

# **EINLEITUNG**

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 INFEKTIONEN DURCH GRAMPOSITIVE BAKTERIEN

Weltweit verursachen Infektionskrankheiten die meisten Krankheits- und Todesfälle (1). In Deutschland stellen sie die dritthäufigste Todesursache dar (2). Dabei hat sich das Spektrum der krankheitsauslösenden Bakterien in den westlichen Industrienationen im Laufe der Zeit wesentlich verändert. Heute werden mehr als die Hälfte aller schweren Infektionen durch grampositive Bakterien verursacht (3). Für den Wandel des Erregerspektrums im Krankenhaus sind u.a. die Zunahme invasiver diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen sowie die steigende Zahl immunsupprimierter und multimorbider Patienten verantwortlich. Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang nosokomiale Infektionen. Hierbei handelt es sich um häufig durch mehrfach resistente Bakterien ausgelöste Infektionen, die ein Patient während seines stationären Aufenthalts erwirbt (4). Sie führen zu einer längeren Krankenhausliegezeit und steigenden Behandlungskosten. Die Risikofaktoren, während des stationären Aufenthalts eine Infektion zu erwerben, sind vielfältig: sie reichen von einer erhöhten Anfälligkeit des Patienten infolge seiner Grunderkrankungen oder einer immunsuppressiven Therapie bis hin zum Vorkommen von mehrfach resistenten Bakterien auf der Station. Zwischen 10 und 30 % der Patienten auf Intensivstationen erkranken an einer nosokomialen Infektion (5), durchschnittlich 14 % der Patienten werden mit einer bereits bestehenden Infektion auf der Intensivstation aufgenommen. Die meisten dieser Patienten werden gezielt mit Antibiotika behandelt. Hinzu kommen diejenigen, die wegen fraglicher Infektionszeichen oder prophylaktisch Antibiotika erhalten (6). Insgesamt werden auf Intensivstationen während 52 % aller Patiententage Antibiotika appliziert. Diese beispielhaft genannten Zahlen verdeutlichen den hohen Stellenwert der Antibiotikabehandlung in der intensivmedizinischen Therapie.

Der umfangreiche Antibiotikaeinsatz führt zu einem starken Selektionsdruck, der die Entstehung und Ausbreitung resistenter Bakterien begünstigt. Besonders kritisch ist die Zunahme mehrfach resistenter Erreger, wie z.B. des Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). Im Vergleich zu 1990 stieg der durchschnittliche Anteil von MRSA an allen *Staphylococcus aureus*-Isolaten aus klinisch relevantem Untersuchungsmaterial von etwa 2 % (7) auf über 20 % im Jahr 2001 (8). Im Jahr 2005 wurde bei 18 % der Isolate von Patienten mit invasiven Infektionen in Deutschland ein MRSA identifiziert (9). Gleichzeitig nahm auch die Resistenz gegenüber anderen

Antibiotika zu, was auf das Vorliegen von Kreuzresistenzen von *MRSA* zu anderen Wirkstoffklassen, wie Fluorchinolone und Makrolide, zurückzuführen ist (10). Die Behandlung von Infektionen durch derart mehrfach resistente Erreger gelingt häufig nur noch mit dem „Reserveantibiotikum“ Vancomycin. Der vermehrte Einsatz von Vancomycin hat jedoch zur Selektion von Bakterienstämmen geführt, die nur noch vermindert auf dieses Antibiotikum ansprechen. So zeigen *Enterokokken*, insbesondere *Enterococcus faecium*, eine deutliche Zunahme der Resistenz. In Europa stieg die Prävalenz von Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium*-Stämmen (*VRE*) von 6 % im Jahr 2001 (11) auf 9 % in 2004 (12) und lag 2005 in Deutschland bei 13 % (9).

Die exemplarisch angeführten Resistenzprobleme verdeutlichen die Notwendigkeit, die zunehmende Selektion und Ausbreitung resistenter Bakterienstämme einzudämmen. Dabei spielt die rationale Antibiotikatherapie eine wesentliche Rolle. Mit Hilfe verschiedener Therapiestrategien wird versucht, etablierte Substanzen so gezielt wie möglich einzusetzen. Daneben gilt es, neue Verbindungen insbesondere zur Eradikation mehrfach resistenter Erreger zu entwickeln. Die Mehrzahl der in den letzten Jahren neu zugelassenen Substanzen beruht auf der iterativen Weiterentwicklung bereits etablierter Antibiotikaklassen (13). So entstand durch partialsynthetische Variation der Makrolide Telithromycin, der erste Vertreter der Ketolide. Die Substanz zeichnet sich besonders durch ihre hohe Unempfindlichkeit gegenüber bekannten Resistenzmechanismen aus (14). Daneben wurden u.a. Tigecyclin, ein von den Tetracyclinen abstammendes Glycylcyclin-Derivat, und Quinopristin/Dalfopristin als injizierbare Streptogramine entwickelt. Eine echte Neuentwicklung, die erste seit mehr als 35 Jahren, stellt die Einführung der Oxazolidinone mit ihrem ersten Vertreter Linezolid dar, weil weder die chemische Struktur noch der Wirkort sich an bisher etablierten Antibiotikaklassen orientieren.

## 1.2 SIRS, SEPSIS, SEPTISCHER SCHOCK

Die schwere Sepsis zählt nach den Pneumonien zu den bedeutendsten Infektionen auf Intensivstationen. In Deutschland erkrankten im Jahr 2002 154 000 Menschen an Sepsis, schwerer Sepsis oder septischem Schock (15). Mit etwa 60 000 Todesfällen im Jahr (2002) gehören diese Erkrankungen nach der chronischen ischämischen Herzkrankheit und dem akuten Myokardinfarkt zur dritthäufigsten Todesursache (15).

Bone et al. definieren Sepsis als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion (16). Einer Sepsis liegt somit eine komplexe, generalisierte hyperinflammatorische

Reaktion (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) des Körpers auf eine mikrobielle Infektion zugrunde (15). Geht die Sepsis mit einem Organversagen einher, spricht man von „schwerer Sepsis“ (17). Bei einem septischen Schock tritt zusätzlich eine ausgeprägte Hypotonie auf, die trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr und der Gabe von Vasopressoren anhält (17).

Für die Diagnose einer Sepsis wird ein Kriterienkatalog angewendet, der 1991 auf einer Konsensus-Konferenz der *American College of Chest Physicians* (ACCP) und der *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) erstellt und von der Arbeitsgruppe Sepsis der *European Society of Intensive Care Medicine* modifiziert wurde (18).

Kennzeichnend für das hochgradig komplexe Krankheitsgeschehen der Sepsis ist eine Aktivierung immunkompetenter Zellen, die die Freisetzung einer Vielzahl von Mediatoren bewirken. In der Folge kommt es zu einer Schädigung der Gefäßendothels, der Dissemination der Blutgerinnung, einer Kardiomyopathie und Störungen des endokrinen Systems. Ausgeprägte Zirkulationsstörungen verursachen die Minderperfusion verschiedener Organe und begünstigen damit die Entstehung eines Multiorganversagens (*multiorgan dysfunction syndrome*, MODS), das als die häufigste Todesursache bei Sepsis-Patienten gilt (19).

Die grundlegenden Therapiestrategien der Sepsis bilden die kausale Therapie, bestehend aus der chirurgischen Sanierung des Infektionsherds und der Antibiotikatherapie, und supportive Maßnahmen (15). Dazu gehören in erster Linie die hämodynamische Stabilisierung durch Volumenersatz und Vasopressoren und die Zufuhr von Sauerstoff. Die Dosierung der Arzneimittel im Rahmen der supportiven Therapie orientiert sich streng an dem individuellen klinischen Bild des Patienten. Ziel ist es, möglichst rasch ein adäquates Sauerstoffangebot auf zellulärer Ebene wiederherzustellen (15). Gleichzeitig wird zusätzlich zur Basistherapie die adjunktive Therapie durchgeführt (15). Hierzu zählt z.B. die Gabe von Glucocorticoiden oder rekombinantem aktiviertem Protein C. Infolge des sehr instabilen Krankheitsverlaufs einer Sepsis werden in Abhängigkeit vom individuellen Zustand des Patienten eine Reihe weiterer medikamentöser und/oder nutritiver Maßnahmen angewendet (15).

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Sepsis eine sehr komplexe Erkrankung darstellt, deren Schweregrad und Verlauf individuell stark variieren. Dies legt die Vermutung nahe, dass auch die Wirkung von Arzneimitteln eine entsprechende Variabilität zeigt. In der Konsequenz wird z.B. die Dosierung von Vasopressoren wegen deren kurzer Halbwertszeit und des unmittelbar messbaren klinischen Effekts schnell und individuell angepasst. Bisher gelingt eine derartig individuelle Dosierung aus den

verschiedensten Gründen jedoch nur bei sehr wenigen Arzneimitteln. Um gerade bei einer so zentralen Behandlungsmaßnahme, wie der kausal wirksamen Antibiotikatherapie trotz aller Variabilität eine effektive Therapie zu gewährleisten und das Risiko der Resistenzentwicklung zu minimieren, sind Untersuchungen zur Dosisindividualisierung bei Intensivpatienten dringend erforderlich.

### 1.3 LINEZOLID

Linezolid wurde im Jahr 2001 in Deutschland und einigen europäischen Ländern unter dem Handelsnamen Zyvoxid® als Infusion, Filmtablette und Granulat zur Herstellung einer Suspension zur oralen Anwendung zugelassen.

#### 1.3.1 Physikochemische Eigenschaften

Linezolid, S-(-)-N-{{3-Fluoro-4-(4-morpholinyl)phenyl}-2-oxo-5-oxazolidinyl}methyl}-acetamid (s. Abb. 1-1), ist ein weißes bis gelbliches kristallines Pulver (20). Sein Schmelzpunkt liegt bei 175 °C, Kristallveränderungen finden bei 155 °C statt.

Mit einem pKa-Wert von 1.8 zeigt die Substanz sehr schwach basische Eigenschaften. Linezolid löst sich bei pH-Werten zwischen 5 und 9 sehr gering in Wasser (3.2 mg/mL). Unterhalb eines pH-Werts von 3 und mit steigender Temperatur nimmt die Löslichkeit zu. Der Verteilungskoeffizient zwischen n-Octanol und Wasser dient der Charakterisierung der Lipophilie einer Substanz und beträgt für Linezolid 0.55 (20).

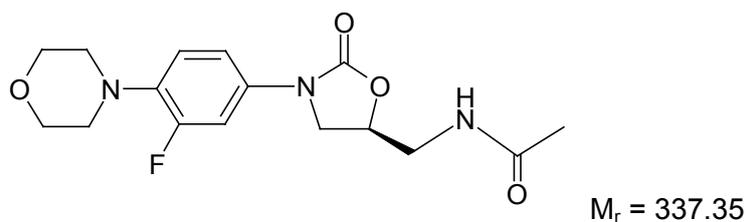


Abb. 1-1: Chemische Struktur von Linezolid.

Nach den beschriebenen physikochemischen Eigenschaften liegt das Molekül bei physiologischem pH-Wert in seiner neutralen, ungeladenen Form vor.

#### 1.3.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linezolid wird nach oraler Anwendung sehr rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ~ 100 % und wird von der Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinflusst (21, 22). Daher kann nach Angaben des Herstellers eine intravenöse Therapie ohne weitere Dosisanpassung oral fortgesetzt werden. Die

zugelassene Dosierung beträgt für Erwachsene zwei mal täglich 600 mg Linezolid (23).

Linezolid bindet konzentrationsunabhängig in geringem Ausmaß (31 %) an Plasmaproteine (24). Das Verteilungsvolumen im Steady State liegt bei Erwachsenen bei 40 – 50 L und entspricht etwa dem Gesamtkörperwasser (24).

Der Abbau von Linezolid zu zwei Hauptmetaboliten erfolgt primär durch Oxidation des Morpholin-Rings (25). Dabei entstehen der Hydroxyethylglycin-Metabolit und der Aminoethoxyessigsäure-Metabolit (s. Abb. 1-2) (26). Beide Abbauprodukte zeigen keine nennenswerte antimikrobielle Aktivität (25).

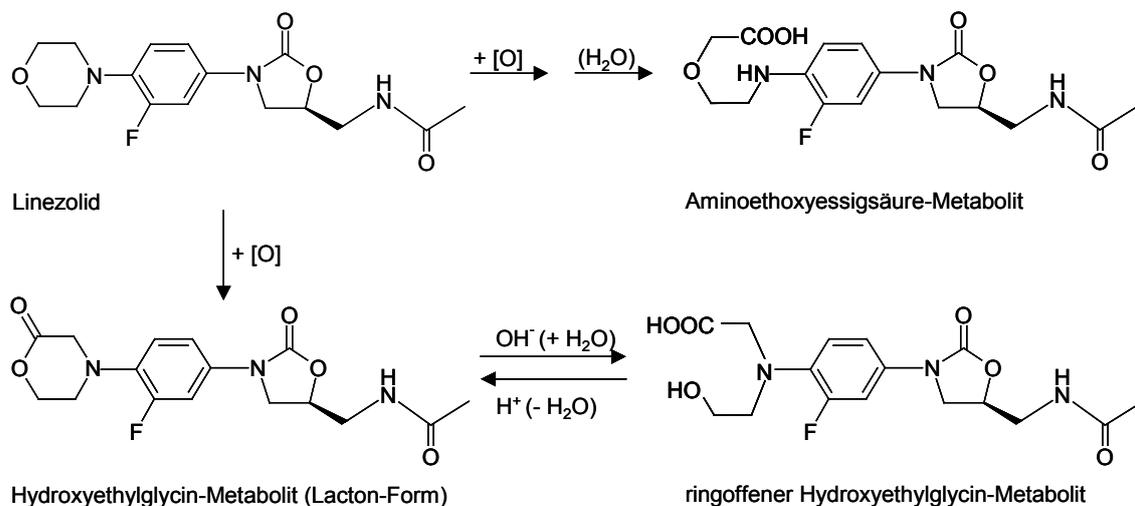


Abb. 1-2: Metabolisierung von Linezolid (modifiziert nach (26)).

Patienten mit normaler oder leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz eliminieren Linezolid überwiegend renal als Hydroxyethylglycin-Metabolit (40 %), unveränderte Substanz (30 %) und als Aminoethoxyessigsäure-Metabolit (10 %). Nur 12 % der zugeführten Dosis erscheinen als Metaboliten in den Fäzes, jedoch nicht die unveränderte Substanz (20). Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 5 – 7 h, die Gesamtclearance liegt bei etwa 7 L/h (25). Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde keine signifikante Änderung der Gesamtclearance beobachtet. Es gibt deshalb keine Empfehlungen zur Dosismodifikation bei Niereninsuffizienz (27).

### 1.3.3 Pharmakodynamische Eigenschaften

Linezolid wirkt überwiegend bakteriostatisch (28, 29). Eine langsame bakterizide Aktivität wurde mit einigen *Streptococcus*-Stämmen bei hohen Konzentrationen beobachtet (28). Linezolid hemmt die bakterielle Proteinbiosynthese. Bisher etablierte Inhibitoren der Proteinbiosynthese, wie z.B. Tetracycline, Makrolide oder Aminoglykoside,

greifen während des Elongationszyklus ein und unterbinden die Verlängerung der Polypeptidkette. Im Unterschied dazu wirkt Linezolid in einem sehr frühen Schritt der Proteinbiosynthese (s. Abb. 1-3).

Linezolid bindet spezifisch an die 23S rRNA der 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms und verhindert die Bildung des funktionellen 70S-Initiationskomplexes aus N-Formyl-Met-tRNA, Ribosom und mRNA (30, 31). Der genaue Mechanismus ist in seinen molekularbiologischen Details bisher noch nicht vollständig geklärt. Neben der Hemmung des Initiationskomplexes werden für Oxazolidinone auch eine Beeinflussung der Elongation und der Translokation diskutiert (32). Außerdem soll Linezolid an weitere Stellen des Ribosoms binden (32, 33).

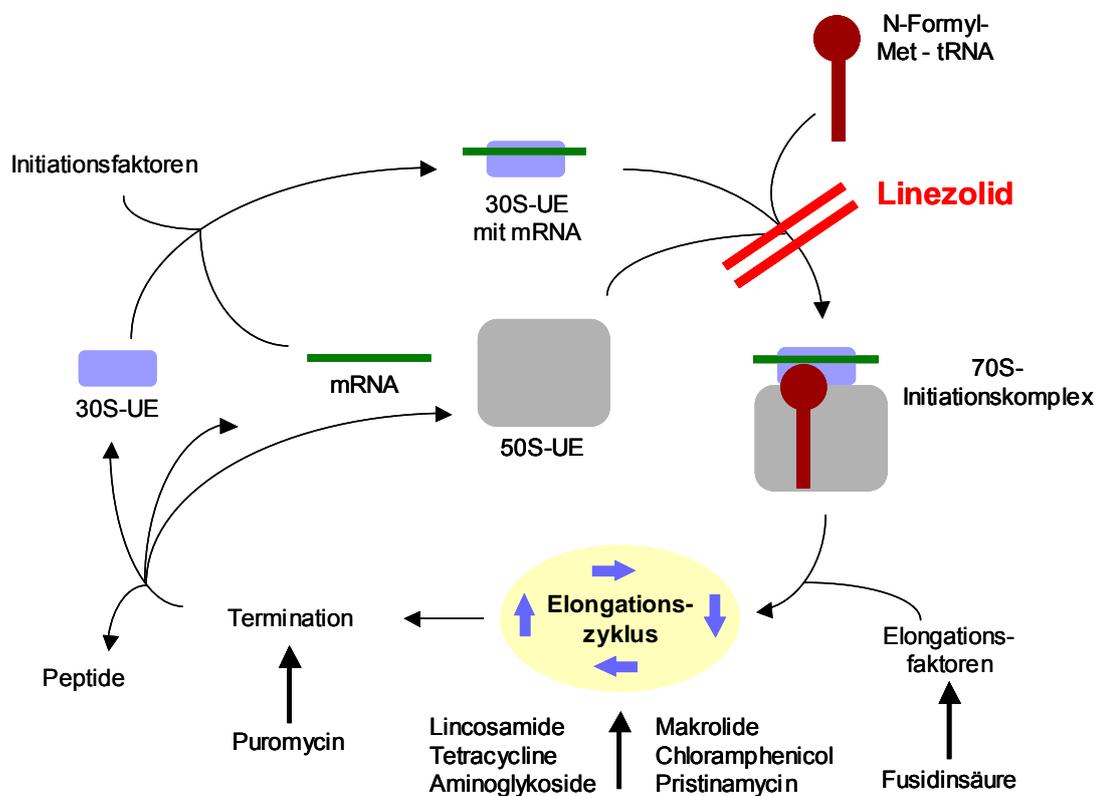


Abb. 1-3: Wirkmechanismus von Linezolid (UE: Untereinheit; modifiziert nach (34)).

Die Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehungen der Oxazolidinone ergab eine hohe antibakterielle Aktivität für das Vorliegen folgender Strukturmerkmale:

- S-Konfiguration am C-5 des Oxazolidinonrings (35, 36),
- Methylengruppe als Substituent am asymmetrischen C-5 des Heterozyklus (37),
- keine weitere Substitution am Acetamid-Stickstoff (37),
- Variation der Acetamidgruppe: Ersatz dieser Gruppe durch Guanidin oder

Harnstoff mindern die Aktivität, das Thioharnstoff-Derivat zeigt *in vitro* stärkere Aktivität als Linezolid (37).

Das Wirkspektrum von Linezolid umfasst im Wesentlichen grampositive aerobe und anaerobe Bakterien. Dazu gehören auch *MRSA* und *VRE* (23). Einige *In-vitro*-Untersuchungen belegen die Aktivität der Substanz gegen *Mycobakterien* (36, 38-40), die durch erste klinische Ergebnisse bestätigt wurde (41). Gramnegative Bakterien scheinen hingegen eine natürliche Resistenz zu besitzen, denn Linezolid zeigt bei dieser Population nur mäßige oder keine Wirkung (25). Ihre Sensibilität stieg *in vitro* erheblich, wenn Mutanten verwendet wurden, denen ein Efflux-Transporter oder ein anderes Protein auf der Außenseite der Zellmembran fehlte (14, 33, 42).

Die minimale Hemmkonzentration (*minimal inhibitory concentration*,  $MIC_{90}$ ) gibt die kleinste Konzentration eines Antibiotikums an, die *in vitro* 90 % der untersuchten Bakterien am Wachstum hindert. Sie gibt Aufschluss über die Empfindlichkeit eines Erregers gegenüber dem Antibiotikum (43). Für Linezolid liegt der Grenzwert der  $MIC_{90}$  je nach untersuchtem Bakterium bei 2 oder 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (23, 28, 29, 44, 45). Bakterien mit einer  $MIC_{90} \geq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$  gelten als resistent (45).

Linezolid ist im Allgemeinen gut verträglich. Während der Behandlung können in 1 - 10 % der Fälle Durchfall, Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen und Übelkeit auftreten (23). Mit gleicher Häufigkeit wurden erhöhte Werte der Transaminasen (23) und insbesondere bei einer Therapiedauer von mehr als 14 Tagen eine Myelosuppression beobachtet (23, 46-49). Um eine myelosuppressive Wirkung von Linezolid so früh wie möglich zu erkennen, werden regelmäßige Blutbildkontrollen empfohlen (23). Gelegentlich, d.h. in 0.1 – 1 % der Fälle, kommt es u.a. zu Schwindel, Parästhesien und Candidiasis (23). Die hier genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, einschließlich der Myelosuppression, sind nach dem Absetzen der Linezolidtherapie vollständig reversibel.

Die einzige bisher beobachtete Interaktion von Linezolid ist die reversible, nichtselektive Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) (50). Die gleichzeitige Therapie mit anderen MAO-Inhibitoren, wie z.B. Selegilin oder Moclobemid, ist kontraindiziert. Bei Patienten, die neben Linezolid andere den Monoaminstoffwechsel beeinflussende Medikamente einnehmen, besteht das Risiko einer Blutdruckerhöhung. Zu den betroffenen Medikamenten gehören u.a. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva und direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika. In diesen Fällen soll der Blutdruck sorgfältig überwacht werden (23). Zusätzlich sollte während der Therapie mit Linezolid die Tyraminaufnahme über Nahrungsmittel 100 mg/Tag nicht

überschreiten (51). Auf eine Interaktion von Linezolid mit Isoenzymen der Cytochrom P-450-Superfamilie gibt es keine Hinweise (25).

#### 1.3.4 Klinische Anwendung

Linezolid wurde in Europa für die Therapie von schweren Haut- und Weichteilinfektionen sowie ambulant erworbenen und nosokomialen Pneumonien bei Erwachsenen zugelassen, sofern sie durch Linezolid-empfindliche Bakterien hervorgerufen wurden (23). In den USA wird es außerdem zur Behandlung von Infektionen des diabetischen Fußes und bei Kindern eingesetzt (52). Die empfohlene Therapiedauer liegt zwischen 10 und 14 Tagen, höchstens bei 28 Tagen (23).

Die Wirksamkeit von Linezolid wurde im Rahmen verschiedener Studien während der Klinischen Prüfung und nach Markteinführung untersucht. Linezolid zeigte u.a. in einer doppelblinden, randomisierten Studie zur Therapie schwerer Haut- und Weichteilinfektionen eine gleich hohe klinische Effektivität wie Oxacillin/Dicloxacillin (53). Mehrere Studien verglichen Linezolid mit Vancomycin im Hinblick auf den klinischen und mikrobiologischen Erfolg und die Sicherheit der Therapie (54-57). Auch hier wurde die Gleichwertigkeit der Substanzen bei allen Fragestellungen gezeigt. Bei der Subgruppen-Analysen der kombinierten Daten von Studien zur nosokomialen Pneumonie resultierte ein für Linezolid signifikanter Vorteil bei der Heilungsrate, dem Überleben und der Eradikation von *MRSA* bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (54, 58). Wegen des Fehlens vergleichbarer Studien steht eine Bestätigung dieser Ergebnisse noch aus. Die mit Linezolid mögliche Umstellung der intravenösen auf eine orale Therapie führt im Vergleich zu Vancomycin erwartungsgemäß zu einer kürzeren Dauer der intravenösen Antibiotikatherapie und des Krankenhausaufenthalts (59).

Linezolid gilt im klinischen Bereich u.a. auch wegen der hohen Therapiekosten derzeit noch als „Reserveantibiotikum“. Es ist der Behandlung von Patienten mit multiresistenten Erregern vorbehalten und wird in den Einzelfällen angewendet, wenn zur Therapie einer *MRSA*- oder *VRE*-Infektion kein Alternativpräparat zur Verfügung steht. Mit diesem restriktiven Einsatz soll die Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Linezolid so lange wie möglich hinausgezögert werden. Vor dem Hintergrund der insgesamt fortschreitenden Resistenzentwicklung und der Zunahme von Infektionen durch grampositive Bakterien wird die Substanz jedoch voraussichtlich bald eine größere Rolle spielen.

## 1.4 KONZENTRATIONSMESSUNG IN DER BIOPHASE ALS GRUNDLAGE DER DOSISINDIVIDUALISIERUNG

Strategien zur Dosisindividualisierung verfolgen das Ziel, jedem Patienten einen Arzneistoff in der individuell maßgeschneiderten Dosierung zu verabreichen und auf diese Weise bei möglichst vielen Patienten einen Therapieerfolg mit akzeptablen unerwünschten Wirkungen zu erreichen (60). Im Idealfall kann für eine pharmakodynamische Dosisindividualisierung der Effekt direkt gemessen werden. Leicht erfassbare pharmakodynamische Effekte sind z.B. der Blutdruck für die Dosisanpassung von Antihypertonika oder die Blutglucosekonzentration für die Festlegung des Insulinbedarfs eines Diabetikers. Für Arzneistoffe, die keinen derartig einfach messbaren Effekt verursachen, werden pharmakokinetische Berechnungen in die Dosisindividualisierung einbezogen. Mit der Festlegung von pharmakokinetischen Zielgrößen, die auch patientenindividuelle Einflussfaktoren einschließen und mit dem Effekt korrelieren, lässt sich die Variabilität eines pharmakodynamischen Effekts minimieren (60).

Die Berechnungen pharmakokinetischer Parameter basieren überwiegend auf Arzneistoffkonzentrationen in Körperflüssigkeiten, wie Plasma und Urin oder seltener der Cerebrospinalflüssigkeit. Häufig bleibt dabei jedoch unberücksichtigt, dass die meisten Arzneistoffe ihre pharmakodynamische Wirkung nicht in dem Kompartiment entfalten, welches zur Konzentrationsbestimmung herangezogen wird. Tatsache ist, dass das Ausmaß eines pharmakologischen Effekts von der Konzentration des Arzneistoffs an seinem Wirkort, der Biophase, abhängt (61). Aus der Verteilung des Wirkstoffs aus dem Blut zu den Zielstrukturen in der Biophase resultiert häufig eine sehr hohe Variabilität (62-67). Diffusionsbarrieren sowie aktive und passive Transportprozesse führen zu einer Behinderung der Anreicherung des Arzneistoffs in der Interstitialflüssigkeit (ISF). Darüber hinaus kann es zu einer zeitlichen Verschiebung der Anreicherung kommen. Beide Prozesse sind voneinander unabhängig und treten sowohl einzeln als auch gemeinsam in Erscheinung. Daher lassen Plasmakonzentrationen einen Rückschluss auf gleichartiges Verhalten der Konzentrationen im Gewebe in vielen Fällen nicht zu (68). Ein weiteres Augenmerk muss auf die Art der Konzentrationsbestimmung in Körperflüssigkeiten gerichtet werden. Oft wird dabei die totale Arzneistoffkonzentration gemessen, d.h. es erfolgt keine Differenzierung zwischen proteingebundenem und -ungebundenem Anteil. Jedoch ist nur der proteinungebundene Anteil der wirksame bzw. pharmakodynamisch aktive Anteil, da dieser in das Gewebe und damit in die Biophase diffundieren kann. Es muss daher in Frage gestellt werden, ob die meisten Messungen das tatsächliche Geschehen in der Biophase repräsentieren.

Die Bedeutung der Arzneistoffkonzentrationen im Gewebe lässt sich am Beispiel der Antibiotika zeigen. Die überwiegende Mehrzahl der relevanten pathogenen Bakterien ist am Infektionsort extrazellulär, d.h. in der Interstitialflüssigkeit, angesiedelt. Zur Beurteilung, ob ausreichend hohe Konzentrationen in der Biophase vorliegen, ist es notwendig, die Verteilung eines Antibiotikums in die Interstitialflüssigkeit des betroffenen Gewebes zu kennen. Die Antibiotikakonzentrationen in der Biophase wurden bis vor einigen Jahren hauptsächlich mit Hilfe folgender Techniken bestimmt:

- intraoperative Gewinnung einer Gewebeprobe und Bestimmung der Konzentrationen im Gewebehomogenat,
- Anwendung der Hautblasenflüssigkeitsmethode (*Skin-Blister-Fluid-Technik*, Sammlung von arzneistoffhaltigem Exsudat aus Hautbläschen (Blistern), die durch Reizung mit Cantharidin-haltigen Pflastern oder Anwendung von Unterdruck entstehen),
- bildgebende Verfahren (z.B. Positronen-Emissionstomografie, PET) und der
- Messung von Konzentrationen in sog. Surrogat-Kompartimenten.

Diese Methoden weisen jedoch zahlreiche Nachteile auf. So kann in Gewebehomogenat nicht zwischen Plasma-, intra- und extrazellulären Konzentrationen differenziert werden. Außerdem ist es weiterhin nicht möglich, Aussagen über den Zeitverlauf der Arzneistoffkonzentration im Interstitium zu treffen. Aus der Hautblasenflüssigkeit können nur in begrenzter Anzahl Proben entnommen werden, bei denen zusätzlich die Arzneistoffkonzentration stark durch die Größe des Blisters und damit die Diffusionskapazität an der Blisterbasis beeinflusst wird (68). Hinzu kommt, dass Hautblasenflüssigkeit als ein inflammatorisches Exsudat Proteine enthält, die eine Bestimmung des ungebundenen Arzneistoffanteils erschweren (69). Bildgebende Verfahren erfordern einen enormen apparativen und finanziellen Aufwand. In Surrogat-Kompartimenten, wie z.B. dem Lungenepithelfilm, erfolgt die Konzentrationsbestimmung nicht direkt am Wirkort.

Eine relativ neue Methode zur Bestimmung von Arzneistoffkonzentrationen im Interstitium stellt die Mikrodialyse dar. Sie wurde um 1966 (70) erstmals *in vivo* in einem Tierexperiment eingesetzt und kommt seit mehr als 15 Jahren auch beim Menschen zur Anwendung (71). Zu den wesentlichen Einsatzgebieten zählen die Bestimmung von Neurotransmitterkonzentrationen im Gehirn, das Monitoring von Stoffwechselforgängen in verschiedenen Geweben (z.B. nach Traumen) und die Messung von Arzneistoffkonzentrationen (Antiepileptika, Antibiotika u.a.) in Zielorganen und -geweben (Kompartimenten).

Die amerikanische Zulassungsbehörde für neue Arzneistoffe, *Food and Drug Administration* (FDA), fordert in ihrem Guideline-Entwurf, die Arzneistoffkonzentrationen im gesunden und infizierten Gewebe und den Zusammenhang zwischen der freien Konzentration am Wirkort und der *In-vitro*-Empfindlichkeit des pathogenen Mikroorganismus zu bestimmen, bevor die Zulassung für ein neues Antibiotikum beantragt wird (72). Dafür sei die Verwendung der Mikrodialyse eine geeignete Methode (73).

Bei der Mikrodialyse-Methode wird in das zu untersuchende Gewebe eine Mikrodialysesonde eingeführt (s. Abb. 1-4). Sie besitzt an ihrer Spitze eine semipermeable Membran, durch die nicht proteingebundene Moleküle der Interstitialflüssigkeit in die Sonde diffundieren können. Im Inneren der Sonde strömt eine physiologisch zusammengesetzte Flüssigkeit (Perfusatlösung). Moleküle, die aus dem umgebenden Interstitium in die Sonde gelangt sind, werden am Sondenauslass in vorher festgelegten Zeitintervallen in einem Reaktionsgefäß aufgefangen (Mikrodialysat, Dialysatlösung). Anschließend wird die Konzentration der gewünschten Substanzen im Mikrodialysat bestimmt. Aus der gemessenen Konzentration im Mikrodialysat kann die ungebundene Arzneistoffkonzentration im Interstitium berechnet werden.

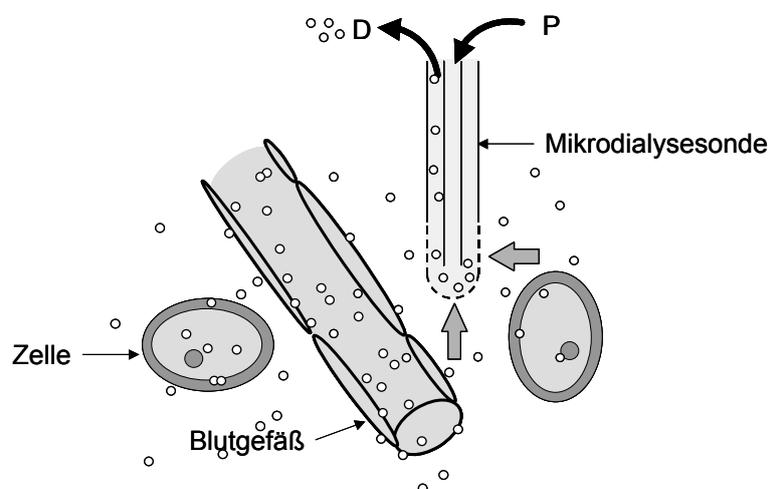


Abb. 1-4: Schematische Darstellung der Funktion einer Mikrodialysesonde (P: Perfusatlösung, D: Dialysatlösung; modifiziert nach Müller, *Klinische Pharmakologie*, Medizinische Universität Wien).

Die Verwendung dieser Technik bietet folgende Vorteile: Die technisch einfach durchzuführende Methode belastet den Patienten nur wenig, weil keine Gewebeentnahmen nötig sind. Die Bestimmung der Arzneistoffkonzentration im Interstitium kann kontinuierlich und über einen längeren Zeitraum erfolgen. Die Anzahl der entnommenen

Proben ist unabhängig vom Befinden des Patienten. Außerdem ist es so möglich, den freien, nicht proteingebundenen Anteil der extrazellulären Arzneistoffkonzentration, d.h. die pharmakodynamisch aktive Konzentration in der Biophase, direkt zu erfassen. Mit der Mikrodialyse steht eine ideale Methode zur Verfügung, die wirksame Konzentration von Antibiotika, wie z.B. Linezolid, direkt im Interstitium zu messen.

## 1.5 VERTEILUNG VON ARZNEISTOFFEN

### 1.5.1 Verteilungsmechanismen

Die Verteilung von Arzneistoffen ist als reversibler Substanztransport von einem Teil des Körpers in einen anderen definiert. Treten dabei konstante Konzentrationsverhältnisse in den verschiedenen Regionen des Körpers auf, spricht man von einem Verteilungsgleichgewicht (74). Die Verteilung von Arzneistoffen beruht im Wesentlichen auf drei Mechanismen:

- der passiven Diffusion,
- der erleichterten Diffusion und
- dem aktiven Transport.

Die passive Diffusion sei an dieser Stelle etwas näher betrachtet. Sie erfolgt entlang eines Konzentrationsgradienten und hängt von verschiedenen Faktoren ab. Quantitativ lassen sich Diffusionsvorgänge durch das 1. Ficksche Diffusionsgesetz beschreiben (74). Danach ist der Teilchenstrom je Zeiteinheit größer, wenn das Konzentrationsgefälle, die zur Verfügung stehende Fläche und der Diffusionskoeffizient möglichst groß sind. Die zu überwindende Diffusionsstrecke verhält sich zu der Zeit bis zur Einstellung des Konzentrationsausgleichs umgekehrt proportional. Der substanzspezifische Diffusionskoeffizient nimmt mit höherer Viskosität und sinkender Temperatur des Mediums sowie mit steigendem Molekülradius ab.

Diese Grundsätze lassen sich prinzipiell auf die Diffusion von Arzneistoffen im Organismus übertragen (s. Abb. 1-5). Hier führt z.B. die in Abhängigkeit von der Lipophilie einer Substanz auftretende Bindung an Proteine und Gewebestrukturen zur Verminderung des freien, diffusionsfähigen Anteils (74). Von der physiologischen Seite betrachtet, wird die passive Diffusion durch Membranen behindert. Zwischen den Geweben variieren die Bedingungen für den Substanztransport in Abhängigkeit von der Durchblutung, Permeabilität und der Diffusionsfläche der Membranen (75-79).

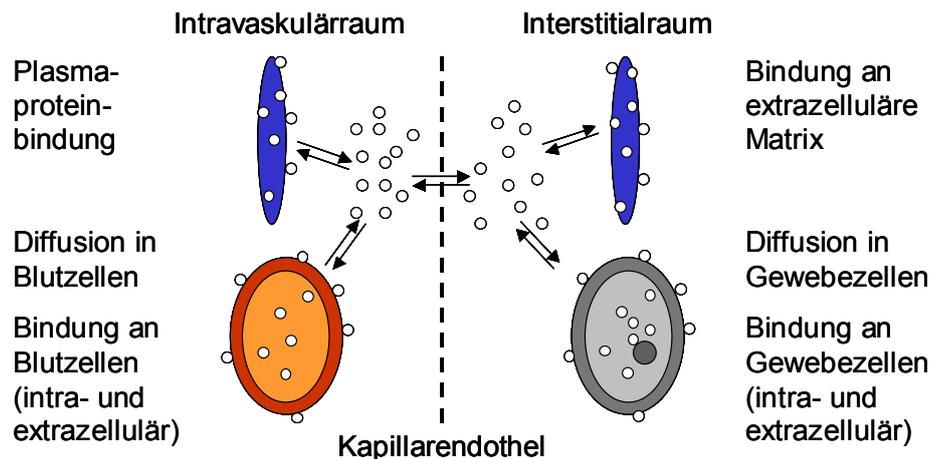


Abb. 1-5: Schematische Darstellung der Verteilung von Arzneistoffen (modifiziert nach (69)).

Vor dem Erreichen eines Verteilungsgleichgewichts bestimmt im Wesentlichen die Durchblutung eines Organs oder Gewebes die Verteilung des Arzneistoffs (74). Deshalb wird empfohlen, die Verteilung einer Substanz in der Biophase nach dem Erreichen des Fließgleichgewichts, im Steady State, zu untersuchen (80).

### 1.5.2 Verteilung von Arzneistoffen bei Intensivpatienten

Zahlreiche Studien zur Verteilung von Antibiotika bei Intensivpatienten verdeutlichen, dass Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen mit gesunden Probanden nicht ohne weiteres auf Intensivpatienten übertragen werden können (81-86). Die Vorgänge bei der Arzneistoffverteilung werden deutlich komplexer, sobald pathophysiologische Bedingungen herrschen. Bei Intensivpatienten zählen Veränderungen im Flüssigkeitshaushalt und/oder renale oder hepatische Insuffizienz zu den wichtigsten und häufigsten Mechanismen, die die Verteilung von Arzneistoffen und damit ihre Konzentration in der Biophase beeinflussen. Patienten mit Sepsis oder septischem Schock leiden meist unter dem sogenannten „third spacing“ (87). Dabei kommt es u.a. wegen einer erhöhten Permeabilität des Kapillarendothels zu massiver Flüssigkeitsverlagerung in den extravasalen Raum mit der Folge gravierender Änderungen der Durchblutung, der Proteinbindung und der renalen und hepatischen Eliminationsleistung (87).

Die Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Antibiotika werden in hohem Maße durch diese pathophysiologischen Gegebenheiten beeinflusst. So bedeutet die extravaskuläre Einlagerung immenser Flüssigkeitsmengen oft eine signifikante Zunahme des Verteilungsvolumens, da Antibiotika bevorzugt in den Interstitialraum diffundieren. Das hohe Verteilungsvolumen hat zur Folge, dass im Vergleich zu gesunden

Probanden bei gleicher Dosierung im Interstitialraum niedrigere Konzentrationen auftreten können. Je nach Substanz kann auch die Anwendung von Nierenersatzverfahren zu erniedrigten Arzneistoffkonzentrationen führen. Wird die  $MIC_{90}$  des infektiösauslösenden Bakteriums unterschritten, wächst das Risiko des Therapieversagens und der Resistenzbildung. Im Gegenzug kann eine stark eingeschränkte Eliminationsleistung des Organismus zunehmende Arzneistoffkonzentrationen zur Folge haben. Dies gilt dann, wenn die Organinsuffizienz nicht durch alternative Eliminationsprozesse ersetzt wird. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass bei einem Patienten mehrere der angeführten Veränderungen gleichzeitig oder nacheinander auftreten können. Der Zustand von Patienten mit Sepsis oder septischem Schock kann sich innerhalb weniger Stunden aus dem Krankheitsgeschehen heraus oder durch therapeutische Maßnahmen erheblich ändern und so eine veränderte Pharmakokinetik der eingesetzten Arzneistoffe nach sich ziehen.

Die hohe Variabilität in der Pharmakokinetik und die bisher unbekannt bzw. nicht vorhersagbaren Arzneistoffkonzentrationen in der Biophase zeigen den hohen Bedarf an Untersuchungen zur Dosisindividualisierung bei Intensivpatienten mit dem Ziel, die Arzneimitteltherapie zu optimieren.

## 1.6 ZIELSETZUNG

Linezolid wird in der klinischen Praxis wegen seiner guten Wirksamkeit gegen grampositive, mehrfach resistente Bakterien, wie *MRSA* und *VRE*, zur Therapie von schweren Haut- und Weichteilinfektionen sowie ambulant erworbenen und nosokomialen Pneumonien eingesetzt. Die im Verlauf der Klinischen Prüfung charakterisierte Pharmakokinetik von Linezolid beruhte ausschließlich auf Daten von gesunden Probanden oder Patienten mit leichteren Infektionen. Zu dem mit Linezolid behandelten Patientenkollektiv zählen jedoch hauptsächlich Intensivpatienten, bei denen das komplexe pathophysiologische Geschehen die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Arzneistoffen hochgradig beeinflusst. Hinzu kommt, dass sich aus verschiedenen Gründen von den bisherigen Studien keine Rückschlüsse auf die ungebundene Linezolidkonzentration im Interstitialraum ableiten lassen. Um die Linezolidtherapie bei Intensivpatienten langfristig zu optimieren, sind valide gewonnene Daten zur Charakterisierung der ungebundenen Linezolidkonzentration in der Biophase erforderlich.

Ziel dieser Arbeit war, die Pharmakokinetik von ungebundenem Linezolid im Plasma und in der Biophase von gesunden Probanden im Vergleich zu Intensivpatienten nach Einmal- und nach Mehrfachdosierung zu untersuchen.

Zum Erreichen dieses Ziels wurden folgende Schwerpunkte bearbeitet:

- Entwicklung einer validen bioanalytischen Quantifizierungsmethode für Linezolid in verschiedenen biologischen Matrices,
- *In-vitro*-Mikrodialyseuntersuchungen mit Linezolid zur Optimierung der Mikrodialysebedingungen *in vivo*,
- Planung und Durchführung einer Klinischen Studie zur „Bestimmung der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Linezolid im Zielgewebe bei gesunden Probanden und septischen Patienten nach Einmaldosis und nach Mehrfachdosis“,
- Pharmakokinetische Datenauswertung: Entwicklung von PK-Modellen zur simultanen Beschreibung der PK von ungebundenem Linezolid in Plasma und im Interstitium,
- Vergleichende Charakterisierung der PK von Linezolid in Plasma und im Interstitium bei Probanden und Intensivpatienten,
- Beurteilung des zugelassenen Dosierungsschemas mit Hilfe von pharmakodynamischen Indizes.