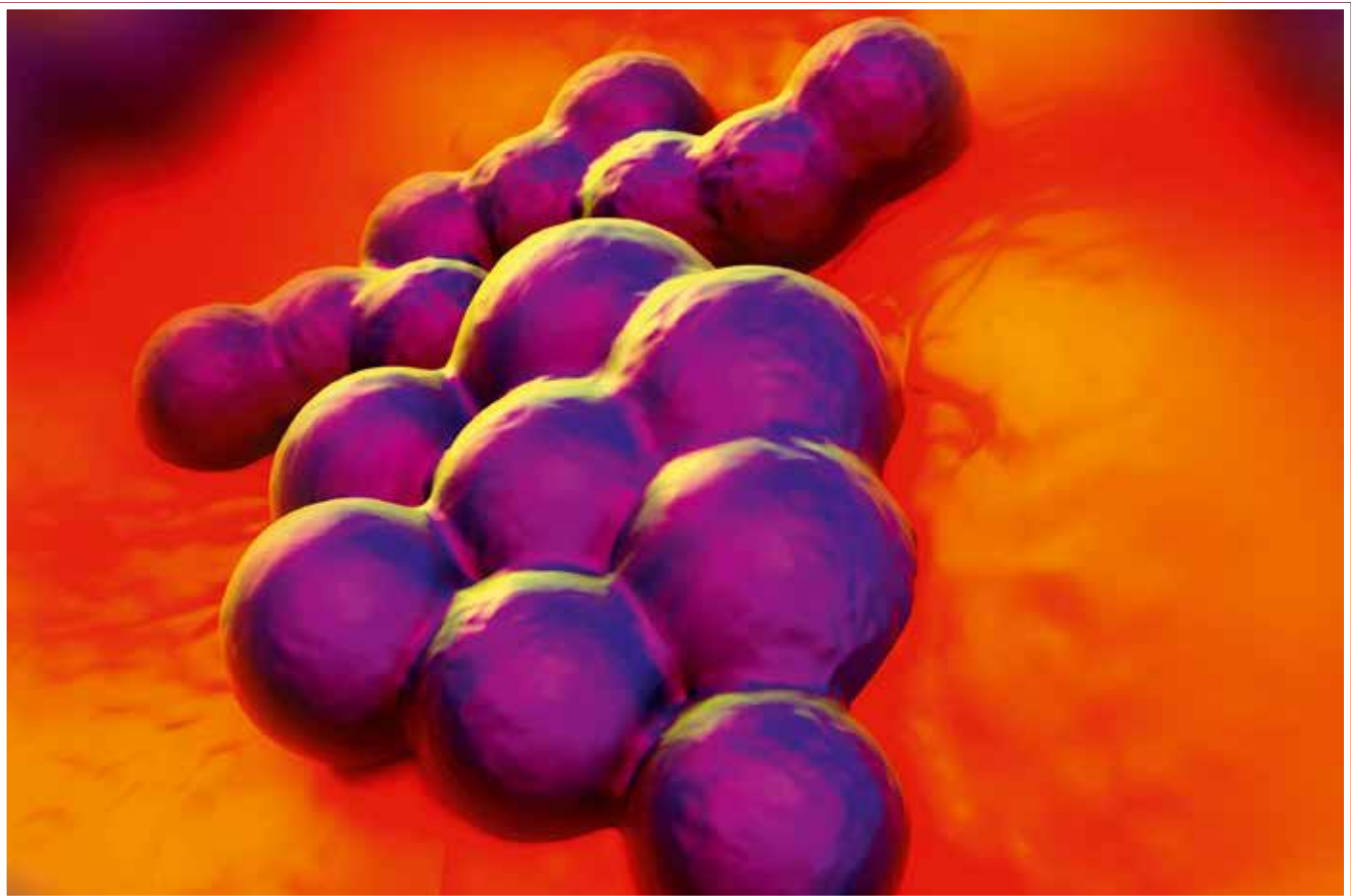


# expert

AUS DER KLINIK  
FÜR DIE PRAXIS

# opinion

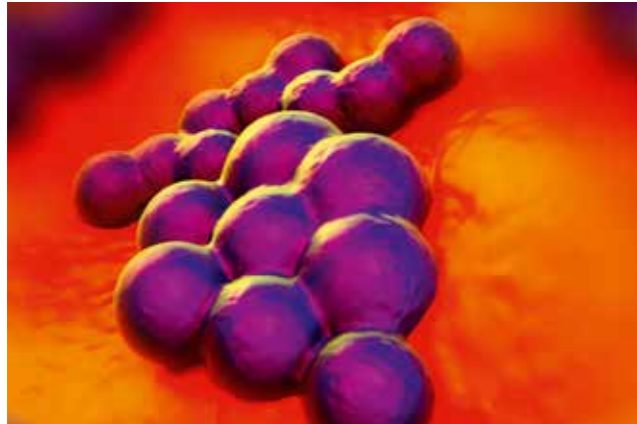
Infektiologie



DEZEMBER 2020

## Delafloxacin

Univ.-Prof. Dr. Robert Krause  
Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer  
Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss  
Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch



Das neue Fluorchinolon Delafloxacin ist in den USA und seit 2019 als Quofenix® auch in der EU zugelassen. Die Zulassung bezieht sich derzeit auf akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen („acute bacterial skin and skin structure infections – ABSSSI), wenn andere Antibiotika, die für die Erstbehandlung solcher Infektionen üblicherweise empfohlen werden, sich als ungeeignet erweisen [1]. Ein Zulassungsantrag zur Behandlung von ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) ist in der EU eingereicht.

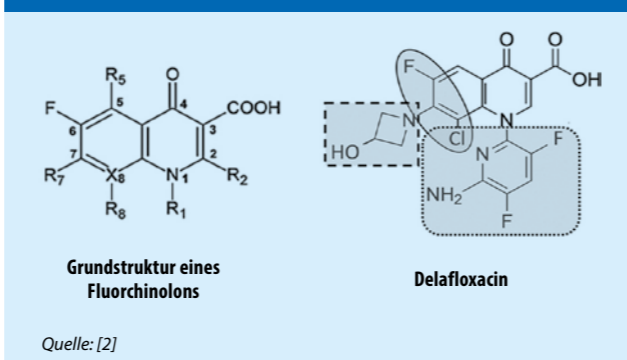
## 1. Struktur und Wirksamkeit

Abbildung 1 zeigt die Grundstruktur der Fluorchinolone und die Struktur von Delafloxacin unter sauren Bedingungen.

Delafloxacin unterscheidet sich strukturell in einigen entscheidenden Punkten von anderen Fluorchinolonen. Das Fehlen einer basischen Gruppe am Kohlenstoffatom 7 (C7) führt dazu, dass die Substanz bei neutralem pH-Wert anionisch wird, während sie im sauren, entzündlichen Milieu unterhalb eines pH-Werts von 5,5 neutral wird. Dies bedeutet eine bessere Aufnahme in die Bakterien, wobei Delafloxacin nach der Aufnahme wieder ionisch wird. Dieser Prozess führt zu einer Akkumulation des Antibiotikums in den Bakterienzellen [3]. Ein In-vitro-Vergleich zeigte, dass bei sinkendem pH-Wert die Aktivität von Moxifloxacin abnimmt, während jene von Delafloxacin sich steigert [4].

Das Chloratom an C8 ist verantwortlich für eine schwache Polarität, was zur Wirkung gegen grampositive Erreger beiträgt und andererseits auch die Phototoxizität verringert [2]. Ebenfalls wichtig für diese Wirkung ist der heteroaromatische Ring an N1, der die Löslichkeit des Moleküls verbessert und zur Reduktion der Phototoxizität sowie auch der ZNS-Nebenwirkungen führen kann [2, 3].

Abb. 1: Struktur von Delafloxacin



Tab. 1: Wirkspektrum von Delafloxacin

Grampositive	Gramnegative	Atypische	Anaerobier
S. aureus (einschl. MRSA)	H. influenzae	Mykoplasmen	C. difficile
S. epidermidis	M. catarrhalis	L. pneumophila	B. fragilis
S. pneumoniae	N. gonorrhoeae	Chlamydien	Prevotellen
E. faecalis	K. pneumoniae	Ureaplasmen	C. perfringens
Koagulase-negative Staphylokokken	P. aeruginosa		
	H. pylori		
	Enterobacter spp.		
	E. coli		

Quelle: modifiziert nach [1, 7]

Delafloxacin hemmt sowohl die DNA-Gyrase (auch als Topoisomerase II bezeichnet), was für die Wirkung gegen gramnegative Erreger verantwortlich ist, als auch die Topoisomerase IV – hier liegt der Wirkmechanismus gegen grampositive Erreger. Daraus ergibt sich insgesamt ein breites Wirkspektrum [5].

## 2. Anwendung, Erregerspektrum, Biofilmaktivität

Delafloxacin hat den Vorteil, sowohl i.v. als auch oral verabreicht werden zu können. Das Medikament wird alle zwölf Stunden gegeben, bei i.v. Gabe in einer Dosis von 300mg, bei oraler Verabreichung in einer Dosis von 450mg. Die Elimination erfolgt überwiegend renal, wobei nach i.v. Gabe etwa 65%, nach oraler Gabe etwa 50% über die Niere ausgeschieden werden. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 59% [3].

Eine Dosisreduktion ist bei leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich, lediglich bei schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30ml/min) muss die Delafloxacin-Dosis angepasst werden [1, 6, 7].

Das Erregerspektrum von Delafloxacin umfasst wichtige grampositive und gramnegative Erreger, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

Die Wirkung von Delafloxacin gegen Enterococcus faecium ist günstigstenfalls als grenzwertig zu bezeichnen [5, 8]. Bei Pseudomonas aeruginosa ist die MHK<sub>90</sub> relativ hoch – hier dürfte die Wirksamkeit vom konkreten Erregerstamm abhängen [8].

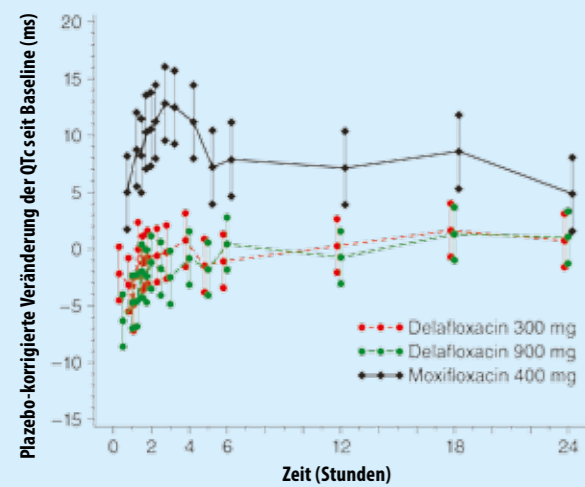
In vitro zeigt Delafloxacin bei MRSA eine sehr niedrige Wahrscheinlichkeit für die Selektion resistenter Mutanten, die drei Zehnerpotenzen niedriger ist als bei Levofloxacin [9]. Auch durch den dualen Wirkmechanismus kommt es bei verschiedenen Mutationen der Chinolonresistenz-determinierenden Region (QRDR) in MRSA für Delafloxacin im Vergleich zu anderen Fluorchinolonen zu sehr niedrigen MHK-Werten [9].

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die sehr potente Wirkung von Delafloxacin gegen MRSA-Biofilme, die jener von Vancomycin, Fusidinsäure und Moxifloxacin signifikant überlegen ist und auch besser ist als jene von Daptomycin [10].

## 3. Phase-III-Studie: ABSSSI

In einer Phase-III-Studie, die auch zur Zulassung von Delafloxacin geführt hat, wurde das Fluorchinolon bei über 800 Patienten mit Haut- und Weichteilinfektionen mit der Kombination von Vancomycin und Aztreonam verglichen [11]. Delafloxacin wurde drei Tage lang alle zwölf Stunden i.v. gegeben und danach auf eine orale Gabe mit zweimal 450mg pro Tag umgestellt. Vancomycin wurde in einer Dosis von 15mg/kg Körpergewicht i.v. verabreicht, Aztreonam in einer Dosis von 2g alle zwölf Stunden (Aztreonam wurde abgesetzt, wenn eine gramnegative Infektion ausgeschlossen werden konnte). Der primäre Endpunkt war das objektive Ansprechen nach 48 bis 72 Stunden. Die Ansprechrate unter Delafloxacin betrug 83,7%, unter Vancomycin/Aztreonam 80,6%. Die MRSA-Eradikationsrate lag bei der Nachbeobachtung nach 21 bis 28 Tagen bei 96% bzw. 97%. Damit war die Nichtunterlegenheit von Delafloxacin gegenüber den Vergleichssubstanzen gegeben.

**Abb. 2: Delafloxacin und QT-Zeit**



Quelle: modifiziert nach [12]

Die Nebenwirkungen, die unter Delafloxacin häufiger auftraten als in der Vergleichsgruppe, waren Übelkeit und Diarrhoe [11]. Gepoolte Daten aus der Phase III zeigen, dass weder für hepatische Ereignisse noch für Verlängerungen der QT-Zeit (QTc), Sehnenprobleme, Phototoxizität oder Infektionen mit *Clostridium difficile* klinisch relevante Sicherheitssignale auftraten [2, 12, 13].

Die Auswirkungen von Delafloxacin auf die korrigierte QT-Zeit (QTc) wurde in einer eigenen Studie untersucht [12]. Dabei erhielten 52 gesunde Erwachsene entweder Delafloxacin i.v. in therapeutischer Dosis (300mg) oder in supratherapeutischer Dosis (900mg) oder Moxifloxacin p.o. (400mg). Dabei zeigte sich unter beiden Delafloxacin-Dosierungen kein klinisch relevanter Einfluss auf die QTc (Abb. 2).

Auch relevante Medikamenteninteraktionen sind bisher für Delafloxacin nicht bekannt [14]. Bei der oralen Anwendung ist auf die Chelatbildung mit Antazida oder Metallionen zu achten [15].

#### 4. Phase-III-Studie: CABP

Die ambulant erworbene bakterielle Pneumonie („Community-Acquired Bacterial Pneumonia“ – CABP) ist die häufigste Ursache für eine Hospitalisierung bei Erwachsenen. In einer Phase-III-Studie („DEFINE-CABP“) wurde nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Delafloxacin bei CABP mit jener von

Moxifloxacin verglichen [16]. Delafloxacin erscheint aufgrund seines Wirkspektrums, aufgrund der Tatsache, dass es bioäquivalente i.v. und orale Formulierungen gibt, und wegen seines günstigen Sicherheitsprofils als guter Kandidat für ein CABP-Antibiotikum, wie die Studienautoren betonen [16].

In dieser randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, globalen Vergleichsstudie erhielten die Teilnehmer entweder Delafloxacin (n=431) oder Moxifloxacin (n=428). Delafloxacin wurde in einer Dosis von 300mg i.v. über eine Stunde zweimal täglich verabreicht, Moxifloxacin in einer Dosis von 400mg einmal täglich. Nach einem Minimum von sechs i.v. Dosen konnten die Teilnehmer unter bestimmten Voraussetzungen auf eine orale Therapie umgestellt werden.

86 Studienzentren in 18 Ländern nahmen an der Studie teil. Die Teilnehmer mussten eine klinisch und radiologisch verifizierte CABP aufweisen.

Der primäre Endpunkt war das frühe klinische Ansprechen („Early Clinical Response“ – ECR), definiert als klinische Besserung nach 96 ± 24 Stunden. Das klinische Ansprechen zum „Test of Cure“ (TOC; 5–10 Tage nach Erhalt der letzten Antibiotikadosis) sowie das mikrobiologische Ansprechen wurden ebenfalls getestet.

In der ITT-Population („Intention to Treat“) betrug die ECR-Rate unter Delafloxacin 88,9%, unter Moxifloxacin 89,0%. Damit war die Nichtunterlegenheit von Delafloxacin gegenüber dem Vergleichs-Chinolon Moxifloxacin bewiesen. Auch die Ansprechraten zum TOC waren bei beiden Gruppen vergleichbar.

Basierend auf den MHK<sub>90</sub>-Daten zu Studienbeginn war Delafloxacin gegen alle grampositiven und die anspruchsvollen gramnegativen Erreger, die bei den Patienten isoliert wurden, um mindestens den Faktor 16 aktiver als Moxifloxacin [16].

Unter Therapie aufgetretene unerwünschte Wirkungen („Treatment-Emergent Adverse Events“ – TEAE), die möglicherweise auf die Studienmedikation zurückzuführen waren, traten bei 15,2% unter Delafloxacin und bei 12,6% unter Moxifloxacin auf. Ernste TEAE wurden bei 5,4% unter Delafloxacin und bei 4,7% unter Moxifloxacin beobachtet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Delafloxacin als Monotherapie der CABP wirksam und gut verträglich ist und ein breites Spektrum an grampositiven, gramnegativen und atypischen Erregern abdeckt. ●

Quelle: „Neue Antibiotika ante portas“, Vortrag zu Delafloxacin von Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, MedUni Innsbruck Symposium 3 des 13. Österreichischen Infektionskongresses 28. März 2019, Saalfelden

#### Expertenfragen und -antworten

##### Wie ist der aktuelle Stellenwert der Fluorchinolone?

Seit es die Substanzklasse der Fluorchinolone gibt, wurden schwere Nebenwirkungen beschrieben und Vertreter der Substanzklasse nicht zugelassen (z.B. Clinafloxacin) oder wieder vom Markt genommen (z.B. Trovafloxacin). Als Ciprofloxacin generisch geworden war und sein Preis verfiel, stieg die Verschreibungshäufigkeit an und damit naturgemäß, allerdings zeitverzögert, auch die Resistenzsituation.

Bei allem negativen Hype darf man eines nicht vergessen: Fluorchinolone sind neben den Betalaktamantibiotika die potenteste und vielseitigste ORAL einsetzbare Antibiotikaklasse. Ich bin daher der Meinung, wir dürfen die Fluorchinolone nicht grundlos verteufeln, andere „harmlose“ Antibiotika haben auch ihre Schattenseiten (z.B. Azithromycin – Kardiotoxizität, Clavulansäure – Hepatotoxizität), sondern müssen sie, wie alle Antiinfektiva, gezielt einsetzen. Ihre Beliebtheit beispielsweise bei Harnwegsinfektionen kommt ja nicht von ungefähr, und die sogenannten First-Line-Antibiotika zeichnen sich bei genauem Hinsehen nicht unbedingt durch bravouröse, sondern teilweise sehr heterogene Studienergebnisse aus. Meines Erachtens gibt es keine Indikation dafür, kein Fluorchinolon mehr zu verwenden.



##### Sind die Warnhinweise zu Fluorchinolonen berechtigt, und wie soll man damit umgehen?

Die Liste der möglichen Nebenwirkungen ist lang und vielfältig, allerdings treten manche erst zutage, wenn die Fluorchinolone viel verwendet werden. Deshalb findet man bei allen größeren Surveillance-Studien immer Amoxicillin/Clavulansäure (Hepatotoxizität bis zu 17/100.000 Verschreibungen), Ciprofloxacin oder Flucloxacillin. Seltene bestehende Probleme (z.B. Dissektion eines Aortenaneurysmas) treten zwar dann statistisch gehäuft, aber trotzdem extrem selten auf. Andere Nebenwirkungen (z.B. Achillessehnenruptur) sind zwar ein Klasseneffekt, aber treten unterschiedlich gehäuft auf (Ciprofloxacin adjustierte OR 3,6, Ofloxacin 28,4) und werden dann bei gleichzeitiger Gabe eines Kortikosteroids potenziert. Die inzwischen gefürchtete persistierende Behinderung trat in den USA mit einer Häufigkeit von 1:3.000.000 Verordnungen auf und zwischen 1997 und 2015 wurden 178 Fälle beschrieben.

Fazit: Auch die Fluorchinolone müssen korrekt und adäquat (z.B. ist Ciprofloxacin bei Pneumokokken kontraindiziert) und nicht im Sinne eines „Anti-Denk-Präparates“ (© Prof. Graninger) eingesetzt werden. Die Kliniker\*innen kommen nicht umhin, eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse durchzuführen, denn wir werden diese Substanzklasse noch oft genug im klinischen Alltag benötigen und froh sein, dass wir sie haben.

Univ.-Prof. Dr. Florian THALHAMMER  
MedUni Wien

**IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber:** Medical Dialogue Kommunikations- & PublikationsgmbH, Schloß 4, 2542 Kottlingbrunn, E-Mail: office@medicaldialogue.at; **Geschäftsführung:** Karl Buresch; **Redaktion dieser Ausgabe:** Dr. Norbert Hasenöhrli; **Grafik & Design:** Konstantin Riemerschmid; **Fotos:** Archiv; **Auflage:** 1.500 Stück. Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung von Medical Dialogue GmbH. Mit finanzieller Unterstützung der Firma A. Menarini Pharma GmbH Österreich AT-QUO-03-07-2020

## Expertenfragen und -antworten

### Brauchen wir ein neues Fluorchinolon?

Die Anforderungen an ein neues Antibiotikum sind grundsätzlich ein gutes Wirkprofil und wenig Nebenwirkungen. Das gilt natürlich auch für ein neues Fluorchinolon. Es gibt durchaus Gründe dafür, dass ein neues Fluorchinolon gebraucht wird. Diese Substanzklasse zeichnet sich ja durch eine gute Gewebepenetration aus und hat sich daher als gute Therapieoption für verschiedene Infektionen bewährt. Allerdings musste die Verwendung von Fluorchinolonen aufgrund einer Reihe bekannter Nebenwirkungen (QT-Zeit-Verlängerung, Tendinopathien, Aneurysmen, Clostridienselektion) eingeschränkt werden.



### Wo sehen Sie die Unterschiede zwischen Delafloxacin und anderen Fluorchinolonen?

Ein Vorteil von Delafloxacin besteht darin, dass es auch resistente grampositive Erreger, wie etwa MRSA, miterfasst. Möglicherweise ist Delafloxacin aufgrund seines dualen Wirkmechanismus auch stabiler bezüglich Resistenzentwicklung als andere Fluorchinolone. In den bisher durchgeführten Studien haben sich die erwähnten klassischen Nebenwirkungen der Fluorchinolone seltener gezeigt als bei anderen Vertretern dieser Substanzklasse. Hier muss jedoch eine weitere Surveillance erfolgen, um zu zeigen, wie sicher und klinisch effektiv diese Substanz ist.

Univ.-Prof. Dr. Günter WEISS  
MedUni Innsbruck

### In welchen Indikationen sind Fluorchinolone heutzutage wichtig?

Ich sehe heute die Indikation für ein Fluorchinolon dann, wenn eine vorherige antimikrobielle Therapie versagt hat. Natürlich muss in diesem Fall schon ein Antibiotogramm vorliegen, so dass die Substanz dann gezielt nach Empfindlichkeit des Erregers eingesetzt werden kann.



### Wo sehen Sie die klinischen Einsatzgebiete von Delafloxacin?

Das sehe ich genau so, wie bereits gesagt. Ich würde also die Indikation für Delafloxacin nicht primär nach der vorliegenden Diagnose stellen, sondern abhängig von der Vortherapie und gemäß der Empfindlichkeit des Erregers. Die Vortherapie wird vermutlich in sehr vielen Fällen ein Betalaktam gewesen sein. Das Betalaktam kann entweder nicht gewirkt haben oder natürlich auch unverträglich gewesen sein.

Eine weitere mögliche Indikation für Delafloxacin wäre der Einsatz als Kombinationspartner mit einer anderen Substanz – auch hier wieder nach Antibiotogramm.

Empirisch würde ich Delafloxacin eher nicht einsetzen, sondern als maßgeschneiderte Therapie.

Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph WENISCH  
Klinik Favoriten, Wien

### Wie beurteilen Sie die bisherige Datenlage zu Delafloxacin?

Es gibt zwei Studien, in denen Delafloxacin mit anderen antibiotischen Therapieregimen verglichen wurde. Die eine Studie befasste sich mit Haut- und Weichgewebsinfektionen. Hier wurde Delafloxacin mit Vancomycin (für den grampositiven Bereich) plus Aztreonam (für den gramnegativen Bereich) verglichen. Die Ansprechrate lag in beiden Studienarmen bei ca. 80%; Delafloxacin war somit der Kombination nicht unterlegen. Die gewählte Kombination Vancomycin/Aztreonam würde man in der Praxis in Österreich eher selten anwenden, aber die Studie zeigt doch die Potenz von Delafloxacin bei Haut- und Weichgewebsinfektionen, insbesondere, da es auch eine Wirkung gegen MRSA aufweist.



Die zweite Studie verglich bei ambulant erworbenen Pneumonien Delafloxacin mit Moxifloxacin. Auch hier waren beide Substanzen gleich gut wirksam – die Wirksamkeitsraten lagen bei ca. 90%. Die Nebenwirkungsraten waren ebenfalls vergleichbar zwischen den Gruppen, allerdings mit einer Ausnahme: Delafloxacin zeigte eine geringere Rate an QTc-Zeit-Verlängerungen im Vergleich zu Moxifloxacin. Das ist ein erheblicher Vorteil, weil eine QTc-Zeit-Verlängerung zu malignen Rhythmusstörungen und somit zu massiven Problemen führen kann.

### Wie groß ist die Bedeutung der Aktivität von Delafloxacin gegen S.-aureus-Biofilme?

Hier gibt es interessante In-vitro-Daten, die zeigen, dass Delafloxacin eine Biofilmmaktivität hat. Diese liegt etwa in der Größenordnung anderer Medikamente, die eine solche Aktivität aufweisen, z.B. Fosfomycin oder Rifampicin.

Zwar sind mir bisher keine klinischen Studien zu dieser Biofilmmaktivität von Delafloxacin bekannt; man könnte sich aber vorstellen, dass eine Kombination von Delafloxacin (das eben bereits selbst eine Biofilmmaktivität hat) etwa mit Rifampicin (der klassischen Biofilm-aktiven Substanz) zu einer besseren Aktivität gegen Biofilme führen könnte als bisherige Kombinationen von Chinolon/Rifampicin. Das könnte einen Vorteil für Patienten etwa mit Infektionen im Bereich orthopädischer Gelenksprothesen bringen. Hier gilt es jedoch, weitere Studien abzuwarten.

Univ.-Prof. Dr. Robert KRAUSE  
MedUni Graz

**Fachkurzinformation: Quofenix** **Bezeichnung des Arzneimittels:** Quofenix 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Quofenix 450 mg Tabletten  
**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Pulver: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Delafloxacin (als Delafloxacin-Meglumin). Nach Rekonstitution enthält jeder Milliliter 25 mg Delafloxacin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält 2480 mg Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz. Jede Durchstechflasche enthält 175 mg Natrium. Tabletten: Jede Tablette enthält 450 mg Delafloxacin (als Delafloxacin-Meglumin). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 39 mg Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Pulver: Meglumin, Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz, Natriumedetat, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), konzentrierte Salzsäure (zur pH-Einstellung). Tabletten: mikrokristalline Cellulose, Povidon, Crospovidon, Natriumhydrogencarbonat, Natriumdihydrogenphosphat, Citronensäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Anwendungsgebiete:** Quofenix wird zur Behandlung von akuten bakteriellen Infektionen der Haut und Hautstruktur (acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI) bei Erwachsenen angewendet, wenn andere Antibiotika, die für die Erstbehandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden. Die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen Fluorchinolon- oder Chinolon-Antibiotika. Frühere Anamnese einer Sehnerkrankung im Zusammenhang mit der Anwendung von Fluorchinolonen. Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, und Stillzeit. Kinder oder heranwachsende Jugendliche unter 18 Jahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antibiotika zur systemischen Anwendung, Fluorchinolone; ATC-Code: J01MA23 **Inhaber der Zulassung:** A. Menarini – Industrie Farmaceutiche Riunite – s.r.l., Via Sette Santi 3, 50131 Florenz, Italien **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** 11.2020 **▼** Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der veröffentlichten Fachinformation.

## Statement zum aktuellen „Rote-Hand-Brief“ zu Fluorchinolon-Antibiotika



Von Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer

Chinolone sind hochpotente intravenös, aber auch oral verfügbare Antibiotika und zählen neben den Beta-laktamen zu den Therapiesäulen schwieriger Infektionen im ambulanten Bereich.

Die Nalidixinsäure, der Ursprung der Chinolone, wurde 1962 entdeckt, Ciprofloxacin trat 1986 – also vor 34 Jahren – seinen Siegeszug an. Die Substanzklasse hat eine wechselvolle Geschichte, da immer wieder schwerwiegende Nebenwirkungen (z. B. Hepatotoxizität bei Trovafloxacin, Kardiotoxizität bei Grepafloxacin) zur Marktrücknahme einzelner Vertreter führten.

Die wahrscheinlich klinisch wichtigste Nebenwirkung ist das Risiko der Tendopathie bis zur Achillessehnenruptur, insbesondere in Kombination mit Steroiden. Hierbei sind Ofloxacin respektive Levofloxacin als risikoreichere Vertreter zu nennen.

Die zur Blackbox-Warnung führenden Nebenwirkungen – periphere Neuropathie, Aortenaneurysma bzw. Aortendissektion und jetzt Herzklappenregurgitation/-insuffizienz – sind extrem seltene Nebenwirkungen, die erst durch die lange Verschreibedauer in hoher Frequenz aufgefallen sind. Zudem wurde durch eine vor kurzem publizierte retrospektive Kohortenstudie die Assoziation zwischen der Gabe von Fluorchinolonen und Aortenaneurysma/-dissektion überhaupt in Frage gestellt [17]. Im Vergleich dazu wird die Hepatotoxizität von Amoxicillin/Clavulansäure in der Literatur schon mit bis zu 17:100.000

Verordnungen angegeben [18]; die Chinolon-assoziierte persistierende Behinderung in den USA mit 1:3.000.000 Verordnungen [19].

Delafloxacin, ein Fluorchinolon der fünften Generation, ist mit seinem breiten Wirkspektrum (inklusive MRSA) und der guten Aktivität sicher ein neuer und vorteilhafter Vertreter seiner Klasse, gleichzeitig – u. a. aufgrund der niedrigen MRSA-Raten in Österreich – hier von Haus aus als Nischenprodukt zu sehen.

Persönlich bin ich der Meinung, dass wir die Chinolone dringend in unserem Armamentarium benötigen. Diese jedoch wie ALLE Antiinfektiva gezielt und korrekt eingesetzt werden müssen, jedoch nicht gleichzeitig verteufelt werden dürfen. Denn es gibt kein Antibiotikum ohne Nebenwirkung. Auch die angeblich „harmlosen“ Makrolide besitzen ihre Kehrseite. Inzwischen wurden auch zu Azithromycin rezent einige Publikationen mit kardiotoxischen Nebenwirkungen publiziert.

Zusammengefasst sind die Fluorchinolone neben den Beta-laktamen die wirksamste oral verfügbare Antibiotikaklasse. Bagatellinfektionen stellen keine Indikation dar, Patienten müssen wie bei jeder Therapie über Wirkung und Nebenwirkungen aufgeklärt werden und Einschränkungen – z. B. Unwirksamkeit von Ciprofloxacin bei Pneumokokken – müssen berücksichtigt werden. Mit einem Wort, das Motto lautet „choosing wisely“ oder klug entscheiden.

### Literatur

1. Fachinformation: Quofenix 300 mg - Plv f.e.Konzentrat zur Herst.e.Inf-Lsg bzw. Quofenix 450mg Tabletten. Adresse: <https://aspregister.basg.gv.at/>. Zuletzt aufgerufen: 2020/07/08.
2. Lodise, T et al.: Safety of Delafloxacin: Focus on Adverse Events of Special Interest, *Open Forum Infect Dis* 2018;5(10):ofy220. doi:10.1093/ofid/ofy220
3. Jorgensen, SCJ et al.: Delafloxacin: Place in Therapy and Review of Microbiologic, Clinical and Pharmacologic Properties, *Infect Dis Ther* 2018;7(2):197-217. doi:10.1007/s40121-018-0198-x
4. Lemaire, S et al.: Contrasting effects of acidic pH on the extracellular and intracellular activities of the anti-gram-positive fluoroquinolones moxifloxacin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(2):649-58. doi:10.1128/aac.01201-10
5. Shiu, J et al.: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Delafloxacin, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019;44(3):305-317. doi:10.1007/s13318-018-0520-8
6. Hoover, RK et al.: Delafloxacin Pharmacokinetics in Subjects With Varying Degrees of Renal Function, *J Clin Pharmacol* 2018;58(4):514-521. doi:10.1002/jcph.1041
7. Adler, A et al.: Baxdela(TM) (Delafloxacin): A Novel Fluoroquinolone for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, *Pt* 2018;43(11):662-666
8. Saravolatz, LD und Stein, GE: Delafloxacin: A New Antimethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Fluoroquinolone, *Clin Infect Dis* 2019;68(6):1058-1062. doi:10.1093/cid/ciy600
9. Remy, JM et al.: Activity of delafloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resistance selection and characterization, *J Antimicrob Chemother* 2012;67(12):2814-20. doi:10.1093/jac/dks307
10. Bauer, J et al.: A combined pharmacodynamic quantitative and qualitative model reveals the potent activity of daptomycin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus* biofilms, *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(6):2726-37. doi:10.1128/aac.00181-13
11. O'Riordan, W et al.: A Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Followed by Oral Delafloxacin With Vancomycin Plus Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized Study, *Clin Infect Dis* 2018;67(5):657-666. doi:10.1093/cid/ciy165
12. Litwin, JS et al.: A thorough QT study to evaluate the effects of therapeutic and supratherapeutic doses of delafloxacin on cardiac repolarization, *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(6):3469-73. doi:10.1128/aac.04813-14
13. Dawe, RS et al.: Lack of phototoxicity potential with delafloxacin in healthy male and female subjects: comparison to lomefloxacin, *Photochem Photobiol Sci* 2018;17(6):773-780. doi:10.1039/c8pp00019k
14. Tulkens, PM et al.: Profile of a Novel Anionic Fluoroquinolone-Delafloxacin, *Clin Infect Dis* 2019;68(Supplement\_3):S213-s222. doi:10.1093/cid/ciy1079
15. Fachinformation: Quofenix 450mg Tabletten. Adresse: <https://aspregister.basg.gv.at/>. Zuletzt aufgerufen: 2020/07/08.
16. Horcajada, JP et al.: A Phase 3 Study to Compare Delafloxacin With Moxifloxacin for the Treatment of Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia (DEFINE-CABP), *Open Forum Infect Dis* 2020;7(1):ofz514. doi:10.1093/ofid/ofz514
17. Dong YG et al.: Association of Infections and Use of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. *JAMA Intern Med* 2020;e-pub:8.9. doi:10.1001/jamainternmed.2020.4192
18. Andrade RJ und Tulkens PM: Hepatic safety of antibiotics used in primary care, *J Antimicrob Chemother* 2011;66(7):1431-1446. doi:10.1093/jac/ckr159
19. Bonkat G und Wagenlehner F: In the Line of Fire: Should Urologists Stop Prescribing Fluoroquinolones as Default? *Eur Urol* 2019;75(2):205-207. doi:10.1016/j.euro.2018.10.057