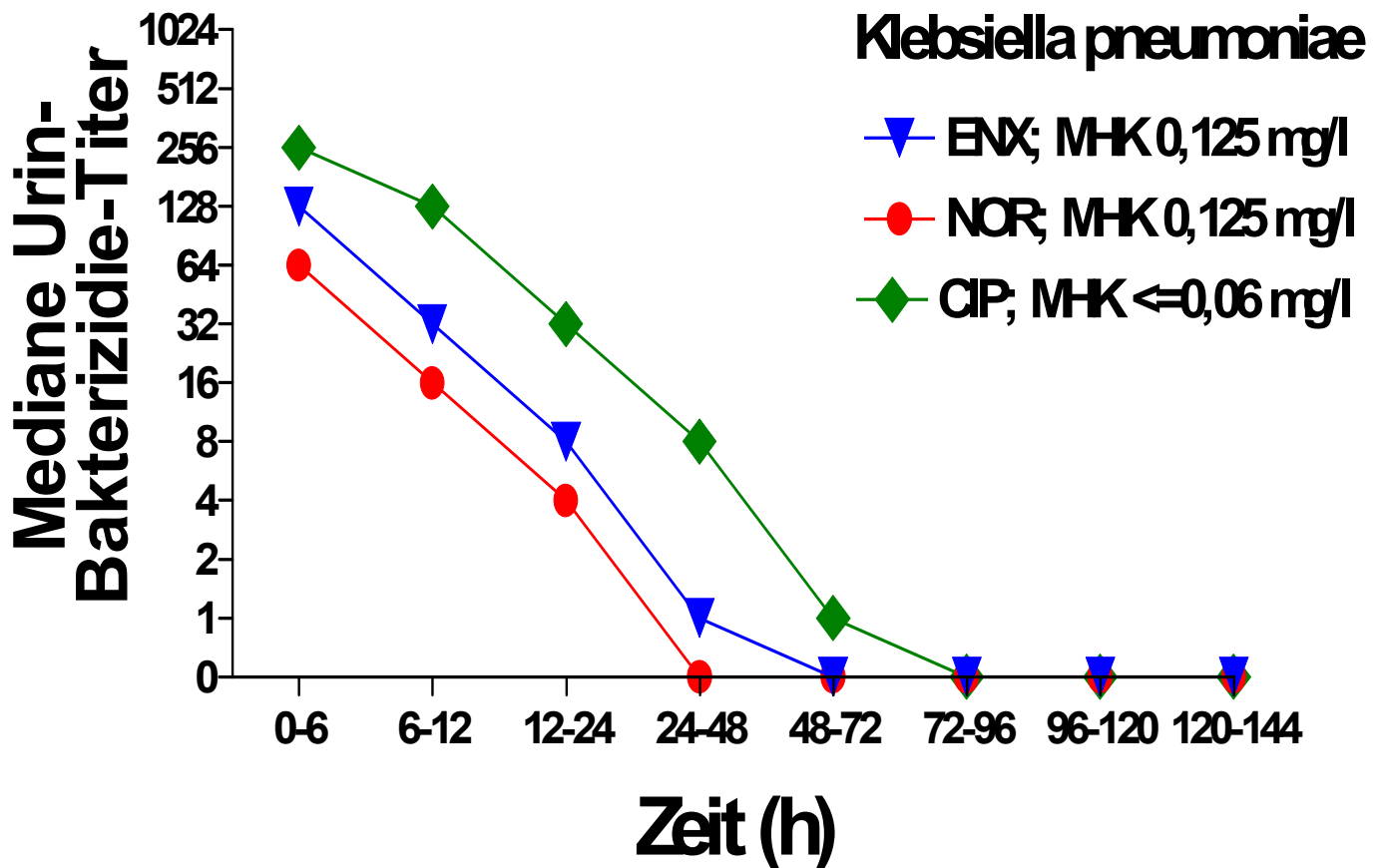


3.8.2.2. Urinbakterizide Titer für *Klebsiella pneumoniae* (Nr. 465)

Abbildung 3 zeigt den medianen urinbakteriziden Titer der drei zu vergleichenden Testchinolone gegenüber *Klebsiella pneumoniae*.

Hier zeigen sich deutlich niedrigere Bakterizidie-Titer im Vergleich zu *E. coli* ATCC für sämtliche getesteten Fluorchinolone. Es besteht weiterhin eine deutliche Überlegenheit in Höhe und Dauer der Bakterizidie von Ciprofloxacin gegenüber Enoxacin und Norfloxacin, wobei hier Enoxacin im Vergleich mit Norfloxacin bessere Ergebnisse zeigt. Diese Rangfolge der drei Chinolone bleibt über die gesamte Dauer der Urinsammelperioden bestehen. Ciprofloxacin zeigt ab Sammelperiode 72-96 h keine Bakterizidie mehr im Median, Enoxacin ab Sammelperiode 48-72 h und Norfloxacin bereits ab Sammelperiode 24-48 h.

Abbildung 3. Mediane reziproke urinbakterizide Titer für *Klebsiella pneumoniae* (Nr.465) nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg, Enoxacin 400 mg und Norfloxacin 400mg

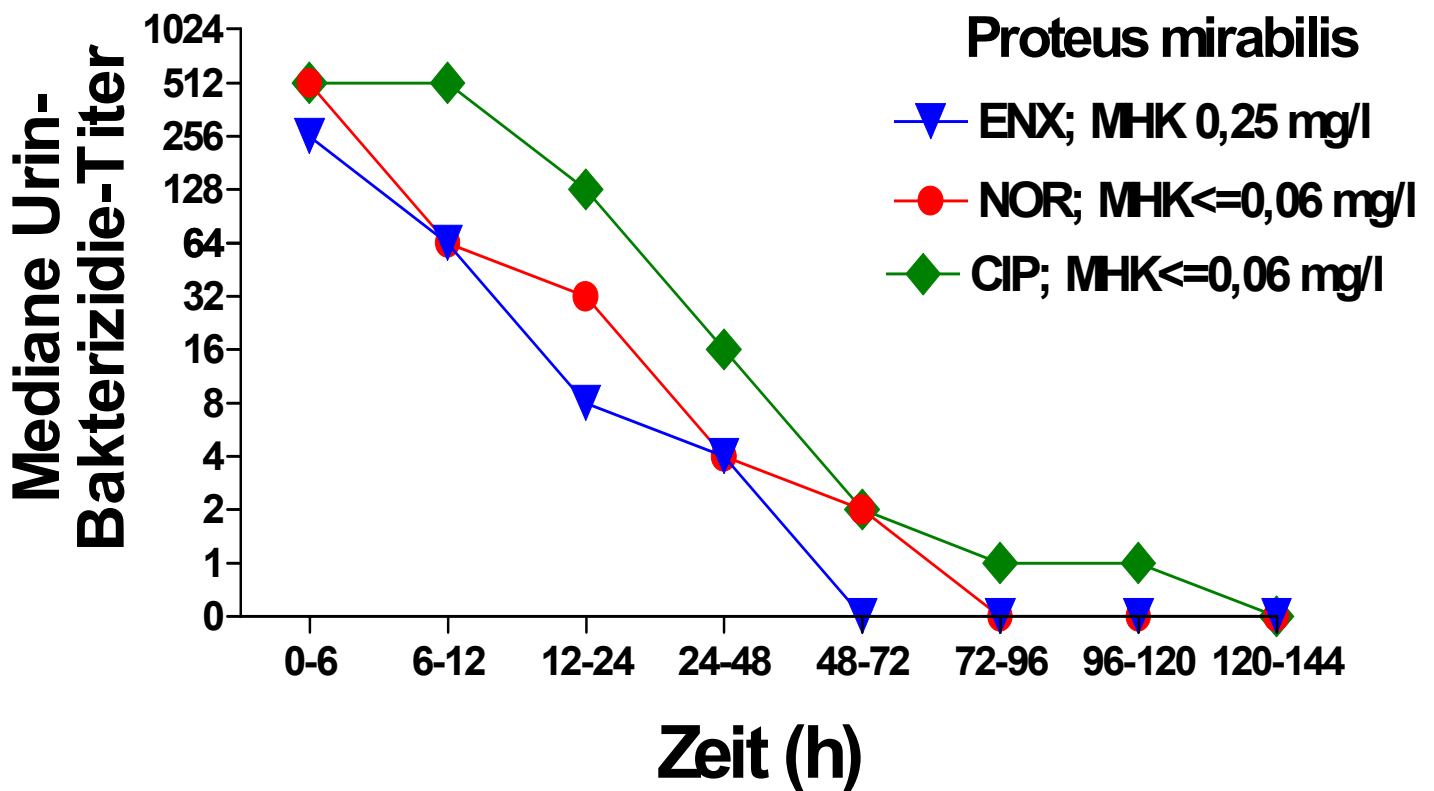


3.8.1.3. Urinbakterizide Titer für *Proteus mirabilis* (Nr. 414)

Abbildung 4 zeigt den medianen urinbakteriziden Titer der drei zu vergleichenden Testchinolone gegenüber *Proteus mirabilis*.

Es finden sich auch hier geringere Bakterizidie-Titer als die des Vergleichkeimes *E.coli* ATCC mit allen getesteten Chinolonen. Norfloxacin und Ciprofloxacin zeigen eine deutlich höhere Bakterizidie als Enoxacin in der ersten Sammelperiode (0-6 h). Während der weiteren Sammelperioden ist Ciprofloxacin gegenüber Enoxacin und Norfloxacin deutlich überlegen. Enoxacin und Norfloxacin weisen vergleichbare Bakterizidie-titer in Sammelperiode 6-12 h auf. Danach zeigt sich Enoxacin gegenüber Norfloxacin als überlegen. Ciprofloxacin zeigt ab Sammelp.120-144 h keine Bakterizidie mehr im Median, Enoxacin ab Sammelperiode 48-72 h und Norfloxacin ab Sammelperiode 72-96 h.

Abbildung 4. Mediane reziproke urinbakterizide Titer für *Proteus mirabilis* (Nr. 414) nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg, Enoxacin 400 mg und Norfloxacin 400mg

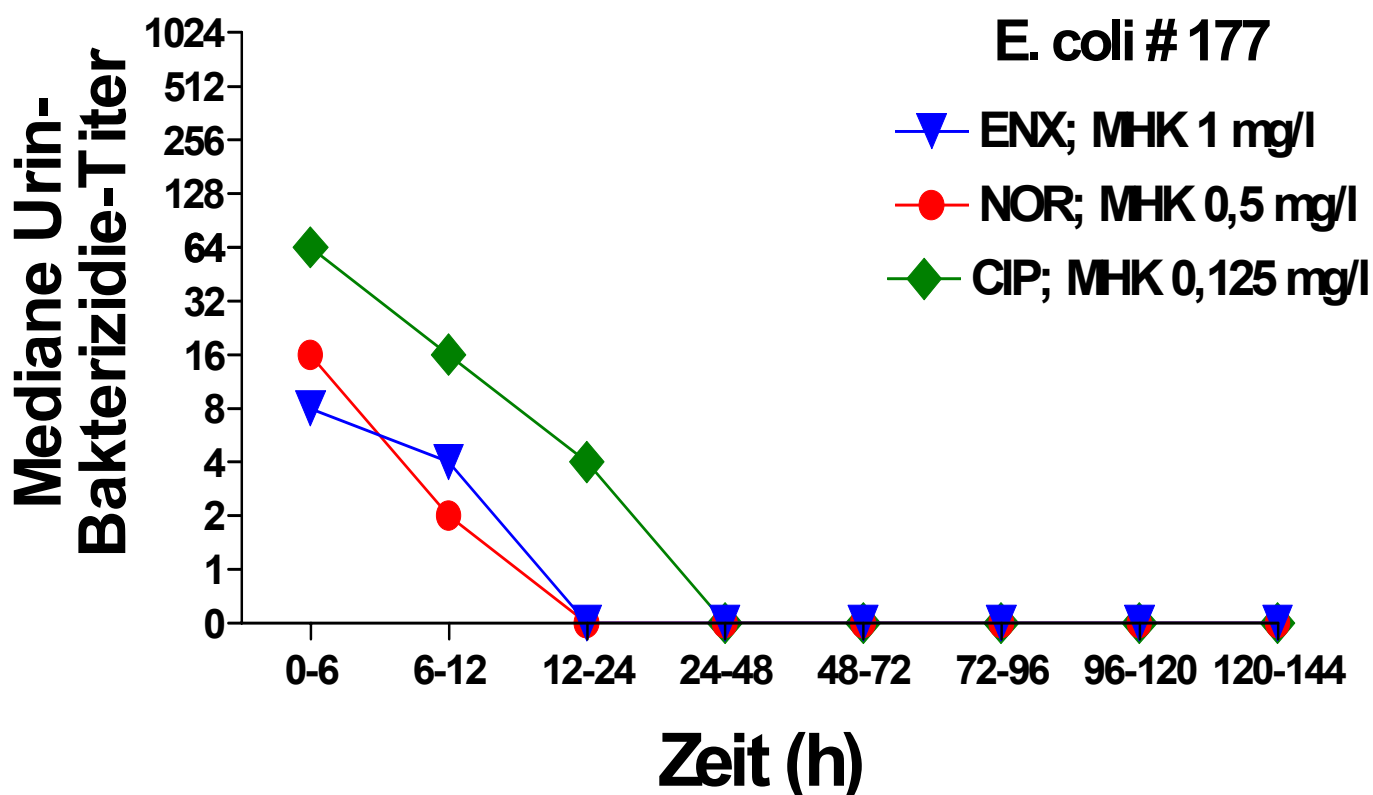


3.8.1.4. Urinbakterizide Titer für Escherichia coli (Nr. 177)

Abbildung 5 zeigt den medianen urinbakteriziden Titer der drei zu vergleichenden Testchinolone gegenüber Escherichia coli (Nr 177).

Hier finden sich für alle drei getesteten Chinolone relativ niedrige Bakterizidie-Titer. Ciprofloxacin erweist sich erneut in sämtlichen Zeitintervallen als überlegen. Norfloxacin weist einen höheren Titer als Enoxacin in Sammelperiode 0-6 h auf, unterliegt aber beiden Vergleichschinolonen ab Sammelperiode 6-12 h. Ciprofloxacin zeigt ab Sammelperiode 48-72 h keine Bakterizidie mehr im Median, Enoxacin ab Sammelperiode 24-48 h und Norfloxacin bereits ab Sammelperiode 12-24 h.

Abbildung 5. Mediane reziproke urinbakterizide Titer für Escherichia coli (Nr. 177) nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg, Enoxacin 400 mg und Norfloxacin 400mg

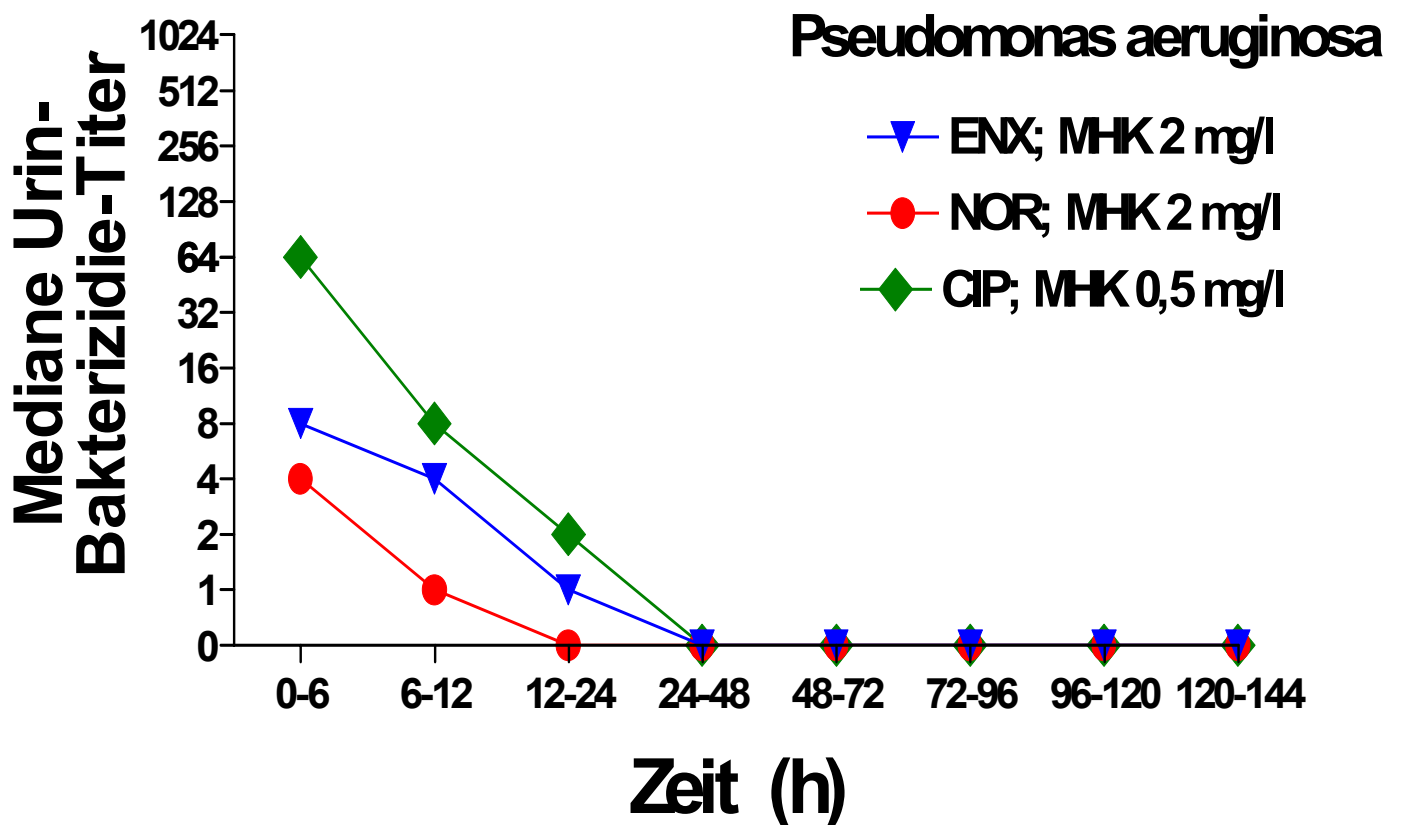


3.8.2.5. Urinbakterizide Titer für *Pseudomonas aeruginosa* (Nr. 142)

Abbildung 6 zeigt den medianen Urin-bakteriziden-Titer der drei zu vergleichenden Testchinolone gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*.

Auch hier finden sich insgesamt niedrige Bakterizidie-iter wie auch schon in der zuvor beschriebenen Abbildung. Wiederum erweist sich Ciprofloxacin als überlegen, gefolgt von Enoxacin. Norfloxacin weist nur sehr geringe Bakterizidie-Titer auf. Ciprofloxacin zeigt ab Sammelp.48-72 h keine Bakterizidie mehr im Median, Enoxacin ab Sammelperiode 24-48 h und Norfloxacin ab Sammelperiode 12-24 h.

Abbildung 6. Mediane reziproke urinbakterizide Titer für *Pseudomonas aeruginosa* (Nr. 142) nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg, Enoxacin 400 mg und Norfloxacin 400mg

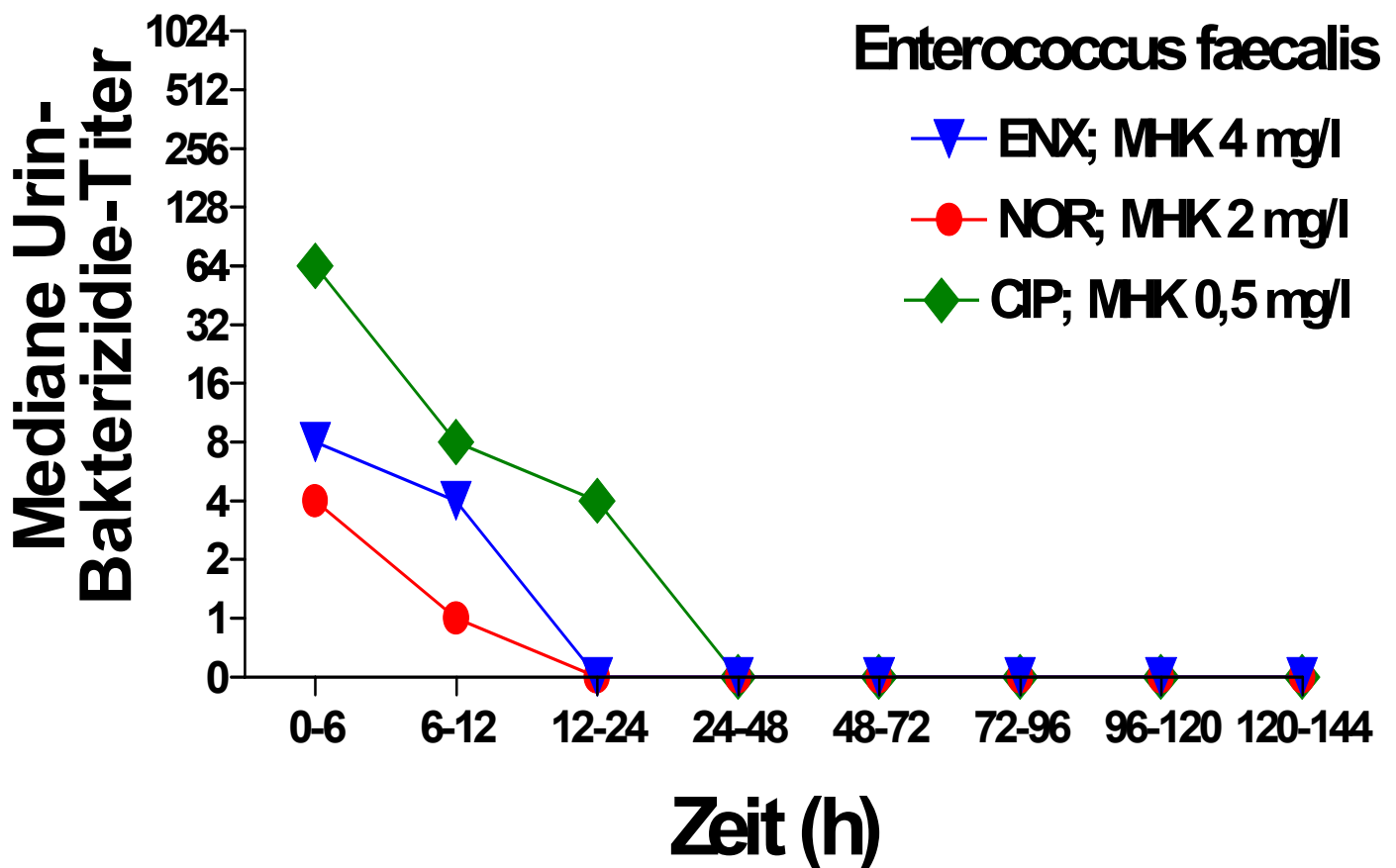


3.8.2.6. Urinbakterizide Titer für *Enterococcus faecalis* (Nr. 4)

Abbildung 7 zeigt den medianen urinbakteriziden Titer der drei zu vergleichenden Testchinolone gegenüber *Enterococcus faecalis*.

Auch hier finden sich insgesamt niedrige Bakterizidie-Titer, wie auch schon in den beiden zuvor beschriebenen Abbildungen. Wiederum erweist sich Ciprofloxacin als überlegen, gefolgt von Enoxacin. Norfloxacin weist erneut nur einen sehr geringen Bakterizidie-iter auf. Ciprofloxacin zeigt ab Sammelperiode 24-48 h keine Bakterizidie mehr im Median, Enoxacin und Norfloxacin bereits ab Sammelperiode 12-24 h.

Abbildung 7. Mediane reziproke urinbakterizide Titer für *Enterococcus faecalis* (Nr. 4) nach oraler Einmalgabe von Ciprofloxacin 500 mg, Enoxacin 400 mg und Norfloxacin 400mg



3.8.3. Fläche unter den urinkbakteriziden Titern versus die Zeit (AUBT)

Flächen unter den urinkbakteriziden Titern versus die Zeit können als ein Maß für die gesamte antibakterielle Aktivität eines Fluorchinolons herangezogen und dann die Substanzen miteinander verglichen werden. Die Flächen unter den urinkbakteriziden Titern und der Zeit wurden zunächst für jeden Probanden einzeln nach der Trapezformel berechnet. Aus den gebildeten Differenzen zwischen den Fluorchinolonen wurde dann die statistische Signifikanz nach dem Student-Test für Paardifferenzen ermittelt.

3.8.3.1. AUBT für *Escherichia coli* ATCC 25922.

Die Flächen unter den urinkbakteriziden Titern versus die Zeit (AUBT) für *Escherichia coli* ATCC 25922 und die Differenzen sind in der Tabelle 49 für die drei Fluorchinolone dargestellt.

Es ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied im Vergleich von Ciprofloxacin mit Enoxacin und Norfloxacin jeweils zugunsten von Ciprofloxacin. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Enoxacin und Norfloxacin.

Tabelle 49. AUBTs für *Escherichia coli* ATCC 25922 und Differenzen zwischen Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CIP) und Norfloxacin (NOR)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	MED	MIN	MAX	
ENX 400mg	434	388	375	436	415	434	370	426	408	651	417	607	447	88,6	421	370	651	
CIP 500mg	561	431	496	490	510	558	446	543	543	690	535	709	543	84,1	539	431	709	
NOR 400mg	407	329	399	411	434	432	343	445	416	624	414	617	439	91,5	415	329	624	
																	t	1,80
ENX/CIP	-126	-43,0	-122	-53,8	-95,5	-124	-76,3	-117	-135	-38,4	-118	-102	-95,9	34,5	-9,6		ja	
ENX/NOR	27,3	58,9	-24,0	24,4	-18,8	1,74	26,9	-18,8	-7,71	27,4	3,29	-10,7	7,48	25,4	1,0		nein	
CIP/NOR	154	102	97,7	78,1	76,7	126	103	98,1	127	65,8	121	91,5	103	25,0	14,3		ja	

3.8.3.2. AUBT für *Klebsiella pneumoniae* (Nr. 465).

Die Flächen unter den urinkbakteriziden Titern versus die Zeit (AUBT) für *Klebsiella pneumoniae* (Nr. 465) und die Differenzen sind in der Tabelle 50 für die drei Fluorchinolone dargestellt.

Es ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied im Vergleich von Ciprofloxacin mit Enoxacin und Norfloxacin jeweils zugunsten von Ciprofloxacin. Im Vergleich Enoxacin und Norfloxacin zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enoxacin.

Tabelle 50. AUBTs für Klebsiella pneumoniae (Nr. 465) und Differenzen zwischen Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CIP) und Norfloxacin (NOR)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	MED	MIN	MAX
ENX 400mg	379	345	341	403	362	417	346	355	386	527	374	560	399	71,6	376	341	560
CIP 500mg	439	372	395	414	449	441	378	444	454	490	477	628	449	67,3	443	372	628
NOR 400mg	370	313	336	410	347	349	337	320	355	569	370	486	380	75,4	352	313	569
t 1,80																	
ENX/CIP	-60,7	-26,9	-54,3	-11,6	-87,0	-24,2	-32,3	-89,4	-68,5	37,1	-104	-68,0	-49,1	39,5	-4,3	ja	
ENX/NOR	9,24	31,9	4,07	-6,95	15,4	68,2	8,49	34,7	31,0	-42,2	4,04	74,5	19,4	31,8	2,1	ja	
CIP/NOR	69,9	58,8	58,4	4,60	102	92,4	40,8	124	99,5	-79,3	108	142	68,5	60,1	4,0	ja	

3.8.3.3. AUBT für Proteus mirabilis (Nr. 414)

Die Flächen unter den urinbakteriziden Titern versus die Zeit (AUBT) für Proteus mirabilis (Nr. 414) und die Differenzen sind in der Tabelle 51 für die drei Fluorchinolone dargestellt.

Es ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied im Vergleich von Ciprofloxacin mit Enoxacin und Norfloxacin jeweils zugunsten von Ciprofloxacin. Im Vergleich Enoxacin und Norfloxacin zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Norfloxacin.

Tabelle 51. AUBTs für Proteus mirabilis (Nr. 414) und Differenzen zwischen Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CIP) und Norfloxacin (NOR)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	MED	MIN	MAX
ENX 400mg	408	368	371	463	425	345	389	402	374	491	433	477	412	46,5	405	345	491
CIP 500mg	518	494	506	553	488	584	414	574	534	543	606	679	541	66,9	539	414	679
NOR 400mg	475	387	423	501	431	451	440	423	443	587	505	524	466	55,1	447	387	587
t 1,80																	
ENX/CIP	-110	-127	-136	-89,7	-63,4	-239	-25,5	-172	-160	-52,6	-173	-202	-129	64,0	-7,0	ja	
ENX/NOR	-66,8	-19,5	-51,9	-37,9	-6,65	-106	-51,4	-20,7	-69,1	-96,6	-72,3	-46,8	-54	30,3	-6,1	ja	
CIP/NOR	43,6	107	83,7	51,8	56,7	133	-25,9	151	90,9	-44,0	101	156	75,4	63,2	4,1	ja	

3.8.3.4. AUBT für Escherichia coli (Nr. 177)

Die Flächen unter den urinbakteriziden Titern versus die Zeit (AUBT) für Escherichia coli (Nr. 177) und die Differenzen sind in der Tabelle 52 für die drei Fluorchinolone dargestellt.

Es ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied im Vergleich von Ciprofloxacin mit Enoxacin und Norfloxacin jeweils zugunsten von Ciprofloxacin. Im Vergleich Enoxacin und Norfloxacin zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 52. AUBTs für Escherichia coli (Nr. 177) und Differenzen zwischen Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CIP) und Norfloxacin (NOR)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	MED	MIN	MAX
ENX 400mg	335	318	304	314	319	322	312	360	308	354	326	346	326	18,4	320	304	360
CIP 500mg	388	314	335	338	359	420	346	378	343	423	364	527	378	57,6	361	314	527
NOR 400mg	325	294	304	311	302	335	316	316	305	354	302	374	320	23,9	313	294	374
t 1,80																	
ENX/CIP	-52,7	4,07	-31,0	-23,9	-40,0	-98,0	-33,5	-17,5	-35,0	-69,4	-37,6	-181	-51,3	48,4	-3,7	ja	
ENX/NOR	9,86	24,0	0,00	2,49	16,8	-13,0	-3,51	45,0	3,09	0,07	24,0	-28,9	6,66	19,2	1,2	nein	
CIP/NOR	62,6	19,9	31,0	26,4	56,9	85,0	30,0	62,5	38,0	69,5	61,6	153	58,0	36,0	5,6	ja	

3.8.3.5. AUBT für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)

Die Flächen unter den urinbakteriziden Titern versus die Zeit (AUBT) für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142) und die Differenzen sind in der Tabelle 53 für die drei Fluorchinolone dargestellt.

Es ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied im Vergleich von Ciprofloxacin mit Enoxacin und Norfloxacin jeweils zugunsten von Ciprofloxacin. Im Vergleich Enoxacin und Norfloxacin zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enoxacin.

Tabelle 53. AUBTs für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142) und Differenzen zwischen Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CIP) und Norfloxacin (NOR)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	MED	MIN	MAX
ENX 400mg	312	310	314	335	313	342	311	333	328	351	328	374	329	19,6	328	310	374
CIP 500mg	359	328	339	343	330	395	342	370	338	372	364	464	362	38,0	351	328	464
NOR 400mg	318	294	306	298	298	338	310	308	300	333	308	377	316	23,6	308	294	377
t 1,80																	
ENX/CIP	-46,9	-18,0	-25,0	-8,25	-17,0	-53,2	-30,1	-36,6	-10,3	-20,5	-36,0	-90,0	-32,6	22,8	-5,0	ja	
ENX/NOR	-6,00	15,5	7,93	37,0	15,5	4,00	1,93	25,0	27,5	18,0	19,6	-2,14	13,7	12,9	3,7	ja	
CIP/NOR	40,9	33,5	33,0	45,3	32,5	57,2	32,0	61,6	37,8	38,5	55,6	87,8	46,3	16,7	9,6	ja	

3.8.3.6. AUBT für Enterococcus faecalis (Nr. 4)

Die Flächen unter den urinbakteriziden Titern versus die Zeit (AUBT) für Enterococcus faecalis (Nr. 4) und die Differenzen sind in der Tabelle 54 für die drei Fluorchinolone dargestellt.

Es ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied im Vergleich von Ciprofloxacin mit Enoxacin und Norfloxacin jeweils zugunsten von Ciprofloxacin. Im Vergleich Enoxacin und Norfloxacin zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enoxacin.

Tabelle 54. AUBTs für Enterococcus faecalis (Nr. 4) und Differenzen zwischen Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CIP) und Norfloxacin (NOR)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	MED	MIN	MAX
ENX 400mg	331	304	311	333	317	335	310	314	310	375	331	317	324	19,3	317	304	375
CIP 500mg	367	311	328	343	332	351	341	346	332	355	385	375	347	20,9	344	311	385
NOR 400mg	306	294	300	306	298	320	312	306	304	343	298	329	310	14,5	306	294	343
Differenzen															t	1,80	
ENX/CIP	-36,0	-7,93	-16,1	-9,82	-15,1	-16,2	-31,0	-31,6	-22,4	20,1	-53,7	-57,9	-23,1	21,1	-3,8	ja	
ENX/NOR	25,0	9,51	11,4	27,0	19,3	14,6	-2,49	7,93	6,00	32,4	33,5	-12,6	14,3	14,0	3,5	ja	
CIP/NOR	61,0	17,4	27,5	36,8	34,4	30,8	28,5	39,5	28,4	12,2	87,2	45,3	37,4	20,1	6,5	ja	

3.8.3.7. AUBT für alle Teststämme insgesamt

Die Tabelle 55 zeigt die Aufsummation der Flächenberechnung aller Bakterizidietiter für jeweils ein Zeitintervall. Es kann damit noch einmal zusammenfassend die Potenz der drei getesteten Chinolone im Vergleich dargestellt werden.

Ciprofloxacin zeigt eine signifikante Überlegenheit gegenüber Enoxacin und Norfloxacin. Für Enoxacin und Norfloxacin ergibt sich insgesamt kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 55. AUBTs für alle Teststämme und Differenzen zwischen Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CIP) und Norfloxacin (NOR)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW	StW	MED	MIN	MAX
ENX 400mg	2198	2032	2015	2283	2150	2194	2037	2190	2113	2750	2208	2680	2238	238	2192	2015	2750
CIP 500mg	2632	2250	2399	2480	2468	2749	2266	2654	2544	2874	2730	3382	2619	307	2588	2250	3382
NOR 400mg	2200	1911	2067	2237	2109	2225	2057	2117	2122	2811	2196	2707	2230	264	2159	1911	2811
Differenzen															t	1,80	
ENX/CIP	-433	-218	-384	-197	-318	-555	-229	-464	-431	-124	-522	-702	-381	170	-23,3	ja	
ENX/NOR	-1,39	120	-52,5	46,0	41,6	-30,5	-20,1	73,0	-9,15	-61,0	12,2	-26,6	8	53,7	1,5	nein	
CIP/NOR	432	339	331	243	360	525	209	537	422	62,7	534	675	389	169	24,0	ja	

3.9. Minimale urinbakterizide Konzentration (MUBK)

Aus der ermittelten Urinkonzentration an Antibiotikum zu den jeweiligen Sammelzeiten wurde mithilfe des in dieser Probe bestimmten urinbakteriziden Titors die minimale bakterizide Urinkonzentration für diesen Erreger bestimmt. Sie wird für jede Sammelzeit, in der noch eine messbare Konzentration und eine messbare Bakterizidie des Probandenurins vorliegt, berechnet. Dies ergibt die minimale bakteride Urinkonzentration (MBK).

3.9.1. Minimale urinbakterizide Konzentration (MUBK) von Ciprofloxacin

Im Folgenden werden die im Einzelnen bestimmten MUBKs von Ciprofloxacin für die Teststämme in den jeweiligen Urinsammelproben dargestellt, bei denen sich eine

messbare Konzentration und eine messbare Bakterizidie gegen den jeweiligen Teststamm nachweisen ließ.

3.9.1.1. MUBK von Ciprofloxacin für Escherichia coli ATCC 25922

In der Tabelle 56 sind die MUBKs von Ciprofloxacin für Escherichia coli ATCC 25922 dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0-6h betrug 0,29 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,08 mg/l und 0,64 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betrug die Mediane 0,11 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 0,07 mg/l in Sammelperiode 12- 24 h, 0,11 mg/l in Sammelperiode 24-48 h, 0,23 mg/l in Sammelperiode 48-72 h und 0,07 mg/l in Sammelperiode 72-96 h. In Sammelperiode 48-72 h wiesen noch 10 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 72-96 h nur noch lediglich 2 Probandenurine. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden. Die Sammelperioden mit fehlender Bakterizidie wurden nicht zur Berechnung herangezogen.

Tabelle 56. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Ciprofloxacin für Escherichia coli ATCC 25922

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	-	-	-	-	-	-
0-6h	0,08	0,55	0,61	0,30	0,25	0,43	0,64	0,26	0,42	0,24	0,29	0,18	12	0,29	0,08	0,64	0,35	0,18
6-12h	0,05	0,61	0,09	0,22	0,05	0,14	0,25	0,10	0,08	0,12	0,34	0,08	12	0,11	0,05	0,61	0,18	0,16
12-24h	0,09	0,66	0,48	0,36	0,03	0,05	0,25	0,04	0,04	0,04	0,42	0,02	12	0,07	0,02	0,66	0,21	0,22
24-48h	0,05	0,47	0,25	0,34	0,02	0,07	0,19	0,05	0,16	0,01	0,17	0,01	12	0,11	0,01	0,47	0,15	0,14
48-72h	BQL	0,66	0,27	0,52	0,02	0,02	0,45	BQL	0,03	0,40	0,20	0,01	10	0,23	0,01	0,66	0,26	0,24
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,12	0,01	2	0,07	0,01	0,12	0,07	0,08
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.1.2. MUBK von Ciprofloxacin für Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)

In der Tabelle 57 sind die MUBKs von Ciprofloxacin für Klebsiella pneumoniae (Nr. 465) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 0,60 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,18 mg/l und 4,84 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betrug die Mediane 0,36 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 0,46 mg/l in Sammelperiode 12- 24 h, 0,27 mg/l in Sammelperiode 24-48 h, 0,26 mg/l in Sammelperiode 48-72 h und 0,28 mg/l in Sammelperiode 72-96 h. In Sammelperiode 48-72 h wiesen nur noch 5 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 72-96 h nur noch lediglich 2 Probandenurine. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 57. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Ciprofloxacin für Klebsiella pneumoniae (Nr.465)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	0,62	2,19	4,84	2,41	0,25	0,43	2,56	0,51	0,84	0,24	0,58	0,18	12	0,60	0,18	4,84	1,30	1,42
6-12h	0,40	2,43	0,75	0,86	0,22	0,14	2,00	0,20	0,32	0,06	0,68	0,08	12	0,36	0,06	2,43	0,68	0,77
12-24h	0,35	2,63	3,80	0,73	0,24	0,10	2,01	0,35	0,56	0,07	0,83	0,05	12	0,46	0,05	3,80	0,98	1,20
24-48h	0,22	1,87	1,00	0,67	0,10	0,07	1,52	0,19	0,31	0,02	0,66	0,02	12	0,27	0,02	1,87	0,55	0,62
48-72h	BQL	BQL	BQL	BQL	0,67	BQL	BQL	BQL	0,26	0,23	0,78	0,02	5	0,26	0,02	0,78	0,39	0,32
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,49	0,06	2	0,28	0,06	0,49	0,28	0,30
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.1.3. MUBK von Ciprofloxacin für Proteus mirabilis(Nr. 414)

In der Tabelle 58 sind die MUBKs von Ciprofloxacin für Proteus mirabilis (Nr.414) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 0,33 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,08 mg/l und 0,64 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 0,11 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 0,19 mg /l in Sammelperiode 12- 24 h, 0,13 mg/l in Sammelperiode 24-48 h, 0,23 mg/l in Sammelperiode 48-72 h und 0,04 mg/l in Sammelperiode 72-96 h. In Sammelperiode 48-72 h wiesen noch 9 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 72-96 h nur noch lediglich 2 Probandenurine. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 58. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Ciprofloxacin für Proteus mirabilis (Nr. 414)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	0,08	0,55	0,61	0,60	0,25	0,21	0,64	0,51	0,42	0,24	0,14	0,18	12	0,33	0,08	0,64	0,37	0,21
6-12h	0,10	1,21	0,09	0,11	0,11	0,14	0,25	0,20	0,04	0,12	0,08	0,08	12	0,11	0,04	1,21	0,21	0,32
12-24h	0,04	0,33	0,24	0,18	0,24	0,10	0,25	0,35	0,04	0,15	0,21	0,02	12	0,19	0,02	0,35	0,18	0,11
24-48h	0,11	0,47	0,50	0,17	0,10	0,03	0,38	0,05	0,16	0,18	0,08	0,02	12	0,13	0,02	0,50	0,19	0,17
48-72h	BQL	0,33	0,53	0,13	0,34	0,04	BQL	BQL	0,26	0,23	0,10	0,02	9	0,23	0,02	0,53	0,22	0,17
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,06	0,02	2	0,04	0,02	0,06	0,04	0,03
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.1.4. MUBK von Ciprofloxacin für Escherichia coli (Nr. 177)

In der Tabelle 59 sind die MUBKs von Ciprofloxacin für Escherichia coli (Nr. 177) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 2,26 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,24 mg/l und 35,0 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 3,78 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 4,03 mg/l in Sammelperiode 12- 24 h, 0,65 mg/l in Sammelperiode 24-48 h, 0,29 mg/l in Sammelperiode 48-72 h und 0,25 mg/l in Sammelperiode 72-96 h. In Sammelperiode 24-48 h wiesen noch 6 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 48-72 h nur noch 2 Probandenurine, in Sammelperiode 72-96 h noch lediglich ein Probandenurin. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 59. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Ciprofloxacin für Escherichia coli (Nr. 177)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	2,48	35,00	19,38	9,63	0,49	0,43	10,25	2,05	1,68	0,24	9,25	0,37	12	2,26	0,24	35,00	7,60	10,46
6-12h	1,59	19,43	5,98	6,90	0,44	0,58	8,00	6,51	1,28	0,12	10,88	0,65	12	3,78	0,12	19,43	5,19	5,77
12-24h	1,41	BQL	7,60	11,60	0,48	0,39	4,03	11,15	9,00	0,15	6,68	0,19	11	4,03	0,15	11,60	4,79	4,57
24-48h	0,87	BQL	BQL	BQL	BQL	0,55	BQL	0,74	BQL	0,18	5,28	0,14	6	0,65	0,14	5,28	1,29	1,98
48-72h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,40	BQL	0,18	2	0,29	0,18	0,40	0,29	0,15
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,25	1	0,25	0,25	0,25	0,25	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.7.1.5. MUBK von Ciprofloxacin für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)

In der Tabelle 60 sind die MUBKs von Ciprofloxacin Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 4,98 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,73 mg/l und 17,50 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 5,73 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 6,24 mg/l in Sammelperiode 12- 24 h, 1,61 mg/l in Sammelperiode 24-48 h, 1,42 mg/l in Sammelperiode 48-72 h und 0,49 mg/l in Sammelperiode 72-96 h. In Sammelperiode 24-48 h wiesen noch 6 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 48-72 h und in Sammelperiode 72-96 h noch lediglich ein Probandenurin. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 60. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Ciprofloxacin für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	9,90	17,50	4,84	9,63	3,95	0,86	5,13	4,11	6,72	0,98	9,25	0,73	12	4,98	0,73	17,50	6,13	4,87
6-12h	6,35	19,43	2,99	6,90	14,03	1,15	8,00	3,26	5,10	1,94	10,88	0,65	12	5,73	0,65	19,43	6,72	5,67
12-24h	5,65	10,50	7,60	5,80	7,65	1,55	8,05	5,58	9,00	4,75	6,68	0,77	12	6,24	0,77	10,50	6,13	2,83
24-48h	1,73	BQL	BQL	BQL	BQL	2,22	BQL	1,48	BQL	1,43	5,28	0,54	6	1,61	0,54	5,28	2,11	1,64
48-72h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	1,42	1	1,42	1,42	1,42	1,42	-
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,49	1	0,49	0,49	0,49	0,49	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.1.6. MUBK von Ciprofloxacin für Enterococcus faecalis (Nr. 4)

In der Tabelle 61 sind die MUBKs von Ciprofloxacin Enterococcus faecalis (Nr. 4) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 4,37 mg/l, wobei die Werte zwischen 1,95 mg/l und 35,0 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 5,27 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 5,58 mg /l in Sammelperiode 12- 24 h und 2,64 mg/l in Sammelperiode 24-48 h. In Sammelperiode 24-48 h wiesen noch 3 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 61. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Ciprofloxacin für Enterococcus faecalis (Nr. 4)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	4,95	35,00	4,84	9,63	3,95	3,44	10,25	4,11	3,36	1,95	4,63	2,94	12	4,37	1,95	35,00	7,42	9,04
6-12h	3,18	38,85	11,95	6,90	7,01	2,31	8,00	3,26	5,10	0,97	5,44	2,61	12	5,27	0,97	38,85	7,96	10,19
12-24h	2,83	BQL	15,20	5,80	7,65	3,10	8,05	5,58	18,00	1,19	3,34	3,06	11	5,58	1,19	18,00	6,71	5,36
24-48h	1,73	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	2,64	4,33	3	2,64	1,73	4,33	2,90	1,32
48-72h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.2.1. MUBK von Enoxacin für Escherichia coli ATCC 25922

In der Tabelle 62 sind die MUBKs von Enoxacin für Escherichia coli ATCC 25922 dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 0,55 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,20 mg/l und 6,44 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 0,42 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 1,63 mg /l in Sammelperiode 12- 24 h, 1,42 mg/l in Sammelperiode 24-48 h und 1,54 mg/l in Sammelperiode 48-72 h. In Sammelperiode 48-72 h wiesen noch 3 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 62. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Enoxacin für Escherichia coli ATCC 25922

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	0,52	2,30	6,44	2,38	0,54	0,48	6,41	0,56	0,44	0,20	3,63	0,25	12	0,55	0,20	6,44	2,01	2,32
6-12h	0,57	15,25	2,58	2,55	0,18	0,27	3,50	0,27	0,20	0,10	1,92	0,10	12	0,42	0,10	15,25	2,29	4,26
12-24h	0,55	3,79	4,84	5,96	0,23	0,42	8,80	0,91	3,10	0,54	2,34	0,07	12	1,63	0,07	8,80	2,63	2,77
24-48h	1,20	3,03	7,61	2,78	0,73	0,24	4,53	0,45	1,64	0,18	2,57	0,06	12	1,42	0,06	7,61	2,08	2,23
48-72h	BQL	BQL	BQL	2,91	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,10	1,54	BQL	3	1,54	0,10	2,91	1,52	1,41
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.2.3. MUBK von Enoxacin für Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)

In der Tabelle 63 sind die MUBKs von Enoxacin für Klebsiella pneumoniae (Nr. 465) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 2,30 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,20 mg/l und 7,25 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 1,92 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 5,32 mg /l in Sammelperiode 12- 24 h, 2,39 mg/l in Sammelperiode 24-48 h und 0,40 mg/l in Sammelperiode 48-72 h. In Sammelperiode 24-48 h wiesen noch 7 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 48-72 h nur noch lediglich 1 Probandenurin. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 63. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Enoxacin für Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	2,10	4,61	6,44	2,38	0,27	0,48	3,20	2,23	3,48	0,20	7,25	0,49	12	2,30	0,20	7,25	2,76	2,37
6-12h	2,27	15,25	5,16	5,09	0,37	0,54	7,00	1,08	1,57	0,40	3,84	0,40	12	1,92	0,37	15,25	3,58	4,31
12-24h	17,65	7,58	19,35	5,96	0,93	1,69	8,80	3,63	12,40	4,34	4,69	0,14	12	5,32	0,14	19,35	7,26	6,29
24-48h	2,39	BQL	BQL	5,55	BQL	0,96	BQL	BQL	3,28	1,48	5,14	0,12	7	2,39	0,12	5,55	2,70	2,07
48-72h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,40	BQL	BQL	1	0,40	0,40	0,40	0,40	-
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.2.3. MUBK von Enoxacin für Proteus mirabilis (Nr. 414)

In der Tabelle 64 sind die MUBKs von Enoxacin für Proteus mirabilis (Nr. 414) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 1,1 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,40 mg/l und 12,88 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 1,1 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 3,7 mg/l in Sammelperiode 12- 24 h, 1,5 mg/l in Sammelperiode 24-48 h und 1,5 mg/l in Sammelperiode 48-72 h. In Sammelperiode 24-48 h wiesen noch 11 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 48-72 h noch 3 Probandenurine. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 64. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Enoxacin für Proteus mirabilis (Nr. 414)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	0,52	9,22	12,88	1,19	1,09	1,94	0,40	2,23	1,74	0,40	0,91	0,49	12	1,1	0,40	12,88	2,75	4,00
6-12h	0,57	15,25	1,29	1,27	1,48	0,54	1,75	2,17	0,78	0,40	0,96	0,40	12	1,1	0,40	15,25	2,24	4,14
12-24h	1,10	7,58	9,68	1,49	3,71	27,05	8,80	3,63	12,40	2,17	1,17	0,27	12	3,7	0,27	27,05	6,59	7,57
24-48h	1,20	6,05	7,61	1,39	0,73	BQL	2,27	1,79	6,55	1,48	1,29	0,23	11	1,5	0,23	7,61	2,78	2,62
48-72h	BQL	BQL	BQL	1,46	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,40	1,54	BQL	3	1,5	0,40	1,54	1,13	0,64
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.2.4. MUBK von Enoxacin für Escherichia coli (Nr. 177)

In der Tabelle 65 sind die MUBKs von Enoxacin für Escherichia coli (Nr. 177) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 18,97 mg/l, wobei die Werte zwischen 1,59 mg/l und 206,0 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 18,54 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 23,35 mg /l in Sammelperiode 12- 24 h und 7,16 mg/l in Sammelperiode 24-48 h. In Sammelperiode 12-24 h wiesen noch 6 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 24-48 h nur noch lediglich 1 Probandenurin. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 65. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Enoxacin für Escherichia coli (Nr. 177)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	8,39	147,50	206,00	38,00	8,72	3,88	51,25	8,94	55,75	1,59	29,00	3,92	12	18,97	1,59	206,00	46,91	64,71
6-12h	9,09	122,00	82,50	40,75	5,90	4,29	28,00	8,68	50,10	1,60	30,75	6,44	12	18,54	1,60	122,00	32,51	37,13
12-24h	17,65	30,30	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	29,05	BQL	8,69	37,50	8,65	6	23,35	8,65	37,50	21,97	12,11
24-48h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	7,16	BQL	BQL	BQL	BQL	1	7,16	7,16	7,16	7,16	-
48-72h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.2.5. MUBK von Enoxacin für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)

In der Tabelle 66 sind die MUBKs von Enoxacin für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 18,44 mg/l, wobei die Werte zwischen 1,96 mg/l und 147,50 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 19,40 mg/l in Sammelperiode 6-12 h und 29,05 mg /l in Sammelperiode 12- 24 h. In Sammelperiode 12-24 h wiesen noch 7 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 66. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Enoxacin für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	16,78	147,50	51,50	19,00	17,44	31,00	25,63	17,88	27,88	3,19	14,50	1,96	12	18,44	1,96	147,50	31,19	38,87
6-12h	18,18	61,00	20,63	40,75	23,60	17,15	56,00	17,35	12,53	3,20	30,75	6,44	12	19,40	3,20	61,00	25,63	18,33
12-24h	BQL	BQL	BQL	47,65	BQL	6,76	BQL	29,05	49,60	8,69	37,50	4,33	7	29,05	4,33	49,60	26,23	19,61
24-48h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
48-72h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.2.6. MUBK von Enoxacin für Enterococcus faecalis (Nr. 4)

In der Tabelle 67 sind die MUBKs von Enoxacin für Enterococcus faecalis (Nr. 4) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 27,94 mg/l, wobei die Werte zwischen 6,38 mg/l und 295,0 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 25,40 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 18,75 mg/l in Sammelperiode 12- 24 h und 11,80 mg/l in Sammelperiode 24-48 h. In Sammelperiode 12-24 h wiesen noch 5 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 24-48 h nur noch lediglich 1 Probandenurin. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 67. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Enoxacin für Enterococcus faecalis (Nr. 4)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	16,78	295,0	51,50	38,00	8,72	15,50	51,25	17,88	111,5	6,38	58,00	7,84	12	27,94	6,38	295,0	56,53	81,03
6-12h	18,18	122,0	41,25	40,75	11,80	17,15	56,00	17,35	25,05	6,40	30,75	25,75	12	25,40	6,40	122,0	34,37	30,97
12-24h	17,65	BQL	BQL	47,65	BQL	27,05	BQL	BQL	BQL	4,34	18,75	BQL	5	18,75	4,34	47,65	23,09	15,96
24-48h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	11,80	BQL	BQL	1	11,80	11,80	11,80	11,80	-
48-72h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.3.1. MUBK von Norfloxacin für Escherichia coli ATCC 25922

In der Tabelle 68 sind die MUBKs von Norfloxacin für Escherichia coli ATCC 25922 dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 0,64 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,18 mg/l und 8,22 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 0,38 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 0,65 mg/l in Sammelperiode 12- 24 h, 0,33 mg/l in Sammelperiode 24-48 h, 0,54 mg/l in Sammelperiode 48-72 h und 0,10 mg/l in Sammelperiode 72-96 h. In Sammelperiode 24-48 h wiesen noch 10 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 48-72 h noch 5 Probandenurine und in Sammelperiode 72-96 h nur noch 2 Probandenurine. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 68. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Norfloxacin für Escherichia coli ATCC 25922

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	0,70	2,53	2,59	3,09	0,64	0,61	8,22	0,54	0,24	0,18	BQL	0,18	11	0,64	0,18	8,22	1,78	2,39
6-12h	0,41	3,88	0,94	1,50	0,04	0,19	1,09	0,18	0,34	0,03	1,55	0,16	12	0,38	0,03	3,88	0,86	1,10
12-24h	0,34	4,75	1,36	3,40	0,35	0,09	3,28	0,34	0,53	0,77	1,12	0,02	12	0,65	0,02	4,75	1,36	1,56
24-48h	0,46	BQL	2,28	2,81	0,27	0,07	BQL	0,34	0,32	0,03	0,72	0,07	10	0,33	0,03	2,81	0,74	0,98
48-72h	BQL	BQL	0,59	1,05	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,08	0,54	0,09	5	0,54	0,08	1,05	0,47	0,40
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,07	BQL	0,12	2	0,10	0,07	0,12	0,10	0,04
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.3.2. MUBK von Norfloxacin für Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)

In der Tabelle 69 sind die MUBKs von Norfloxacin für Klebsiella pneumoniae (Nr. 465) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 2,16 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,18 mg/l und 10,38 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 1,18 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 2,91 mg/l in Sammelperiode 12- 24 h, 1,44 mg/l in Sammelperiode 24-48 h, 0,36 mg/l in Sammelperiode 48-72 h und 0,07 mg/l in Sammelperiode 72-96 h. In Sammelperiode 12-24 h wiesen noch 10 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 24-48 h noch 5 Probandenurine, in Sammelperiode 48-72 h nur noch 3 Probandenurine und in Sammelperiode 72-96 h nur noch lediglich 1 Probandenurin. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 69. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Norfloxacin für Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	1,40	5,05	10,38	3,09	2,58	1,23	4,11	2,16	0,95	0,18	BQL	0,18	11	2,16	0,18	10,38	2,85	2,94
6-12h	1,66	7,75	3,76	3,00	0,33	0,38	2,19	0,71	0,68	0,06	3,09	0,16	12	1,18	0,06	7,75	1,98	2,23
12-24h	2,75	BQL	5,45	3,40	2,80	3,03	6,55	BQL	1,07	3,09	2,24	0,10	10	2,91	0,10	6,55	3,05	1,87
24-48h	1,84	BQL	BQL	2,81	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,44	1,44	0,14	5	1,44	0,14	2,81	1,33	1,08
48-72h	BQL	BQL	BQL	1,05	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,08	BQL	0,36	3	0,36	0,08	1,05	0,50	0,50
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,07	BQL	BQL	1	0,07	0,07	0,07	0,07	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.3.3. MUBK von Norfloxacin für *Proteus mirabilis* (Nr. 414)

In der Tabelle 70 sind die MUBKs von Norfloxacin für *Proteus mirabilis* (Nr. 414) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 0,32 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,09 mg/l und 1,26 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 0,27 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 0,39 mg/l in Sammelperiode 12- 24 h, 0,30 mg/l in Sammelperiode 24-48 h, 0,31 mg/l in Sammelperiode 48-72 h und 0,22 mg/l in Sammelperiode 72-96 h. In Sammelperiode 48-72 h wiesen noch 10 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf und in Sammelperiode 72-96 h noch 4 Probandenurine. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 70. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Norfloxacin für *Proteus mirabilis* (Nr. 414)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	0,09	1,26	0,32	0,38	0,32	0,61	0,26	0,54	0,48	0,18	BQL	0,18	11	0,32	0,09	1,26	0,42	0,32
6-12h	0,21	0,97	0,47	0,38	0,33	0,19	0,03	0,71	0,34	0,06	0,19	0,16	12	0,27	0,03	0,97	0,34	0,27
12-24h	0,17	0,59	2,73	0,43	0,35	0,09	0,82	2,75	1,07	0,19	0,28	0,10	12	0,39	0,09	2,75	0,80	0,95
24-48h	0,12	0,67	2,28	0,35	0,27	0,60	0,21	0,34	0,63	0,22	0,18	0,14	12	0,30	0,12	2,28	0,50	0,59
48-72h	0,16	BQL	0,59	0,53	0,27	0,24	0,37	BQL	0,38	0,08	0,27	0,36	10	0,31	0,08	0,59	0,32	0,16
72-96h	BQL	BQL	0,21	0,24	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0,07	BQL	0,25	4	0,22	0,07	0,25	0,19	0,08
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.3.4. MUBK von Norfloxacin für *Escherichia coli* (Nr. 177)

In der Tabelle 71 sind die MUBKs von Norfloxacin für *Escherichia coli* (Nr. 177) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 5,60 mg/l, wobei die Werte zwischen 0,36 mg/l und 83,00 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 4,03 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 7,04 mg/l in Sammelperiode 12- 24 h und 4,33 mg/l in Sammelperiode 24-48 h. In Sammelperiode 6-12 h wiesen noch 8 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 12-24 h noch 4 Probandenurine und bereits in Sammelperiode 24-48 h nur noch lediglich 1 Probandenurin. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 71. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Norfloxacin für Escherichia coli (Nr. 177)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	--	-	-	-	-
0-6h	5,60	80,80	83,00	24,75	20,63	1,23	16,44	4,33	3,81	0,36	BQL	1,47	11	5,60	0,36	83,00	22,04	30,74
6-12h	13,25	BQL	30,10	12,00	BQL	1,50	2,19	2,85	BQL	0,12	BQL	5,21	8	4,03	0,12	30,10	8,40	10,02
12-24h	11,00	BQL	BQL	BQL	BQL	12,10	BQL	BQL	BQL	3,09	BQL	3,06	4	7,04	3,06	12,10	7,31	4,91
24-48h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	4,33	1	4,33	4,33	4,33	4,33	-
48-72h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.3.5. MUBK von Norfloxacin für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)

In der Tabelle 72 sind die MUBKs von Norfloxacin für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 30,50 mg/l, wobei die Werte zwischen 2,84 mg/l und 99,00 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 8,31 mg/l in Sammelperiode 6-12 h, 8,53 mg /l in Sammelperiode 12- 24 h und 4,33 mg/l in Sammelperiode 24-48 h. In Sammelperiode 6-12 h wiesen noch 8 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf, in Sammelperiode 12-24 h noch 4 Probandenurine und bereits in Sammelperiode 24-48 h nur noch lediglich 1 Probandenurin. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 72. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Norfloxacin für Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	22,40	80,80	41,50	99,00	82,50	4,91	65,75	8,65	30,50	2,84	BQL	2,94	11	30,50	2,84	99,00	40,16	36,04
6-12h	26,50	BQL	30,10	BQL	BQL	3,00	4,38	11,40	BQL	3,72	49,50	5,21	8	8,31	3,00	49,50	16,73	16,99
12-24h	11,00	BQL	BQL	BQL	BQL	6,05	BQL	BQL	BQL	12,35	BQL	1,53	4	8,53	1,53	12,35	7,73	4,94
24-48h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	4,33	1	4,33	4,33	4,33	4,33	-
48-72h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.3.5. MUBK von Norfloxacin für Enterococcus faecalis (Nr. 4)

In der Tabelle 73 sind die MUBKs von Norfloxacin für Enterococcus faecalis (Nr. 4) dargestellt.

Die mediane MUBK im Zeitraum 0- 6h betrug 41,50 mg/l, wobei die Werte zwischen 2,84 mg/l und 82,50 mg/l lagen. In den folgenden Sammelperioden betragen die Mediane 16,55 mg/l in Sammelperiode 6-12 h und 12,10 mg /l in Sammelperiode 12- 24 h. In Sammelperiode 6-12 h wiesen noch 8 Probandenurine eine nachweisbare Bakterizidie auf und in Sammelperiode 12-24 h noch 3 Probandenurine. In der Folgezeit war keine weitere Bakterizidie mehr vorhanden.

Tabelle 73. Minimale bakterizide Urinkonzentration (MUBK) von Norfloxacin für Enterococcus faecalis (Nr. 4)

Proband	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anz	Med	Min	Max	MW	StW
Vor	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
0-6h	22,40	80,80	41,50	49,50	82,50	19,63	65,75	17,30	61,00	2,84	BQL	11,75	11	41,50	2,84	82,50	41,36	28,40
6-12h	26,50	BQL	BQL	24,00	BQL	24,00	2,19	11,40	21,70	0,93	BQL	10,43	8	16,55	0,93	26,50	15,14	10,25
12-24h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	12,10	BQL	BQL	BQL	6,18	BQL	24,50	3	12,10	6,18	24,50	14,26	9,35
24-48h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
48-72h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
96-120h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-
120-144h	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0	-	-	-	-	-

BQL: Below quantification limit

3.9.4. Mediane MUBK der Testsubstanzen für die Testorganismen

Im Folgenden sind die Medianwerte der MUBKs aller Urinsammelperioden der drei Fluorchinolone für die sechs Testorganismen zusammengestellt.

3.9.4.1. Mediane MUBK von Ciprofloxacin für die Testorganismen

Unter der Gabe von Ciprofloxacin konnte eine Urinbakterizidie in allen 6 Sammelperioden gegenüber folgenden Bakterienstämmen nachgewiesen werden: E. coli ATCC, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, E. coli (Nr. 177), Pseudomonas aeruginosa. Gegenüber Enterococcus faecalis bestand bis zur Sammelperiode 24-48 h eine nachweisbare bakterizide Wirkung.

Wie aus der Tabelle 74 ersichtlich, bestand eine große Schwankungsbreite zwischen den Ergebnissen der einzelnen Sammelperioden. So reichte sie in der Testung gegenüber Escherichia coli ATCC von 0,07 bis 0,29 mg/ml (Median 0,11 mg/ml). In der Testung gegenüber Klebsiella pneumoniae von 0,26 bis 0,60 mg/ml (Median 0,32 mg/ml), gegenüber Proteus mirabilis von 0,04 bis 0,33 mg/ml (Median 0,16 mg/ml), gegenüber Escherichia coli (Nr. 177) von 0,25 bis 4,03 mg/ml (1,46 mg/ml), gegenüber Pseudomonas

aeruginosa von 0,49 bis 6,24 mg/ml (3,30 mg/ml), gegenüber *Enterococcus faecalis* von 2,64 bis 5,58 mg/ml (4,82 mg/ml).

Tabelle 74. Mediane minimale urinbakterizide Konzentration (MUBK) von Ciprofloxacin

	Urinsammelperioden						Median
	0-6 h	6-12 h	12-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96 h	
<i>E. coli</i> ATCC	0,29	0,11	0,07	0,11	0,23	0,07	0,11
<i>K. pneumoniae</i>	0,60	0,36	0,46	0,27	0,26	0,28	0,32
<i>P. mirabilis</i>	0,33	0,11	0,19	0,13	0,23	0,04	0,16
<i>E.coli</i> Nr.177	2,26	3,78	4,03	0,65	0,29	0,25	1,46
<i>P. aeruginosa</i>	4,98	5,73	6,24	1,61	1,42	0,49	3,30
<i>E. faecalis</i>	4,37	5,27	5,58	2,64			4,82

3.9.4.2. Mediane MUBK von Enoxacin für die Testorganismen

Unter der Gabe von Enoxacin konnte eine Urinbakterizidie in Sammelperiode 1 bis 5 (max. 48-72 h) gegenüber folgenden Bakterienstämmen nachgewiesen werden: *E. coli* ATCC, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Gegenüber *Escherichia coli* (Nr. 177) und *Enterococcus faecalis* bestand bis zur Sammelperiode 24-48 h eine nachweisbare bakterizide Wirkung, gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* nur bis zur Sammelperiode 12-24 h.

Wie aus der Tabelle 75 ersichtlich, bestand eine große Schwankungsbreite zwischen den Ergebnissen der einzelnen Sammelperioden. So reichte sie in der Testung gegenüber *Escherichia coli* ATCC von 0,42 bis 1,63 mg/ml (Median 1,42 mg/ml). In der Testung gegenüber *Klebsiella pneumoniae* von 0,40 bis 5,32 mg/ml (Median 2,30 mg/ml), gegenüber *Proteus mirabilis* von 1,10 bis 3,70 mg/ml (Median 1,50 mg/ml), gegenüber *Escherichia coli* (Nr. 177) von 7,16 bis 23,35 mg/ml (18,76 mg/ml), gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* von 18,44 bis 29,05 mg/ml (19,40 mg/ml), gegenüber *Enterococcus faecalis* von 11,80 bis 27,94 mg/ml (22,08 mg/ml).

Tabelle 75. Mediane minimale urinbakterizide Konzentration (MUBK) von Enoxacin

	Urinsammelperioden						Median
	0-6 h	6-12 h	12-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96 h	
<i>E. coli</i> ATCC	0,55	0,42	1,63	1,42	1,54		1,42
<i>K. pneumoniae</i>	2,30	1,92	5,32	2,39	0,40		2,30
<i>P. mirabilis</i>	1,10	1,10	3,70	1,50	1,50		1,50
<i>E.coli</i> Nr.177	18,97	18,54	23,35	7,16			18,76
<i>P.aeruginosa</i>	18,44	19,40	29,05				19,40
<i>E. faecalis</i>	27,94	25,40	18,75	11,80			22,08

3.9.4.3. Mediane MUBK von Norfloxacin für die Testorganismen

Unter der Gabe von Norfloxacin konnte eine Urinbakterizidie in allen 6 Sammelperioden gegenüber folgenden Bakterienstämmen nachgewiesen werden: *E. coli* ATCC, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. Gegenüber *Escherichia coli* (Nr. 177) und *Pseudomonas aeruginosa* bestand bis zur

Sammelperiode 24-48 h eine nachweisbare bakterizide Wirkung, gegenüber *Enterococcus faecalis* nur bis zur Sammelperiode 12-24 h.

Wie aus der Tabelle 76 ersichtlich, bestand eine große Schwankungsbreite zwischen den Ergebnissen der einzelnen Sammelperioden. So reichte sie in der Testung gegenüber *Escherichia coli* ATCC von 0,10 bis 0,65 mg/ml (Median 0,46 mg/ml). In der Testung gegenüber *Klebsiella pneumoniae* von 0,07 bis 2,91 mg/ml (Median 1,31 mg/ml), gegenüber *Proteus mirabilis* von 0,22 bis 0,39 mg/ml (Median 0,31 mg/ml), gegenüber *Escherichia coli* # 177 von 4,03 bis 7,04 mg/ml (4,97 mg/ml), gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* von 4,33 bis 30,50 mg/ml (8,42 mg/ml), gegenüber *Enterococcus faecalis* von 12,10 bis 41,50 mg/ml (16,55 mg/ml).

Tabelle 76. Mediane minimale urinbakterizide Konzentration (MUBK) von Norfloxacin

	Urinsammelperioden						Median
	0-6 h	6-12 h	12-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96 h	
<i>E. coli</i> ATCC	0,64	0,38	0,65	0,33	0,54	0,10	0,46
<i>K. pneumoniae</i>	2,16	1,18	2,91	1,44	0,36	0,07	1,31
<i>P. mirabilis</i>	0,32	0,27	0,39	0,30	0,31	0,22	0,31
<i>E. coli</i> Nr. 177	5,60	4,03	7,04	4,33			4,97
<i>P. aeruginosa</i>	30,50	8,31	8,53	4,33			8,42
<i>E. faecalis</i>	41,50	16,55	12,10				16,55

4. Diskussion

Enoxacin, Norfloxacin und Ciprofloxacin werden seit mehreren Jahren in der Klinik eingesetzt und zur Behandlung unkomplizierter und komplizierter Harnwegsinfektionen verwendet. Für die Beurteilung der Wirksamkeit von Antibiotika im Bezug auf ihren klinischen Einsatz interessiert in erster Linie, ob sich das Medikament am Infektionsort in ausreichender Menge anreichert und ob gegen den Erreger die erforderliche antibakterielle Aktivität auch unter diesen Umständen vorhanden ist.

Im Hinblick auf Harnwegsinfektionen müssen potentielle Chemotherapeutika nicht nur ausreichende Urinkonzentrationen erreichen. Es muß auch gewährleistet sein, dass die Erreger in diesem Milieu abgetötet werden. Dafür sind reine in vitro Untersuchungen in optimalen Nährlösungen, wie sie üblicherweise für die Resistenzbestimmung im Labor herangezogen werden, zwar wichtige Voraussetzungen, aber allein betrachtet nicht ausreichend. Neben pharmakokinetischen (PK) Voraussetzungen bekommen deshalb pharmakodynamische (PD) Untersuchungen zunehmende Bedeutung. Es geht dabei darum, möglichst objektive Parameter zu definieren, die einerseits für eine wirkungsvolle Therapie erforderlich sind und andererseits herangezogen werden können, um Substanzen mit dem gleichen Wirkmechanismus aber unterschiedlicher Pharmakokinetik und unterschiedlicher antibakterieller Aktivität besser miteinander vergleichen zu können, da es unmöglich ist, alle möglichen Substanz- und Dosierungskombinationen in statistisch ausreichend aussagefähigen prospektiv randomisierten Doppelblindstudien zu testen.

Untersuchungen mit Fluorchinolonen haben sowohl in Tierversuchen als auch in klinischen Studien gezeigt [Craig, 1997, S. 4], dass für diese Substanzklasse die wichtigsten PK/PD-Parameter die Höhe der Spitzenkonzentration über der MHK/MBK bzw. die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) über der MHK/MBK sind. Für Harnwegsinfektionen liegen hierüber allerdings nur wenige Studien vor, bei denen solche Korrelationen in klinischen Studien angewendet wurden. In einer der Studien mit Levofloxacin zeigte sich jedoch keine Korrelation [Preston, 1998, S. 128]. Dazu ist allerdings zu bemerken, dass bei dieser Studie nur unkomplizierte Harnwegsinfektionen behandelt wurden und dabei die Heilungsrate annähernd 100% betrug. Bei der Therapie von komplizierten Harnwegsinfektionen sind die klinischen und bakteriologischen Heilungsraten allerdings weit niedriger. Dazu kommt, dass man bei komplizierten Harnwegsinfektionen auch einen positiven Dosiseffekt nachweisen kann [Frankenschmidt, 1997, S. 1495], d.h. bei höherer Dosierung ist mit besseren Resultaten zu rechnen.

4.1 Studiendesign

Das in dieser Studie verwendete Design versucht beiden Gesichtspunkten gerecht zu werden. Zum einen ist sie eine traditionelle pharmakokinetische Studie, bei der unter Standardbedingungen die Plasma- und Urinkonzentrationen entsprechend den zu erwartenden Halbwertszeiten über einen genügend langen Zeitraum bestimmt werden, woraus sich dann die verschiedenen pharmakokinetischen Parameter berechnen lassen. Desweiteren werden mit den urinkonzentrierten Titern auch pharmakodynamische Eigenschaften gegen typische Erreger von Harnwegsinfektionen am Ort der Infektion, d.h. im Urin, in einer ex vivo Studie bestimmt. Da der urinkonzentrierte Titer (UBT) aus der maximalen Urinverdünnung, bei der noch eine Bakterizidie nachweisbar ist, entnommen wird, entspricht der reziproke

Wert der UBT dem Vielfachen der minimalen bakteriziden Konzentration im Urin (MUBK). Damit können die UBTs der drei unterschiedlichen Fluorchinolone direkt miteinander verglichen werden, da sie das Ergebnis der Urinkonzentration über der MUBK sind. Die Fläche der UBTs über die Zeit entspricht dann der Konzentrationszeitkurve im Urin über der MUBK und kann bei Fluorchinolonen ebenfalls als direkter Vergleichsparameter herangezogen werden. Mit der Bestimmung der UBTs können somit zwei für die Wirksamkeitsbeurteilung von Fluorchinolonen anerkannten PK/PD-Parameter am Infektionsort bestimmt und miteinander verglichen werden.

Warum ist die Bestimmung der UBT überhaupt notwendig, könnte man sich fragen. Wäre es nicht einfacher, diese PK/PD-Parameter einfach mittels der Urinkonzentration und der in-vitro unter Standardbedingungen bestimmten MHK/MBK zu berechnen? Studien haben allerdings gezeigt, daß bei pH-Werten im sauren Bereich, was meistens im Urin der Fall ist, die Aktivität von Ciprofloxacin abnimmt [Watt, 1986, S. 605; Kenny, 2001, S. 2605]. Dadurch erhöhen sich die minimalen Hemmkonzentrationen [Falagas, 1997, S. 2605]. Dies ist möglicherweise nicht relevant, da bei den empfohlenen Dosierungen Konzentrationen im Urin erreicht werden, die diesen Effekt wieder ausgleichen [Kamberi, 1999, S. 528]. Für wissenschaftliche Fragestellungen, sind solche Annahmen aber zu grob. Dazu kommt, dass der Sinn einer solchen Studie auch sein soll, die biologische Schwankungsbreite zu untersuchen, die sich zum einen aus der physiologischen Schwankungsbreite der Pharmakokinetik und zum anderen aus der Schwankungsbreite der Zusammensetzung des Urins ergibt, wobei beide Faktoren einen Einfluß auf die Höhe der UBT haben dürften.

Da es sich nicht um eine klinisch-therapeutische Studie handelt, kann allerdings keine Korrelation dieser Parameter mit einem möglichen Behandlungserfolg durchgeführt werden. Nichtsdestoweniger kann man davon ausgehen, dass bei der Therapie mit Fluorchinolonen in der Regel bessere Ergebnissen zu erwarten sind, wenn eine Substanz bei entsprechender Dosierung bei den genannten PK/PD-Parameter höhere, d.h. bessere, Werte aufweisen kann als die Vergleichssubstanz. Damit eignet sich diese in-vivo/ex-vivo PK/PD-Studie zum direkten Vergleich der genannten drei Fluorchinolone, für die bei allen die Therapie von Harnwegsinfektionen eine wichtige Indikation darstellt, da sie den physiologischen Gegebenheiten sehr nahe kommt und damit den zu untersuchenden Zusammenhängen gerecht wird [Naber 1997 -S77].

4.2. Mögliche methodische Fehler

Vor Beginn der Studie wurde ein Prüfplan erstellt, in dem das gesamte Vorgehen genau festgelegt wurde. Dadurch war eine adäquate Versuchsplanung mit entsprechend standardisierter Durchführung sowie eine lückenlose Dokumentation und Auswertung gewährleistet. Auf diese Weise konnten systematische Fehler schon vor Durchführung der Untersuchung vermieden werden. Dies ist eines der wichtigsten Mittel, um eine aussagekräftige Studie zu erhalten [Gaus, 1999, S. 77]. Der Prüfplan entsprach der Deklaration von Helsinki und war der zuständigen Ethikkommission zuvor zur ethischen Prüfung vorgelegt worden.

Messfehler lassen sich nicht vollständig ausschließen, können jedoch bei regelmäßig kontrollierten Messgeräten und entsprechend hoher Sorgfalt beim Ablesen der Ergebnisse minimiert werden. Durch ständige Dokumentation der Meßergebnisse und genaue Protokollierung wird eine sorgfältige und genaue Arbeitsweise noch zusätzlich unterstützt.

Schwierig ist die Interpretation der gewonnenen Ergebnisse. So besteht auf internationaler Ebene keine allgemeine Einigkeit darüber, bei welcher minimalen Hemmkonzentration (MHK) ein Erreger als resistent gegenüber einem Antibiotikum einzustufen ist. Es gibt verschiedene Systeme nach denen dies erfolgt, z.B. NCCLS, EUCAST, DIN [NCCLS document M26-T, 1992 ; EUCAST, 2000, S. 570-572; Normenausschuss Medizin 1995, DIN 58940-4]. Für die vorliegende Studie ist dies jedoch von untergeordneter Bedeutung, da als Ziele der Untersuchungen die Bestimmung der Serum- und Urinkonzentrationen der Antibiotika sowie der UBT definiert waren, nicht jedoch die Erregerempfindlichkeit.

Bezüglich der Compliance der Probanden fanden zur Auswahl derselben ausführliche Gespräche statt sowie genaue Aufklärungen und Unterweisungen auch während der gesamten Studie. Die Medikamenteneinnahme erfolgte unter Aufsicht. Flüssigkeitszufuhr und Nahrungsaufnahme waren während der Resorptionsphase in den ersten 2 Stunden nach Einnahme des Antibiotikums standardisiert. Desweiteren wurden die Probanden angehalten, vergleichbare Mengen an Flüssigkeit während der 3 Studienphasen zu sich zu nehmen. Im Laufe der Studie gab es keinen Anhalt dafür die Probanden sich nicht an die Vorschriften gehalten hätten, was für eine gute Compliance der Probanden spricht.

Die Blutentnahmen erfolgten zeitgerecht nach Schema. Der Transport und die Verarbeitung der Blutproben fand unter Standardbedingungen statt. Für Beeinträchtigungen der Proben bestanden keine Hinweise.

Die Schwankungsbreite der Urinvolumina intra- und interindividuell war sehr groß, hatte auf die Auswertung jedoch keinen signifikanten Einfluß, da in beiden Vergleichsgruppen die Schwankungsbreiten zufällig und etwa gleich groß waren. Bezüglich des pH-Wertes des Urins und des Urinvolumens zwischen den drei antibiotischen Phasen gab es ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Ergebnisse können daher als vergleichbar betrachtet werden.

Der Verlust von Antibiotikum durch die Sterilfiltration ist sehr gering und daher nicht signifikant. Chinolone haften in sehr niedrigen meßbaren Mengen an den verwendeten Cellulosefiltern [Gutzler, 1987, S. 1900].

4.3. Vergleichbarkeit der Ergebnisse der drei Studienphasen

Da es bezüglich der pH-Werte im Urin und der Urinvolumina zwischen den 3 antibiotischen Phasen zwar deutliche interindividuelle Schwankungen, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede gab, können sowohl die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen als auch der urinbakteriziden Titer als vergleichbar betrachtet werden.

4.4. Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik untersucht die Konzentrationsabläufe nach Verabreichung des Arzneimittels in verschiedenen Kompartimenten des Körpers, wobei die Plasma- und Urinkonzentrationen wie in dieser Studie traditionell am häufigsten untersucht werden. Daraus lassen sich dann verschiedene pharmakokinetische Parameter ableiten, mit denen unterschiedliche Substanzen wieder miteinander verglichen werden können.

4.4.1. Konzentrationsbestimmungsmethode

Die Messung der Konzentrationen der Antibiotika in Plasma und Urin erfolgte im Institut für Medizinische und Pharmazeutische Forschung (IBMP) in Heroldsberg mittels HPLC für alle drei Antibiotika. Bei dieser Technik lagen die Nachweisbarkeitsgrenzen (Quantifizierungslimits) für Enoxacin im Urin bei 0,991 mg/l und im Plasma bei 0,00419 µg/ml, für Ciprofloxacin im Urin bei 0,219 mg/l und im Plasma bei 0,00454 µg/ml und für Norfloxacin im Urin bei 0,151 mg/l und im Plasma bei 0,00494 µg/ml.

Bei der HPLC handelt es sich um ein hochspezifisches und hochsensitives Verfahren, bei dem die Trennung verschiedener Komponenten eines Stoffgemisches mittels Chromatographie und die Messung der Konzentrationen anschließend durch einen Fluoreszenzdetektor erfolgt. Dabei werden immer bessere Modifikationen entwickelt, die vor allem eine Beschleunigung des Ablaufes und einen einfacheren Einsatz der Methode erbringen sollen. [Wright, 1998, S. 97; Perea, 2000, S. 1209; Tobin, 2001, S. 605].

4.4.2. Plasmakonzentration

Nach oraler Gabe werden alle drei getesteten Antibiotika rasch resorbiert. Bereits eine Stunde nach oraler Aufnahme fanden sich im Blutplasma die höchsten Konzentrationen.

Hinsichtlich der Konzentrationen der drei Fluorchinolone im Blutplasma zeigte Norfloxacin die deutlich niedrigsten Werte. Enoxacin und Ciprofloxacin hingegen ergaben in den ersten beiden Stunden vergleichbare Werte. Die Konzentration von Enoxacin war nach 3, 4 und 12 h jedoch deutlich höher, als die der anderen beiden Chinolone, was für eine bessere Bioverfügbarkeit spricht. Als biologisch verfügbar bezeichnet man den Anteil des Antibiotikums, der sich nach Resorption und Leberpassage in aktiver Form im systemischen Kreislauf wiederfindet und seine Wirkung entfaltet. In der Regel wird die Bioverfügbarkeit aber so bestimmt, dass man die AUC nach intravenöser Gabe mit der AUC nach oraler Gabe ins Verhältnis setzt. In dieser Studie kann die Bioverfügbarkeit deshalb streng genommen nicht berechnet werden. Bioverfügbarkeitsstudien haben aber gezeigt, dass tatsächlich Enoxacin im Vergleich zu den beiden anderen Fluorchinolonen über die höchste Bioverfügbarkeit verfügt, die bei zwischen 75 und 95% liegt. Außerdem wird diese Substanz kaum metabolisiert, was sich in den höchsten Plasmakonzentrationen und den höchsten renalen Ausscheidungsraten der unveränderten Substanz widerspiegelt [Sörgel F., 1989: 17 (Suppl. 1): S. 14-8].

Die aus den Plasmakonzentrationen errechnete durchschnittliche Halbwertszeit war für Enoxacin am höchsten mit 4,64 h, gefolgt von Norfloxacin mit 4,02 h. Die niedrigste Halbwertszeit zeigte Ciprofloxacin mit 3,58 h.

4.4.3. Urinkonzentration

Die höchsten Konzentrationen an Antibiotika in den Sammelurinportionen zeigte Enoxacin, beginnend mit 250 mg/l in der Sammelphase 0-6 h gefolgt von Ciprofloxacin mit 237 mg/l und schließlich Norfloxacin mit 157 mg/l. Auch in den folgenden Sanmelperioden behielt Enoxacin die höchste Konzentration, gefolgt von Ciprofloxacin und Norfloxacin. Bis zu 48 h nach Einnahme war bei allen 12 Probanden Antibiotika im Urin nachweisbar.

4.4.4. Urinausscheidung

Die renale Clearance war dagegen für Ciprofloxacin am höchsten mit 282,4 ml/min, gefolgt von Norfloxacin mit 273,0 ml/min. Die niedrigste Clearance-Rate zeigte Enoxacin mit 213,3 ml/min. Trotz niedrigster renaler Clearance zeigte Enoxacin die stärkste kumulative renale Ausscheidung im Mittel mit 52,6 % der verabreichten Dosis. Die geringste kumulative renale Ausscheidung zeigte Norfloxacin mit 24,3 % der Dosis. Ciprofloxacin lag im der Mitte bei 33,2 % der Dosis.

4.4.5. Limitierung pharmakokinetischer Untersuchung bei Probanden

Die alleinige Betrachtung der Mittelwerte ist allerdings nicht ausreichend, da die Schwankungsbreiten zwischen den einzelnen Probanden sehr groß waren, so dass sich das Festlegen der Dosishöhe und des Dosierungsintervalls auch nach den Unterschieden zwischen Minimalwerten und Maximalwerten richten muß. Dazu kommt, dass nicht nur die Ergebnisse von pharmakokinetischen Untersuchungen von Probanden, sondern auch von Patientengruppen, für die diese Therapie bestimmt ist, in solche Überlegungen mit einzubeziehen sind. Ziel muß es nämlich sein, dass auch bei Patienten mit niedrigen Konzentrationen des jeweiligen Antibiotikums im Zielgewebe ausreichende antibakterielle Aktivitäten erreicht werden. Aus diesem Grunde ist es wichtig, die biologische Schwankungsbreite bei den Patientenzielgruppen möglichst genau zu bestimmen.

4.5. Mikrobiologische Untersuchungen

4.5.1. Untersuchte Erreger

Für die Untersuchung wurden Erreger ausgewählt, wie sie bei Patienten mit komplizierten und/oder im Krankenhaus erworbenen Harnwegsinfektionen zu finden sind. Dazu wurde ein *E. coli* Stamm (ATCC 25922) als Referenzstamm mitgetestet, der zum einen über keine erworbenen Resistenzmechanismus verfügt und als Teststamm überall erhältlich ist. Damit könnte diese Studie zumindest mit diesem Stamm überall in der Welt nachgemacht und hoffentlich die Ergebnisse reproduziert werden.

Bei den fünf Bakterienstämmen, die in dieser Studie aus dem Referenzstamm für die Untersuchungen verwendet wurden, handelt es sich um folgende Erreger, die aus dem Urin von Patienten mit komplizierten Harnwegsinfektionen angezüchtet worden sind: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* (mit Resistenz gegen Nalidixinsäure), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*.

Obwohl es unterschiedliche Systeme gibt, nach denen die Erregerempfindlichkeit bestimmt wird, kann aufgrund der in-vitro bestimmten MHKs der Erreger davon ausgegangen werden, dass die vier Stämme aus der Familie der Enterobacteriaceae (beide *E. coli*-Stämme und je ein Stamm von *K. pneumoniae* und *P. mirabilis*) für alle drei Fluorchinolone als empfindlich einzustufen sind. Für die Einstufung liegen die restlichen beiden Stämme (je ein Stamm von *P. aeruginosa* und *E. faecalis*) im Grenzbereich von empfindlich und resistent. Aus diesem Grunde wurden sie auch ausgewählt, um diesen Grenzbereich testen zu können.

Die Fragestellung in dieser Studie war allerdings nicht die Erregerempfindlichkeit sondern die Vergleichbarkeit der Bakterizidie der drei untersuchten Antibiotika Ciprofloxacin, Enoxacin und Norfloxacin gegen häufig

auftretende Erreger von Harnwegsinfektionen und damit die Frage nach der gleichwertigen Einsetzbarkeit dieser Antibiotika in der Klinik.

4.5.2. Urinbakterizide Titer

Die urinbakterizide Aktivität im Urin wurde anhand der urinbakteriziden Titer (UBT) ermittelt, wobei der reziproke UBT-Wert dem Vielfachen der minimalen bakteriziden Konzentration im Urin entspricht.

4.5.2.1. Biologische Schwankungsbreite der urinbakteriziden Titer

Insgesamt waren für alle Antibiotika die Schwankungsbreiten der UBTs sehr hoch. Es bestanden deutliche interindividuelle Unterschiede zwischen den Probanden.

Da ein Varianzkoeffizient der UBT-bestimmungsmethode von nur 0,14 UBT-Verdünnungsschritten gefunden wurde, muss die hohe Variabilität auf das Produkt der interindividuellen Variabilität in den pharmakokinetischen und der antibakteriellen Aktivität in den spezifischen Urinproben zurückgeführt werden. Dies könnte die reale Variabilität in den klinischen Situationen besser repräsentieren, als Ergebnisse, die man allein aus Daten von MHK in Nährlösungen und Urinkonzentrationen erhält. Die gleichgroßen Schwankungen wurden beobachtet, wenn die minimalen bakteriziden Konzentrationen im Urin aus den individuellen UBTs und den entsprechenden Urinkonzentrationen berechnet wurden.

Für die klinischen Anforderungen dürften die Ergebnisse im unteren UBT-Bereich von größerem Interesse sein, als die mittleren oder höheren Bereiche, wenn auf antibakterielle Effektivität bei allen Probanden bzw. Patienten abgezielt wird.

4.5.2.2. Escherichia coli ATCC 25922

Alle drei Antibiotika zeigten gegen *Escherichia coli* ATCC 25922 eine gute bakterizide Aktivität bis zur Urinsammelperiode von 12-24 Std. Ciprofloxacin war jedoch den beiden anderen Fluorchinolonen signifikant überlegen, was auch bei der Berechnung der UBT-Flächen deutlich zum Ausdruck kommt. Enoxacin und Norfloxacin zeigten jedoch keinen Unterschied, obwohl die in-vitro Aktivität von Norfloxacin mindestens doppelt so groß wie die von Enoxacin war, d.h. die MHK war mindestens halb so groß. Durch die höhere Urinausscheidung von Enoxacin wird bei gleicher Dosierung dieser Unterschied bei der Bestimmung der UBTs wieder ausgeglichen.

4.5.2.3. Klebsiella pneumoniae (Nr. 465)

Alle drei Antibiotika zeigten in dieser Testreihe eine gute bakterizide Wirksamkeit bis zur Urinsammelperiode von 6-12 Std. Ciprofloxacin war auch hier den beiden anderen Fluorchinolonen signifikant überlegen, was auch in der Flächenberechnung der UBTs deutlich zum Ausdruck kommt. Bei diesem Erreger war Enoxacin dem Norfloxacin signifikant überlegen. Bei etwa gleicher Erregerempfindlichkeit kommt offenbar die verbesserte Pharmakokinetik (höhere Urinausscheidung der verabreichten Dosis) dem Enoxacin zu Gute.

4.5.2.4. Proteus mirabilis (Nr.414)

Alle drei Antibiotika zeigten in dieser Testreihe eine gute bakterizide Wirksamkeit bis zur Urinsammelperiode von 12-24 Std. Ciprofloxacin war auch hier signifikant den beiden anderen Antibiotika überlegen. Hier zeigte sich im Gegensatz zu den beiden vorherigen Erregern eine signifikante Überlegenheit von Norfloxacin gegenüber Enoxacin. Die Empfindlichkeit des Erregers gegen Norfloxacin ist hier mindestens viermal besser als gegen Enoxacin, so dass auch die bessere Pharmakokinetik von Enoxacin nicht mehr ausreicht, den Ausgleich zu schaffen.

4.5.2.5. Escherichia coli Nr. (177)

Nur Ciprofloxacin zeigte in dieser Testreihe eine gute Wirksamkeit bis zur Urinsammelperiode von 6-12 Std. Enoxacin und Norfloxacin wiesen bereits in der ersten Sammelperiode (0-6 Std.) eine geringe Urinbakterizidie auf. In der vergleichenden Darstellung der UBT-Flächenberechnung zeigte sich auch eine signifikante Überlegenheit von Ciprofloxacin gegenüber Enoxacin und Norfloxacin. Enoxacin und Norfloxacin unterschieden sich jedoch nicht.

Dieser E. coli-Stamm unterscheidet sich vom Referenzstamm lediglich dadurch, dass bereits eine Resistenz gegen Nalidixinsäure vorliegt. Damit ist offenbar ein erster Resistenzschritt erfolgt, obwohl der Stamm nach den üblichen Einteilungskriterien für die drei Fluorchinolone als empfindlich anzusehen ist. Dieser erste Resistenzschritt hat offenbar bereits eine solche Auswirkung, dass die urinbakterizide Aktivität gegenüber dem Referenzstamm deutlich abfällt und nur noch über relativ kurze Zeit im Urin eine Bakterizidie nachweisbar ist. Aus diesem Grunde können Enoxacin und Norfloxacin nicht mehr als optimale Antibiotika für Harnwegsinfektionen mit solchen Erregern angesehen werden. Da üblicherweise die Laborergebnisse in der Klinik nicht als MHK-Werte, sondern als in drei Kategorien (empfindlich, intermediär, resistent) mitgeteilt werden, würde sich das Laborergebnis zwischen den beiden E. coli-Stämmen nicht unterscheiden, da beide als empfindlich eingestuft würden. Der behandelnde Arzt würde damit aber nicht auf die deutlich unterschiedlichen bakteriziden Aktivitäten im Urin aufmerksam gemacht werden.

4.5.2.6. Pseudomonas aeruginosa (Nr. 142)

Nur Ciprofloxacin zeigte in dieser Testreihe eine gute Wirksamkeit bis zur Urinsammelperiode von 0-6 Std. Enoxacin und Norfloxacin wiesen bereits in der ersten Sammelperiode (0-6 Std.) eine geringe Urinbakterizidie auf. In der vergleichenden Darstellung der Flächenberechnung der UBT zeigte sich auch eine signifikante Überlegenheit von Ciprofloxacin gegenüber Enoxacin und Norfloxacin sowie eine signifikante Überlegenheit von Enoxacin gegenüber Norfloxacin.

Obwohl Enoxacin dem Norfloxacin noch überlegen ist, bei etwa gleicher MHK des Erregers gegen beide Substanzen, können beide Fluorchinolone nicht mehr für die Therapie von Harnwegsinfektionen mit P. aeruginosa empfohlen werden, da bereits in der ersten Sammelperiode die UBTs relativ niedrig sind.

4.5.2.7. Enterococcus faecalis (Nr. 4)

Nur Ciprofloxacin zeigte in dieser Testreihe eine gute Wirksamkeit bis zur Urinsammelperiode von 0-6 Std. Enoxacin und Norfloxacin wiesen bereits in der ersten Sammelperiode (0-6 Std.) eine geringe Urinbakterizidie auf. In der vergleichenden Darstellung der Flächenberechnung (AUBT) zeigte sich eine

signifikante Überlegenheit von Ciprofloxacin gegenüber Enoxacin und Norfloxacin. Enoxacin und Norfloxacin unterschieden sich dagegen nicht. Hier gilt ebenfalls, dass weder Enoxacin noch Norfloxacin als optimales Antibiotikum für die Therapie von Harnwegsinfektionen durch Enterokokken angesehen werden kann.

4.5.2.8. Zusammenfassende Wertung der Urinbakterizidie

Mit der Aufsummierung sämtlicher Flächenberechnungen wurde der Versuch gemacht, die Unterschiede gegenüber dem gesamten getesteten Keimspektrum zu bewerten. Dabei konnte festgestellt werden, daß Ciprofloxacin den beiden anderen Fluorchinolonen insgesamt signifikant überlegen war. Zwischen Enoxacin und Norfloxacin bestand dagegen insgesamt kein signifikanter Unterschied, wenn auch bei einzelnen Stämmen ein signifikanter Unterschied einmal für die und einmal für jene Substanz herausgearbeitet werden konnte.

Aufgrund der deutlich niedrigeren Wiederfindungsrate von Norfloxacin im Vergleich mit Ciprofloxacin wäre die geringere Wirksamkeit von Norfloxacin erklärbar, jedoch lässt sich oftmals kein signifikanter Unterschied zwischen Enoxacin und Norfloxacin verzeichnen, was beweist, daß die Wirksamkeit eines Chinolons nicht allein von der Konzentration im Urin abhängt. Zudem zeigte sich Ciprofloxacin gegenüber den anderen beiden Chinolonen trotz geringerer Wiederfindungsrate im Urin im Vergleich zu Enoxacin eindeutig überlegen.

Da bei der empirischen Therapie von komplizierten und/oder im Krankenhaus erworbenen Harnwegsinfektionen mit einem breiten Erregerspektrum zu rechnen ist, sollte das eingesetzte Antibiotikum nicht nur gegen ausgewählte Erreger gut wirksam sein, sondern mindestens 90% der zu erwartenden Erreger erfassen. Dazu kommt, dass die vom Labor übermittelten Kategorien (empfindlich, intermediär, resistent) oft nicht ausreichend, um bei unterschiedlichen Substanzen die optimale Substanz auswählen zu können.

Es wäre in weiteren Studie zu eruieren welches die jeweiligen Äquivalenzdosen dieser unterschiedlichen Fluorchinolonen sind, d.h. bei welcher jeweiligen Dosierung gleiche Wirksamkeit erwartet werden kann. Die AUBT könnte dafür einen guten Anhaltspunkt liefern. Da bei komplizierten und schweren Harnwegsinfektionen in der Regel über einen längeren Zeitraum einmal oder mehrmals pro Tag therapiert wird, müsste wahrscheinlich als vergleichbare Fläche ein Zeitraum über 24 Std. herangezogen werden. Über die notwendige Therapiedauer kann damit allerdings keine Aussage gemacht werden.

4.5.3 Minimale urinbakterizide Konzentration (MUBK)

In sämtlichen Testreihen der verschiedenen Antibiotika waren die minimalen bakteriziden Konzentrationen, d.h. die Konzentrationen, die gerade noch eine vollständige Hemmung des Keimwachstums hervorrief, im Urin deutlich höher, als die in Mueller-Hinton-Bouillion gemessene MBK. Es war z.T. eine bis zu zwanzigfach höhere Konzentration im Urin notwendig, um Bakterizidie zu erzielen. Die Unterschiede kommen in der Gegenüberstellung der Medianwerte von MBK und MUBK deutlich zur Geltung (Tabellen 77-79). Hierbei wurden die minimalen bakteriziden Konzentrationen in Mueller-Hinton-Bouillion (MBK) für jeden Erreger mit der jeweiligen niedrigsten bakterizide wirkenden Konzentration der drei Chinolone im Urin (MUBC) verglichen.

Für Ciprofloxacin (Tabelle 77) waren die Unterschiede im Vergleich mit den beiden anderen getesteten Substanzen am geringsten. Insgesamt lagen beide Meßgrößen (MBK und MUBK) in der gleichen Größenordnung, so dass davon ausgegangen werden kann, dass Ciprofloxacin im Urin am wenigsten an antibakterieller Aktivität verliert. Es sollte aber nicht vergessen werden, dass die interindividuelle Schwankungsbreite sehr hoch war. Bei der in vitro-Testung mit Bouillon schwanken die Werte in der Regel nur um eine Verdünnungsstufe nach oben oder nach unten. Dies Schwankungsbreite bei der MUBK ist dagegen viel größer.

Tabelle 77. Vergleich der Medianwerte von MBK und MUBK von Ciprofloxacin

Erreger	MBK (mg/ml)	MUBC (mg/ml)
1. Escherichia coli ATCC	≤ 0,06	0,11
2. Klebsiella pneumoniae	0,25	0,32
3. Proteus mirabilis	0,25	0,16
4. Escherichia coli Nr. 177	1,00	1,46
5. Pseudomonas aeruginosa	4,00	3,30
6. Enterococcus faecalis	2,00	4,82

Bei Enoxacin (Tabelle 78) zeigen sich deutlich größere Unterschiede zwischen den Medianwerten von MBK und MUBK. Somit muß davon ausgegangen werden, dass die antibakterielle Aktivität von Enoxacin im Urin stärker beeinträchtigt wird als die von Ciprofloxacin.

Tabelle 78. Vergleich der Medianwerte von MBK und MUBK von Enoxacin

Erreger	MBK (mg/ml)	MUBC (mg/ml)
1. Escherichia coli ATCC	0,125	1,42
2. Klebsiella pneumoniae	0,25	2,30
3. Proteus mirabilis	0,50	1,50
4. Escherichia coli Nr. 177	2,00	18,76
5. Pseudomonas aeruginosa	4,00	19,40
6. Enterococcus faecalis	4,00	22,08

Bei Norfloxacin (Tabelle 79) zeigen sich ebenfalls deutlich die interindividuellen Unterschiede bei der Bestimmung der minimalen Bakterizidie im Urin (siehe hierzu auch Tabellen unter 3.6.7). Gleichzeitig wird noch stärker die weitaus höher liegende MUBK und damit geringere antibakterielle Aktivität gegenüber den im Urin getesteten Erreger im Vergleich zu den in Mueller-Hinton-Bouillon getesteten erkennbar.

Tabelle 79. Vergleich der Medianwerte von MBK und MUBK von Norfloxacin

Erreger	MBK (mg/ml)	MUBC (mg/ml)
1. Escherichia coli ATCC	≤ 0,06	0,46
2. Klebsiella pneumoniae	0,125	1,31
3. Proteus mirabilis	≤ 0,06	0,31
4. Escherichia coli Nr. 177	1,00	4,97
5. Pseudomonas aeruginosa	2,00	8,42
6. Enterococcus faecalis	4,00	16,55

Bei Mueller-Hinton-Bouillion handelt es sich um eine standardisierte Lösung, in der die Ionenkonzentration immer die gleiche ist. Auch der pH-Wert (negativer Wert der Wasserstoffionenkonzentration) ist immer derselbe. Die Zusammensetzung von Mueller-Hinton-Bouillion bietet damit standardisierte Bedingungen zur Messung der antibakteriellen Aktivität eines Antibiotikums.

Urin bietet diese Voraussetzungen nicht. Je nach Trinkmenge und Schweißsekretion der Person findet sich der Urin in entsprechend unterschiedlicher Konzentration. Auch ist die Zusammensetzung der Nahrung von Bedeutung. Sie führt zu unterschiedlichen pH-Werten des Urins. Bei Personen mit gleichzeitiger Medikamenteneinnahme können Interaktionen die bakterizide Wirkung des Antibiotikums herabsetzen. Zuletzt führen auch Nierenfunktionsstörungen zur veränderten Urinzusammensetzung.

Bei den in dieser Studie beteiligten Testpersonen konnte vieles der oben genannten „Störfaktoren“ weitestgehend ausgeschlossen werden. Dennoch erkennt man schon hier die unterschiedliche „individuelle Wirksamkeit“ des verabreichten Antibiotikums. Jede der getesteten Substanzen zeigte die gleichen interindividuelle Schwankungsbreite und die nahezu die gleichen Unterschiede zwischen MBK und MUBC. In einer weiteren Folgestudie sollte untersucht werden, wie sich die Urinbakterizidie von Probanden gegenüber Patienten verhält. Grundsätzlich kann jedoch schon hier festgestellt werden, dass die notwendige Dosierung eines Antibiotikums besser anhand der Bestimmung der Bakterizidie im Urin bestimmt werden kann.

4.6. Schlussfolgerung und Ausblick

Für alle drei Fluorchinolone liegt in der Behandlung von Harnwegsinfektionen das geforderte Dosierungsintervall bei zweimal täglich. Nur Enoxacin (400mg) und Ciprofloxacin (500mg) zeigten jedoch eine ausreichende bakterizide Aktivität im Urin gegen alle 6 Testorganismen bis zu 12 Stunden. Dagegen deckte Norfloxacin nur die drei empfindlichsten Stämme (*E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) in dieser Beobachtung ab. Für die sichere Therapie von komplizierten und/oder im Krankenhaus erworbenen Harnwegsinfektionen kann somit mit einer zweimal täglichen Dosierung von Enoxacin (400mg) und Ciprofloxacin (500mg) davon ausgegangen werden, dass über den gesamten Dosierungsintervall bakterizide Urinaktivität vorhanden ist. In weiteren Studien sollte geklärt werden, welche urinbakteriziden Titer über welchen Zeitraum zur erfolgreichen Therapie erforderlich sind, da wahrscheinlich auch die Höhe der antibakteriellen Aktivität im Urin, die sich mit der UBT sehr leicht quantifizieren lässt, eine wichtige Rolle spielt.

Bevor große klinische Studien durchgeführt werden, die sehr zeitaufwendig und sehr teuer sind, besonders wenn die Ergebnisse dann nicht den Erwartungen [8] entsprechen, sollte zumindest in einer Voruntersuchung geklärt werden, ob mit der neuen Substanz bei der vorgesehenen Dosierung zumindest ähnlich hohe urinbakterizide Titer wie mit der zu vergleichenden Standardsubstanz zu erzielen sind. In weiteren Untersuchungen sollte auch geklärt werden, welche prädiktive Informationen die Bestimmung der urinbakteriziden Aktivität insgesamt liefern kann.

5. Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, die bei der Therapie von Harnwegsinfektionen häufig angewandten Fluorchinolone, Ciprofloxacin, Enoxacin und Norfloxacin, hinsichtlich pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Parameter zu vergleichen.

5.1. Material und Methoden

In einer offenen, randomisierten Crossover-Studie wurden die Plasma- und Urinkonzentrationen und die urinbakteriziden Titer von Enoxacin (400 mg), Ciprofloxacin (500 mg) und Norfloxacin (400 mg) bei 12 gesunden Probanden (6 Männer, 6 Frauen nach Gabe einer Einmaldosis ermittelt und anschließend verglichen.

Venöse Blutproben wurden vor und bis zu 12 Std. nach Antibiotikagabe und Urin wurde in Portionen jeweils eine Woche lang (144 Std.) gesammelt. Die Antibiotika-Konzentrationen wurden mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatographie) bestimmt. Urinbakterizide Titer wurden durch eine Mikrodilutionsmethode gemessen, gegen je einen aus Patientenurin isolierten Stamm von *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* (gegen Nalidixinsäure resistent), *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterococcus faecalis*. Zusätzlich wurde als Referenzstamm *Escherichia coli* ATCC 25922 (Nalidixinsäure-sensibel) mitgeführt. Als Verdünnungsmedium diente der antibiotikafreie, vor Studienbeginn gesammelte Urin des jeweiligen Probanden.

5.2. Ergebnisse

Enoxacin und Ciprofloxacin zeigten in den ersten beiden Stunden vergleichbare Plasmakonzentrationen, die von Norfloxacin waren deutlich niedriger. In den folgenden Abnahmeintervallen (nach 3 Std., 4 Std. und 12 Std.) waren die Konzentrationen von Enoxacin im Vergleich zu Ciprofloxacin und Norfloxacin am höchsten.

Die höchsten Urinkonzentrationen in den jeweiligen Sammelperioden zeigte Enoxacin. Auch war die Ausscheidung (Prozent der verabreichten Dosis) für Enoxacin mit 53,8% am höchsten. Für Ciprofloxacin betrug sie 33,3 %, für Norfloxacin 22,3 %. Eine daraus resultierende erhöhte Wirksamkeit konnte in dieser Studie für Enoxacin jedoch nicht gefolgert werden.

Entsprechend der urinbakteriziden Titer (UBT) zeigte Ciprofloxacin generell die höchste und am längsten andauernde bakterizide Aktivität im Urin. Es folgten Enoxacin und Norfloxacin. Sämtliche daraus resultierende Berechnungen ergaben eine signifikante Überlegenheit von Ciprofloxacin gegenüber den beiden anderen Fluorchinolonen. Eine signifikante Überlegenheit von Norfloxacin gegenüber Enoxacin ließ sich für die Bakterizidie gegenüber *Proteus mirabilis* verzeichnen. Eine signifikante Überlegenheit von Enoxacin gegenüber Norfloxacin ließ sich für die Bakterizidie gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterococcus faecalis* verzeichnen. In der Zusammenschau UBTs für alle Erreger ist ebenfalls die signifikante Überlegenheit von Ciprofloxacin zu erkennen. Enoxacin und Norfloxacin sind etwa gleichwertig.

Bei der Gegenüberstellung der minimalen bakteriziden Konzentration (MBK) gemessen in Mueller-Hinton-Boullion (MBK) und der aus der Urinkonzentration und dem urinbakteriziden Titer (UBT) berechneten minimalen urinbakteriziden Konzentration (MUBK) ergab sich, dass eine weitaus höhere Konzentration im Urin notwendig ist, um dieselben Bakterizidie wie in MBK zu erzielen. Dabei gab es zwischen den Fluorchinolonen und den Erregern deutliche Unterschiede. Es war auch eine große interindividuelle Schwankungsbreite zu beobachten. Insgesamt kann daraus gefolgert werden, dass die antibakterielle Aktivität von Fluorchinolonen im Urin gegenüber MBK eingeschränkt ist. Dies sollte bei Dosierungsüberlegungen eine Rolle spielen.

5.3. Schlussfolgerung

Bei einer zweimal täglichen oralen Dosierung von Ciprofloxacin 500mg und Enoxacin 400mg kann eine bakterizide Aktivität über den gesamten Behandlungszeitraum erwartet werden. Dies ist bei Norfloxacin nur für die empfindlichsten Erreger (E. coli ATCC 25922, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis) der Fall. Dabei muß aber bedacht werden, dass die Höhe der bakteriziden Aktivität, gemessen als urinbakterizider Titer, bei Ciprofloxacin für alle Erreger am höchsten war. Da nicht bekannt ist, welche Titerhöhe bei welcher Art von Harnwegsinfektionen für eine erfolgreiche Therapie erforderlich ist, sollte zumindest bei komplizierten und/oder im Krankenhaus erworbenen Harnwegsinfektionen das Antibiotikum mit der höchsten urinbakteriziden Aktivität in einer ausreichend hohen Dosierung verwendet werden.

6.Literatur

Adhami Z. N., Wise R., Weston D., Crump B.: The pharmacokinetics and tissue penetration of norfloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 13 (S. 87-92), 1984

Appelbaum P. C., Hunter P. A.: The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents* 16 (S. 5-15), 2000

Auckenthaler R., Michea-Hamzehpour M., Pechere J. C.: In-vitro activity of newer quinolones against aerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 17 Suppl. B (S. 29-39) 1986

Bauernfeind A.: Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40 (S. 639-651) 1997

Bayer AG, Pharma Research Center Ciprofloxacin. Tablets. Investigator Brochure. Bayer AG, Wuppertal, 5. Auflage (S. 1-93) 1991

Bayer. Fachinformation: Ciprobay® 250/-500/-750 Breitspektrum-Antibiotikum. BPI service GmbH. Fachinfo-Service, Aulendorf, (S. 1-6) Dezember 2003.

Beermann D., Scholl H., Wingender W., Förster D., Beubler, E., Kukovetz W.R.: Metabolism of ciprofloxacin in man. Proceedings. 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen, 6-8 November 1985, Excerpta Medica, Amsterdam, Hong Kong, Princeton, Sydney, Tokyo (S. 141-146) 1986

Bergan T., Thorsteinsson S.B.: Pharmacokinetics and bioavailability of ciprofloxacin. Proceedings. 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen, 6-8 November 1985, Excerpta Medica, Amsterdam, Hong Kong, Princeton, Sydney, Tokyo (S. 111-121) 1986.

Boelaert J., Valcke Y., Schurgers M., Daneels R., Rosseneu R., Rosseel M.T., Bogaert M.G.: the pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with impaired renal function. *J Antimicrob Chemother* 16 (S. 87-93) 1985.

Borner K., Lode H.: Biotransformation von ausgewählten Gyrasehemmern. *Infection* 14 Suppl. 1 (S. 54-59), 1986

Brunner M., Staß H., Möller J. G., Schrolnberger C., Erovic B., Hollenstein U., Zeitlinger M., Eichler H. G., Müller M.: Target site concentrations of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46 (S. 3724-3730) 2002

Bury R.W., Becker G.J., Kincaid-Smith P.S., Moulds R.F., Whitworth J.A.: Elimination of enoxacin in renal diseases. *Clin Pharmacol Ther* 41 (S. 434-438) 1987.

Cofsky R. D., Du Bouchet L., Landesman S. H.: Recovery of norfloxacin in feces after administration of a single oral dose to human volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* (S. 110-111) 1984

Craig W.A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical Infectious Diseases* 26 (S. 1-12) 1998

Cruciani M., Bassetti D.: The fluoroquinolones as treatment for infections caused by gram-positive bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* (S. 403-417) 1994

Drusano G., Forrest A., Plaisance K., Garjian P., Yuen G., Egorin M., Didolkar M., Standiford H. C. : Ciprofloxacin hepatic handling. 27th Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy (ICAAC), New York, New York, USA, 1987 (S. 318, Abstrakt #1269)

European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). EUCAST Definitive Document E.DEF 2.1, August 2000: Determination of antimicrobial susceptibility test breakpoints. *Clin Microbiol Infect* 6 (S. 570-572) 2000.

Edlund C., Bergan T., Joseffson K., Solberg R., Nord C. E.: Effect of norfloxacin on human oropharyngeal and colonic microflora and multiple-dose pharmacokinetics. *Scan. J. Inf. Dis.* (S. 113-121) 1987

Falagas M. E., Mc Dermott L., Snyderman D. R.: Effect of pH on in vitro antimicrobial susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group. *J Antimicrob Chemother* 41 (S. 2605, S. 2047-2049) 1997

Farker K., Naber K. G., Fünfstück R.: Fluochinolone. Einsatz bei Infektionen der Niere und des Urogenitaltrakts. *Med. Klin.* 96 (S. 383-390) 2001

Finch R. G.: Antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 42 (S. 125) 1998

Frankenschmidt A., Naber K.G., Bischoff W., Kullmann K.: Once-daily fleroxacin versus twice-daily ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *J.Urol.* 158 (S. 1494-1499) 1997

Gaus W., Hingst, V., Mattern R., Reinhardt G., Seidel H. J., Sonntag H. G.: Ökologisches Stoffgebiet. Duale Reihe MLP. Hippokrates-Verlag im Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 3. Auflage (S. 77-85) 1999

Gradelski E., Kolek B., Bonner D., Valera L., Minassian B., Fung-Tomc J.: Activity of gatifloxacin and ciprofloxacin in combination with other antimicrobial agents. *Int. J. Antimicrob. Agents* 17 (S.1103-107) 2001

Gradelski E., Kolek B., Bonner D., Fung-Tomc J.: Bactericidal mechanism of gatifloxacin compared with other quinolones. *J. Antimicrob. Chemother.* 49 (S.185-188) 2002

Gutzler F.: Vergleichende Untersuchung zu den unterschiedlichen chromatografischen Nachweismethoden der Fluorchinolone und ihrer Metaboliten in Körperflüssigkeiten und Geweben. *Fortschr. Antimikr. Antineopl. Chemother.* 6-10 (S. 1897-1906) 1987

Hahn H., Falke D., Kaufmann S. H. E., Ullmann U. (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Springer Verlag, Berlin/ Heidelberg, 3. Auflage (S. 818-960) 1999

Hofbauer H, Naber K.G., Kinzig-Schippers M., Sörgel F., Rustige-Wiedemann C., Wiedemann B., Reiz A., Kresken M.: Urine bactericidal activity of pefloxacin versus norfloxacin in healthy female volunteers after a single 800-mg oral dose. *Infection* 25 (S. 121-126) 1997.

Höffler D.: Chinolone. *Internist* 35 (484-489) 1994

Kamberi M., Tsutsumi K., Kotegawa T., Kawano K., Nakamura K., Niky Y., Nakano S.: Influences of urinary pH on ciprofloxacin pharmacokinetics in humans and antimicrobial activity in vitro versus those of sparfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 43 (S.525-529) 1999

Kang J., Wang L., Chen X. L., Triggle D. J., Rampe D.: Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K-channel HERG. *Mol Pharmacol* 59 (S. 122-126) 2001

Kenny G. E., Cartwright F. D.: Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae* and *Ureoplasma urealyticum* to GAR-936, dalbavancin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinopristin-dalbavancin and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines and quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (S. 2604-2608) 2001

Ledergerber B., Bettex J. D., Joos B., Flepp M., Luthy R.: Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 27 (S. 350-352) 1985

Leigh D. A., Tait S., Walsh B.: Antibacterial activity of lomefloxacin. *J Antimicrob Chemother* 27 (S. 589-598) 1991

Lettieri J., Frost R.W., Krol G., Lasseter K., Shamblen E.C.: Effects of cirrhosis on ciprofloxacin pharmacokinetics. 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), New York, New York, USA, 1987 (S. 318, Abstrakt 1268)

Lode H., Höffken G., Boeckh M., Deppermann M., Borner K., Koeppe P.: Quinolone pharmacokinetics and metabolism. *J Antimicrob. Chemother.* 26 Suppl B (S. 41-49) 1990

Machka K., Braveny I.: Inhibitorische Wirkung verschiedener Faktoren auf die Aktivität von Norfloxacin. *Fortschr. antimikr. antineopl. Chemother.* 3-5 (S. 557-562) 1984

Mutschler E.: Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (S. 599-602) 1991

Naber K. G., Wittenberger R.: In-vitro-Aktivität von Gyrasehemmern gegenüber Erregern von komplizierten Harnwegsinfekten. *FAC Fortschr. Antimicrob. Antineoplast. Chemother.* Band 6-10 (S. 1801-1809) 1987

Naber K. G., Witte W., Bauernfeind A., Wiedemann B., Grimm H.: Resistenzentwicklung gegenüber Fluorchinolonen. *Chemotherapie Journal* 2 (S. 106-111) 1993

Naber K. G., Di Silverio F., Geddes A., Guibert J.: Comparative efficacy of sparfloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *J Antimicrob. Chemother.* 37 Suppl A (S. 135-144) 1996

Naber K. G.: Antibacterial activity of antibacterial agents in urine. In: Bergan T., editor. *Urinary Tract Infections. Infectology.* Basel: Karger (S. 74-83) 1997

Naber K.G., Adam D. unter Mitwirkung einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.: Einteilung der Fluorchinolone. *Chemotherapie-Journal* 7: 66 – 68 (1998)

Naber K.G., Theuretzbacher U., Kinzig M., Savov O., Sörgel F.: Urinary excretion and bactericidal activities of a single oral dose of 400 milligrams of fleroxacin versus a single oral dose of 800 milligrams of pefloxacin in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42: 1659-1665 (1998)

Naber K. G., Vogel F., Scholz H.: Expertenkommission der PEG. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *Chemotherapie Journal* 1 (S. 16-26) 1998

Naber K. G., Theuretzbacher U., Moneva-Koucheva G., Staß H.: Urinary excretion and bactericidal activity of intravenous ciprofloxacin compared with oral ciprofloxacin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18 (S. 783-789) 1999

Naber K. G.: Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Erwachsenen. *Urologe B* 40 (S. 333-337) 2000

Naber K. G.: Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int. J Antimicrob Agents* 17 (S. 331-341) 2001

NCCLS document M26-T. Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents. Tentative guideline. The National Committee for Clinical Laboratory Standards, vol. 12, no.19(S. 1-36), September 1992.

Normenausschuss Medizin (NAMedizin) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.. Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Krankheitserregern (außer Mykobakterien) gegen Chemotherapeutika. Teil 4: Bewertungsstufen der minimalen Hemmkonzentrationen. DIN 58940-4. Beuth, Berlin, September 1995

Novelli A., Reali E.F., Amato M., Dami A., Fallani S., Periti P.: Clinical pharmacokinetics of enoxacin in subjects with renal or hepatic impairment. *J Chemother* 1 (4 Suppl) (S. 546-548) 1989

Ozaki K., Uchida H., Irikura T.: Studies on metabolism of AM-715 in humans by high performance liquid chromatography. *Chemotherapy (Tokyo)* 29 Suppl. 4 (S. 128-135) 1981

- Patel S.S., Spencer C.M., Enoxacin: a reappraisal of its clinical efficacy in the treatment of genitourinary tract infections. *Drugs* 51 (S. 137-169) 1996
- Peeling R. W., Ronald A. R.: Use of quinolones in sexually transmitted diseases. In: Hooper D. C., Wolfson J. S., Hrsg.: *Quinolone antimicrobial agents*. 2nd edition, American Society for Microbiology, Washington DC, USA (S. 299-327) 1993
- Perea S., Pennick G. J., Modak A., Fothergill A. W., Sutton D. A., Sheehan D. J., Rinaldi M. G.: Comparison of high-performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of voriconazole levels in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (S. 1209-1213) 2000
- Preston S.L., Drusano G.L., Berman A.L., Fowler C.L., Chow A.T., Dornseif B., Reichl V., Natarjan J., Corrado M.: Pharmacodynamics of levofloxacin. A new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 279 (S. 125-129) 1998
- Ratcliffe N. T., Smith J. T.: The mechanism of reduced activity of 4-quinolone agents in urine. *Fortschr Antimikrob Antineoplast Chemother* 3 (S. 563-569) 1984
- Raz R., Naber K. G., Raizenberg C., Rohana Y., Unamba-Oparah I., Korfman G., Yvaniv I.: Ciprofloxacin 250 mg twice daily versus ofloxacin 200mg twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections in women. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19 (S. 327-331) 2000
- Sanchez Navarro M. D., Sayalero Marinero M. L., Sanchez Navarro A.: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of ciprofloxacin 250 mg/12h versus 500 mg/24h for urinary infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 50 (S. 67-72) 2002
- Schwarzkopf A.: Multiresistent Bakterien auf dem Vormarsch. *Der Allgemeinarzt* (S 24-27) 1/2005.
- Shah A., Liu M. C., Vaughan D., Heller A. H.: Oral bioequivalence of three ciprofloxacin formulations following single-dose administration: 500 mg tablet compared with 500 mg/10ml or 500 mg/5ml suspension and the effect of food on the absorption of ciprofloxacin oral suspension. *J. Antimicrob. Chemother.* 43 Suppl. A (S. 49-54) 1999
- Shah P. M.: Resistenzsituation im klinischen Alltag- Daten zu Carbapenemen, Ciprofloxacin und Cefotaxim. *Arzneimitteltherapie* 20 (S.257-259) 2002
- Shimada J., Yamaji T., Ueda Y., Uchida H., Kusajima H., Irikura T.: Mechanism of renal excretion of AM-715, a new quinolonecarboxylic acid derivative, in rabbits, dogs and humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 (S. 1-7) 1983
- Sörgel F., Naber K. G., Metz R., Morgenroth A.: Enoxacin- Pharmakokinetik und Gewebepenetration im Vergleich. *Infection* 17 Suppl. 1 (S. 14-18) 1989
- Stahlmann R., Lode H.: Nebenwirkungen der neueren Fluorchinolone. *Chemotherapie Journal* 7 (S. 107-116) 1998

- Swanson B. N., Boppana V. K., Vlasses P. H., Rotmensch H. H., Ferguson R. K.: Norfloxacin disposition after sequentially increasing oral doses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 (S. 284-288) 1983
- Tobin C. M., Sunderland J., White L. O., Mac Gowan A. P.: A simple, isocratic high-performance liquid chromatography assay for linezolid in human serum. *J. Antimicrob. Chemother.* 48 (S. 605-608) 2001
- Vogel F., Naber K.G., Adam D., Bodmann K.-F., Lebert C., Rodloff A., Sörgel F., Graninger W., Lehn N., Wacha H., Wiedemann B.: Aktuelle Bewertung der Fluorchinolone. *Arzneimitteltherapie* 23: 130-136 (2005)
- Wagenlehner F.M.E., Naber K.G.: In-vitro-Aktivität von fünf Fluorchinolonen, Gentamicin, Amoxicillin/Clavulansäure und Co-trimoxazol gegenüber Erregern von komplizierten Harnwegsinfektionen. Eine multizentrische Studie. *Chemotherapie Journal* 10: 140-147 (2001)
- M.E. Wagenlehner F.M.E., A. Niemetz A., K.G. Naber K.G.: Erregerspektrum und Antibiotikaresistenz beim Harnwegsinfekt und Konsequenzen für die Antibiotikatherapie. Untersuchungen bei stationären urologischen Patienten mit Harnwegsinfektionen (1994-2001). *Urologe A* 42: 13-25 (2003)
- Watt B., Brown F. V.: Is ciprofloxacin active against clinically important anaerobes? *J. Antimicrob. Chemother.* 17 (S: 605-613) 1986
- Wilson A. P. R., Grüneberg R. N.: Ciprofloxacin. 10 years of clinical experience. *Maxim medical* (S. 1-275) 1997
- Wright D. H., Herman V. K., Konstantinides F. N., Rotschafer J. C.: Determination of quinolone antibiotics in growth media by reversed-phase high-performance liquid chromatographie. *J. Chromatogr. B* 709 (S. 97-104) 1998
- Zlotos G., Oehlmann M., Nickel P., Holzgrabe U.: Determination of protein binding of gyrase inhibitors by means of continuous ultrafiltration. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 18 (S. 847-858) 1998.

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung während der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. K. G. Naber sehr herzlich danken.

Mein Dank gilt auch den Medizinisch-Technischen Assistentinnen des urologischen Labors des Klinikum St. Elisabeth, insbesondere Frau Daniela Kirchbauer und Frau Karin Hollauer für deren Mithilfe in der Organisation, beim Studienablauf und der Durchführung der mikrobiologischen Untersuchungen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Phil. Nat. F. Sörgel und seinen Mitarbeitern am Institut für biomedizinische und pharmazeutische Forschung I.B.M.P. in Heroldsberg für die Bestimmung der antibiotischen Konzentrationen mittels HPLC-Methode.

Danke noch an alle Probanden und an sämtliche Helfer, die hier nicht erwähnt wurden.

Zuletzt möchte ich noch meinen beiden Kindern danken, die mit ihrem unermüdlichen Ansporn dafür sorgten, dass diese Arbeit fertiggestellt wurde.