

Enoxacin-Konzentrationen in der Samenflüssigkeit, im Prostatasekret und im Prostataadenomgewebe nach oraler Gabe oder intravenöser Infusion

Zusammenfassung: Bei elf Probanden und 39 Patienten, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata oder eines Blasentumors unterziehen mußten, wurden Enoxacinkonzentrationen in der Samenflüssigkeit (Probanden), im Prostatasekret (Probanden; Patienten) und im Prostataadenomgewebe (Patienten) nach oraler Gabe von 400 mg bzw. intravenöser Infusion (60 min) von 428 mg Enoxacin gemessen. Gleichzeitig wurde 2,534 g Ioxitalaminsäure intravenös verabreicht, um mögliche Urinkontaminationen zu identifizieren. Die Enoxacinkonzentrationen in der Samenflüssigkeit nach 2–4 h und im Prostataadenomgewebe nach 1–4 h und nach 14–16 h waren mehr als doppelt so

hoch wie die Plasmakonzentrationen. Die Prostatasekretkonzentrationen lagen dagegen nach 1–4 h bei etwa der Hälfte der Plasmakonzentrationen. Nach intravenöser Infusion bei 14 Patienten wurden in Intervallen bis zu 24 h venöse Blutproben entnommen, die Plasmakonzentrationen bestimmt und die pharmakokinetischen Parameter berechnet. Die mittlere maximale Plasmakonzentration von Enoxacin lag am Ende der Infusion bei 6,9 mg/l und sank auf 0,5 mg/l nach 12 h. Eine terminale Halbwertszeit von 6,65 h wurde entsprechend einem offenen Zwei-Kompartiment-Modell errechnet.

Summary: Concentrations of Enoxacin in Seminal Fluid, Prostatic Fluid and in Prostatic Adenoma Tissue Following Oral or Intravenous Application. In eleven volunteers and 39 patients undergoing transurethral resection of the prostate or bladder tumor, concentrations of enoxacin were measured in seminal fluid (volunteers), in prostatic fluid (volunteers, patients) and in prostatic adenoma tissue (patients) after oral (400 mg) administration and intravenous (428 mg) infusion (60 min) of enoxacin. Simultaneously 2.534 g of ioxitalamic acid was i.v. injected to identify possible urinary contamination. The concentra-

tions of enoxacin in seminal fluid after 2–4 h and in prostatic tissue after about 1–4 h and 14–16 h exceeded plasma concentrations more than two-fold. The concentrations in prostatic fluid after 1–4 h were about half the plasma concentrations. Venous blood samples were taken after intravenous infusion at intervals of up to 24 h in a total of 14 patients. The mean plasma concentration of enoxacin decreased from its maximum of 6.9 mg/l at the end of infusion to 0.5 mg/l at 12 h after administration. A terminal half life of 6.65 h was calculated according to an open two-compartment model.

Einleitung

Enoxacin verfügt über ein breites antibakterielles Spektrum gegenüber gramnegativen Erregern [1–3]. Die Substanz wird gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht rasch therapeutische Blutspiegel [4]. Seine Serumhalbwertszeit und Urinausscheidung sind größer als diejenigen von Norfloxacin und Ciprofloxacin [5, 6].

In der vorliegenden Arbeit soll über die Enoxacinkonzentrationen im Prostatasekret (Probanden, Patienten) und -adenomgewebe (Patienten) sowie in der Samenflüssigkeit (Probanden) nach oraler und intravenöser Verabreichung berichtet werden. Außerdem wurden die pharmakokinetischen Parameter bei älteren Patienten nach intravenöser Infusion bestimmt.

Material und Methoden

Probandenstudien. Zwölf männliche Probanden, die aufgrund der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und orientierender Laborparameter als gesund galten, wurden nach entsprechender Aufklärung unter Zeugen und schriftlichem Einverständnis in die Studie aufgenommen. Bei einem Probanden (Nr. 1), der im

ersten Durchgang eine intravenöse Infusion von 428 mg Enoxacin erhalten sollte, kam es etwa bei der Hälfte der Infusion versehentlich zu einem Extravasat, da aufgrund einer Armbewegung die Kanüle durch die Vene perforierte. Der Proband gab erhebliche lokale Schmerzen an. Es kam zum Schweißausbruch mit Kollaps und Blutdruckabfall. Nach Verabreichung eines Lokalanästhetikum und Hochlagerung der Beine, erholt sich der Proband nach wenigen Minuten. Er nahm an der weiteren Studie nicht mehr teil. Lokale Gewebereaktionen wurden bei der Nachuntersuchung nicht bemerkt.

Bei den restlichen elf Probanden im Alter ($x \pm SD$) von $27,9 \pm 3,2$ Jahren mit einem Körpergewicht von $76,1 \pm 4,6$ kg und einer Körpergröße von $179,6 \pm 4,5$ cm wurden die Enoxacinkonzentrationen in der Samenflüssigkeit und im Prostatasekret nach oraler Gabe von 400 mg und intravenöser Infusion (60 min) von 428 mg Enoxacin (Parke Davis, Freiburg, FRG) im Cross-over-Versuch bestimmt.

Die Auswaschperiode zwischen zwei Enoxacingaben betrug zwei

Prof. Dr. K. G. Naber, H. Schumacher, G. Sigl, S. Berger, Urologische Klinik, Elisabeth Krankenhaus, Schulgasse 20, D-8440 Straubing;
Priv. Doz. Dr. F. Sörgel, J. Zürcher, IBMP – Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung, Harrichstraße 5, D-8500 Nürnberg;
Priv. Doz. Dr. F. Kees, Lehrstuhl für Pharmakologie, Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg.

Wochen. Zusätzlich wurde den Probanden unmittelbar vor Enoxacingabe 2,534 g Ioxitalaminsäure (5 ml Telebrix 300®, Byk Gulden, Konstanz) intravenös injiziert, um die glomeruläre Filtrationsrate und eine mögliche Urinkontamination des Prostatasekrets zu bestimmen [7]. Die Probanden blieben 12 h vor und bis 4 h nach Antibiotikagabe nüchtern. Venöse Blutproben wurden unmittelbar vor und zum Zeitpunkt der Probengewinnung von Samenflüssigkeit und Prostatasekret, nämlich 2 ($n = 3$); 3 ($n = 5$) und 4 ($n = 2$) h nach Antibiotikagabe erhalten. Prostatasekret wurde durch Prostatamassage und Samenflüssigkeit in zwei Portionen (Split-Ejakulat) durch Masturbation gewonnen. Die Probanden durften zwischen Antibiotikagabe und Probengewinnung von Prostatasekret und Samenflüssigkeit nicht urinieren, um die Harnröhre nicht durch Urin mit hohen Konzentrationen von Enoxacin zu kontaminiern.

Patientenstudie. Die Patientenstudie umfaßte zwei Gruppen, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata unterziehen mußten. Gruppe 1 erhielt 400 mg Enoxacin oral und Gruppe 2 428 mg Enoxacin als intravenöse Infusion (60 min) zur perioperativen Prophylaxe. Alle Patienten gaben nach entsprechender Aufklärung ihr mündliches Einverständnis unter Zeugen.

Gruppe 1A umfaßte 15 Patienten im Alter (Median, Bereich) von 73 (59–84) Jahren mit einem Körpergewicht von 72 (52–90) kg und einer Körpergröße von 169 (158–179) cm, die Enoxacin 1–4,5 h vor Operationsbeginn erhielten. Das Serum-Kreatinin lag bei 1,0 (0,4 bis 1,9) mg/dl. Gruppe 1B umfaßte zehn Patienten im Alter von 68,5 (56–80) Jahren mit einem Körpergewicht von 76,5 (64–105) kg und einer Körpergröße von 169 (159–180) cm. Das Serum-Kreatinin lag bei 1,2 (0,9–1,3) mg/dl. Bei diesen Patienten wurde Enoxacin 14–16 h vor der Operation verabreicht. Bei einem Patienten dieser Gruppe (Nr. 26) war die transurethrale Resektion vorgesehen. Wegen der Größe des Adenoms (45 g) erfolgte aber eine transvesikale Enukleation. Bei diesem Patienten wurde zweimal Prostatasekret gewonnen, nämlich einmal durch Prostatamassage (S_1) und zum zweiten nach etwa einer Stunde während der Operation (S_2). Die zweite Probe (S_2) wurde aus einer etwa 3 g schweren Gewebeprobe, die aus der Mitte des entfernten Adenoms herausgeschnitten und mit einer „Knoblauchpresse“ ausgedrückt wurde, gewonnen. Bei acht Patienten dieser Gruppe wurde unmittelbar vor Operationsbeginn eine Urinprobe durch das eingeführte Instrument gewonnen, um darin die Enoxacin- und Ioxitalaminsäurekonzentrationen bestimmen zu können. In der Gruppe 2 befanden sich 14 Patienten im Alter von 71 (57–80) Jahren mit einem Körpergewicht von 78,3 (51–108) kg und einer Körpergröße von 168 (163–185) cm. Das Serum-Kreatinin lag bei 1,2 (0,8–1,6) mg/dl.

Unmittelbar vor Enoxacingabe wurde allen Patienten 2,534 g Ioxitalaminsäure intravenös injiziert. Prostatasekret wurde unmittelbar vor der Operation bei 9/9/13 Patienten (Gruppe 1A/1B/2) und Prostatagewebe aus beiden Prostataseitenlappen und dem Mittellappen zu Beginn der Operation bei 13/9/13 Patienten (Gruppe 1A/1B/2) gewonnen. Venöse Blutproben wurden vor Gabe, bei Gruppe 1 (oral) zum Zeitpunkt der Probengewinnung von Prostatasekret und Prostatagewebe und bei Gruppe 2 (i.v.) in Intervallen bis 24 h genommen.

Die Enoxacin- und Ioxitalaminsäurekonzentrationen im Plasma, der Körperflüssigkeit und im Prostatagewebe wurden mittels HPLC-Methoden gemessen, das Gewebe wurde mittels Ultra Turrax (IKA, Lauffen) homogenisiert. Der pH-Wert wurde in Prostatasekret und in Samenflüssigkeit mit einem Blutgasanalysator AVL 945 (Brunner Medizintechnik, München) bestimmt. Die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter bei der Gruppe 2 erfolgte entsprechend einem offenen Zwei-Kompartiment-Modell.

Ergebnisse

Probandenstudie

Die Enoxacinkonzentrationen im Plasma, im Prostatasekret und in den beiden Fraktionen der Samenflüssigkeit finden sich in den Tabellen 1 und 2. Bei zehn Probanden konnte Prostatasekret gewonnen werden: bei drei nach 2 h, bei fünf nach 3 h und bei zwei Probanden nach 4 h. Die Enoxacinkonzentrationen im Prostatasekret lagen 2–4 h nach oraler Gabe zwischen 0,18 und 1,33 mg/l (Median 0,45 mg/l) mit einem Sekret/Plasma-Quotient von 0,27 bis 1,12 (Median 0,39). Nach intravenöser Infusion lagen die Konzentrationen bei neun Probanden zwischen 0,29 bis 0,96 mg/l (Median 0,57 mg/l) mit einem Sekret/Plasma-Quotienten von 0,2 bis 0,56 (Median 0,47). Bei einem Probanden (Nr. 5) dieser Gruppe wurden 3,06 mg/l im Sekret gefunden (Quotient S/P 2,86). Da der entsprechende Quotient für Ioxitalaminsäure bei 2,75 lag, also weit über 1, was auf Kontamination mit Urin schließen läßt, wurde dieser Wert als falsch hoch verworfen. Bei je sechs Probanden konnte der pH-Wert im Prostatasekret gemessen werden. Nach oraler Gabe lag der pH-Wert zwischen 6,38 und 7,70 (Median 6,74) und nach intravenöser Infusion zwischen 6,56 und 7,51 (Median 6,96). Jedoch nur bei drei Probanden konnten die pH-Ergebnisse intraindividuell verglichen werden, wobei die Ergebnisse ziemlich konstant blieben.

Zwei bis vier Stunden nach Applikation von 400/428 mg Enoxacin (oral/i.v.) wurde bei elf Probanden Samenflüssigkeit in je zwei Portionen (Split-Ejakulat) gewonnen. Nach oraler Gabe lagen die Enoxacinkonzentrationen in der ersten Portion der Samenflüssigkeit zwischen 1,21 und 4,60 mg/l (Median 2,07 mg/l) und in der zweiten Portion zwischen 1,13 und 4,60 mg/l (Median 2,23 mg/l). Der Samenflüssigkeit-Plasma-Quotient lag in der ersten Portion zwischen 1,4 und 3,3 (Median 2,2) und in der zweiten Portion zwischen 1,5 und 3,3 (Median 2,2).

Nach intravenöser Infusion lagen die Enoxacinkonzentrationen in der ersten Portion zwischen 1,63 und 3,89 mg/l (Median 2,53 mg/l) und in der zweiten Portion zwischen 1,69 und 5,78 mg/l (Median 3,50 mg/l). Der Samenflüssigkeit-Plasma-Quotient lag in der ersten Portion zwischen 1,6 und 2,4 (Median 2,1) und in der zweiten Portion zwischen 1,6 und 3,7 (Median 2,8). Der pH-Wert der Samenflüssigkeit aller elf Probanden nach oraler/i.v. Gabe lag in der ersten Portion zwischen 7,27 und 8,23/7,18 und 7,89 (Median 7,67/7,55) und in der zweiten Portion zwischen 7,28 und 8,04/7,31 und 8,16 (Median 7,64/7,59).

Patientenstudie

Die Ergebnisse der Patienten der Gruppe 1 A sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Enoxacinplasmakonzentrationen 1–4,5 h nach oraler Gabe lagen zwischen 0,14 und 2,1 mg/l (Median 1,0 mg/l). Die Prostataadenomgewebekonzentrationen (Mittelwerte beider Seitenlappen und des Mittellappens) lagen zwischen 0,4 und 5,0 mg/kg (Median 2,4 mg/kg mit Gewebe-Plasma-Quotienten zwischen 1,7 und 5,0 (Median 2,6). Nur bei neun Patienten konnte Prostatasekret gewonnen werden, wobei in zwei Fällen eine Urin-

Tabelle 1: Enoxacinkonzentrationen in Plasma, Prostatasekret und Samenflüssigkeit (Split-Ejakulat) bei elf Probanden noch oraler Gabe von 400 mg.

Proband Nr.	Zeit h	Plasma (P) (mg/l)	Prostatasekret (PS) (mg/l)	PS/P	Samenflüssigkeit (SF)		SF ₁ /P	SF ₂ /P
					1. Portion (mg/l)	2. Portion (mg/l)		
2	2	1,81	0,51	0,28	2,84	3,17	1,57	1,75
7	2	1,19	1,33	1,12	2,55	3,06	2,14	2,57
8	2	1,91	0,72	0,38	3,45	3,13	1,81	1,64
3	3	0,91	0,25	0,27	2,07	2,15	2,27	2,36
4	3	1,17	0,60	0,51	2,63	2,55	2,25	2,18
6	3	0,97	0,39	0,40	1,40	1,46	1,44	1,51
9	3	1,38	0,58	0,42	4,60	4,60	3,33	3,33
10	3	0,61	0,18	0,30	1,77	2,02	2,90	3,31
5	4	0,51	0,21	0,41	1,21	1,13	2,37	2,22
11	4	1,00	0,27	0,27	1,84	2,23	1,84	2,23
12	4	0,66	-	-	1,44	1,64	2,18	2,48

Tabelle 2: Enoxacinkonzentrationen in Plasma, Prostatasekret und Samenflüssigkeit (Split-Ejakulat) bei elf Probanden nach intravenöser Infusion (60 min) von 428 mg.

Proband Nr.	Zeit h	Plasma (P) (mg/l)	Prostatasekret (PS) (mg/l)	PS/P	Samenflüssigkeit (SF)		SF ₁ /P	SF ₂ /P
					1. Portion (mg/l)	2. Portion (mg/l)		
2	2	1,58	0,74	0,47	3,67	5,78	2,32	3,66
7	2	1,71	0,80	0,47	3,89	5,15	2,27	3,01
8	2	1,70	0,96	0,56	3,53	3,85	2,08	2,26
3	3	1,48	0,29	0,20	3,21	4,46	2,17	3,01
4	3	1,24	0,57	0,46	2,53	3,50	2,04	2,82
6	3	1,03	0,54	0,52	1,63	1,69	1,58	1,64
9	3	1,18	0,66	0,56	2,84	3,32	2,41	2,81
10	3	1,26	0,37	0,29	2,48	4,36	1,97	3,46
5	4	1,07	3,06*	2,86*	1,84	2,23	1,67	2,03
11	4	1,10	0,35	0,32	2,47	3,07	2,31	2,87
12	4	0,86	-	-	1,75	2,00	2,03	2,33

* Urinkontamination vermutet.

Tabelle 3: Enoxacinkonzentrationen in Plasma, Prostatasekret und Prostataadenomgewebe bei 15 Patienten (Gruppe 1A) nach oraler Gabe von 400 mg.

Patient Nr.	Zeit h	Plasma (P) (mg/l)	Prostatasekret (PS) (mg/l)	PS/P	Prostata- gewebe (G) (mg/l)		G/P
					1. Portion (mg/l)	2. Portion (mg/l)	
2	1,0	0,86	-	-	2,14	-	2,49
3	1,0	2,07	-	-	3,97	-	1,92
15	1,0	0,16	-	-	0,61	-	3,81
1	1,5	0,97	0,10	0,10	1,71	-	1,76
6	1,5	0,94	0,46	0,49	-	-	-
4	2,0	0,14	0,05	0,36	0,37	-	2,64
10	2,0	1,39	0,34	0,24	-	-	-
11	2,0	0,97	1,22	1,26	3,15	-	3,25
5	3,0	0,70	-	-	1,47	-	2,10
12	3,0	1,65	1,13	0,68	4,51	-	2,73
16	3,0	0,95	0,35	0,37	1,61	-	1,69
17	3,0	2,00	*	-	3,51	-	1,76
8	3,5	1,91	-	-	5,02	-	2,63
14	4,0	0,47	-	-	2,36	-	5,02
24	4,5	1,38	*	-	4,66	-	3,38

* Urinkontamination.

kontamination angenommen werden mußte (siehe Tabelle 3). Die übrigen Prostatasekretkonzentrationen lagen zwischen = 0,05 und 1,22 mg/l (Median 0,35 mg/l) mit Sekret-Plasma-Quotienten zwischen 0,10 und 1,26 (Median 0,37).

Die Ergebnisse der Patienten der Gruppe 1 B sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Plasmakonzentrationen 14 – 16 h nach oraler Gabe von 400 mg Enoxacin lagen zwischen 0,23 und 0,87 mg/l (Median 0,43 mg/l). Die Urinkonzentra-

Tabelle 4: Enoxacinkonzentrationen in Plasma, Urin und Prostataadenomgewebe bei zehn Patienten (Gruppe 1B) nach oraler Gabe von 400 mg.

Patient Nr.	Zeit h	Plasma (P) (mg/l)	Urin (mg/l)	Prostata- gewebe (G) (mg/kg)	G/P
23	14	0,29	298	1,63	5,68
18	15	0,59	54	0,55	0,94
20	15	0,32	137	0,65	2,02
21	15	0,43	129	1,25	2,92
22	15	0,40	124	2,65	6,61
29	15	0,23	—	0,92	4,04
19	16	0,71	20	2,03	2,86
25	16	0,42	245	0,51	1,22
28	16	0,47	—	0,49	1,03
26	16	0,87	197	0,57*	0,66*

* nach Adenomenukleation.

Tabelle 5: Enoxacinkonzentrationen in Plasma, Prostatasekret und Prostataadenomgewebe bei 14 Patienten (Gruppe 2) nach intravenöser Infusion (60 min) von 428 mg.

Patient Nr.	Zeit+ h	Plasma (P) (mg/l)	Prostata- sekret (PS) (mg/l)	PS/P	Prostata- gewebe (G) (mg/l)	G/P
4	0,17	3,74	0,52	0,14	—	—
4	0,25	3,95	—	—	2,33	0,59
3	0,5	2,18	*	—	1,58	0,72
11	0,65	2,51	1,25	0,50	—	—
12	0,67	2,07	1,28	0,62	—	—
12	0,75	2,07	—	—	7,15	3,45
2	1,0	2,41	—	—	2,38	0,99
5	0,75	1,69	0,94	0,56	—	—
5	1,0	1,54	—	—	4,48	2,91
11	1,0	2,28	—	—	5,19	2,28
14	1,0	1,98	*	—	4,79	2,42
6	1,5	1,33	0,65	0,49	—	—
7	1,5	2,20	0,98	0,45	4,22	1,92
13	2,0	1,54	*	—	3,30	2,14
1	3,0	1,68	*	—	*	—
8	3,5	1,65	0,76	0,46	3,68	2,23
10	3,5	0,93	*	—	*	—
9	6,0	1,28	*	—	2,44	1,91

* Urinkontamination bzw. Identität unsicher. +) Nach Ende der Infusion.

tionen ($n=8$) von Enoxacin lagen zu diesem Zeitpunkt zwischen 20 und 298 mg/l (Median 133 mg/l). Die entsprechenden Ioxitalaminsäurekonzentrationen lagen zwischen 366 und 1518 mg/l (Median 650 mg/l).

In den durch Prostatamassage gewonnenen Prostatasekreten lagen alle Ioxitalaminsäure-Sekret-Plasma-Konzentrationen weit über 1, nämlich zwischen 7 und 863 (Median 104).

Damit müssen alle so gewonnenen Prostatasekretkonzentrationen als Urin-kontaminiert angesehen werden. Die darin zum Teil hohen Enoxacinkonzentrationen, die zwischen 0,39 und 40 mg/l (Median 5,9 mg/l) lagen, können deshalb nicht als reine Prostatasekretkonzentrationen betrachtet werden.

Die Enoxacinkonzentrationen im „Prostatasekret“ das mittels Knoblauchpresse gewonnen wurde, lag bei 1,0 mg/l mit einem Sekret-Plasma-Quotienten von 1,15. In dieser

Probe lag die Ioxitalaminsäurekonzentration unter der Nachweisgrenze (0,5 mg/l). Die Enoxacinkonzentrationen im Adenomgewebe lagen bei den neun Patienten, die transurethral reseziert wurden, zwischen 0,49 und 2,65 mg/kg (Median 0,92 mg/kg) mit Gewebe-Plasma-Quotienten zwischen 0,94 bis 6,61 (Median 2,86). Bei dem einen Patienten (Nr. 26), bei dem eine Enukleation erfolgte, lag die Gewebekonzentration bei 0,57 mg/kg mit einem Gewebe-Plasma-Quotienten von 0,66.

Die Ergebnisse der Patienten der Gruppe 2 sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Enoxacinplasmakonzentrationen 0,17–6,0 h nach intravenöser Infusion lagen bei 14 Patienten zwischen 0,93 und 3,95 mg/l (Median 2,0 mg/l). Die Prostataadenomgewebekonzentrationen lagen bei elf Patienten zwischen 1,6 und 7,2 mg/kg (Median 3,7 mg/kg mit Gewebe-Plasma-Quotienten zwischen 0,59 und 3,45 (Median 2,14)). Zwei Patienten, bei denen sich Gewebe-Plas-

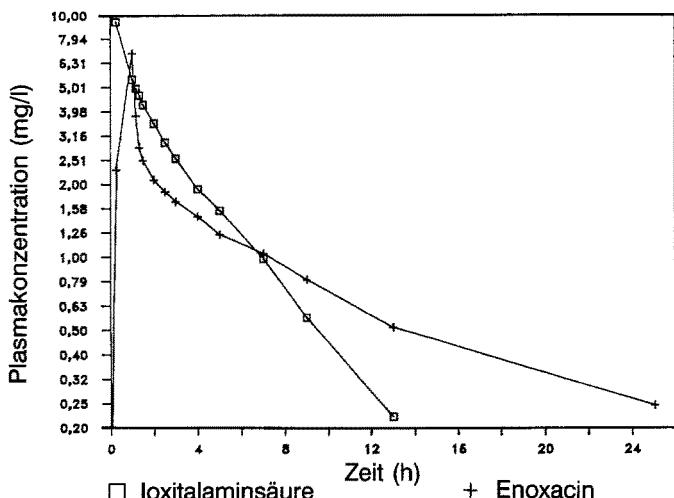


Abbildung 1: Mittlere Plasmakonzentrationen nach intravenöser Infusion (60 min) von 428 mg Enoxacin und i.v. Bolusinjektion von 2,534 g Ioxitalaminsäure (IOX) bei 14 Patienten. Die Konzentrationen von Ioxitalaminsäure (IOX) wurden durch den Faktor 20 dividiert.

Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter ($\bar{x} \pm SD$) nach intravenöser Infusion (60 min) von 428 mg Enoxacin und i.v. Bolusinjektion von 2,534 g Ioxitalaminsäure bei 14 Patienten.

Parameter	Enoxacin	Iox
V_{ss} (l)	147 \pm 38	17,9 \pm 2,7
V_{ss} (% BW)	193 \pm 49	23,7 \pm 5,0
AUC (mg/l · h)	22,8 \pm 4,9	512 \pm 87
Cl_{tot} (ml/min)	307 \pm 72	85 \pm 18
Cl_{tot} (ml/min · 70 kg)	285 \pm 85	78 \pm 20
$t_{1/2}$ (h)	6,65 \pm 1,93	3,01 \pm 0,59

ma-Quotienten von Ioxitalaminsäure über 1 fanden, wurden wegen möglicher Urinkontamination nicht in die Auswertung eingeschlossen. Nur bei sieben Patienten konnte Prostatasekret ohne Verdacht auf Urinkontamination gewonnen werden. Die Prostatasekretkonzentrationen von Enoxacin lagen zwischen 0,52 und 1,28 mg/l (Median 0,94 mg/l) mit Sekret-Plasma-Quotienten zwischen 0,14 und 0,62 (Median 0,49).

Die mittleren Plasmakonzentrationen von Enoxacin und Ioxitalaminsäure der Patienten der Gruppe 2 (i.v.) sind in Abbildung 1 aufgeführt. Am Ende der Infusion betrug die Enoxacinkonzentration $6,9 \pm 4,3$ mg/l. Sie fiel über $2,08 \pm 0,42$ (1 h), $1,2 \pm 0,30$ (4 h) und $0,81 \pm 0,22$ mg/l (8 h) auf $0,51 \pm 17$ mg/l nach 12 h ab. Die pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 6 aufgeführt. Für Enoxacin errechnete sich ein virtuelles Verteilungsvolumen im Verteilungsgleichgewicht von 147 ± 38 l, entsprechend $193 \pm 49\%$ des Körpergewichts. Die entsprechenden Ergebnisse für Ioxitalaminsäure lagen bei $15,7 \pm 2,1$ l und $20,7 \pm 4,1\%$. Die totale Plasmaclearance von Enoxacin (Ioxitalaminsäure) lag im Mittel bei 307 ± 72 ml/min ($82,4 \pm 15,9$ ml/min, was etwa der glomerulären Filtrationsrate entspricht) und die terminale Halbwertszeit betrug für Enoxacin (Ioxitalaminsäure) $6,65 \pm 1,93$ h ($2,61 \pm 0,43$ h).

Wirksamkeit der perioperativen Prophylaxe.

Von den insgesamt 26 Patienten, die vor der TUR der Prostata keine Harnwegsinfektion (Keimzahl = 10^2 /ml) aufwiesen, wurde der Dauerkatheter in der Regel nach 2 bis 4 Tagen entfernt, ausgenommen je ein Patient nach sechs bzw. acht Tagen. Eine Woche nach der Operation fand sich weiterhin keine Harnwegsinfektion bei insgesamt 22 Patienten (84,6%). Zwei Patienten (7,7%) wiesen eine Bakteriurie mit einer Keimzahl von 10^4 /ml als Mischinfektion auf (*Enterococcus faecalis* und Staphylokokken). Dabei könnte es sich um eine Kolonisation handeln, da die Patienten symptomfrei waren. Leider ist keine weitere Nachuntersuchung mehr erfolgt. Bei zwei Patienten (7,7%) fand sich eine Bakteriurie mit einer Keimzahl von $= 10^5$ /ml (einmal *Staphylococcus epidermidis* und einmal eine Mischinfektion mit *Serratia liquefaciens* und *E. faecalis*). Keiner der 26 Patienten entwickelte im postoperativen Verlauf einen Temperaturanstieg über 38°C . Die übrigen Patienten, bei denen keine transurethrale Resektion der Prostata durchgeführt wurde oder die vor der Operation bereits eine Harnwegsinfektion aufwiesen und deshalb länger antibiotisch behandelt werden mußten, wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

Verträglichkeit

Die orale Medikation vertrugen die Probanden im allgemeinen gut. Ein Proband gab geringe Kopfschmerzen und ein Proband ein passageres Erythem am Abdomen und am Oberschenkel an. Nach intravenöser Applikation klagten außer dem einen Probanden (siehe oben), bei dem Enoxacin versehentlich paravenös appliziert wurde, weitere sechs Probanden über insgesamt acht Nebenwirkungen (drei gering, drei mäßig, zwei schwer) und zwar über: Kopfschmerzen (5), Konzentrationsschwäche (2) und ziehende Schmerzen im Venenverlauf während der Infusion (1). Bei den Patienten wurden weder nach der oralen Einmal-Applikation noch nach der intravenösen Infusion von Enoxacin Nebenwirkungen beobachtet.

Diskussion

Enoxacin wird im Prostataadenomgewebe und in der Samenflüssigkeit deutlich konzentriert und erreicht etwa die doppelten Plasmakonzentrationen. Im Prostatasekret dagegen konnte dies nicht beobachtet werden, sondern die Enoxacinkonzentrationen erreichten dort nur etwa die halben Plasmakonzentrationen. Miyata u. Mitarb. [8] fanden zwei Stunden nach oraler Gabe von 200 mg Enoxacin eine mittlere Prostatasekretkonzentration von 1,43 mg/l bei vier Probanden und von 1,66 mg/l bei vier Patienten mit chronischer Prostatitis. Suzuki u. Mitarb. [9] fanden bei fünf Probanden eine mittlere Prostatasekretkonzentration von 1,69 mg/l mit entsprechendem Sekret-Plasma-Quotienten von 1,29 eine Stunde nach oraler Gabe von 200 mg und vermuteten deshalb eine Konzentrierung von Enoxacin im Prostatasekret. In einer experimentellen Studie am Hund konnten Madsen und Dørflinger [10] unter konstanten Bedingungen, wobei aufgrund des Modells eine Urinkontamination ausgeschlossen wurde, zeigen,

daß Enoxacin tatsächlich im Prostatasekret und in der interstitiellen Prostataflüssigkeit beim Hund konzentriert wird. Diese klinischen und experimentellen Ergebnisse scheinen den in dieser Studie gewonnenen Ergebnissen zu widersprechen.

Da die Penetration einer Substanz in das Prostatasekret als passive Diffusion nach dem Prinzip der nicht-ionischen Diffusion verstanden wird [11], sollte die ideale Substanz beim Plasma-pH von 7,4 undissoziiert sein. Enoxacin ist ein Zwitterion mit zwei pKa-Werten, nämlich bei 6,0 und 8,5. Beim Plasma-pH von 7,4 ist die Substanz nur zu 11% ionisiert [12]. Aus diesem Grunde könnte man annehmen, daß Enoxacin in dem saureren Prostatasekret und in der alkalischeren Samenflüssigkeit konzentriert wird.

Um die scheinbar diskrepanten Ergebnisse zu erklären, muß eine Bemerkung zur Methodik und eine zur Pathophysiologie hinzugefügt werden. Konzentrationen renal eliminierten Substanzen im Prostatasekret sollten nur gemessen werden, wenn eine Urinkontamination ausgeschlossen werden kann, da aufgrund der hohen Urinkonzentrationen bereits eine geringe Kontamination mit Urin das Meßergebnis erheblich beeinflussen kann. Aus diesem Grunde ist es erforderlich, daß zwischen Antibiotikagabe und Prostatasekretgewinnung nicht uriniert wird. Damit wird im klinischen Versuch die Zeit der Probengewinnung erheblich eingeschränkt. Durch die gleichzeitige Gabe von Ioxitalaminsäure, die sehr hohe Urin- und sehr niedrige Prostatasekretspiegel aufweist, kann eine Urinkontamination auch während dieses Zeitraumes identifiziert werden.

Die Übertragung der im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse auf den klinischen Versuch ist vor allem deshalb nicht ohne weiteres möglich, da beim Hund das Prostatasekret in der Regel saurer (pH 6,4) als beim Menschen ist [13]. Beim Hund ist demnach Enoxacin im Prostatasekret stärker dissoziiert als im Plasma. Die Rückdiffusion wird

behindert, eine Konzentrierung im Sekret ist die Folge. Dies wird mit dem Begriff „ion-trapping“ umschrieben. Bei Patienten mit chronischer Prostatitis kann das Prostatasekret sogar ein höheres pH als das Plasma erreichen [14, 15]. Bei den Probanden der vorliegenden Studie wurden mediane pH-Werte im Prostatasekret von 7,5 gefunden, das heißt, vergleichbar dem Plasma-pH-Wert, so daß eine Konzentrierung von Enoxacin in Sekret durch „ion-trapping“ nicht angenommen werden kann.

Insgesamt sollten aber auch die in der vorliegenden Studie gemessenen Prostatasekretkonzentrationen und vor allem die hohen Konzentrationen in der Samenflüssigkeit und im Prostatagewebe, die auch von anderen Untersuchern gefunden wurden [16–18], ausreichend hoch sein, um eine durch sensible Erreger verursachte Prostatitis erfolgreich zu behandeln.

Die pharmakokinetische Untersuchung bei älteren Patienten ergab, daß nach intravenöser Infusion (60 min) hohe Plasmakonzentrationen ($6,9 \pm 4,3$ mg/l) mit relativ langen Halbwertszeiten ($6,7 \pm 1,9$ h) erreicht werden können. Damit könnte, insbesondere bei der Therapie von Harnwegsinfektionen, die einmal tägliche Gabe gerechtfertigt sein. Entsprechend dem hohen Verteilungsvolumen kann man auch eine gute Gewebepenetration annehmen, was sich bei der Untersuchung am Prostatagewebe gezeigt hat. Die präoperative Einmalgabe von Enoxacin 400 mg oral bzw. 428 mg i.v. erwies sich als wirksame perioperative Antibiotikaprophylaxe bei der transurethralen Resektion der Prostata, was auch bereits in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte [17]. Die Verträglichkeit von Enoxacin war insgesamt gut. Bei den von den Probanden geklagten Kopfschmerzen ist die Kausalität nicht ohne weiteres eindeutig zuzuordnen, da die Untersuchung unter veränderten Lebensbedingungen (4 h nüchtern, kein Kaffee, kein Tee etc.) erfolgt ist. Eine paraveneöse Infusion sollte aber unter allen Umständen vermieden werden.

Literatur

- Chin, N. X., Neu, H. C.: *In vitro* activity of enoxacin, a quinolone carboxylic acid, compared with those of norfloxacin, new-β-lactams, aminoglycosides, and trimethoprim. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 (1983) 754–763.
- Nakamura, S., Mimami, A., Katac, H., Inoue, S., Yamagashi, J., Takase, Y., Shimizu, M.: *In vitro* antibacterial properties of AT-2266, a new pyridone-carboxylic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 (1983) 641–648.
- Wise, R., Andrews, J. M., Danks, G.: *In vitro* activity of enoxacin (CI-919), a new quinolone derivative, compared with that of other antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 13 (1984) 237–244.
- Wise, R., Lockley, R., Dent, J., Webberly, M.: Pharmacokinetics and tissue penetration of enoxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26 (1984) 17–19.
- Adhami, Z., Wise, R., Weston, D., Crump, B.: The pharmacokinetics and tissue penetration of norfloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 13 (1983) 87–92.
- Crump, B., Wise, R., Dent, J.: Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 (1983) 784–786.
- Naber, K. G., Sörgel, F., Kees, F., Schumacher, H., Metz, R., Grobecker, H.: *In vitro* activity of flexoroxacin against isolates causing complicated urinary tract infections and concentrations in seminal and prostatic fluid and in prostatic adenoma tissue. *J. Antimicrob. Chemother.* 22, Suppl. D (1988) 199–207.
- Miyata, K., Furukawa, M., Okimura, M., Ishido, N., Akazawa, N., Kumon, H., Ohmori, H., Kondo, A., Nanba, K.: Fundamental and clinical studies on AT-2266 in the urological field. *Chemotherapy (Tokyo)* 32 Suppl. 3 (1984) 796–810.
- Suzuki, K., Tamai, H., Naide, Y., Fujita, T., Ogawa, T., Yanagioka, M.: Diffusion of AT-2266, a new oral synthetic antimicrobial agent, into human prostatic fluid and clinical investigations in urinary tract infections. *Chemotherapy (Tokyo)* 32 Suppl. 3 (1984) 724–740.
- Madsen, P. O., Dörflinger, T.: Enoxacin concentrations in prostatic tissue, prostatic secretions, interstitial fluid and other tissues: an experimental study in dogs. *Journal of International Biomedical Information and Data* 6 (1985) 41–44.
- Stamey, T. A., Meares, E. M., Winningham, D. G.: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J. Urol.* 103 (1970) 187–194.
- Madsen, P. O., Dörflinger, T., Larsen, E. H., Gasser, T. C.: Pharmacokinetics of antibacterial agents used for treatment of bacterial

- prostatitis. p 17–20 In: *W. Weidner, H. Brunner, W. Krause, C. F. Rothauge* (eds.): Therapy of prostatitis. W. Zuckschwerdt, Munich, Bern, Vienna, San Francisco 1986.
- 13. **Winningham, D. G., Nemoy, N. J., Stamey, T. A.:** Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* 219 (1968) 139–143.
 - 14. **Blacklock, N. J., Beavis, J. P.:** The response of prostatic fluid pH in inflammation. *Br. J. Urol.* 46 (1974) 537–542.
 - 15. **Pfau, A., Perlberg, S., Shapira, A.:** The pH of the prostatic fluid in health and disease: Implications of treatment in chronic bacterial prostatitis. *J. Urol.* 119 (1978) 384–387.
 - 16. **Yasumoto, R., Kobayakwa, H., Asakawa, M.:** Enoxacin concentration in human prostatic tissue. *Hinyokika Kiyo* 32 (1983) 1471–1473.
 - 17. **Desai, K. M., Abrams, P. H., White, L. O.:** A double-blind comparative trial of short-term orally administered enoxacin in the prevention of urinary infection after elective transurethral prostatectomy: a clinical and pharmacokinetic study. *J. Urol.* 139 (1988) 1232–1234.
 - 18. **Ranniko, S., Malmborg, A. S.:** Enoxacin concentration in human prostatic tissue after oral administration. *J. Antimicrob. Chemother.* 17 (1986) 123.