

Erreicht die Behandlung den Zielort? Gewebe penetration von Antibiotika

Quelle: springermedizin.de

Quelldetails x

publiziert am: 29.8.2014 13:30

basierend auf: H. Lagler, Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. M. Zeitlinger, [Medizinische Klinik - Intensivmedizin und](#)

[Notfallmedizin 2014/3: 175-181](#) DOI: 10.1007/s00063-013-0309-0



Infektionen stellen bei kritisch kranken Patienten nach wie vor eine besondere Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Einer der Schlüsselfaktoren für therapeutischen Erfolg sind suffiziente Konzentrationen des eingesetzten Antibiotikums am Ort der Infektion. Zumeist ist dies der interstitielle Raum des betroffenen Organs oder ein Körperhohlraum, wesentlich seltener sind vitale Bakterien innerhalb von Körperzellen lokalisiert.

Schlüsselwörter: Intensivpflichtigkeit - Mikrodialyse - Pharmakokinetik - Pharmakodynamik - Zielortpenetration

Obwohl in den letzten Jahrzehnten neue Antibiotika zur Behandlung von Infektionen intensivpflichtiger Patienten in den Markt eingeführt wurden, stagniert die Mortalität von schweren Infektionen inklusive Sepsis auf einem Niveau von 30–40 % [3 ▶]. Besonders besorgniserregend ist hierbei die Tatsache, dass die antimikrobielle Therapie teilweise auch in Fällen versagt, in denen der behandelte Keim entsprechend geltender Maßstäbe („breakpoints“) als empfindlich eingestuft wurde [37 ▶, 38 ▶].

Neben einer Reihe von anderen Faktoren, wie Mischinfektionen, Begleiterkrankungen und Immunschwäche des behandelten Patienten, wird v. a. eine unzureichende Konzentration des eingesetzten Antibiotikums am Infektionsort als Ursache für ein Therapieversagen postuliert [31 ▶]. Diese Annahme stützt sich auf die Tatsache, dass „breakpoints“ üblicherweise basierend auf Plasmakonzentrationen festgelegt werden, obwohl die Arzneimittelbehörden der USA (Food and Drug Administration, FDA) und der Europäischen Union (European Medicines Agency, EMA) mittlerweile anerkannt haben, dass Plasmakonzentrationen alleine nur begrenzte Aussagekraft haben. Sie empfehlen die Messung der Gewebespiegel von Antibiotika, damit deren Effizienz zur Eradikation eines bestimmten Pathogens abschätzt werden kann [12 ▶, 13 ▶].

Häufig wird nicht zuletzt durch die pharmazeutische Werbung propagiert, dass ein bestimmtes Antibiotikum „besonders gut ins Gewebe penetriert“, wobei die Aussage häufig von technisch durchaus einwandfrei durchgeführten Studien untermauert wird.

Das optimal penetrierende Antibiotikum gibt es nicht

Das optimal penetrierende Antibiotikum gibt es jedoch nicht und kann es nicht geben, da das Ziel der antimikrobiellen Therapie immer von der Lokalisation der Infektion und Art des Keims abhängt. [Abb. 1 ▶](#) zeigt eine stark vereinfachte Darstellung der Kompartimente, in denen eine Infektion stattfinden kann, sowie die Lokalisation typischer Krankheitserreger.

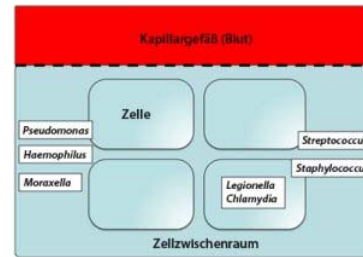


Abb. 1 Pharmakokinetische Kompartimente und Lokalisation bakterieller Pathogene

Da die Dosis der meisten Antibiotika in einem vergleichbaren Bereich liegt (Tagesdosen zwischen einigen 100 mg bis zu wenigen Gramm), müssen – vereinfacht gesprochen – Antibiotika die hohen Konzentrationen in Körperzellen erreichen und niedrige Konzentrationen im Interstitium des Gewebes aufweisen (bzw. umgekehrt). Aus dem oft angeführten scheinbaren Verteilungsvolumen einer Substanz kann keine Auskunft bezüglich der Konzentration eines Antibiotikums in einzelnen Kompartimenten, in denen potenziell eine Infektion stattfinden kann, abgeleitet werden.

Der vorliegende Artikel vermag nicht die pharmakokinetischen Eigenschaften aller in der Intensivmedizin angewendeten Antibiotika zu beschreiben. Vielmehr werden Besonderheiten der Gewebeeinfiltration im schwerkranken Patienten in Grundzügen dargelegt. Durch den Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung von Konzentrationen am Wirkort wird eine Grundlage zur eigenständigen Interpretation von Daten

vermittelt. Abschließend werden Levofloxacin (beispielhaft für lipophile Antibiotika mit hohen intrazellulären Konzentrationen) und Meropenem (als Beispiel für hydrophile Antibiotika mit meist hohen Konzentrationen in Körperflüssigkeiten und Interstitium) exemplarisch dargestellt.

Gewebeeinfiltration beim Intensivpatienten

Insuffiziente Konzentrationen am Ort der Infektion sind mit therapeutischem Versagen in septischen Patienten assoziiert [32 ▶, 37 ▶, 38 ▶]. Signifikante Unterschiede zwischen Konzentrationen im Gewebe gesunder Probanden, also jener Population die im Rahmen der Arzneistoffentwicklung meist herangezogen wird, und in vergleichbaren Gewebe schwerkranker Patienten wurden beschrieben [5 ▶, 21 ▶, 37 ▶]. Zusätzlich wird die Vorhersage von pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Parametern und damit die Prognose bezüglich des Ansprechens eines bestimmten Pathogens auf die ausgewählte Therapie durch eine, verglichen mit gut standardisierten Probanden, vielfach erhöhte interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik in septischen Patienten erschwert [20 ▶]. Da dies in der Praxis jedoch bedeutet, dass Pathogene mit vergleichbarem Resistenzmuster in einem Patienten gut abgetötet werden während die Therapie in anderen versagt, werden Strategien gesucht, um bezüglich insuffizienter Gewebeeinfiltration eine entsprechende Risikostratifizierung durchführen zu können [35 ▶]. Hierbei wurde ein Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit für die Verabreichung hoher Dosen von Katecholaminen und einer herabgesetzten Gewebeeinfiltration für periphere Gewebe beschrieben [35 ▶]. Anders ausgedrückt benötigt ein Patient umso höhere Dosen je schlechter seine periphere Perfusion ist.

Auch innerhalb eines Organs, v. a. bei komplex aufgebauten Organen, wie Lunge oder Gehirn, können die Konzentrationen aufgrund anatomischer oder histologischer Strukturen variieren.

Innerhalb eines Organs können Konzentrationen variieren

So kann sich etwas die Konzentration im Flüssigkeitsfilm, der die Bronchien auskleidet („epithelial lining fluid, ELF), von der Konzentration innerhalb der Bronchialschleimhaut oder im Interstitium der Lunge unterscheiden. Ähnliches gilt für Konzentrationen im Gehirngewebe im Vergleich zum Liquorraum [23 ▶, 36 ▶, 40 ▶]. Daraus folgt, dass abhängig vom Pathogen (intra- oder extrazellulär) und der genauen histoanatomischen Lokalisation der Infektion bestimmte Techniken zur Bestimmung der Konzentration im Gewebe zum Einsatz kommen müssen.

Abszesse, Furunkel oder Phlegmone stellen infektionsbedingte artifizielle Kompartimente dar, die hinsichtlich der Antibiotikaeinfiltration besondere Hürden darstellen können. Wo immer dies möglich ist, sind diese Strukturen deshalb zu eröffnen oder chirurgisch zu sanieren. Diese therapeutische Intervention sollte gleichzeitig durch antimikrobielle Therapie unterstützt und gesundes Gewebe begleitend abgeschirmt werden. Ähnliches gilt für fremdkörperassoziierte Infektionen, da die Pathogene hier meist in Biofilmen vorliegen, die ihre eigene Penetrationsbarriere gegenüber Antibiotika errichten können. Die optimale Therapie ist hier also die Entfernung des Fremdkörpers, v. a. wenn dies ohne größere Belastung des Patienten (wie z. B. bei katheterassoziierten Infektionen) möglich ist.

Methoden zur Bestimmung der Antibiotikakonzentration am Zielort

Grundsätzlich muss zwischen dem Sammeln von Körperflüssigkeiten und der Bestimmung der Konzentration im Gewebe im engeren Sinn unterschieden werden. In Fällen, in denen die Infektion in einem bestimmten Körperhohlraum lokalisiert ist (etwa Meningitis, Zystitis, Peritonitis, Pleuritis, Abszess), stellt das direkte Sammeln der entsprechenden Körperflüssigkeiten (also Liquor, Urin, Peritoneal- bzw. Pleuralflüssigkeit, Eiter) eine relativ einfache Methode dar, die durchaus relevante Informationen liefern kann [32 ▶]. Es kann hierbei eine direkte Bestimmung der Konzentration in der entsprechenden Probe stattfinden, was aufwendige und manchmal unzuverlässige Kalibrierungen und mathematische Korrekturen überflüssig macht. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass auch in Fällen, in denen eine Körperhöhle mit betroffen ist, die Infektion häufig das angrenzende Epithel und Gewebe einbezieht oder dort sogar ihren Ursprung hat, und die Konzentration in der Körperhöhle nicht mit jener im Gewebe gleichzusetzen ist.

Bei der folgenden Darstellung einiger ausgewählter Methoden muss berücksichtigt werden, dass der Kliniker niemals an der Konzentration eines Antibiotikums per se interessiert ist, sondern an der Abschätzung des Erfolgs seiner antimikrobiellen Therapie. Dies kann jedoch nur erfolgen, indem das Konzentrations-Zeit-Profil des Antibiotikums mit der Empfindlichkeit des Pathogens (ausgedrückt durch die minimale Hemmkonzentration, MHK) über pharmakokinetische/pharmakodynamische Indizes in Korrelation gesetzt wird [15 ▶, 34 ▶].

Da die Konzentrationen zwischen Spitzen- und Talspiegel eine erhebliche Breite im Plasma und Gewebe aufweisen, können einzelne Messungen nicht für die Erstellung des Konzentration-Zeit-Profiles herangezogen werden.

Methoden zur kontinuierlichen Konzentrationsmessung sind zu bevorzugen

Hierdurch wird klar, dass Methoden, die eine kontinuierliche oder zumindest repetitive Messung erlauben, gegenüber solchen, die nur einzelne oder wenige Zeitpunkte untersuchen können, zu bevorzugen sind.

Gewebebiopsie

Gewebebiopsien können einfach und ohne spezielle Vorkenntnisse durchgeführt werden. Zudem erlaubt die Methode eine exakte anatomische Zuordnung der Probe. Ein Nachteil der Methode ist, dass Biopsien häufig nur einmal (im Rahmen einer chirurgischen Intervention) bzw. aufgrund ethischer Bedenken nur wenige Male durchgeführt werden können, wodurch die Bestimmung eines Konzentration-Zeit-Profiles nur durch Zusammenlegen der Daten mehrerer Patienten (populationspharmakokinetische Analyse) möglich ist.

Ein weiterer Nachteil der Methode ist, dass die Probe vor der Quantifizierung des enthaltenen Antibiotikums homogenisiert werden muss, wodurch die intra- und extrazellulären Anteile sowie das in Kapillaren enthaltene Blut miteinander vermischt werden, und nur eine durchschnittliche Konzentration des antimikrobiellen Stoffes bestimmt werden kann (Abb. 1 ▶). Wirkungen gegenüber einem bestimmten extra- oder intrazellulären Keim können also leicht unter- oder überschätzt werden.

Bronchoalveoläre Lavage

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) wird verwendet, um ELF zu sammeln und zu analysieren [7 ▶]. ELF stellt eine natürliche Barriere gegenüber Bakterien dar, ist aber gleichzeitig auch jenes Medium, in dem sich Bakterien initial vermehren bevor sie das Lungengewebe selbst infiltrieren. Daher stellt ELF ein sehr interessantes Kompartiment zur Evaluierung der Pharmakokinetik von Antibiotika im Rahmen von tiefen respiratorischen Infekten dar. Die intensivmedizinischen Patienten eignen sich aufgrund der zumeist bereits vorliegenden Siedierung und der bei vielen Patienten ohnehin routinemäßig durchgeführten Bronchialpflege besonders zur Anwendung dieser Methodik. Zudem stellen Infektionen der unteren Atemwege die wohl wichtigste Gruppe der schweren Infektionen bei diesen Patienten dar, da sie v. a. bei längerer Beatmung als Komplikation auftreten.

Allerdings müssen die Konzentrationen, die in der BAL gemessen werden, erst hinsichtlich der durch den Spülprozess vorliegenden Verdünnung (meist Ureaverdünnungsmethode) korrigiert werden, bevor man die eigentliche Konzentration in der ELF erhält [18 ▶, 28 ▶]. Diese Korrektur ist jedoch nicht unumstritten, da das sehr kleine Ureamolekül nicht notwendigerweise für physiochemische Eigenschaften verschiedenster Antibiotika repräsentativ ist [25 ▶]. Zwischen den einzelnen Messungen sollten mehrere Stunden vergehen, was ein weiterer

Nachteil der Methode ist. Hierdurch soll ausgeschlossen werden, dass es zu relevanten Verfälschungen durch die vorangegangene Bestimmung kommt, wodurch es auch hier meist zum Einsatz von populationspharmakokinetischen Methoden kommt.

Mikrodialyse

Bei Anwendung der Mikrodialyse (μD) wird eine dünne Sonde variabler Länge in das Gewebe, in dem die Konzentration des Antibiotikums bestimmt werden soll, implantiert [11 ▶]. An der Spitze der Sonde befindet sich eine Membran, durch die Substanzen vom Interstitium des untersuchten Gewebes in die Sonde diffundieren können. Durch ständiges langsames Spülen der Sonde (Flussraten im Bereich weniger μl pro min) wird Flüssigkeit gewonnen, in der die Konzentration des Antibiotikums bzw. anderer exogener/endogener Substanzen bestimmt werden kann. Nach Kalibrierung der Sonde kann die tatsächliche Konzentration im Gewebe ermittelt werden (Abb. 2 ▶).

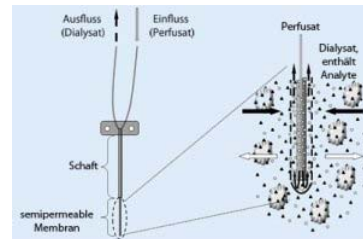


Abb. 2 Schematische Darstellung der Mikrodialyse. (Mit freundl. Genehmigung des Wikipedianutzers StS83, [41 ▶])

Mikrodialyse ist die einzige Methode, mit der ausschließlich die freie (d. h. nicht an Proteine gebundene) und somit pharmakodynamisch relevante Fraktion im Gewebe erhoben wird [4 ▶].

Mit Mikrodialyse wird die pharmakodynamisch relevante Fraktion im Gewebe erhoben

Ein weiterer Vorteil ist die genaue Zuordnung der erhobenen Konzentrationen zum Interstitium des untersuchten Gewebes, also dem Kompartiment, in dem sich die Majorität bakterieller Infektionen ereignet. Ferner kann mithilfe der Methode nach einmaliger Implantation der Sonde das Konzentration-Zeit-Profil kontinuierlich und sehr engmaschig innerhalb desselben Patienten erhoben werden [31 ▶]. Es stehen verschiedene Mikrodialysesonden zur Verfügung, die für die Anwendung am Menschen in Geweben, wie beispielsweise Gehirn, Muskel- und Fettgewebe, Haut, Leber und Peritoneum, zugelassen sind. Allerdings stellen die sehr kleinen Probenvolumina unter Umständen eine Herausforderung an die chemische Quantifizierung dar. Die Methodik sollte vor ersten In-vivo-Messungen eines neuen Antibiotikums in In-vitro-Experimenten validiert werden [4 ▶].

Beispiele für Gewebepharmakokinetik

Meropenem, ein β -Lactam, und Levofloxacin, ein Chinolon, sind 2 in der Behandlung intensivpflichtiger Patienten häufig eingesetzte Antibiotika, wobei mit Meropenem exemplarisch eine hydrophile Substanz gewählt wurde, während Levofloxacin als Zwitterion deutlich lipophilere Eigenschaften aufweist.

Meropenem

Meropenem wird häufig zur empirischen Therapie beim septischen Intensivpatienten aufgrund seines sehr breiten antimikrobiellen Wirkspektrums eingesetzt. Als β -Lactam wirkt es bakterizid und hat eine zeitabhängige Pharmakodynamik: Die Zeit, während der die Meropenemkonzentration die MHK eines Keims überschreitet, bestimmt seine antibakterielle Wirkung [8 ▶]. Meropenem hat ein niedriges Molekulargewicht von 383 Da und eine geringe Plasmaeiweißbindung von nur 2 %, weshalb es überwiegend in freier Form vorliegt [29 ▶]. Es wird oral nicht

resorbiert und ist deshalb nur in parentaler Formulierung verfügbar. Nach der parenteralen Verabreichung zeigt sich pharmakokinetisch im Beginn eine rasche Verteilungsphase, gefolgt von einer terminalen Eliminationsphase mit einer nur kurzen Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von ungefähr einer Stunde. Bei Dosissteigerung kommt es zu einem leichten Anstieg der terminalen Elimination: $T_{1/2}$ steigt von 0,94 h bei 250 mg auf 1,11 h bei 2 g [8 ▶]. Die therapeutische Breite von Meropenem ist groß, sodass sowohl ein verminderter therapeutischer Effekt aufgrund Unterdosierung als auch ein toxischer Effekt durch Überdosierung vermieden werden kann. Beim septischen Patienten wurde in mehreren Studien, die von Goncalves-Pereira et al. [17 ▶] in einer systematischen Übersichtsarbeit zusammengefasst wurden, festgestellt, dass es zu einem Anstieg des Verteilungsvolumens (V_d) und der „drug clearance“ (Cl) kommt. Dies resultiert in niedrigeren Meropenemspiegeln im Blut und Interstitium. Sollte es jedoch zusätzlich zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen, überwiegt der Einfluss der geringeren renalen Ausscheidung, wodurch es in weiterer Folge wieder zu einer höheren Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) kommt [24 ▶]. Gewebespiegel beim septischen Patienten wurden in mehreren Studien mithilfe der Mikrodialyse gemessen. Die durchschnittliche Gewebe-Plasma-Ratio am ersten Tag der Verabreichung war 0,74 für Peritoneum [22 ▶] und 0,44 für subkutanes Fettgewebe [30 ▶]. In Analogie wurden im Lungengewebe mit Pneumonie und Pleuraempyem Meropenemkonzentrationen von 40 % der gemessenen Serum-AUC beobachtet [33 ▶].

Im Liquor ist die Situation anders: Bei Gesunden werden aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nur niedrige Konzentrationen erreicht, bei einer Meningitis kommt es allerdings zu einer deutlichen Steigerung der gemessenen Konzentrationen [9 ▶].

Meropenemkonzentrationen wurden im Prostatagewebe aktuell aus Gewebeproben von transurethralen Prostatektomien bei Prostatahypertrophie gemessen. In den Gewebeproben zeigte sich eine durchschnittliche Gewebe-Plasma-Ratio von nur 16,6 % [26 ▶]. Eine detaillierte Auflistung der unterschiedlichen Gewebekonzentrationen von Meropenem ist tabellarisch dargestellt (Tab. 1 ▶). Besonders anhand der maximalen Konzentration (C_{max}) im Gewebe oder Sekret zeigt sich eindrucksvoll, dass die Konzentrationen, die in Biopsien gemessen wurden, deutlich niedriger sind als Konzentrationen, die durch Mikrodialyse ermittelt wurden. Da Meropenem nicht in Zellen penetriert (und daher auch nicht gegen intrazelluläre Erreger wirken kann), kommt es bei der Biopsie nach Vermischung von intra- und extrazellulären Kompartimenten zu einer Unterschätzung der Konzentrationen am Ort der Infektion. Zudem kann durch die Biopsie, die ja meist nur einmalig durchgeführt wird, die C_{max} leicht „verpasst“ werden.

Tab. 1 Gewebepharmakokinetik von Meropenem (sofern nichts anderes angegeben: Werte als Mittelwert ± Standardabweichung)

Dosis	Tägliche Frequenz	Gesundheitszustand	Anzahl	Ort der Messung	Methode	C_{max} (Gewebe/Sekret)	C_{max} (Plasma)	AUC (Gewebe/Sekret)	Ratio AUC ^a	$T_{1/2}$	Referenz
mg			n			µg/g oder µg/ml	µg/ml	µg*h/mL		h	
1000	3-mal	Pneumonie	7	Lunge	Mikrodialyse	11,4 ± 10,9	47,3 ± 21	36,2 ± 17,9 (0–8) ^e	0,41 ± 0,21	1,73 ± 0,75	[33 ▶]
1000	3-mal	Pneumonie	7	Muskel	Mikrodialyse	26,2 ± 25,2	47,3 ± 21	44,6 ± 30 (0–8) ^e	0,60 ± 0,40	1,27 ± 0,58	[33 ▶]
1000	1-mal	Lungentumor	14	Lunge	Biopsie	3,9 (0,2–8,2)	–	–	–	–	[6 ▶]
1000	1-mal	Lungentumor	14	Bronchialschleimhaut	Biopsie	6,6 (3–13,3)	–	–	–	–	[6 ▶]

1000	1-mal	Lungentumor	14	Pleura	Biopsie	2,8 (0,6–7,8)	–	–	–	–	[6 ▶]
1000	3-mal	Peritonitis	6	Peritoneum	Mikrodialyse	32,3 ± 19,9	92,8 ± 32,9	491,2 (0–24) ^e	0,74 ± 15 %	3,7 ± 1,9	[22 ▶]
1000	3-mal	Sepsis ^b	5	Subkutanes Gewebe	Mikrodialyse	31 (4–83)	93 (74–119)	30,3 (40–48, 2. Tag) ^e	0,44	–	[30 ▶]
3000	Kontinuierlich über 24 h	Sepsis ^b	5	Subkutanes Gewebe	Mikrodialyse	11 (6–13)	48 (46–64)	38,8 (40–48, 2. Tag) ^e	0,57	–	[30 ▶]
1000	1-mal	Patienten (BAL)	24	Bronchialsekret	Sekretanalyse	0,53 ± 0,41	59,8 ± 9,7	–	–	–	[2 ▶]
1000 ^c	1-mal	Meningitis	15	Liquor	Sekretanalyse	0,1–2,8	17,1–154	–	–	–	[9 ▶]
2000 ^d	1-mal	Meningitis	6	Liquor	Sekretanalyse	0,3–6,5	94,6–566	–	–	–	

BAL bronchoalveoläre Lavage, AUC „area under the curve“, C_{max} maximale Konzentration. ^aVerhältnis der errechneten AUC vom untersuchten Gewebe oder Sekret zur AUC des Serums. ^bSepsis ohne Nierenfunktionseinschränkung. ^c1000 mg wenn Körpergewicht > 50 kg, wenn 50 kg oder weniger dann 20 mg/kg Körpergewicht. ^d2000 mg wenn Körpergewicht > 50 kg, wenn 50 kg oder weniger dann 40 mg/kg Körpergewicht. ^eDer zur Berechnung der AUC herangezogene Zeitraum ist bei der jeweiligen Ratio als Stundenbereich angeben.

Levofloxacin

Wie alle Chinolone wird auch Levofloxacin praktisch vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Seine bakterizide Wirkung ist konzentrationsabhängig [10 ▶]. Levofloxacin hat ein niedriges Molekulargewicht von 370 Da, die Plasmaeiweißbindung liegt zwischen 24 und 38 %. Die durchschnittliche C_{max} wurde nach Verabreichung von 50–1000 mg Levofloxacin als Einmalgabe mit 0,6–9,4 mg/l gemessen und die AUC mit 4,7–108 mg × h/l angegeben. Nur leicht höhere Werte ergeben sich nach intravenöser Verabreichung [14 ▶]. Das Verteilungsvolumen wird mit etwa 1,2 l/kg angegeben. Die Elimination erfolgt fast ausschließlich renal und ist daher von der Nierenfunktion abhängig. Die Halbwertszeit (T_{1/2}) beträgt bei nierengesunden Patienten etwa 6–8 h und steigt bei Einschränkung der Nierenfunktion, wie z. B. beim septischen Patienten, auf etwa 27 h, wenn die Kreatininclearance auf 20–50 ml/min abfällt. Da die therapeutische Breite der Chinolone im Gegensatz zu den β-Lactamen viel geringer und die Gefahr einer Überdosierung mit Nebenwirkungen größer ist, muss bei einer Einschränkung der Nierenfunktion die Dosis reduziert werden, um eine Kumulation zu vermeiden. Eine Dosisanpassung ist bei eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Im Harn werden 80 % unverändert wieder ausgeschieden. Levofloxacin penetriert gut in Körperzellen, wodurch Konzentrationen im Gewebe generell höher sind als in Körperflüssigkeiten und im Plasma [14 ▶]. So sind z. B. die Konzentrationen von Levofloxacin in Alveolarmakrophagen und ELF deutlich höher als jene im Plasma und Interstitium [1 ▶]. Tab. 2 ▶ beinhaltet eine detaillierte Auflistung der unterschiedlichen Gewebekonzentrationen von Levofloxacin.

Tab. 2 Pharmakokinetische Eigenschaften und Gewebepharmakokinetik von Levofloxacin (sofern nichts anderes angegeben: Werte als Mittelwert ± Standardabweichung)

Dosis	Tägliche	Gesundheits	Anzahl	Ort der	Methode	C _{max}	C _{max}	AUC	Ratio	T _{1/2}	Referenz
-------	----------	-------------	--------	---------	---------	------------------	------------------	-----	-------	------------------	----------

	Frequenz	zustand		Messung		(Gewebe/Sekret)	(Plasma)	(Gewebe/Sekret)	AUC ^a		
			n			µg/g oder µg/ml	µg/ml	µg*h/ml		h	
500 mg i. v.	1-mal	Sepsis	7	Muskel	Mikrodialyse	3,6 ± 2,0	7,3 ± 1,5	22,1 ± 13,1 (0–8) ^b	0,85 ± 0,39	42,11 ± 75,08	[37 ▶]
500 mg i. v.	1-mal	Lungenchirurgie	4	Lunge	Mikrodialyse	6,0 (4,3–7,7)	9,4 (6,4–12,0)	21,9 (19,7–26,3; 0–8 ^b)	0,62	5,1 (4,3–6,2)	[39 ▶]
500 mg i. v.	1-mal	Gesunde Probanden	6	Muskel	Mikrodialyse	6,3 (2,9–12,9)	10,7 (6,6–15,6)	36,6 (14,3–66,4; 0–8 ^b)	0,86	7,5 (4,6–9,7)	[39 ▶]
200 mg p. o.	1-mal	Pneumektomie oder Bronchoskopie	23	Lunge	Biopsie	3,91 ± 2,33	2,08 ± 1,01	–	–	–	[16 ▶]
200 mg p. o.	1-mal		23	Sputum	Sekretanalyse	0,71 ± 0,63	2,08 ± 1,01	–	–	–	[16 ▶]
500 mg p. o.	1-mal	Bronchoskopie	35	Lunge	Biopsie	8,3	6,6	–	–	–	[1 ▶]
500 mg p. o.	1-mal	Bronchoskopie	35	Lunge	ELF	10,9	6,6	–	–	–	[1 ▶]
500 mg p. o.	1-mal	Bronchoskopie	35	Lunge	AM	38,4	6,6	–	–	–	[1 ▶]
100 mg p. o.	1-mal	Cholelithiasis	6	Gallenblase	Biopsie	0,34–1,59	0,2–1,05	–	–	–	[19 ▶]
100 mg p. o.	1-mal	Cholelithiasis	6	Galle aus Gallenblase	Sekretanalyse	1,8–12,2	0,2–1,05	–	–	–	[19 ▶]
500 mg i. v.	2-mal	Ventrikelschunt	10	Liquor	Sekretanalyse	4,06 ± 1,26	10,45 ± 3,54	33,4 ± 10,70 (0–12) ^b	0,7 ± 0,07	7,02 ± 1,6	[27 ▶]

i. v. intravenös, p. o. peroral, ELF „epithelial lining fluid“, AM Alveolarmakrophagen AUC „area under the curve“.

^aVerhältnis der errechneten AUC vom untersuchten Gewebe oder Sekret zu der AUC des Serums. ^bDer zur Berechnung der AUC herangezogene Zeitraum ist bei der jeweiligen Ratio als Stundenbereich angegeben.

Fazit für die Praxis

- Konzentrationen am Ort der Infektion sind für den Erfolg einer antimikrobiellen Therapie ausschlaggebend.
- Plasmakonzentrationen überschätzen häufig die Konzentrationen im Gewebe. In schwerkranken Patienten verkompliziert eine – im Vergleich zu gesunden Menschen – höhere Variabilität der Gewebepenetration die Vorhersage der Effektivität der Behandlung.
- Ein Antibiotikum, das in alle Gewebe gut penetriert, gibt es nicht. Vielmehr muss zwischen den einzelnen

Kompartimenten unterschieden werden. Tendenziell erreichen hydrophile Antibiotika höhere Konzentrationen in Körperflüssigkeiten und im interstitiellen Raum, während lipophile Antibiotika gut in Körperzellen penetrieren.

- Es stehen verschiedene Methoden zur Bestimmung der Konzentration von Antibiotika im Gewebe zur Verfügung, wobei alle Methoden Vor- und Nachteile aufweisen. Kenntnis über die Methode und kritisches Hinterfragen der Ergebnisse ist die Voraussetzung, um pharmakokinetische Daten in der Praxis zum Wohl des Patienten einsetzen zu können.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Lagler und M. Zeitlinger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Hinweis der Online-Redaktion: Dachzeile, Überschrift und Vorspann des vorliegenden Textes wurden von der Online-Redaktion erstellt/bearbeitet. Die unveränderte Version einschließlich des Originaltitels finden Sie im angehängten PDF-Dokument bzw. über das Online-Archiv der Zeitschrift.

Zugriff auf PDF und Zeitschriften-Archiv: exklusiv für [e.Med-Abonnenten](#) sowie Abonnenten der Zeitschrift.

Literatur

1. Andrews JM, Honeybourne D, Jevons G et al (1997) Concentrations of levofloxacin (HR 355) in the respiratory tract following a single oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *J Antimicrob Chemother* 40:573–577 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
2. Bergogne-Berezin E, Muller-Serieys C, Aubier M et al (1994) Concentration of meropenem in serum and in bronchial secretions in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Eur J Clin Pharmacol* 46:87–88 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
3. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P et al (2004) EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 30:580–588 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
4. Brunner M, Langer O (2006) Microdialysis versus other techniques for the clinical assessment of in vivo tissue drug distribution. *AAPS J* 8:E263–E271 [[PubMed](#)]
5. Brunner M, Pernerstorfer T, Mayer BX et al (2000) Surgery and intensive care procedures affect the target site distribution of piperacillin. *Crit Care Med* 28:1754–1759 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
6. Byl B, Jacobs F, Roucloux I et al (1999) Penetration of meropenem in lung, bronchial mucosa, and pleural tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 43:681–682 [[PubMed](#)]
7. Capitano B, Mattoes HM, Shore E et al (2004) Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest* 125:965–973 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
8. Craig WA (1998) Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 26:1–10 (quiz 11–12) [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
9. Dagan R, Velghe L, Rodda JL et al (1994) Penetration of meropenem into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 34:175–179 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
10. Davis R, Bryson HM (1994) Levofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 47:677–700 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
11. Elmquist WF, Sawchuk RJ (1997) Application of microdialysis in pharmacokinetic studies. *Pharm Res* 14:267–288 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
12. EMEA (2000) Points to consider on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products. <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp265599en.pdf>. Zugegriffen: 17. März 2014
13. FDA (1998) Guidance for Industry. Developing antimicrobial drugs – general considerations for clinical trials. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070983.pdf>. Zugegriffen: 17. März 2014.
14. Fish DN, Chow AT (1997) The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 32:101–119 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
15. Fridmodt-Møller N (2002) How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents*

- 19:333–339 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
16. Fujita A, Miya T, Tanaka R et al (1999) Levofloxacin concentrations in serum, sputum and lung tissue: evaluation of its efficacy according to breakpoint. *Jpn J Antibiot* 52:661–666 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
17. Goncalves-Pereira J, Povoia P (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 15:R206 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
18. Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA (2001) Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest* 119:1114–1122 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
19. Hukagawa H, Noga K (1992) A study on the concentrations of levofloxacin in the gallbladder tissue and bile of patients. *Jpn J Antibiot* 45:253–257 [[PubMed](#)]
20. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX et al (2001) Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 29:385–391 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
21. Joukhadar C, Klein N, Mayer BX et al (2002) Plasma and tissue pharmacokinetics of cefpirome in patients with sepsis. *Crit Care Med* 30:1478–1482 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
22. Karjagin J, Lefevre S, Oselin K et al (2008) Pharmacokinetics of meropenem determined by microdialysis in the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis associated with septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 83:452–459 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
23. Kearney BP, Aweeka FT (1999) The penetration of anti-infectives into the central nervous system. *Neurol Clin* 17:883–900 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
24. Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G et al (2002) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 19:105–110 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
25. Marcy TW, Merrill WW, Rankin JA et al (1987) Limitations of using urea to quantify epithelial lining fluid recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 135:1276–1280
26. Nishikawa G, Ikawa K, Nakamura K et al (2013) Prostatic penetration of meropenem in humans, and dosage considerations for prostatitis based on a site-specific pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 41:267–271 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
27. Pea F, Pavan F, Nascimben E et al (2003) Levofloxacin disposition in cerebrospinal fluid in patients with external ventriculostomy. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3104–3108 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
28. Rennard SI, Basset G, Lecossier D et al (1986) Estimation of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution. *J Appl Physiol* 60:532–538 [[PubMed](#)]
29. Robatel C, Decosterd LA, Biollaz J et al (2003) Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *J Clin Pharmacol* 43:1329–1340 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
30. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS et al (2009) Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 64:142–150 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
31. Ryan DM (1993) Pharmacokinetics of antibiotics in natural and experimental superficial compartments in animals and humans. *J Antimicrob Chemother* 31(Suppl D):1–16 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
32. Sauer mann R, Delle-Karth G, Marsik C et al (2005) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefpirome in subcutaneous adipose tissue of septic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 49:650–655 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
33. Tomaselli F, Maier A, Matzi V et al (2004) Penetration of meropenem into pneumonic human lung tissue as measured by in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 48:2228–2232 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
34. Vogelmann B, Gudmundsson S, Leggett J et al (1988) Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 158:831–847 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
35. Zeitlinger BS, Zeitlinger M, Leitner I et al (2007) Clinical scoring system for the prediction of target site penetration of antimicrobials in patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet* 46:75–83 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
36. Zeitlinger M, Muller M, Joukhadar C (2005) Lung microdialysis – a powerful tool for the determination of exogenous and endogenous compounds in the lower respiratory tract (mini-review). *Aaps J* 7:E600–E608 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
37. Zeitlinger MA, Dehghanyar P, Mayer BX et al (2003) Relevance of soft-tissue penetration by levofloxacin for target site bacterial killing in patients with sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3548–3553 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
38. Zeitlinger MA, Erovc BM, Sauer mann R et al (2005) Plasma concentrations might lead to overestimation of target

- site activity of piperacillin in patients with sepsis. *J Antimicrob Chemother* 56:703–708 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
39. Zeitlinger MA, Traunmuller F, Abraham A et al (2007) A pilot study testing whether concentrations of levofloxacin in interstitial space fluid of soft tissues may serve as a surrogate for predicting its pharmacokinetics in lung. *Int J Antimicrob Agents* 29:44–50 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
40. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ et al (2001) Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs* 61:443–498 [[PubMed](#)][[CrossRef](#)]
41. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Schematic_illustration_of_a_microdialysis_probe.png#metadata. Zugegriffen: 17. März 2014
- publiziert am:** 29.8.2014 13:30 **Quelle:** springermedizin.de, basierend auf H. Lagler, Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. M. Zeitlinger, [Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin 2014/3 175-181](#) **DOI:** 10.1007/s00063-013-0309-0

LESER-KOMMENTARE ZU DIESEM ARTIKEL

[Kommentieren](#)
