

Sonja Böttcher

Dr. sc. hum.

Bestimmung von Serum- und Gewebespiegeln nach prophylaktischer Gabe von Levofloxacin

Geboren am: 03.02.1973 in Kassel

Reifeprüfung am 02.06.1992 in Melsungen

Studiengang der Fachrichtung Pharmazie vom WS 1992 bis SS 1997

1. Staatsexamen am: 01.09.1994 an der Universität Heidelberg

2. Staatsexamen am: 25.04.1997 an der Universität Heidelberg

Praktisches Jahr: 1. Hälfte, Apotheke des Universitätsklinikums Freiburg
 2. Hälfte, Engel-Apotheke Heidelberg

3. Staatsexamen am: 09.06.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. H.-G. Sonntag

Gegenstand einer 1. Studie war die Untersuchung von Levofloxacinspiegeln in Geweben und Serum bei Patienten mit orthopädischen, pulmonalen oder gastrointestinalen Eingriffen, die einmalig 500 mg Levofloxacin als perioperative Prophylaxe erhalten hatten. Die Patientenrekrutierung erfolgte im Zeitraum von Mai bis Oktober 1999. Insgesamt wurden 34 Patienten eingeschlossen:

1. Patienten mit bevorstehender Wundversorgung einer Dekubitalulceration
2. Patienten mit bevorstehender Knie- oder Hüft-Totalendoprothese
3. Patienten mit bevorstehender Lobektomie oder pulmonaler Teilresektion
4. Patienten mit bevorstehender ERCP

Die Spiegel wurden mittels HPLC Methode und mikrobiologischem Assay bestimmt.

In diesem Zusammenhang wurde eine HPLC- Methode mit sehr guten qualitativen Eigenschaften entwickelt. Die Methode ist spezifisch und präzise. Ihre Richtigkeit wurde durch den Ergebnisvergleich mit externen Laboratorien bestätigt. Die Wiederfindungsraten liegen in allen untersuchten Matrices über 90%, zudem ist der Assay im gesamten Meßbereich linear.

Zwischen den Ergebnissen der HPLC-Methode und des mikrobiologischen Assays besteht eine enge Korrelation.

Die Levofloxacinkonzentration konnte in den verschiedensten Geweben wie in Knochen (Cortex/Spongiosa), in Granulationsgewebe, in Gewebe vom Wundgrund, in Fettgewebe und in Haut sowie in Lungengewebe bestimmt werden. In allen Geweben wurden zum Entnahmezeitpunkt (40 min bis 3 h 30 min nach Infusionsbeginn) Konzentrationen erreicht, die die MHK gängiger Infektionserreger für diese Bereiche um ein Vielfaches übersteigen. Außer in Knochen und Fettgewebe überschritten die Gewebespiegel die korrespondierenden Serumspiegel.

Bei den paraplegischen und tetraplegischen Patienten dieser Untersuchungsgruppe wurden präoperativ und intraoperativ Keime vom Wundgrund isoliert und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Levofloxacin getestet. Es fanden sich überdurchschnittlich viele Problemkeime,

wie MRSA oder *Pseudomonas aeruginosa* mit reduzierter Empfindlichkeit gegen verschiedene Antibiotika, auf den Wunden. Die MHK_{90} für Levofloxacin wurden von den meisten der isolierten Keime überschritten.

In einer weiteren Studie wurden Serum- und Gallenproben von 21 Patienten mit biliärer Verschlüßerkrankung zu verschiedenen Zeitpunkten nach oraler Gabe von 500 mg Levofloxacin untersucht.

Auch in der Gallenflüssigkeit wurden zum Entnahmezeitpunkt 3 und 5 h nach oraler Applikation bzw. 1 h bis 3 h 55 min nach Infusionsbeginn bei i.v. Applikation von 500 mg relevante LevofloxacinKonzentrationen bestimmt. Die interindividuellen Konzentrationsschwankungen sind in Gallenflüssigkeit im Vergleich zu den anderen Geweben sehr hoch.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Levofloxacin aufgrund seiner guten Gewebepenetration dann als ein geeignetes Antibiotikum zur Behandlung von Osteomyelitiden, Pneumonien oder Infektionen der Gallengänge bewertet werden kann, wenn die Infektionserreger gegen Levofloxacin empfindlich sind. Diese Aussage wird durch den Erfolg zahlreicher klinischer Studien sowie die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Serum- und Gewebespiegeluntersuchungen gestützt.