

DISKUSSION

4 DISKUSSION

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchungen mit Linezolid diskutiert. Die Diskussion gliedert sich in die Abschnitte:

- Quantifizierung von Linezolid (s. Kap. 3.1)
- Plasmaproteinbindung von Linezolid (s. Kap. 3.2 und Kap. 3.4.2)
- *In-vitro*- und *In-vivo*-Mikrodialyse von Linezolid (s. Kap. 3.3 und Kap. 3.4.3)
- Pharmakokinetik von Linezolid (s. Kap. 3.4.4 bis Kap. 3.4.6)

Im letzten Abschnitt werden Perspektiven in der Dosisindividualisierung von Antibiotika diskutiert.

4.1 QUANTIFIZIERUNG VON LINEZOLID

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine HPLC-Methode zur Quantifizierung von Linezolid in biologischen Matrices entwickelt und validiert. Ziel der Methodenentwicklung war es, ausgehend von einem kleinen Probenvolumen Linezolidkonzentrationen in Plasma, Mikrodialysat und Ultrafiltrat innerhalb eines ausreichend großen Konzentrationsbereichs mit möglichst geringem apparativem Aufwand valide messen zu können. Dafür wurde zunächst versucht, eine für Linezolid selektive Probenaufarbeitung mit Hilfe der Festphasenextraktion nach Peng et al. zu übertragen (89). Den in der Originalpublikation verwendeten internen Standard (PNU-101145) sollte Eperezolid (PNU-100592), ein Strukturanalogon von Linezolid, ersetzen. Die Einbindung dieser Substanz in die Probenaufarbeitung führte zu einer starken und anhaltenden Beeinträchtigung der Quantifizierung von Linezolid. Auch ohne die Verwendung eines internen Standards wurden mit Hilfe der SPE viel versprechende Ergebnisse im Hinblick auf die Wiederfindungsrate, Richtigkeit und Präzision der Methode erzielt. Jedoch stand der hohe zeitliche Aufwand der SPE einem routinemäßigen Einsatz für die rasche Bestimmung von Proben der klinisch-pharmazeutischen Untersuchung entgegen. Hinzu kommt, dass inzwischen alternative Aufarbeitungsmethoden für linezolidhaltige Plasmaproben publiziert wurden. Deshalb wurde von der weiteren Entwicklung der auf SPE basierenden Probenaufarbeitung abgesehen.

Alternative HPLC-Methoden zur Quantifizierung von Linezolid in Plasmaproben unterschieden sich im Wesentlichen in der instrumentellen Ausrüstung und bei der Probenaufarbeitung. Die in dieser Arbeit entwickelte HPLC-Methode benötigte weder ein Massenspektrometer (116) noch eine separate Extraktionssäule (93), sondern beruhte auf

den in Laboren üblichen Geräten, wie z.B. einem UV-Detektor. Zusätzlich zu den Probenaufarbeitungsmethoden von Tobin et al. (94) und Borner et al. (92) wurde nach der Proteinfällung das Lösungsmittel (Acetonitril (ACN) 100 %) evaporiert und der Rückstand in Fließmittel (Acetonitril/H₂O 20/80 (V/V)) vollständig gelöst. Das im Vergleich zu reinem ACN veränderte Lösungsvermögen des Fließmittels löste möglicherweise ausgefällte Proteine, die ohne den Evaporationsvorgang evtl. als kleine Partikel in das HPLC-System injiziert worden wären, wieder auf. Dieses Vorgehen führte zu einer längeren Lebensdauer der Säulenmaterialien.

Durch die Verringerung des Probenvolumens von 300 µL (92) auf 50 µL Plasma wurde die Belastung der Studienpatienten deutlich reduziert (90). Mit Hilfe der entwickelten HPLC-Methode wurden Linezolidkonzentrationen in Plasma zwischen 0.2 und 20 µg/mL zuverlässig gemessen. Dieser Konzentrationsbereich stimmte gut mit den Ergebnissen von Tobin et al. (117) und Borner et al. (92) überein. Er umfasste in dieser Arbeit > 98.5 % aller gemessenen Plasma- und Mikrodialysatkonzentrationen und damit nahezu alle klinisch relevanten Linezolidkonzentrationen (24, 34).

Die im Rahmen dieser Arbeit für Plasmaproben entwickelte bioanalytische Methode sollte ohne Veränderungen am HPLC-System für die Bestimmung von Linezolid in Mikrodialysat angewendet werden. Zur Quantifizierung von Arzneistoffen in dieser Matrix werden üblicherweise gaschromatografische, HPLC- oder kapillarelektrophoretische Verfahren eingesetzt (118-123). Mikrodialysat ist durch ein sehr geringes Probenvolumen charakterisiert, z.B. in dieser Untersuchung ~ 30 µL. Um aus dem geringen Probenvolumen mehrere Messungen durchführen zu können, wurde ein Aliquot der Probe vor der Messung verdünnt. Diese einfache Form der Probenaufarbeitung war wegen der wässrigen, proteinfreien Zusammensetzung von Mikrodialysat möglich. Die untere Bestimmungsgrenze lag in Mikrodialysat wegen des Verdünnungsschritts höher als in Plasma, jedoch mit einem Wert von 0.8 µg/mL deutlich unter den für Linezolid definierten Grenzwerten der MIC₉₀ von 2 - 4 µg/mL (124).

Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen der Vorstudienvalidierung (s. Kap. 3.1.3.2) zeigten, dass Linezolid bei allen untersuchten Lagerungsbedingungen und in jeder Matrix stabil war. Sie stimmten damit gut mit den Befunden von Peng et al. (89) und Tobin et al. (117) überein. Die Lagerung bei < -20 °C über 2.5 Jahre führte zu keiner entscheidenden Änderung der Probenkonzentration, so dass für die Substanz Langzeitstabilität angenommen wurde.

Die in dieser Arbeit erhaltenen Werte für die Variabilität der HPLC-Methode (s. Kap. 3.1.3.4) erreichten bei der Betrachtung zwischen verschiedenen Tagen (*Interday-*

Variabilität) erwartungsgemäß minimal höhere Werte als innerhalb eines Tages (*Intraday*-Variabilität). So lag die *Interday*-Variabilität für eine Linezolidkonzentration an der unteren Bestimmungsgrenze (0.2 µg/mL) bei 6.1 %. Die Bestimmung von Linezolid in Mikrodialysat ergab während der Vorstudienvalidierung sehr ähnliche Ergebnisse wie in Plasma und kann deshalb als qualitativ gleichwertig angesehen werden. Damit wurde eine zuverlässige Methode zur Quantifizierung von Linezolid in Mikrodialysat etabliert (90). Aufgrund ähnlicher Charakteristika der Matrices Mikrodialysat und Ultrafiltrat wurde die entwickelte HPLC-Methode auch zur Konzentrationsmessung in Ultrafiltratproben angewendet. Zuvor wurde gezeigt, dass die Konzentrationen in Ultrafiltratproben unter Verwendung einer Mikrodialysat-Kalibrierfunktion hinreichend richtig und präzise bestimmt wurden.

Die Routinemessungen während der Klinischen Studie bestätigten im Wesentlichen die Ergebnisse der Vorstudienvalidierung im Hinblick auf die Richtigkeit und Präzision (s. Kap. 3.1.3.6). Insgesamt wurde eine leichte Zunahme der *Interday*-Variabilität in beiden Matrices von 5.5 % auf 8.3 % beobachtet. Auch bei den Regressionsparametern der Kalibrierfunktionen zeigten sich leicht erhöhte Streuungsparameter. Beide Beobachtungen können darauf zurückzuführen sein, dass von Tag zu Tag verschiedene Personen die Proben aufarbeiteten. Die Vorstudienvalidierung hingegen wurde vollständig von einer Person durchgeführt. Trotz der leichten Zunahme der Variabilität wurden die Anforderungen der FDA-Richtlinie jeweils erfüllt (125).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass für die Bestimmung von Linezolid in verschiedenen biologischen Matrices eine den Anforderungen internationaler Richtlinien entsprechende HPLC-Methode etabliert wurde. Sie zeichnete sich durch die Verwendung minimaler Probenvolumina, eine schnelle und einfache Probenaufarbeitung sowie einen geringen apparativen Aufwand aus. Mit der Minimierung des Blutentnahmevermögens konnte die Belastung der Studienteilnehmer soweit wie möglich reduziert werden. Die validierte bioanalytische Methode erfüllte alle Voraussetzungen, um im Rahmen von Untersuchungen zur PK und PD von Linezolid in der Biophase eingesetzt zu werden.

4.2 PLASMAPROTEINBINDUNG VON LINEZOLID

Die mittlere ungebundene Fraktion von Linezolid im Plasma wurde im Rahmen dieser Arbeit mit Werten zwischen 86.4 % (7.0 % CV) und 91.3 % (4.4 % CV) für Patienten und Probanden bestimmt. Denen stehen die deutlich geringeren Werte der *In-vitro*-Untersuchungen gegenüber. Hierbei lag f_u im Mittel bei 73.4 % (6.4 % CV). Für Linezolid wurde eine Plasmaproteinbindung (PPB) von 30 % - 31 % (24, 25) berichtet, was einer

ungebundenen Fraktion von 69 % – 70 % entspricht. Aus der Literatur geht nicht hervor, mit welcher Methode die Proteinbindung von Linezolid bestimmt wurde. Des weiteren blieb offen, ob die Ergebnisse auf *In-vitro*- oder *In-vivo*-Untersuchungen beruhen und von welcher Spezies die Blutproben stammten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zur Bestimmung der PPB die Ultrafiltrationsmethode eingesetzt. Dabei wurde das Plasma bei Raumtemperatur unter Verwendung einer Zentrifuge über eine semipermeable Membran filtriert, die nur kleine Moleküle, wie z.B. ungebundenes Linezolid, passieren konnten. Mögliche Fehlerquellen dieses Verfahrens liegen in der Adsorption der untersuchten Substanz an das Filtermaterial und in einer Veränderung der PPB durch eine zu hohe Volumenverschiebung während der Filtration. Eine Adsorption von Linezolid an Gefäßwände oder die Filtrationsmembran trat nicht auf (s. Kap. 3.2.1). Des weiteren wurde die Filtration bei einer Beschleunigung von 1 064 g durchgeführt. Das Volumen des Ultrafiltrats betrug weniger als 50 μL , was einem Anteil von maximal 25 % des eingesetzten Plasmavolumens entsprach. Beide Faktoren werden von verschiedenen Autoren als geeignete Bedingungen zur Durchführung dieser Methode erachtet (69, 126). Letztlich stimmten die f_u -Werte der *In-vitro*-Untersuchungen dieser Arbeit gut mit den Ergebnissen der Literatur überein, so dass die Bestimmungsmethode der ungebundenen Fraktion nicht die Ursache für die beobachteten Unterschiede zu sein scheint. Im Folgenden werden deshalb die Bedingungen der Entnahme der Blutproben *in vivo* näher diskutiert.

Zunächst sei festgehalten, dass die ungebundene Fraktion in beiden Studienkollektiven, also bei Probanden und Intensivpatienten, annähernd gleiche Werte annahm. Deshalb kann eine krankheitsbedingte Änderung der PPB ausgeschlossen werden. Bei der Entnahme der Blutproben kamen Monovetten[®] zum Einsatz, die Heparin-Lithium als Antikoagulans enthielten. Es gibt Hinweise darauf, dass nach der Blutentnahme mit Vacutainer-Röhrchen der (basische) Arzneistoff durch den Weichmacher des Gefäßes aus der Proteinbindung (α_1 -saures Glykoprotein) verdrängt wurde (127). Obwohl es seitdem Veränderungen in der Zusammensetzung der Kunststoffe gab, sollte beim Auftreten ungewöhnlich hoher f_u -Werte der Kontakt der Blutprobe mit dem Entnahmegefäß generell als mögliche Fehlerquelle betrachtet werden (126). Die direkte Übertragbarkeit dieser Beobachtung auf Linezolid erscheint wegen des Neutralstoff-Charakters und seiner Bindung an Albumin (50) nicht gegeben.

Die Auswahl des Antikoagulans im Blutentnahmeröhrchen kann sich auf die Höhe der ungebundenen Fraktion auswirken. So wurden unter Anwesenheit von Heparin verminderte PPB-Werte beobachtet (126). Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei

verschiedene Antikoagulantien untersucht. Dabei zeigte sich, dass Blutproben aus einem Heparin-beladenen Röhrchen den gleichen Anteil an ungebundenem Linezolid enthielten wie aus Röhrchen mit Natriumcitrat. Deshalb kommt das verwendete Antikoagulans nicht als Grund für die beobachteten Abweichungen in Frage.

Als weitere Ursachen für verminderte PPB-Werte gelten eine verlängerte Lagerungsdauer bzw. Inkubationszeit und eine erhöhte Temperatur (126). Für Valproinsäure (PPB 90 – 95 % (128)) wurden nach einer 24stündigen Inkubationszeit bei 37 °C um bis zu 40 % erhöhte f_u -Werte gemessen (129). Die in dieser Arbeit ausgewerteten Blutproben mit Linezolid wurden direkt nach der Entnahme bis zu 60 Minuten auf Eis gelagert und anschließend zur Plasmagewinnung zentrifugiert. Danach wurden die Plasmaproben bis zum Zeitpunkt der PPB-Bestimmung unter Einhaltung einer Kühlkette bei maximal –20 °C aufbewahrt. Von der Blutentnahme bis zur Durchführung der Ultrafiltration verging mitunter ein Zeitraum von mehreren Monaten. Dass die Lagerungsdauer die Höhe der PPB von Linezolid nicht beeinflusste, zeigten Vergleichsmessungen von Blutproben aus dem zweiten Studienzentrum (s. Kap. 2.2.1). Hier wurden nach einer Lagerungsdauer von wenigen Tagen bei –80 °C ähnlich hohe f_u -Werte bestimmt. Auch die Aufbewahrungszeit der Proben vor dem Einfrieren scheint die PPB nicht zu verändern. Zum einen wurden die Proben in Wien und Berlin während dieser Zeit unter verschiedenen Bedingungen gelagert (auf Eis bzw. bei Raumtemperatur), zum anderen wurde bei den *In-vitro*-Untersuchungen dieser Arbeit über 90 min eine gleichbleibend hohe ungebundene Fraktion in linezolidhaltigen Plasmaproben bestimmt.

Beeinflusst das Einfrieren von Plasmaproben die Höhe der PPB? Im Unterschied zu der Probenbehandlung *in vivo* wurden die Proben bei den *In-vitro*-Untersuchungen nach der Linezolidzugabe zum Leerplasma vor der Ultrafiltration nicht eingefroren. Zwar wurde diese Fragestellung in dieser Arbeit nicht explizit untersucht. Jedoch fanden sich keine Berichte über den Einfluss niedriger Temperaturen auf die PPB von Arzneistoffen.

Der beobachtete Unterschied zwischen der PPB *in vivo* und *in vitro* erscheint recht groß. Der Anstieg von f_u von ~ 73 % *in vitro* auf ~ 91 % *in vivo* entspricht einer Zunahme der ungebundenen Linezolidkonzentration um etwa 25 %. Daraus lässt sich ableiten, dass aus der Bestimmung der PPB *in vitro* nicht immer auf die Verhältnisse *in vivo* geschlossen werden kann. Höhere freie Linezolidkonzentrationen bedeuten jedoch eher einen Vorteil, weil auf diese Weise mehr Arzneistoff in das Interstitium diffundieren kann. Wegen der hohen therapeutischen Breite und der guten Verträglichkeit von Linezolid besteht kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von UAW (130).

Auf Grund der in dieser Arbeit festgestellten geringen Variabilität der *In-vivo*-

Ergebnisse für f_u von $< 10\%$ ließe sich möglicherweise bereits mit Hilfe von weniger als vier Proben die individuelle PPB bei Intensivpatienten charakterisieren. Da bei den Intensivpatienten kein Unterschied von f_u zwischen beiden Studientagen beobachtet wurde, wäre z.B. die Bestimmung **eines** individuellen f_u -Werts für den gesamten Untersuchungszeitraum vorstellbar. Auf diese Weise könnte die Höhe des erforderlichen Blutentnahmevolumens und damit die Belastung des Patienten weiter reduziert werden.

4.3 **IN-VITRO- UND IN-VIVO-MIKRODIALYSE VON LINEZOLID**

Ziel der *In-vitro*-Mikrodialyse-Untersuchungen für Linezolid war es, die Konzentrationsunabhängigkeit der relativen Wiederfindung zu prüfen. Dabei sollte gezeigt werden, dass über einen weiten Konzentrationsbereich immer der gleiche Anteil der beobachteten Substanz durch die Sondenmembran diffundiert. Die Konzentrationsunabhängigkeit von RR ist eine Grundvoraussetzung für die Anwendung der Mikrodialyse *in vivo*. In dieser Arbeit konnte sie *in vitro* in einem Bereich gezeigt werden, der nahezu alle *in vivo* auftretenden ISF-Konzentrationen umfasst (1 und 50 $\mu\text{g/mL}$, s. Kap. 3.3.2). Daraufhin wurde auch für *In-vivo*-Bedingungen eine Konzentrationsunabhängigkeit angenommen. Der mittlere RR-Wert lag *in vitro* unabhängig von der eingesetzten Kalibriermethode bei $\sim 77\%$. Die Variationskoeffizienten betragen 7.4 % (Recovery-Methode, $n = 45$) bzw. 8.2 % (Retrodialyse-Methode, $n = 45$) und befanden sich damit im Bereich der *Interday*-Variabilität der bioanalytischen HPLC-Methode. Diese Ergebnisse zeigten, dass RR *in vitro* präzise bestimmt wurde. Die Verwendung von Mikrodialysesonden führte nicht zu einer wesentlichen Zunahme der Variabilität.

Die *In-vitro*-Untersuchungen ergaben weiterhin, dass die Substanz in beide Richtungen im gleichen Ausmaß durch die semipermeable Membran diffundierte und Linezolid nicht an das Sondenmaterial adsorbierte (s. Kap. 3.3.2). Daraus lässt sich ableiten, dass sich die Mikrodialyse-Methode für die Untersuchung ungebundener Linezolidkonzentrationen *in vivo* eignet. Die Sondenkalibrierung kann mit Hilfe der Retrodialyse-Methode erfolgen. Für den klinischen Einsatz wurde eine Flussrate von 1.5 $\mu\text{L/min}$ festgelegt. Damit wurde ein hinreichend großes Dialysatvolumen bei einer vertretbaren zeitlichen Auflösung erzielt. Alle *In-vitro*-Experimente wurden in unbewegten Flüssigkeiten bei Raumtemperatur durchgeführt. Durch Rühren und Temperieren der Lösungen auf 37 °C ließe sich die Variabilität der Ergebnisse reduzieren (131). Da in den *In-vitro*-Untersuchungen dieser Arbeit eher qualitative Aussagen getroffen werden sollten, wurde aus Gründen der Praktikabilität auf beide Maßnahmen verzichtet.

Bei der Betrachtung der mittleren RR-Werte bei Probanden und Patienten im Vergleich

zu den Ergebnissen der *In-vitro*-Untersuchung zeigten sich deutliche Unterschiede (s. Kap. 3.3.2 und Kap. 3.4.3). Zur Einordnung dieser Beobachtung soll der Diffusionsvorgang näher diskutiert werden. Die Diffusion und damit RR wird *in vitro* durch den substanzspezifischen Diffusionskoeffizienten und die Diffusion in der Sondenmembran charakterisiert. *In vivo* ist die Zusammensetzung des sondenumgebenden Mediums der diffusionslimitierende Faktor (132). Sie ist gekennzeichnet durch die Tortuosität, den Volumenanteil des Raums, der zur Diffusion zur Verfügung steht, und die Mikroviskosität. Die Tortuosität beruht auf der Struktur des Gewebes. Biologische Gewebe weisen aufgrund ihrer komplexen Zusammensetzung im Vergleich zu wässrigen Lösungen einen deutlich veränderten Diffusionsweg auf. Mit steigendem zellulären Anteil wird der Extrazellularraum, in dem die Diffusion erfolgt, z.B. für Proteine und andere Makromoleküle kleiner (133). Die Mikroviskosität der Interstitialflüssigkeit ist wegen der vorhandenen Struktur-Makromoleküle, wie Kollagenfasern, Glucosaminoglykane und Proteine, höher als die des Wassers (132, 133). Für den Vergleich der RR-Werte bedeutet das, dass die von der wässrigen Lösung abweichende Struktur des Gewebes die Diffusion von Molekülen beeinträchtigt und damit die Ursache für signifikant kleinere RR-Werte darstellt.

Bei den s.c.-Sonden der Probanden wurde zwischen den RR-Mittelwerten von Studientag 1 und 2 ein signifikanter Unterschied mit $p = 0.013$ gefunden (s. Kap. 3.4.3.1, Tab. 3-12). Zur Erklärung dieses Befunds sei auf den geänderten Tagesablauf an Studientag 2 hingewiesen. Danach wurden die Mikrodialysesonden an Studientag 1 vor und an Studientag 2 nach der Applikation von Linezolid kalibriert. Auf die Besonderheiten der Kalibriermethode, die auf den Untersuchungen von Tegeder et al. (134) aufbaut, wurde ausführlich in Kap. 2.1.5.4 eingegangen. In Kap. 3.3.3 wurde dargestellt, dass die Konzentration der Perfusatlösung zur Sondenkalibrierung am Tag 2 mindestens $150 \mu\text{g/mL}$ betragen sollte. Die tatsächliche Konzentration lag bei $\sim 123 \mu\text{g/mL}$. Dies legt die Vermutung nahe, dass der Konzentrationsgradient zwischen dem Sondeninneren und dem umgebenden Interstitium möglicherweise zu klein und die Diffusion der Linezolidmoleküle aus der Sonde beeinträchtigt war. In diesem Fall würde jedoch an Studientag 2 ein kleinerer RR-Wert errechnet als an Studientag 1. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass an Studientag 2 die Retrodialyse ungehindert erfolgen konnte. Boutelle et al. (135) fanden in Hirngewebe von Ratten eine Zunahme von RR nach dem Anstieg des Volumens des Extrazellularraums, ausgelöst z.B. durch sog. „vasogene Ödeme“. Eine Übertragung dieser Zusammenhänge auf subkutanes Fettgewebe erscheint aufgrund der wesentlich kompakteren Gewebestruktur des Gehirns

nicht sinnvoll. Jedoch könnten während der Sondeninsertion aufgrund des Gewebetraumas Ödeme entstanden sein. Diese sollten bis zur Durchführung der Kalibrierung an Studientag 2 (nach mind. 8 Stunden) wieder abgeklungen sein. Bisherigen Veröffentlichungen lagen Equilibrations- und Regenerationsphasen von bis zu 60 min zu Grunde (97, 136).

In dieser Arbeit wurden die Mikrodialysesonden mit Hilfe der Retrodialyse-Methode (s. Kap. 2.1.5.1) zu einem festgelegten Zeitpunkt kalibriert. Dabei wurde angenommen, dass RR während des gesamten Zeitraums der Probensammlung konstant blieb. Jedoch kann sich RR einer Mikrodialyeseonde während des Experiments verändern. Die Ursachen liegen zum einen in der Bildung von Luftbläschen an der Innenseite der Membran. Zum anderen besteht die Möglichkeit, dass die Poren der Sondenmembran durch Makromoleküle oder zelluläre Bestandteile verstopfen (131, 137, 138). Die Folge wäre ein Absinken von RR. Alternativ könnte die Kalibrierung kontinuierlich durch die Verwendung eines internen Standards erfolgen. Diese Methode bietet den Vorteil, Änderungen von RR während des Experiments beobachten zu können. Der interne Standard wird der Perfusatlösung zugesetzt und sein Verlust durch die Diffusion in das sondenumgebende Interstitium quantifiziert. Prinzipiell kann so aus jeder Mikrodialysatprobe eine Bestimmung von RR erfolgen (139). Durch eine Veränderung des Verlustes an internem Standard ergibt sich ein anderer RR-Wert, der auf geänderte Diffusionseigenschaften der Sondenmembran hinweist (140). Der interne Standard sollte möglichst ähnliche Diffusionseigenschaften besitzen wie der zu untersuchende Arzneistoff. Bei der Anwendung eines internen Standards muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich die RR-Werte zweier Substanzen *in vivo* unterscheiden können, obwohl *in vitro* gleiche Ergebnisse erzielt wurden. Dies wurde z.B. bei der simultanen Bestimmung der RR-Werte von Theophyllin und Coffein beobachtet (141). Wird die Kalibrierung durch einen internen Standard zusätzlich zur Retrodialyse mit dem Arzneistoff eingesetzt, kann sie als Qualitätskontrolle der Funktionsfähigkeit der Mikrodialyeseonde dienen (142). Die Verwendung von endogenen Substanzen als interner Standard wurde insbesondere für Harnstoff untersucht. Die Eignung der Substanz als interner Standard wird bisher kontrovers beurteilt. Während einige Autoren die Verwendung von Harnstoff nicht als geeignete Kalibriermethode ansehen (143), kommen andere Arbeitsgruppen zu dem Schluss, dass Harnstoff möglicherweise als interner Standard verwendet werden kann (144, 145). Jedoch müssen noch weitere Untersuchungen erfolgen, bis diese Methode als Standard eingesetzt werden kann. Die Verwendung interner Standards zur Sondenkalibrierung stellt eine zeitsparende Methode dar, mit Hilfe derer die Belastung für

den Patienten und der Arbeitsumfang für das Studienpersonal minimiert werden können (144).

4.4 PHARMAKOKINETIK VON LINEZOLID

Die Konzentrations-Zeit-Profile von Linezolid in UF sowie in ISF des subkutanen Fettgewebes und des Skelettmuskels von gesunden Probanden und Intensivpatienten wurden jeweils einer individuellen, zweistufigen PK-Analyse unterzogen. Dabei wurden zunächst die Linezolidkonzentrationen in UF und danach die Linezolidkonzentrationen in UF und den beiden Interstitialräumen simultan ausgewertet. Im Folgenden werden die verwendeten Strukturmodelle und die berechneten PK-Parameter für jedes Studienkollektiv separat diskutiert.

4.4.1 Pharmakokinetik von Linezolid bei gesunden Probanden

Strukturmodelle

Die Entwicklung von PK-Modellen zur Beschreibung der Linezolidkonzentration in UF nach *iv*-Infusion führte bei 80 % der Probanden zur Anwendung eines Zwei-Kompartiment-Modells (s. Kap. 3.4.4.3). Das rasche Absinken der Linezolidkonzentration nach dem Ende der Infusion kann im Wesentlichen mit einer schnellen Verteilung aus dem Plasma in den extravasalen Raum erklärt werden. Das Verhältnis der Transportgeschwindigkeitskonstanten k_{12}/k_{21} nahm in diesen Fällen Zahlenwerte > 1 an. Bei den zwei Probanden, deren Konzentrations-Zeit-Verlauf in UF mit einem Ein-Kompartiment-Modell beschrieben wurde, fanden die Verteilungsvorgänge vermutlich so schnell statt, dass sie nur mit einem noch engeren Probenentnahmezeitplan beobachtet werden könnten. Für alle Probanden wurde die Elimination durch eine Kinetik 1. Ordnung gut beschrieben.

Bisher gibt es kein weiteres Beispiel für eine separate kompartmentelle Auswertung der ungebundenen Plasmakonzentrationen nach *iv*-Applikation von Linezolid bei Probanden. Die populationspharmakokinetischen Datenanalysen von Plasmakonzentrationen nach *iv*- und *po*-Gabe unter Einschluss von Probanden-Daten führten zu der Verwendung von Ein- (146) bzw. Zwei-Kompartiment-Modellen (147, 148). In beiden Arbeiten wurde die Gesamtkörperclearance mit Hilfe von zwei parallelen Eliminationswegen, linear und sättigbar, beschrieben.

Die nach peroraler Mehrfachdosierung in UF verwendeten Ein- (67 %) und Zwei-Kompartiment-Modelle (33 %) mit einer Eliminationskinetik 1. Ordnung beschrieben die ungebundenen Linezolidkonzentrationen im Wesentlichen gut (s. Kap. 3.4.4.3). In den

Ein-Kompartiment-Modellen von fünf Probanden fiel die Konzentrations-Zeit-Kurve nach dem Erreichen der Maximalkonzentration monophasisch ab. Nach *iv*-Infusion wurde für diese Probanden ein Zwei-Kompartiment-Modell angepasst. Dies legt die Vermutung nahe, dass nach *po*-Applikation die Verteilungsvorgänge in das periphere Kompartiment durch den Absorptionsvorgang überlagert wurden. Dies sei am Beispiel eines Probanden erläutert. Der direkte Vergleich der semilogarithmisch aufgetragenen gemessenen Konzentrations-Zeit-Profile nach *iv*-Infusion und nach *po*-Applikation zeigte zwischen 3 und 8 Stunden nach Applikation einen parallelen Kurvenverlauf. Nach *iv*-Infusion wurde diese Phase eindeutig als terminale Phase (β -Phase) identifiziert. Diese Zuordnung wird durch die Übereinstimmung des k_{10} -Werts des *po*-Ein-Kompartiment-Modells (0.145 1/h) mit β des *iv*-Zwei-Kompartiment-Modells (0.149 1/h) bestätigt. Da die Konzentrationen nach der *po*-Gabe nur monophasisch abnahmen, heißt das, dass die nach *iv*-Infusion sehr deutlich ausgeprägte Verteilungsphase (α -Phase) nach oraler Applikation vom Absorptionsvorgang überlagert wurde und deshalb nicht sichtbar war. Die Annahme eines schnellen Verteilungsvorgangs wird durch die Daten des Zwei-Kompartiment-Modells nach *iv*-Infusion gestützt. Hier wurde α präzise mit einem hohen Wert von ~ 6.2 1/h (26 % CV) abgeschätzt und lag damit über k_a des *po*-Ein-Kompartiment-Modells (4.9 1/h). Das pharmakokinetische Phänomen „ $\alpha > k_a$ “ wird als „Flip-Flop-Kinetik“ bezeichnet (69). In diesem Fall ist in einem Zwei-Kompartiment-Modell eine korrekte Berechnung von α nur aus Daten nach *iv*-Applikation möglich (149). Die ungebundenen Plasmakonzentrationen des sechsten Probanden wurden nach *po*-Mehrfachapplikation und nach *iv*-Infusion mit einem Ein-Kompartiment-Modell beschrieben. Die Entscheidung zugunsten des Ein-Kompartiment-Modells ist darauf zurückzuführen, dass durch die Anpassung eines Zwei-Kompartiment-Modells neben negativen Sekundärparametern eine unphysiologisch hohe Absorptiongeschwindigkeitskonstante von ~ 25 1/h abgeschätzt wurde. Auch das Ein-Kompartiment-Modell beschrieb die Daten dieses Probanden gut. Prinzipiell steht die Modellauswahl im Einklang mit den Strukturmodellen anderer Untersuchungen (146, 147, 150, 151). Burkhardt et al. verwendeten für ihre PK-Datenanalyse ein offenes Zwei-Kompartiment-Modell (150). Den Ergebnissen von Turnak et al. lag ein Zwei-Kompartiment-Modell mit zwei parallelen Eliminationswegen zugrunde (151).

Bei drei Probanden (33 %) wurde nach oraler Linezolidgabe die Maximalkonzentration mit Hilfe des Ein-Kompartiment-Modells in unterschiedlichem Ausmaß zu niedrig abgeschätzt. Dies könnte bei zwei dieser Probanden mit der im Vergleich zu anderen Probanden recht hohen Absorptiongeschwindigkeit ($k_a \sim 6$ 1/h) zusammenhängen. Werden bei diesen Probanden die abgeschätzten Modellparameter eines Ein- und eines

Zwei-Kompartiment-Modells verglichen, ergaben sich zunächst in beiden Modellen individuell einheitliche Werte für V_{ss}/F und CL/F . Im Zwei-Kompartiment-Modell wurde jedoch für das zentrale Kompartiment ein kleineres V_1/F abgeschätzt, so dass mit unverändertem oder kleinerem k_a eine höhere Maximalkonzentration berechnet wurde. Trotz der besseren Vorhersage der Maximalkonzentration wurde in den beschriebenen Fällen den Daten nach *po*-Applikation jeweils ein Ein-Kompartiment-Modell angepasst. Möglicherweise könnten durch die Variation der Absorptionskinetik, z.B. mit einer Arzneistoffinvasion 0. Ordnung, die Maximalkonzentrationen auch in einem Ein-Kompartiment-Modell zutreffender berechnet werden.

Mit Hilfe eines kombinierten Modells wurde erstmals die individuelle Pharmakokinetik von ungebundenem Linezolid in Plasma nach *iv*- und nach *po*-Applikation bei Probanden charakterisiert. Dabei gelang es, die individuelle Bioverfügbarkeit abzuschätzen, die im Mittel mit den Angaben der Literatur übereinstimmte (25, 96). Im Vergleich zu den nach *po*-Gabe in der Mehrzahl ausgewählten Ein-Kompartiment-Modellen überwogen in dieser Auswertung die Zwei-Kompartiment-Modelle. Die Ursache könnte bei den nun einbezogenen Daten nach *iv*-Applikation liegen, die eine deutlich biphasische Konzentrationsabnahme zeigten. Insgesamt wurden die gemessenen ungebundenen Linezolidkonzentrationen in Plasma mit Hilfe der Modelle zutreffend vorhergesagt. Für jeden primären Modellparameter wurde je Konzentrations-Zeit-Profil nur ein Zahlenwert abgeschätzt. Das bedeutete, dass nach der ersten und der letzten Dosis gleiche pharmakokinetische Bedingungen angenommen wurden. Die im Verlauf der Linezolidtherapie bei fünf Probanden (55 %) deutlich abnehmende Eliminationsgeschwindigkeit wurde zum Zeitpunkt der Modellentwicklung noch nicht berücksichtigt. Deshalb erfolgte bei diesen Probanden die Abschätzung der Maximalkonzentrationen und der Clearance nicht optimal. Mit der Möglichkeit der intraindividuell variierenden Modellparameter, wie z.B. der Clearance, könnte die Modellanpassung verbessert werden.

In dieser Arbeit wurden erstmals integrierte PK-Modelle zur simultanen Beschreibung der individuellen, ungebundenen Linezolidkonzentrations-Zeit-Profile in Plasma und im Interstitium etabliert (s. Kap. 3.4.4.4). Basierend auf der Publikation von Persky et al. (103) wurden sog. Gewebepenetrationen (FT) in das Modell eingeführt. Sie erfüllten die Funktion eines Skalierungsfaktors, mit Hilfe dessen sich vor allem hohe Konzentrationen in den ISF-Kompartimenten besser abbilden ließen. Während die FT-Werte nach Mehrfachdosierung auch der quantitativen Beurteilung der Penetration von Linezolid ins Interstitium dienen, wurden sie nach Einmaldosierung ausschließlich im PK-Modell angewendet. Die Ursache liegt darin, dass nach Einmaldosis noch nicht zwischen

allen Geweben ein Verteilungsgleichgewicht erreicht wird. Zunächst wurde für die Daten nach *iv*-Einmaldosis ein 4-Kompartiment-Modell mit zwei Eliminationswegen entwickelt. Nach der Evaluation zahlreicher Strukturvarianten gelang es, den rapiden Konzentrationsanstieg im Interstitium des subkutanen Fettgewebes während der Infusion wiederzugeben. Die Linezolidkonzentrationen in i.m.-ISF lagen ähnlich hoch wie in Plasma, während in s.c.-ISF häufig deutlich höhere Werte gemessen wurden. Im nächsten Schritt wurden die Daten aller drei Matrizes nach erster und letzter Linezolidapplikation in das Modell eingebunden. Die Modellstruktur blieb im Wesentlichen unverändert. Lediglich die Anzahl (1 oder 2) und die Lage der Eliminationswege (in Kompartiment 1 oder 2) wurde für jeden Probanden individuell festgelegt. Dabei waren Modelle mit nur einer Clearance aus dem 2. Kompartiment häufig überlegen. Dies kann auf die niedrigere Anzahl abzuschätzender Modellparameter zurückgeführt werden. Zusätzlich war für einige Modellparameter vorgesehen, nach intravenöser und nach peroraler Gabe verschiedene Werte anzunehmen (V_1 , V_4 , CL). So wurden die Veränderungen in der Pharmakokinetik von Linezolid zwischen Einmal- und Mehrfachdosierung in das Modell einbezogen.

Beiden integrierten Modellen ist gemeinsam, dass in den drei Kompartimenten, die Linezolidkonzentrationen repräsentierten, sog. matrix-assoziierte Kompartimente, je Zeiteinheit eine ähnliche Konzentrationsänderung erfolgte. Sie können deshalb als ein gemeinsames (zentrales) Kompartiment angesehen werden. Das vierte Kompartiment des integrierten Modells entsprach in seiner Funktion dem peripheren Kompartiment, wie es im Zwei-Kompartiment-Modell für die UF-Konzentrationen beschrieben wurde. Die direkte Verbindung zwischen den matrix-assoziierten Kompartimenten war einerseits notwendig, um den während der Infusion beobachteten rapiden Konzentrationsanstieg im Interstitium des subkutanen Fettgewebes beschreiben zu können. Andererseits führte sie jedoch dazu, dass insbesondere der relative Verlauf der s.c.-Konzentrationen dem der UF-Konzentrationen glich. Dies führte bei fünf Probanden (50 %) in s.c.-ISF zur Überschätzung der am Infusionsende vorliegenden Konzentrationen. In der Literatur fanden sich bisher nur wenige Berichte über die simultane Vorhersage von UF- und ISF-Konzentrationen von Arzneistoffen bei Menschen. Neben der populationspharmakokinetischen Analyse (134, 152, 153) wurden auch die Ergebnisse einiger individueller Datenauswertungen publiziert (102, 103, 154). Die in den Modellen dieser Arbeit enthaltenen Gewebepenetrationsfaktoren entsprechen den Scalingfaktoren, wie sie bei den individuellen Datenanalysen und von Tegeder et al. verwendet wurden (102, 103, 134, 154). Sie waren insbesondere zur Darstellung der nach *iv*-Applikation recht hohen Konzentrationen im Interstitium des subkutanen Fettgewebes erforderlich. Aus dem

monodirektionalen Clearance-Parameter, der das Plasma-Kompartiment (V_1) mit dem jeweiligen ISF-Kompartiment (V_2 oder V_3) verband, und dem entsprechenden Verteilungsvolumen ließen sich die Transportgeschwindigkeitskonstanten k_{12} bzw. k_{13} errechnen. Diese stimmten in ihrer Funktion mit der Geschwindigkeitskonstante (k_d) im Modell von Tegeder et al. (134) überein.

Die in dieser Arbeit entwickelten PK-Modelle stellen eine gute Grundlage für die populationspharmakokinetische Datenanalyse dar. In der Weiterentwicklung könnte versucht werden, die verschiedenen Eliminationsgeschwindigkeiten nach Einmal- und Mehrfachdosierung z.B. mit Hilfe einer sich zeitabhängig ändernden Clearance in das Modell zu integrieren.

Pharmakokinetische Parameter

Das in dieser Arbeit berechnete Verteilungsvolumen von ~ 52 L (0.68 L/kg) entspricht in etwa dem Gesamtkörperwasser, was auf eine Verteilung von Linezolid in intra- und extrazelluläre Flüssigkeitskompartimente schließen lässt. Die Werte für t_{max} und die Bioverfügbarkeit zeigen, dass Linezolid schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert wurde. Die individuellen PK-Parameter nach *iv*-Einmaldosis stimmten gut mit den Ergebnissen von Stalker et al. und Cirincione et al. überein (146, 155).

Die wesentlichen PK-Parameter von Linezolid nach *po*-Mehrfachdosierung bei Probanden aus verschiedenen Untersuchungen sind in Tab. 4-1 zusammengefasst dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass die auf der Basis der eigenen Untersuchungen berechneten PK-Parameter V_{ss}/F , CL/F und $t_{1/2}$ in Ausmaß und Variabilität gut mit den bisher publizierten Daten übereinstimmen. Der Parameter t_{max} wurde in dieser Arbeit mit 1.8 h höher abgeschätzt als in den übrigen Publikationen in Tab. 4-1. Nach den Auswertungen von Islinger et al. ist dies darauf zurückzuführen, dass einige Probanden die Tablette mit Linezolid nüchtern, andere jedoch nach dem Essen eingenommen haben (156). Auch Welshman et al. beobachteten ein verzögertes Auftreten von C_{max} durch die Einnahme nach dem Essen (22). Die Bioverfügbarkeit und $AUC_{0-\infty}$ blieben in beiden Untersuchungen von der Nahrungsaufnahme unbeeinflusst.

Tab. 4-1: Ausgewählte pharmakokinetische Parameter von Linezolid in Plasma von gesunden Probanden nach peroraler Einmal- und Mehrfachapplikation verschiedener Dosierungen (angegeben als \bar{x} (CV, %)).

Autoren	Dosis [mg]	Vss/F [L]	CL/F [L/h]	t _{1/2} [h]	C _{max} [µg/mL]	t _{max} [h]
diese Arbeit	600	51.8 (47)	5.6 (29)	7.4 (45)	17.1 (23)	1.8 (68)
Stalker et al. (155)	500	43.3 (36)	5.5 (28)	5.7 (35)	15.3 (24)	1.3 (79)
Slatter et al. (26)	500	29.8 (32)	6.54(50)	3.5 (39)	17.8 (34)	0.9 (44)
Burkhardt et al. (150)	600	46.9 ^{#1} (14)	4.89 ^{#2} (18)	8.0 (40)	24.0 ^{#1} (29)	1.0 (75)
Turnak et al. (151)	600	54 (25)	5.6 (n.b.) ^{#3}	n.b.	n.b.	n.b.

^{#1} bezogen auf 70 kg Körpergewicht

^{#2} bezogen auf 1.73 m² Körperoberfläche

^{#3} n.b. = nicht bestimmt

Die Untersuchung der auf KG bezogenen Arzneistoffexposition, charakterisiert durch die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-∞, KG/F}), ergab während der Linezolidtherapie eine signifikante Zunahme der AUC_{0-∞, KG/F} (s. Kap. 3.4.4.3). Die in dieser Arbeit aufgetretene erhöhte Linezolidexposition bei den Probanden lässt sich auf eine signifikante Abnahme von CL/F nach Mehrfachdosierung zurückführen. Die Ursache dafür könnte in der renalen Elimination und der Metabolisierung von Linezolid liegen, wie Slatter et al. in einer Studie mit gesunden Probanden untersuchte (26). Danach werden im Steady State neben Linezolid (30 % der ausgeschiedenen Dosis) die beiden Hauptmetaboliten PNU-142586 (45 %, Hydroxyethylglycin-Derivat) und PNU-142300 (10 %, Aminoethoxyessigsäure-Derivat) renal und nichtrenal eliminiert (26) (s. Kap. 1.3.2). Slatter et al. vermuteten daraufhin, dass die Zunahme des Quotienten Linezolid/Metabolit in Plasma und der hohe Anteil von metabolisierter Substanz in den Ausscheidungen auf die renale Rückresorption der Muttersubstanz zurückzuführen ist (26). Die renale Rückresorption von Molekülen kann parallel zur Wasserrückresorption in allen Tubulusabschnitten erfolgen. In Abhängigkeit von der molaren Masse, der Polarität und dem pH-Wert des Urins wird eine Substanz gut oder schlecht resorbiert (157). Linezolid ist als kleines, neutrales Molekül mit ausgewogenen hydro- und lipophilen Eigenschaften in der Lage, leicht durch das Tubulusepithel zu diffundieren und auf diese Weise wieder in die systemische Zirkulation zu gelangen. Die langsame nichtenzymatische Oxidation der Muttersubstanz über ein instabiles Lacton zum Hydroxyethylglycin-Derivat stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Linezolidelimination dar (26) und ist wahrscheinlich für die Abnahme der Clearance bei ansteigenden Plasmakonzentrationen

verantwortlich. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine Beteiligung von NADPH-abhängigen Enzymen an der Entstehung des Hydroxyethylglycin-Derivats (158), was auf einen sättigbaren Eliminationsweg hindeutet. Neben Cirincione et al. (146) beobachteten auch Turnakt et al. (151) und Meagher et al. (147) eine verlangsamte Elimination nach mehrfacher Linezolidapplikation. Burkhardt et al. zeigten nach Mehrfachdosierung eine dosisabhängige Kumulation von Linezolid (150). Insgesamt wurde deutlich, dass die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen die Beobachtung einer nichtlinearen Eliminationskinetik unterstützten.

Die Untersuchung der Daten dieser Arbeit auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Linezolid bei Probanden ergab für Frauen nach Mehrfachdosierung eine signifikant höhere AUC_{KG}/F als für Männer ($p = 0.016$). Dieses Ergebnis stimmte gut mit den Daten anderer Probandenstudien überein (26, 150, 159) und wird zum einen auf den Unterschied im Körpergewicht zurückgeführt. Bei der absoluten Dosierung von 600 mg Linezolid erhielten Frauen auch in dieser Arbeit aufgrund ihres geringeren Körpergewichts eine größere Arzneistoffmenge je kg KG als Männer. Nach Angaben von Burkhardt et al. und Sisson et al. lassen sich die Unterschiede außerdem mit einem bei Frauen etwas kleineren V_{SSKG}/F (150, 159) begründen. Hinzu kommt, dass Frauen auch ohne die KG-Normalisierung eine deutlich kleinere Clearance aufweisen als Männer (159). Nach den Ergebnissen dieser Arbeit unterschieden sich die Werte für CL/F und AUC/F nach *po*-Mehrfachdosierung bei Männern und Frauen, jedoch nicht statistisch signifikant. Bisher hängt der Therapieerfolg nicht vom Geschlecht des Patienten ab (159). Deshalb scheinen die beobachteten geschlechtsspezifischen Differenzen in der Pharmakokinetik von Linezolid keine klinische Relevanz zu besitzen. Die höheren ungebundenen Plasmakonzentrationen bei Frauen geben keinen Grund zur Dosisanpassung, da für Linezolid in großen klinischen Studien über einen weiten Konzentrationsbereich gute Verträglichkeit gezeigt wurden (26).

Linezolid zeigte bei Probanden eine sehr gute und rasche Penetration in das Interstitium des subkutanen Fettgewebes und des Skelettmuskels (s. Kap. 3.4.5.2). Die für die ISF-Penetration im Steady State berechneten Werte sind mit den Ergebnissen von Gee et al. vergleichbar (160). Gee et al. fanden mit Hilfe der Hautblasenflüssigkeitsmethode bei gesunden Probanden eine Penetrationsrate von 104 %. Die klinische Bedeutung der ISF-Penetration wird gemeinsam mit den Ergebnissen der Intensivpatienten diskutiert (s. Kap. 4.4.3). Insgesamt bestätigen die Beobachtungen dieser Arbeit die bisher publizierten Daten zur Verteilung von Linezolid in das Gewebe bei gesunden Probanden (160, 161). Im Gegenzug bedeutet das auch, dass die mit Hilfe der

Mikrodialyse gemessenen Konzentrationen mit hoher Wahrscheinlichkeit den tatsächlichen Verhältnissen *in vivo* entsprachen.

4.4.2 Pharmakokinetik von Linezolid bei Intensivpatienten

Strukturmodelle

Die Linezolidkonzentrationen in UF bei Intensivpatienten nach *iv*-Einmaldosis wurden mit Hilfe eines Zwei-Kompartiment-Modells beschrieben (s. Kap. 3.4.5.3), was mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen übereinstimmt (147, 162). Wegen der intraindividuellen Änderung der pharmakokinetischen Parameter im Verlauf der Linezolidtherapie wurden die ungebundenen Plasmakonzentrationen nach der *iv*-Infusion im Steady State separat analysiert und ebenfalls durch ein Zwei-Kompartiment-Modell abgeschätzt.

Das integrierte Modell zur simultanen Beschreibung der UF- und ISF-Konzentrationen von Linezolid bei Intensivpatienten nach *iv*-Einmaldosis (s. Kap. 3.4.5.4) basierte auf dem für die Probandendaten entwickelten PK-Modell (s. Kap. 3.4.4.4). Auch in diesem Modell können nach Einmaldosis die matrix-assoziierten Kompartimente 1, 2 und 3 als das zentrale Kompartiment betrachtet werden, während dem 4. Kompartiment die Funktion des peripheren Kompartiments eines Zwei-Kompartiment-Modells zukommt. Aufgrund der direkten Verbindung der Kompartimente 2 und 3 mit dem Plasmakompartiment (Kompartiment 1) wurden am Infusionsende die ISF-Konzentrationen oft zu hoch abgeschätzt.

Zur simultanen Analyse der Konzentrationen aller drei Matrices nach Mehrfachdosierung wurde die Modellstruktur variiert (s. Kap. 3.4.5.4). Hintergrund für die Strukturveränderung war das individuell unterschiedlich schnelle Ansteigen der ISF-Konzentrationen nach Beginn der Infusion. Während zu Beginn der Linezolidtherapie die ISF-Konzentrationen in Analogie zu den UF-Konzentrationen rapide zunahmen, wurde im Steady State im Interstitium ein deutlich verzögerter Konzentrationsanstieg beobachtet. Möglicherweise ist dies auf rapide Änderungen des Zustands des Patienten zurückzuführen, die die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Penetration in das Interstitium beeinflussten (s. unten). Im Unterschied zu dem für die Patientendaten nach *iv*-Einmaldosis beschriebenen integrierten Modellen besteht nach *iv*-Mehrfachdosierung das zentrale Kompartiment des Modells nur aus V1, die Kompartimente 2 und 3 bilden gemeinsam mit V4 das periphere Kompartiment.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals ein integriertes PK-Modell zur simultanen Auswertung von ungebundenen Linezolidkonzentrationen in Plasma und Interstitium

entwickelt. Es bildet die Basis für eine nachfolgende populationspharmakokinetische Datenanalyse. Diese hat zum Ziel, die intra- und interindividuelle Variabilität der Penetration in das Interstitium einzubeziehen und danach ISF-Konzentrationen von Linezolid auf der Basis von gemessenen ungebundenen Plasmakonzentrationen vorherzusagen. Bei der Weiterentwicklung des Strukturmodells könnte die Einführung eines zweiten, sättigbaren Eliminationswegs insbesondere bei der gemeinsamen Analyse von Daten nach Einmal- und Mehrfachdosierung vermutlich zu einer verbesserten Beschreibung der Konzentrationen während der terminalen Phase führen.

Pharmakokinetische Parameter

Im Rahmen dieser Arbeit wurde für Intensivpatienten ein mittleres Verteilungsvolumen von 79.8 L und eine mittlere Clearance von 8.4 L/h berechnet (s. Tab. 3-21). Studien mit Intensivpatienten ergaben ähnliche Ergebnisse (147, 163). Jedoch liegen diese Werte deutlich über den bisher publizierten Ergebnissen der pharmakokinetischen Analysen für Probanden (26, 150, 155, 164). Die Modell-vorhergesagten Maximalkonzentrationen am Ende der Infusion blieben im Verlauf der Therapie nahezu unverändert. Bei zweimal täglicher Gabe wurde keine signifikante Arzneistoffkumulation beobachtet. Dies kann mit dem relativ kleinen Verhältnis aus Halbwertszeit und Dosierungsintervall begründet werden, das zu einer hohen Arzneistofffluktuation führt. Obwohl die Clearance-Werte einiger Patienten intraindividuell im Verlauf der Linezolidtherapie abnahmen, trat auch hier keine Kumulation auf. Bei diesen Patienten war die höhere Halbwertszeit immer noch deutlich kleiner als die Länge eines Dosierungsintervalls. Während auch in der Studie von Meagher et al. (147) die Minimal- und Maximalkonzentrationen im Verlauf der Linezolidtherapie bei Intensivpatienten nicht signifikant zunahmen, beschrieben Whitehouse et al. (162) eine deutliche Kumulation des Arzneistoffs bei diesem Patientenkollektiv.

Innerhalb der Studie dieser Arbeit zeigten Patienten mit septischem Schock gegenüber den Probanden signifikant geringere AUC-Werte in UF, die vermutlich auf die deutlich höhere Clearance der Patienten zurückgeführt werden können. Daraus ergibt sich eine verminderte Arzneistoffexposition. Diese Ergebnisse untermauern die Befunde von Meagher et al. (147), die bei Intensivpatienten ebenfalls eine erhöhte Eliminationsgeschwindigkeit beobachteten. Zusätzlich ergab diese Studie bei Intensivpatienten ein signifikant erhöhtes Verteilungsvolumen (147). Die erhöhte Linezolidclearance bei Intensivpatienten kann mit der Zunahme des oxidativen Stresses erklärt werden. Aufgrund der pathophysiologischen Gegebenheiten treten vermehrt freie Radikale auf (165). Wegen seines nicht-enzymatischen Stoffwechselweges kann unter diesen Bedingungen für

Linezolid eine erhöhte Metabolisierungsrate in Betracht gezogen werden (147). Die Morpholin-Partialstruktur des Linezolidmoleküls wird durch Oxidation in ein instabiles Halbacetal überführt, das nach oxidativer Ringöffnung in Form der Carbonsäure als einer der Hauptmetaboliten in Urin und Fäzes erscheint (26). Ausgehend von den Ergebnissen der *In-vitro*-Untersuchungen kann die Oxidation im gesamten Organismus stattfinden (26) und so die Arzneistoffkonzentration bei Intensivpatienten im Vergleich zu Probanden signifikant verringern.

Die individuelle Veränderung der PK-Parameter im Verlauf der Linezolidtherapie konnte für die Gesamtpopulation statistisch nicht bewiesen werden. Möglicherweise reichte die Anzahl der Patienten dieser Studie nicht aus, um bei einer Population mit derart hoher Variabilität in der PK statistisch signifikante Änderungen zu finden. Meagher et al. berichteten von Änderungen der PK-Parameter im Verlauf einer Linezolidtherapie (147). In der zitierten Arbeit wurde bei Intensivpatienten eine abnehmende Clearance beobachtet, die auf das Vorliegen eines sättigbaren Eliminationswegs zurückgeführt wurde (147). Die Daten der vorliegenden Arbeit offenbarten jedoch heterogene Veränderungen der Parameter. Es wurde keine eindeutige Reduktion der Clearance gefunden. Jedoch zeigte die Analyse der individuellen Daten, dass z.B. eine Änderung der Clearance nicht immer zu einer in vergleichbarem Ausmaß geänderten terminalen Halbwertszeit führte. Daraus lässt sich schließen, dass neben der Clearance andere PK-Parameter variierten, wie das Verteilungsvolumen. Die Ursache derartiger Veränderungen könnte in einer pathophysiologisch und therapeutisch bedingten Zunahme des Flüssigkeitsvolumens des Extrazellularraums bei Patienten mit septischem Schock liegen. Darauf wird im Verlauf der Diskussion näher eingegangen.

Bei 8/10 Patienten penetrierte Linezolid rasch in das Interstitium. Bislang ist die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Untersuchung die einzige, bei der zur Quantifizierung von Linezolidkonzentrationen im Interstitium von Intensivpatienten die Mikrodialysetechnik eingesetzt wurde. Andere Arbeiten zur Charakterisierung der Penetration des Arzneistoffs bei Patienten sind wegen der Bestimmung der Gesamtlinezolidkonzentration im Gewebe (166, 167) und/oder der Verwendung unterschiedlicher Methoden der Probengewinnung, wie z.B. der Konzentrationsbestimmung in bronchoalveolärer Lavage (BAL)-Flüssigkeit (163, 168), nicht direkt vergleichbar. Lovering et al. und Rana et al. entnahmen während orthopädischer Operationen Gewebebiopsien (166, 167). Die erste Gruppe beobachtete eine Linezolidpenetration in das subkutane Fettgewebe von 26.5 % (95 %-Konfidenzintervall: 15.8 % - 37.1 %) und in den Skelettmuskel von 93.0 % (95 %-Konfidenzintervall: 64.5 % - 122 %). Insbesondere die

Penetration in das Unterhautfettgewebe fiel dort deutlich geringer aus als in der Studie dieser Arbeit. Ein möglicher Grund für diese Abweichung kann in der verwendeten Probenentnahmetechnik liegen. Während mit Hilfe der Mikrodialysetechnik ungebundene Linezolidkonzentrationen in der Interstitialflüssigkeit gemessen wurden, kann nach der Aufarbeitung eines Gewebehomogenats nicht mehr zwischen freiem und proteingebundenem Anteil des Arzneistoffs differenziert werden. Ebenso werden intra- und extrazelluläre Arzneistofffraktionen aus dem Blut und Gewebezellen durch die Aufhebung der Kompartimentierung bei der Homogenisierung vermischt. Jedoch ist nur die ungebundene Konzentration eines Antibiotikums im Interstitialraum in der Lage, gegen dort auftretende Bakterien zu wirken. Die Unterschiede in der zur Probengewinnung eingesetzten Technik erschweren den direkten Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie.

Neben der Konzentrationsmessung in Biopsieproben wurde während ausgewählter Zeitintervalle (~ 6 - 8 h, ~ 10 - 12 h und ~ 14 - 16 h nach Infusionsbeginn) Drainageflüssigkeit gesammelt (167). Bei dem Vergleich der so gewonnenen Ergebnisse für die Gewebepenetration muss bedacht werden, dass es sich um eine Flüssigkeit handelt, die nach Operationen und den damit verbundenen Gewebetraumata entsteht. Deshalb repräsentiert diese Flüssigkeit möglicherweise nicht die physiologischen Bedingungen des Interstitialraums.

Aus dem Gehalt von Linezolid in BAL-Flüssigkeit wurden Rückschlüsse auf die Konzentration im Lungenepithelfilm, dem sog. „epithelial lining fluid“ (ELF), und damit auf die Penetration in das Lungengewebe gezogen (163, 168). Honeybourne et al. fanden bei zehn Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eine gute Verteilung von Linezolid in das ELF im Verhältnis 2:1 (ELF-Konzentration/Plasmakonzentration, 39 % CV) (168). In die Studie wurden jedoch Patienten mit einem im Vergleich zu Intensivpatienten deutlich besseren Allgemeinzustand eingeschlossen. In einer weiteren Untersuchung wurde bei maschinell beatmeten Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie eine adäquate Verteilung (ELF-Konzentration/Plasmakonzentration ~ 1, 32 % CV) in die Lunge gezeigt (163). Die Arbeit von Boselli et al. (163) gibt einen ersten Eindruck über die Penetration von Linezolid in die Lunge bei Intensivpatienten. Der Ausgangspunkt (Herd) einer Infektion ist bei Intensivpatienten jedoch nicht ausschließlich auf die Lunge begrenzt. Andere Infektionsherde z.B. in den Weichteilen, Bauchorganen oder dem Urogenitaltrakt können ebenso zur Manifestation einer Sepsis führen. Die Ergebnisse der Studie von Boselli et al. können jedoch nicht ohne weiteres auf periphere Gewebe übertragen werden. Der Grund dafür liegt in den sehr unterschiedlichen

Bedingungen in den untersuchten Zielgeweben hinsichtlich ihrer Einbeziehung in das pathophysiologische Geschehen bei Patienten mit septischem Schock. Darauf wird im weiteren Verlauf des Kapitels näher eingegangen. Hinsichtlich der Variabilität der Penetration von Linezolid in das Interstitium waren die Ergebnisse der hier beschriebenen Studie (~ 43 % CV) mit den Werten von Honeybourne et al. und Boselli et al. vergleichbar (163, 168). Mit Hilfe der in dieser Arbeit durchgeführten kontinuierlichen Messung der Linezolidkonzentrationen konnte in zwei verschiedenen Interstitialräumen jeweils die AUC in der Biophase berechnet werden. Dies erlaubte eine umfassende Charakterisierung der Arzneistoffexposition und –penetration am Wirkort. Damit ließen sich die unterschiedlichen Ergebnisse der zum Vergleich herangezogenen Studien erklären (169).

Linezolid zeigte bei Intensivpatienten eine überwiegend gute, jedoch interindividuell variierende Penetration in das Interstitium (s. Tab. 3-20). Konzentrations-Zeit-Profile der untersuchten Interstitialräume spiegelten häufig den Verlauf der ungebundenen Konzentrationen in Plasma wider. Bei einem der zwölf Patienten (8.3 %) wurden deutlich geringere Penetrationsraten beobachtet. Diese Ergebnisse waren in beiden Interstitialräumen und an beiden Studientagen ähnlich. Weil individuellen RR-Werte der Mikrodialysesonden dieses Patienten mit denen der anderen Patienten übereinstimmten, wurden experimentelle Fehler, wie z.B. fehlerhafte Kalibrierung einer der Mikrodialysesonden, ausgeschlossen. Die Beibehaltung des etablierten Dosierungsschemas führte somit zu subinhibitorischen Konzentrationen im infizierten Gewebe mit dem Risiko eines Therapieversagens. Auch in anderen Untersuchungen wurde eine unzureichende Verteilung von Antibiotika in das Interstitium festgestellt (84, 86, 134).

Die Verteilung von Arzneistoffen in das Gewebe und damit ihre Konzentration in der Biophase werden von vielen, teilweise sehr unterschiedlichen Faktoren beeinflusst. Neben den physiko-chemischen Eigenschaften der Substanz, dem pH-Wert des Gewebes und der Existenz von Diffusionsbarrieren resultiert die Konzentration von Arzneistoffen in der Biophase aus der Perfusion des betroffenen Gewebes und dem Volumen der Interstitialflüssigkeit (80). Bei Intensivpatienten führt die überschießende systemische Entzündungsreaktion im Rahmen des SIRS zur Schädigung des Kapillarendothels (Entstehung sog. kapillärer Lecks) und einer exzessiven Dilatation venöser Kapazitätsgefäße. Die wegen der erhöhten Kapillarpermeabilität und des venösen Poolings stattfindende Verschiebung von intravasaler Flüssigkeit, Elektrolyten und Proteinen in das Interstitium führt im Gefäßsystem zu einem absoluten und relativen Volumendefizit, das wesentlich zur Instabilität des Herz-Kreislauf-Systems beiträgt (170).

Eine erste Maßnahme zum Ausgleich des Volumendefizits besteht in der Volumentherapie. Mit dem Ziel, die Makrozirkulation durch die Gewährleistung ausreichender kardialer Füllungsdrücke wiederherzustellen, werden dem Patienten große Mengen Flüssigkeit als kristalloide oder kolloidale Lösungen zugeführt (171). Selbst unter idealen Bedingungen bleibt jedoch nur ein Viertel des Volumens der applizierten kristalloiden Lösung in den Blutgefäßen. Der Rest verteilt sich in das Interstitium (171) und erhöht dort das Flüssigkeitsvolumen. Damit nimmt auch das Verteilungsvolumen von Linezolid zu, da das Gesamtkörperwasser die Interstitialflüssigkeit einschließt. Eine häufig gleichzeitig bestehende eingeschränkte Nierenfunktion führt zusätzlich zur Bildung extravasaler Ödeme (172).

Aus der bei der Sepsis beeinträchtigten Endothelfunktion resultiert eine ausgeprägte Störung der Mikrozirkulation. Vasodilatation und –konstriktion erfolgen inadäquat und unabhängig von lokalem Stoffwechsel und Sauerstoffbedarf (170). Trotz vollständig wiederhergestellter Makrozirkulation weisen Intensivpatienten einen signifikanten Anteil minderperfundierter Blutgefäße auf (173). Neben einem deutlich erhöhten Verteilungsvolumen könnte demnach eine gestörte Perfusion für die verzögerte und unzureichende Verteilung von Antibiotika in periphere Gewebe, wie z.B. den Skelettmuskel oder das subkutane Fettgewebe, verantwortlich sein (169).

Mit dem Übertritt größerer Flüssigkeitsmengen aus dem intravasalen Raum durch die kapillären Lecks in das Gewebe können sich zusätzlich die Konzentrationen und das Spektrum der Proteine im Interstitium ändern. Infolge der dadurch veränderten Bindung an Proteine und Gewebestrukturen kann die ungebundene Konzentration von Antibiotika variieren. Da für Linezolid im Rahmen dieser Arbeit jedoch eine sehr geringe Proteinbindung gezeigt wurde, kann dieser Effekt für die Erklärung der unzureichenden ISF-Penetration bei einem der Patienten vernachlässigt werden.

4.4.3 Pharmakodynamische Indizes

Um die klinische Bedeutung der beobachteten Linezolidkonzentrationen im Interstitium zu beurteilen, wurden die PD-Parameter $fT_{>MIC}$ und $fAUC/MIC$ berechnet (s. Tab. 3-23). Linezolid zeigte in verschiedenen Tiermodellen gute Effektivität bei $fAUC/MIC$ -Werten von 48 bzw. 147 (174, 175). Die Differenz der angegebenen Werte ist durch das jeweilige Studiendesign bedingt. Ebenso führte ein $fT_{>MIC}$ -Wert von $> 40\%$ zu signifikant verbesserter Abtötung von *Pneumokokken* (175, 176). Beide Kenngrößen, $fAUC/MIC$ und $fT_{>MIC}$, wurden als Prädiktoren der Effektivität von Linezolid *in vitro* und *in vivo* identifiziert (174-177). Gemessen an den Ergebnissen der Tiermodelle für $fT_{>MIC}$ erreichten im Steady State 7 von 10 Patienten und alle 9 Probanden unter der Annahme einer MIC_{90} von

4 µg/mL effektive ungebundene Linezolidkonzentrationen in Plasma. Bei Intensivpatienten fanden Rayner et al. Werte für $fT_{>MIC}$ (> 82 %) und $fAUC/MIC$ (> 51), oberhalb derer die Eradikation der infektionsauslösenden Bakterien unter Berücksichtigung des Infektionsorts erfolgreich verlief (177). In der Studienpopulation dieser Arbeit überschritten die ungebundenen Linezolidkonzentrationen in Plasma und im Interstitium nur 4 von 10 Patienten den von Rayner et al. (177) postulierten Grenzwert für $fT_{>MIC}$. Neun Patienten erreichten $fAUC/MIC$ -Quotienten von weniger als 51. Werden die von Forrest publizierten Werte zur Beurteilung herangezogen, würden diese Patienten nach ≥ 4 Behandlungstagen einen negativen Erregernachweis und damit eine vollständige Eradikation der Bakterien nur mit einer Wahrscheinlichkeit von maximal 50 % erreichen (178). Im Vergleich dazu steigt die Wahrscheinlichkeit der Eradikation nach 4-5 Behandlungstagen auf 75 %, wenn $fAUC/MIC$ -Werte von 105 überschritten werden (178). Gemessen an diesen Ergebnissen müsste die Dosierung von Linezolid bei Intensivpatienten auf z.B. 3 x 600 mg/Tag erhöht werden. Nur so ließen sich subinhibitorische Konzentrationen im infizierten Gewebe vermeiden und das Risiko eines Therapieversagens sowie der Resistenzentwicklung minimieren. Die Eradikation von Bakterien mit einer MIC_{90} von 2 µg/mL verlief bei 5 der 10 untersuchten Patienten nach Maßgabe des $fAUC/MIC$ -Grenzwerts nach Rayner et al. erfolgreich. Jedoch sollte für die übrigen Patienten wiederum eine Erhöhung der Linezoliddosierung erwogen werden (169).

Alle Untersuchungen zur PD von Linezolid basierten bisher auf ungebundenen Linezolidkonzentrationen in Plasma (174-177). Die vorgeschlagene Erhöhung der Linezoliddosierung muss deshalb unter der Voraussetzung betrachtet werden, dass diese Zusammenhänge auch auf die ungebundenen Konzentrationen im Interstitium übertragen werden können. Diese Annahme wurde bisher noch nicht untersucht.

4.5 PERSPEKTIVEN IN DER DOSISINDIVIDUALISIERUNG VON ANTIBIOTIKA

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine klinisch-pharmazeutische Untersuchung durchgeführt, um die PK von ungebundenem Linezolid im Plasma und im Interstitium von Probanden und Intensivpatienten mit Hilfe von PK-Modellen zu charakterisieren. Dabei zeigte sich in Plasma bei Intensivpatienten eine signifikant erhöhte Eliminationsgeschwindigkeit mit einer daraus resultierenden verringerten Arzneistoffexposition. Hinzu kommt die im Vergleich zu den Probanden geringere und variabelere Penetration von Linezolid in das Interstitium des subkutanen Fettgewebes und des Skelettmuskels. Unter der Annahme einer MIC_{90} von 4 mg/mL lagen die in Plasma und Mikrodialysat der Intensivpatienten berechneten PD-Parameter $fT_{>MIC}$ und $fAUC/MIC$ in vielen Fällen

unterhalb der bisher etablierten Grenzwerte. Daraus lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- Die speziellen und instabilen pathophysiologischen Gegebenheiten von Intensivpatienten führen dazu, dass Ergebnisse von Studien mit gesunden Probanden oder leichter erkrankten Patienten nicht auf dieses Kollektiv übertragen werden können.
- Der Verlauf der ungebundenen Linezolidkonzentrationen in Plasma von Intensivpatienten spiegelt nicht in allen Fällen die tatsächlichen Verhältnisse im Interstitium wider.
- Aufgrund einer unzureichenden Penetration von Linezolid in das Interstitium von Intensivpatienten besteht möglicherweise das Risiko einer ineffektiven Therapie.

Nachfolgende populationspharmakokinetische Datenauswertungen sollen die bisher festgestellten, intraindividuellen Veränderungen der PK-Parameter für Linezolid systematisch untersuchen. Mit Hilfe dieser Analysenmethode können verschiedene Arten der Variabilität (*predictive* (erklärbare) und *random* (zufällige) *variability*) in das Modell eingeführt werden. Mit der Identifizierung patientenindividueller Einflussfaktoren auf die PK und die ISF-Penetration von Linezolid wäre die Vorhersage von ISF-Konzentrationen auf der Grundlage von ungebundenen Plasmakonzentrationen möglich. In weiteren Studien mit Intensivpatienten ließe sich so u.a. die Anzahl der Probenentnahmen minimieren.

Mit Hilfe von pharmakodynamischen Parametern ist es möglich, die Wirkung eines Antibiotikums gegen den infektionsauslösenden Mikroorganismus zu quantifizieren (179). Bisher wurden PD-Parameter für Linezolid, wie $fT_{>MIC}$ und Dosierung $fAUC/MIC$, auf der Basis von ungebundenen Plasmakonzentrationen etabliert (174, 175, 177). Obwohl MIC_{90} einen weit verbreiteten und gut untersuchten PD-Parameter darstellt, beinhaltet sie lediglich die Information einer in zweifachen Verdünnungsschritten durchgeführten 1-Punkt-Messung (180). Die Wirkung von Antibiotika hingegen ist ein dynamischer Prozess, der mit Hilfe von PK/PD-Modellen auf der Basis von ungebundenen Konzentrations-Zeit-Kurven in der Biophase möglicherweise besser wiedergegeben wird als von einem Schwellenwert wie MIC_{90} (180).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde gezeigt, dass sich die tatsächlichen ungebundenen Konzentrationen in der Biophase von denen in Plasma unterscheiden. Deshalb soll die PD von Linezolid auf der Basis der in dieser Arbeit gemessenen ungebundenen ISF-Konzentrationen im subkutanen Fettgewebe und im Skelettmuskel näher untersucht werden. Dabei ist zu klären, inwieweit sich die bisherigen Erkenntnisse über die PD der

Substanz in Plasma auf die Verhältnisse in der Biophase übertragen lassen. Ein weiteres Ziel dieser Untersuchung sollte sein, die PD von Linezolid im Interstitium unabhängig von MIC_{90} mit Hilfe sog. *Time-kill-curves* zu charakterisieren. Dabei wird die Absterbekinetik eines Bakterienstamms unter dem Einfluss des zu untersuchenden Antibiotikums evaluiert. In einem *In-vitro*-Modell, das die PK im Interstitium simuliert, werden die Bakterien der Substanz ausgesetzt und die zeitabhängige Veränderung der Anzahl von lebenden Bakterien analysiert.

Die Etablierung eines PK/PD-Modells für Linezolid in der Biophase könnte als Grundlage für die Dosisindividualisierung von Linezolid bei Intensivpatienten dienen. Bisher erfolgte die Dosisindividualisierung im Wesentlichen für Substanzen mit einer engen therapeutischen Breite, wie z.B. Zytostatika, Antiepileptika (insbesondere Phenytoin) oder Lithiumsalze. Im Fall des gut verträglichen Antibiotikums Linezolid könnte die Applikation einer optimalen Dosierung subinhibitorische Konzentrationen am Wirkort vermeiden. Der Patient würde durch eine effektivere Eradikation der krankheitsverursachenden Bakterien von einem verbesserten Therapieerfolg profitieren. Darüber hinaus lässt sich durch den effektiven Einsatz von Antibiotika die Resistenzbildung von Bakterien während der antibiotischen Therapie minimieren.

Die zunehmende Resistenz von Bakterien gegenüber Antibiotika und die steigende Zahl schwerer Infektionen führen zu der Maßgabe, die Dosierung von Antibiotika zu rationalisieren. Dafür bieten die für verschiedene Substanzen bereits etablierten PK/PD-Beziehungen eine geeignete Basis. Insbesondere für die Anwendung von Antibiotika bei Intensivpatienten müssen jedoch die Dosisempfehlungen überprüft werden. Die Ergebnisse dieser und anderer Arbeiten haben gezeigt, dass die Verteilung von Antibiotika in das Interstitium und damit die Arzneistoffexposition in der Biophase aufgrund der komplexen pathophysiologischen Situation Intensivpatienten im Vergleich zu Probanden signifikant variiert (84, 86, 134). Weitere Studien zur Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge auf der Grundlage der ungebundenen Antibiotikakonzentration in der Biophase bei Intensivpatienten sind dringend erforderlich, um mit Hilfe der Dosisindividualisierung bei minimaler Resistenzbildung einen größtmöglichen Therapieerfolg zu erzielen.