

Michael Christoff Ober  
Dr. sc. hum.

## **Bedeutung der Pharmakokinetik in der antimikrobiellen Therapie**

### **Pharmakokinetik von Linezolid bei septischen Patienten – der Einfluss der Genius-Dialyse**

### **Penetrationsvermögen von Moxifloxacin in Gewebe der Gallenblase**

Geboren am 02. Oktober 1980 in Schwetzingen

1. Staatsexamen Pharmazie am 23.08.2002 an der Universität Heidelberg
2. Staatsexamen Pharmazie am 30.09.2004 an der Universität Heidelberg
3. Staatsexamen Pharmazie am 16.01.2006 Regierungspräsidium Stuttgart

Promotionsfach: Anästhesiologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Markus A. Weigand

In Zeiten, in denen das Vorkommen multiresistenter Keime immer häufiger wird, ist es von entscheidender Bedeutung die vorhandenen Antibiotika bestmöglichst einzusetzen, um eine weitere Eskalation der Resistenzlage zu verhindern. Es ist daher heute wichtiger denn je, die pharmakokinetischen Eigenschaften von Antibiotika zu kennen, um die Therapieschemata möglichst auf den einzelnen Patienten und die unterschiedlichen Erkrankungen anpassen zu können.

Kern dieser Arbeit waren pharmakokinetische Untersuchungen von Linezolid und Moxifloxacin. Es wurde dabei das Verhalten von Linezolid unter Dialyse (slow extended daily dialysis) und die Penetration von Moxifloxacin in Gallenblasengewebe an zwei Patientenkollektiven untersucht. In der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg wurden dabei HPLC-Analytiken für die Bestimmung von Linezolid und Moxifloxacin aufgestellt und nach FDA-Richtlinien validiert.

Im Rahmen der Linus-Studie wurden bei 15 septische Patienten während der Behandlung mit Linezolid die Blutspiegel untersucht. 10 dieser Patienten litten dabei an einem akuten Nierenversagen, weshalb eine Dialyse-Therapie mit dem Genius-Dialyse-System durchgeführt wurde – 5 Patienten dienten als Vergleichsgruppe ohne Dialyse-Therapie. Mit Hilfe eines populationskinetischen Modells wurde ermittelt, dass die Genius-Dialyse die Clearance von Linezolid durchschnittlich um 3,5 l/h erhöht. Unabhängig davon wurden zwischen den einzelnen Patienten große interindividuelle Unterschiede nachgewiesen, wobei sich Clearance-Werte zwischen 3,4 und 43,2 l/h beobachten ließen. Als beeinflussender Faktor wurde dabei eine vorausgegangene Leber-Operation der Patienten erkannt. Diese senkte die Gesamtclearance um durchschnittlich 60 %.

Bei der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Linezolid zeigte sich, dass nur drei der eingeschlossenen Patienten Blutspiegel aufwiesen, die ausreichend lange oberhalb der MHK der wichtigsten Erreger lagen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Beobachtungsgruppen mit und ohne Dialyse wurde nicht ermittelt.

Die Ergebnisse haben bewiesen, dass hohe interindividuelle Schwankungen der Linezolidspiegel bei septischen Patienten zu erwarten sind. Der genaue Einfluss der Leberfunktion sollte in weiteren klinischen Studien gezielt abgeklärt werden. Darüber hinaus ist ein therapeutisches Drugmonitoring bei schwerkranken Patienten zu empfehlen, um ausreichend hohe Wirkspiegel sicher stellen zu können.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die Konzentrationen von Moxifloxacin in Gallenblasengewebe analysiert. Die 17 untersuchten Patienten erhielten dabei vor einer laparoskopischen Cholezystektomie eine perioperative Prophylaxe mit 400 mg Moxifloxacin. Zum Zeitpunkt der Gallenblasenentnahme wurde zusätzlich eine Blutprobe des Patienten abgenommen und die enthaltene Arzneistoffmenge im Serum bestimmt.

Die Ergebnisse bewiesen, dass Moxifloxacin sehr gut in Gewebe der Gallenblasenwand diffundiert. Es wurden dabei Konzentrationen bis zu 17,08 µg/mg im Gewebe nachgewiesen. Das Verhältnis zwischen Gewebe- und Serumspiegel reichte von 1,72 bis 6,33 ml/g und lag im Mittel bei 3,0 ml/g. Statistische Analysen belegten eine Korrelation zwischen dem BMI der Patienten und dem Verhältnis zwischen Gewebe- und Serumspiegeln.

Die Ergebnisse der Studie dokumentieren, dass Moxifloxacin eine Option für die Behandlung von Infektionen der Gallenblase darstellt. Im Vergleich mit anderen Antibiotika weist Moxifloxacin dabei ein breiteres Wirkspektrum auf, was eine Kombinationstherapie ersetzen kann. Wird Moxifloxacin als perioperative Prophylaxe eingesetzt, so konnte bewiesen werden, dass die Gabe frühestens 1-2 Stunden vor der Operation erfolgen muss, da bei einer zu frühen Gabe die Blut- und Gewebespiegel zum Zeitpunkt der Operation bereits stark abgenommen haben.