

ERGEBNISSE

3 ERGEBNISSE

3.1 QUANTIFIZIERUNG VON LINEZOLID

Zur Quantifizierung von Linezolid in Plasma, Mikro dialysat und Ultrafiltrat (UF) wurde eine HPLC-Methode mit UV-Detektion entwickelt. Von den in der Literatur publizierten Möglichkeiten der Aufarbeitung von Plasmaproben wurden die Festphasenextraktionsmethode und die Proteinfällungsmethode ausgewählt.

3.1.1 Festphasenextraktionsmethode

Mit Hilfe der in Kap. 2.1.3.2 beschriebenen SPE-Methode wurden mit Linezolid versetzte Plasmaproben in einem Konzentrationsbereich von 0.1 bis 20 µg/mL in Doppelbestimmung aufgearbeitet. Die Ergebnisse zeigten sehr gute Linearität über den gesamten untersuchten Konzentrationsbereich. Bemerkenswert sind außerdem die trotz der aufwändigen Extraktionsprozedur vorhandene Präzision und Richtigkeit. Die mit Hilfe der linearen Funktionsgleichung errechneten Konzentrationen wichen zwischen -3.6 % und +2.2 % von der jeweiligen Nominalkonzentration ab.

Wegen des geringeren Zeitaufwands wurde im weiteren Verlauf der Methodenentwicklung und für alle nachfolgend dargestellten Untersuchungen in Plasma die Proteinfällungsmethode (s. Kap. 2.1.3.2, S. 21) angewendet.

3.1.2 Chromatografische Bedingungen

Für die Bestimmung der Proben aller Matrices wurde die isokratische Elution mit Acetonitril (ACN)/Milli Q[®]-Wasser 20/80 % (V/V) bei einer Flussrate von 1 mL/min gewählt. Die Vorstudienvalidierung wurde mit ACN/Acetatpuffer 20/80 % (V/V) durchgeführt. Aus Gründen der Praktikabilität wurde das Fließmittel auf die salzfreie Variante umgestellt, ohne die Qualität der Messungen zu beeinträchtigen.

Nach Abschluss der Methodenentwicklung wurde Linezolid bei einer Wellenlänge von 251 nm detektiert und mit einer Retentionszeit von etwa 5 min von der Trennsäule (C18-Umkehrphase) eluiert.

3.1.3 Validierung der quantitativen Bestimmung von Linezolid in Plasma und Mikro dialysat

3.1.3.1 Selektivität

Die Chromatogramme der analytischen Proben von Plasma und Mikro dialysat zeigten keine Interferenz der Matrixbestandteile mit dem Linezolidpeak (s. Abb. 3-1 und Abb. 3-2).

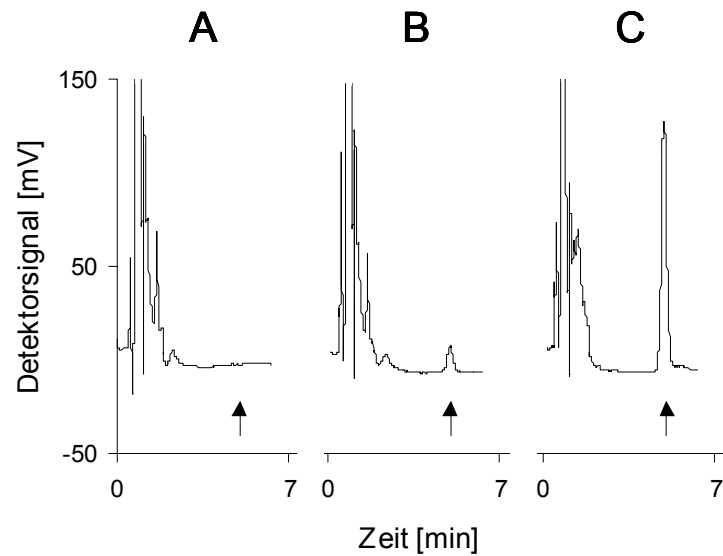


Abb. 3-1: Chromatogramme von Plasmaproben. (A) linezolidfreies Plasma, (B) Plasmakalibrator ($0.501 \mu\text{g/mL}$), (C) Plasmaprobe eines Probanden ($5.6 \mu\text{g/mL}$). Pfeile kennzeichnen den Linezolidpeak (Retentionszeit (t_R) = 5.0 min).

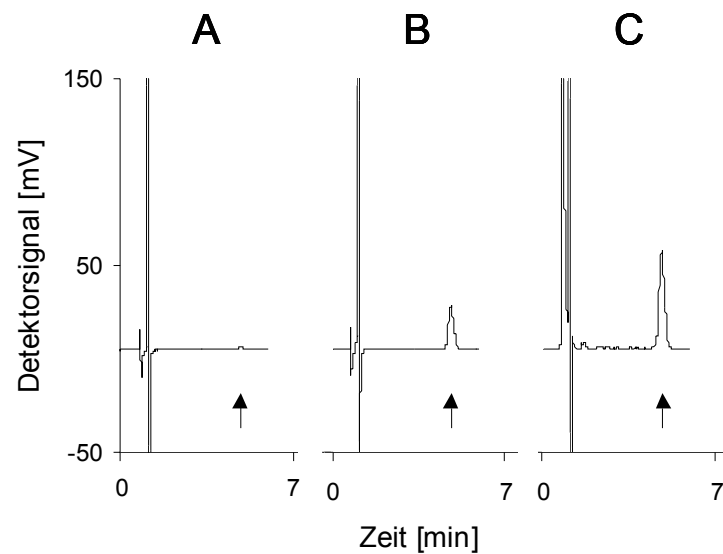


Abb. 3-2: Chromatogramme von Mikro dialysatproben. (A) linezolidfreies Mikro dialysat, (B) Mikro dialysatkalibrator ($3.01 \mu\text{g/mL}$), (C) Mikro dialysatprobe eines Probanden ($6.7 \mu\text{g/mL}$). Pfeile kennzeichnen den Linezolidpeak (t_R = 4.8 min).

Bei den nach Kap. 2.1.3.3 untersuchten 15 Arzneistoffen wurde keine relevante Überlagerung mit dem Messsignal von Linezolid gefunden. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass die Substanzen bei der gewählten Aufarbeitungsmethode eine zu geringe Wiederfindungsrate zeigten, mit einer von Linezolid verschiedenen Retentionszeit eluiert wurden oder ein Absorptionsmaximum bei anderen Wellenlängen als 251 nm aufwiesen.

3.1.3.2 Stabilität

In der wässrigen Stammlösung blieb die Ausgangskonzentration von 1.50 mg/mL während der Lagerung bei Raumtemperatur über 6 h Stunden nahezu unverändert. Die Stabilität betrug im Median 96.1 % und lag zwischen 92.3 % und 102 %.

Plasma

Die Ergebnisse der Untersuchungen nach Kap. 2.1.3.3 zur Stabilität von Linezolid in Plasma sind in Tab. 3-1 dargestellt.

Linezolid war in Plasma über drei Einfrier-Auftau-Zyklen stabil. Nach der Lagerung bei Raumtemperatur konnten weder nach 4 noch nach 24 Stunden relevante Konzentrationsveränderungen festgestellt werden. Die nach der Aufarbeitung über 24 Stunden tiefgefrorenen und über 8 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrten Proben zeigten im Vergleich zu den frisch aufgetauten und aufgearbeiteten Proben etwa gleich hohe Linezolidkonzentrationen. Nach 29 Monaten Lagerung bei -24 °C kann für Linezolid in Plasma Langzeitstabilität angenommen werden.

Tab. 3-1: Stabilität von Linezolid in Plasma und Mikrodialysat, angegeben als Median (Minimum – Maximum).

Stabilitätsart	Plasma			Mikrodialysat		
	C _{nom} [µg/mL]	Stabilität, %		C _{nom} [µg/mL]	Stabilität, %	
E-A-1 ^{#1}	0.518	109	(109 – 116)	2.07	96.0	(91.4 – 96.1)
	15.5	101	(97.4 – 104)	15.5	99.9	(98.8 – 102)
E-A-2 ^{#1}	0.518	107	(98.3 – 116)	2.07	90.1	(89.8 – 91.4)
	15.5	103	(98.6 – 109)	15.5	104	(99.3 – 113)
E-A-3 ^{#1}	0.518	105	(102 – 107)	2.07	92.6	(91.6 – 98.8)
	15.5	97.5	(94.2 – 98.8)	15.5	101	(98.6 – 101)
RT-4 ^{#2}	0.518	99.5	(95.6 – 109)	2.07	110	(109 – 115)
	15.5	102	(91.0 – 105)	15.5	104	(103 – 104)
RT-24 ^{#2}	0.518	93.9	(90.6 – 96.1)	2.07	105	(103 – 109)
	15.5	96.9	(95.7 – 102)	15.5	102	(101 – 103)
AS-RT ^{#3}	0.518	91.6	(86.8 – 110)	2.07	105	(99.9 – 106)
	15.5	103	(102 – 115)	15.5	100	(99.4 – 101)
AS-RF ^{#4}	0.518	94.5	(89.6 – 103)	2.07	100	(99.5 – 104)
	15.5	97.7	(92.2 – 102)	15.5	97.1	(96.7 – 97.9)
LT ^{#5}	0.518	104	(102 – 105)	2.07	106	(102 – 109)
	15.5	106	(103 – 108)	15.5	104	(102 – 105)

^{#1} Einfrier-Auftau-Stabilität nach 1, 2 bzw. 3 Zyklen

^{#2} Stabilität bei Raumtemperatur über 4 bzw. 24 h

^{#3} Stabilität nach der Aufarbeitung und Lagerung über 8 h bei Raumtemperatur

^{#4} Stabilität nach der Aufarbeitung und Lagerung über 24 h bei -24 °C

^{#5} Langzeitstabilität über 29 Monate

Die Untersuchungen zeigten die hohe Stabilität von Linezolid in wässriger Stammlösung und in Plasma während der Lagerung, Probensammlung und -aufarbeitung und während der Messung.

Mikrodialysat

Die Stabilität von Linezolid in Mikrodialysat ist vergleichbar mit der in Plasma. Die Daten sind in Tab. 3-1 zusammengestellt.

Unter den verschiedenen Lagerungsbedingungen wurden mit Ergebnissen zwischen 89.8 % und 113 % keine relevanten Konzentrationsveränderungen beobachtet. Damit wurde auch in Mikrodialysat die hohe Stabilität von Linezolid gezeigt.

3.1.3.3 Wiederfindung

Die Wiederfindung von Linezolid nach der Aufarbeitung von Plasmaproben war

vollständig und lag zwischen 101 und 115 % bei einem Mittelwert von 109 % (3.2 %, n = 18). In Mikrodialysat wurden zwischen 96.1 und 107 %, durchschnittlich 101 % (2.9 %, n = 18) der erwarteten Konzentration der Messlösung wiedergefunden. Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass während der Aufarbeitung kein unerwarteter Substanzverlust, bedingt z.B. durch Adsorption an Gefäßwände oder thermische Instabilität, auftrat. Für Mikrodialysat basiert die vollständige Wiederfindung auf der einfachen Probenaufarbeitung, die aus lediglich einem Verdünnungsschritt bestand.

3.1.3.4 Richtigkeit und Präzision

Während der Vorstudienvalidierung wurde die Präzision der Methode als Maß für zufällige Fehler bestimmt. Die Richtigkeit diente der Beschreibung des systematischen Fehlers der Messmethode. Ausgewertet wurden jeweils die Messungen von drei Tagen. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Richtigkeit und Präzision sind für Plasma in Tab. 3-2 und für Mikrodialysat in Tab. 3-3 dargestellt.

Insgesamt wichen die mittleren berechneten Konzentrationen der QC-Proben zwischen -2.7 % und +3.4 % in Plasma sowie zwischen -2.7 % und +4.6 % in Mikrodialysat von dem Nominalwert ab. Die *Intraday*-Variabilität betrug maximal 4.9 % bzw. 4.8 %. Die *Interday*-Variabilität lag in beiden Matrices unter 6.2 %.

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die entwickelte bioanalytische Methode sehr gut reproduzierbare und richtige Konzentrationsbestimmungen erlaubt. Sie erfüllt damit alle Akzeptanzkriterien für die Richtigkeit und Präzision der Richtlinie der FDA (91).

Tab. 3-2: Präzision (Intraday- und Interday-Variabilität, CV) und Richtigkeit (RE) der quantitativen Bestimmung von Linezolid in Plasma während der Vorstudienvalidierung.

C_{nom} [$\mu\text{g/mL}$]	C_{calc} [$\mu\text{g/mL}$] ($\bar{x} \pm s$)	CV, %	RE, %
Intraday-Variabilität (n = 6)			
0.207	0.212 \pm 0.0076	3.6	2.6
0.518	0.518 \pm 0.025	4.9	-0.0064
10.3	10.34 \pm 0.22	2.1	-0.028
15.5	15.49 \pm 0.58	3.8	-0.27
Interday-Variabilität (n = 18)			
0.207	0.214 \pm 0.013	6.1	3.4
0.518	0.521 \pm 0.029	5.5	0.65
10.3	10.48 \pm 0.39	3.7	1.3
15.5	15.11 \pm 0.64	4.3	-2.7

Tab. 3-3: Präzision (Intraday- und Interday-Variabilität, CV) und Richtigkeit (RE) der quantitativen Bestimmung von Linezolid in Mikrodialysat während der Vorstudienvalidierung.

C_{nom} [$\mu\text{g/mL}$]	C_{calc} [$\mu\text{g/mL}$] ($\bar{x} \pm s$)	CV, %	RE, %
Intraday-Variabilität (n = 6)			
0.827	0.865 \pm 0.042	4.8	4.6
2.07	2.08 \pm 0.054	2.6	0.72
10.3	10.6 \pm 0.22	2.1	2.1
15.5	15.6 \pm 0.25	1.6	0.23
Interday-Variabilität (n = 18)			
0.827	0.864 \pm 0.051	5.9	4.4
2.07	2.05 \pm 0.087	4.2	-0.73
10.3	10.3 \pm 0.48	4.7	-0.65
15.5	15.1 \pm 0.61	4.0	-2.7

3.1.3.5 Kalibrierfunktion

Die für die Messung von Linezolid validierten Konzentrationsbereiche reichten von 0.2 bis 20 µg/mL in Plasma und von 0.8 bis 20 µg/mL in Mikrodialysat. Sie umfassten damit nahezu alle bei humaner Anwendung des Arzneistoffs in diesen Matrices auftretenden klinisch relevanten Konzentrationen (20, 24, 25).

Während der Vorstudienvalidierung (s. Kap. 2.1.3.3, Kalibrierfunktion) zeigten die Kalibrierfunktionen für beide Matrices mit Regressionskoeffizienten $R > 0.996$ gute Linearität über den jeweiligen Messbereich. Tab. 3-4 gibt die mittleren Regressionsparameter jeder Matrix wieder. In Abb. 3-3 ist eine repräsentative Kalibrierfunktion dargestellt.

Tab. 3-4: Mittlere Regressionsparameter ($\bar{x} \pm s$) der Kalibrierfunktionen von Linezolid in Plasma und Mikrodialysat während der Vorstudienvalidierung.

Matrix	n	Steigung [mV·min·mL/µg]	Ordinatenabschnitt [mV·min]	Regressions- koeffizient
Plasma	3	6.65 ± 0.14	-0.039 ± 0.028	$0.9992 \pm 9.0 \cdot 10^{-5}$
Mikrodialysat	3	1.93 ± 0.028	-0.250 ± 0.086	$0.9996 \pm 2.1 \cdot 10^{-4}$

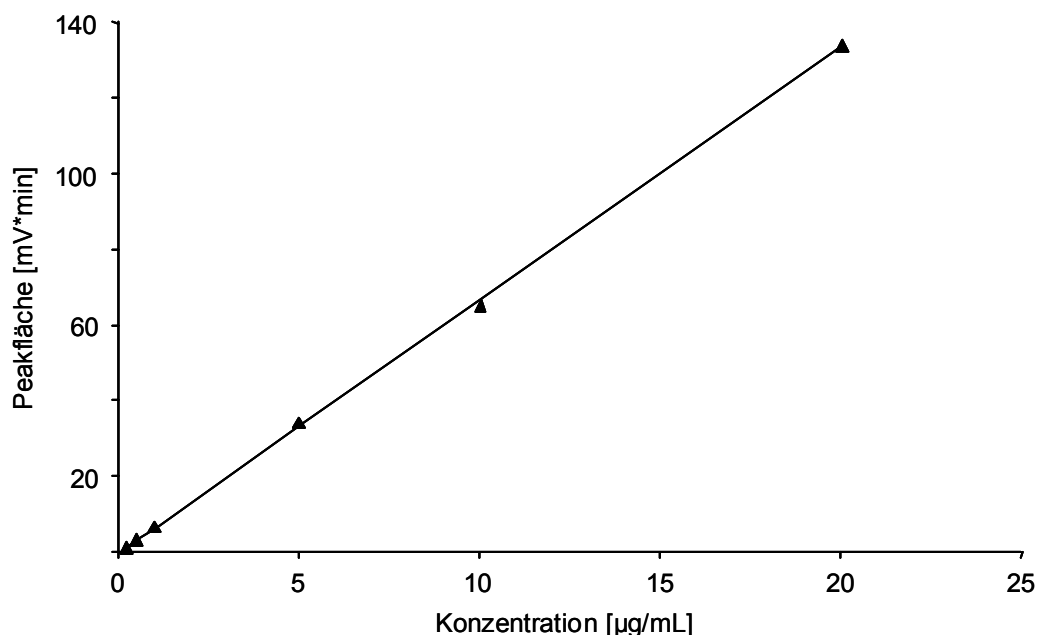


Abb. 3-3: Repräsentative Kalibrierfunktion von Linezolid in Plasma ($y = 6.70 \cdot x - 0.336$, $R^2 = 0.9994$, Gewichtungsfaktor: $1/C_{calc}^2$).

Zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Mikrodialysat auf Ultrafiltrat

wurden in zwei Konzentrationen je zwei UF-Kalibratoren mit einer Mikro dialysat-Kalibrierfunktion ausgewertet (s. Kap. 2.1.3.3, Kalibrierfunktion). Bei der Konzentration von 3.01 µg/mL wichen die UF-Kalibratoren um +10.1 % und +7.43 % von der Nominalkonzentration ab, bei der Konzentration von 12.0 µg/mL um +5.00 % und +6.45 %. Diese Abweichungen waren mit den relativen Fehlern der Mikro dialysat-Kalibratoren (-3.92 bis 9.36 %) vergleichbar. Es konnte gezeigt werden, dass die Kalibratoren in Ultrafiltrat und Mikro dialysat übereinstimmten. Daraufhin wurde angenommen, dass alle Ergebnisse der Vorstudienvalidierung für Mikro dialysat auf die Matrix Ultrafiltrat übertragen werden können. Die Kalibrierfunktion Mikro dialysat und die zugehörigen Qualitätskontrollproben (QC-Proben) wurden danach auch zur Analyse der im Rahmen der Klinischen Studie anfallenden Ultrafiltratproben eingesetzt.

Die untere Bestimmungsgrenze für Linezolid in Plasma wurde mit 0.2 µg/mL festgelegt (s. Kap. 2.1.3.3, Kalibrierfunktion). In Mikro dialysat lag diese Grenze bei 0.8 µg/mL. Der höhere Wert für Mikro dialysat beruht auf dem geringen Probenvolumen von insgesamt ~ 30 µL. Um eine Probe ggf. mehrfach zu messen, wurden 10 µL entnommen und während der Aufarbeitung verdünnt. Wie in Tab. 3-2 und Tab. 3-3 sichtbar, zeigten die QC-Proben der unteren Bestimmungsgrenze beider Matrices deutlich geringere Streuungen und Abweichungen vom Nominalkonzentrationen als in den Richtlinien vorgegeben (91).

Die Untersuchung von linezolidhaltigen Matrixproben mit Konzentrationen oberhalb des validierten Messbereichs (s. Kap. 2.1.3.3, Kalibrierfunktion) ergab für Plasma und Mikro dialysat vergleichbare Ergebnisse. Mit einer maximalen relativen Abweichung von der Nominalkonzentration von ± 8.00 % ($n = 5$) in Plasma und ± 3.40 % ($n = 5$) in Mikro dialysat sowie einer *Intraday*-Variabilität von 3.79 und 1.84 % entsprachen die Werte den bisherigen Ergebnissen der Vorstudienvalidierung und den Kriterien der Validierungsrichtlinie (91).

3.1.3.6 Qualitätssicherung während der Messung

Von insgesamt 25 in Plasma und 34 in Mikro dialysat durchgeführten Analysenläufen zur Messung der Proben aus der Klinischen Studie des Studienzentrums Wien erfüllten 84.0 % (Plasma) und 88.2 % (Mikro dialysat) der Messzyklen die in Kap. 2.1.3.3 (Richtigkeit und Präzision) aufgeführten Anforderungen der Validierungsrichtlinie (91) und wurden akzeptiert.

Die Ergebnisse für die Richtigkeit und *Interday*-Variabilität der QC-Proben der Studienmessungen sind für Plasma und Mikro dialysat in Tab. 3-5 zusammengefasst. Danach betrug die *Interday*-Variabilität in Plasma maximal 8.26 % und in Mikro dialysat höchstens

7.34 %. Beide relativen Streuungen lagen nur geringfügig über den bei der Vorstudienvalidierung ermittelten Werten. Mit zunehmender Konzentration der QC-Proben sank erwartungsgemäß der CV. Beide Matrizes zeigten in jeder Konzentrationsstufe eine sehr ähnliche und geringe *Interday*-Variabilität.

Bei dem Vergleich der berechneten relativen Fehler der QC-Proben mit den Resultaten der Vorstudienvalidierung ergab sich für Plasma eine Verschiebung zu geringfügig negativeren Werten während in Mikrodialysat eine Reduktion des relativen Fehlers beobachtet wurde.

Die mittleren Parameter der Kalibrierfunktionen der Studienmessungen sind in Tab. 3-6 dargestellt. Es zeigte sich, dass im Vergleich zur Vorstudienvalidierung die Steigung der Kalibrierfunktionen für jede Matrix im Mittel unverändert blieb. Die *Interday*-Variabilität der Parameter Steigung und Ordinatenabschnitt nahm leicht zu. Als Ursache dafür kommen intra- und interindividuelle Differenzen in der praktischen Routine der die Proben aufarbeitenden Personen in Betracht. Die Regressionskoeffizienten R lagen für alle Kalibrierfunktionen beider Matrizes zwischen 0.993 und 1.000.

Tab. 3-5: *Präzision (Interday-Variabilität) und Richtigkeit (RE) der quantitativen Bestimmung von Linezolid in Plasma und Mikrodialysat während der Studienmessungen.*

Matrix	n	C _{nom} [µg/mL]	C _{calc} [µg/mL] ($\bar{x} \pm s$)	CV, %	RE, %
Plasma	41	0.518	0.509 \pm 0.0421	8.26	-1.88
	47	10.3	9.91 \pm 0.637	6.44	-4.16
	47	15.5	14.8 \pm 0.816	5.52	-4.80
Mikrodialysat	59	2.07	2.05 \pm 0.150	7.34	-1.09
	56	10.3	10.4 \pm 0.670	6.46	0.42
	60	15.5	15.7 \pm 0.847	5.39	1.08

Tab. 3-6: *Mittlere Regressionsparameter ($\bar{x} \pm s$) der Kalibrierfunktionen von Linezolid in Plasma und Mikrodialysat während der Studienmessungen.*

Matrix	n	Steigung [mV·min·mL/µg]	Ordinatenabschnitt [mV·min]	Regressionskoeffizient
Plasma	21	6.72 \pm 0.75	-0.062 \pm 0.32	0.998 \pm 9.5·10 ⁻⁴
Mikrodialysat	30	1.97 \pm 0.14	-0.33 \pm 0.17	0.998 \pm 1.6·10 ⁻³

Insgesamt kann festgehalten werden, dass mit der entwickelten HPLC-Methode während der Studienmessungen die guten Ergebnisse der Vorstudienvalidierung bestätigt werden konnten. Die Anforderungen der FDA an bioanalytische Methoden wurden damit auch bei einer größeren Anzahl von Messtagen erfüllt (91).

3.2 PROTEINBINDUNG VON LINEZOLID

3.2.1 Adsorption an die Ultrafiltrationseinheit

Zur Bestimmung der Adsorption von Linezolid an die Ultrafiltrationseinheit wurde aus den Peakflächen einer wässrigen, ultrafiltrierten Lösung und der mittleren Peakfläche einer wässrigen, nicht filtrierten Lösung gleicher Ausgangskonzentration ($n = 3$) jeweils die relative Abweichung berechnet (s. Kap. 2.1.4.1). Sie lag bei 1.8 %, 3.6 % und 5.3 %. Diese Werte stimmten gut mit dem relativen Fehler überein, der während der Vorstudienvalidierung der HPLC-Methode festgestellt wurde. Aus diesen Ergebnissen wurde abgeleitet, dass die Peakflächen der wässrigen, ultrafiltrierten Lösung denen der Vergleichslösung entsprachen und Linezolid nicht an Bestandteile der Ultrafiltrationseinheit adsorbierte.

3.2.2 Einfluss der Inkubationszeit auf die ungebundene Fraktion *in vitro*

Zur Untersuchung des Einflusses der Inkubationszeit auf die ungebundene Fraktion wurden zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen 10 und 90 min nach dem Versetzen des Leerplasmas mit Linezolid Ultrafiltrate gewonnen (s. Kap. 2.1.4.2). Dabei erreichte f_u Werte zwischen 64.0 und 79.2 %. Der Mittelwert lag bei 71.8 % (7.4 %, $n = 7$). Mit allen Werten wurde eine lineare Regression mit dem Gewichtungsfaktor $1/\text{Inkubationszeit}$ durchgeführt. Sie ergab die Funktionsgleichung $y = 0.122 \cdot x + 66.1$ ($R^2 = 0.343$). Das 95 %-Konfidenzintervall der Steigung schloss den Wert Null ein. Daraus wurde geschlussfolgert, dass die Gerade parallel zur x-Achse verläuft und damit f_u nicht von der Inkubationszeit abhängt.

3.2.3 Einfluss der Konzentration auf die ungebundene Fraktion *in vitro*

Die nach Kap. 2.1.4.3 durchgeführte Prüfung auf Konzentrationsunabhängigkeit von f_u in einem Bereich zwischen 2 und 20 $\mu\text{g/mL}$ Linezolid ergab einen Mittelwert von 75.0 % (6.0 %, $n = 8$) mit einem Minimum von 69.2 % und einem Maximum von 82.3 %. Aus der ungewichteten linearen Regression der Werte resultierte die Geradengleichung $y = 0.331 \cdot x + 71.4$ ($R^2 = 0.374$). Das 95 %-Konfidenzintervall der Steigung umfasste den Wert Null. Deshalb wurde angenommen, dass die Gerade parallel zur x-Achse verlief und

damit die Konzentration der Plasmaprobe die Höhe der f_u -Werte nicht beeinflusste.

Insgesamt wurde in allen *In-vitro*-Untersuchungen ein mittlerer f_u -Wert von 73.4 % (6.4 %, n = 15) gefunden. Das entsprach einer Plasmaproteinbindung von 26.6 %.

3.2.4 Einfluss des Antikoagulans im Blutentnahmeröhrchen auf die ungebundene Fraktion *in vivo*

Der Einfluss des im Blutentnahmeröhrchen enthaltenen Antikoagulans (Heparin-Lithium oder Natriumcitrat) auf f_u wurde, wie in Kap. 2.1.4.4 beschrieben, an vier verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 3-7 dargestellt.

Die f_u -Werte in Tab. 3-7 ergaben einen Median von 91.9 % für Proben aus der heparinisierten Monovette und von 83.1 % aus der citrathaltigen Monovette. Der bei dem visuellen Vergleich der Mediane sichtbare Unterschied relativiert sich bei der Berücksichtigung der totalen Linezolidkonzentrationen des jeweiligen Zeitpunkts. Demnach ist der Unterschied der f_u -Werte bei höheren totalen Plasmakonzentrationen der früheren Zeitpunkte wesentlich kleiner und vernachlässigbar. Bei den kleineren Konzentrationen der späteren Entnahmezitpunkte fallen Abweichungen, z.B. durch die Herstellung des Ultrafiltrats und die HPLC-Messung, stärker ins Gewicht. So könnten die Differenzen der f_u -Werte bei den geringeren Konzentrationen erklärt werden. Insgesamt stimmten die Ergebnisse gut mit den *in vivo* gemessenen f_u -Werten (s. Kap. 3.4.2) überein und scheinen von der Wahl des Gerinnungshemmers im Blutentnahmeröhrchen unabhängig zu sein.

Tab. 3-7: Ungebundene Fraktion (f_u) von Linezolid in Blutproben aus Citrat- und Heparin-Monovetten.

Zeit [h]	$C_{\text{tot}}^{\#1}$ [$\mu\text{g/mL}$]	Citrat-Monovette		Heparin-Monovette	
		$C_{\text{UF}}^{\#2}$ [$\mu\text{g/mL}$]	f_u , %	C_{UF} [$\mu\text{g/mL}$]	f_u , %
1.33	12.2	10.0	82.0	10.2	83.4
1.67	11.0	9.23	84.2	9.73	88.9
6	4.58	3.63	79.4	4.35	94.9
6.5	3.92	3.37	85.8	3.75	95.5

^{#1} Totale Linezolidkonzentration

^{#2} Linezolidkonzentration in Ultrafiltrat

3.3 IN-VITRO-MIKRODIALYSE MIT LINEZOLID

3.3.1 Einfluss der Flussrate auf die relative Wiederfindung

Als Grundlage für die Anwendung der Mikrodialyse im Rahmen der Klinischen Studie wurden zunächst die Kompatibilität der Methode mit Linezolid untersucht und die experimentellen Bedingungen optimiert. Bei variierenden Flussraten zwischen 0.8 und 2.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ und einer Perfusatkonzentration von 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Linezolid wurde die Retrodialyse-Methode (s. Kap. 2.1.5.1) angewendet (s. Kap. 2.1.5.2). Die Mittelwerte von je 9 individuellen Ergebnissen für RR sind in Abb. 3-4 grafisch dargestellt.

Die Reduktion der Flussrate von 2.5 auf 1.0 $\mu\text{L}/\text{min}$ führte im Durchschnitt zu einem Anstieg von RR von 70.8 % (13.1 %, $n = 9$) auf 93.4 % (1.3 %, $n = 9$). Der bei der kleinsten Flussrate von 0.8 $\mu\text{L}/\text{min}$ erhaltene mittlere RR-Wert lag bei 93.1 % (2.9 %, $n = 9$) und unterschied sich nicht signifikant ($p = 0.765$, Student's t-Test) von RR bei 1.0 $\mu\text{L}/\text{min}$.

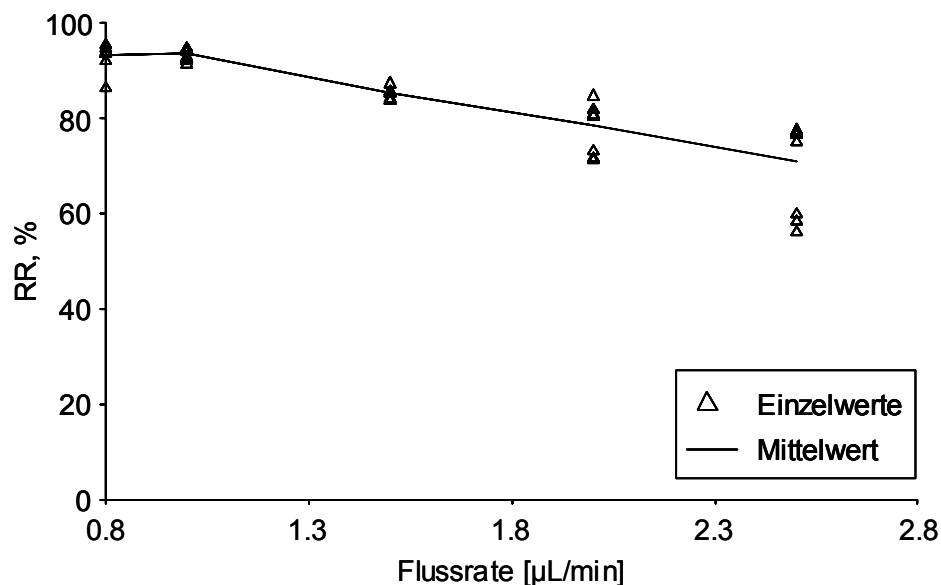


Abb. 3-4: Einfluss der Flussrate auf RR.

Beide Flussraten benötigen jedoch für ausreichend hohe Dialysatvolumina ($\sim 30 \mu\text{L}$) Sammelintervalle von bis zu 38 min. Bei der Anwendung dieser Flussraten in der klinischen Praxis müsste zugunsten eines hohen RR-Werts auf die in kürzeren Zeitabständen gewünschten Konzentrationsbestimmungen von Linezolid im Interstitium verzichtet werden. Um diesem Informationsverlust vorzubeugen, wurde für die Umsetzung der Studie in der Klinik eine Flussrate von 1.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ festgelegt. Sie gewährleistet

ausreichend hohe RR-Werte bei deutlich kürzeren Sammelintervallen von 20 min.

3.3.2 Einfluss der Konzentration auf die relative Wiederfindung

Mit dieser Untersuchung sollte gezeigt werden, dass RR von der eingesetzten Linezolidkonzentration unabhängig war und die Diffusion an der Sondenmembran in beide Richtungen im gleichen Ausmaß erfolgte (s. Kap. 2.1.5.3). Bei der Anwendung der Retrodialyse-Methode über einen Konzentrationsbereich von 1 bis 50 µg/mL lagen die RR-Werte zwischen 56.5 und 86.3 % bei mittleren RR-Werten von 77.2 % (8.2 %, n = 45). Die Ergebnisse des *Recovery*-Experiments waren ähnlich. Es traten RR-Werte von 63.1 bis 87.3 % auf mit einem durchschnittlichen RR-Wert von 77.0 % (7.4 %, n = 45). Zwischen beiden Mittelwerten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0.884, Student's t-Test) festgestellt werden. Daraus lässt sich ableiten, dass die Diffusion an der Sondenmembran in beide Richtungen in gleichem Ausmaß erfolgt. Die Kalibrierung der Mikrodialysesonden kann so mit Hilfe der Retrodialyse-Methode erfolgen. Die Ergebnisse lassen außerdem den Schluss zu, dass Linezolid nicht an das Sondenmaterial adsorbierte.

Die RR-Werte beider Experimente wurden zusammengefasst und einer gewichteten linearen Regression (Gewichtungsfaktor: $C^{1/2}$) unterzogen. Die Regressionsfunktion ist in Abb. 3-5 dargestellt. Das 95 %-Konfidenzintervall der Steigung schloss den Wert Null ein. Daraus wurde abgeleitet, dass die Gerade parallel zur x-Achse verlief. Das bedeutet, dass RR bei jeder eingesetzten Konzentration gleich groß und damit konzentrationsunabhängig war.

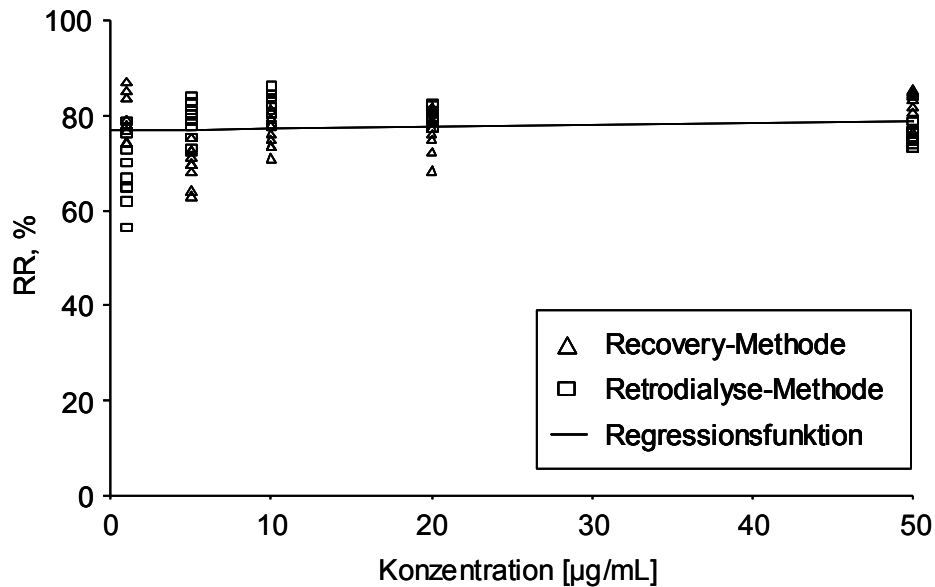


Abb. 3-5: Einfluss der Konzentration auf RR (Regressionsfunktion: $y = 0.043 \cdot x + 76.9$ ($R^2 = 0.028$), Gewichtung: $C^{1/2}$).

3.3.3 Sondenkalibrierung im Steady State

Ziel der in Kap. 2.1.5.4 beschriebenen Untersuchung war, unter Verwendung der Retrodialyse-Methode die kleinstmögliche Perfusatkonzentration zu ermitteln, mit der während der Klinischen Studie Mikrodialysesonden im Steady State kalibriert werden konnten. Ringer-Lösung mit 50 bis 200 µg/mL Linezolid wurde durch Mikrodialysesonden perfundiert, die in einer linezolidhaltigen Ringer-Lösung mit 10 µg/mL platziert waren. Bei zunehmender Perfusatkonzentration von 50 auf 150 µg/mL stieg der mittlere RR-Wert von 39.3 % (28.5 %, n = 9) auf 71.8 % (8.0 %, n = 9). Wurden die Sonden mit höherer Konzentration (200 µg/mL) perfundiert, betrug RR durchschnittlich 75.9 % (6.1 %, n = 9). Bei dem Vergleich dieses RR-Werts zu RR bei 150 µg/mL wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (p = 0.113, Student's t-Test).

Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde festgelegt, dass die Sondenkalibrierung im Steady State mit einer Perfusatkonzentration von mindestens 150 µg/mL erfolgen sollte. Eine weitere Konzentrationserhöhung auf 200 µg/mL ergab keine weitere signifikante Zunahme von RR. Außerdem stimmte der bei 150 µg/mL erhaltene RR-Wert gut mit den Ergebnissen der übrigen *In-vitro*-Untersuchungen der gleichen Flussrate überein. Daraus wurde abgeleitet, dass die Diffusion der Linezolidmoleküle aus der Sonde nicht durch bereits im umgebenden Medium vorhandenes Linezolid beeinträchtigt wurde.

3.4 KLINISCH-PHARMAZEUTISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOKINETIK VON LINEZOLID

3.4.1 Studienpopulationen

Grundlage der im Folgenden beschriebenen Ergebnisse der klinisch-pharmazeutischen Untersuchung (s. Kap. 2.2) waren die Daten von 10 gesunden Probanden und 12 Intensivpatienten. Die wichtigsten demografischen Daten der Probanden gibt Tab. 3-8 wieder. Die entsprechenden Patientencharakteristika sind in Tab. 3-9 zusammengefasst.

Die demografischen Daten der Probanden (5 Männer, 5 Frauen) zeigten überwiegend sehr geringe Variabilität und bildeten damit ein homogenes Studienkollektiv. Die Probanden waren zwischen 41 und 76 Jahre alt. Ein BMI von durchschnittlich $\sim 23 \text{ kg/m}^2$ bedeutet, dass normalgewichtige Probanden in die Studie eingeschlossen wurden.

Bei den Patienten (9 Männer, 3 Frauen) lag die Variabilität der demografischen Charakteristika höher. Im Vergleich zu den Probanden trat bei den Patienten bei ähnlicher Körpergröße ein höheres KG und in der Folge ein erhöhter BMI auf. Das Alter der Patienten betrug im Median 62 Jahre (51 – 76 Jahre) und lag 8 Jahre über dem medianen Alter der Probanden.

Tab. 3-8: Demografische Daten der Probanden.

Proband Nr.	Geschlecht ^{#1}	Alter ^{#2} [Jahre]	Körpergröße [cm]	Körpergewicht [kg]	BMI ^{#3} [kg/m ²]
1	m	46	178	73.0	23.0
2	w	57	172	62.5	21.1
3	w	60	164	60.0	22.3
4	w	54	160	64.0	25.0
5	m	45	173	64.8	21.7
6	m	47	172	68.0	23.0
7	w	76	157	51.0	21.0
8	m	64	178	80.0	25.2
9	m	41	170	74.5	25.8
10	w	54	162	64.4	24.5
\bar{x}		54	169	66.2	23.3
\tilde{x}		54	171	64.6	23.0
CV, %		19.3	4.4	12.4	7.6

^{#1} m = männlich, w = weiblich

^{#2} Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie

^{#3} Body-Mass-Index

Tab. 3-9: Demografische Daten der Patienten.

Patient Nr.	Geschlecht ^{#1}	Alter ^{#2} [Jahre]	Körpergröße [cm]	Körpergewicht [kg]	BMI ^{#3} [kg/m ²]
11	w	67	160	55	21.5
12	w	76	152	60	26.0
13	w	57	149	60	27.0
14	m	60	168	67	23.7
15	m	70	170	89	30.8
16	m	74	160	70	27.3
17	m	55	180	100	30.9
18	m	58	176	80	25.8
19	m	51	192	82	22.2
20	m	64	171	96	32.8
21	m	62	168	133	47.1
22	m	62	165	100	36.7
\bar{x}		63	168	82.7	29.3
\tilde{x}		62	168	81	27.2
CV, %		12.1	11.9	27.2	24.4

^{#1} m = männlich, w = weiblich

^{#2} Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie

^{#3} Body-Mass-Index

Alle Probanden nahmen an beiden Studientagen in vollem Umfang teil und gaben vollständig ausgefüllte Einnahmeprotokolle ab, nach denen alle Tabletten wie vorgesehen appliziert wurden. Bei drei Probanden traten unerwünschte Ereignisse (*adverse event*, AE) auf, die alle möglicherweise durch die Studienmedikation ausgelöst wurden. Es wurden je einmalig Übelkeit, Diarrhoe, wässriger Stuhl und Blähungen in leichten Formen beobachtet. Alle Ereignisse klangen ohne zusätzliche Therapie wieder ab. Mit Ausnahme der Diarrhoe (4 Tage) dauerten die Beeinträchtigungen nur wenige Stunden an. Die Einnahme von Linezolid wurde nicht unterbrochen. Es wurde kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (*serious adverse event*, SAE) festgestellt. Alle Probanden erhielten die erste Linezolidosis als *iv*-Kurzinfusion über 30 min, alle weiteren Gaben erfolgten alle 12 Stunden peroral als Tablette.

Die Aufnahmediagnosen der Intensivpatienten waren sehr unterschiedlich und ließen

sich in zwei Gruppen einteilen: in kardiale und extrakardiale Diagnosen. Zu den kardialen Aufnahmediagnosen zählten: Kardiomyopathie (n = 2), koronare Herzkrankheit (n = 2), Angina pectoris, frischer und erneut aufgetretener Myocardinfarkt, ventrikuläre Tachykardie, kardiogener Schock und Aortenstenose. Bei den übrigen zwei Patienten (17 %) wurden bei der Aufnahme in die Intensivstation Makrohämaturie und Pneumonie als Hauptdiagnose angegeben. Alle Patienten wiesen darüber hinaus weitere Erkrankungen, sog. Nebendiagnosen, auf. Dazu gehörten u.a. die chronisch ischämische Herzerkrankung, Diabetes mellitus und Hypertonie. Die individuellen Laborparameter der Intensivpatienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie sind in Tab. 3-10 zusammengefasst. Auffallend war die hohe Variabilität bei allen Parametern. Die Werte für den APACHE II-Score lagen zwischen 13 und 41 Punkten. Die Unterschiede zwischen Mittelwert und Median einiger Parameter, wie z.B. ASAT und ALAT, wurden durch wenige individuelle Extremwerte (Patienten 13 und 16) verursacht. Insgesamt zeigten die Patienten eine mäßig bis stark beeinträchtigte Nierenfunktion und erhöhte Enzymparameter. Das Blutbild ergab bei der Mehrzahl der Patienten eine Leukozytose, Thrombozytenzahl variierte stark.

11 Patienten (91.7 %) entwickelten einen septischen Schock. Ein Patient (8.3 %) litt unter einer schweren Sepsis. Der behandelnde Arzt stellte die Indikation für eine Therapie mit Linezolid. Von den 12 Intensivpatienten wurden 10 Patienten (83.3 %) an beiden Studientagen untersucht. Bei einem dieser Patienten musste die Probenentnahme am 2. Studientag 2 Stunden nach Infusionsbeginn abgebrochen werden, so dass von neun Patienten (75 %) vollständige Datensätze ausgewertet wurden. Insgesamt traten bei zwei Patienten (16.7 %) zwei AE und zwei SAE auf. In beiden Fällen verstarben die Patienten. Alle SAE wurden der zuständigen Ethikkommission gemeldet. Die Ereignisse standen nicht in kausalem Zusammenhang mit der Linezolidtherapie.

Das Arzneimittel wurde allen Patienten zweimal täglich in einer Dosis von 600 mg als Kurzinfusion über 30 min gegeben. Abweichend dazu erhielt ein Patient die Applikation am Studientag 2 als Infusion über 1.25 h. Bei einem zweiten Patienten lagen zwischen den drei erhaltenen Dosierungen Intervalle von 21 bzw. 24 Stunden.

Tab. 3-10: Individuelle Laborparameter der Patienten.

Patient Nr.	APCH ^{#1}	SCr ^{#2} [mg/dL]	CLCr ^{#3} [mL/min]	ASAT ^{#4} [U/L]	ALAT ^{#5} [U/L]	GGT ^{#6} [U/L]	LDH ^{#7} [U/L]	THRO ^{#8} [1/nL]	LEUC ^{#9} [1/nL]
11	34	1.7	27.8	29	10	15	866	85	23.1
12	n.b.	1.3	34.8	20	28	32	326	524	13.9
13	41	2.7	21.7	78	109	30	1370	164	21.7
14	36	1.6	46.5	45	13	63	718	317	12.2
15	14	1.3	67.0	49	21	29	301	119	8.3
16	18	1.2	53.5	412	196	58	1220	74	14
17	13	0.6	196.8	34	31	210	308	123	11.9
18	14	1.0	91.1	56	37	52	505	124	5.9
19	30	1.9	53.3	48	21	6	353	94	11.1
20	22	1.3	77.9	46	35	81	150	150	14.6
21	20	2.4	60.0	10	7	14	203	238	14
22	32	1.4	77.4	56	46	72	483	95	11.9
\bar{x}		1.53	67.3	73.6	46.2	55.2	567	176	13.6
\tilde{x}	22	1.35	56.8	47	29.5	42	418	124	13.1
CV, %		38.0	68.1	147	118	98.7	70.2	74.1	35.8

^{#1} APACHE II-Score (114)^{#2} Kreatininkonzentration im Serum (Referenzwert (Obergrenze): 1.24 mg/dL)^{#3} Kreatininclearance, abgeschätzt mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel (115)^{#4} Aspartataminotransferase (Referenzwert (Obergrenze): 22 U/L)^{#5} Alaninaminotransferase (Referenzwert (Obergrenze): 17 U/L)^{#6} γ -Glutamyltransferase (Referenzwert (Obergrenze): 28 U/L (m), 18 U/L (w))^{#7} Lactatdehydrogenase (Referenzwert (Obergrenze): 195 U/L)^{#8} Thrombozyten (Referenzwert: 150 – 400 1/nL)^{#9} Leukozyten (Referenzwert: 4.8 – 10 1/nL)

n.b. = nicht bestimmt

3.4.2 Proteinbindung von Linezolid *in vivo*

Zur Bestimmung der Proteinbindung von Linezolid, genauer der ungebundenen Fraktion, wurden je Studienteilnehmer und Studientag zwei Plasmaproben ultrafiltriert (s. Kap.2.2.1.2). In Tab. 3-11 sind die Ergebnisse nach Studientag und Probenentnahme-

zeitpunkt gegliedert dargestellt. In der Gruppe der Probanden unterschieden sich die mittleren f_u -Werte von Studientag 1 und 2 signifikant ($p = 0.047$, Student's gepaarter t-Test). Auch wurde hier zwischen den mittleren f_u -Werten der frühen und späten Zeitpunkte an Studientag 1 ein signifikanter Unterschied festgestellt ($p = 0.013$, Wilcoxon-Test).

Tab. 3-11: Ungebundene Fraktion (f_u) von Linezolid in Plasma bei Probanden und Patienten (angegeben als \bar{x} (CV, %)).

Studienkollektiv	Studien tag	ungebundene Fraktion f_u , %		
		frühe Zeitpunkte	späte Zeitpunkte	alle Zeitpunkte
Probanden	1	93.3 (3.60) (n = 10)	89.4 (4.20) (n = 10)	91.3 (4.36) (n = 20)
	2	87.0 (6.04) (n = 10)	88.2 (6.57) (n = 10)	87.6 (6.19) (n = 20)
Patienten	1	85.5 (9.97) (n = 12)	87.2 (9.39) (n = 12)	86.4 (9.52) (n = 24)
	2	86.0 (7.89) (n = 10)	86.9 (6.25) (n = 9)	86.4 (6.97) (n = 19)

Da in allen Fällen die in Kap. 2.2.1.2 vorgestellte „6 %-Regel“ erfüllt war, wurde für jeden Studientag der arithmetische Mittelwert berechnet und für die weiteren Betrachtungen verwendet. Die Ergebnisse der Probanden zeigten insgesamt einen durchschnittlichen f_u -Wert von 89.5 % (4.83 %, n = 20) mit Werten zwischen 79.5 % und 95.8 %. Bei den Patienten lag f_u im Mittel bei 86.6 % (7.93 %, n = 22), der kleinste Wert bei 73.0 % und der größte bei 95.9 %.

3.4.3 In-vivo-Mikrodialyse

Alle *in vivo* eingesetzten Mikrodialysesonden wurden nach der Retrodialyse-Methode (s. Kap.2.1.5.1) kalibriert. Dies erfolgte für Probanden und Patienten gleichermaßen am Studientag 1 vor der Applikation der ersten Linezolidosis und am Studientag 2 nach Abschluss der Probensammlung frühestens 8 Stunden nach Gabe einer Linezolidosis im Steady State.

3.4.3.1 Relative Wiederfindung bei Probanden

Je Studientag und Individuum wurden Kalibrierproben von zwei Sonden (subkutan, s.c., und intramuskulär, i.m.) ausgewertet (s. Kap. 2.2.1.1, S. 36). Danach sollten von 10 Probanden 40 Werte für RR vorliegen. Von drei Sonden wurden keine Kalibrierproben

erhalten. In einem Fall wurde RR mit 2.1 % errechnet. Dieser für Linezolid ungewöhnlich kleine Wert wurde während dieser Studie nicht durch andere RR-Werte bestätigt und daraufhin wie auch die anderen fehlenden RR-Werte durch den Mittelwert der Ergebnisse der Sonden desselben Insertionsortes und Studientags ersetzt. Die Ergebnisse der verbleibenden 36 Sonden sind in Tab. 3-12 zusammenfassend dargestellt.

Tab. 3-12: *Mittlere individuelle relative recovery der Probanden (angegeben als \bar{x} (CV, %)).*

Studientag	Matrix	n	C _{Perfusatlösung} [µg/mL]	RR, %
1	s.c.	10	86.5 (4.84)	26.4 (30.1)
	i.m.	10	84.7 (12.8)	54.5 (17.5)
2	s.c.	9	123 (11.0)	36.9 (23.2)
	i.m.	7	124 (12.4)	55.0 (3.48)

Aus Tab. 3-12 wird ersichtlich, dass RR je nach Insertionsort der Sonde unterschiedlich hoch war. Dabei war an jedem Studientag der RR-Wert der i.m.-Sonden signifikant größer als der der s.c.-Sonden ($p < 0.001$, Student's t-Test).

Beim Vergleich der RR-Werte der Sonden eines Insertionsortes zwischen Studientag 1 und Studientag 2 ergab sich für i.m.-Sonden kein Unterschied ($p = 0.905$, Student's t-Test). Für s.c.-Sonden wurde mit $p = 0.013$ (Student's t-Test) ein signifikanter Unterschied festgestellt. Es zeigte sich am Studientag 1 ein kleinerer RR-Wert als am Studientag 2.

3.4.3.2 Relative Wiederfindung bei Patienten

Von allen in die Studie eingeschlossenen 12 Patienten wurden insgesamt 40 von 44 möglichen RR-Werten bestimmt (s. Kap. 2.2.1.1, S. 36). 4 Sonden wurden wegen des vorzeitigen Abbruchs der Probenentnahme nicht kalibriert. Für diese Sonden wurde der Mittelwert von RR der Sonden desselben Insertionsortes und Studientags verwendet. Die Ergebnisse fasst Tab. 3-13 zusammen.

Tab. 3-13: Mittlere individuelle relative recovery der Patienten (angegeben als \bar{x} (CV, %)).

Studientag	Matrix	n	C _{Perfusatlösung} [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	RR, %
1	s.c.	12	83.4 (24.5)	46.5 (45.5)
	i.m.	12	86.3 (23.6)	57.0 (24.5)
2	s.c.	8	142 (39.7)	53.1 (31.0)
	i.m.	8	161 (63.9)	59.1 (17.0)

Zwischen den RR-Werten beider Studientage konnte hinsichtlich des Insertionsortes kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0.098$, Welch-Test). Auch die Vergleiche der mittleren RR-Werte an Studientag 1 und Studientag 2 eines Insertionsortes ergaben keine signifikante Differenz ($p = 0.467$ (s.c.), $p = 0.718$ (i.m.), Student's t-Test).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse beider Studienpopulationen fällt auf, dass bei den RR-Werten der Patienten in jeder Subgruppe leicht bis mäßig höhere Variationskoeffizienten auftraten. Außerdem lag der mittlere RR-Wert der s.c.-Sonden hier signifikant höher ($p < 0.001$, Welch-Test). Die RR-Werte der i.m.-Sonden unterschieden sich nicht ($p = 0.374$, Student's t-Test).

Die im Vergleich zu den Perfusatlösungen der Probanden deutlich höheren Variationskoeffizienten sind auf die Ergebnisse einzelner Perfusate mit überproportional nach oben abweichenden Konzentrationen zurückzuführen. Als Beispiel seien die Werte an Studientag 2 betrachtet. Ohne die Ergebnisse der Extremwert-Konzentrationen ergaben sich für die s.c.-Sonden eine mittlere Konzentration von $122 \mu\text{g}/\text{mL}$ mit einem CV von 7.6% ($n = 7$) und für die i.m.-Sonden $125 \mu\text{g}/\text{mL}$ (4.3% , $n = 7$). Die auf der Basis der Extremwert-Konzentrationen an beiden Studientagen berechneten RR-Werte stimmten mit denen der übrigen Population überein. Deshalb wurden die hohen Linezolidkonzentrationen der Perfusatlösungen akzeptiert.

3.4.4 Pharmakokinetik von Linezolid bei gesunden Probanden

3.4.4.1 Grafische und statistische Analyse des Datensatzes

Zur explorativen grafischen Datenanalyse nach Kap. 2.2.2.1 wurden die ungebundenen Linezolidkonzentrationen in Plasma, s.c.- und i.m.-ISF verwendet.

Zunächst wurden für jeden Studientag die geometrischen Mittelwerte der beobachteten Konzentrationen jeder Matrix semilogarithmisch gegen die Zeit aufgetragen. Es wurden nur Mittelwerte einbezogen, die je Zeitpunkt mindestens sieben Einzelwerte

repräsentierten. Dabei zeigte sich, dass am Studientag 1 (s. Abb. 3-6, A) die mittleren Konzentrationen in s.c.-ISF deutlich höher lagen als in i.m.-ISF und in UF. Am Studientag 2 (s. Abb. 3-6, B) unterschieden sich die mittleren Konzentrationen in den einzelnen Matrices nur sehr wenig.

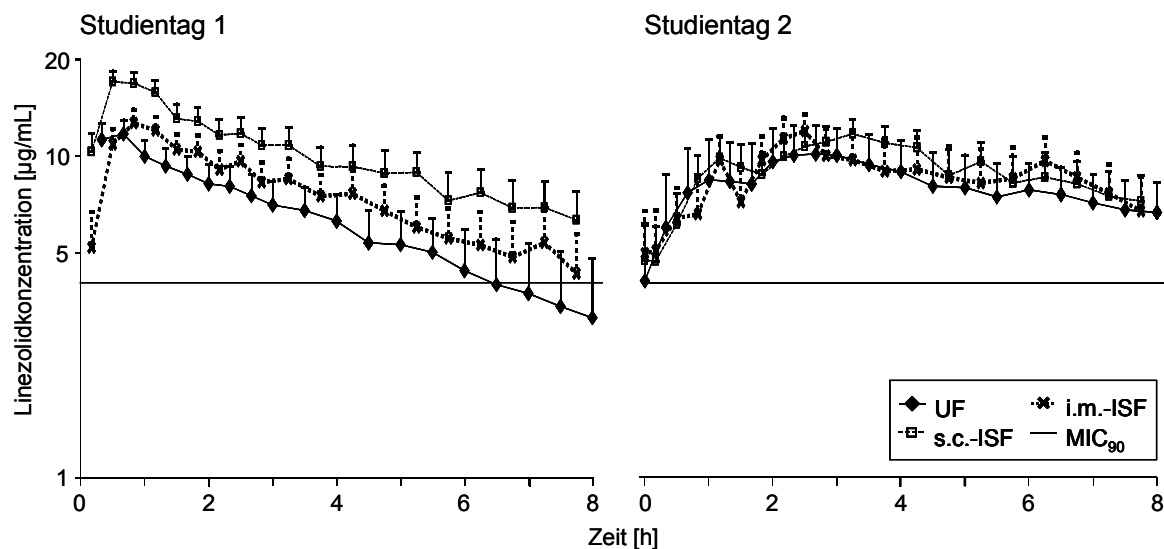


Abb. 3-6: Mittlere Konzentrations-Zeit-Profile ($\bar{x}_{geo} + s_{geo}$) von ungebundenem Linezolid bei gesunden Probanden nach iv-Einmaldosis (Studientag 1) und nach po-Mehrfachdosierung (Studientag 2). Die x-Achse repräsentiert die seit der jeweiligen Applikation von Linezolid vergangene Zeit, d.h. $t = 0$ h bedeutet „Start der Infusion“ (Studientag 1) bzw. „Einnahme der Tablette“ (Studientag 2).

Aus der terminalen Steigung der Konzentrations-Zeit-Kurve in semilogarithmischer Darstellung kann auf die Eliminationsgeschwindigkeit geschlossen werden. Je steiler eine Kurve in dieser Phase verläuft, desto schneller erfolgt die Elimination. In Abb. 3-6 sind in UF an Studientag 1 zwei verschiedene Steigungen erkennbar. Nach einem raschen Konzentrationsabfall innerhalb der ersten Stunde folgt ein flacherer Kurvenabschnitt. Alle drei Matrices zeigen im terminalen Abschnitt eine ähnlich schnelle Konzentrationsabnahme. Nach peroraler Linezolidapplikation verlief die Arzneistoffabsorption bei den Probanden unterschiedlich. Bei einigen Probanden nahmen die Konzentrationen in UF innerhalb der ersten Stunde sehr rasch zu. Andere Probanden erreichten erst später die maximale Konzentration. Deshalb stieg die Konzentration in UF an Studientag 2 in zwei Phasen an und erreichte nach etwa 2,7 h die Maximalkonzentration von ~ 11 $\mu\text{g/mL}$. Im nachfolgenden Kurvenabschnitt ist ein überwiegend monophasisches Absinken der

Konzentrationen erkennbar. Im Vergleich zur Geradensteigung der terminalen Phase im UF an Studientag 1 nahmen die Konzentrationen am Studientag 2 wesentlich langsamer ab. In s.c.-ISF wurde an beiden Studientagen eine ähnliche Steigung beobachtet während die i.m.-ISF-Konzentrationen am Studientag 2 langsamer abnahmen als am Studientag 1.

Aus dem zeitlichen Verlauf der Linezolidkonzentrationen in UF lässt sich ableiten, dass nach der *iv*-Infusion vermutlich ein Zwei-Kompartiment-Modell den Daten angepasst werden kann. Nach peroraler Mehrfachdosierung gibt es weniger deutlich ausgeprägte Änderungen der Steigung. Für die Beschreibung der PK wäre danach ein Ein-Kompartiment-Modell ausreichend.

Nahezu alle mittleren ungebundenen Konzentrationen, einschließlich der Minimalkonzentrationen vor der letzten Dosis, lagen über 4 µg/mL. Lediglich ab ~ 6.5 h nach der ersten Dosis wurde dieser Wert im UF unterschritten.

Die Analyse der nach Matrix getrennten Konzentrations-Zeit-Profile jedes Studientags ergab in allen Matrices eine Zunahme der Variabilität von Studientag 1 nach Studientag 2. 2 h nach der letzten peroralen Dosis wurden in UF höhere Konzentrationen gefunden als nach *iv*-Einmaldosis. In s.c.-ISF lagen die Konzentrationen im Steady State unmittelbar nach der letzten Linezolidapplikation zunächst unter denen nach Einmaldosis. Erst 2.7 h später zeigten sie vergleichbare Werte. Die Konzentrationen in i.m.-ISF stiegen 2.3 h nach der letzten peroralen Dosis über die Konzentrationen nach der ersten Gabe.

In Abb. 3-7 sind exemplarisch für UF die beobachteten Konzentrationen aller 10 Probanden gegen die Zeit aufgetragen. Auffallend ist das abweichende Absorptionsverhalten eines Probanden nach der letzten peroralen Gabe an Studientag 2. Erst nach 5.5 Stunden nahm die Konzentration in UF allmählich zu und erreichte zum Ende des Beobachtungszeitraums (8 Stunden nach Applikation) etwa 6 µg/mL. Im Vergleich dazu gab es Probanden, deren UF-konzentrationen unmittelbar nach der Tabletteneinnahme ohne Verzögerung auf deutlich höhere Werte anstiegen (z.B. 28 µg/mL nach 0.33 h).

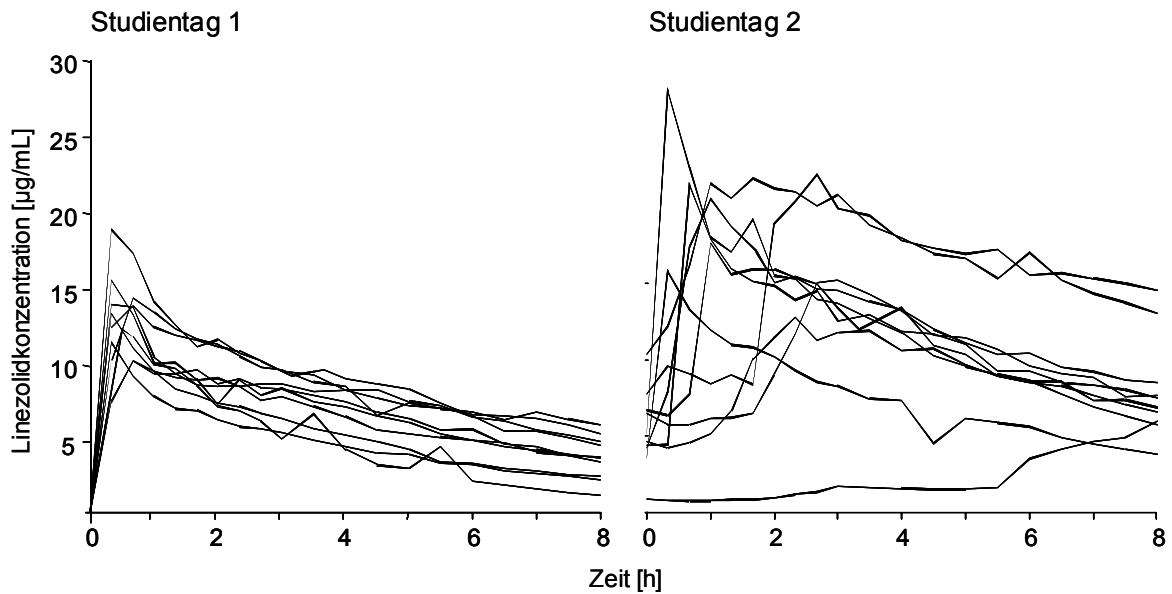


Abb. 3-7: Individuelle Konzentrations-Zeit-Profile von ungebundenem Linezolid in Plasma von gesunden Probanden nach iv-Einmaldosis (Studientag 1) und nach po-Mehrfachdosierung (Studientag 2). Die x-Achse repräsentiert die seit der jeweiligen Applikation von Linezolid vergangene Zeit, d.h. $t = 0$ h bedeutet „Start der Infusion“ (Studientag 1) bzw. „Einnahme der Tablette“ (Studientag 2).

3.4.4.2 Nichtkompartimentelle pharmakokinetische Auswertung

Linezolid penetrierte bei gesunden Probanden sehr gut in die untersuchten Interstitialräume. In Tab. 3-14 sind die individuellen Gewebepenetrationsfaktoren im Steady State wiedergegeben. Die Gewebepenetrationsfaktoren lagen in s.c.-ISF zwischen 72.9 und 115 %, in i.m.-ISF wurden Werte zwischen 54.0 und 110 % erreicht. Lediglich bei einem Probanden wurden während der Messungen am Studientag 2 in i.m.-ISF relativ niedrige Konzentrationen beobachtet.

Tab. 3-14: Individuelle Penetration in das Interstitium von ungebundenem Linezolid bei gesunden Probanden nach iv + po-Mehrfachdosierung (Studentag 2).

Proband-Nr.	Penetration in das Interstitium, %	
	s.c.	i.m.
1	109	54.0
2	85.4	90.8
3	80.0	99.7
4	72.9	105
5	n.b.	n.b.
6	103	106
7	84.5	107
8	115	101
9	86.5	110
10	98.4	102
\bar{x}	92.7	97.2
CV, %	15.2	17.6

n.b.: nicht bestimmt

3.4.4.3 Kompartimentelle pharmakokinetische Auswertung in Ultrafiltrat

Nach iv-Einmaldosis

Die Entwicklung eines Kompartiment-Modells erforderte neben der Entscheidung über die Anzahl der Kompartimente auch die Einführung eines für alle Probanden einheitlichen Gewichtungsfaktors für C. Anhand eines repräsentativen Probanden seien diese Schritte veranschaulicht.

Zur Festlegung des Gewichtungsfaktors wurden für ein offenes Zwei-Kompartiment-Modell die Faktoren 1, $1/C_i$ (C_i : beobachtete Konzentration zum i-ten Zeitpunkt) und $1/\hat{C}_i^2$ (\hat{C}_i : modellabhängig berechnete Konzentration zum i-ten Zeitpunkt) und für ein offenes Ein-Kompartiment-Modell der Faktor $1/\hat{C}_i^2$ untersucht und die Ergebnisse eines repräsentativen Probanden in Tab. 3-15 zusammengefasst. Danach ging aus den Werten der Summe der gewichteten Abweichungsquadrate und des Akaike-Informationskriteriums (s. Kap. 2.2.2.3, Beurteilung der Modellanpassung) die in diesem Fall eindeutige Überlegenheit des Zwei-Kompartiment-Modells mit der Verwendung des Gewichtungsfaktors $1/\hat{C}_i^2$ hervor. Die Gewichtung $1/\hat{C}_i^2$ wurde in allen nachfolgend

beschriebenen PK-Modellen beibehalten.

Tab. 3-15: Vergleich der Güte der Modellanpassung und der Variabilität der abgeschätzten Modellparameter mit Hilfe verschiedener Qualitätskriterien am Beispiel eines repräsentativen Probanden.

Anzahl der Kompartimente	Gewichtung	WSS ^{#1}	AIC ^{#2}	CV ^{#3} , %
2	1	0.217	-21.1	< 4.77
2	1/C _i	0.170	-25.7	< 6.20
2	1/ \hat{C}_i^2	8.12·10 ⁻³	-83.4	< 8.62
1	1/ \hat{C}_i^2	0.641	-4.45	< 8.19

^{#1} Summe der gewichteten Abweichungsquadrate

^{#2} Akaike-Informationskriterium

^{#3} Variabilität der abgeschätzten Modellparameter

In der semilogarithmischen Darstellung der individuellen UF-Konzentrations-Zeit-Profile nach *iv*-Infusion waren je ein oder zwei Geradensteigungen erkennbar. Für jeden Probanden wurden ein offenes Ein- und ein offenes Zwei-Kompartiment-Modell mit einer Arzneistoffzufuhr (Invasion) nach einer Kinetik 0. Ordnung und einer Eliminationskinetik 1 Ordnung analysiert. Das individuell am besten angepasste Modell wurde ausgewählt. Im Ein-Kompartiment-Modell wurden als Primärparameter das Verteilungsvolumen (V1) und die Clearance (CL), im Zwei-Kompartiment-Modell zusätzlich das Verteilungsvolumen des peripheren Kompartiments (V2) und die interkompartimentelle Clearance (CLD2) abgeschätzt. Bei acht von zehn Probanden (80 %) lieferte das Zwei-Kompartiment-Modell die besseren Kurvenanpassungen. Für die übrigen 2 Probanden war das Ein-Kompartiment-Modell zur Beschreibung der Daten ausreichend. In Abb. 3-8 sind die beobachteten ungebundenen Linezolidkonzentrationen und der mit dem Zwei-Kompartiment-Modell abgeschätzte Konzentrations-Zeit-Verlauf eines repräsentativen Probanden gegen die Zeit dargestellt.

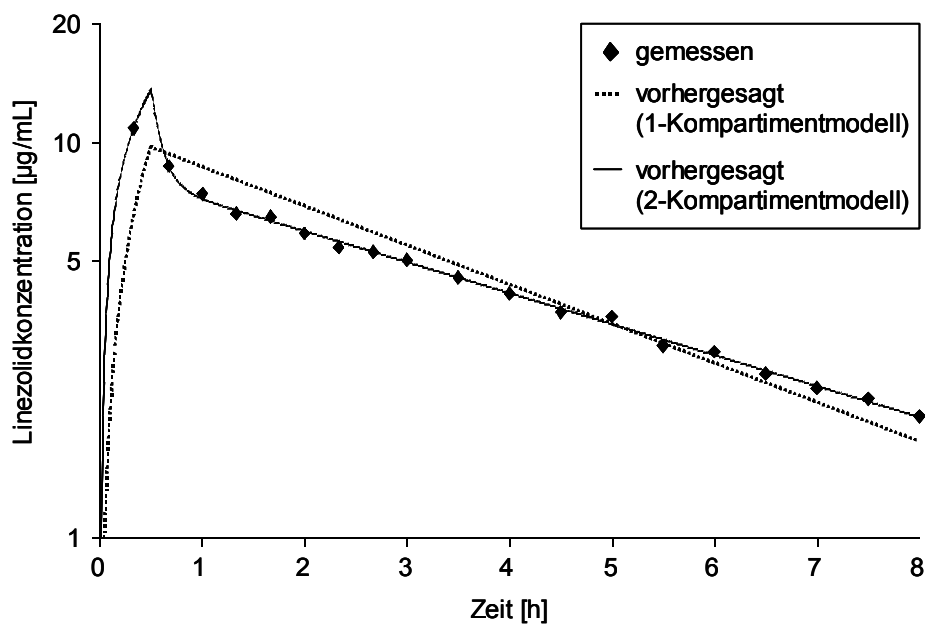


Abb. 3-8: Mit Hilfe von Kompartiment-Modellen abgeschätzter Konzentrations-Zeit-Verlauf von ungebundenem Linezolid in Plasma eines repräsentativen Probanden nach Gabe einer iv-Kurzinfusion.

Die Überlegenheit eines Modells war individuell unterschiedlich ausgeprägt. Beispielsweise war das Zwei-Kompartiment-Modell im statistischen Vergleich überlegen und ergab besser zufällig verteilte gewichtete Residuen, schätzte aber die primären Modellparameter mit deutlich höherer Variabilität ab (CV im Ein-Kompartiment-Modell $< 3.17\%$ vs. CV im Zwei-Kompartiment-Modell $< 98.1\%$). Wegen der deutlich kleineren AIC-Werte wurde trotz der höheren Variabilität das Zwei-Kompartiment-Modell ausgewählt. Bei einem anderen Probanden war die WSS mit jedem der beiden Modelle nahezu gleich ($6.62 \cdot 10^{-2}$ vs. $6.61 \cdot 10^{-2}$). Auch die Verteilung der gewichteten Residuen unterschied sich nicht. Das bedeutet, dass in beiden Fällen mit Hilfe des jeweiligen Modells sehr ähnliche Konzentrations-Zeit-Kurven berechnet wurden. Aufgrund der geringeren Anzahl von primären Modellparametern wurde für das Ein-Kompartiment-Modell das kleinere AIC berechnet. Das Zwei-Kompartiment-Modell wurde daraufhin abgelehnt. Die Anwendung eines 3-Kompartiment-Modells ergab bei keinem Probanden eine signifikant verbesserte Modellanpassung. Die mit Hilfe der individuellen Modelle berechneten primären und sekundären Modellparameter sind in Tab. 3-16 zusammengefasst.

Tab. 3-16: Mittlere individuelle pharmakokinetische Parameter von ungebundenem Linezolid in Plasma von Probanden nach iv-Einmaldosis (angegeben als \bar{x}_{geo} (CV_{geo} , %), außer $t_{1/2}$ angegeben als \tilde{x} (Minimum – Maximum); $n = 10$, außer CLD2: $n = 8$).

Vss^{#1} [L]	CL^{#1} [L/h]	CLD2 [L/h]	AUC [mg·h/mL]	t_{1/2}^{#2} [h]
51.5 (16.9)	7.52 (44.9)	54.0 (121)	79.8 (44.9)	4.68 (2.27 – 11.06)

^{#1} $V_{ss} = (V_1 + V_2)$

^{#2} Ein-Kompartiment-Modell: k_{10} -Halbwertszeit, Zwei-Kompartiment-Modell: β -Halbwertszeit

Die Variabilität der abgeschätzten individuellen Modellparameter lag meist zwischen 0.72 % und 55 % CV. Bei zwei von insgesamt 36 Primärparametern (5.5 %) betrug der CV 98.1 bzw. 116 %. Gleichzeitig fanden sich in beiden individuellen Modellen drei von vier (75 %) beobachteten signifikanten Korrelationen zwischen Modellparametern. Die hohen Variabilitäten waren mit den Parametern V2 und CLD2 assoziiert. In beiden Fällen gab es keinen Datenpunkt, der für die Abschätzung der Verteilungsphase im Zwei-Kompartiment-Modell herangezogen werden konnte, weil die erste nach der Infusion ($t = 0.67$ h) gemessene Konzentration der terminalen Phase zugerechnet wurde. Jedoch wurden die Konzentrationen mit Hilfe des Zwei-Kompartiment-Modells deutlich besser abgeschätzt.

In Abb. 3-9 sind die medianen mit einem Zwei-Kompartiment-Modell berechneten und die gemessenen UF-Konzentrationen von acht Probanden gegen die Zeit aufgetragen. Das in der Grafik eingefügte 90 %-Vorhersageintervall schließt die berechneten ungebundenen Konzentrationen zwischen dem 5. und 95. Perzentil ein. Es wird ersichtlich, dass nahezu alle gemessenen Konzentrationen innerhalb des 90 %-Vorhersageintervalls liegen. Daraus kann abgeleitet werden, dass die ausgewählten Modelle die gemessenen Konzentrationen richtig abschätzten.

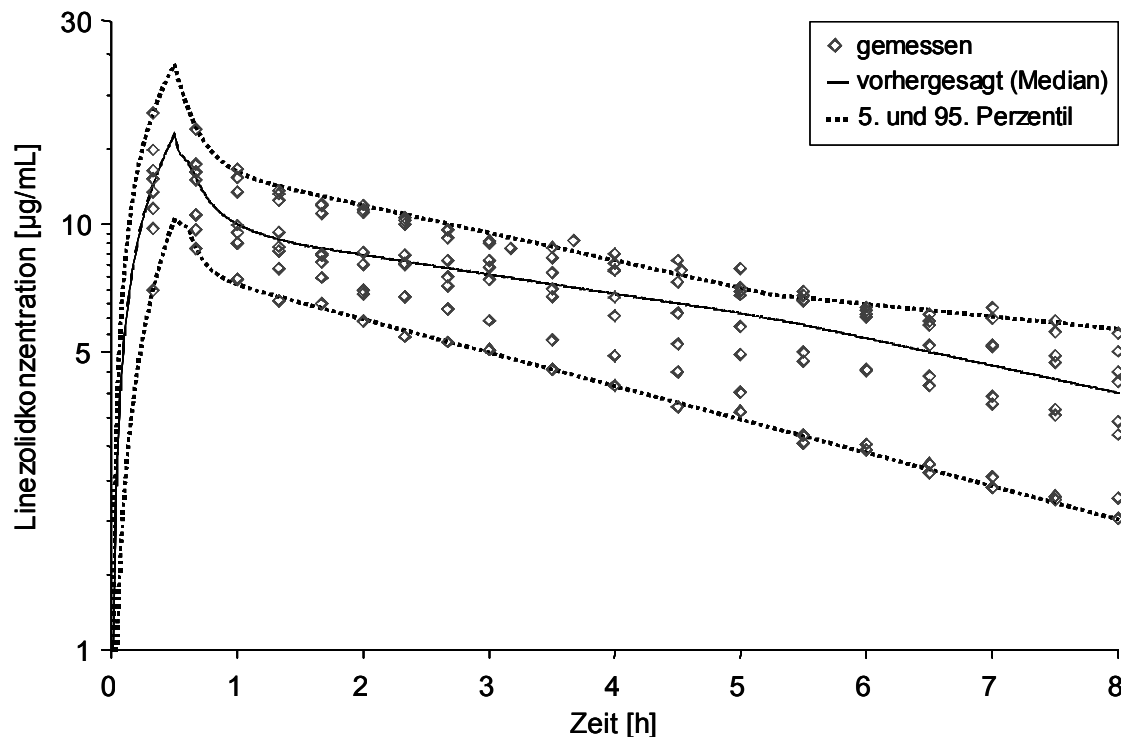


Abb. 3-9: Medianer Konzentrations-Zeit-Verlauf und 90 %-Vorhersageintervall von ungebundenem Linezolid in Plasma von acht Probanden nach *iv*-Einmaldosis nach Anwendung eines Zwei-Kompartiment-Modells.

Nach *po*-Mehrfachdosierung

Die Modellentwicklung nach *po*-Mehrfachdosis basierte auf den beobachteten UF-Konzentrationen nach der letzten oralen Applikation. Für alle Probanden wurden jeweils Modelle mit einem oder zwei Kompartimenten untersucht. Neben den primären Modellparametern der *iv*-Einmaldosismodelle wurde zusätzlich die Absorptionsgeschwindigkeitskonstante k_a abgeschätzt. Es wurde eine Invasionskinetik 1. Ordnung angenommen. Die Einbeziehung einer Lag-Zeit (t_{lag}) in die Modellgleichung führte zu einer klar verbesserten Anpassung des Strukturmodells. Die mit Hilfe der individuellen Modelle berechneten PK-Parameter sind in Tab. 3-17 wiedergeben.

Für einen Probanden wurde wegen des sich sehr unterscheidenden Konzentrations-Zeit-Verlaufs nach oraler Mehrfachdosierung auf die Entwicklung eines Strukturmodells verzichtet. Auf die individuelle Modellanpassung für diesen Probanden wird bei dem kombinierten *iv* + *po*-Modell näher eingegangen.

Tab. 3-17: Mittlere individuelle pharmakokinetische Parameter von ungebundenem Linezolid in Plasma von Probanden nach *po*-Mehrfachdosierung (angegeben als \bar{x}_{geo} (CV_{geo} , %), außer t_{lag} und $t_{1/2}$ angegeben als \tilde{x} (Minimum – Maximum; $n = 9$).

Vss/F ^{#1, #2} [L]	CL/F ^{#2} [L/h]	k_a [1/h]	t_{lag} [h]	AUC/F ^{#2} [mg·h/mL]	$t_{1/2}$ [h]
52.2 (46.5)	5.64 (29.4)	2.35 (132)	0.29 (0 – 1.67)	106 (29.5)	6.43 (4.62 – 13.3)

^{#1} $V_{ss}/F = (V1 + V2)/F$

^{#2} $F = 0.993$

Die PK-Daten für drei von neun Probanden (33 %) wurden auf der Basis des Zwei-Kompartiment-Modells berechnet. Für sechs weitere Probanden (67 %) war das Ein-Kompartiment-Modell zur Beschreibung der Daten ausreichend. Die in Tab. 3-16 aufgeführten PK-Parameter wurden individuell mit Variationskoeffizienten zwischen 0.59 und 39.7 % im Ein-Kompartiment-Modell und bis zu ~ 1 900 % im Zwei-Kompartiment-Modell abgeschätzt. Für die hohen Variabilitäten im Zwei-Kompartiment-Modell sind z.B. zwei Probanden mit einem rapiden Anstieg der Linezolidkonzentration nach der Tabletteneinnahme verantwortlich. Bis zum ersten Messzeitpunkt nach der oralen Dosierung wurde bereits die Maximalkonzentration erreicht. In diesen Fällen ließen die gewonnenen Daten nur eine unpräzise Charakterisierung der Absorptionsphase (k_a) zu. Gleiches gilt bei diesen Probanden für den Parameter t_{lag} . Dessen Präzision blieb in der Auswertung jeweils unberücksichtigt, weil für die Vorhersage des Konzentrations-Zeit-Verlaufs keine t_{lag} erforderlich war. Für einen weiteren Probanden wurden die Parameter $V1/F$, $V2/F$, $CLD2/F$ und k_a jeweils mit hoher Variabilität berechnet. Nur in diesem Fall korrelierte k_a mit der interkompartimentellen Clearance. Mit höher abgeschätztem k_a nahm der Wert für $CLD2/F$ ab. Signifikante Korrelationen zwischen Modellparametern signalisieren eine Überparameterisierung des Modells. Das bedeutet im Allgemeinen, dass das Modell auch mit einer kleineren Anzahl von Kenngrößen hinreichend beschrieben werden könnte. Die Anwendung eines Ein-Kompartiment-Modells verbesserte jedoch trotz des monophasischen Abfalls der gemessenen Konzentrationen nach *po*-Applikation die Kurvenanpassung nicht. Die geringere Anzahl der Kurvensteigungen der gemessenen ungebundenen Konzentrationen nach *po*-Gabe legen eine Überlagerung von Absorption und Verteilungsvorgängen nahe. Die Konkurrenz der beiden Prozesse könnte auch erklären, dass eine präzise Berechnung von k_a nicht möglich war. In Kap. 4.4.1 (Strukturmodelle) wird darauf ausführlicher eingegangen. Etwa

9 Stunden nach der oralen Gabe ging der mit Hilfe des Zwei-Kompartiment-Modells simulierte Kurvenverlauf in einen zweiten, flacheren Abschnitt über. Für die Charakterisierung dieser Phase standen jedoch nur die Messpunkte während der Lag-Zeit zur Verfügung. Aus diesem Grund erfolgte die Abschätzung von V_2/F und CLD_2/F nur unpräzise. Die hohe Variabilität des Parameters V_1 resultiert wahrscheinlich aus der hoch variablen Abschätzung der Parameter k_a , V_2/F und CLD_2/F . Die Modell-Entscheidung wurde aufgrund der zufällig um Null streuenden gewichteten Residuen, der kleineren diagnostischen Parameter AIC und WSS und der statistisch signifikanten Überlegenheit des Zwei-Kompartiment-Modells getroffen.

Bei einem Probanden verlief die Abnahme der gemessenen ungebundenen Konzentrationen nach *iv*-Infusion monophasisch und nach *po*-Applikation biphasisch. Die Ursache für diese Beobachtung könnte in der Geschwindigkeit der Arzneistoffzufuhr und den sehr unterschiedlichen Clearance-Werten liegen. Der direkte Vergleich der Absorptionsgeschwindigkeitskonstante mit der Infusionsrate ist wegen der verschiedenen Invasionskinetiken nicht möglich. Wird jedoch anhand der gemessenen Konzentrationen das Ausmaß der Konzentrationszunahme über ein festgelegtes Zeitintervall betrachtet, so nahm die Konzentration nach oraler Gabe um $19.4 \mu\text{g/mL}$ in 0.4 h zu. Am Ende der Infusion, nach 0.5 h , wurde ein C_{max} von $11.8 \mu\text{g/mL}$ erreicht. Die nach der *po*-Applikation schnellere Konzentrationszunahme verbunden mit einer deutlich langsameren Elimination ($CL_{po}/F = 5.5 \text{ L/h}$ versus $CL_{iv} = 14.3 \text{ L/h}$) führte vermutlich zu der deutlicheren Ausprägung der von Verteilungsvorgängen dominierten α -Phase. Für die *iv*-Applikation bedeutet das, dass sich Arzneistoffinvasion und Verteilungsphase möglicherweise überlagerten und deshalb die α -Phase nicht sichtbar wurde.

Zur Veranschaulichung der Güte der Modellanpassung sind in Abb. 3-10 die modellabhängig berechneten gegen die gemessenen Linezolidkonzentrationen in UF dargestellt. Je näher die Wertepaare an der Ursprungsgerade liegen, desto besser stimmte die vom Modell abgeschätzte mit der gemessenen Konzentration überein. Bei allen individuellen Profilen fiel auf, dass die Maximalkonzentration C_{max} jeweils in unterschiedlichem Ausmaß zu niedrig abgeschätzt wurde. In Abb. 3-10 wird das an den unterhalb der Ursprungsgerade liegenden Wertepaaren bei beobachteten Konzentrationen von $> 14 \mu\text{g/mL}$ sichtbar.

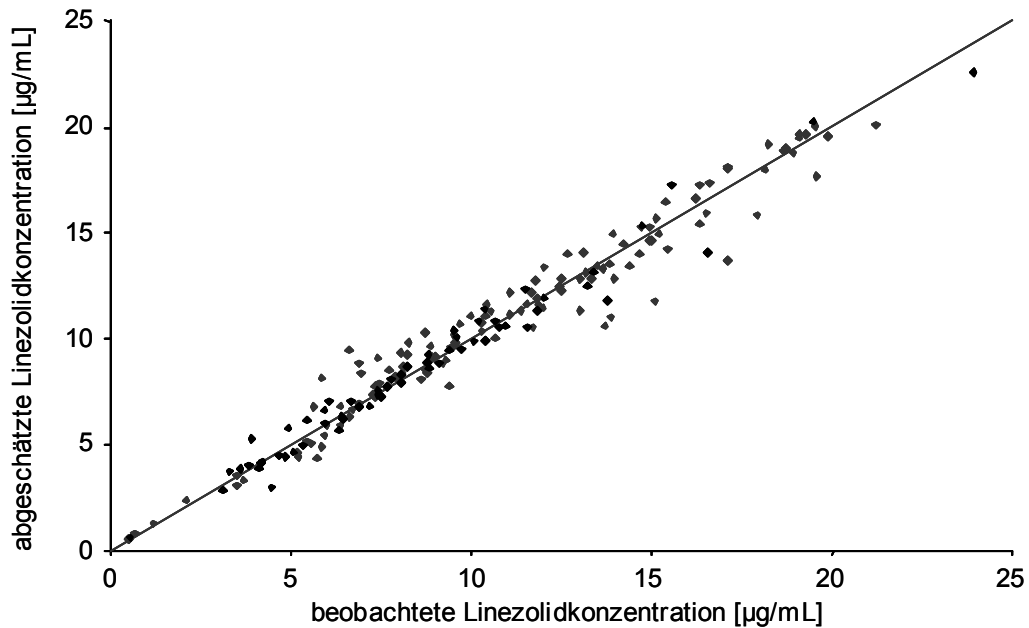


Abb. 3-10: Güte der Modellanpassung der mit Hilfe der Ein- und Zwei-Kompartiment-Modelle abgeschätzten Linezolidkonzentrationen in UF von neun Probanden nach *po*-Mehrfachdosierung. Die Linie repräsentiert die Ursprungsgerade.

Die mittleren (\bar{x}_{geo}) modellabhängig berechneten Maximalkonzentrationen betragen am Infusionsende 14.9 µg/mL (27.0 %, n = 10). Nach peroraler Mehrfachdosierung wurden zum medianen Zeitpunkt $t_{\text{max}} = 1.84$ h (0.39 - 3.97 h) im Mittel 15.2 µg/mL (26.9 %, n = 9) abgeschätzt. Die mittleren gemessenen Maximalkonzentrationen lagen nach der letzten Dosis zur Zeit von $t_{\text{max}} = 1$ h (0.33 – 3.00 h) bei 16.7 µg/mL (23.8 %, n = 9).

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurden die PK-Parameter V_{ss}/F , CL/F , AUC/F und $t_{1/2}$ jeweils nach *iv*-Einmaldosis ($F = 1.00$) und *po*-Mehrfachdosierung unter Berücksichtigung der individuellen Bioverfügbarkeit verglichen. Die Clearance nahm im Therapieverlauf signifikant ab ($p = 0.038$). Die anderen drei Parameter zeigten im Steady State keine signifikante Veränderung (AUC/F : $p = 0.066$, $t_{1/2}$: $p = 0.26$, V_{ss}/F : $p = 0.678$).

Zusätzlich wurden die individuellen Werte der AUC/F nach der *iv*- und nach der letzten *po*-Applikation auf KG bezogen. Die auf KG bezogenen AUC/F -Werte aller Probanden nahmen im Verlauf der Linezolidtherapie signifikant zu ($p = 0.021$, Wilcoxon-Test). Wurden V_{ss}/F und CL/F auf KG standardisiert, zeigten sich nach Mehrfachdosierung signifikant kleinere CL_{KG}/F -Werte ($p = 0.028$, Wilcoxon-Test). $V_{\text{ss}_{\text{KG}}}/F$ blieb im Verlauf der Linezolidbehandlung nahezu unverändert ($p = 0.767$, Wilcoxon-Test).

Die Prüfung auf geschlechtsabhängige Differenzen in der Arzneistoffexposition (Mann-

Whitney-Test) ergab nach *iv*-Einmaldosis ($p = 0.602$) und nach *po*-Mehrfachdosierung ($p = 0.086$) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Gleiches gilt für die Clearance im Steady State ($p = 0.086$). Die mittlere AUC_{KG}/F war nach *po*-Mehrfachdosierung bei Frauen jedoch signifikant größer als bei Männern ($p = 0.016$), nach *iv*-Infusion wurden keine Unterschiede beobachtet ($p = 0.548$). Der Vergleich der auf KG bezogenen Dosis von Linezolid ergab, dass Frauen in dieser Studie eine signifikant höhere Dosis/kg erhielten als Männer ($p = 0.008$). Die Parameter V_{ssKG}/F und CL_{KG}/F wiesen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.

Nach *iv* + *po*-Mehrfachdosierung

Das kombinierte *iv* + *po*-Modell diente der Vorhersage der Linezolidkonzentrationen in UF nach einmaliger Infusion und anschließender *po*-Mehrfachapplikation.

Das offene Ein-Kompartiment-Modell basierte auf folgenden primären Modellparametern: zentrales Verteilungsvolumen (V_1/F), Elimination aus dem zentralen Kompartiment (CL/F), Absorptionsgeschwindigkeitskonstante (k_a), Lagzeit (t_{lag}). Durch die Analyse von *iv*- und *po*-Daten in einem Modell konnte für jeden Probanden die Bioverfügbarkeit F individuell abgeschätzt werden. Für F ergab sich ein geometrisches Mittel von 0.993 (1.01 %). Im offenen Zwei-Kompartiment-Modell wurden zusätzlich das periphere Verteilungsvolumen (V_2/F) und die interkompartimentelle Clearance (CLD_2/F) angepasst. In allen Modellen folgte die Invasion des Arzneistoffs während der ersten Dosis einer Kinetik 0. Ordnung (*iv*-Infusion), nach den oralen Gaben einer Kinetik 1. Ordnung.

Die Konzentrations-Zeit-Verläufe wurden für acht von neun Probanden (89 %) mit Hilfe des in Abb. 3-11 dargestellten Zwei-Kompartiment-Modells berechnet. Bei einem Probanden (11 %) wurde ein Ein-Kompartiment-Modell angewendet.

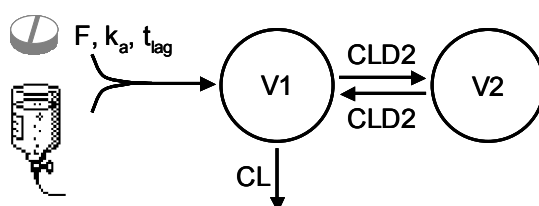


Abb. 3-11: Kombiniertes Zwei-Kompartiment-Modell zur Abschätzung der Linezolidkonzentrationen in UF gesunder Probanden nach *iv*-Einmal- und *po*-Mehrfachapplikation.

Mit Hilfe des kombinierten Modells wurden Maximalkonzentrationen nach oraler

Dosierung individuell unterschiedlich stark unterschätzt. In 4 von 9 Fällen (44 %) wurde eine zu geringe Eliminationsgeschwindigkeit berechnet. Abb. 3-12 zeigt in semilogarithmischer Darstellung die gemessenen und die berechneten Konzentrations-Zeit-Profile eines repräsentativen Probanden nach Anwendung des kombinierten *iv + po*-Modells mit zwei Kompartimenten.

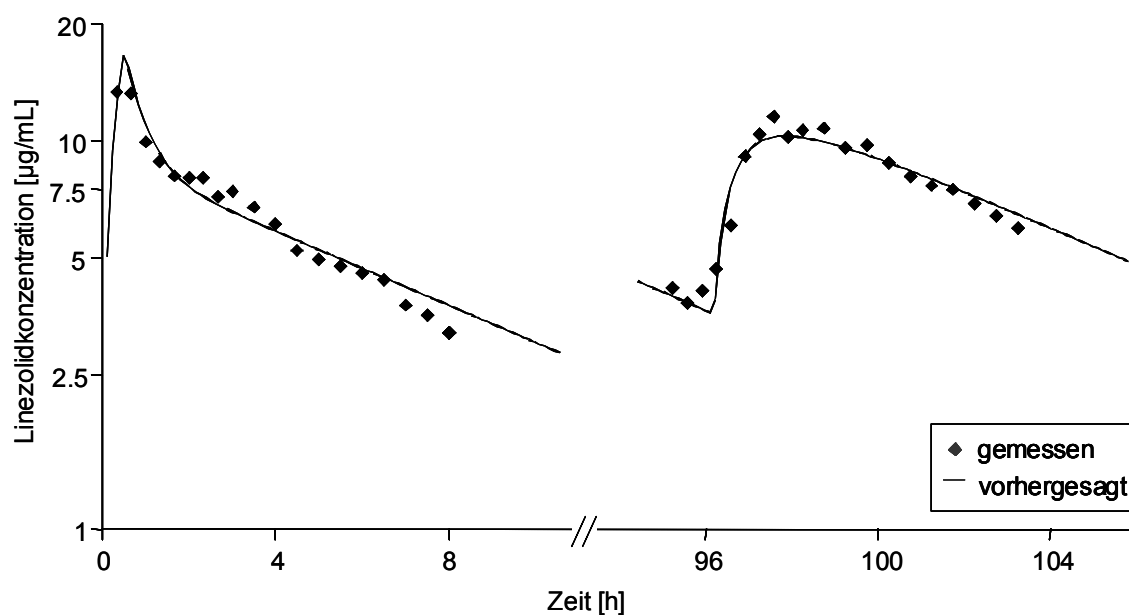


Abb. 3-12: Konzentrations-Zeit-Profil von Linezolid in UF eines repräsentativen Probanden nach *iv*-Einmal- und *po*-Mehrfachdosierung nach Anwendung eines Zwei-Kompartiment-Modells.

Die von den Modellen berechneten pharmakokinetischen Parameter sind in Tab. 3-18 zusammengefasst.

Tab. 3-18: Mittlere individuelle pharmakokinetische Parameter von ungebundenem Linezolid in Plasma von Probanden nach *iv*-Einmaldosis und *po*-Mehrfachdosierung (angegeben als \bar{x}_{geo} (CV_{geo} , %), außer t_{lag} und $t_{1/2}$ angegeben als \tilde{x} (Minimum – Maximum), $F = 0.993$, $n = 9$).

$V_{ss}/F^{#1}$ [L]	CL/F [L/h]	k_a [1/h]	t_{lag} [h]	AUC/F [mg·h/mL]	$t_{1/2}^{#2}$ [h]
75.2 (53.0)	5.63 (31.1)	2.60 (102)	0.32 (0 – 1.67)	107 (31.1)	9.68 (4.88 – 38.5)

^{#1} $V_{ss}/F = (V_1 + V_2)/F$

^{#2} Ein-Kompartiment-Modell: k_{10} -Halbwertszeit, Zwei-Kompartiment-Modell: β -Halbwertszeit

45 von insgesamt 53 (85 %) abgeschätzten Parametern wurden mit einem $CV < 51 \%$ abgeschätzt. Bei sechs Kenngrößen (11 %) lag die relative Streuung bei bis zu 498 %. Die Gründe dafür lagen zum einen wiederum in der Charakterisierung der Absorptionsgeschwindigkeit auf der Basis einer minimalen Anzahl von Messpunkten. Zum anderen waren V_2/F und die CLD_2/F betroffen. Die unpräzise Abschätzung der CLD_2/F war eine Folge der hohen Variabilität von V_2 , da beide Parameter den gleichen Prozess, nämlich die Verteilung in das periphere Kompartiment, beschrieben. Für zwei Probanden mit einem Zwei-Kompartiment-Modell wurde je ein Koeffizient der Modellgleichung < 0 berechnet, weil $k_a < \alpha$ abgeschätzt wurde. Dies deutet auf das Vorliegen einer Flip-Flop-Kinetik hin (69). Im Zwei-Kompartiment-Modell bedeutet das, dass sich nach oraler Applikation der Absorptions- und der Verteilungsvorgang überlagerten und deshalb im Gegensatz zur *iv*-Infusion nur ein monophasischer Konzentrationsabfall zu beobachten war (s. Kap. 4.4.1, Strukturmodelle). Für beide Probanden wurde nach *iv*-Einmaldosis ein α -Wert berechnet, der deutlich über dem k_a -Wert des jeweiligen PK-Modells nach *po*-Mehrfachdosis lag. Beide *iv* + *po*-Modelle wurden als überlegene Modelle akzeptiert.

Die Daten eines Probanden wurde aufgrund seines deutlich vom mittleren Konzentrations-Zeit-Profil abweichenden Verlaufs nach Mehrfachdosis separat analysiert. Abb. 3-13 zeigt das semilogarithmische Konzentrations-Zeit-Profil des Probanden nach *iv*-Infusion (links) und nach peroraler Mehrfachdosierung (rechts). Bei der Interpretation der Abbildung ist die für Studientag 1 und 2 unterschiedliche Skalierung der y-Achse zu berücksichtigen. Im rechten Teil der Abbildung wurden zusätzlich die gemessenen Linezolidkonzentrationen in s.c.- und i.m.-ISF dargestellt, um die Plausibilität der gemessenen ungebundenen Plasmakonzentrationen zu untermauern. Dabei zeigte sich nach *iv*-Infusion in UF ein ähnlicher Konzentrations-Zeit-Verlauf wie bei allen anderen Probanden. Jedoch wurde vor der letzten oralen Dosis eine deutlich geringere Minimalkonzentration (C_{min}) gemessen. Die Linezolidkonzentrationen in UF nahmen nach der oralen Gabe später und in wesentlich geringerem Ausmaß zu. Dabei stiegen die gemessenen Konzentrationen 2 Stunden nach der letzten Dosis (ab $t = 96.7$ h) leicht und nach 5.5 h ($t = 100.2$ h) stärker an. Insgesamt blieben die Konzentrationen in UF unter $6.0 \mu\text{g/mL}$.

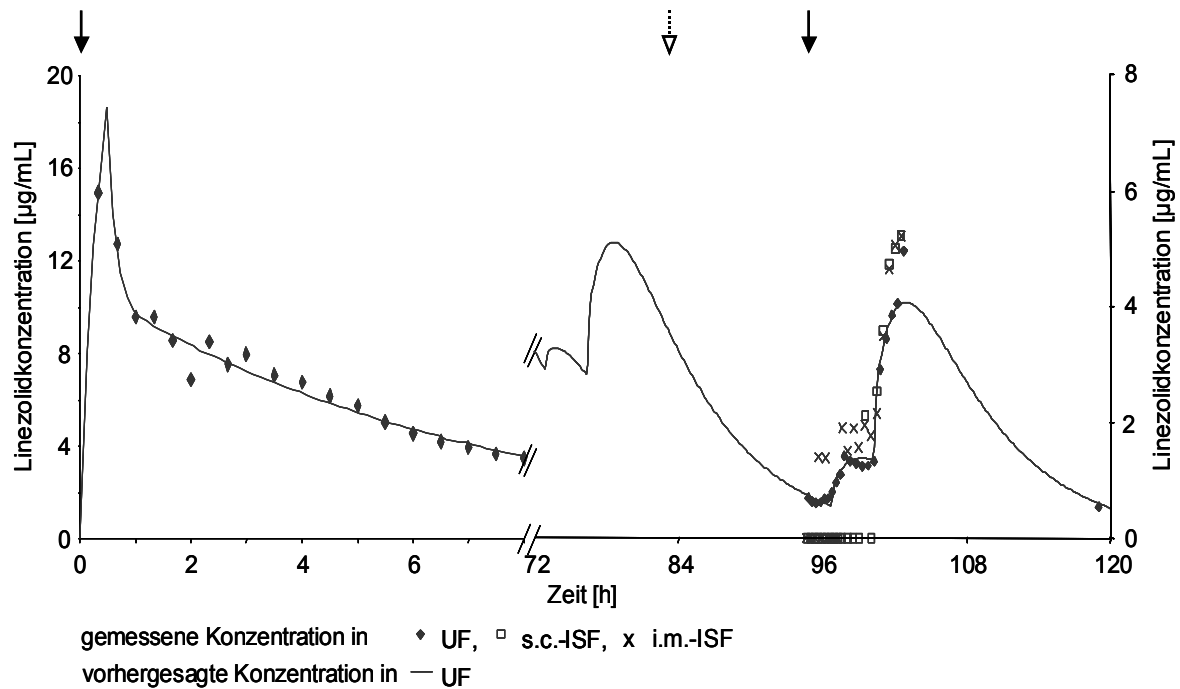


Abb. 3-13: Konzentrations-Zeit-Verlauf von ungebundenem Linezolid eines Probanden nach *iv*-Einmaldosis (links) und *po*-Mehrfachapplikation (rechts) nach Anwendung eines kombinierten Zwei-Kompartiment-Modells mit dualem Absorptionsprozess. Pfeile kennzeichnen die Dosierungszeitpunkte: ausgefüllt = Dosis appliziert, leer = Dosis nicht appliziert.

Bei der Entwicklung des kombinierten *iv* + *po*-Modells wurden nun Bedingungen untersucht, die das abweichende Verhalten darstellen konnten. Dabei wurden insbesondere die Primärparameter k_a , t_{lag} , und F berücksichtigt. Aufgrund der in UF und im Interstitium beobachteten sehr geringen Minimalkonzentrationen lag es nahe, das Dosierungsregime zu variieren. Zunächst wurde die vorletzte orale Gabe als vom Probanden nicht applizierte Dosis definiert. Daraufhin konnten die Konzentrationen in den ersten beiden Stunden nach der letzten Applikation treffender abgeschätzt werden. Wegen der in zwei Phasen ansteigenden Konzentrationen wurde zur Simulation eines angenommenen dualen Absorptionsprozesses jede orale Dosis von 600 mg in zwei Einzelgaben (150 + 450 mg) im Abstand von 3.53 h „aufgeteilt“. Die unter diesen Bedingungen abgeschätzten primären und sekundären Modellparameter sind in Tab. 3-19 zusammengefasst. Die Variabilität aller abgeschätzten Parameter lag unter 29.1 %. Es traten keine signifikanten Korrelationen zwischen den Parametern auf.

Tab. 3-19: *Pharmakokinetische Parameter (CV, %) von ungebundenem Linezolid in Plasma von Proband Nr. 5 nach iv-Einmal- und po-Mehrfachdosierung nach Anwendung eines kombinierten Zwei-Kompartiment-Modells mit dualem Absorptionsprozess.*

Vss/F [L]	CL/F [L/h]	k_a [1/h]	t_{lag} [h]	F	$t_{1/2}$ [h]
50.1 (14.3)	7.54 (3.2)	0.459 (14.8)	1.95 (0.8)	0.595 (7.08)	4.87 (5.51)

Die sehr geringe Minimalkonzentration dieses Probanden vor der letzten *po*-Applikation legt die Vermutung nahe, dass die vorletzte Dosis nicht eingenommen wurde. Diese Annahme wird durch die niedrigen, die Quantifizierungsgrenze der HPLC-Methode unterschreitenden ISF-Konzentrationen gestützt.

Die mit Hilfe des Modells abgeschätzten Parameter Absorptionsgeschwindigkeit, Maximalkonzentration und Bioverfügbarkeit lagen unter dem jeweiligen Minimalwert der anderen neun Probanden. Es wurde eine vergleichsweise hohe t_{lag} mit 1.95 h berechnet. Die sich von den anderen Probanden unterscheidende, sehr spät einsetzende und langsame Absorption könnte durch eine verzögerte Magenentleerung z.B. nach einer Mahlzeit hervorgerufen worden sein. Die Magenentleerung verzögernde Arzneimittel sollten nicht die Ursache sein, da während der Studienteilnahme außer Kontrazeptiva keine Arzneimittel eingenommen werden durften. Eine Noncompliance des Probanden konnte in diesem Punkt jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden. In Bezug auf die Einnahme von Zyvoxid® im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme gab es im Studienprotokoll keine konkreten Vorschriften. Aus diesem Grund gab es auch keine entsprechenden Eintragungen in dem individuellen Studienberichtsbogen. Es muss davon ausgegangen werden, dass nicht bei allen Probanden die gleichen Einnahmebedingungen herrschten. In einer Studie wurde bei Probanden nach der Applikation von Linezolid unmittelbar nach einer Mahlzeit mit hohem Fettanteil eine signifikant verringerte Maximalkonzentration festgestellt (22). Der Zeitpunkt ihres Auftretens (t_{max}), die Bioverfügbarkeit und die $AUC_{0-\infty}$ blieben jedoch unbeeinflusst (22). Insgesamt kann das individuelle Absorptionsverhalten des Probanden nicht mit den bisher veröffentlichten Daten für Linezolid erklärt werden. Zumindest erscheint das Auslassen einer Tablette als Grund für die geringen ungebundenen Plasmakonzentrationen vor der letzten Linezolidapplikation plausibel.

3.4.4.4 Kompartimentelle pharmakokinetische Auswertung in Ultrafiltrat und Mikrodialysat

Nach *iv*-Einmaldosis

Für die simultane Auswertung der Linezolidkonzentrationen in UF, s.c.- und i.m.-ISF der Probanden wurde jeder Matrix ein eigenes Kompartiment zugeordnet, so dass zunächst offene 3-Kompartiment-Modelle näher untersucht wurden. Zu Beginn des Modellentwicklungsprozesses wurden die in den Modellen stattfindenden Transport- und Eliminationsvorgänge 1. Ordnung durch die jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten repräsentiert. Die Elimination war aus dem zentralen und mindestens einem weiteren Kompartiment vorgesehen. Die Analyse zahlreicher Strukturvarianten der offenen 3-Kompartiment-Modelle ergab keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Die Primärparameter wurden mit sehr hohen Variationskoeffizienten (z.B. > 3 000 %) und Korrelationen (z.B. 0.9999) bestimmt. Der modellabhängig berechnete Konzentrations-Zeit-Verlauf zeigte bei drei von zehn Probanden (30 %) unmittelbar am Ende der Infusion deutlich zu gering abgeschätzte UF-Konzentrationen. Durch die Einführung eines vierten Kompartiments und die Verwendung von Clearance-Parametern wurde das Strukturmodell wesentlich verbessert. Ebenso wirkte sich die Verlagerung der Elimination vom zentralen in die peripheren Kompartimente und die damit verbundenen monodirektionalen interkompartimentellen Stofftransporte positiv auf die Abschätzung der Modellparameter aus. In Abb. 3-14 ist das für alle Probanden verwendete integrierte 4-Kompartiment-Modell mit einer Arzneistoffinvasion 0. Ordnung dargestellt. Die Konzentrations-Zeit-Profile in s.c.- und i.m.-ISF wurden durch Multiplikation der Konzentrationen des zweiten bzw. dritten Kompartiments mit den Gewebepenetrationen $FT_{s.c.}$ und $FT_{i.m.}$ (Gleichung 2-10) erhalten. Zur Stabilisierung des Strukturmodells wurden die Volumina des zweiten und dritten Kompartiments jeweils mit 1 L definiert.

Für V_{ss} wurde ein geometrischer Mittelwert von 50.5 L (17.4 %, $n = 10$) berechnet. Die mittlere Gesamtclearance CL_{tot}/F lag bei 7.85 L/h (36.2 %, $n = 10$). Die Variationskoeffizienten der individuell abgeschätzten Parameter blieben in den meisten Fällen unter 88 %. Fünf der insgesamt 70 Kenngrößen (7.1 %) wurden mit einer relativen Streuung von bis zu 376 % bestimmt. Individuell war der höchste CV immer mit dem Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments assoziiert. Die Ursache lag möglicherweise darin, dass $V1/F$ zwischen zwei „fixierten“ Volumina angepasst werden musste und damit die iterative Freiheit während der mathematischen Kurvenanpassung eingeschränkt war.

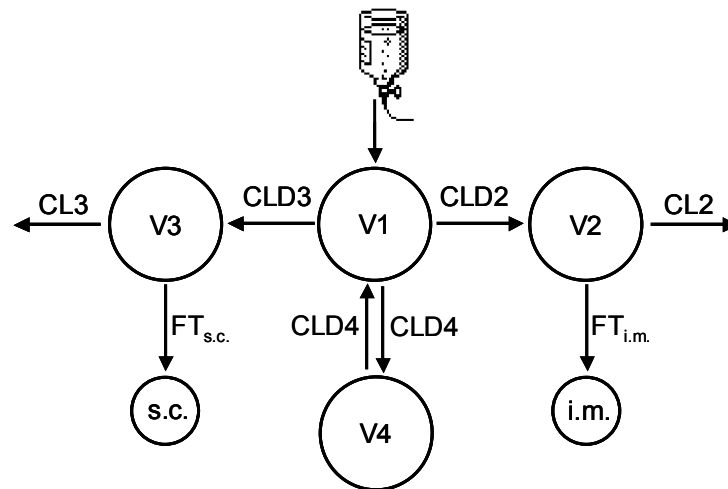


Abb. 3-14: Integriertes 4-Kompartiment-Modell zur simultanen Abschätzung der Linezolidkonzentrationen in UF, s.c.- und i.m.-ISF gesunder Probanden nach iv-Einmaldosis.

Signifikante Korrelationen zwischen den Primärparametern wurden nur bei drei Probanden (30 %) und dort zwischen V1/F und V4/F, V1/F und CLD4/F sowie CL2/F und CLD2/F gefunden. In Abb. 3-15 ist die Güte der simultanen Modellanpassung in allen drei Matrizes dargestellt. Daraus ist die zutreffende Vorhersage insbesondere von Konzentrationen $< 12 \mu\text{g/mL}$ ersichtlich. Die deutlich ober- bzw. unterhalb der Ursprungsgerade liegenden Punkte repräsentieren im Wesentlichen über- und unterschätzte Konzentrationen während oder unmittelbar nach der iv-Infusion.

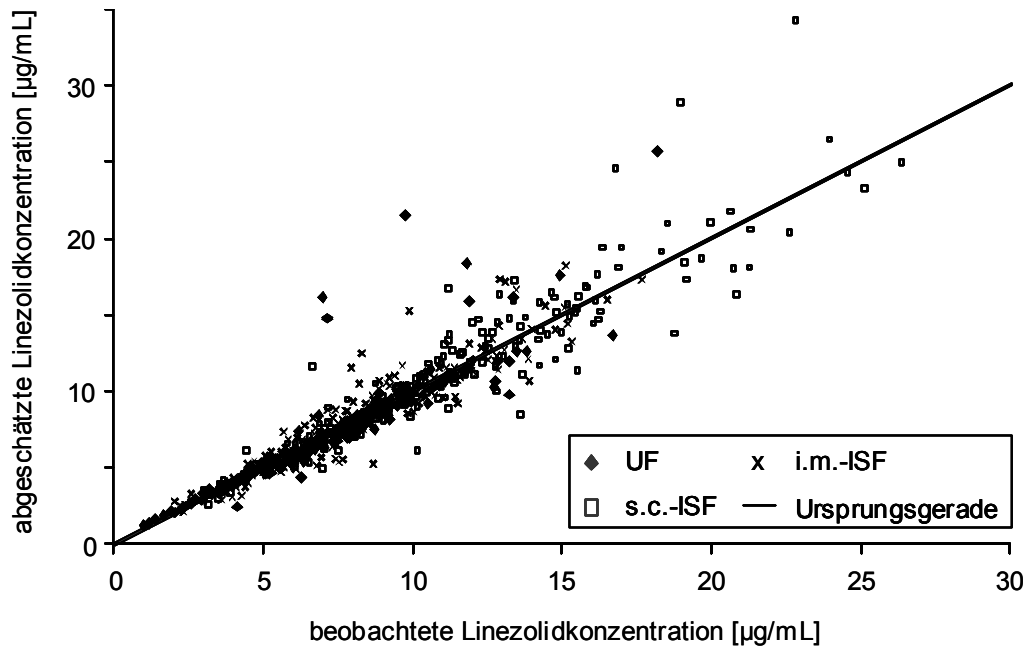


Abb. 3-15: Güte der mathematischen Kurvenanpassung des integrierten 4-Kompartiment-Modells nach *iv*-Einmaldosis bei Probanden.

Nach *iv* + *po*-Mehrfachdosierung

Die pharmakokinetische Analyse der Linezolidkonzentrationen in UF und Interstitium von neun Probanden nach *iv* + *po*-Mehrfachdosis basierten auf dem für *iv*-Einmaldosis etablierten integrierten 4-Kompartiment-Modell. Die Differenzialgleichungen wurden so modifiziert, dass die Berechnung von Konzentrations-Zeit-Profilen nach intravenöser (Invasion 0. Ordnung) und peroraler Gabe (Invasion 1. Ordnung) in einem Modell möglich war. Die Elimination erfolgte in acht von neun Fällen (89 %) durch eine Clearance aus dem zweiten Kompartiment ($CL_{2/F}$). Ein Proband (11 %) erforderte ein Modell mit zwei Eliminationsparametern ($CL_{2/F}$ und $CL_{3/F}$), deren Summe die gesamte Eliminationsleistung des Organismus ($CL_{tot/F}$) charakterisierte. Nach mehrfacher Applikation von Linezolid änderten sich die Relationen der Konzentrations-Zeit-Verläufe der einzelnen Matrices zueinander (s. Kap. 3.4.4.1). Aus diesem Grund wurden zum einen die Gewebepenetrationen neu berechnet ($FT_{s.c.}(po)$, $FT_{i.m.}(po)$). Zum anderen wurden in allen Fällen die Clearance (CL/F) und individuell das Volumen des vierten ($V_{4/F}$) und/oder des zentralen Kompartiments ($V_{1/F}$) nach *iv*- und nach *po*-Applikation separat abgeschätzt. Daraus resultierten die Parameter CL/F (*iv*) und CL/F (*po*), sowie $V_{1/F}$ (*iv*) und $V_{1/F}$ (*po*) oder $V_{4/F}$ (*iv*) und $V_{4/F}$ (*po*). Für sieben von neun Probanden (78 %) wurden $V_{4/F}$, für einen Probanden (11 %) $V_{1/F}$ und für einen weiteren (11 %) beide Volumina nach Mehrfachdosis variiert. Durch die hohe Anzahl von Modellparametern nahmen die

Modellinstabilität und die Rechenzeit stark zu. Deshalb wurden die Werte für die Lagzeit (t_{lag}) und die Bioverfügbarkeit (F) nicht erneut abgeschätzt, sondern aus den individuellen Ergebnissen der kombinierten $iv + po$ -Modelle für UF-Konzentrationen übernommen. Die mit Hilfe des integrierten Modells berechneten Gesamtverteilungsvolumina betragen unter Berücksichtigung der individuellen Bioverfügbarkeit im Mittel (\bar{x}_{geo}) 63.1 L (32.8 %, $n = 9$) nach der ersten Dosis und 53.3 L (29.9 %, $n = 9$) nach Mehrfachdosierung. Die durchschnittliche Gesamtclearance (\bar{x}_{geo}) lag nach der Infusion bei 5.88 L/h (28.4 %, $n = 9$) und im Steady State bei 5.44 L/h (29.5 %, $n = 9$). In Abb. 3-16 ist der individuelle Konzentrations-Zeit-Verlauf eines repräsentativen Probanden dargestellt.

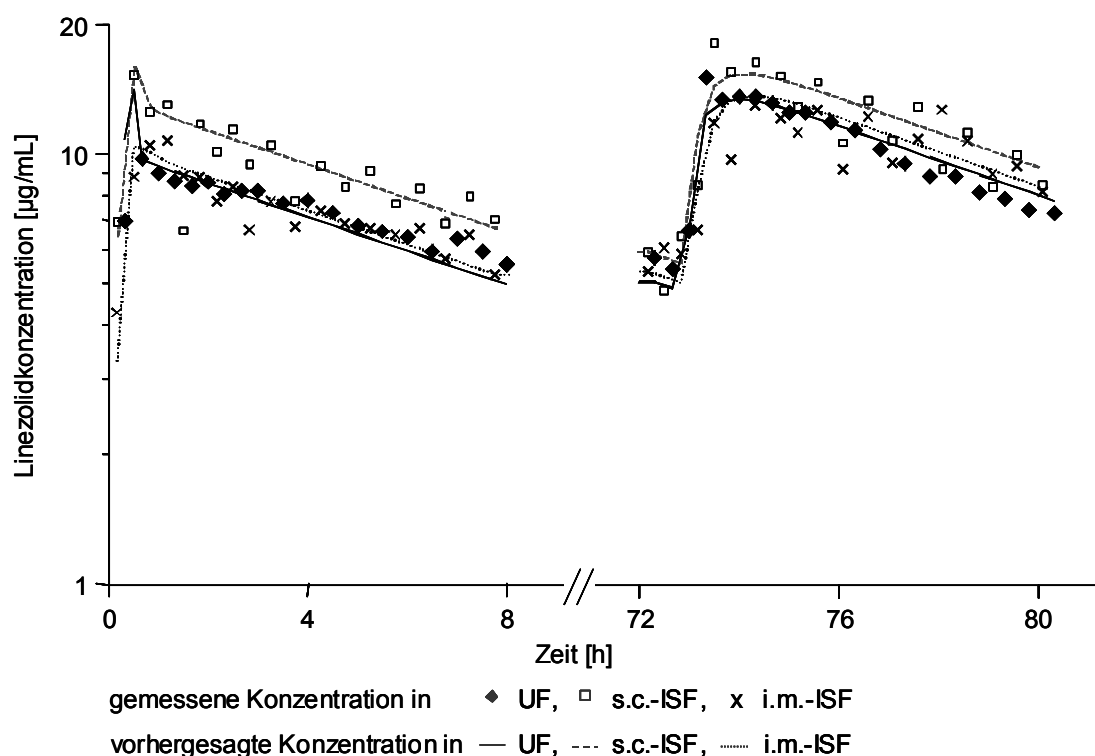


Abb. 3-16: Individueller Konzentrations-Zeit-Verlauf von Linezolid in UF, s.c.- und i.m.-ISF eines repräsentativen Probanden nach iv -Einmal- und po -Mehrfachdosierung nach Anwendung des integrierten 4-Kompartiment-Modells.

Die Modelle der neun Probanden führten zur Abschätzung von insgesamt 84 Modellparametern. Für 79 Kenngrößen (94 %) gelang dies mit einer Variabilität von weniger als 79 % CV. Fünf Parameter (6 %) erreichten Variationskoeffizienten bis zu 602 %. In zwei Fällen war der hohe CV mit $V1/F$ (iv) oder $V4/F$ (po) assoziiert. Die mangelnde Präzision kann damit begründet werden, dass das betroffene Volumen nur unwesentlich zum Gesamtverteilungsvolumen V_{ss}/F beitrug und im Falle von $V1/F$

zwischen zwei Kompartimenten mit fixiertem Volumen eine Einschränkung der iterativen Freiheit bestand. Die Ursache der übrigen drei hohen Variationskoeffizienten lag bei der CLD3/F. War $V1/F$ im Verhältnis zu $V3/F$ wesentlich größer, nahm CLD3/F ebenfalls relativ hohe Werte an und wurde unpräzise abgeschätzt. Sehr schnell stattfindende interkompartimentelle Transportvorgänge führen bei den beteiligten Kompartimenten zur Verminderung der Individualität eines Kompartiments und könnten damit als ein Kompartiment angesehen werden. Damit wurde die präzise Abschätzung der entsprechenden CLD erschwert. Bei zwei Probanden (22 %) wurde jeweils eine signifikante, negative Parameterkorrelation zwischen $V1$ und $V4$, sowie $V1(p_0)$ und $V4(p_0)$ gefunden. Im ersten Fall wurde $V1$ nahe der unteren Grenze des vorgegebenen Wertebereichs abgeschätzt. Bei beiden Probanden entfiel auf das jeweils kleinere Volumen nur ein sehr geringer Beitrag zum Gesamtverteilungsvolumen, wodurch die Abschätzung unpräzise wurde und eine Parameterkorrelation auftrat.

Insgesamt war es mit Hilfe des integrierten 4-Kompartiment-Modells möglich, ungebundene Linezolidkonzentrationen in drei verschiedenen Matrices simultan abzuschätzen. Dabei wurden verschiedene Applikationswege und Dosierungsschemata berücksichtigt.

3.4.5 Pharmakokinetik von Linezolid bei Intensivpatienten

3.4.5.1 Grafische und statistische Analyse des Datensatzes

Die explorative grafische Analyse und die statistische Datenauswertung der Konzentrations-Zeit-Profile der Intensivpatienten basierte auf den Linezolidkonzentrationen aller Matrices (UF, s.c.- und i.m.-ISF) und wurde nach Kap. 2.2.2.1 durchgeführt.

In Abb. 3-17 sind je Studientag das geometrische Mittel der Konzentrationen aus mindestens sechs beobachteten Einzelwerten semilogarithmisch für jede Matrix gegen die Zeit aufgetragen. Daraus ist ersichtlich, dass an Studientag 1 die Konzentrationen in den Interstitialräumen unmittelbar nach dem Beginn der ersten Infusion relativ schnell anstiegen und in allen Matrices nach zwei Stunden einen ähnlichen Verlauf zeigten. Spätestens 5 h nach Beginn der ersten Infusion lagen die mittleren gemessenen Konzentrationen aller drei Matrices unter $4 \mu\text{g/mL}$.

An Studientag 2 lagen alle mittleren Minimalkonzentrationen vor der letzten Infusion unter $4 \mu\text{g/mL}$. Nach mehrfacher Infusion von Linezolid wurden in UF und in i.m.-ISF mit dem Erreichen des Maximums und im weiteren Verlauf höhere Konzentrationen als an Studientag 1 beobachtet. In s.c.-ISF lagen die ungebundenen Linezolidkonzentrationen im

Steady State zunächst unter und ab etwa 3.5 h über denen von Studientag 1. Zeigten am Studientag 1 alle drei Matrices nach etwa drei Stunden annähernd identische mittlere Konzentrations-Zeit-Profile, stiegen die Konzentrationen in s.c.- und i.m.-ISF nach mehrfacher Infusion im Vergleich zu UF etwas langsamer an. In s.c.-ISF wurde nach 2.17 h die maximale Konzentration von 5.92 µg/mL gemessen. Nach 3.75 h wurde in dieser Matrix annähernd das Niveau der UF-Konzentrationen erreicht. Der Konzentrationsausgleich zwischen UF und i.m.-ISF erfolgte am Studientag 2 ähnlich schnell wie an Studientag 1. Die Maximalkonzentration in i.m.-ISF wurde nach etwa 1.8 h mit 7.27 µg/mL gemessen. Die Grenzkonzentration von 4 µg/mL wurde in UF nach 6 - 7 h, in s.c.-ISF nach 5 - 6 h und in i.m.-ISF nach 7 - 8 h unterschritten.

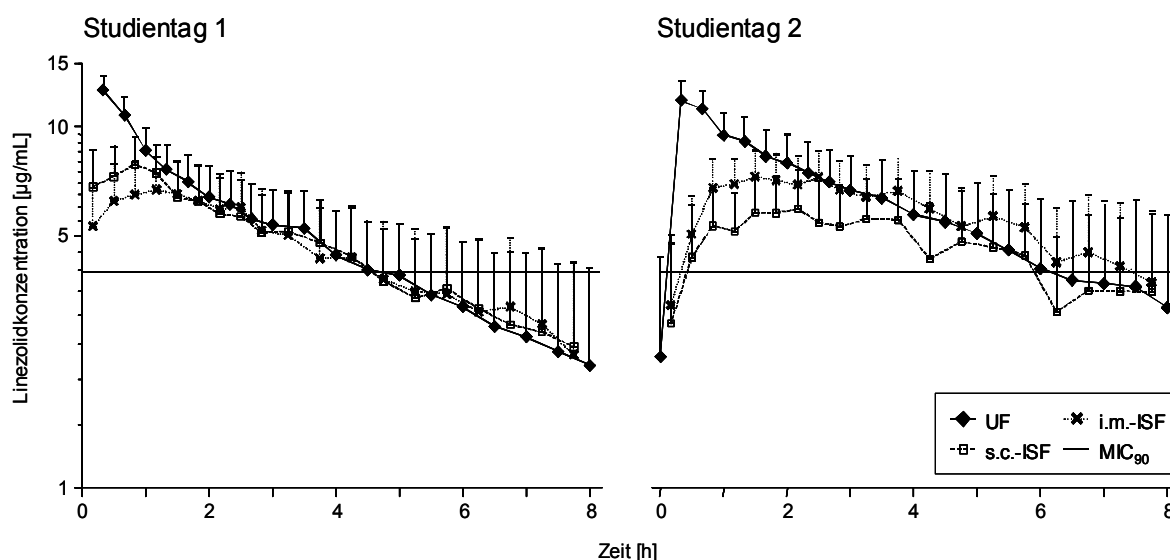


Abb. 3-17: Mittlere Konzentrations-Zeit-Profile ($\bar{x}_{geo} + s_{geo}$) von ungebundenem Linezolid in Plasma, s.c.- und i.m.-ISF von Intensivpatienten nach iv-Einmaldosis (Studientag 1) und iv-Mehrfachdosierung (Studientag 2). Die x-Achse repräsentiert die seit der jeweiligen Applikation von Linezolid vergangene Zeit, d.h. $t = 0$ h bedeutet „Start der Infusion“.

An beiden Studientagen nahmen die Konzentrationen in UF biphasisch ab. Dies deutet auf die Anwendbarkeit eines Zwei-Kompartiment-Modells hin. An Studientag 2 wurden in allen Matrices flachere Steigungen beobachtet als jeweils an Studientag 1.

Die Analyse der individuellen, nach Matrix getrennten Konzentrations-Zeit-Profile jedes Studientags ergab in allen Matrices unterschiedlich stark ausgeprägte Zunahme der Variabilität von Studientag 1 nach Studientag 2. In Abb. 3-18 sind exemplarisch die individuell beobachteten Linezolidkonzentrationen in UF aller Patienten gegen die Zeit

aufgetragen. Dabei fallen innerhalb jedes Studientags mit zunehmenden Konzentrationen flachere Steigungen der terminalen Phase auf. Das bedeutet, dass Patienten, die höhere Linezolidkonzentrationen aufweisen, die Substanz langsamer eliminieren. Dieses Phänomen einer möglicherweise konzentrationsabhängigen Elimination trat auch in den beiden Interstitialräumen auf.

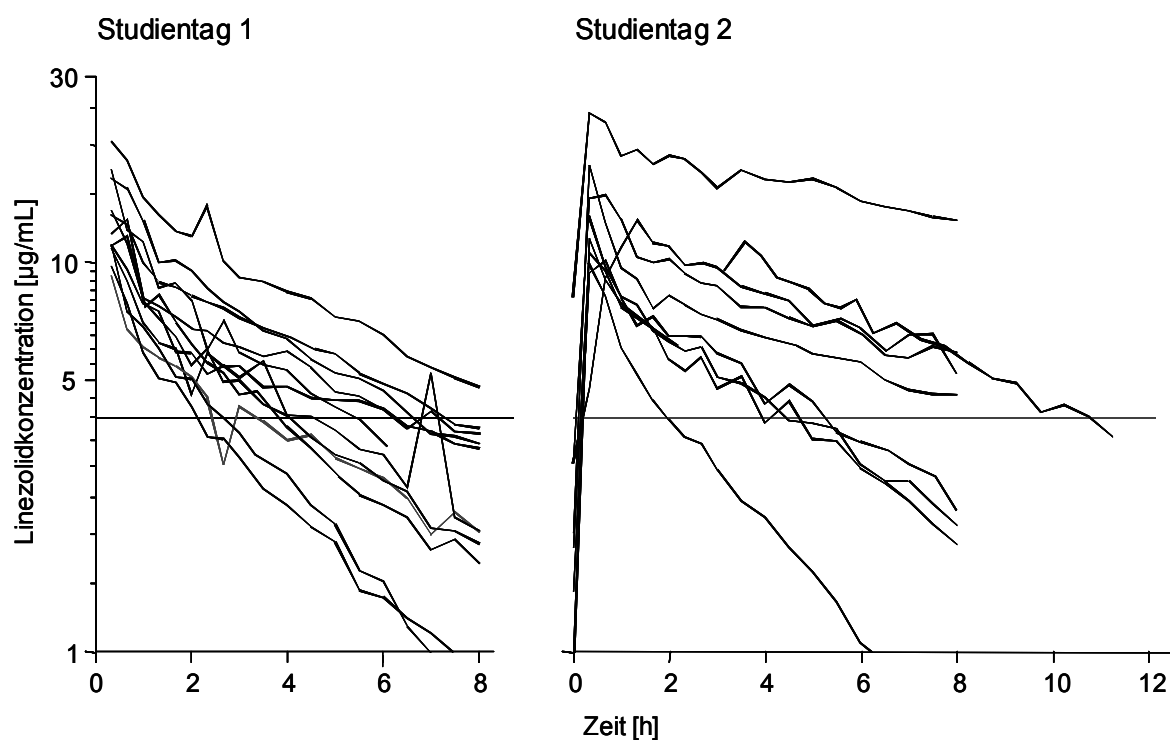


Abb. 3-18: Individuelle Konzentrations-Zeit-Profile von ungebundenem Linezolid in Plasma von Intensivpatienten nach iv-Einmaldosis (Studientag 1) und iv-Mehrfachdosierung (Studientag 2). Die x-Achse repräsentiert die seit der jeweiligen Applikation von Linezolid vergangene Zeit, d.h. $t = 0$ h bedeutet „Start der Infusion“.

3.4.5.2 Nichtkompartimentelle pharmakokinetische Auswertung

Das Ausmaß der Penetration von Linezolid in das Interstitium wurde mit Hilfe der Gewebepenetrationen (s. Gleichung 2-10) quantifiziert. Tab. 3-20 gibt die individuellen Daten von 10 Patienten im Steady State wieder. Danach beträgt die Penetration von Linezolid bei Intensivpatienten in s.c.-ISF zwischen 20.2 und 118 % und in i.m.-ISF zwischen 24.1 und 144 %. Neben der Mehrheit der Patienten, deren Arzneistoffexposition im Interstitium bei ≥ 80 % liegt, fallen drei Patienten (30 %, Pt.-Nr. 13, 20, 21) auf, die subkutan und/oder intramuskulär mindestens zwei deutlich kleinere

AUC-Quotienten aufweisen. Obwohl die UF-Konzentrationen im Vergleich zu anderen Patienten zu den höheren Konzentrationen zählten, zeigte einer dieser Patienten (Pt.-Nr. 13) nach *iv*-Einmaldosis und im Steady State eine deutlich abweichende Penetration von unter 25 %. Während jedes Dosierungsintervalls wurde die MIC₉₀ nur für kurze Zeit überschritten. Das Konzentrations-Zeit-Profil dieses Patienten ist in Abb. 3-19 dargestellt.

Tab. 3-20: *Individuelle Penetration von ungebundenem Linezolid in das Interstitium bei Intensivpatienten nach iv-Mehrfachdosierung (Studientag 2).*

Patient-Nr.	Penetration in das Interstitium, %	
	s.c.	i.m.
11	97.1	91.5
12	n.b.	n.b.
13	20.2	24.1
14	n.b.	n.b.
15	101	105
16	103	100
17	76.6	94.4
18	118	110
19	82.0	117
20	29.4	71.0
21	58.9	99.5
22	116	144
\bar{x}	80.2	95.7
CV, %	42.7	32.9

n.b.: nicht bestimmbar

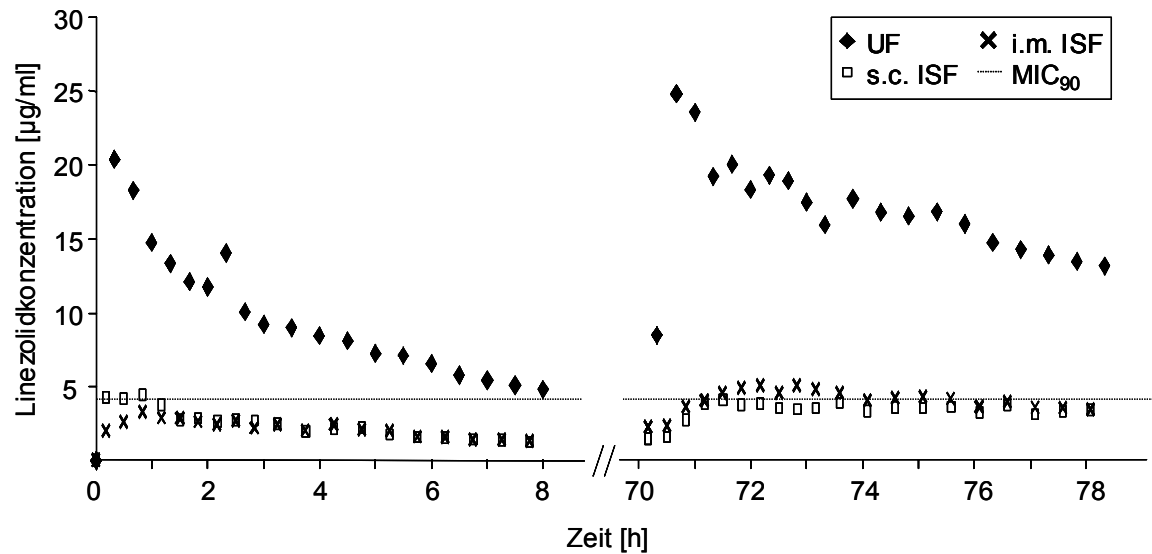


Abb. 3-19: Konzentrations-Zeit-Profil von ungebundenem Linezolid in Plasma, s.c.- und i.m.-ISF bei einem Patienten mit beeinträchtiger ISF-Penetration nach *iv*-Einmaldosis und im Steady State.

3.4.5.3 Kompartimentelle pharmakokinetische Auswertung in Ultrafiltrat

Nach *iv*-Einmaldosis

Für alle 12 Konzentrations-Zeit-Profile nach *iv*-Einmaldosis wurden offene Ein- und Zwei-Kompartiment-Modelle mit einem Gewichtungsfaktor von $1/\hat{C}^2$ auf eine bestmögliche Anpassung an die gemessenen ungebundenen Linezolidkonzentrationen in Plasma untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei allen Patienten die Zwei-Kompartiment-Modelle eindeutig überlegen waren. Ein-Kompartiment-Modelle vermochten es nicht, die kurzzeitige schnelle Konzentrationsabnahme nach Ende der Infusion zutreffend vorherzusagen. Im oberen Teil der Abb. 3-20 sind die beobachteten und die mit Hilfe eines Ein- bzw. Zwei-Kompartiment-Modells abgeschätzten Linezolidkonzentrationen eines repräsentativen Intensivpatienten dargestellt. Zur Veranschaulichung der verbesserten Modellanpassung dienen die gegen die Zeit aufgetragenen gewichteten Residuen beider Modelle im unteren Teil der Abb. 3-20. Für das Zwei-Kompartiment-Modell sind die gewichteten Residuen wesentlich kleiner und streuen um Null nach zufälligem Muster.

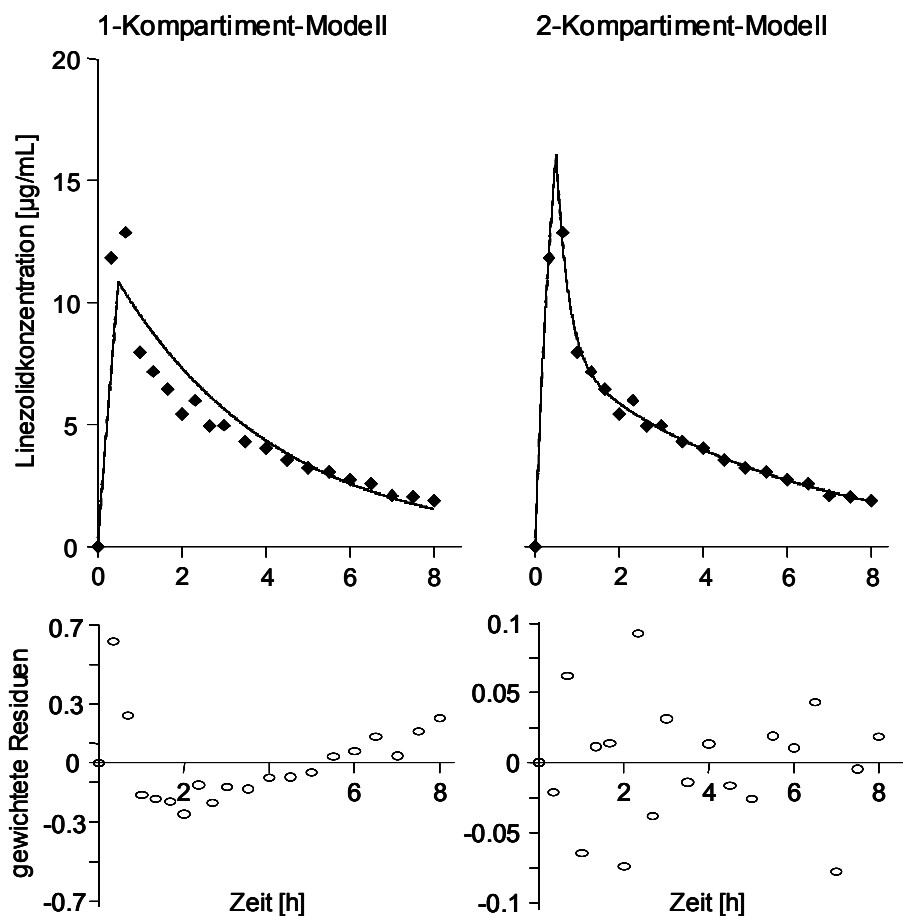


Abb. 3-20: Anpassung eines Ein- und eines Zwei-Kompartiment-Modells an die ungebundenen Linezolidkonzentrationen in Plasma eines repräsentativen Intensivpatienten nach *iv*-Einmaldosis (Symbole: gemessene Konzentration, Linie: vorhergesagte Konzentration).

Die mit Hilfe des Modells berechneten PK-Parameter sind in Tab. 3-21 (Zeile 1) zusammengefasst.

Die primären Modellparameter für 11 von 12 Intensivpatienten (92 %) wurden mit Variationskoeffizienten < 54 % abgeschätzt. Bei einem Patienten (8 %) lag der höchste CV bei 1 709 %. Erwartungsgemäß wurden hier auch alle drei signifikanten Parameterkorrelationen gefunden. Betroffen waren die Parameter V_1 , V_2 und CLD_2 . Bei näherer Betrachtung der semilogarithmischen Konzentrations-Zeit-Profile nach *iv*-Einmaldosis fiel auf, dass bei diesem Patienten alle Datenpunkte nach Ende der Infusion auf einer Geraden mit der Steigung $-\beta$ lagen, die in einem Zwei-Kompartiment-Modell die terminale Phase repräsentiert. Zur Charakterisierung der α -Phase standen für die mathematische Kurvenanpassung keine ausreichenden Messdaten zur Verfügung. Infolgedessen konnten die Verteilungsvolumina V_1 und V_2 , sowie CLD_2 nur sehr unpräzise und mit hoher

Korrelation abgeschätzt werden. Die nach 0.3 h, also während der Infusion, gemessene Konzentration lag über dem Messwert nach 0.7 h. Dies sprach für eine von Verteilungsvorgängen dominierte Phase der raschen Konzentrationsabnahme nach Abschluss der Infusion. Die Anwendung eines Ein-Kompartiment-Modells führte deshalb zu einer deutlich schlechteren Modellanpassung.

Tab. 3-21: *Pharmakokinetische Parameter von ungebundenem Linezolid in Plasma von Intensivpatienten nach iv-Einmaldosis (n = 12) und nach iv-Mehrfachdosierung (angegeben als \bar{x}_{geo} (CV_{geo} , %), außer $t_{1/2}$ angegeben als \tilde{x} (Minimum – Maximum), je n = 10).*

Applikation	V _{ss} ^{#1} [L]	CL [L/h]	CLD2 [L/h]	AUC [mg·h/L]	t _{1/2} ^{#2} [h]
<i>iv-SD</i> ^{#3}	58.0 (28.0)	10.5 (43.7)	69.3 (49.2)	57.3 (43.7)	4.25 (2.19 - 8.02)
<i>iv-MD</i> ^{#4}	80.0 (46.4)	8.92 (57.6)	47.8 (128)	67.3 (57.6)	5.71 (2.14 - 35.5)
<i>iv-MD (SS)</i> ^{#5}	62.9 (19.2)	9.18 (57.9)	62.1 (87.9)	65.3 (57.9)	5.44 (2.10 - 10.3)

#1 V_{ss} = V₁ + V₂

#2 β-Halbwertszeit

#3 *iv*-Einmaldosis

#4 *iv*-Mehrfachdosierung (kombiniertes Modell inkl. der beobachteten Konzentrationen nach der ersten Dosis und im Steady State)

#5 *iv*-Mehrfachdosierung (Modell nur auf den beobachteten Konzentrationen im Steady State basierend)

Nach *iv*-Einmal- und Mehrfachdosierung

Die PK-Analyse nach *iv*-Mehrfachdosierung basierte auf den gemessenen UF-Konzentrationen nach Einmal- und Mehrfachdosierung von zehn Patienten. Die semilogarithmisch aufgetragenen Konzentrations-Zeit-Profile zeigten bei allen Patienten nach dem Ende der letzten Linezolidinfusion zwei Steigungen. Es wurden offene Modelle mit einem oder zwei Kompartimenten untersucht. Wiederum zeigte das Zwei-Kompartiment-Modell in allen Fällen die deutlich bessere Anpassung. Die mit Hilfe des Modells abgeschätzten Primär- und Sekundärparameter sind in Tab. 3-21 (Zeile 2) aufgeführt. Alle primären Kenngrößen wiesen relative Streuungen bis zu 45.5 % auf. Es traten keine signifikanten Parameterkorrelationen auf. In Abb. 3-21 ist die Güte der Modellanpassung durch die Auftragung der modellabhängig berechneten gegen die gemessenen ungebundenen Linezolidkonzentrationen veranschaulicht.

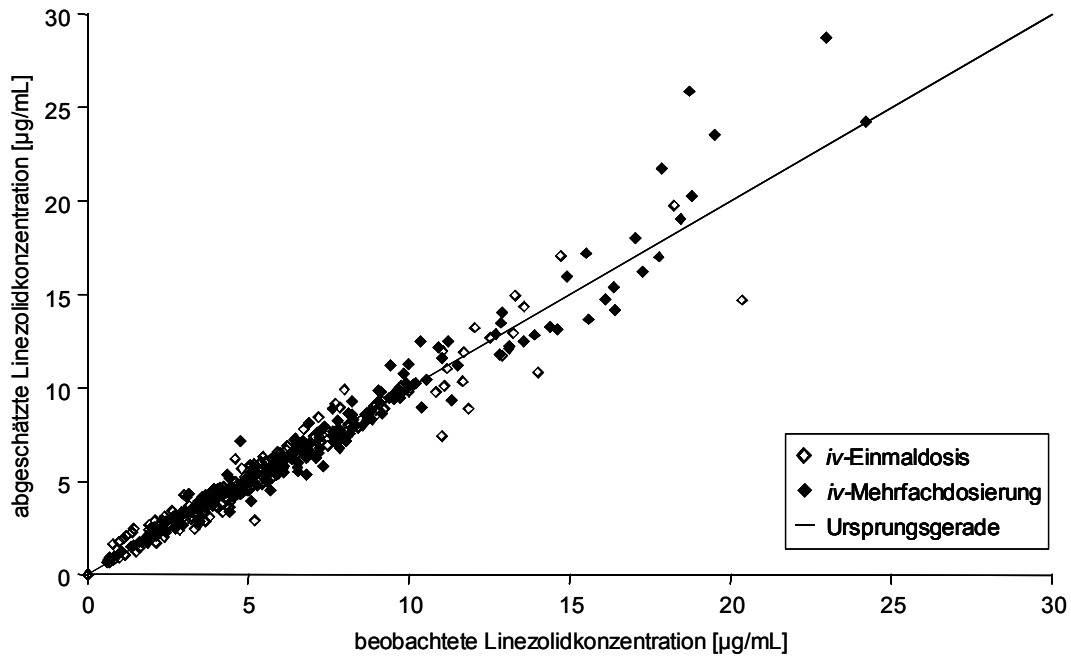


Abb. 3-21: Güte der Anpassung des kombinierten Zwei-Kompartiment-Modells für ungebundene Linezolidkonzentrationen in Plasma von Intensivpatienten nach *iv*-Einmal- und *iv*-Mehrfachdosierung.

Neben der zutreffenden Vorhersage der Konzentrationen unter $10 \mu\text{g/mL}$ bleibt festzuhalten, dass bei höheren gemessenen Konzentrationen die Wertepaare stärker von der Ursprungsgeraden abweichen. Bei den im Bereich zwischen 10 und $18 \mu\text{g/mL}$ vom Modell zu niedrig berechneten Werten handelte es sich meist um Konzentrationen während und unmittelbar nach den Infusionen. Bei Messkonzentrationen von mehr als $18 \mu\text{g/mL}$ dominierten deutlich überschätzte Konzentrationen. Alle Wertepaare dieses Bereichs entstammen dem abgeschätzten Konzentrations-Zeit-Profil eines einzelnen Patienten.

Insgesamt war es nicht möglich, die gemessenen Konzentrationen nach Einmal- und Mehrfachdosierung jeweils mit unveränderten Modellparametern zutreffend vorherzusagen.

Nach *iv*-Mehrfachdosierung

Zur Klärung der im vorigen Abschnitt beschriebenen unzureichenden Modellanpassung wurden die UF-Konzentrationen nach der Linezolidosis im Steady State auf zwei Wegen separat analysiert. Abb. 3-22 zeigt das entsprechende semilogarithmische Konzentrations-Zeit-Profil eines repräsentativen Patienten. Zunächst wurde mit Hilfe der nach *iv*-Einmaldosis im Zwei-Kompartiment-Modell abgeschätzten Parameter der

individuelle Konzentrations-Zeit-Verlauf nach Mehrfachdosierung simuliert. In diese Darstellung wurden anschließend die nach der Infusion am 2. Studientag in Plasma gemessenen ungebundenen Linezolidkonzentrationen eingefügt. Unter der Annahme einer unveränderten PK müssten die gemessenen Konzentrationen im Steady State zufällig um den simulierten Konzentrations-Zeit-Verlauf streuen. Jedoch zeigten sich nach Mehrfachdosierung bei 6/9 Patienten heterogene Veränderungen der Pharmakokinetik. Die simulierten Konzentrationen wichen unterschiedlich stark von den gemessenen Werten ab.

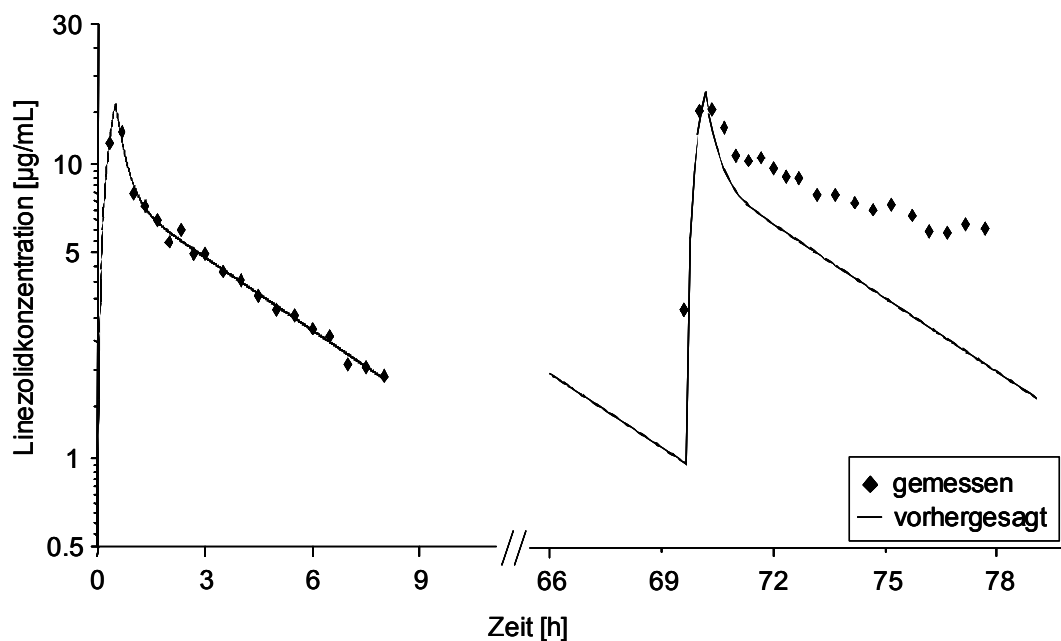


Abb. 3-22: Konzentrations-Zeit-Profil eines repräsentativen Intensivpatienten. Neben den gemessenen Konzentrationen beider Studientage wurden die mit Hilfe des Zwei-Kompartiment-Modells nach iv-Einmaldosis simulierten Konzentrationen dargestellt.

Verminderte Steigungen der terminalen Phase waren bei 4/9 Patienten zu finden. In drei Fällen zeigte sich keine Veränderung, bei zwei Patienten wurde eine schnellere Konzentrationsabnahme beobachtet. Einer der beiden Patienten mit steilerem terminalem Geradenabschnitt erhielt innerhalb von 46,8 Stunden nur drei Linezolidinfusionen. Deshalb kann für ihn kein echter Steady State angenommen werden. Ein weiterer Patient wurde wegen des Abbruchs der Messung am Studientag 2 auf diese Weise nicht ausgewertet.

Auf dem zweiten Weg der Analyse der Unterschiede in der PK nach Einmal- und

Mehrfachdosierung wurde das für alle zehn Patienten ausgewählte offene Zwei-Kompartiment-Modell ohne weitere Strukturveränderung angewendet. Die mit diesem Modell berechneten PK-Parameter sind in Tab. 3-21 (Zeile 3) zusammengefasst.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurden die mittleren PK-Parameter aller Patienten nach Einmal- und Mehrfachdosierung verglichen. Es konnte weder für das Verteilungsvolumen ($p = 0.878$) noch für die Clearance ($p = 0.285$), die AUC ($p = 0.169$) oder die $t_{1/2}$ ($p = 0.445$) ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die mittleren modellabhängig berechneten Maximalkonzentrationen (\bar{x}_{geo}) am Ende der Infusion blieben von der ersten bis zur letzten Dosis nahezu unverändert. Zu Beginn der Linezolidbehandlung wurden $16.1 \mu\text{g/mL}$ (25.4 %, $n = 12$) erreicht. Nach Mehrfachdosierung lag die mittlere Maximalkonzentration bei $16.4 \mu\text{g/mL}$ (30.4 %). Hierbei wurden nur jene acht Patienten einbezogen, die regelmäßig alle 12 Stunden eine 30minütige Kurzinfusion erhalten hatten. Davon wiesen nur zwei Patienten (25 %) Maximalkonzentrationen $> 20 \mu\text{g/mL}$ auf, alle andere erreichten C_{max} -Werte zwischen 12.3 und $18.5 \mu\text{g/mL}$. Am Ende des ersten Dosierungsintervalls lagen die modellabhängig berechneten Minimalkonzentrationen zwischen 0.170 und $6.24 \mu\text{g/mL}$, im geometrischen Mittel bei $1.66 \mu\text{g/mL}$ (153 %, $n = 10$). Unmittelbar vor der Linezolidapplikation am Studientag 2 wurden die Minimalkonzentrationen durchschnittlich mit $1.83 \mu\text{g/mL}$ (188 %, $n = 9$) im Bereich von 0.109 bis $9.52 \mu\text{g/mL}$ abgeschätzt.

3.4.5.4 Kompartimentelle pharmakokinetische Auswertung in Ultrafiltrat und Mikrodialysat

Nach *iv*-Einmaldosis

Basierend auf dem integrierten Modell für Linezolidkonzentrationen in UF, s.c.- und i.m.-ISF der Probanden nach *iv*-Einmaldosis (s. Kap. 3.4.4.4) wurde die Struktur geringfügig verändert und ist in Abb. 3-23 dargestellt. Anstelle von zwei Eliminationswegen war nur noch die Clearance aus V_2 (CL_2) zugelassen. Durch den Wegfall von CL_3 bestand zwischen den Kompartimenten 1 und 3 ein bidirektionaler Stoffaustausch.

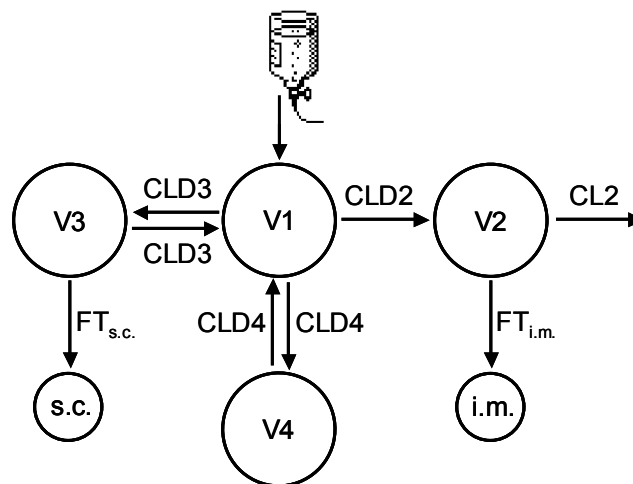


Abb. 3-23: Integriertes 4-Kompartiment-Modell zur simultanen Abschätzung von Linezolidkonzentrationen in UF, s.c.- und i.m.-ISF nach iv-Einmaldosis.

Für die 12 ausgewerteten Patienten ergab sich ein durchschnittliches Verteilungsvolumen ($\bar{x}_{\text{geo}}(V_{\text{ss}})$) von 61.5 L (29.0 %) und eine mittlere Clearance ($\bar{x}_{\text{geo}}(CL_{\text{tot}})$) von 9.91 L/h (45.0 %). Diese Werte stimmten in Ausmaß und Variabilität gut mit denen des Zwei-Kompartiment-Modells für die UF-Konzentrationen nach iv-Einmaldosis überein. Die in Abb. 3-24 dargestellte enge Verteilung der Wertepaare um die Ursprungsgerade im Bereich von Konzentrationen $< 7 \mu\text{g/mL}$ gab die zutreffende Vorhersage dieser Konzentrationen wieder, wie sie z.B. während der terminalen Phase auftraten. In 10 von 12 Konzentrations-Zeit-Profilen verliefen die mit Hilfe des Modells abgeschätzten ISF-Konzentrationen ähnlich den UF-Konzentrationen in V1. Das heißt, dass in den untersuchten Interstitialräumen während und unmittelbar nach der Infusion deutlich ausgeprägte Konzentrationsänderungen abgeschätzt wurden, die *in vivo* nicht sichtbar waren. Dadurch kam es in diesem Zeitraum bei allen Patienten zu einer individuell unterschiedlich ausgeprägten Unter- oder Überschätzung der Konzentrationen in s.c.- und i.m.-ISF (s. Abb. 3-24). Dies ist durch den unmittelbaren Kontakt der drei „Matrix-assoziierten“ Kompartimente miteinander und den raschen interkompartimentellen Stoffaustausch begründet. Insgesamt wurden die Konzentrationen der terminalen Phase in allen drei Matrizes gut durch das Modell wiedergegeben, jedoch gelang es in einigen Fällen noch nicht, die ersten drei Konzentrationen jedes Profils zutreffend abzuschätzen.

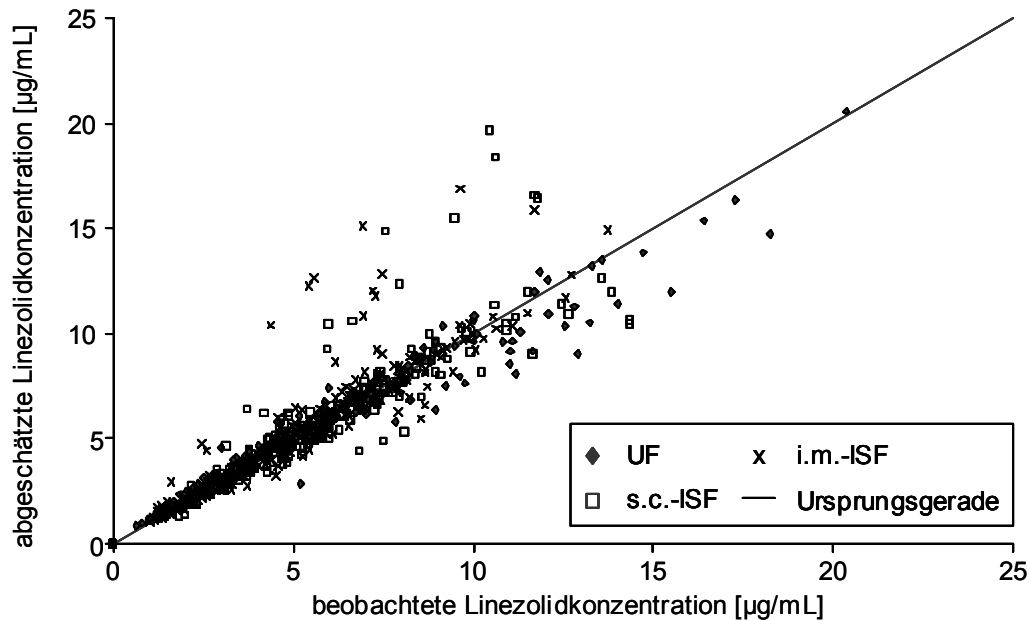


Abb. 3-24: Güte der mathematischen Kurvenanpassung des integrierten 4-Kompartiment-Modells für Linezolid bei Intensivpatienten nach iv-Einmaldosis.

54 von insgesamt 72 Parametern (75 %) wurden mit Variationskoeffizienten $< 79\%$ abgeschätzt. Bei den übrigen 18 Kenngrößen (25 %) erreichte die relative Streuung Werte von bis zu 851 %. Auffallend war, dass die hohen Variabilitäten mit nur einer Ausnahme immer V_1 und CLD_3 betrafen. Daraufhin wurde der Anteil von V_1 am gesamten Verteilungsvolumen V_{ss} berechnet. Unpräzise Bestimmungen von V_1 waren in 8/9 Fällen mit einem V_1 -Anteil von weniger als 8,6 % assoziiert. Der geringe Beitrag von V_1 zum Gesamtverteilungsvolumen V_{ss} könnte für die hohe Variabilität verantwortlich sein. Wurde während der mathematischen Kurvenanpassung ein kleines V_1 bei einem deutlich höheren V_{ss} variiert, bedeutete dies für das Modell insgesamt keine entscheidende Änderung der WSS, weil auch V_4 um den entsprechenden Betrag verändert würde. Dieser Zusammenhang ist aus den relativ hohen negativen Korrelationen zwischen V_1 und V_4 mit Werten von $> -0,994$ ersichtlich, die bei sechs der 12 Patienten auftraten. Die hohe Variabilität der Bestimmung von CLD_3 wurde ausschließlich bei hohen Werten des Parameters (> 32 L/h) beobachtet. Sehr schnell stattfindende interkompartimentelle Transportvorgänge führten bei kleinen Verteilungsvolumina der beteiligten Kompartimente zur Verminderung der Individualität der beteiligten Kompartimente. Sie könnten daher als *ein* Kompartiment angesehen werden. Damit wurde die präzise Abschätzung der entsprechenden CLD erschwert. Insgesamt wurden 11 signifikante Korrelationen zwischen den Parametern V_1 und V_4 bzw. V_1 oder V_4 und CLD_4 beobachtet. Eine

Erhöhung von V1 hatte eine Abnahme von V4 und damit auch von CLD4 zur Folge. Die interkompartimentelle Clearance CLD4 korrelierte positiv mit V4. Alle beobachteten hohen Variabilitäten und Korrelationen ließen sich nicht durch Variation der Modellstruktur oder der Parametrisierung beseitigen und sind vermutlich der Komplexität des Modells zuzuschreiben. Das Modell wurde mit den beschriebenen Erscheinungen ausgewählt, da alle Korrelationen gut erklärbar waren und die Mehrzahl der Parameter relativ präzise abgeschätzt wurden.

Nach *iv*-Mehrfachdosierung

In dem integrierten Modell zur Auswertung der Patientendaten nach *iv*-Mehrfachdosierung ($n = 9$) wurden die Modellparameter ausschließlich auf der Basis der ungebundenen Konzentrationen aller drei Matrices nach der letzten Linezolidosis abgeschätzt. Aus Gründen der Modellstabilität erfolgte keine Auswertung der Daten nach Einmal- und Mehrfachdosierung in einem gemeinsamen integrierten Modell. Im Vergleich zum Modell nach *iv*-Einmaldosis wurde die Struktur variiert und ist in Abb. 3-25 dargestellt.

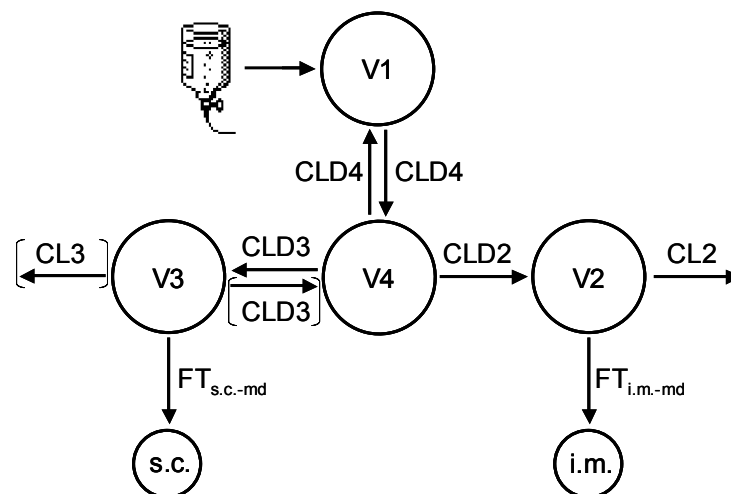


Abb. 3-25: Integriertes 4-Kompartiment-Modell zur simultanen Abschätzung von Linezolidkonzentrationen in UF, s.c.- und i.m.-ISF bei Intensivpatienten nach *iv*-Mehrfachdosierung.

Danach standen die Kompartimente 2 und 3 mit dem vierten Kompartiment in Verbindung und es wurden individuelle Gewebepenetrationen nach Mehrfachdosierung berechnet ($FT_{s.c.-md}$ und $FT_{i.m.-md}$, s. Gleichung 2-10). Darüber hinaus wurde die Modellstruktur für jeden Patienten individuell variiert. Neben den

abzuschätzenden Verteilungsvolumina wurden auch die Anzahl und Lokalisation der Eliminationsmöglichkeiten verändert. Tab. 3-22 gibt eine Übersicht über die individuell abgeschätzten Modellparameter. V1 wurde dem Plasmavolumen entsprechend mit 3 L angenommen.

Tab. 3-22: *Individuelle Parametrisierung des integrierten 4-Kompartiment-Modells. Aufgeführt sind alle während des Modellings abgeschätzten Primärparameter.*

Primärparameter ^{#1}	Strukturvariante	zusätzliche Primärparameter	n
	1	---	1
	2	V2	2
V4, CLD2, CLD3, CLD4, CL2	3	V2, V3	1
	4	V3	1
	5	CL3	3
	6	CL3, V2	1

^{#1} In allen Strukturvarianten abgeschätzte Primärparameter

Das mit Hilfe der individuellen Modelle berechnete mittlere Verteilungsvolumen ($\bar{x}_{\text{geo}}(V_{\text{ss}})$) betrug 79.8 L (23.6 %). Die durchschnittliche Clearance ($\bar{x}_{\text{geo}}(CL_{\text{tot}})$) lag bei 8.44 L/h (60.1 %). In Abb. 3-26 ist der semilogarithmische Konzentrations-Zeit-Verlauf eines repräsentativen Patienten in UF und Interstitium nach *iv*-Mehrfachdosierung dargestellt.

Nahezu alle Parameter wurden mit einer Variabilität von < 93 % abgeschätzt. Ein CV einer interkompartimentellen Clearance (CLD4) betrug 1599 %. Bei diesem Patienten begann die Probenentnahme erst drei Stunden nach Beginn der Infusion, so dass die Datengrundlage für Parameter, deren Abschätzung auf Zeitpunkten während oder unmittelbar nach der Applikation basierten, nicht ausreichend war. Bei drei von neun Patienten (33 %) wurden signifikante Korrelationen zwischen den Modellparametern gefunden. Davon waren jeweils nur die Parameter CL2, CL3 und die interkompartimentellen Transportgeschwindigkeiten CLD2 und CLD3 betroffen. Alle involvierten Clearance-Parameter beschrieben monodirektionale, im Modell unmittelbar nacheinander folgende Vorgänge. So kann erklärt werden, dass die CL2 während der Iteration immer nur im gleichen Ausmaß wie CLD2 geändert werden konnte. Daraus resultierte eine hohe positive Korrelation. Gleiches gilt für CL3 und CLD3. Für die

Parameter CL2 und CL3 bzw. CLD2 und CLD3 wurden dagegen negative Korrelationen gefunden (z.B. -0.972). Hierbei war zu berücksichtigen, dass die aus den Daten abgeleitete gesamte Eliminationsleistung des Organismus (CL_{tot}) von der Anzahl der Eliminationswege ($CL_{tot} = CL2 + CL3$) unabhängig war. Die CL2 konnte demnach nur bei gleichzeitiger Abnahme der CL3 erhöht werden.

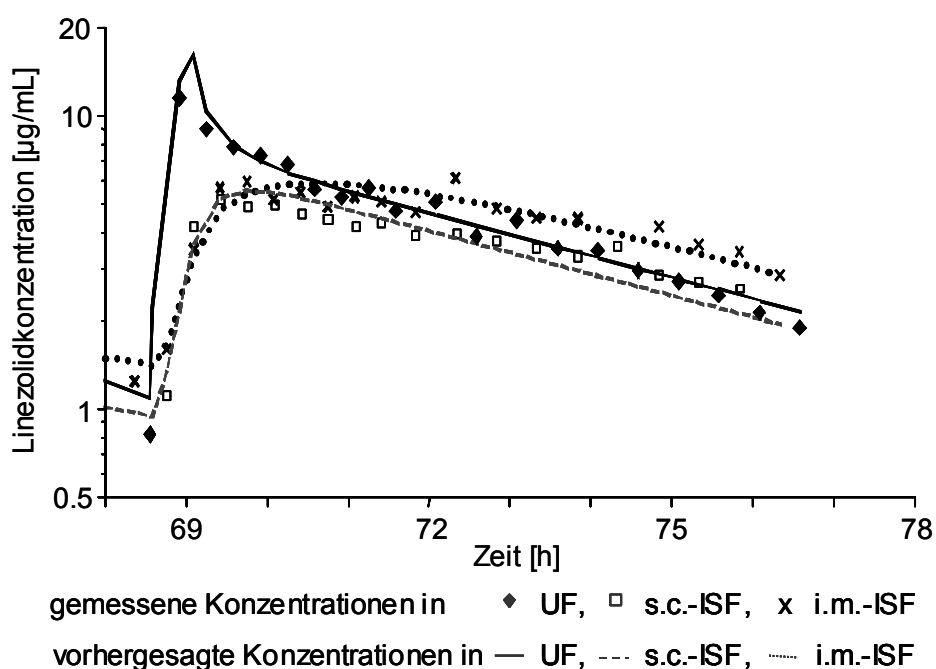


Abb. 3-26: Mit Hilfe des integrierten 4-Kompartiment-Modells simultan abgeschätzter individueller Konzentrations-Zeit-Verlauf von ungebundenem Linezolid eines repräsentativen Intensivpatienten nach iv-Mehrfachdosierung.

Insgesamt wurden mit Hilfe der entwickelten PK-Modelle die Linezolidkonzentrations-Zeit-Profile in UF sowie im s.c.- und i.m.-ISF nach Mehrfachdosierung simultan berechnet. Durch die im Vergleich zu dem Modell nach iv-Einmaldosierung veränderte Modellstruktur wurden die verzögert ansteigenden Konzentrationen im Interstitium zutreffend abgeschätzt. In der Weiterentwicklung des Modells sollten die Konzentrationen nach Einmal- und Mehrfachdosierung gemeinsam berücksichtigt werden.

3.4.6 Vergleich der Pharmakokinetik von Probanden und Intensivpatienten

3.4.6.1 Konzentrationen in Ultrafiltrat und Interstitium

Die Probanden und Intensivpatienten zeigten in ihren individuellen Profilen nach der ersten Infusion in UF ähnliche Linezolidkonzentrationen. Die Konzentrationen nach

Mehrfachdosierung konnten wegen der verschiedenen Applikationswege nur bedingt verglichen werden.

Die ISF-Konzentrationen lagen bei den Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraums überwiegend unterhalb derer der Probanden. Exemplarisch ist dies in Abb. 3-27 für die Konzentrationen in s.c.-ISF nach der ersten Linezolidinfusion dargestellt.

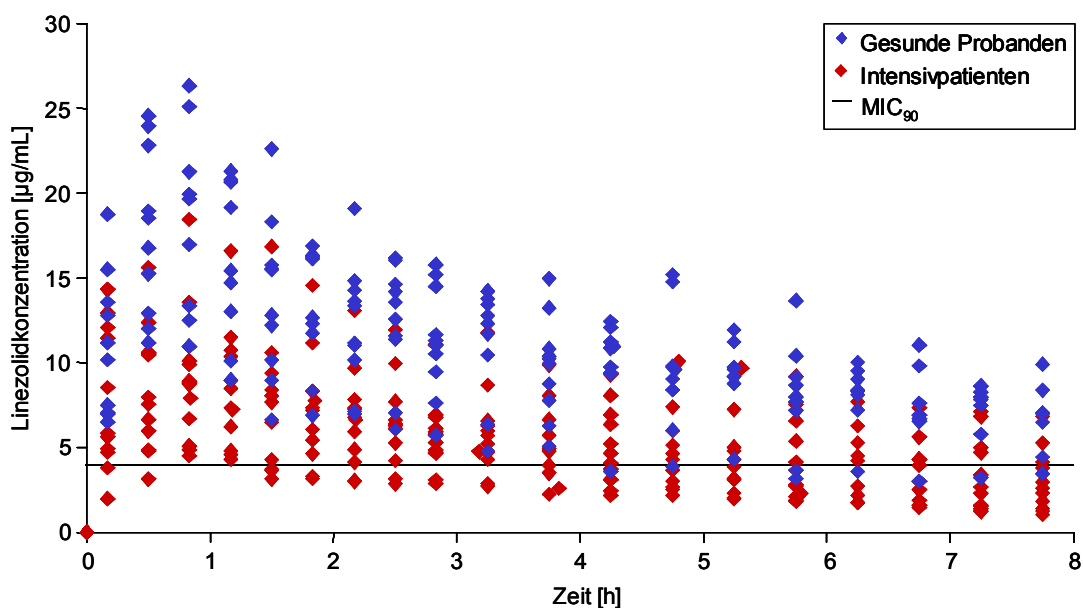


Abb. 3-27: Individuelle gemessene Linezolidkonzentrationen in s.c.-ISF von gesunden Probanden und Intensivpatienten nach der ersten iv-Infusion.

3.4.6.2 Kompartimentelle Auswertung in Ultrafiltrat

Für die Analyse der PK-Parameter V_{ss}/F , CL/F , AUC/F und $t_{1/2}$ aus den Ultrafiltrat-Modellen beider Studienkollektive wurden die Ergebnisse der Modelle nach *iv*-Einmaldosis und nach der jeweiligen Dosis im Steady State herangezogen (vgl. Tab. 3-16, Tab. 3-17 und Tab. 3-21). Dabei zeigten die Patienten nach *iv*-Einmaldosis eine um den Faktor 1.4 höhere Clearance. Daraus resultierten eine entsprechend kleinere AUC/F und eine kürzere Halbwertszeit. Nach mehrfacher Applikation von Linezolid nahmen die Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu. Die Patienten eliminierten den Arzneistoff mit 1.6fach erhöhter CL , was wiederum eine um den gleichen Faktor niedrigere AUC ergab. Die berechneten Verteilungsvolumina erschienen nach Einmal- und Mehrfachdosierung recht ähnlich mit dem etwas kleineren geometrischen Mittelwert bei den Probanden.

Der statistische Vergleich der PK-Parameter wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests durchgeführt. Nach *iv*-Einmaldosis unterschieden sich die Kenngrößen nicht

($0.166 < p < 0.410$). Nach Mehrfachdosierung wurden für die Patienten die Beobachtungen einer signifikant erhöhten Clearance (CL/F , $p = 0.014$) und einer kleineren AUC/F ($p = 0.017$) bestätigt. Die Verteilungsvolumina (V_{ss}/F , $p = 0.072$) und die Halbwertszeiten ($p = 0.142$) unterschieden sich nicht.

3.4.7 Pharmakodynamische Indizes

Obwohl Linezolid in beiden Studiengruppen mäßig bis hohe mittlere Gewebepenetrationen aufwies, können daraus keine Rückschlüsse auf die klinische Effektivität der Substanz in den untersuchten Interstitialräumen gezogen werden. Deshalb wurden nach Mehrfachdosierung die PD-Indizes $fAUC/MIC$ und $fT_{>MIC}$ berechnet (s. Kap. 2.2.2.4) und in Tab. 3-23 zusammengefasst dargestellt. Dabei wiesen Probanden deutlich höhere Indizes mit geringerer Variabilität auf. Die $fAUC/MIC$ -Werte überschritten in UF bei 4, in s.c.-ISF bei 3 und in i.m.-ISF bei 7 Probandenden Grenzwert von 51. Im Vergleich dazu erreichte in UF und i.m.-ISF jeweils 1 Patient, in s.c.-ISF jedoch keiner der Patienten $fAUC/MIC$ -Werte > 51 . Die Minimalwerte der Patienten für $fAUC/MIC$ und $fT_{>MIC}$ stammten mit Ausnahme des $fT_{>MIC}$ -Werts in s.c.-ISF alle von einem einzigen Patienten.

Tab. 3-23: *Pharmakodynamische Indizes für Linezolid in verschiedenen Matrices bei gesunden Probanden und Intensivpatienten ($MIC_{90} = 4 \mu g/mL$; angegeben als Median, Minimum (Min) und Maximum (Max)).*

Studien- kollektiv		$fAUC/MIC$			$fT_{>MIC}$ (%)		
		UF	s.c.	i.m.	UF	s.c.	i.m.
Probanden (n = 9)	\bar{x}	49.8	45.3	54.6	99.6	100	100
	Min	31.2	34.8	16.8	59.2	75.8	18.3
	Max	84.0	76.4	89.4	100	100	100
Patienten (n = 9 ^{#1})	\bar{x}	29.9	29.1	33.0	59.2	54.2	89.6
	Min	12.0	10.1	14.1	16.3	0	24.2
	Max	88.2	48.7	53.0	100	100	100

^{#1} UF-Ergebnisse: n = 10

Bei allen Probanden wurden in allen Matrices $fT_{>MIC}$ -Werte von mehr als 40 % berechnet. 4/9 Probanden zeigten praktisch während des gesamten Dosierungsintervalls in allen Matrices Konzentrationen oberhalb der MIC_{90} ($fT_{>MIC} = 100$ %). Im Vergleich dazu gab es 7/10 Patienten, die in UF $fT_{>MIC}$ -Werte > 40 % aufwiesen. In s.c.-ISF lag diese Zahl bei 5/9, in i.m.-ISF bei 7/9 Patienten. Kein Patient erreichte in allen Matrices $fT_{>MIC}$ -

Werte von 100 %.

Unter der Annahme einer MIC_{90} von 2 $\mu\text{g/mL}$ würden doppelt so hohe $fAUC/MIC$ -Werte berechnet. Damit lägen nahezu alle $fAUC/MIC$ -Werte der Probanden über 51. Jedoch träfe dies nur für 5 Patienten zu.