

Urologische Klinik des Klinikums St. Elisabeth Straubing
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München
(Chefarzt: apl. Prof. Dr. K. G. Naber)

**Renale Ausscheidung und bakterizide Aktivität von
Linezolid versus Ciprofloxacin gegen Gram-positive
Erreger von Harnwegsinfektionen im Urin von gesunden
Probanden nach oraler Einmalgabe**

Stephan Wydra

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. K. G. Naber
2. Univ.-Prof. Dr. G. A. Häcker

Die Dissertation wurde am 17.03.2004 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am
22.07.2004 angenommen.

	Inhaltsverzeichnis	I
	Liste der Abkürzungen	IV
1.	Einleitung	
1.1	Allgemeine Einführung	1
1.2	Harnwegsinfektionen	3
2.	Untersuchte Antibiotika	
2.1	Ciprofloxacin	5
2.1.1	Chemie und Galenik	5
2.1.2	Pharmakokinetik	5
2.1.3	Mikrobiologie	6
2.1.4	Anwendungsgebiete	7
2.1.5	Wechsel- und Nebenwirkungen	7
2.1.6	Kontraindikationen	8
2.2	Linezolid	9
2.2.1	Chemie und Galenik	9
2.2.2	Pharmakokinetik	9
2.2.3	Mikrobiologie	10
2.2.4	Anwendungsgebiete	12
2.2.5	Wechsel - und Nebenwirkungen	12
2.2.6	Kontraindikationen	13
3.	Material und Methoden	
3.1	Methodik des Prüfplanes und Probenverarbeitung	14
3.1.1	Ethikkommission	14
3.1.2	Ziele der Studie	14
3.1.3	Studiendesign und Studienteilnehmer	14
3.1.4	Prüfpräparate	16
3.1.5	Aufklärung	16
3.1.6	Studienverlauf und Probenabnahme	17
3.1.6.1	Screening und Studienbeginn	17

3.1.6.2	Medikationseinnahme	19
3.1.6.3	Probenabnahme und –verarbeitung	19
3.1.6.4	Studienverlauf	19
3.2	Methodik der durchgeführten Untersuchungen	20
3.2.1	Probenanalyse mittels HPLC und LCMS	20
3.2.2	Probenanalyse mittels mikrobiologischer Untersuchungsmethode	21
3.2.2.1	Sterilfiltration des Urins	21
3.2.2.2	Untersuchte Bakterienstämme	22
3.2.2.3	MHK und MBK in definierten Medien	22
3.2.2.4	Bakterizidie-Bestimmung im Urin	22
3.2.2.4.1	Herstellung einer Verdünnungsreihe	22
3.2.2.4.2	Inokulum und Beimpfung	23
3.2.2.4.3	Ablese der minimalen Hemmkonzentrationen im Urin (MHK)	24
3.2.2.4.4	Ermittlung der urinbakteriziden Titer (UBT)	24
3.2.2.4.5	Minimale bakterizide Konzentrationen im Urin (MBUK)	25
3.2.3	pH-Bestimmung	25
3.3	Statistische Auswertung	25
4.	Ergebnisse	
4.1	Verträglichkeit	27
4.2	Konzentrationen in Plasma und Urin	27
4.2.1	Urinvolumina	27
4.2.2	pH-Werte des Urins	29
4.2.3	Konzentrationen der Chemotherapeutika im Plasma	30
4.2.4	Konzentrationen der Chemotherapeutika im Urin	33
4.2.5	Kumulative Ausscheidung der Antibiotika im Urin	36
4.3	Pharmakokinetische Parameter	38
4.3.1	Plasmaparameter	38
4.3.2	Urinparameter	39
4.4	Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen	41
4.4.1	MHK und MBK in definierten Medien	41
4.4.2	UBT für Staphylococcus aureus ATCC 27278	42

4.4.3	UBT für Staphylococcus aureus 636	44
4.4.4	UBT für Staphylococcus aureus U 6991	46
4.4.5	UBT für Staphylococcus saprophyticus HO 94	48
4.4.6	UBT für Enterococcus faecalis 60	50
4.4.7	UBT für Enterococcus faecium 106	52
4.4.8	Minimale bakterizide Konzentrationen im Urin (MBUK)	54
5.	Diskussion	
5.1	Mögliche methodische Fehler	56
5.2	Konzentrationsbestimmungen	58
5.2.1	Ciprofloxacin	58
5.2.2	Linezolid	59
5.2.3	Vergleich von Ciprofloxacin und Linezolid	59
5.3	Pharmakokinetische Parameter	61
5.3.1	Ciprofloxacin	61
5.3.2	Linezolid	63
5.4	Mikrobiologische Untersuchungen	64
5.4.1	Untersuchte Erreger	64
5.4.2	Urinbakterizidie	65
5.4.2.1	UBT von Ciprofloxacin und Linezolid	65
5.4.2.1.1	Staphylococcus aureus ATCC 27278	65
5.4.2.1.2	Staphylococcus aureus 636	65
5.4.2.1.3	Staphylococcus aureus U 6991	66
5.4.2.1.4	Staphylococcus saprophyticus HO 94	66
5.4.2.1.5	Enterococcus faecalis 60	66
5.4.2.1.6	Enterococcus faecium 106	67
5.4.3.1.7	Vergleich von Ciprofloxacin und Linezolid	67
5.4.2.2	MBK und MBUK von Ciprofloxacin und Linezolid	68
6.	Zusammenfassung	70
7.	Literaturverzeichnis	72
8.	Anhang	81

Liste der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Al ³⁺	Aluminium
Anti-HBc	Hepatitis B Core Antikörper
Anti-HBs	Hepatitis B Surface Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
AUC	Area under the concentration – time curve
BQL	Below Quantification Limit
°C	Grad Celsius
Cl	Chlorid
C _{max}	Maximale Wirkstoffkonzentration
d	Tag
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ff	folgende
fl	Femtoliter
g	Gramm
Gamma-GT	Gammaglutamyltransferase
GOT	Glutamat – Oxalacetat – Transferase
GPT	Glutamat – Pyruvat – Transferase
h	Stunde
HBs-Ag	Hepatitis B Surface Antigen
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hrsg.	Herausgeber
IU	International Unit
KBE	Kolonie bildende Einheit
kg	Kilogramm
l	Liter
LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry
M	Männlich

Max	Maximalwert
MBK	Minimale Bakterizide Konzentration
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	Mean Corpuscular Volume
MW	Mittelwert
Mg ³⁺	Magnesium
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
μl	Mikroliter
Min	Minimalwert
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
N	Number (= Anzahl)
Na	Natrium
ng	Nanogramm
nl	Nanoliter
nm	Nanometer
pg	Picogramm
pl	Picoliter
S	Svedberg
SD	Standard Deviation
Sec	Sekunde
Spp.	Spezies
Tab.	Tabelle
T	Time (= Zeit)
T _{max}	Time to Maximum Drug Concentration
W	Weiblich

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Nach wie vor zählen Entzündungen der Harnwege zu den häufigsten Infektionen, die einen Krankenhausbesuch nötig machen. Eine frühzeitige Diagnose und eine entsprechende Therapie sind Schlüssel zu einer baldigen Genesung des Patienten und zur Vorbeugung von Komplikationen.

Mit den Chinolonen befindet sich eine Antibiotikagruppe auf dem Markt, mit der ein Großteil aller Harnwegsinfektionen erfolgreich behandelt werden kann. Dabei konnten die Eigenschaften der sogenannten älteren Chinolone, basierend auf der 1962 erstmalig vollsynthetisch hergestellten Ausgangssubstanz Nalidixinsäure durch die Einfügung eines Fluoratoms noch deutlich verbessert werden. Jedoch geht in der Urologie wie in jedem anderen medizinischen Fachgebiet die Weiterentwicklung von Chemotherapeutika mit einem ebenso raschen Auftreten resistenter Bakterienpopulationen einher.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen gerade in den letzten Jahren einige Vertreter Gram-positiver Erreger (Staphylokokken, Enterokokken, Pneumokokken), die zu erschwerten Bedingungen in der Prophylaxe und Therapie von Infektionen geführt haben. Es sind dies vor allem Stämme von *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus* spp., die durch das Phänomen der „Multiresistenz“ den erfolgreichen Einsatz von Antibiotika stark einschränken. In zahlreichen Veröffentlichungen ist dieses Problem in den letzten Jahren und Jahrzehnten analysiert und diskutiert worden. Betroffen sind im klinischen Bereich insbesondere Stationen und Bereiche mit Patienten in Langzeitpflege. Die Verteilung (multi)resistenter Erreger erfolgt dabei nicht selten gerade durch das ärztliche und medizinische Personal [Strausbaugh, 1996, S. 129]. Die Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) gehören neben anderen Gram-positiven Keimen auch in der Urologie zu den Problemkeimen als Erreger von Infektionen der Harnwege.

Die rasante Entwicklung von Resistenzen dieser häufigen Krankheitserreger gegenüber den vorhandenen Chemotherapeutika gilt für Wissenschaft und pharmazeutische Industrie als wichtigster Grund, neue Wirkstoffe und Substanzen zu entdecken und zu entwickeln [Finch, 1998, S. 125]. Die bis in die 60er Jahre praktizierte chemische Modifikation bereits vorhandener Antibiotika führte zwar zu Verbesserungen wie einer erhöhten Stabilität gegen inaktivierende Enzyme (z. B. gegen Beta-Lactamasen), aufgrund von Mutationen und Selektion innerhalb der Erregerpopulationen aber auch zu einer Beschleunigung der Resistenzentwicklung. Besonders multiresistente Vertreter von *Staphylococcus aureus* sind immer wieder Studienkeime bei der Untersuchung der Wirksamkeit neuentwickelter Antibiotika [Eiff, 1999, S. 570]. In den letzten Jahren konnte eine ganz neue Gruppe von Antibiotika erforscht werden, deren erster Vertreter, Linezolid, bereits seit einiger Zeit erfolgreich bei der Behandlung bestimmter Infektionen eingesetzt werden konnte. Es handelt sich um die Oxazolidinone, eine Gruppe vollsynthetischer Antibiotika, deren Wirkung auf einer Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese beruht. Die

Entdeckung dieser Substanzklasse begann Ende der 70er Jahre, 1987 wurde sie zum ersten Mal beschrieben. Die Arbeit mit der wirksamsten Substanz dieser Klasse mit dem Namen DuP721 musste allerdings bald nach der Entdeckung aufgrund zu hoher Toxizität wieder eingestellt werden. Dennoch wurden die Untersuchungen der Oxazolidinone bald wieder aufgenommen, konnten diese doch durch eine Reihe von Vorteilen das Interesse der Wissenschaft auf sich ziehen. Dank des einzigartigen Wirkmechanismus bestehen keinerlei Kreuzresistenzen zu vorhandenen Antibiotika, denn Linezolid wirkt nicht wie andere bakteriostatische Antibiotika (Makrolide, Tetracycline) in der Elongationsphase des Translationsprozesses, sondern bereits bei der Bildung des Initiationskomplexes: Es bindet an die 23S rRNA in der ribosomalen 50S-Untereinheit und verhindert so selektiv die Translation durch Hemmung des ribosomalen 70S-Initiationskomplexes [Brauwers, 2001, S.2]. *In vitro*-Untersuchungen zeigten, dass eine Resistenzentwicklung nur schwer zu induzieren ist, da in einer Bakterienzelle immer mehrere Kopien der Gene für die 23S rRNA vorliegen und das gleichzeitige Auftreten von Punktmutationen in allen Kopien als höchst unwahrscheinlich anzusehen ist. Nicht zuletzt spricht das Wirkspektrum der Oxazolidinone, gerade in Hinblick auf die rasche Entwicklung multiresistenter Keime für sich: Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken inklusive Methicillin- und Vancomycin-resistenter Erreger erwiesen sich als Linezolid-sensibel [Eiff, 1999, S. 17; Plouffe, 2000, S. 144; Clemett, 2000, S. 825; Birmingham, 2003, S. 159].

Bei der weiteren Arbeit an den Oxazolidinonen stellte sich Linezolid als das Molekül heraus, das die besten Eigenschaften auf sich vereinigen konnte. Bereits 1996 veröffentlichten Zurenko et al. die Resultate einer Studie über zwei neue Oxazolidinon-Antibiotika, darunter auch U-100766, das später den Namen Linezolid erhielt. Die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung gegenüber einer Reihe von hauptsächlich Gram-positiven Keimen waren äußerst vielversprechend [Zurenko, 1996, S. 839]. Basierend auf den Ergebnissen von klinischen Studien mit über 4000 Patienten in 44 Ländern erfolgte im April 2000 in den USA die Zulassung von Linezolid für die Therapie von Haut- und Weichteilinfektionen, Pneumonien sowie Bakteriämien, welche durch multiresistente Erreger verursacht wurden [Senior, 2000, S. 1523].

Durch sowohl orale als auch intravenöse Anwendbarkeit, aufgrund von erfolgreichen Testungen in zahlreichen Studien und wegen der nachgewiesenen hervorragenden Einsetzbarkeit gegen Problemkeime lässt sich Linezolid zu Recht als sehr vielversprechendes neues Antibiotikum bezeichnen [Noskin, 2000, S. 828]. Mit der Einsetzbarkeit dieses aussichtsreichen Antibiotikums für den Fachbereich der Urologie befasst sich die vorliegende Arbeit. Das als Vergleichsantibiotikum verwendete Fluorchinolon Ciprofloxacin hatte bereits in zahlreichen ähnlichen Studien als Referenz gedient.

1.2 Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen (HWI), durch Erreger hervorgerufene entzündliche Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege, lassen sich in obere und untere Infektionen einteilen. Obere HWI betreffen die Nieren, es handelt sich um die Pyelonephritiden. Im akuten Fall bergen diese die Gefahr einer Erregerstreuung in den gesamten Organismus im Sinne einer Urosepsis. Chronische Entzündungen gehen mit einer zunehmenden Zerstörung der Nieren einher, die letztlich in einer Niereninsuffizienz endet. Von einer Zystitis spricht man bei unteren HWI. Des Weiteren ist es gerade im Hinblick auf die Therapie sinnvoll, zwischen unkomplizierten und komplizierten Harnwegsinfektionen zu differenzieren [Naber, 1997, S. 328]. Dabei sind lediglich HWI bei Frauen ohne disponierende Grunderkrankungen als unkompliziert zu bezeichnen [Hahn, 1999, S. 955].

Ausgelöst werden Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege durch das Eindringen uropathogener Keime in den ansonsten keimfreien Harntrakt. Dies geschieht im größten Teil der Fälle durch die Aszension von Erregern, wobei aufgrund der anatomischen Verhältnisse Frauen bevorzugt betroffen sind. Die meisten Erreger der Harnwegsinfektionen entstammen der rektalen Bakterienflora und gelangen über die Urethra in die Harnblase. Wesentlich seltener kommt es durch sexuellen Kontakt zur Übertragung von Uropathogenen [Hooton, 2000, S. 2].

Die Diagnose von Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege erfolgt am besten durch Untersuchung von Mittelstrahl- oder seltener Blasenpunktionsurin, weniger geeignet ist wegen der Gefahr von Keimeinschleppung der Katheterurin. Gemäss den Qualitätsstandards der deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) hat der Transport des Untersuchungsmaterials möglichst rasch und gekühlt zu erfolgen. Als positiv gilt beim Punktionsurin jeglicher Erregernachweis, bei Katheter- bzw. Mittelstrahlurin spricht eine Bakteriurie von 10^4 /ml respektive 10^5 /ml für einen HWI [Naber, 1999, S. 343].

Der häufigste Verursacher unkomplizierter Harnwegsinfektionen ist mit 80% - 90% der Fälle E. coli [Hahn, 1999, S. 956]. Daneben finden sich weniger häufig weitere Enterobacteriaceae, Pseudomonaden und Gram-positive Kokken, namentlich Enterokokken und Staphylokokken. Bei komplizierten HWI lässt sich ebenfalls am häufigsten E. coli nachweisen, jedoch verschiebt sich das Verhältnis in Richtung anderer Enterobakterien sowie Enterokokken und zu einem kleinen Teil auch Pilzen. Ein Beispiel für das Erregerspektrum nosokomialer und damit komplizierter Infektionen der Harnwege bietet ein Vergleich deutscher Intensivstationen im Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS). Es fanden sich als häufigste Erreger Enterokokken (23,5%), E. coli (22,5%), Pseudomonas aeruginosa (9,7%), Koagulase-negative Staphylokokken (6,7%), Klebsiella spp. (4,4%), Enterobacter spp. (4,4%), Proteus spp. (4,0%) sowie der Pilz Candida albicans (10,2%) und in deutlich selteneren Fällen eine Reihe weiterer hauptsächlich bakterieller Keime [Steinbrecher, 2000, S. 180].

Als Indikation zu einer antibiotischen Therapie gilt die symptomatische Infektion. Asymptomatische HWI bedürfen in aller Regel keiner antimikrobiellen Behandlung. In den Industrieländern nehmen die unkomplizierten Harnwegsinfekte zahlenmäßig einen hohen Stellenwert in der Antibiotikatherapie ein. So wurden in Westeuropa und Kanada im Jahr 1996 in rund 46 Millionen Fällen Antibiotika verschrieben. Das entspricht etwa 110000 Verschreibungen pro Million Einwohner jährlich [Naber, 2000, S. 49]. Ziel der Behandlung ist die mikrobiologische Sanierung. Die am häufigsten verwendeten Chemotherapeutika sind je nach Diagnose Substanzen wie Trimethoprim-Sulfonamid, Fluorchinolone und Cephalosporine, seltener Aminopenicilline, Carbapeneme, Teracykline und Makrolide. Empfehlungen für die Therapie finden sich unter anderem in den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie [Naber, 2001, S. 579].

Besondere und in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung haben die Fluorchinolone und die zahlreichen neuen Vertreter dieser Stoffklasse. Mit dem Anstieg multiresistenter Keime sind auch eine Reihe neuerer Substanzen, wie auch das Studienmedikament Linezolid aus der Gruppe der Oxazolidinone zunehmend Ziel wissenschaftlicher und klinischer Studien.

Die Häufigkeit von Harnwegsinfekten und die Erschwerung einfacher Therapie-Regime durch Resistenzentwicklungen sollten zu einer gesteigerten wissenschaftlichen Aufmerksamkeit für dieses Thema führen. Im Gegensatz dazu ist ein über die letzten beiden Jahrzehnte abnehmendes Interesse gegenüber der Erforschung neuer Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankungen zu beklagen [Ronald, 2001, S. 343]. Mit der Entwicklung neuer Antibiotika wird sicher auch der Frage nach deren Anwendbarkeit in der Urologie bei Infektionen der oberen und unteren Harnwege vermehrtes Interesse entgegen gebracht werden.

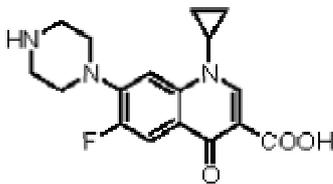
2. Untersuchte Antibiotika

2.1 Ciprofloxacin

2.1.1 Chemie und Galenik

Ciprofloxacin ist eine gelbliche, wasser- und alkoholunlösliche kristalline Substanz. Der chemische Name lautet 1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure mit der molekularen Summenformel $C_{17}H_{18}N_3O_3F$ und der folgenden Strukturformel (Abb. 1).

Abb. 1: Ciprofloxacin



Das molekulare Gewicht der freien Substanz (Betain) beträgt 331,35 g/mol, die pKa-Werte betragen 6,0 und 8,8 und der isoelektrische Punkt befindet sich bei pH 7,4 [Bayer AG, 1991, S. 11]. Ciprofloxacin, als erstes 1-Cyclopropyl-Fluorchinolon 1983 erstmals künstlich hergestellt [Wilson, 1997, S. 7], wird von der Bayer Vital GmbH & Co. KG (Leverkusen) unter dem Handelsnamen Ciprobay® vertrieben. Infusionslösungen (100 mg/50 ml, 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml), Saft (5% / 10% Granulat zur Herstellung einer Suspension) und Filmtabletten (250 mg, 500 mg, 750 mg) sind im Handel erhältlich.

2.1.2 Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme wird Ciprofloxacin gut und schnell vor allem aus dem Duodenum und oberen Jejunum resorbiert und folgt einer linearen Kinetik im gesamten therapeutischen Bereich (250 mg bis 750 mg). Maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) werden nach ein bis zwei Stunden erreicht, wobei bereits nach 15 Minuten wirksame Konzentrationen erreicht werden, selbst bei niedriger Einmal-Dosis. Bezüglich der Dosierung bei Harnwegsinfektionen konnte gezeigt werden, dass die einmalige Einnahme von 500 mg/24 Stunden der Applikation von 250 mg alle 12 Stunden überlegen ist. Vor allem bei älteren Patienten erbrachte die tägliche Einmal-Dosis eine konstantere Höhe der Wirkspiegel im Urin [Sánchez Navarro, 2002, S. 69]. Dagegen scheint kein signifikanter Unterschied zwischen der oralen Gabe von 500 mg und der intravenösen Applikation von 400 mg Ciprofloxacin zu bestehen. Die einmaltägliche Gabe bei hochsensiblen sowie die Anwendung alle 12 Stunden im Falle problematischerer Keime führten jeweils zu vergleichbar guten Ergebnissen [Naber, 1999, S. 785].

Frühere Studien hatten ergeben, dass eine höhere Konzentration des Chemotherapeutikums mit einer gesteigerten Effektivität und verminderter Gefahr einer Resistenzentwicklung einhergeht [Wright, 2000, S. 672]. Des

weiteren ergaben Untersuchungen, dass für Patienten mit häufigerer Einnahme und entsprechend niedrigeren Dosen von Ciprofloxacin in der Anamnese ein erhöhtes Risiko bestand, Bakteriämien mit resistenten Erregern zu entwickeln. Der gesteigerte Einsatz des gleichen Antibiotikums scheint hier zu einer Begünstigung der Selektion resistenter Mutanten zu führen, im Falle des zumeist als Untersuchungsbakterium verwendeten Erregers *E. coli* fast immer über eine Aminosäuren-Mutation [Peña, 1995, S. 523].

Die Bioverfügbarkeit beläuft sich auf 70% bis 80%, die Proteinbindung ist mit etwa 30% gering. Ciprofloxacin zeigt eine gute Verteilung im Körper und in zahlreichen Geweben, wobei die Konzentrationen in Galle, Gallenblase und Prostata bis zu zehnmal höher liegen als die Serumkonzentrationen. Ebenfalls hohe Gewebekonzentrationen konnten in Weichteilgeweben, Knochen, Tonsillen und Beckenorganen gefunden werden. In Studien stellte sich heraus, dass bei intravenöser versus oraler Applikation äquivalenter Dosen zwar ein Unterschied in den pharmakokinetischen Parametern bestand, die Wirkung im Zielgewebe jedoch für beide Anwendungsformen etwa gleich gut war [Brunner, 2002, S. 3729].

Etwa 10% – 20% der verabreichten Dosis werden metabolisiert und in dieser Form über die Niere ausgeschieden. Folgende vier Metabolite konnten bestimmt werden: Oxociprofloxacin, Sulfociprofloxacin, Desethylciprofloxacin und Formylciprofloxacin. Der Hauptanteil der verbleibenden 80% – 90% wird unverändert über glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Der intestinale Weg spielt eine untergeordnete Rolle. Im Tierversuch (Ratten) zeigte sich jedoch, dass im Falle von verminderter Nierenfunktion oder Nierenversagen andere Wege der Ausscheidung den renalen Anteil partiell ersetzen können. Tatsächlich war bei parenteraler Anwendung keine entscheidende Veränderung im pharmakokinetischen Profil auszumachen, während bei oraler Gabe aus dem renalen Funktionsverlust eine Zunahme der Bioverfügbarkeit und anderer Parameter resultierte [Nouaille-Degorce, 1998, S. 290]. Entsprechend konnten bei Patienten mit Niereninsuffizienz sowie bei Patienten mit Leberzirrhose höhere maximale Konzentrationen und längere Serumhalbwertszeiten gemessen werden. Somit empfiehlt sich in diesen Fällen eine an die jeweilige Organfunktion angepasste Dosierung. Eine exzessive oder gar toxische Akkumulation des Antibiotikums steht aber auch bei diesen Patienten nicht zu erwarten. Vielmehr nimmt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Menge des über die Faeces eliminierten Anteils zu, die abnehmende renale Ausscheidungsfunktion kann so kompensiert werden [Rohwedder, 1990, S. 82].

2.1.3 Mikrobiologie

Ciprofloxacin hemmt die bakteriellen Topoisomerasen vom Typ II, vor allem die DNA-Gyrase, ein Enzym, das bei der DNA-Reduplikation und der Ausbildung der Tertiärstruktur eine entscheidende Rolle spielt. Die Interaktion des Fluorchinolons mit der Bakterien-DNA unterbricht den Zellstoffwechsel und führt zu der bakteriziden Wirkung von Ciprofloxacin [Bayer AG, 1991, S. 15].

Das Spektrum antimikrobieller Wirksamkeit dieses Antibiotikums ist breit. Besonders hohe Aktivität zeigt sich im Gram-negativen Bereich, hier ist von den vorhandenen Chinolonen Ciprofloxacin das Mittel mit der höchsten Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* [Naber, 2001, S. 332]. Bei einigen Infektionen mit diesem Keim wird es daher als Mittel der Wahl gehandelt, so zum Beispiel bei Patienten mit zugrundeliegender Mukoviszidose [Hahn, 1999, S. 299]. Gegen Enterobacteriaceae wirkt Ciprofloxacin deutlich stärker als Aminoglykoside, Tetracycline und Trimethoprim. Als hoch wirksam konnte es sich ebenfalls gegen *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp., *E. coli*, Legionellen, *Salmonella* spp. und Schigellen erweisen [Naber, 1998, S. 20].

Da die Aktivität von Ciprofloxacin im Gram-positiven Bereich schwächer ist als im Gram-negativen Bereich, liegt hier die Effektivität unter der von Penicillinen. Dennoch ist das Fluorchinolon auch gegen die meisten Stämme von Staphylokokken und Streptokokken wirksam [Bauernfeind, 1997, S. 639].

Weiterhin konnte eine sehr gute Aktivität gegen Rickettsien, *Mycobacterium* spp. und *Clostridium perfringens* nachgewiesen werden, während sich die Wirkung gegen Anaerobier nur als gering erwies. Resistenzen dagegen zeigten sich bei *C. difficile* und anderen Clostridien ebenso wie bei den meisten Stämmen von *Bacillus fragilis* [Hahn, 1999, S. 860].

2.1.4 Anwendungsgebiete

Aufgrund des oben beschriebenen Wirkungsspektrums erklärt sich die bevorzugte Verwendung von Ciprofloxacin vor allem bei Bakteriämien, gastrointestinalen Infektionen und Harnwegsinfektionen, wobei den Fluorchinolonen allgemein bei Entzündungen der Nieren und des Urogenitaltraktes ein hoher therapeutischer Stellenwert eingeräumt wird [Farker, 2001, S. 383]. So gelten Fluorchinolone bei unkomplizierten HWI nach Trimethoprim als Mittel der Wahl [Naber, 2000, S. 335]. Bei komplizierten Harnwegsinfektionen erwies sich eine Dosierung von 250 mg Ciprofloxacin in zweimaltäglicher Gabe über eine Woche in weit über 90% der Fälle als erfolgreich [Raz, 2000, S. 328]. Ebenfalls wirksam eingesetzt wird das Antibiotikum bei Infektionen des Respirationstraktes, der Haut und Hautanhangsgebilde (inklusive venerologischer Erkrankungen) und bei Osteomyelitiden, sofern es sich bei diesen Erkrankungen nicht um Infektionen mit Gram-positiven Erregern handelt [Hahn, 1999, S. 860].

2.1.5 Wechsel- und Nebenwirkungen

Die Einnahme von Ciprofloxacin zusammen mit der Nahrungsaufnahme führte in Studien nicht zu einer klinisch relevanten Verzögerung der Absorption. Mithin ließ sich ein mit Nachteilen in Bezug auf die Wirkung des Medikamentes behafteter „food effect“ nicht ausmachen, die Höhe der maximalen Serumkonzentration blieb unbeeinflusst [Ledergerber, 1985, S. 351; Shah, 1999, S. 54]. Signifikant verringert waren Absorption und C_{\max} nach der Einnahme von Antazida, die Mg^{3+} oder Al^{3+} enthielten, wenn zwischen Einnahme der Magnesium oder Aluminium enthaltenden Tabletten und der nachfolgenden Zufuhr des Antibiotikums ein Intervall von wenigen Stunden lag.

In weiteren Studien konnten Wechselwirkungen mit Koffein, Eisensulfat und Zinkpräparaten festgestellt werden [Wilson, 1997, S. 193]. Auch die Kombination mit einigen anderen antiinfektösen Mitteln konnte in Studien den bakteriziden Effekt von Ciprofloxacin mindern. So führte die zusätzliche Gabe von Hemmstoffen der bakteriellen RNS-Polymerase (Rifampicin) oder der tRNS-Anlagerung an das Ribosom (Chloramphenicol) in mehreren Fällen zu Nachteilen in Bezug auf die Wirkung des Chinolons bei einigen der getesteten Erreger [Gradelski, 2001, S. 105; Gradelski, 2002, S. 187].

Bei den unerwünschten Wirkungen stehen im Vordergrund gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, zudem Kopfschmerzen und Schwindel sowie Phototoxizität. Pruritus und allergische Hautreaktionen können in seltenen Fällen beobachtet werden. Insgesamt kommt es nur in wenigen Fällen zu Reaktionen, die den Abbruch der Medikation erforderlich machen [Bayer, 1991, S. 1].

In einer klinischen Studie mit 1690 Patienten traten bei 168 Teilnehmern (9,9%) unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Diese Nebenwirkungen lassen sich nach den hauptsächlich betroffenen Organsystemen in drei Gruppen einteilen. Mit insgesamt 5,0% traten am häufigsten Symptome im gastrointestinalen System auf (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen etc.). Etwa gleich oft kam es mit 1,4% zu Hauterscheinungen (Exanthem, Pruritus) und zu Störungen im zentralen Nervensystem (Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Augenstörungen) mit 1,6% [Stahlmann, 1998, S. 111].

Die Wirkung einer Reihe von Fluorchinolonen auf den Herzrhythmus haben Kang et al. in ihrer Studie untersucht. Im Zusammenhang mit der Einnahme von Chemotherapeutika dieser Gruppe waren in seltenen Fällen QT-Verlängerungen und ventrikuläre Tachykardien beschrieben worden. Als Ergebnis der Studie konnte eine Blockade des kardialen Kaliumkanals HERG als verantwortlich für diese Rhythmusstörung ausgemacht werden. Jedoch zeigte sich, dass dieser Effekt nach Einnahme von Ciprofloxacin erst bei wesentlich höheren Konzentrationen auftritt als bei anderen Fluorchinolonen und damit für diesen Vertreter der Antibiotikagruppe keine klinische Relevanz besitzt. [Kang, 2001, S. 122].

Des Weiteren wurde in der Literatur über Tendinitiden und Sehnenrupturen berichtet, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von Glucocorticoiden.

Es scheint wahrscheinlich, dass gewisse Nebenwirkungen von bestimmten Substituenten an den Seitenketten des Chinolon-Grundgerüsts abhängig sind. So erwiesen sich einige der neueren Fluorchinolone mit entsprechenden Seitengruppen in ihrer Struktur als so unverträglich, dass sie für den klinischen Gebrauch nicht zugelassen werden konnten oder wieder vom Markt genommen werden mussten. Im Gegensatz dazu hat sich Ciprofloxacin bereits seit Jahrzehnten als insgesamt nebenwirkungsarm bewährt [Rubinstein, 2001, S.5].

2.1.6 Kontraindikationen

Ciprofloxacin ist streng kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit und bedingt auch bei bekannter Überempfindlichkeit gegen andere Chinolone. Des

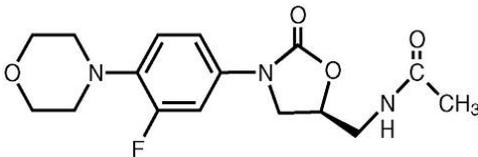
weiteren besteht eine Gegenanzeige bei Epileptikern und bei Patienten mit anderer Vorschädigung des ZNS (z.B. Krampfanfälle in der Vorgeschichte, verringerte Hirndurchblutung oder zerebrale Veränderungen nach Insult) sowie in der Schwangerschaft und der Stillzeit, da einige Chinolone in die Muttermilch übergehen können. Aufgrund einer Gefährdung des normalen Knorpel- und Knochenwachstums ist Ciprofloxacin für Kinder und Jugendliche in der Wachstumsphase (< 18 Jahre) ebenfalls kontraindiziert.

2.2 Linezolid

2.2.1 Chemie und Galenik

Bei dem aus der Gruppe der Oxazolidinone stammenden Antibiotikum Linezolid handelt es sich um ein weißes und wasserlösliches kristallines Pulver mit dem chemischen Namen (S)-N-{{3-[3-Fluoro-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl)methyl}-azetamid, der molekularen Summenformel $C_{16}H_{20}F N_3 O_4$ und der folgenden Strukturformel (Abb. 2).

Abb. 2: Linezolid



Das molekulare Gewicht der freien Substanz beträgt 337,35 g/mol, der pKa-Wert der schwachen Base liegt bei 1,8. Zu Studienzwecken ist Linezolid erhältlich in Form von Filmtabletten (100 mg, 125 mg, 250 mg, 400 mg, 600 mg). Hergestellt wird das Antibiotikum von Pharmacia and Upjohn (Kalamazoo, Michigan, USA) und ist unter dem Namen Zyvox bereits im Handel [Pharmacia, 1999, S. 1.3].

2.2.2 Pharmakokinetik

Linezolid wird nach oraler Einnahme gut und schnell absorbiert, wobei bereits nach ein bis zwei Stunden maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) erreicht werden. Die Bioverfügbarkeit beträgt annähernd 100%, und Linezolid kann oral und intravenös nach gleichem Dosierungsschema verabreicht werden. Stalker et al. konnten in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien nachweisen, dass die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter durch die Art der Aufnahme nicht beeinflusst werden. Sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Applikation konnten vergleichbare Plasmakonzentrationen und Wirkspiegel erreicht werden [Stalker, 2003, S. 1242]. Als günstig erwies sich die zweimal tägliche Anwendung von 600 mg [Burkhardt, 2002, S. 711]. Zum einen können bei dieser Höhe der Dosis die entsprechenden Wirkkonzentrationen erreicht werden. Zum anderen wird so dem Umstand Rechnung getragen, dass sich für Linezolid nur minimale postantibiotische Effekte nachweisen ließen, eine häufigere Applikation für eine andauernde Wirkung somit als notwendig angesehen werden muss [Andes, 2002, S. 3488; Munckhof, 2001, S. 880].

Die Einnahme des Antibiotikums zusammen mit der Nahrungsaufnahme kann besonders bei fettreicher Kost verlangsamt und C_{max} verringert sein, wobei jedoch keinerlei Wirkungsminderung nachgewiesen werden konnte. Die Proteinbindung beläuft sich auf ungefähr 30%. Linezolid zeigt eine gute Verteilung im Körper und wirksame Konzentrationen vor allem in gut durchbluteten Geweben. Dabei lagen die Konzentrationen in Leber, Niere und Gastrointestinaltrakt sogar über den Serumkonzentrationen. In Studien erwies sich das Chemotherapeutikum als plazentagängig und war auch in der Muttermilch messbar. Gee et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass sich Linezolid bei einem Dosierungsschema von 600 mg alle 12 Stunden hervorragend in entzündlichem Gewebe anreichert und so über den ganzen Zeitraum bis zur nächsten Gabe ausreichend hohe Wirkspiegel aufrecht erhalten werden können [Gee, 2001, S. 1845]. Eine andere Studie befasste sich mit der Anreicherung des Medikamentes in Knochen und Gewebe anhand der präoperativen Gabe bei Hüftimplantationen als Kurzinfusion (600 mg in 20 min). Das Oxazolidinon gelangte bereits innerhalb von wenigen Minuten in die untersuchten Gewebe, wobei die Konzentrationen anschließend jeweils oberhalb der notwendigen MHK von 4 mg/l für Linezolid-sensible Keime lagen [Lovering, 2002, S. 74].

Die primäre Metabolisierung von Linezolid erfolgt durch Oxidation des Ringsystems, wodurch neben weniger bedeutenden auch zwei antibiotisch inaktive Hauptmetaboliten (PNU-142300 und PNU-142586) entstehen [MacGowan, 2003, S. ii18]. Eine Induktion von Cytochrom P 450 (CYP 450) findet dabei nicht statt, Interaktionen mit anderen Medikamenten sind hier somit nicht zu erwarten [Wynalda, 2000, S. 1015]. Insgesamt folgen Abbau und Exkretion einer linearen Kinetik. Die größte Bedeutung für die Ausscheidung von Linezolid respektive der beiden inaktiven Metaboliten PNU-142300 und PNU-142586 hat die Niere, der Hauptanteil der Exkretion erfolgt renal [Slatter, 2001, S. 1141].

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sowie bei Patienten mit moderatem Leberschaden kam es nicht zu höheren maximalen Konzentrationen von Linezolid. Lediglich die Metaboliten zeigten in geringem Masse Gewebsakkumulation. Eine Dosisanpassung scheint jedoch in diesen Fällen nicht notwendig zu sein.

2.2.3 Mikrobiologie

Linezolid hemmt die bakterielle Proteinbiosynthese durch einen Mechanismus, der sich wesentlich von dem anderer Antibiotika unterscheidet. Eine Kreuzresistenz zwischen Linezolid und Vertretern anderer Klassen ist damit höchst unwahrscheinlich und bisher nicht bekannt [Brauers, 2001, S. 2]. Der bakterio-statische Effekt beruht auf einer Hemmung der Bildung des Initiationskomplexes aus 30S-Untereinheit, mRNA, N-Formyl-methionin-tRNA und Initiationsfaktoren als Voraussetzung für den Translationsprozess. Dabei konnte als Bindungsort für die Hemmung dieses Initiationskomplexes das in der Domäne V der 23S rRNA in der ribosomalen 50S-Untereinheit lokalisierte Peptidyltransferase-Zentrum identifiziert werden. Damit unterscheidet sich Linezolid von anderen Antibiotika, die in dieser Phase der Proteinbiosynthese angreifen. Dazu zählen Chloramphenicol und Lincomycin, im Gegensatz zu

denen das neue Chemotherapeutikum jedoch weder eine Hemmung der Elongationsphase noch der Peptidbindung mit der tRNA bewirkt. Vielmehr verhindert Linezolid bereits die Bildung des 30S-, bzw. 70S-Initiationskomplexes [Shinabarger, 1997, S. 2136; Swaney, 1998, S. 3253].

Die besondere Bedeutung von Linezolid als Antibiotikum liegt zweifelsohne in seiner exzellenten Wirksamkeit im Gram-positiven Bereich. Hier konzentriert sich die klinische Entwicklung des neuartigen Antibiotikums auf Infektionen mit Staphylokokken, Enterokokken und Streptokokken, u.a. *S. pneumoniae* inklusive Penicillin-resistenter Stämme [Gentry-Nielsen, 2002, S. 1346; Zhanel, 2003, S. 1867]. Weiter erwiesen sich auch Viridans-Streptokokken mit gesicherter Resistenz gegenüber Makroliden (Erythromycin) und Tetracyclinen als Linezolid-sensibel [Rodriguez-Avial, 2003, S. 537]. Jedoch auch gegen andere Gram-positive Krankheitserreger (*Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*) besitzt Linezolid eine hohe *in vitro*-Aktivität. Dies gilt auch beim Einsatz gegen Anaerobier, nicht nur gegen Gram-positive (*Clostridium* spp., *Actinomyces* spp., *Peptostreptococcus* spp., u.a.), sondern auch gegen Gram-negative Keime (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., u.a.). Die *in vitro*-Resultate waren durchaus mit Vancomycin und anderen gängigen Antibiotika als Referenz vergleichbar [Yagi, 1997, S. 302; Goldstein, 2003, S. 1968; Behra-Miellet, 2003, S. 28]. Ansonsten zeigt Linezolid gegenüber den meisten Gram-negativen Bakterien (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae) dagegen keine oder nur geringe Aktivität. Insbesondere aufgrund der Unwahrscheinlichkeit von Kreuzresistenzen sowie wegen relativ hoher Unempfindlichkeit gegen Mutationen liegt der bevorzugte Einsatzbereich bei Infektionen mit multiresistenten Keimen. Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) sowie Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) erwiesen sich in bereits durchgeführten *in vitro*- und *in vivo*-Studien als Linezolid-sensibel [Abb, 2002, S. 319; Gander, 2002, S. 306; Gemmell, 2001, S. 47; Wise, 1998, S. 722; Mutnick, 2002, S. 66]. In einer großangelegten Studie untersuchten Karlowsky et al. die *in vitro*-Aktivität von Linezolid gegen Isolate von *Staphylococcus aureus* (n=317), *Enterococcus* spp. (n=315), *Streptococcus pneumoniae* (n=282) und *Staphylococcus epidermidis* (n=176). Die jeweiligen Bakterienstämme wurden an insgesamt 16 Zentren in Kanada noch vor der dortigen Marktzulassung von Linezolid im April 2001 gesammelt und erwiesen sich ausnahmslos als sensibel gegenüber dem neuen Oxazolidinon-Antibiotikum, es konnten keinerlei Resistenzen gefunden werden [Karlowsky, 2002, S. 1989]. Zu diesem Ergebnis führten auch zwei weitere *in vitro*-Vergleichsstudien diverser Antibiotika (u.a. Vancomycin und Teicoplanin) gegen insgesamt 450, bzw. 2143 unterschiedliche Stämme Gram-positiver Erreger (Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken), alle untersuchten Keime waren Linezolid-sensibel [Cercenado, 2001, S. 78; Bell, 2003, S. 340]. Erst kürzlich testeten Johnson et al. die Antibiotika-Sensibilität von insgesamt 1595 Isolaten, die an 23 britischen Krankenhäusern von ITS-Patienten gewonnen werden konnten. Keiner der Erreger (*Staphylococcus* spp. und *Enterococcus* spp.) erwies sich als resistent gegenüber dem Oxazolidinon Linezolid [Johnson, 2003, S. 179].

Bellido et al. untersuchten in ihrer Studie gezielt die Wirksamkeit einiger Antibiotika, darunter auch Linezolid gegen Ciprofloxacin-resistente (*gyrA/grlA*-Mutation, MHK > 8 µg/l) MRSA. Jeder dieser 36 Erreger erwies sich als empfindlich gegenüber Linezolid [Muñoz Bellido, 2002, S. 62].

Dagegen beschreiben Tsiodras et al. den Fall eines 85-jährigen Patienten, der im Rahmen einer peritonealen Dialyse eine durch MRSA verursachte Peritonitis entwickelte. Die Infektion ließ sich mit Linezolid nicht erfolgreich therapieren. Bei der Analyse des MRSA-Isolates konnte eine Resistenz gegen das Antibiotikum nachgewiesen werden, deren Ursache möglicherweise in einer einzelnen Mutation in der Bakterien-DNA bestand [Tsiodras, 2001, S. 207]. In Bezug auf Vancomycin-resistente Enterokokken sind bereits mehrere Fälle von Resistenz auch gegen Linezolid dokumentiert worden [Bassetti, 2003, S. 593; Boo, 2003, S. 312; Gonzales, 2001, S. 1179; Herrero, 2002, S. 867]. Bisher finden sich jedoch in der Literatur nur sehr wenige Berichte über die Entwicklung Linezolid-resistenter Erreger.

2.2.4 Anwendungsgebiete

In den Vereinigten Staaten wird Linezolid bereits bei Infektionen mit Gram-positiven Erregern eingesetzt. Als Indikationen werden komplizierte und unkomplizierte Haut- und Weichteilinfektionen angegeben. Linezolid erzielte in Studien ausgezeichnete Heilungsraten, ohne signifikanten Unterschied zu den Erfolgen der bewährten Antibiotika Oxacillin bzw. Dicloxacillin. Hinzu kommt die gute Verträglichkeit und der Vorteil der unkomplizierten Applikation [Stevens, 2000, S. 3408; Wilson, 2003, S. 369]. Weitere Anwendungsgebiete sind ambulant und nosokomial erworbene Pneumonien. So konnten Rubinstein et al. in einer multizentrischen Studie nachweisen, dass bei nosokomialen Pneumonien die Kombination Linezolid/Aztreonam als gleichwertig erfolgreich wie die etablierte Therapieoption Vancomycin/Aztreonam gelten kann. Die klinischen Heilungsraten der auswertbaren Fälle von 66,4% bei Linezolid versus 68,1% bei Vancomycin waren ohne signifikanten Unterschied. [Rubinstein, 2001, S. 402]. Auch bei durch Problemkeime verursachten Meningitiden könnte Linezolid eine Therapieoption bieten. Darauf weist der Bericht eines entsprechenden Falles hin, bei dem eine Hirnhautentzündung erfolgreich mit dem neuen Antibiotikum kuriert wurde. Erreger waren hier Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Die Anreicherung des Medikamentes im Liquor cerebrospinalis war ausreichend hoch, um über die Dauer der Behandlung therapeutische Konzentrationen (> 2 µg/l) zu erreichen [Shaikh, 2001, S. 375].

2.2.5 Wechsel- und Nebenwirkungen

Wie oben erwähnt, wird die Wirkung von Linezolid durch die Nahrungsaufnahme nicht wesentlich beeinflusst. Als nichtselektiver Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) führt Linezolid zu Verzögerungen im Abbau von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin. Daher sollten bei der Einnahme von Linezolid Begleitmedikationen mit ähnlicher Wirkung (z.B. Antidepressiva wie Tranylcypromin) beachtet werden.

Als Ergebnis einer *in vitro*-Studie zum Vergleich der Aktivität von Linezolid allein und in Kombination mit 35 verschiedenen Antibiotika gegen Staphylokokken, Enterokokken, Pneumokokken, E. coli und Klebsiellen stellten Sweeney und Zurenko fest, dass in über 99% der Fälle die Wirkung des neuen Chemotherapeutikums nicht beeinträchtigt wurde. Nur zwei Kombinationen (0,15% aller Kombinationen) mit Ofloxacin bzw. Sparfloxacin resultierten in einem Antagonismus der Medikamente [Sweeney, 2003, S. 1902]. Damit spricht bisher nichts gegen die gleichzeitige Gabe anderer Antibiotika zusammen mit Linezolid, um das begrenzte Erregerspektrum des Oxazolidinons zu kompensieren.

Einige Autoren beschreiben als Ergebnis ihrer Studien eine Verknüpfung von reversibler Myelosuppression und der Gabe von Linezolid. Jedoch ist die Anzahl der dokumentierten Fälle, bei denen Linezolid meistens mehrere Wochen gegeben wurde, sehr gering. Nach dem Absetzen des Medikamentes kam es zu einer baldigen Normalisierung des Blutbildes [Attassi, 2002, S. 695; Green, 2001, S. 1291; Gerson, 2002, S. 2723].

Bei einmaliger Einnahme von Linezolid stehen Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit als Nebenwirkungen im Vordergrund, bei mehrmaliger Einnahme kommen gastrointestinale Beschwerden (Diarrhö, Stuhlveränderungen) hinzu. In ihrer Veröffentlichung der weltweit gesammelten Ergebnisse von Phase-III-Studien konnten Rubinstein et al. feststellen, dass Linezolid von den beobachteten 2046 Patienten insgesamt gut vertragen wurde. Zu den Vergleichsgruppen, insgesamt 2001 Patienten, die mit anderen Antibiotika behandelt wurden, bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Hingewiesen wurde lediglich auf äußerst seltene Fälle von Blutbildveränderungen, darunter die obenbeschriebene Myelosuppression bei längerer Anwendung sowie Anämie oder Thrombozythämie. In sämtlichen dieser seltenen Fälle waren die Veränderungen reversibel [Rubinstein, 2003, S. 1824; Waldrep, 2002, S. 109].

2.2.6 Kontraindikationen

Streng kontraindiziert ist Linezolid nur bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. In der Schwangerschaft und in der Stillzeit sollte es nur bei streng gestellter Indikation angewendet werden, da die Toxizität für den Fetus oder das Neugeborene noch nicht ausreichend erforscht ist.

3. Material und Methoden

3.1 Methodik des Prüfplanes und Probenverarbeitung

3.1.1 Ethikkommission

Vor Beginn wurde der Prüfplan der Studie „Linezolid-Studie 766-INF-0026-0092: Offene, vergleichende, randomisierte, monozentrische, 2-fach-cross-over Untersuchung der Phase I zur Prüfung der bakteriziden Aktivität im Urin von Linezolid und Ciprofloxacin nach Einmalgabe bei 12 gesunden Probanden“ der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer (München) vorgelegt. Nach entsprechender positiver Begutachtung konnte die Durchführung der Studie am 03.03.2000 begonnen werden.

3.1.2 Ziele der Studie

Da besonders im klinischen Bereich die Beherrschung von bestimmten Problemkeimen (z.B. *Staphylococcus aureus*) aufgrund von rascher Resistenzentwicklung immer schwieriger wird, ist die Wissenschaft mit der Erweiterung des Angebotes an wirksamen Antibiotika beschäftigt. Hauptziel der vorliegenden Studie war die Messung der bakteriziden Aktivität von Linezolid (600 mg) im Urin im Vergleich zu Ciprofloxacin (500 mg) jeweils nach oraler Einmalgabe, um die Tauglichkeit für den Einsatz des neuen Oxazolidinon-Antibiotikums bei Harnwegsinfektionen zu ermitteln. Es war zu prüfen, ob Linezolid bei Erregern mit Sensibilität gegenüber Ciprofloxacin vergleichbare Ergebnisse wie dieses Antibiotikum bringen würde. Bei Keimen mit Resistenz gegenüber Ciprofloxacin galt es herauszufinden, in welchem Maße Linezolid auch eine Wirkung zeigen würde (Auswahl der Bakterienstämme s. Kapitel 3.2.2.2). Zweites Ziel der Studie war die Bestimmung der Konzentrationen von Linezolid (600 mg) und Ciprofloxacin (500 mg) jeweils nach oraler Einmalgabe im Serum und im Urin sowie deren renale Ausscheidung.

3.1.3 Studiendesign und Studienteilnehmer

An der Studie nahmen 12 gesunde Probanden (sechs männliche, sechs weibliche) im Alter zwischen 18 und 45 Jahren teil. Weitere Einschlusskriterien waren ein negativer Antibiotika-Nachweis im Urin, ausreichende Kontrazeption und ein negativer Schwangerschaftstest. Die Probanden mussten gemäss Vorgeschichte, körperlicher Untersuchung und Laborbefunden gesund sein sowie in der Lage, die Visiten einzuhalten und die Medikation nach Vorschrift einzunehmen (Compliance).

Die Probanden waren im Alter zwischen 19 und 42 Jahren (Median gesamt: 25 Jahre; männlich: 24 (19 – 42); weiblich: 25 (19 – 42)), hatten ein Körpergewicht von 57,8 kg bis 86,6 kg (Median gesamt: 66,1 kg; männlich: 73,4 kg (64,9 kg – 86,6 kg); weiblich: 62,4 kg (57,8 kg – 67,3 kg)) und eine Körpergröße zwischen 159 cm und 187 cm (Median gesamt: 171 cm; männlich: 177,5 cm (172 cm – 187 cm); weiblich: 167 cm (159 cm – 170 cm)). Die individuellen Daten enthält die folgende Tabelle 1.

Tab. 1: Demographische Daten der Probanden (männlich; weiblich; gesamt)

	Proband	Geschlecht (M/W)	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (cm)	Alter (Jahre)
	# 3	M	67,7	173	22
	# 4	M	64,9	172	21
	# 6	M	79,4	180	19
	# 8	M	73,8	187	25
	# 10	M	86,6	180	33
	# 12	M	73,0	175	42
N			6	6	6
MW			74,2	177,8	27
SD			7,9	5,6	8,8
Median			73,4	177,5	24
Min			64,9	172	19
Max			86,6	187	42
	# 1	W	63,5	161	25
	# 2	W	57,8	168	24
	# 5	W	63,7	168	19
	# 13	W	61,2	159	42
	# 9	W	60,1	170	19
	# 11	W	67,3	166	35
N			6	6	6
MW			62,3	165,3	27
SD			3,3	4,4	9,3
Median			62,4	167	25
Min			57,8	159	19
Max			67,3	170	42
N (gesamt)			12	12	12
MW (gesamt)			68,3	171,6	27
SD (gesamt)			8,5	8,1	8,6
Median (gesamt)			66,1	171	25
Min (gesamt)			57,8	159	19
Max (gesamt)			86,6	187	42

Als Ausschlusskriterien galten bestehende Schwangerschaft oder Stillen, Überempfindlichkeiten gegen die verwendeten Chemotherapeutika oder gegen Bestandteile der Medikation, Dauermedikationen (z.B. Antazida), Einnahme von

Antibiotika innerhalb von vier Wochen oder Enzyminduktoren innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn, Labor-, Nieren- oder Leberwerte relevant außerhalb des Normbereiches, Drogen-, Alkohol- oder Nikotinabusus, mangelnde Compliance oder Unvermögen, die Art, Bedeutung und Konsequenzen der Studie und der Teilnahme zu erfassen. Des Weiteren Anomalien (die Urodynamik oder die Resorption betreffend), eine positive Anamnese für bestimmte Leiden (Epilepsie, Krampfanfälle, Sehnenleiden nach Fluorchinolongabe, G-6-PD-Mangel), übermäßige Xanthin-Aufnahme (z.B. > 5 Tassen Kaffee/d) oder Befolgung einer Diät (z. B. Vegetarier) sowie positive Bluttestung auf HIV oder Hepatitis B oder C. Zudem durften die Probanden innerhalb der letzten vier Wochen vor der Studie nicht an anderen Studien teilgenommen haben und durften keine bestehenden Harnwegsinfektionen (d.h., KBE im Urin $\geq 10^4$ mit simultan negativem Inhibitionstest) haben.

Für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen („adverse events“) während der Studie gab es besondere Vorschriften. Als adverse events (AE) wurden sämtliche Erkrankungen, Unfälle oder klinisch relevanten Veränderungen von Laborparametern während der Studiendauer definiert. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation war für die Bezeichnung eines Ereignisses als AE nicht erforderlich. Unterschieden wurde noch zwischen ernsthaften (serious adverse events, SAE) und nicht-ernsthaften (nonserious adverse events, AE) Ereignissen. Zu den SAE wurden angeborene Anomalien sowie alle Vorkommnisse, die zu Tod, Lebensbedrohung, Krankenhauseinweisung oder körperlicher Behinderung (z.B. Augenschädigung) führen gezählt. Alle anderen Erscheinungen (z.B. Kopfschmerzen, Schwindel) wurden dagegen als nicht-ernsthaft eingestuft. Sämtliche AE mussten von den Probanden erfragt werden und in den Prüfbogen festgehalten werden. SAE waren bereits innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten zu melden.

Eine Probandin (#7) fiel während der ersten Phase der Studie aufgrund eines (von der Studienmedikation unabhängigen) SAE aus. Ihr Platz wurde von der weiblichen Ersatzperson (#13) eingenommen, die im Folgenden an Stelle der Probandin #7 geführt wird.

3.1.4 Prüfpräparate

Ciprofloxacin: Filmtablette 500 mg (Ciprobay[®], Bayer Vital GmbH & Co. KG, Leverkusen, Deutschland)

Linezolid: Filmtablette 600 mg (Pharmacia and Upjohn, Kalamazoo, Michigan, USA; hergestellt zu Studienzwecken)

3.1.5 Aufklärung

Die Probanden wurden in einem Gespräch über Ziel, Ablauf und Untersuchungen sowie über die Risiken der Studie aufgeklärt. Diese Informationen wurden den Probanden zusammen mit Auskünften zum Versicherungsschutz und zur Freiwilligkeit der Teilnahme auch in schriftlicher Form vorgelegt. Nach der Aufklärung war Raum gegeben für weitere Fragen bevor sämtliche Probanden ihre Einwilligungserklärungen unterschrieben.

3.1.6 Studienverlauf und Probenabnahme

3.1.6.1 Screening und Studienbeginn

In einem Zeitraum von maximal sieben Tagen vor dem Studienbeginn mussten sich alle Probanden einer Screening-Untersuchung unterziehen (Tag 0): Die Anamnese wurde erhoben und die Probanden klinisch untersucht (Kardiovaskuläres System, Atemorgane, Magen-Darm-Trakt, Sonstiges), die Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Temperatur) gemessen sowie Körpergröße und Körpergewicht bestimmt.

Ferner wurde von jedem Probanden ein EKG geschrieben und Blut abgenommen, wobei die folgenden Parameter gemessen wurden.

Hämatologie: Erythrozyten, Hämoglobin, Leukozyten, MCV, MCH, MCHC, Hämatokrit, Differentialblutbild (Neutrophile, Lymphozyten, Basophile, Monozyten, Eosinophile) und Thrombozyten

Serumwerte: Blutzucker, Kreatinin, Bilirubin, GOT, GPT, AP, Gamma-GT, Protein (gesamt)

Zusätzlich wurden im Blut Anti-HBs, Anti-HBc, HBs-Ag und HIV bestimmt.

Die einzelnen Laborwerte der Probanden von allen drei Untersuchungen im Rahmen der Studie finden sich in den Tabellen im Anhang (8.2 und 8.3).

Tab. 2.1: Laborwerte vor und nach der Einnahme von Linezolid

Laborwerte	Dimension	vor der Einnahme von Linezolid						nach der Einnahme von Linezolid					
		N	MW	SD	Median	Min	Max	N	MW	SD	Median	Min	Max
Erythrozyten	/pl	12	4,8	0,49	4,6	4,2	5,6	12	4,8	0,38	4,8	4,1	5,4
Hämoglobin	g/dl	12	14,4	1,37	14,0	12,8	16,8	12	14,4	1,17	14,3	12,3	16,5
Hämatokrit	%	12	41,1	4,06	39,4	36,6	48,5	12	41,0	3,24	40,2	35,3	46,8
MCV	fl	12	85,8	3,37	86,2	79,2	90,3	12	86,9	4,59	86,2	79,8	96,3
MCH	pg	12	30,1	1,48	30,2	27,5	31,9	12	30,2	1,46	30,3	27,2	32
MCHC	g/dl Ery	12	35,1	0,64	35,1	33,3	35,9	12	35,0	0,55	35,1	34,1	35,8
Leukozyten	/nl	12	6,8	1,27	6,7	4,8	9,2	12	6,3	1,68	5,9	4,3	9,8
Neutrophile	%	11	54,3	7,24	53,8	40,2	64,6	12	57,5	6,77	56,7	42,2	68,7
Lymphozyten	%	11	33,5	6,51	33,6	22,6	44,7	12	31,0	5,94	29,3	23,6	45,2
Monozyten	%	11	8,0	2,04	7,9	4,7	12,2	12	7,7	1,96	8,1	4,4	10,9
Eosinophile	%	11	2,9	1,63	2,7	1,1	5,6	12	2,7	1,86	2,4	1,1	7,6
Basophile	%	11	1,2	0,32	1,1	0,7	1,8	12	1,2	0,31	1,2	0,7	1,7
Thrombozyten	/nl	12	270	48,10	269	199	393	12	266	53,85	270	177	360
Kreatinin	mg/dl	12	0,59	0,13	0,58	0,38	0,78	12	0,59	0,15	0,56	0,41	0,81
Bilirubin	mg/dl	12	0,6	0,19	0,6	0,5	1,1	12	0,7	0,21	0,7	0,3	1
GOT	U/l	12	12	3,88	11	9	22	12	11	4,78	10	8	23
GPT	U/l	12	17	13,79	13	8	59	12	16	10,60	14	9	48
AP	U/l	12	102	42,63	91	65	218	12	102	34,62	92	64	191
Gamma-GT	U/l	12	11	6,47	9	4	28	12	11	4,81	10	5	22
Protein	g/dl	12	7,3	0,28	7,3	7	8	12	7,5	0,28	7,5	7,1	8
Blutzucker	mg/dl	12	85	15,39	91	46	99	12	89	16,54	89	48	107

Tab. 2.2: Laborwerte vor und nach der Einnahme von Ciprofloxacin

Laborwerte	Dimension	vor der Einnahme von Ciprofloxacin						nach der Einnahme von Ciprofloxacin					
		N	MW	SD	Median	Min	Max	N	MW	SD	Median	Min	Max
Erythrozyten	/pl	12	4,7	0,42	4,6	4,1	5,4	12	4,7	0,47	4,6	4,1	5,4
Hämoglobin	g/dl	12	14,1	1,25	14,3	12,3	16,2	12	14,2	1,29	13,8	12,9	16,3
Hämatokrit	%	12	40,3	3,67	40,1	35,3	46,9	12	40,5	3,73	38,8	36,6	46,9
MCV	fl	12	87,1	4,51	86,6	80	96,3	12	85,9	3,53	86,3	79,2	91,1
MCH	pg	12	30,1	1,49	30,1	27	31,9	12	30,2	1,47	30,2	27,7	32,3
MCHC	g/dl Ery	12	34,9	0,76	34,9	33,8	36,1	12	35,1	0,48	35,1	34,1	35,9
Leukozyten	/nl	12	6,3	1,82	5,9	4,3	10,7	12	6,4	1,45	6,0	4,8	9,2
Neutrophile	%	12	55,8	9,71	56,9	31,6	72,9	11	56,8	8,11	57,1	40,2	67,3
Lymphozyten	%	12	32,6	8,81	31,0	18	54,7	11	31,7	6,35	31,5	25	44,7
Monozyten	%	12	7,7	1,94	7,6	5	10,9	11	7,8	2,63	7,5	4,7	12,8
Eosinophile	%	12	2,8	1,94	2,0	1,3	7,6	11	2,5	1,44	1,9	1	5,8
Basophile	%	12	1,2	0,33	1,2	0,7	1,7	11	1,1	0,27	1,1	0,7	1,7
Thrombozyten	/nl	12	256	47,69	265	177	336	12	264	53,11	266	185	393
Kreatinin	mg/dl	12	0,59	0,15	0,59	0,38	0,8	12	0,61	0,13	0,64	0,41	0,78
Bilirubin	mg/dl	12	0,7	0,22	0,6	0,3	1	12	0,7	0,21	0,7	0,4	1,1
GOT	U/l	12	11	3,15	10	8	19	12	11	4,36	11	7,5	22
GPT	U/l	12	13	4,55	13	9	25	12	17	13,89	13	7	59
AP	U/l	12	96	35,20	87	64	191	12	90	41,00	84	7	165
Gamma-GT	U/l	12	10	4,54	8	5	18	12	18	25,40	9	4	96
Protein	g/dl	12	7,4	0,27	7,3	7	7,8	12	7,1	0,50	7,1	6	8
Blutzucker	mg/dl	12	95	12,32	89	83	120	12	84	16,34	90	46	99

Bei einem Vergleich dieser Laborwerte vor und nach Einnahme von Ciprofloxacin bzw. Linezolid zeigten sich lediglich einige leichte Veränderungen (s. Tabellen 2.1 und 2.2). Am häufigsten fanden sich kleine Varianzen im Blutbild, vor allem im Differentialblutbild. Jedoch fanden sich im Ganzen nur wenige Abweichungen von den Normwerten. So lag bei Proband #4 der Bilirubinwert bei der Zwischenuntersuchung minimal oberhalb der Norm. Bei Proband #8 war die alkalische Phosphatase (AP) bei allen drei Untersuchungen erhöht. In einzelnen Fällen wurden bei der Blutzuckerbestimmung geringfügig erhöhte Werte gemessen. Insgesamt ließen sich alle von der Norm abweichenden Werte als klinisch nicht relevant einstufen.

Die Urintestung wurde mittels Teststreifen zur qualitativen Harnanalyse (Multistix 10 SG, Bayer Vital GmbH, Fernwald, Deutschland) auf Leukozyten, Erythrozyten, Protein, Nitrat, Ketonkörper, spezifisches Gewicht (SG) und pH-Wert durchgeführt (Messgerät Clinitek 500, Fa. Bayer, hergestellt in Dublin, Irland). Der Nachweis antibakteriell wirksamer Substanzen im Urin erfolgte durch Inhibitionstest (gegen *Bacillus subtilis* auf Müller-Hinton-Agar) und die Keimzahlbestimmung durch Eintauchtest (BBL[®] Urotube, Becton Dickinson Microbiology Systems, Maryland, USA).

Auch die Ergebnisse der Urinuntersuchungen finden sich in den Tabellen der Laborwerte im Anhang. Lediglich bei Proband #11 fanden sich deutlich erhöhte Proteinwerte im Urin, dies jedoch zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Spuren von Protein fanden sich bei zwei Probanden nach Einnahme von Linezolid. Bei sechs Probanden waren bei einzelnen Messungen die Leukozyten erhöht, bei drei Probanden fanden sich Erythrozyten im Urin. Diese

Normabweichungen verteilten sich dabei auf alle drei Untersuchungen und ließen sich mithin nicht einem bestimmten Studienmedikament zuordnen.

Zum Tag der Medikationseinnahme, dem ersten Studientag (Tag 1), sollten die Probanden nüchtern (12 Stunden Nahrungskarenz) erscheinen. Außerdem war im Zeitraum von 12 Stunden vor Medikationseinnahme bis 24 Stunden danach der Genuss alkoholischer Getränke und die Aufnahme von Xanthin-Derivaten (z.B. Kaffee) untersagt. Vor Beginn hatten die Probanden einen Liter Leerurin (zur Probenverdünnung) abzugeben, der Blutdruck (im Sitzen, einseitig) wurde nochmals gemessen und die weiblichen Studienteilnehmer mussten sich einem Schwangerschaftstest (β -HCG-Test) unterziehen. An Tag 1 (beider Phasen) erhielten die Probanden ein standardisiertes Frühstück (Tee, Brötchen, Aufschnitt). Auch das Mittagessen (Wiener Schnitzel mit Pommes Frites und Salat) war in beiden Phasen und für alle Probanden gleich, wobei das Frühstück zwei Stunden, das Mittagessen fünf Stunden nach Antibiotika-Einnahme stattfand.

3.1.6.2 Medikationseinnahme

Im Anschluss an die erste Blutentnahme erhielten die 12 Teilnehmer im Abstand von fünf Minuten randomisiert die erste Studienmedikation: In der Phase I entweder Ciprofloxacin oder Linezolid (entsprechend der Randomisierung) und das entsprechende andere Medikament in der Phase II (Kreuzversuch). Beide Antibiotika wurden (in Tablettenform) mit 150 ml Wasser eingenommen. Im Folgenden sollte die tägliche Trinkmenge möglichst konstant 1,5 Liter betragen.

3.1.6.3 Probenabnahme und –verarbeitung

Wie oben erwähnt erfolgte die erste Blutabnahme direkt vor der Medikation, die weiteren Entnahmen erfolgten 1, 2, 3, 4, 6, 12 und 24 Stunden nach der Einnahme des Antibiotikums. Abgenommen wurden jeweils 10 ml venöses Blut in einem heparinisierten Polypropylenröhrchen. Sofort nach Gewinnung der Probe wurde diese 10 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Vom Überstand, dem gewünschten Plasma, wurden je Probe zwei Röhrchen á 2 ml gefüllt und bis zur Verbringung per Kurier zum Institut für Medizinische und Pharmazeutische Forschung (IBMP) in Heroldsberg bei einer Temperatur von -20°C tiefgefroren. Der Urin wurde in den Zeitintervallen 0 – 6 h, 6 – 12 h, 12 – 24 h, 24 – 36 h, 36 – 48 h, 48 – 72 h, 72 – 96 h und 96 – 120 h jeweils als Sammelurin abgegeben. Davon wurden wiederum pro Intervall zwei Röhrchen á 2 ml gefüllt und bis zur Verbringung zum IBMP nach Heroldsberg bei -20°C tiefgefroren. Aus dem verbliebenen Urin wurden für die späteren mikrobiologischen Untersuchungen jeweils drei Röhrchen á 10 ml gefüllt und zum Verbleib im Klinikum St. Elisabeth, Straubing ebenfalls tiefgefroren.

3.1.6.4 Studienverlauf

In den folgenden Tagen der Phase I (Tag 2 bis Tag 6) hatten die Probanden jeweils morgens und an Tag 2 auch abends zur Abgabe des Sammelurins im

Krankenhaus zu erscheinen. Dabei wurden wiederum die Vitalparameter (Blutdruck, Puls) gemessen sowie nach dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen jedweder Art gefragt.

Im Zeitraum zwischen Tag 6 der Phase I und Tag 1 der Phase II hatten sich die Probanden zu einer Zwischenuntersuchung einzufinden. Analog zur Screening-Untersuchung wurde dabei eine Blutabnahme zur Bestimmung der hämatologischen und Serumparmeter durchgeführt. Eine erneute Kontrolle des Urins erfolgte mittels Eintauchtest und es wurde wiederum ein EKG geschrieben. Die Ergebnisse der Labor- und Urinuntersuchungen finden sich ebenfalls im Anhang (8.2 ff.).

Nach einer Zwischenphase von neun Tagen ab dem letzten Tag der Phase I erschienen die Probanden an Tag 1 der zweiten Phase zur Einnahme des jeweils anderen Antibiotikums. Der Verlauf der Phase II erfolgte analog der ersten Phase. Wiederum sollten die Probanden vor Phasenbeginn eine Nahrungskarenz von 12 Stunden einhalten, für alkoholische Getränke und Xanthin-Derivate wie Kaffee galten die gleichen Bedingungen wie beim ersten Studienwochenende. Frühstück und Mittagessen erfolgten standardisiert und wie an jedem Studientag wurden Blutdruck und Puls gemessen.

Die Vitalparameter beider Phasen sind im Anhang (8.1) in den entsprechenden Tabellen aufgelistet.

Auch die folgende Abschlussuntersuchung lief nach dem Vorbild der Screening-Untersuchung ab: Blutabnahme, Urintestung, EKG, körperliche Untersuchung und Messung der Vitalparameter.

3.2 Methodik der durchgeführten Untersuchungen

3.2.1 Probenanalyse mittels HPLC und LCMS

Die Bestimmung der Konzentrationen der beiden Chemotherapeutika in Urin und in Plasma erfolgte am Institut für Medizinische und Pharmazeutische Forschung (IBMP) in Heroldsberg. Durchgeführt wurden die Analysen jeweils unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Sörgel.

Die Messung selbst erfolgte für Ciprofloxacin mittels „High Performance Liquid Chromatography“ (HPLC), während bei der Konzentrationsbestimmung von Linezolid die „Liquid Chromatography Mass Spectrometry“ (LCMS) verwendet wurde.

Bei der HPLC wurde ein Eluent (Gemisch aus 0,1 M Zitronensäure, Ionenpaarreagenz und Acetonitril: 87:13) mit einer Geschwindigkeit von 1,3 ml/min durch eine HPLC-Pumpe (Spectroflow 400, Kratos Analytical, Ramsey, NJ, USA) über einen automatischen Probengeber (Autosampler Kontron 460, Kontron Instruments GmbH, Neufahrn, Germany) zu einer analytischen Trennsäule (Spherosorb ODS II, 5 µm, 250 x 4,6 mm) gefördert. Mittels eines Fluoreszenzdetektors (Exzitationswellenlänge: 278 nm, Emmisionswellenlänge: 460 nm) konnten dann die Konzentrationen des Antibiotikums in den jeweiligen Proben bestimmt werden. Zur Messung wurden Eichkurven erstellt, verwendet

wurde ein interner Standard (IS) bestehend aus einem Gemisch aus Ciprofloxacin, Pipemidsäure, Acetonitril und Perchlorsäure.

Für die Bestimmung der Konzentrationen von Linezolid wurde die LCMS verwendet. Hierbei handelt es sich um eine Messung durch Massenspektrometrie. Diese Methode hat einen Vorteil in kürzeren Messzeiten im Vergleich zur HPLC und in einer geringeren Abhängigkeit von der Reinheit der verwendeten Lösungsmittel. Ebenso wie bei der HPLC wird ein Eluent (0,001 M Perchlorsäure-Lösung, Acetonitril: 70:30) durch eine Pumpe (Spectroflow 400, Kratos Analytical, Ramsey, NJ, USA) über einen automatischen Probengeber (CTC CombiPal, CTC Analytics, Zwingen, Schweiz) zu einer Trennsäule (LUNA C-8,3 μm , 50 x 4,6 mm) geleitet. Die Geschwindigkeit betrug in diesem Fall 1,2 ml/min. Bei dem sich anschließenden Detektor (API 3000, PE SCIEX, Perkin-Elmer Sciex Instruments, Toronto, Kanada) handelt es sich um einen „Heat Nebulizer“, in dem Eluent und Analyt nach Ionisation durch ein System von Quadrupolen zu der eigentlichen Messfläche geleitet werden. Dabei erreichen aufgrund ihres spezifischen Masse-Ladungs-Verhältnisses nur die Analyt-Ionen den Messbereich. Um die Fehlerrate durch fälschliche Mitmessung von Molekülen, die ein dem Analyten annähernd gleiches Masse-Ladungs-Verhältnis besitzen, zu minimieren, werden nach dem ersten Quadrupol die Moleküle durch ein Kollisionsgas zerstört und die verbleibenden Fragmente durch einen weiteren Quadrupol geleitet. Gemessen werden dann die ankommenden Teilmoleküle des ursprünglichen Analyt-Ions, die allein die Messfläche erreichen. Als innerer Standard wurde ein Gemisch aus deuteriertem Linezolid und Acetonitril verwendet.

Bei beiden Methoden werden die Konzentrationen als „peaks“ graphisch dargestellt und über ein angeschlossenes Computersystem die gemessenen Werte verarbeitet. Das für die Evaluation der Chromatogramme benutzte Computerprogramm war im Falle von Ciprofloxacin MacQuan Software (Version 1.6, 1991-1998, PE Sciex, Thornhill, Ontario, Kanada), bei der Auswertung der Daten der Linezoliduntersuchung wurde Turbochrom 3 Software (Version 3.2, 1991, PE Nelson, Cupertino, California) verwendet.

3.2.2 Probenanalyse mittels mikrobiologischer Untersuchungsmethode

Die Bestimmungen der urinkörperziden Titer wurden im mikrobiologischen Labor des Klinikums St. Elisabeth, Straubing durchgeführt. Dazu dienen die Urinproben, die nach der Abgabe durch die Probanden jeweils in drei Röhrchen á 10 ml tiefgefroren worden waren. Sie wurden aufgetaut, im Wasserbad auf 36° C aufgewärmt und anschließend aufgeschüttelt, um zu gewährleisten, dass sämtliches beim Tiefgefrieren auskristallisiertes Antibiotikum wieder in Lösung gehen konnte.

3.2.2.1 Sterilfiltration des Urins

Sowohl die vor dem Studienbeginn für die Verdünnung gesammelten Leerurine als auch die in den jeweiligen Zeitabschnitten gesammelten Antibiotikaurine mussten vor der weiteren Verarbeitung sterilfiltriert werden. Dies geschah beim

Leerrurin durch ein Filtersystem mittels Unterdruck (Vacuflo Vakuum Filtrationsgerät 125 ml, Schleicher & Schuell GmbH, Dassel, Deutschland). Für die Sterilfiltration der kleineren Mengen (10 ml) der Antibiotikaurine wurden 5ml-Spritzen und Spritzenaufsätze der Firma Sartorius (Minisart NML SM[®], Fa. Sartorius, Göttingen; Porendichte 0,2 / µm) verwendet.

3.2.2.2 Untersuchte Bakterienstämme

Die Testbakterien für die mikrobiologischen Untersuchungen wurden anhand des zu erwartenden Einsatzgebietes für Linezolid ausgewählt. So wurden ausschließlich Gram-positive Keime für die Studie ausgesucht, die von Patienten mit Harnwegsinfektionen gewonnen worden waren. Als Referenzstamm diente *Staphylococcus aureus* ATCC 27278, des weiteren gab es einen Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSE) U 6991, einen MRSA (*Staphylococcus aureus* 636), einen Stamm von *Staphylococcus saprophyticus* (HO94) sowie zwei Enterokokken-Stämme (*Enterococcus faecalis* 60 und *Enterococcus faecium* 106).

3.2.2.3 MHK und MBK in definierten Medien

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) und die minimale bakterizide Konzentration (MBK) sind die Messgrößen, die zur Quantifizierung der Wirkungsweise eines Chemotherapeutikums dienen. Definiert wird die MHK als die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die die Vermehrung eines Bakteriums verhindert. Bei der MBK handelt es sich um die niedrigste Konzentration einer antibakteriellen Substanz, die 99,9% einer definierten Einsaat eines Erregers abtötet, wobei die Einwirkzeit des Chemotherapeutikums nach DIN 18 – 20 Stunden betragen soll. Die Bestimmung der beiden Größen kann durch unterschiedliche Techniken erfolgen. Am häufigsten finden Agar- und Bouillonverdünnungstests statt, die Vermehrung des Erregers lässt sich dann anhand der Koloniebildung oder der Trübung ablesen [Hahn, 1999, S. 818]. Für die Auswertung stehen genormte Standards und Richtlinien zur Verfügung (Deutsches Institut für Normung, DIN).

Die Ermittlung der minimalen Hemmkonzentrationen sowie der minimalen bakteriziden Konzentrationen aller sechs Erregerstämme geschah zur standardisierten Beurteilung der Empfindlichkeit gegen Linezolid und Ciprofloxacin. Die Bestimmung erfolgte in Müller-Hinton-Bouillon (MHB) (CM 405 Oxoid Ltd., Wesel, Germany) mit $3,5 - 9,7 \times 10^5$ KBE / ml.

3.2.2.4 Bakterizidie-Bestimmung im Urin

3.2.2.4.1 Herstellung einer Verdünnungsreihe

Zur Bestimmung der urinbakteriziden Titer wurden von den jeweiligen Urinen Verdünnungsreihen erstellt. Für diese wurden Mikrotiterplatten (Dynex-Technologies GmbH, Frankfurt, Deutschland) verwendet, wobei die (horizontalen) Spalten (1 – 12) die einzelnen Verdünnungen enthielten, während vertikal in den Reihen A – H die entsprechenden Zeiträume (0 – 6 h bis 96 – 120 h) angeordnet waren. Die letzte Spalte wurde mit Leerrurin

beschickt und diente als Wachstumskontrolle (WK). Der unmittelbar vor Medikationseinnahme abgegebene Urin wurde mit „Pre“ bezeichnet und nur in zwei Näpfe eingebracht (s. Graphik 1).

Graphik 1: Mikrotiterplatte (Spalten 1 – 12, Reihen A – H) mit Verdünnung

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	WK
B	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	WK
C	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	WK
D	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	WK
E	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	WK
F	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	WK
G	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	WK
H	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	Pre	Pre	WK

Es wurde durch Mischung der Sammelurine der Probanden mit den zugehörigen Leerurinen eine Verdünnungsreihe von 1:2 bis 1:1024 angefertigt, wobei bei jedem Verdünnungsschritt eine Halbierung der Konzentration erfolgte. Die jeweiligen Stufen sind ebenfalls in der Grafik 1 ersichtlich. Dazu wurden die Näpfe der ersten Spalte (A1 – H1) mit je 200 µl unverdünntem Antibiotikaurin beschickt (200µl-Pipette, 50 – 200 µl, Fa. Eppendorf), der Napf H10 mit 200 µl Pre-Urin. Die restlichen Näpfe wurden mit je 100 µl Leerurin beschickt. Anschließend wurden der ersten Spalte mittels einer 8-Kanal-Multipipette (Transferpette®-8, 20 – 100 µl, Fa. Brand) je Napf 100 µl entnommen und in die zweite Spalte überführt. Nach etwa fünfmaligem Durchmischen wurden der so entstandenen 1:2 – Verdünnung wiederum 100 µl entnommen und in die dritte Spalte überführt. Gleichermaßen wurde bis zur Spalte 11 verfahren. Die aus dieser Spalte mit einer Verdünnung von 1:1024 entnommenen 100 µl wurden nach letztmaligem Durchmischen verworfen, die Wachstumskontrolle blieb unberührt.

3.2.2.4.2 Inokulum und Beimpfung

Für die Erstellung des Inokulums wurden Kolben mit je 38 ml 0,9 % NaCl – Lösung autoklaviert, in die anschließend zur Herabsetzung der Oberflächenspannung 400 µl Tween-Puffer (Tween 80, 2 % in NaCl-Lösung, hergestellt im Klinikum St. Elisabeth, Straubing) eingebracht wurden. Die

Erreger wurden ebenfalls in eine 0,9 % NaCl – Lösung eingerührt, bis eine Trübung gemäß McFarland-Standard 0,5 entsprechend einer Bakterienmenge von 2×10^8 KBE/ml erreicht war. Von dieser Keimsuspension wurden 2 ml in die vorbereiteten Kolben überführt und somit auf 40 ml verdünnt. Nach dem Umfüllen in eine Inokulumschale (Dynex-Technologies GmbH, Frankfurt, Deutschland) wurden die vorbereiteten Mikrotiterplatten mittels eines Inokulators (ebenfalls Dynex-Technologies GmbH) mit dieser Bakteriensuspension beimpft. Da jeder einzelne Impfstempel 1,5 μ l aufnimmt, ergibt sich für das Inokulum eine endgültige Erregerkonzentration von 3×10^5 KBE/ml pro Napf.

Von der verbliebenen Keimsuspension wurden 100 μ l abpipettiert und in 10 ml 0,9 % NaCl – Lösung verbracht. Nach gründlicher Durchmischung wurde wiederum dieser Verdünnung 1 ml entnommen und diese Menge mit weiteren 9 ml 0,9 % NaCl – Lösung vermischt. Von der so erhaltenen Verdünnung von $1:10^4$ wurden zweimal 100 μ l auf Agarplatten (Blutagar, hergestellt im Klinikum St. Elisabeth, Straubing, auf der Basis von Columbia-Agar, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) aufgebracht und ausgespatelt. Die Platten wurden über Nacht bebrütet und am nächsten Tag ausgezählt. Ausgehend von der erhaltenen Keimzahl erfolgte die Umrechnung der Erregerzahlen in den einzelnen Näpfen. Die Mikrotiterplatten wurden 18 bis 20 Stunden bei 36°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) bebrütet.

3.2.2.4.3 Ablesen der minimalen Hemmkonzentrationen im Urin (MHK)

Nach der Bebrütung erfolgte das Ablesen der MHK. „Die minimale Hemmkonzentration ist die Konzentration, bei der sich mit bloßem Auge vor dunklem Hintergrund oder mit Hilfe eines Ablese spiegels kein Wachstum feststellen lässt“ [Blenk, 1997, S. 127], und damit die niedrigste Konzentration einer antibakteriellen Substanz, die die Vermehrung eines Bakterienstammes unter definierten Bedingungen verhindert [Hahn, 1999, S. 908]. Über einer Lichtquelle wurden die Mikrotiterplatten auf Wachstum in den einzelnen Näpfen überprüft und dieses dokumentiert.

Dabei bedeutete:

- +** *Deutliches Wachstum (Sichtbarer Punkt am Napfboden oder starke Trübung)*
- (+)** *Fragliches Wachstum (Schwache Trübung)*
- Ø** *Kein sichtbares Wachstum*

Der reziproke Wert der stärksten Verdünnung, bei der noch kein sichtbares Wachstum vorhanden war, wurde als MHK im Urin definiert.

3.2.2.4.4 Ermittlung der urinbakteriziden Titer (UBT)

Die Bestimmung der Urin-MHK diente dabei lediglich als Zwischenschritt. Da auch andere Ursachen (z.B. Ausfällung von Salzen) für eine Trübung in den Näpfen in Frage kommen, konnten die ermittelten Werte nicht als gesicherte Ergebnisse angesehen werden und wurden daher auch nicht als Berechnungsgrundlage für die Auswertung herangezogen.

Es wurde dann mittels eines Inokulators, der zuvor in 0,9 % NaCl – Lösung getaucht worden war, von der Mikrotiterplatte nach mehrmaligem Durchmischen ein Quantum (ca. 1,5 µl je Impfstempel) auf vorbereitete Blutagarplatten überimpft. Für jede Mikrotiterplatte wurden drei Blutagarplatten beimpft und anschließend bei 36° C (±1° C) 18 bis 20 Stunden bebrütet. Nach dieser Zeit konnte das Wachstum auf den Agarplatten beurteilt werden. Dabei wurde wieder auf die pro Napf errechnete Kolonienzahl (s. oben) zurückgegriffen. Wurde diese Zahl von Kolonien auf einem beimpften Feld der Agarplatten nicht überschritten, galt dieses als negativ für vorhandenes Erregerwachstum. Es wurde für die Bestimmung das Feld mit der stärksten Verdünnung des Antibiotikums herangezogen, auf dem gerade noch kein Wachstum vorhanden war. Diese höchste bakterizide Verdünnungsstufe war schließlich der gewünschte urinbakterizide Titer (UBT). Die UBT wurden als reziproke Werte angegeben und der Median über alle 12 Probanden ermittelt (Mediane reziproke urinbakterizide Titer).

3.2.2.4.5 Minimale bakterizide Konzentrationen im Urin (MBUK)

Zur Beurteilung der bakteriziden Aktivität der beiden Studienmedikamente im Urin wurden die jeweiligen minimalen bakteriziden Konzentrationen im Urin (MBUK) ermittelt. Dazu wurden für sämtliche Sammelintervalle die Antibiotika-Konzentrationen im Probandenurin durch die jeweiligen korrespondierenden reziproken urinbakteriziden Titer geteilt. Für diese Berechnung wurden UBT von 0 und 1:≥1024 nicht verwendet.

3.2.3 pH-Bestimmung

Die Bestimmung der pH-Werte von Leerurin und Antibiotika-haltigem Urin erfolgte erst nach den mikrobiologischen Untersuchungen, um eine Verunreinigung der Proben und damit mögliche Messfehler zu vermeiden. Die Messung erfolgte mit einem pH-Meter (Fa. OEHMEN Labortechnik, Essen, Deutschland). Anschließend wurden die Urinproben verworfen.

3.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Ermittlung von signifikanten Unterschieden (Laborparameter, Volumina, Konzentrationen, etc.) wurde der Student t-Test für abhängige Stichproben angewandt. Verglichen wurden dabei jeweils die Ergebnisse der Ciprofloxacin-Phase mit denen der Linezolid-Phase. An dieser Stelle sollen die im Folgenden verwendeten statistischen Verfahren dargestellt werden [Bortz, 1999, Kap.1; Hoppe, 1974, Kap. 1].

Die Berechnung des Mittelwertes (MW) erfolgte nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

mit: \bar{x} = Mittelwert der Differenzen
 x_i = Einzelwert
 n = Anzahl der Einzelwerte

Dazu wurde jeweils die zugehörige Standardabweichung (SD) ermittelt:

$$SD = \frac{\sum^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

Zusätzlich zum jeweils höchsten (Max) und niedrigsten Wert (Min) ist in den Tabellen auch der Median aufgeführt. Der Median einer Verteilung ist derjenige Wert einer Skala, der die Stichprobe in genau zwei gleich große Hälften teilt. Bei einer ungeraden Anzahl von Untersuchungseinheiten ist der Median genau der Messwert der Untersuchungseinheit, die in der Mitte liegt, und bei einer geraden Anzahl von Untersuchungseinheiten die Mitte zwischen den beiden mittleren Fällen.

Schließlich wird nach der Formel

$$t = \frac{\overline{D}}{s_{\overline{D}}} \quad \text{mit:} \quad \begin{array}{l} t = \text{Signifikanz (ja/nein)} \\ \overline{D} = \text{Mittelwert der Differenzen} \end{array}$$

$$s_{\overline{D}} = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

die Signifikanz t von Paardifferenzen berechnet und nach dem Student t -Test für abhängige Stichproben die Signifikanz ermittelt, wobei eine Irrtumswahrscheinlichkeit α mit $\alpha < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde. Die Anzahl der Freiheitsgrade ν beträgt $\nu = n - 1$, der zugehörige kritische Wert kann aus der Tabelle zur Student Verteilung entsprechend abgelesen werden [Geigy, 1962, 32].

Die Berechnung der Fläche unter der UBT-Zeit-Kurve (AUBT) erfolgte nach der Trapezregel und unter Verwendung der UBT-Schritte (Ordinalzahlen). Die AUBT beider Antibiotika für alle sechs Teststämme wurden mittels Student t -Test für abhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede hin untersucht (s. Tabellen im Ergebnisteil). Für die im Urin ausgeschiedenen Antibiotikamengen wurde jeweils ebenfalls nach der Trapezregel die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) berechnet. Die Werte der AUBT und der AUC finden sich in den entsprechenden Tabellen im Ergebnisteil.

4. Ergebnisse

4.1 Verträglichkeit

Die beiden Präparate wurden insgesamt gut vertragen. Die im Verlauf der Studie dokumentierten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Insgesamt traten nach Einnahme von Ciprofloxacin elf unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, nach der Einnahme von Linezolid waren es ebenfalls elf. Überwiegend klagten die Probanden über Kopfschmerzen, wobei in einem Fall zweimalig eine Tablette Ibuprofen (200 mg) eingenommen wurde. Auch Schwächegefühl und Müdigkeit sowie Kältegefühl / Frieren wurde von mehreren Probanden angegeben. Einige Probanden gaben jedoch in diesem Zusammenhang bereits erklärend Übernachtung an und klagten über die niedrigen Raumtemperaturen innerhalb des Klinikums. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten weder in der Linezolid-Phase noch in der Ciprofloxacin-Phase auf. Das Ausscheiden einer Probandin (#7) in Phase 1 ist bereits unter Punkt 3.1.3 erwähnt.

Tab. 3: Unerwünschte Ereignisse nach Antibiotika-Einnahme

	Ciprofloxacin	Linezolid
Kopfschmerzen	5	4
Schwächegefühl / Müdigkeit	1	1
Kältegefühl / Frieren	1	2
Schmerzen im Schultergelenk	-	1
Schwindel	-	1
Stuhlveränderungen	-	1
Geschmackstörung	1	-
Konzentrationsschwäche	1	-
Thoraxdruck	1	-
Palpitationen / Unruhe	1	-
Ausschlag	-	1

4.2 Konzentrationen in Plasma und Urin

4.2.1 Urinvolumina

Im Rahmen der Studienbeschreibung wurde bereits erwähnt, dass die Probanden angehalten waren, in beiden Studienphasen ähnliche Mengen an Flüssigkeit aufzunehmen, um eine Vergleichbarkeit der Urinvolumina zu gewährleisten. Die folgenden Tabellen enthalten die Werte der Sammelurine

(in ml) für die Linezolid-Phase und die Ciprofloxacin-Phase (Tabelle 4.1) sowie die ermittelten Differenzen zwischen diesen Werten (Tabelle 4.2).

Außerdem wurden die Differenzen zwischen den gesammelten Mengen statistisch ausgewertet (Student t-Test für abhängige Stichproben) und es konnte gezeigt werden, dass sich die Volumina beider Phasen im Mittel nicht signifikant voneinander unterschieden (Tabelle 4.2). Die interindividuellen Mengendivergenzen waren jedoch groß und drückten sich auch in beachtlichen Unterschieden der Urinkonzentrationen der Antibiotika bei den verschiedenen Probanden während der einzelnen Zeitintervalle aus.

Tab. 4.1: Urinvolumina (Linezolid- / Ciprofloxacin-Phase) - Statistische Auswertung

Intervall	Urinvolumina Linezolid-Phase						Urinvolumina Ciprofloxacin-Phase					
	N	MW	SD	Median	Min	Max	N	MW	SD	Median	Min	Max
0-6h	12	591,73	385,35	531,6	182,2	1135	12	536,59	428,56	353,2	170	1628,2
6-12h	12	923,99	287,04	946,9	515	1353,1	12	736,62	323,53	643,4	375,7	1484,8
12-24h	12	724,37	220,89	823,6	413,3	953,7	12	694,00	323,42	575,3	410,2	1534,2
24-36h	12	1270,48	764,30	1236,4	432,1	3160,1	12	1193,11	506,31	1096,25	565,9	2212,6
36-48h	12	751,88	361,81	712,15	333,9	1629,7	12	767,74	232,54	709	474,4	1163,3
48-72h	12	1526,54	612,65	1432,4	784,1	2449,9	12	1543,17	411,92	1688,85	864,3	2042,1
72-96h	12	1695,31	800,55	1661,3	783,8	3131,7	12	1612,56	682,34	1448,8	570,2	2697,4
96-120h	12	1427,63	552,90	1333,4	648	2240,6	12	1458,13	610,41	1299,65	543,7	2535

Tab 4.2: Urinvolumina – Signifikanz der Differenzen (Linezolid - Ciprofloxacin)

Intervall	N	MW	SD	t	j/n
0-6h	12	55,13	327,52	0,58	n
6-12h	12	187,38	411,14	1,58	n
12-24h	12	30,37	288,79	0,36	n
24-36h	12	77,37	480,57	0,56	n
36-48h	12	-15,86	331,59	-0,17	n
48-72h	12	-16,63	448,74	-0,13	n
72-96h	12	82,75	675,76	0,42	n
96-120h	12	-30,49	434,56	-0,24	n

signifikant ja / nein (j / n)

4.2.2 pH-Werte des Urins

Die Tabelle 5.1 enthält die statistische Auswertung der pH-Werte im Urin. Es wurden wieder jeweils arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Median, Minimal- und Maximalwerte aufgeführt. Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (8.4).

Es lässt sich erkennen, dass sowohl große interindividuelle als auch intraindividuelle Unterschiede auftraten. Die gemessenen Werte lagen zwischen pH 5,15 (Proband #1, letzte Sammelperiode (96 – 120 h) der Linezolid-Phase) und pH 8,92 (Proband #9, Periode 6 – 12 h der Ciprofloxacin-Phase). Dennoch differieren die Werte für beide Phasen nicht signifikant (Mittelwerte s. Tabelle 8.3: In der Linezolid-Phase pH 6,38 und in der Ciprofloxacin-Phase pH 6,48).

Tab. 5.1: Urin-pH (Linezolid- / Ciprofloxacin-Phase) – statistische Auswertung

Urin-pH Linezolid-Phase							Urin-pH Ciprofloxacin-Phase					
Intervall	N	MW	SD	Median	Min	Max	N	MW	SD	Median	Min	Max
Pre	10	5,73	0,40	5,61	5,21	6,53	11	5,77	0,43	5,58	5,38	6,54
0-6h	11	6,00	0,49	5,93	5,23	7,03	11	6,24	0,69	6,10	5,44	7,79
6-12h	11	7,67	0,78	7,72	6,21	8,68	11	7,29	0,71	7,20	6,19	8,92
12-24h	11	6,34	0,51	6,32	5,48	7,11	11	6,38	0,58	6,25	5,91	7,66
24-36h	11	6,73	0,70	6,65	5,56	7,97	11	6,89	0,91	6,95	5,60	8,34
36-48h	11	6,14	0,30	6,19	5,65	6,55	11	6,50	0,65	6,54	5,77	8,01
48-72h	11	6,27	0,46	6,26	5,61	6,95	11	6,23	0,55	6,08	5,36	7,04
72-96h	11	6,17	0,31	6,04	5,80	6,75	11	6,39	0,64	6,14	5,52	7,80
96-120h	11	6,35	0,90	6,13	5,15	8,49	11	6,61	0,82	6,50	5,70	8,00

Tab. 5.2: Mittelwerte Linezolid-Phase und Ciprofloxacin-Phase (gebildet aus den jeweiligen Einzel-Mittelwerten)

Intervall Phase	pre	0-6h	6-12h	12-24h	24-36h	36-48h	48-72h	72-96h	96-120h	Phasen-Mittelwert
Linezolid	5,73	6	7,67	6,34	6,73	6,14	6,27	6,17	6,35	6,38
Ciprofloxacin	5,77	6,24	7,29	6,38	6,89	6,5	6,23	6,39	6,61	6,48

4.2.3 Konzentrationen der Chemotherapeutika im Plasma

Im IBMP wurden mittels HPLC und LCMS die Konzentrationen von Ciprofloxacin und Linezolid im Plasma gemessen. Die Antibiotikakonzentrationen, die zu den einzelnen Entnahme-Zeitpunkten im Plasma gefunden werden konnten, sind jeweils zusammen mit arithmetischem Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimal- und Maximalwert in den folgenden Tabellen (6.1.1 und 6.2.1) aufgeführt. Jeweils im Anschluss finden sich in den Tabellen 6.1.2 und 6.2.2 die zugehörigen statistischen Daten. Eine graphische Darstellung zeigen die Diagramme 1 und 2.

Tab. 6.1.1: Konzentrationen von Linezolid im Plasma (µg/ml) – Einzelwerte

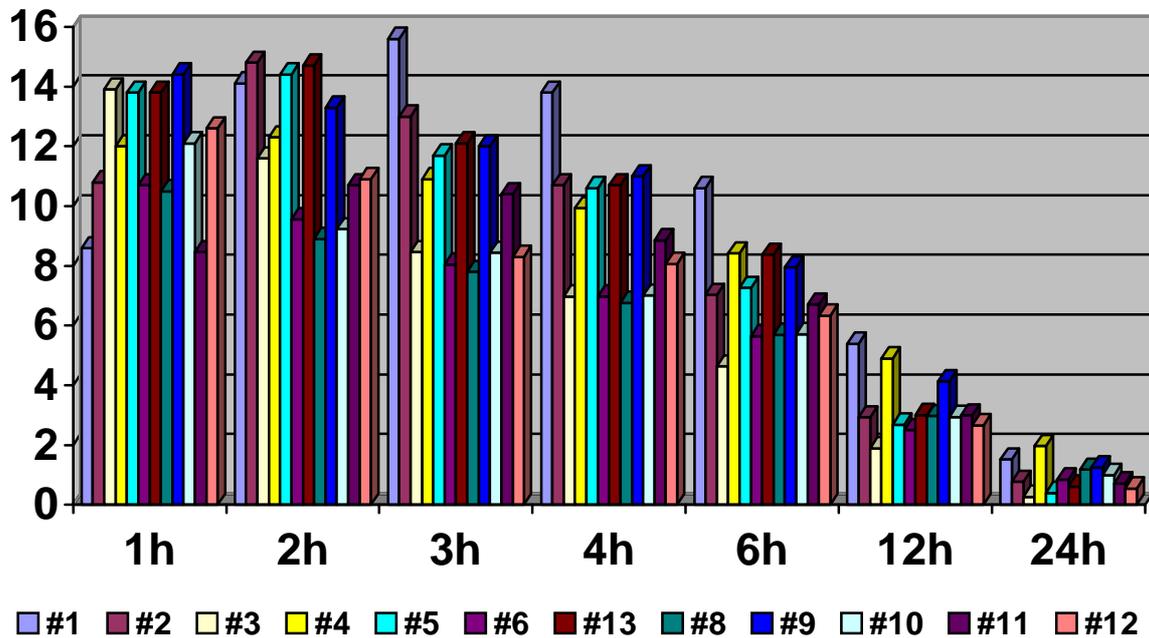
Intervall	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
Pre	BQL											
1 h	8,59	10,8	13,9	12	13,8	10,7	13,8	10,5	14,4	12,1	8,46	12,6
2 h	14,1	14,8	11,6	12,3	14,4	9,56	14,7	8,9	13,3	9,23	10,7	10,9
3 h	15,6	13	8,46	10,9	11,7	8,04	12,1	7,8	12	8,44	10,4	8,3
4 h	13,8	10,7	6,97	9,93	10,6	6,98	10,7	6,76	11	7,01	8,86	8,06
6 h	10,6	7,03	4,64	8,42	7,26	5,65	8,37	5,69	7,95	5,72	6,71	6,33
12 h	5,39	2,93	1,9	4,9	2,68	2,5	3	2,97	4,13	2,94	2,99	2,66
24 h	1,52	0,77	0,27	1,97	0,39	0,84	0,61	1,18	1,25	0,99	0,73	0,55

BQL: Below Quantification Limit

Tab. 6.1.2: Konzentrationen von Linezolid im Plasma (µg/ml) – statistische Auswertung

Intervall	N	MW	SD	Median	Min	Max
1 h	12	11,80	2,03	12,05	8,46	14,4
2 h	12	12,04	2,20	11,95	8,9	14,8
3 h	12	10,56	2,43	10,65	7,8	15,6
4 h	12	9,28	2,20	9,39	6,76	13,8
6 h	12	7,03	1,63	6,87	4,64	10,6
12 h	12	3,25	1,02	2,95	1,9	5,39
24 h	12	0,92	0,49	0,80	0,26	1,97

Diagramm 1: Konzentrationen von Linezolid im Plasma ($\mu\text{g/ml}$) – Einzelwerte



Tab. 6.2.1: Konzentrationen von Ciprofloxacin im Plasma ($\mu\text{g/ml}$) – Einzelwerte

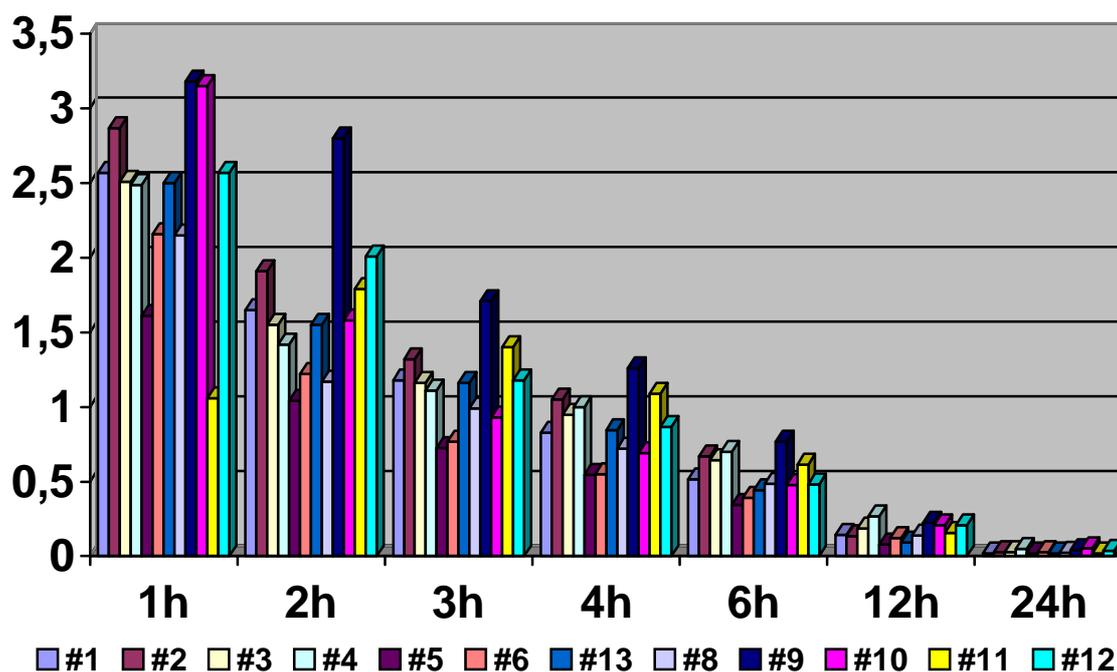
Intervall	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
Pre	BQL											
1 h	2,57	2,87	2,51	2,49	1,61	2,16	2,5	2,15	3,18	3,15	1,06	2,57
2 h	1,65	1,91	1,55	1,42	1,04	1,22	1,55	1,17	2,8	1,58	1,79	2,01
3 h	1,18	1,32	1,16	1,11	0,72	0,76	1,16	0,99	1,71	0,93	1,4	1,18
4 h	0,82	1,05	0,94	1	0,54	0,55	0,84	0,71	1,26	0,68	1,09	0,86
6 h	0,51	0,67	0,64	0,7	0,34	0,39	0,44	0,48	0,76	0,47	0,61	0,48
12 h	0,14	0,13	0,18	0,26	0,08	0,12	0,09	0,14	0,22	0,20	0,15	0,20
24 h	0,02	0,02	0,02	0,04	0,01	0,02	0,01	0,02	0,03	0,05	0,02	0,03

BQL: Below Quantification Limit

Tab. 6.2.2: Konzentrationen von Ciprofloxacin im Plasma ($\mu\text{g/ml}$) – statistische Auswertung

Intervall	N	MW	SD	Median	Min	Max
1 h	12	2,40	0,60	2,51	1,06	3,18
2 h	12	1,64	0,47	1,56	1,04	2,8
3 h	12	1,14	0,27	1,16	0,72	1,71
4 h	12	0,87	0,22	0,85	0,54	1,26
6 h	12	0,54	0,13	0,50	0,34	0,76
12 h	12	0,16	0,06	0,14	0,08	0,26
24 h	12	0,03	0,01	0,02	0,01	0,05

Diagramm 2: Konzentrationen von Ciprofloxacin im Plasma ($\mu\text{g/ml}$) – Einzelwerte



Beim Vergleich der Konzentrationen im Plasma fiel auf, dass die Werte von Linezolid zu allen Entnahmezeiten ein Vielfaches der Ciprofloxacin-Konzentration darstellten, die mittleren Konzentrationen von Linezolid überstiegen die von Ciprofloxacin ab der zweiten Stunde mindestens um den Faktor 6. Die höchste Plasmakonzentration war bei Ciprofloxacin nach einer

Stunde, bei Linezolid erst nach zwei Stunden erreicht. Auch fiel sie bei Linezolid wesentlich langsamer ab: Nach 12 Stunden betrug die Konzentration etwa ein Viertel des Höchstwertes (3,25 µg/ml von 11,80 µg/ml), bei Ciprofloxacin war dies bereits nach sechs Stunden der Fall (0,54 µg/ml von 2,40 µg/ml). Besonders eindrücklich lässt sich der Verlauf der Konzentrationen in den Diagrammen erkennen (s. Diagramm 1 und 2).

4.2.4 Konzentrationen der Chemotherapeutika im Urin

In den folgenden Tabellen (7.1.1 bis 7.2.2) sind die Konzentrationen von Ciprofloxacin und Linezolid im gesammelten Urin dargestellt, wie sie mittels der HPLC und LCMS gemessen wurden. Für die Werte wurden jeweils arithmetisches Mittel (MW), Standardabweichung (SD) und Median berechnet, sowie Minimal- und Maximalwerte (Min;Max) angegeben. In sämtlichen für die Messungen verwendeten Leerurinen lagen die Konzentrationen der beiden Antibiotika unter der Nachweisbarkeitsgrenze.

Im Falle von Linezolid erfolgte die Ausscheidung zum Großteil am ersten Tag, wobei die höchsten Konzentrationen in der Phase 0 – 6 h gemessen wurden (246,39 ± 150,17 µg/ml), mit Werten zwischen 103,80 µg/ml (Proband #1) und 497,10 µg/ml (Proband #3). Aus Minimalwert und Maximalwert ergibt sich ein Unterschied um den Faktor 5. Auch die Werte in den nächsten beiden Phasen lagen noch relativ hoch (6 – 12 h: 91,25 ± 27,65 µg/ml und 12 – 24 h: 66,76 ± 28,30 µg/ml), bevor die Konzentrationen bis zum Studienende rasch abfielen und zwischen 96 und 120 h nur noch 0,07 ± 0,06 µg/ml betragen. Jedoch konnten auch in diesem Zeitraum bei allen Probanden noch messbare Konzentrationen gefunden werden. Eine graphische Darstellung erfolgt im Diagramm 3.

Tab. 7.1.1: Konzentrationen von Linezolid im Urin (µg/ml) - Einzelwerte

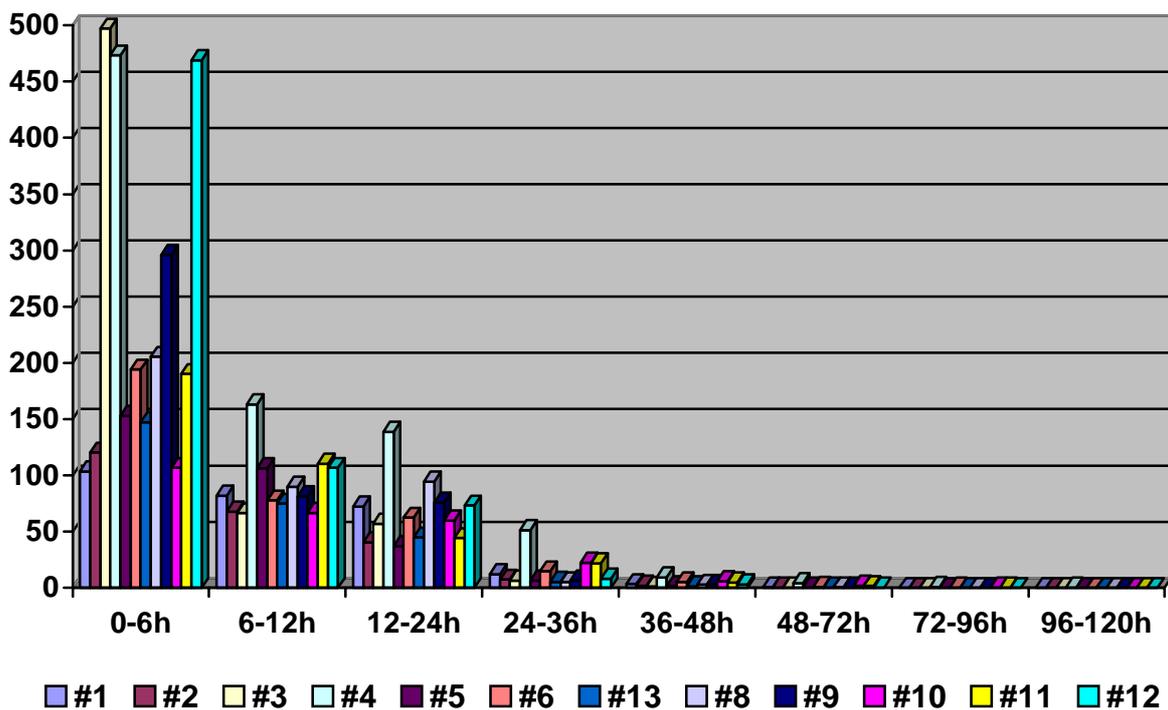
Intervall	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
Pre	BQL											
0-6h	103,80	120,40	497,10	473,30	153,10	194,20	147,40	205,50	296,00	106,80	190,20	468,90
6-12h	82,25	67,79	66,47	163,30	106,30	77,89	74,94	90,09	81,66	66,86	110,60	106,80
12-24h	72,33	40,49	57,03	138,70	37,18	62,45	44,91	94,65	75,70	60,05	44,38	73,29
24-36h	12,31	7,48	6,79	51,26	6,54	14,84	5,53	5,27	6,47	22,68	21,87	8,15
36-48h	3,46	2,08	1,25	9,43	1,71	5,21	1,69	2,89	2,99	5,86	4,76	3,20
48-72h	0,58	0,38	0,18	4,34	0,52	1,03	0,33	0,65	0,28	2,02	1,71	0,52
72-96h	0,14	0,07	0,08	1,02	0,15	0,23	0,10	0,11	0,12	0,39	0,20	0,11
96-120h	0,09	0,02	0,04	0,25	0,10	0,08	0,02	0,03	0,02	0,11	0,05	0,03

BQL: Below Quantification Limit

Tab. 7.1.2: Konzentrationen von Linezolid im Urin ($\mu\text{g/ml}$) – statistische Auswertung

Intervall	N	MW	SD	Median	Min	Max
0-6h	12	246,39	150,17	192,20	103,80	497,10
6-12h	12	91,25	27,65	81,96	66,47	163,30
12-24h	12	66,76	28,30	61,25	37,18	138,70
24-36h	12	14,10	13,21	7,81	5,27	51,26
36-48h	12	3,71	2,31	3,10	1,25	9,43
48-72h	12	1,04	1,19	0,55	0,18	4,34
72-96h	12	0,23	0,26	0,13	0,07	1,02
96-120h	12	0,07	0,06	0,05	0,02	0,25

Diagramm 3: Konzentrationen von Linezolid im Urin ($\mu\text{g/ml}$) - Einzelwerte



Unter 4.2.1 wurden bereits die Unterschiede zwischen den abgegebenen Urinmengen angesprochen. So fällt in der Periode 24 – 36 h auf, dass die bei Proband #4 gefundene Linezolid-Konzentration (51,26 $\mu\text{g/ml}$) um den Faktor 10 höher liegt als die Konzentration, die bei Proband #8 gemessen werden konnte (5,27 $\mu\text{g/ml}$). Aus der Tabelle im Anhang (8.5) kann jedoch entnommen werden,

dass den von Proband #4 abgegebenen 623,5 ml die fünffach größere Menge (3160,1 ml) von Proband #8 gegenübersteht. Da ähnliche Beziehungen auch in den anderen Intervallen auftreten, sollten die Antibiotika-Konzentrationen immer im Zusammenhang mit den jeweils zugehörigen Urinvolumina zu sehen.

Die höchsten Urinkonzentrationen von Ciprofloxacin konnten wie auch bei Linezolid im ersten Intervall von 0 – 6 h gemessen werden. Mit $420,68 \pm 216,34$ µg/ml war der Mittelwert annähernd doppelt so hoch wie der Mittelwert der Linezolid-Konzentrationen. Auffallend ist der große Unterschied zwischen Minimal- und Maximalwert (22,96 µg/ml bei Proband #10 und 732,70 µg/ml bei Proband #3), der sich in der hohen Standardabweichung (SD: $\pm 216,34$ µg/ml) ausdrückt: Betrachtet man hierzu die abgegebenen Urinvolumina (Anhang 8.5), fällt auf, dass den 1628,2 ml von Proband #10 lediglich 231,0 ml von Proband #3 gegenüberstehen. Nimmt man diesen sehr niedrigen Wert von der Kalkulation aus, und verwendet stattdessen den nächsthöheren Wert von 231,20 µg/ml (#8), so unterscheiden sich dieser und der Maximalwert der Konzentrationen nur noch um den Faktor 3.

Im Gegensatz zu Linezolid nahmen die Konzentrationen von Ciprofloxacin im Urin bereits in der zweiten Hälfte des ersten Tages (12 – 24 h) stark ab, an Tag 3, 4 und 5 (48 h – 72 h, 72 – 96 h und 96 – 120 h) waren nahezu sämtliche Konzentrationen unterhalb der Messbarkeitsgrenze. Diagramm 4 zeigt die Einzelwerte der Probanden in graphischer Darstellung.

Tab. 7.2.1: Konzentrationen von Ciprofloxacin im Urin (µg/ml) - Einzelwerte

Intervall	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
Pre	BQL	BQL	BQL	BQL								
0-6h	367,20	254,60	732,70	446,50	240,30	685,70	349,80	231,20	640,20	22,96	473,20	603,80
6-12h	40,90	36,63	73,82	65,18	19,00	55,73	37,49	23,28	52,79	32,22	75,60	53,65
12-24h	5,77	9,87	36,04	30,42	10,45	23,11	7,65	25,25	34,04	34,00	20,63	26,62
24-36h	1,95	2,20	4,93	3,48	1,82	2,11	1,43	1,55	0,90	3,65	1,71	2,84
36-48h	0,65	1,82	1,65	2,45	0,72	2,96	1,45	1,64	0,83	1,52	0,86	1,86
48-72h	BQL	1,63	0,63	0,65	BQL	BQL	BQL	0,56	BQL	BQL	BQL	BQL
72-96h	BQL	BQL	BQL	BQL								
96-120h	BQL	0,56	BQL	BQL	BQL	BQL						

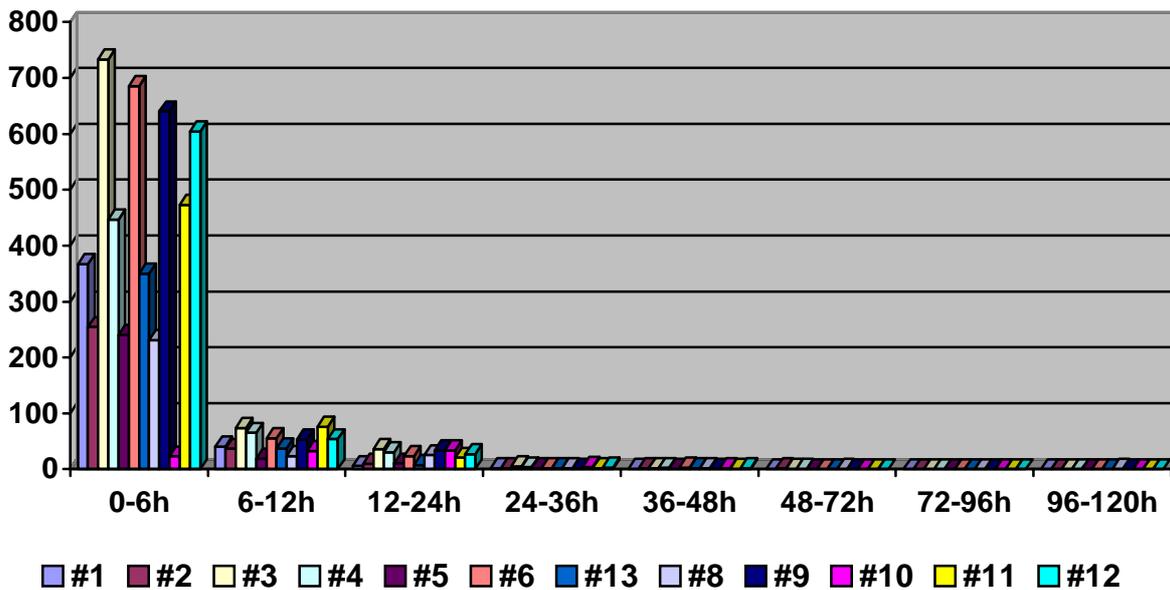
BQL: Below Quantification Limit

Tab. 7.2.2: Konzentrationen von Ciprofloxacin im Urin ($\mu\text{g/ml}$) – statistische Auswertung

Intervall	N	MW	SD	Median	Min	Max
0-6h	12	420,68	216,34	406,85	22,96	732,70
6-12h	12	47,19	18,64	46,85	19,00	75,60
12-24h	12	21,99	11,04	24,18	5,77	36,04
24-36h	12	2,38	1,14	2,03	0,90	4,93
36-48h	12	1,54	0,71	1,58	0,65	2,96
48-72h	4	0,87	0,51	0,64	0,56	1,63
72-96h	0	*	*	*	*	*
96-120h	1	0,56	0,00	0,56	0,56	0,56

* : Berechnung nicht möglich

Diagramm 4: Konzentrationen von Ciprofloxacin im Urin ($\mu\text{g/ml}$) - Einzelwerte



4.2.5 Kumulative Ausscheidung der Antibiotika im Urin

Die im Urin der jeweiligen Sammelperioden wiedergefundene Menge an Linezolid und Ciprofloxacin ergibt sich aus der Multiplikation der Urinvolumina (s. Anhang 8.4) mit den gemessenen Urinkonzentrationen (s. Tab. 7.1.1 und 7.2.1). Die so errechneten Werte zur kumulativen Ausscheidung sind in den entsprechenden Tabellen im Anhang (8.6) dargestellt. Die dortigen Tabellen 8.6.1 und 8.6.2 enthalten die für Linezolid und Ciprofloxacin bestimmten Werte

in mg, die Tabellen 8.6.3 und 8.6.4 die entsprechenden Werte in Prozent angeben.

Nachfolgend sind die jeweiligen Ergebnisse der statistischen Auswertung mit arithmetischem Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimal- und Maximalwert in den Tabellen 8.1 und 8.2 zu finden.

Tab. 8.1: Kumulative Ausscheidung von Linezolid vs. Ciprofloxacin im Urin (mg) statistische Auswertung

Intervall	Kumulative Ausscheidung Linezolid						Kumulative Ausscheidung Ciprofloxacin					
	N	MW	SD	Median	Min	Max	N	MW	SD	Median	Min	Max
Pre	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
0-6h	12	101,92	29,87	101,85	60,1	159,8	12	152,36	51,43	157,45	37,4	251,2
6-12h	12	178,50	38,78	183,75	117	242,2	12	182,56	48,59	193	74,6	269,7
12-24h	12	221,87	42,88	242,35	159,3	273,5	12	195,23	46,48	207	94,3	277,6
24-36h	12	235,62	46,04	260,45	168,4	279	12	197,78	46,59	209,9	96,8	279,8
36-48h	12	238,08	46,51	262,35	168,9	279,9	12	198,83	46,37	211,15	98,5	280,4
48-72h	12	239,26	46,76	263,2	169,1	282,4	4	205,90	23,99	213,05	171,2	226,3
72-96h	12	239,54	46,85	263,45	169,2	283,2	0	*	*	*	*	*
96-120h	12	239,63	46,90	263,55	169,2	283,5	1	213,0	*	213,0	213,0	213,0
AUC	12	27271,40	5337,85	30101,7	19591,2	32623,2	12	11184,60	4267,72	10630,2	4147,2	19825,8

* : Berechnung nicht möglich

Tab. 8.2: Kumulative Ausscheidung von Linezolid vs. Ciprofloxacin im Urin (% der verabreichten Dosis) – statistische Auswertung

Intervall	Ausscheidung von Linezolid in %						Ausscheidung von Ciprofloxacin in %					
	N	MW	SD	Median	Min	Max	N	MW	SD	Median	Min	Max
Pre	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
0-6h	12	16,98	4,97	16,9	10	26,6	12	30,48	10,28	31,5	7,5	50,2
6-12h	12	29,74	6,47	30,6	19,5	40,4	12	36,51	9,71	38,6	14,9	53,9
12-24h	12	36,98	7,14	40,35	26,6	45,6	12	39,03	9,28	41,4	18,9	55,5
24-36h	12	39,28	7,67	43,4	28,1	46,5	12	39,54	9,32	42	19,4	56
36-48h	12	39,69	7,73	43,7	28,2	46,7	12	39,78	9,28	42,2	19,7	56,1
48-72h	12	39,87	7,80	43,85	28,2	47,1	4	41,18	4,83	42,6	34,2	45,3
72-96h	12	39,93	7,80	43,9	28,2	47,2	*	*	*	*	*	*
96-120h	12	39,93	7,80	43,9	28,2	47,2	1	42,60	*	42,60	42,60	42,60
AUC	12	4545,30	888,73	5014,8	3266,4	5437,2	12	2236,68	853,72	2125,5	830,4	3965,4

* : Berechnung nicht möglich

Die Berechnungen zur kumulativen Ausscheidung von Linezolid ergaben eine im Urin wiedergefundene Menge von $239,63 \pm 46,90$ mg entsprechend $39,93 \pm 7,80$ % der verabreichten Dosis im Zeitraum von 120 Stunden. Der größte Teil wurde innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden ($36,98 \pm 7,14$ %).

Bei den Messungen für Ciprofloxacin lagen im Intervall 48 – 72 h nur noch bei vier Probanden die Werte im messbaren Bereich. Innerhalb der ersten 48 Stunden betrug die Menge an Ciprofloxacin im Urin $198,83 \pm 46,37$ mg entsprechend $39,78 \pm 9,28$ % der verabreichten Dosis. Lediglich bei einem Probanden konnte auch am fünften Tag (96 – 120 h) noch eine geringe Konzentration an Ciprofloxacin im Urin nachgewiesen werden: Innerhalb von 120 Stunden wurden im Urin von Proband #8 213,0 mg entsprechend 42,60 % der eingenommenen Menge wiedergefunden. Schneller als bei Linezolid wurde der Großteil dieses Antibiotikums bereits in den ersten 12 Stunden ausgeschieden ($36,51 \pm 9,71$ %).

4.3 Pharmakokinetische Parameter

Die Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter erfolgte anhand der Antibiotika-Konzentrationen in Plasma und Urin der Probanden am Institut für Medizinische und Pharmazeutische Forschung (IBMP) in Heroldsberg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Sörgel.

4.3.1 Plasmaparameter

Die Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter erfolgte basierend auf den ermittelten Plasma- und Urinkonzentrationen (s. Kapitel 4.2.3 und 4.2.4) unter Berücksichtigung der demographischen Daten (s. Tabelle 1).

Im Folgenden sind zu den jeweiligen Medianen meist in Klammern die Minimal- und Maximalwerte angegeben.

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Linezolid lag bei Werten zwischen $10,5 \mu\text{g/ml}$ und $15,6 \mu\text{g/ml}$ mit einem Median von $13,3 \mu\text{g/ml}$. Erreicht wurde sie im Median nach 1,00 (1,00 – 2,00) Stunden (t_{max}). Dagegen betrug die maximale Konzentration von Ciprofloxacin im Plasma im Median lediglich $2,51 \mu\text{g/ml}$ ($1,61 \mu\text{g/ml}$ – $3,18 \mu\text{g/ml}$). Damit lag sie etwa um den Faktor fünf unter der maximalen Plasmakonzentration von Linezolid und wurde ebenfalls nach 1,00 (1,00 – 2,00) Stunden erreicht.

Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Linezolid lag mit 6,09 (4,29 – 8,68) Stunden über der von Ciprofloxacin mit 4,20 (3,75 – 5,79) Stunden lag. Die mittlere Verweildauer (MRT) von Linezolid betrug im Median 8,80 (6,11 – 12,91) Stunden, für Ciprofloxacin ergaben sich Werte zwischen 4,41 und 6,24 Stunden, im Median 5,31 Stunden.

Die Berechnung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt der letzten quantifizierbaren Plasmakonzentration ($AUC_{0 \rightarrow last}$) führte für Linezolid zu einem medianen Wert von $106,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ($81,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ – $12,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Weniger als ein Zehntel dessen fand sich bei der Bestimmung des entsprechenden Wertes für Ciprofloxacin mit einem Median

von 10,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (6,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ – 13,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Extrapoliert man diese begrenzte Fläche gegen unendlich ($\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$), so erhöht sich bei Linezolid der Wert auf einen Median von 110,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (83,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ – 173,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$), bei Ciprofloxacin findet sich kaum eine Veränderung. Im Median beträgt hier die $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$ 10,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (6,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ – 13,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Die Differenz zwischen den beiden Flächen ($\text{AUC}_{0\rightarrow\text{last}}$ und $\text{AUC}_{0\rightarrow\infty}$) wird als Residual area bezeichnet. Hier fanden sich Werte von 6,9 % (2,0 % – 15,6 %) für Linezolid und 1,6 % (1,1 % – 4,0 %) für Ciprofloxacin.

Für das Verteilungsvolumen der Medikamente wurden jeweils zwei Parameter berechnet. Das Verteilungsvolumen in der Endphase ($V_{d\beta}$) und das scheinbare Verteilungsvolumen (V_{dss}) zu dem Zeitpunkt, wenn sich die Diffusion in die tiefen Kompartimente bei synchroner Exkretion im Gleichgewicht befindet (Aequilibrium). Das V_{dss} findet sich im „steady state“. Für Linezolid war das errechnete Verteilungsvolumen in der Endphase mit einem Median von 44,7 l (32,2 l – 64,8 l) annähernd identisch mit dem mittleren scheinbaren Verteilungsvolumen (V_{dss}) von 44,3 l (32,9 l – 64,8 l). Achtfach höhere Ergebnisse fanden sich bei Ciprofloxacin mit einem $V_{d\beta}$ von 353,5 l (275,2 l – 578,0 l). Für das scheinbare Verteilungsvolumen ergaben sich mit 298,8 l im Median (239,9 l – 453,0 l) deutlich niedrigere Werte, die jedoch immer noch um den Faktor sieben höher lagen als die entsprechenden Werte für Linezolid.

4.3.2 Urinparameter

Die Clearance eines Arzneimittels gibt Auskunft darüber, wie effizient das Arzneimittel irreversibel aus dem Körper ausgeschieden wird. Unter Ausscheidung wird dabei die Exkretion des unveränderten Medikamentes (via Urin, Stuhl, Atemluft usw.) oder die metabolische Umwandlung des Medikamentes in andere chemische Verbindungen verstanden. Die Clearance wird durch das Blutvolumen definiert, das pro Zeiteinheit von der Substanz gereinigt wird (ml/min). Die Gesamtclearance lässt sich aufteilen in einen renalen und einen nicht-renalen Anteil. Für Linezolid ergaben die Mediane von renaler Clearance mit 32,5 ml/min (22,8 ml/min – 48,0 ml/min) und nicht-renaler Clearance mit 52,7 ml/min (31,3 ml/min – 86,1 ml/min) eine mediane Gesamtclearance von 90,3 ml/min (57,8 ml/min – 119,7 ml/min). Im Vergleich dazu lagen die entsprechenden Werte für Ciprofloxacin deutlich höher. Die Gesamtclearance betrug im Median 933,7 ml/min (747,5 ml/min – 1534 ml/min), bestehend aus 309,4 ml/min (145,2 ml/min – 721,9 ml/min) renaler und 680,9 ml/min (444,1 ml/min – 914,8 ml/min) nicht-renaler Clearance.

Die kumulative renale Exkretion (AE) bezeichnet den Prozentsatz der oral applizierten Dosis, der sich nach Einnahme im Urin wiederfindet. In dieser Studie lagen die Werte zwischen 28,2 % – 47,2 % bei Linezolid und 19,7 % – 56,1 % bei Ciprofloxacin. Im Median waren die Ergebnisse jedoch annähernd identisch (Linezolid: 43,9 % und Ciprofloxacin: 42,8 %).

Sämtliche hier aufgeführten Werte finden sich im Folgenden in den Tabellen 9.1 und 9.2. Die Tabellen enthalten auch die Einzelwerte für alle Probanden sowie die restlichen statistischen Daten.

Tab. 9.1: Pharmakokinetische Parameter (Linezolid) mit statistischer Auswertung

		1	2	3	4	5	6	13	8	9	10	11	12	N	MW	SD	Median	Min	Max
Parameter	Dimension																		
C _{max}	µg/ml	15,6	14,8	13,9	12,3	14,4	10,7	14,7	10,5	14,4	12,1	10,7	12,6	12	13,1	1,81	13,3	10,5	15,6
t _{max}	h	1,00	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	1,00	12	1,42	0,51	1,00	1,00	2,00
t _{1/2}	h	6,45	5,72	4,35	8,68	4,29	6,70	4,82	8,07	6,82	7,19	5,65	5,14	12	6,16	1,41	6,09	4,29	8,68
MRT	h	9,77	7,87	6,11	12,91	6,46	9,24	7,10	11,22	10,05	10,64	8,35	7,50	12	8,94	2,07	8,80	6,11	12,91
AUC O->last	µg•h/ml	159,0	113,7	81,9	133,9	111,4	89,0	120,8	94,1	125,2	88,2	101,0	96,5	12	109,6	22,48	106,2	81,9	159,0
AUC->∞	µg•h/ml	173,1	120,1	83,6	158,6	113,9	97,1	125,0	107,8	137,6	98,5	106,9	100,6	12	118,6	26,40	110,9	83,6	173,1
Residual area	%	8,2	5,3	2,0	15,6	2,1	8,4	3,4	12,7	9,0	10,5	5,5	4,1	12	7,2	4,27	6,9	2,0	15,6
Cl _{tot}	ml/min	57,8	83,3	119,7	63,1	87,8	103,0	80,0	92,8	72,7	101,5	93,6	99,4	12	87,8	17,72	90,3	57,8	119,7
Cl _{ren}	ml/min	26,4	31,4	33,6	30,4	40,9	47,8	35,9	30,6	22,8	48,0	26,3	41,6	12	34,6	8,34	32,5	22,8	48,0
Cl _{nrren}	ml/min	31,3	51,8	86,1	32,7	46,9	55,2	44,1	62,2	49,9	53,6	67,3	57,8	12	53,2	14,84	52,7	31,3	86,1
Vd _β	l	32,2	41,3	45,1	47,4	32,6	59,7	33,4	64,8	42,9	63,2	45,8	44,2	12	46,1	11,30	44,7	32,2	64,8
Vd _{ss}	l	33,9	39,3	43,9	48,8	34,1	57,1	34,1	62,5	43,8	64,8	46,9	44,7	12	46,2	10,63	44,3	33,9	64,8
AE	%	46,6	37,4	28,2	47,2	46,8	46,8	45,3	32,2	30,9	46,2	29,1	42,5	12	39,9	7,80	43,9	28,2	47,2

Tab. 9.2: Pharmakokinetische Parameter (Ciprofloxacin) mit statistischer Auswertung

		1	2	3	4	5	6	13	8	9	10	11	12	N	MW	SD	Median	Min	Max
Parameter	Dimension																		
C _{max}	µg/ml	2,57	2,87	2,51	2,49	1,61	2,16	2,50	2,15	3,18	3,15	1,79	2,57	12	2,46	0,48	2,51	1,61	3,18
t _{max}	h	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,07	1,00	1,00	2,00	1,00	12	1,09	0,29	1,00	1,00	2,00
t _{1/2}	h	3,94	4,08	4,02	4,66	4,35	4,78	4,14	4,09	4,25	5,79	3,75	4,91	12	4,40	0,56	4,20	3,75	5,79
MRT	h	4,75	4,76	5,28	6,24	4,92	5,33	4,41	5,19	5,73	6,21	5,34	5,57	12	5,31	0,57	5,31	4,41	6,24
AUC O->last	µg•h/ml	10,1	11,7	11,1	12,0	6,4	7,8	9,2	8,7	13,1	10,8	9,9	11,1	12	10,2	1,9	10,5	6,4	13,1
AUC->∞	µg•h/ml	10,2	11,9	11,2	12,3	6,5	8,0	9,3	8,8	13,4	11,3	10,0	11,4	12	10,4	2,0	10,7	6,5	13,4
Residual area	%	1,1	1,4	1,4	2,6	1,7	2,3	1,2	1,5	1,8	4,0	1,1	2,4	12	1,9	0,8	1,6	1,1	4,0
Cl _{tot}	ml/min	977,9	839,7	889,4	810,5	1534	1245	1071	1133	747,5	886,1	1003	879,2	12	1001	220,2	933,7	747,5	1534
Cl _{ren}	ml/min	300,0	295,3	332,7	229,4	721,9	330,5	387,1	394,6	303,4	145,2	285,8	315,3	12	336,8	138,1	309,4	145,2	721,9
Cl _{nrren}	ml/min	677,9	544,4	556,7	581,1	811,8	914,8	683,8	738,2	444,1	740,9	717,1	563,9	12	664,6	131,6	680,9	444,1	914,8
Vd _β	l	333,4	296,9	309,7	326,8	578,0	515,3	383,8	401,5	275,2	444,2	325,6	373,6	12	380,3	91,9	353,5	275,2	578,0
Vd _{ss}	l	278,5	239,9	281,8	303,6	453,0	398,2	283,4	352,8	257,0	330,0	321,6	293,9	12	316,1	60,8	298,8	239,9	453,0
AE	%	37,0	42,9	45,3	34,2	56,1	31,6	43,5	42,6	48,3	19,7	34,2	43,2	12	39,9	9,3	42,8	19,7	56,1

4.4 Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen

Im Folgenden werden die mittels der Verdünnungsreihen gewonnenen urinbakteriziden Titer (UBT) gegen die verwendeten sechs Erregerstämme ausgewertet, die Verläufe der Titerkurven sind in den jeweiligen Diagrammen dargestellt. Die Tabellen mit den erhaltenen Einzelwerten finden sich jeweils im Anhang.

Die Beschreibung des Verfahrens zur Bestimmung der urinbakteriziden Titer findet sich in Kapitel 3.2.2.4.4. Zur Berechnung der Unterschiede zwischen den Aktivitäten der beiden Studienmedikamente erfolgte eine Umwandlung der reziproken Titer in Ordinalzahlen von 1 bis 12 (Schritte):

- 1 = keine urinbakterizide Aktivität
- 2 = urinbakterizide Aktivität von unverdünntem Urin
- 3 = urinbakterizide Aktivität von 1 : 2 verdünntem Urin
usw. bis
- 12 = urinbakterizide Aktivität von 1 : ≥ 1024 verdünntem Urin

Diese Schritte werden nachfolgend in den entsprechenden Tabellen zur Ermittlung der Signifikanz mit dem Student t-Test für abhängige Stichproben verwendet.

4.4.1 MHK und MBK in definierten Medien

Wie im Methodikteil ausgeführt, wurden die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) und die minimalen bakteriziden Konzentrationen (MBK) für die beiden untersuchten Antibiotika in Müller-Hinton Bouillon unter standardisierten Bedingungen bestimmt (Kap. 3.2.2.3).

Die Werte sind zur Übersicht in den beiden folgenden Tabellen 10.1 und 10.2 aufgeführt.

Tab. 10.1: MHK und MBK von Linezolid ($\mu\text{g/ml}$)

Teststamm	Linezolid		Beimpfung der MHB KBE / ml
	MHK	MBK	
S. aureus ATCC 27278	2	2	$9,7 \times 10^5$
S. aureus 636 (MSSA)	1	1	$3,7 \times 10^5$
S. aureus U6991 (MRSA)	2	2	$7,1 \times 10^5$
S. saprophyticus HO94	1	1	$3,5 \times 10^5$
E. faecalis 60	2	2	$5,1 \times 10^5$
E. faecium 106	2	2	$7,6 \times 10^5$

Tab. 10.2: MHK und MBK von Ciprofloxacin ($\mu\text{g/ml}$)

Teststamm	Ciprofloxacin		Beimpfung der MHB
	MHK	MBK	KBE / ml
S. aureus ATCC 27278	0,125	0,125	$9,7 \times 10^5$
S. aureus 636 (MSSA)	16	16	$3,7 \times 10^5$
S. aureus U6991 (MRSA)	64	64	$7,1 \times 10^5$
S. saprophyticus HO94	0,25	0,25	$3,5 \times 10^5$
E. faecalis 60	1	1	$5,1 \times 10^5$
E. faecium 106	1	1	$7,6 \times 10^5$

4.4.2 UBT für Staphylococcus aureus ATCC 27278

In der Tabelle 11.1 sind die minimalen reziproken urinbakteriziden Titer von Ciprofloxacin und Linezolid im Urin gegenüber Staphylococcus aureus ATCC 27278 nach Median, Minimal- und Maximal-Wert vergleichend aufgelistet. Tabelle 11.2 enthält die Ergebnisse der statistischen Auswertung zur Ermittlung der Signifikanz. Die zugehörigen Einzelwerte finden sich für die beiden Antibiotika im Anhang (8.7).

In der Dauer der Wirkung zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Chemotherapeutika. Im ersten Intervall von sechs Stunden konnten für beide Medikamente hohe Werte gemessen werden, wobei in diesem Zeitraum mit medianen Titern von 1:512 für Ciprofloxacin und 1:128 für Linezolid noch ein signifikanter Unterschied zugunsten des Fluorchinolons bestand. Der weitere Kurvenverlauf, graphisch dargestellt in Diagramm 5, war für beide Medikamente annähernd gleich. So fielen in den folgenden Intervallen die Titer kontinuierlich ab, im Sammelurin des zweiten Tages (36 – 48 h) betrug die medianen Werte nur noch 1:1 für Ciprofloxacin und 1:1,5 für Linezolid. Am dritten Tag ließen sich im Median keine Bakterizidien mehr nachweisen. Dies bestätigt auch die Betrachtung der Einzelwerte. In diesem Zeitraum (48 – 72 h) finden sich nur noch bei drei Probanden (Linezolid), bzw. bei einem Probanden (Ciprofloxacin) bakterizide Konzentrationen im Urin.

Tab. 11.1: Reziproke urinbakterizide Titer von Linezolid und Ciprofloxacin für *S. aureus* ATCC 27278 – statistische Auswertung

Intervall	Linezolid			Ciprofloxacin		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max
Pre	+	+	+	+	+	+
0-6h	128	16	≥1024	512	8	≥1024
6-12h	48	16	512	64	16	128
12-24h	16	4	256	32	2	128
24-36h	4	1	32	4	2	8
36-48h	1,5	+	8	1	+	4
48-72h	+	+	4	+	+	2
72-96h	+	+	2	+	+	+
96-120h	+	+	2	+	+	+

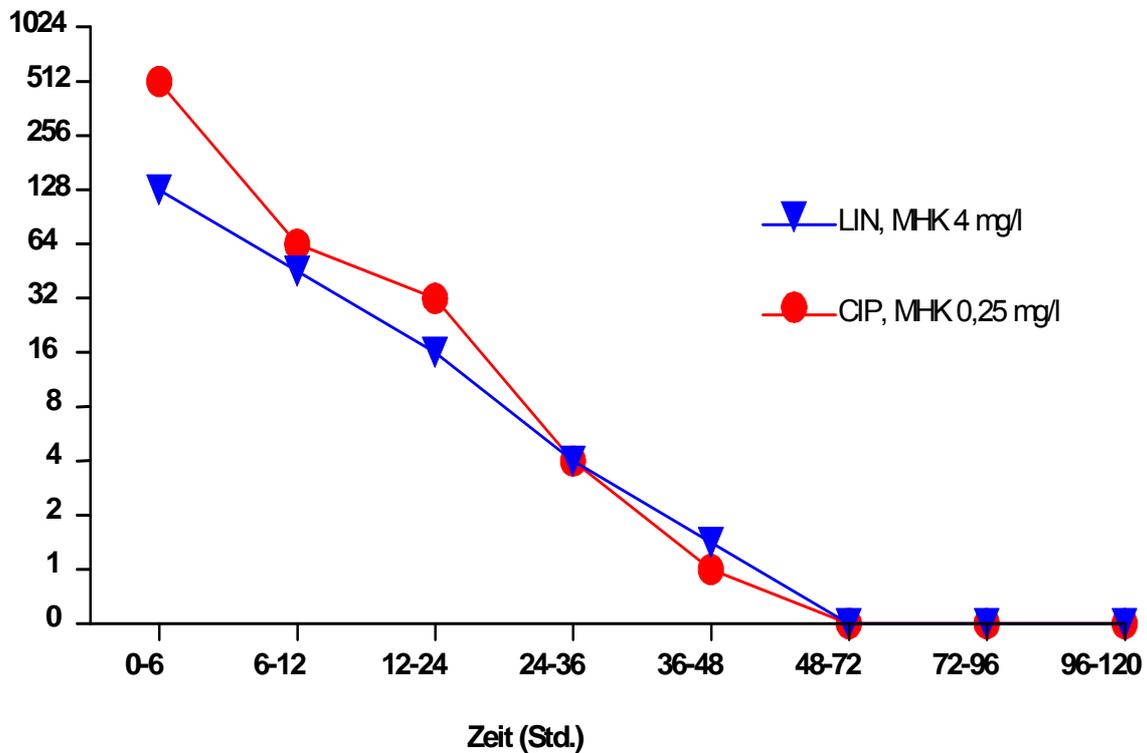
+ Starkes Bakterienwachstum, somit keine Bakterizidie nachweisbar

Tab. 11.2: Statistische Auswertung: Signifikanz (t-Test) für *S. aureus* ATCC 27278 (nach Umwandlung der UBT in Schritte)

	Linezolid			Ciprofloxacin			Signifikanz	
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	t	j/n
Pre	1	1	1	1	1	1	0,00	n
0-6h	9	6	12	11	5	12	-1,91	j
6-12h	7,5	6	11	8	6	9	-0,96	n
12-24h	6	4	10	7	3	9	-0,14	n
24-36h	4	2	7	4	3	5	0,81	n
36-48h	2,5	1	5	2	1	4	1,00	n
48-72h	1	1	4	1	1	3	0,94	n
72-96h	1	1	3	1	1	1	1,00	n
96-120h	1	1	3	1	1	1	1,00	n
AUBT	180	144	390	228	138	282	0,71	n

signifikant ja / nein (j / n)

Diagramm 5: Mediane reziproke UBT für *S. aureus* ATCC 27278



4.4.3 UBT für Staphylococcus aureus 636

In der mikrobiologischen Messung zeigte sich die ausgeprägte Resistenz des verwendeten Stammes von *Staphylococcus aureus* 636 gegen Ciprofloxacin. Im Gegensatz dazu erwies sich der Erreger als sensibel gegenüber Linezolid (Tabelle 12.1).

Nur im ersten Intervall (0 – 6 h) konnte bei Ciprofloxacin ein medianer urinbakterizider Titer von 1:1,5 nachgewiesen werden, bereits vom zweiten Tag an waren bei allen Probanden sämtliche Felder stark mit Bakterien bewachsen. Bei einem Probanden (# 8) wurden für keine einzige Sammelperiode bakterizide Titer erreicht, der Test-Stamm erwies sich hier als gänzlich resistent. Dagegen lagen die UBT für Linezolid im ersten (0 – 6 h) und zweiten (6 – 12 h) Intervall im Median bei 1:256, bzw. 1:96 und fielen im weiteren Verlauf langsam ab. Im Zeitraum 36 – 48 h zeigten sich mit einem medianen Wert von 1:1,5 noch geringe bakterizide Titer. Erst ab 48 – 72 h waren bei den meisten Probanden keine bakteriziden Konzentrationen im Urin mehr nachweisbar. Die entsprechenden Einzelwerte finden sich im Anhang (8.8), aus der statistischen Berechnung ergeben sich für sämtliche Sammelperioden innerhalb der ersten drei Tage signifikante Unterschiede zugunsten von Linezolid (Tabelle 12.2). Besonders deutlich werden die beschriebenen Ergebnisse in der graphischen Darstellung (Diagramm 6).

Tab. 12.1: Reziproke urinbakterizide Titer von Linezolid und Ciprofloxacin für *S. aureus* 636 – statistische Auswertung

Intervall	Linezolid			Ciprofloxacin		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max
Pre	+	+	+	+	+	+
0-6h	256	64	≥1024	1,5	+	16
6-12h	96	16	512	+	+	2
12-24h	64	8	256	+	+	2
24-36h	8	+	32	+	+	+
36-48h	1,5	+	4	+	+	+
48-72h	+	+	1	+	+	+
72-96h	+	+	+	+	+	+
96-120h	+	+	1	+	+	+

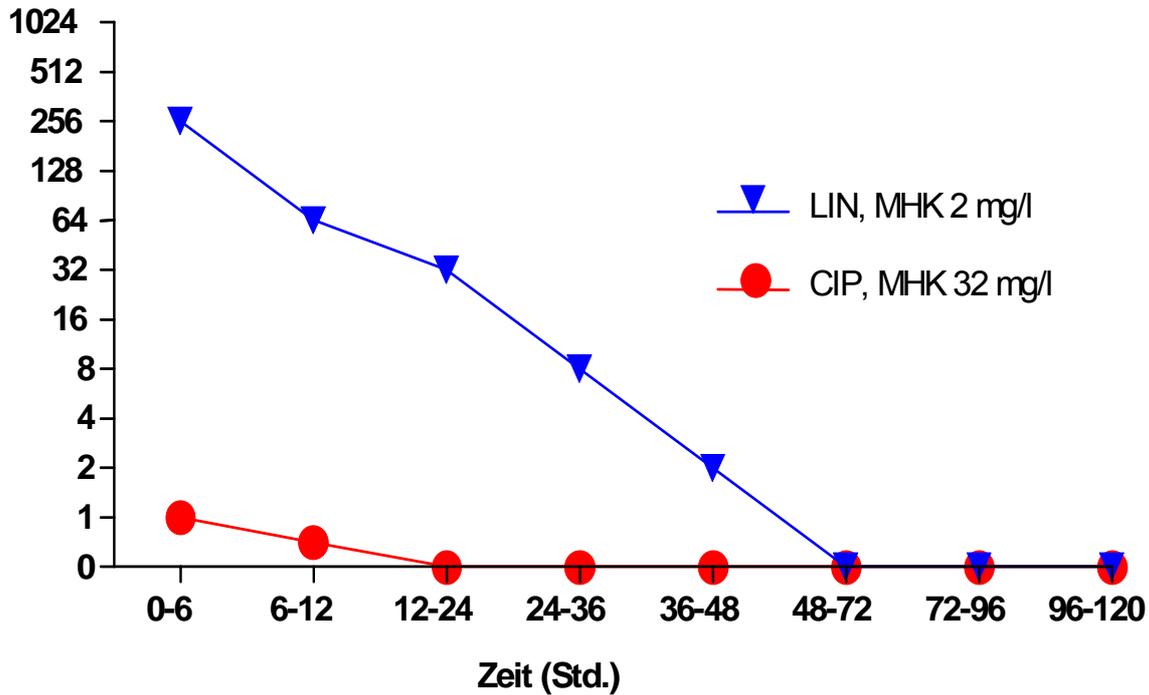
+ Starkes Bakterienwachstum, somit keine Bakterizidie nachweisbar

Tab. 12.2: Statistische Auswertung: Signifikanz (t-Test) für *S. aureus* 636 (nach Umwandlung der UBT in Schritte)

	Linezolid			Ciprofloxacin			Signifikanz	
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	t	j/n
Pre	1	1	1	1	1	1	0,00	n
0-6h	10	8	12	2	1	6	18,15	j
6-12h	8	6	12	1,5	1	3	16,54	j
12-24h	7	5	10	1	1	3	14,00	j
24-36h	5	1	8	1	1	2	5,73	j
36-48h	3	1	6	1	1	1	4,60	j
48-72h	1	1	4	1	1	2	1,59	n
72-96h	1	1	1	1	1	1	0,00	n
96-120h	1	1	2	1	1	2	0,00	n
AUBT	252	120	444	18	0	60	9,20	j

signifikant ja / nein (j / n)

Diagramm 6: Mediane reziproke UBT für *S. aureus* 636



4.4.4 UBT für *Staphylococcus aureus* U 6991

Tabellarisch aufgeführt sind im Folgenden wiederum die statistische Auswertung in Tabelle 13.1, die Einzelwerte für beide Antibiotika (Anhang 8.9) und die Ergebnisse der Signifikanzbestimmung (Tabelle 13.2)

Der Verlauf der Kurve wird aus Diagramm 7 ersichtlich.

Bei Ciprofloxacin lagen bereits im ersten Zeitraum (0 – 6 h) nur sehr niedrige UBT vor, im Median ein Wert von 1:1,5. Im folgenden Intervall fanden sich nur noch bei fünf Probanden bakterizide Titer.

Hingegen konnten nach Linezolid-Einnahme auch bei diesem Keim am ersten Tag hohe Titer bestimmt werden. Im Intervall 0 – 6 h eine mediane Bakterizidie von 1:256 und bei anschließend abnehmenden Werten in der zweiten Hälfte von Tag 2 (36 – 48 h) immerhin noch UBT von maximal 1:16. Erst ab dem dritten Tag waren bei der Majorität der Probanden keine messbaren bakteriziden Konzentrationen im Urin mehr nachweisbar.

Tab. 13.1: Reziproke urinbakterizide Titer von Linezolid und Ciprofloxacin für *S. aureus* U 6991 – statistische Auswertung

Intervall	Linezolid			Ciprofloxacin		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max
Pre	+	+	+	+	+	+
0-6h	256	32	≥1024	1,5	+	32
6-12h	64	16	512	+	+	4
12-24h	32	8	256	+	+	2
24-36h	6	+	32	+	+	1
36-48h	2	+	16	+	+	+
48-72h	+	+	4	+	+	1
72-96h	+	+	+	+	+	+
96-120h	+	+	1	+	+	1

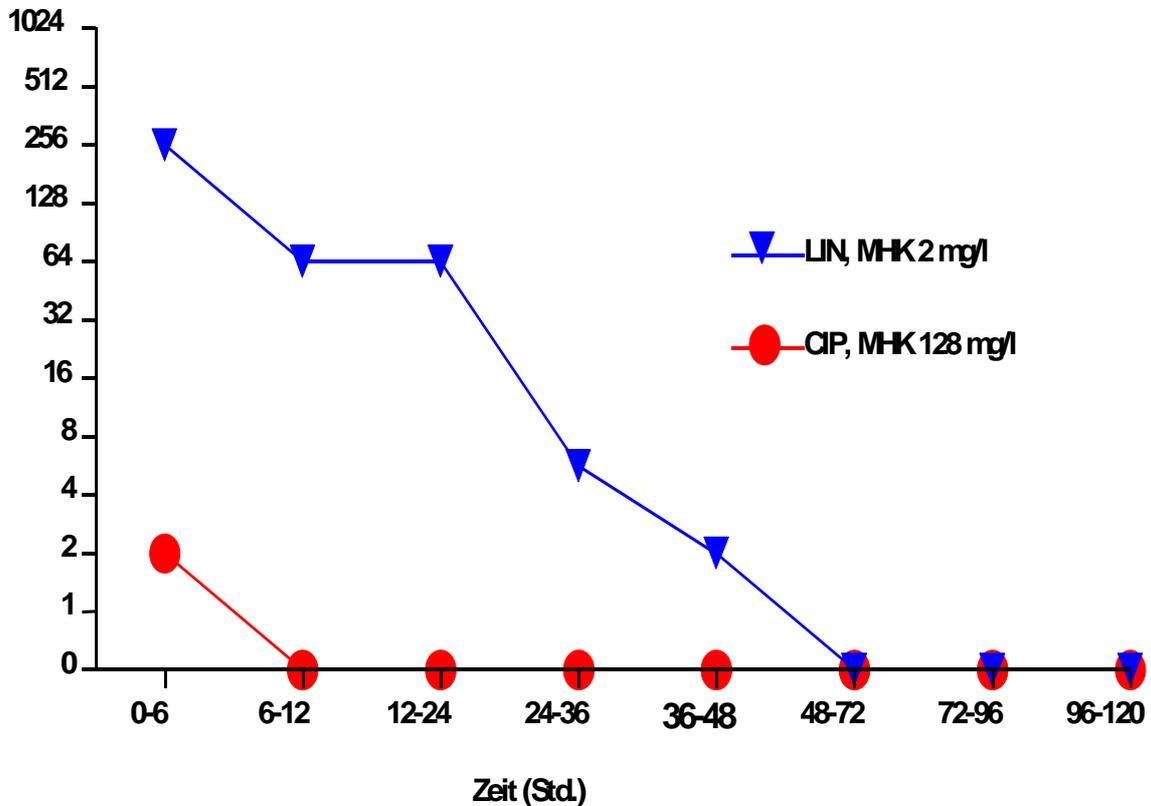
+ Starkes Bakterienwachstum, somit keine Bakterizidie nachweisbar

Tab. 13.2: Statistische Auswertung: Signifikanz (t-Test) für *S. aureus* U 6991 (nach Umwandlung der UBT in Schritte)

	Linezolid			Ciprofloxacin			Signifikanz	
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	t	j/n
Pre	1	1	1	1	1	1	0,00	n
0-6h	10	7	12	3	1	7	16,95	j
6-12h	8	6	11	1	1	4	15,15	j
12-24h	8	5	10	1	1	3	13,47	j
24-36h	4,5	1	7	1	1	1	6,61	j
36-48h	3	1	6	1	1	1	5,00	j
48-72h	1	1	4	1	1	1	1,91	j
72-96h	1	1	1	1	1	1	0,00	n
96-120h	1	1	2	1	1	1	1,00	n
AUBT	237	138	408	12	0	66	10,67	j

signifikant ja / nein (j / n)

Diagramm 7 : Mediane reziproke UBT für *S. aureus* U 6991



4.4.5 UBT für Staphylococcus

saprophyticus HO94

Die reziproken urinbakteriziden Titer von Ciprofloxacin und Linezolid im Urin gegenüber *Staphylococcus saprophyticus* HO94 nach Median sowie Minimal- und Maximal-Wert sind in der Tabelle 14.1 erfasst.

Am ersten Tag lagen für Ciprofloxacin die Titer in der Periode 0 – 6 h mit 1:384 im Median signifikant über den entsprechenden Werten für Linezolid. Hier lag der entsprechende mediane Wert lediglich bei 1:128. Der weitere Verlauf dagegen war bezüglich der jeweiligen Mediane der urinbakteriziden Konzentrationen für Linezolid und Ciprofloxacin identisch. Bei beiden betrug im nächsten Intervall (6 – 12 h) dieser Wert 1:64, in der darauffolgenden Periode (12 – 24 h) 1:16, am Folgetag anfangs (24 – 36 h) übereinstimmend 1:4 und lag zuletzt in der zweiten Tageshälfte (36 – 48 h) noch bei 1:2. Nur noch wenige Probandenurine enthielten am dritten Tag nachweisbare bakterizide Konzentrationen, so dass die Kurven für beide Chemotherapeutika an dieser Stelle den Nullpunkt (keine Bakterizidie vorhanden) erreichen (Diagramm 8).

Die Einzelwerte der urinbakteriziden Titer lassen sich den Tabellen im Anhang (8.10) entnehmen, die mittels Student t-Test für abhängige Stichproben bestimmten Daten zur Signifikanz der Tabelle 14.2.

Tab. 14.1: Reziproke urinbakterizide Titer von Linezolid und Ciprofloxacin für *S. saprophyticus* HO94 – statistische Auswertung

Intervall	Linezolid			Ciprofloxacin		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max
Pre	+	+	+	+	+	+
0-6h	128	32	512	384	16	≥1024
6-12h	64	32	128	64	32	256
12-24h	32	16	128	32	8	128
24-36h	4	1	64	4	2	8
36-48h	2	+	16	2	1	4
48-72h	+	+	4	+	+	2
72-96h	+	+	1	+	+	+
96-120h	+	+	+	+	+	1

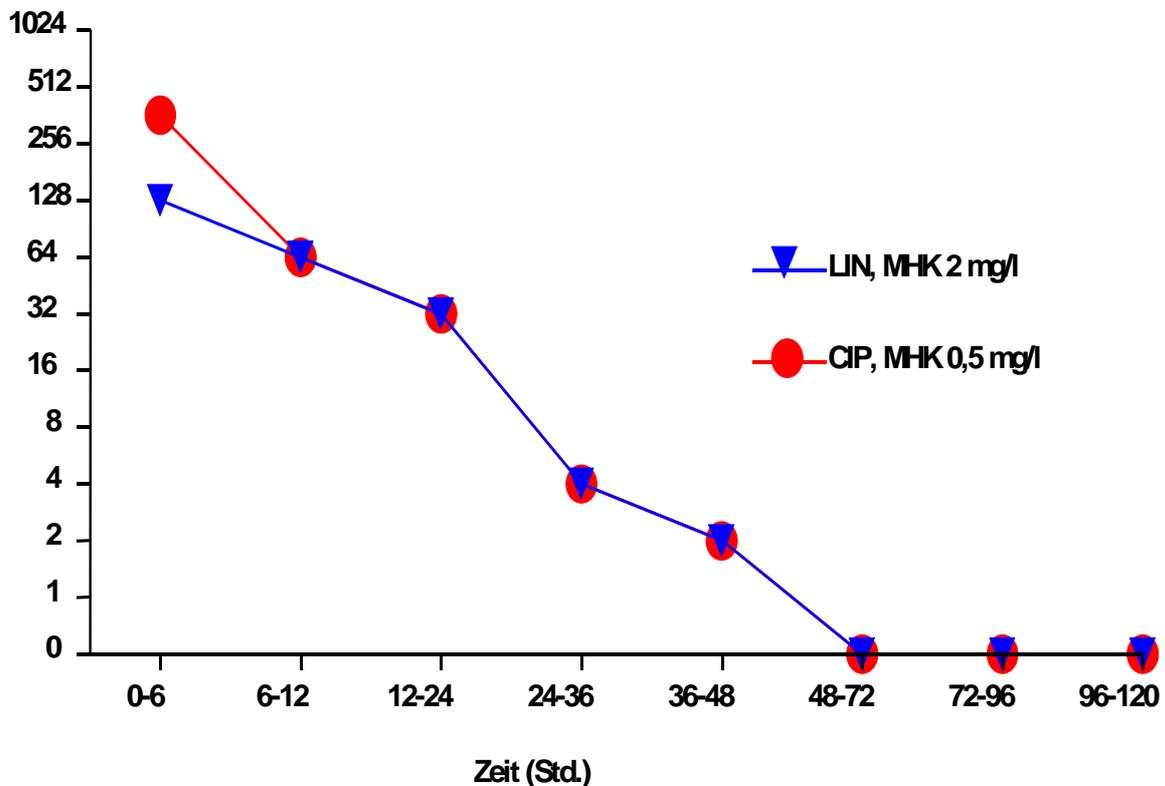
+ Starkes Bakterienwachstum, somit keine Bakterizidie nachweisbar

Tab. 14.2: Statistische Auswertung: Signifikanz (t-Test) für *S. saprophyticus* HO94 (nach Umwandlung der UBT in Schritte)

	Linezolid			Ciprofloxacin			Signifikanz	
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	t	j/n
Pre	1	1	1	1	1	1	0,00	n
0-6h	9	7	11	10,5	6	12	-1,71	n
6-12h	8	7	9	8	7	10	-0,61	n
12-24h	7	6	9	7	5	9	1,10	n
24-36h	4	2	8	4	3	5	1,13	n
36-48h	3	1	6	3	2	4	-0,18	n
48-72h	1	1	4	1	1	3	0,32	n
72-96h	1	1	2	1	1	1	1,00	n
96-120h	1	1	1	1	1	2	-1,00	n
AUBT	210	156	420	234	150	264	0,23	n

signifikant ja / nein (j / n)

Diagramm 8: Mediane reziproke UBT für *S. saprophyticus* HO94



4.4.6 UBT für *Enterococcus faecalis* 60

Auch für diesen Studienkeim finden sich die Einzelwerte im Anhang (8.11). Aus Tabelle 15.1 mit den statistischen Daten wird ersichtlich, dass sich die Aktivitäten beider Chemotherapeutika im Urin im ersten Intervall (0 – 6 h) nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Mit medianen urinbakteriziden Titern von 1:96 bei Linezolid und von 1:64 bei Ciprofloxacin werden in diesem Zeitraum genügend hohe Konzentrationen erreicht. Hingegen waren die Unterschiede zwischen den Werten in den darauffolgenden Perioden (6 – 12 h, 12 – 24 h, 24 – 36 h und 36 – 48 h) laut Berechnung signifikant (Tabelle 15.2), Linezolid wies eine höhere Aktivität auf.

Während des zweiten Tages (24 – 36 h) lagen die UBT bei Linezolid im Median immerhin noch bei 1:2 und erst am dritten Tag unter der Nachweisbarkeitsgrenze. Im Gegensatz dazu fanden sich lediglich am ersten Tag messbare Urinkonzentrationen von Ciprofloxacin, bereits im Intervall des dritten Tages (48 – 72 h) war dies nur noch bei drei Probanden der Fall.

Die längere Wirkdauer des Oxazolidinon-Antibiotikums wird anschaulich im Diagramm 9 dargestellt. Hier zeigt sich auch die Ähnlichkeit der Kurvenverläufe am Anfang der jeweiligen Studienphase.

Tab. 15.1: Reziproke urinbakterizide Titer von Linezolid und Ciprofloxacin für *E. faecalis* 60 – statistische Auswertung

Intervall	Linezolid			Ciprofloxacin		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max
Pre	+	+	+	+	+	+
0-6h	96	2	256	64	+	≥1024
6-12h	32	1	128	16	4	32
12-24h	24	+	64	4	+	32
24-36h	2	+	32	+	+	1
36-48h	1	+	8	+	+	+
48-72h	+	+	4	+	+	+
72-96h	+	+	+	+	+	+
96-120h	+	+	+	+	+	+

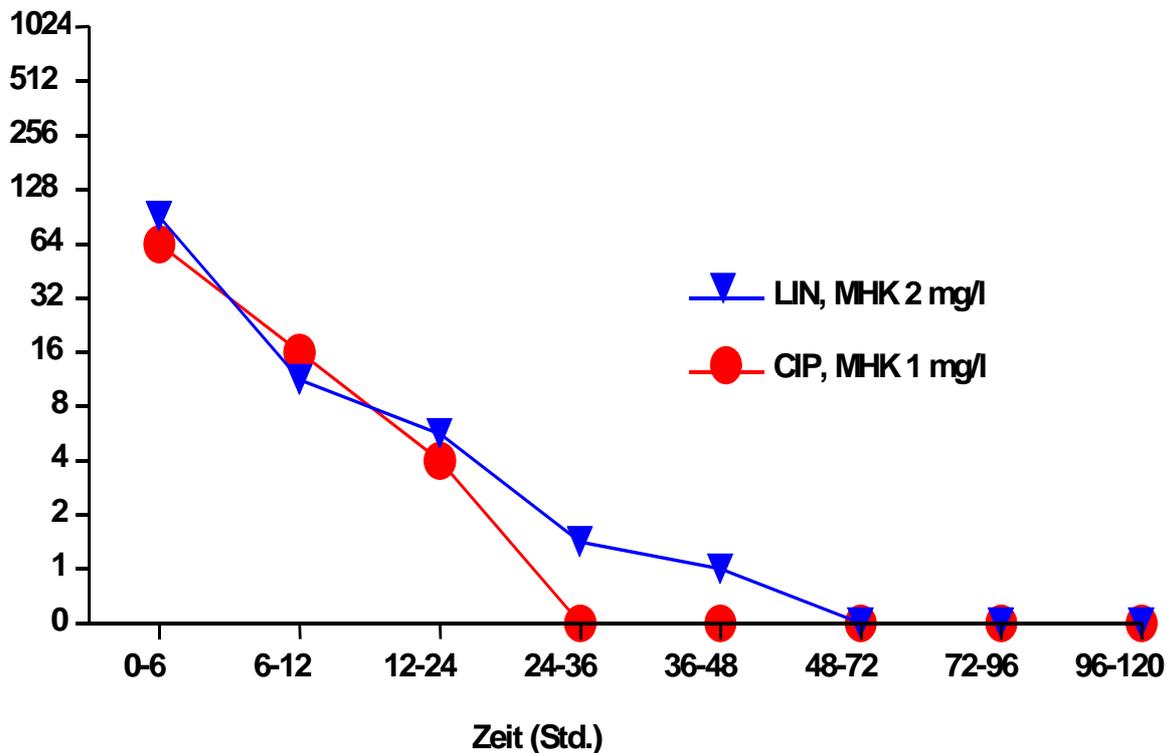
+ Starkes Bakterienwachstum, somit keine Bakterizidie nachweisbar

Tab. 15.2: Statistische Auswertung: Signifikanz (t-Test) für *E. faecalis* 60 (nach Umwandlung der UBT in Schritte)

	Linezolid			Ciprofloxacin			Signifikanz	
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	t	j/n
Pre	1	1	1	1	1	1	0,00	n
0-6h	8,5	3	10	8	1	12	-0,29	n
6-12h	5,5	2	9	6	4	7	-0,21	n
12-24h	4,5	1	8	4	1	7	0,33	n
24-36h	2,5	1	7	1	1	2	3,00	j
36-48h	2	1	5	1	1	1	2,86	j
48-72h	1	1	4	1	1	1	1,45	n
72-96h	1	1	1	1	1	1	0,00	n
96-120h	1	1	1	1	1	1	0,00	n
AUBT	141	18	378	108	66	174	1,22	n

signifikant ja / nein (j / n)

Diagramm 9: Mediane reziproke UBT für *E. faecalis* 60



4.4.7 UBT für *Enterococcus faecium* 106

Bei vorhandener Aktivität beider Chemotherapeutika gegen diesen Erreger erwies sich wiederum das neue Antibiotikum Linezolid als das Studienmedikament mit der längeren Wirkdauer. Die reziproken urinbakteriziden Titer von Ciprofloxacin und Linezolid im Urin gegenüber *Enterococcus faecium* 106 sind nach Median, Minimal- und Maximal-Wert in der Tabelle 14.1 gegenüberstellend dokumentiert. Tabelle 16.2 fasst die Ergebnisse der Signifikanzbestimmung zusammen, die restlichen Werte stehen im Anhang (8.12).

Im Anfangsintervall der ersten sechs Stunden bestand kein signifikanter Unterschied von Linezolid mit einem medianen urinbakteriziden Titer von 1:96 zu Ciprofloxacin mit einem entsprechenden Wert von 1:64. Unterschiede ließen sich jedoch für die Perioden 6 – 12 h und 12 – 24 h bestimmen. Letztlich waren die ermittelten Konzentrationen mit einem Median von 1: 2 (Linezolid) bzw. 1:0,5 (Ciprofloxacin) im nächsten Intervall (24 – 36 h) vergleichbar niedrig. Die Urine der folgenden Sammelperiode (36 – 48 h) enthielten in der Linezolidphase bei der Mehrzahl der Probanden noch messbare bakterizide Konzentrationen, im Median allerdings nur noch im unverdünnten Urin (1:1). Hingegen konnte nach Einnahme von Ciprofloxacin im gleichen Zeitraum lediglich bei einem Probanden (#10) noch ein positiver UBT von 1:1 ermittelt werden, während bei allen anderen Studienteilnehmern auf den Agarplatten ungehemmtes Bakterienwachstum stattfand.

Tab. 16.1: Reziproke urinbakterizide Titer von Linezolid und Ciprofloxacin für *E. faecium* 106 – statistische Auswertung

Intervall	Linezolid			Ciprofloxacin		
	Median	Min	Max	Median	Min	Max
Pre	+	+	+	+	+	+
0-6h	96	2	512	64	2	256
6-12h	32	1	64	16	4	32
12-24h	16	+	64	4	2	16
24-36h	2	+	32	0,5	+	2
36-48h	1	+	8	+	+	1
48-72h	+	+	2	+	+	+
72-96h	+	+	1	+	+	+
96-120h	+	+	+	+	+	+

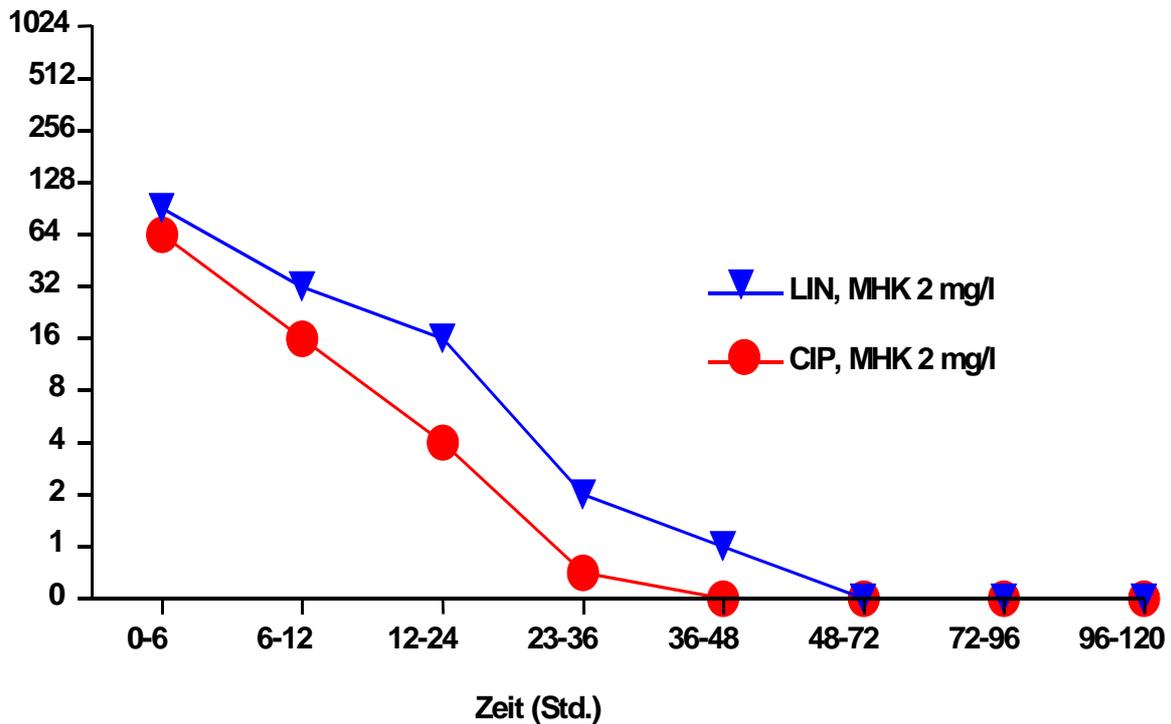
+ Starkes Bakterienwachstum, somit keine Bakterizidie nachweisbar

Tab. 16.2: Statistische Auswertung: Signifikanz (t-Test) für *E. faecium* 106 nach Umwandlung der UBT in Schritte)

	Linezolid			Ciprofloxacin			Signifikanz	
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	t	j/n
Pre	1	1	1	1	1	1	0,00	n
0-6h	8,5	3	11	8	3	10	0,00	n
6-12h	7	2	8	6	4	7	0,86	n
12-24h	6	1	8	4	3	6	1,90	j
24-36h	3	1	7	1,5	1	3	2,40	j
36-48h	2	1	5	1	1	2	2,42	j
48-72h	1	1	3	1	1	1	1,39	n
72-96h	1	1	2	1	1	1	1,00	n
96-120h	1	1	1	1	1	1	0,00	n
AUBT	168	18	372	114	66	150	1,97	j

signifikant ja / nein (j / n)

Diagramm 10: Mediane reziproke UBT für *E. faecium* 106



4.4.8 Minimale bakterizide Konzentrationen im Urin (MBUK)

Basierend auf den ermittelten urinbakteriziden Titern erfolgte die Berechnung der MBUK (s. Kap. 3.2.2.4.5). Für beide Antibiotika und alle sechs Bakterienstämme wurden jeweils minimale bakterizide Urinkonzentrationen in den Urinen der jeweiligen Sammelphasen berechnet. Die Einzelwerte und die statistischen Daten finden sich im Anhang (8.13 – 8.18).

Der Median aus denjenigen Medianen der Intervalle, in denen sich bei allen 12 Probanden die MBUK berechnen ließen, wurde als minimale bakterizide Konzentration des betreffenden Antibiotikums im Urin festgehalten.

Die minimalen bakteriziden Konzentrationen von Ciprofloxacin und Linezolid im Urin für die sechs Erreger finden sich in der folgenden Tabelle 17. Angegeben sind in Klammern jeweils noch Minimal- und Maximalwerte. Es zeigte sich, dass die interindividuellen Schwankungen sehr hoch waren. Für die beiden Ciprofloxacin-resistenten Stämme (*Staphylococcus aureus* 636 und *Staphylococcus aureus* U 6991) konnten keine MBUK von Ciprofloxacin ermittelt werden.

Tab. 17: Mediane minimale bakterizide Urinkonzentrationen von Ciprofloxacin und Linezolid

Teststamm	Ciprofloxacin	Linezolid
S. aureus ATCC 27278	0,6 (0,2 - 5,2)	2,7 (0,2 - 18,9)
S. aureus 636	*	1,1 (0,2 - 11,8)
S. aureus U 6991	*	1,5 (0,2 - 11,8)
S. saprophyticus HO94	0,7 (0,2 - 1,7)	1,9 (0,4 - 6,4)
E. faecalis 60	3,8 (1,2 - 8,1)	2,2 (0,7 - 76,7)
E. faecium 106	4,3 (1,2 - 120,2)	2,4 (0,9 - 66,9)

5. Diskussion

Nosokomiale Harnwegsinfektionen, die durch Gram-positive Erreger hervorgerufen sind, werden immer häufiger. Sie können auch schwerwiegende klinische Probleme bereiten [Matsukawa, 2001, S. 327]. Derzeit gibt es eine Reihe neuer Antibiotika, die sich vornehmlich gegen Gram-positive Bakterien richten. Jedoch erreichen nicht alle diese Medikamente auch ausreichend hohe Wirkspiegel im Urin.

Für die Beurteilung von Antibiotika in Bezug auf ihren klinischen Einsatz interessiert in erster Linie, ob sich das Medikament im infizierten Gewebe in ausreichender Menge anreichert und ob gegen den vorliegenden Erreger eine entsprechende Aktivität vorhanden ist. Im Hinblick auf Harnwegsinfektionen müssen potentielle Chemotherapeutika ausreichende Urinkonzentrationen erreichen und die Sensibilität der typischen Keime für das Medikament muss mittels geeigneter Methoden nachgewiesen sein.

Linezolid ist ein neues Antibiotikum, das bereits eine gute Effektivität bei der Behandlung von Infektionen mit Gram-positiven Erregern bewiesen hat. Dabei war der Einsatz des Oxazolidinons auch gegen multiresistente Keime erfolgreich. Für einige Indikationen befindet sich Linezolid bereits im Handel, darunter für die Verwendung bei Haut- und Weichteilinfektionen.

Bei der vorliegenden Studie galt es, das neue Oxazolidinon-Antibiotikum Linezolid mit dem seit längerem erhältlichen und in Studien bereits gut untersuchten Fluorchinolon Ciprofloxacin in Hinsicht auf den Einsatz bei komplizierten Harnwegsinfektionen mit schwierigen Erregern zu vergleichen. Dazu wurden nach einmaliger oraler Gabe mittels HPLC bzw. LCMS die Urin- und Plasmakonzentrationen gemessen und mit mikrobiologischer Methode die minimalen urinbakteriziden Titer (UBT) bestimmt.

Die so erhaltenen Daten wurden anschließend zum Vergleich der beiden Studienmedikamente statistisch ausgewertet.

5.1 Mögliche methodische Fehler

Es ist für die Durchführung von Studien unerlässlich, Fehler zu minimieren oder nach Möglichkeit ganz auszuschalten. Dennoch wird es sich nicht vollständig vermeiden lassen, dass methodische Fehler auftreten. Um die Aussagekraft der Ergebnisse nicht zu schmälern, besteht die Notwendigkeit, diese Fehler zu kennen, um ihren Einfluss beurteilen und berücksichtigen zu können.

Fehler können durch Ungenauigkeiten bei der Studiendurchführung sowie bei der Probenverarbeitung auftreten.

Eine elementare Maßnahme der Fehlervermeidung ist eine genaue Versuchsplanung anhand eines Studienprotokolls (Prüfplan). Es ist eines der wichtigsten Mittel, um eine aussagekräftige Studie zu erhalten [Gaus, 1999, S. 77]. Der Prüfplan sollte der Deklaration von Helsinki entsprechen und einer Ethikkommission vorgelegt werden, die unter ethischen Gesichtspunkten eine Nutzen-Risiko-Abwägung vornimmt und prüft, ob alle rechtlichen

Voraussetzungen erfüllt sind. Bei der Prüfplanerstellung wurde den Empfehlungen der Ethikkommission Folge geleistet, so dass gegen das endgültige Protokoll, das Grundlage für diese Studie war, keine ethischen Bedenken von der Kommission vorgebracht wurden. Der Inhalt des Studienprotokolls für die vorliegende Phase-I-Studie ist den Ausführungen in Kapitel 3.1 zu entnehmen.

Grundsätzlich lassen sich Messfehler nicht gänzlich ausschließen. Bei regelmäßiger Kontrolle der verwendeten Messgeräte in Hinblick auf deren technischen Zustand kann allerdings diese Fehlerquelle vernachlässigt werden.

Fehler beim Ablesen und bei der Auswertung von Resultaten wiederum lassen sich durch entsprechend hohe Sorgfalt und ständige Dokumentation minimieren. Es wurden zum Beispiel bei der Bestimmung des Bakterienwachstums pro Keim und Phase in jeder Sammelperiode drei Agarplatten beimpft, um mögliche Fehler durch Verunreinigung einzelner Platten zu vermeiden.

Schwieriger ist der Umgang mit der unterschiedlichen Beurteilung der gewonnenen Ergebnisse. So besteht auf internationaler Ebene keine allgemeine Einigkeit darüber, bei welcher minimalen Hemmkonzentration (MHK) ein Erreger als resistent gegenüber einem Antibiotikum einzustufen ist. Für die vorliegende Studie hat dieser Fakt jedoch keine relevante Bedeutung, da als Ziele der Untersuchungen die Bestimmung der UBT sowie der Serum- und Urinkonzentrationen der Antibiotika definiert waren und nicht die Beurteilung der Erreger hinsichtlich ihrer MHK.

Unumgänglich für die Verwertbarkeit gewonnener Ergebnisse war auch die Compliance der Probanden. Um hier Fehlerquellen zu vermeiden, erfolgte vor Studienbeginn eine genaue Aufklärung und Unterweisung der Probanden, bei der Medikamenteneinnahme und während der folgenden Stunden befanden sich die Teilnehmer jeweils unter Aufsicht. Im Laufe der Studie gab es keinen Anhalt für eine Non-Compliance der Probanden.

Die Blutentnahmen erfolgten zeitgerecht nach Schema. Der Transport und die Verarbeitung der Blutproben fand unter Standardbedingungen statt. Für Beeinträchtigungen der Proben bestanden keine Hinweise.

Die Probanden waren angehalten, vergleichbare Mengen an Flüssigkeit während der beiden Phasen zu sich zu nehmen. Ein Vergleich der abgegebenen Urinvolumina ergab insgesamt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Sammelperioden, obwohl die Schwankungsbreiten sowohl intra- als auch interindividuell sehr groß waren. Daraus kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die gleichmäßige Flüssigkeitszufuhr wohl nicht in dem gewünschten Maß vorgenommen wurde. Auf die Auswertung hatte dies jedoch deshalb keinen Einfluss, da in beiden Vergleichsgruppen die Schwankungsbreite zufällig und etwa gleich groß war.

Eine weitere Fehlerquelle stellt der mögliche Verlust von Antibiotikum durch die Sterilfiltration dar. Es ist bekannt, dass Chinolone an den auch in dieser Untersuchung verwendeten Cellulosefiltern haften und so nach der Filterung niedrigere Mengen an Wirkstoff gemessen werden können [Gutzler, 1987,

S. 1900]. Jedoch sind die beschriebenen Verluste gering, eine signifikante Verringerung des Antibiotikums im sterilgefilterten Urin ist nicht anzunehmen. Ähnliches lässt sich wahrscheinlich auch für Linezolid annehmen.

In Studien konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche pH-Werte auch in veränderten minimalen Hemmkonzentrationen resultieren. So ließ sich eine Abnahme der Aktivität von Ciprofloxacin bei pH-Werten im sauren Bereich nachweisen [Watt, 1986, S. 605; Kenny, 2001, S. 2605]. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Falagas et al. bei der *in vitro*-Bestimmung der MHK einer Reihe von Antibiotika gegen *Bacteroides* spp. Untersucht wurde jeweils bei den pH-Werten 5,8, 6,3 und 7,1, wobei sich trotz nicht geringer Unterschiede der einzelnen Resultate insgesamt auch hier eine Abnahme der antibiotischen Aktivität in Form höherer minimaler Hemmkonzentrationen bei den niedrigeren pH-Werten 6,3 und vor allem 5,8 zeigte [Falagas, 1997, S. 2047]. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist jedoch insgesamt gering, da der negative Effekt eines sauren Urins durch entsprechend hohe Konzentrationen des Antibiotikums, wie sie bei den empfohlenen Dosierungsschemata auch erreicht werden, kompensiert wird [Kamberi, 1999, S. 528].

5.2 Konzentrationsbestimmungen

Die Messung der Konzentrationen der Antibiotika in Plasma und Urin erfolgte im Institut für Medizinische und Pharmazeutische Forschung (IBMP) in Heroldsberg mittels HPLC für Ciprofloxacin und LCMS für Linezolid (s. Kapitel 3.2.1). Bei diesen Techniken lagen die Nachweisbarkeitsgrenzen (Quantifizierungslimits) für Linezolid im Plasma bei 0.025 µg/ml und im Urin bei 0.01 µg/ml, für Ciprofloxacin im Plasma bei 0.005 µg/ml und im Urin bei 0.498 µg/ml.

Bei der HPLC handelt es sich um ein hochspezifisches und hochsensitives Verfahren, bei dem die Trennung verschiedener Komponenten eines Stoffgemisches mittels Chromatographie und die Messung der Konzentrationen anschließend durch einen Fluoreszenzdetektor erfolgt. Dabei werden immer bessere Modifikationen entwickelt, die vor allem eine Beschleunigung des Ablaufes und einen einfacheren Einsatz der Methode erbringen sollen [Wright, 1998, S. 97; Perea, 2000, S. 1209; Tobin, 2001, S. 605].

5.2.1 Ciprofloxacin

Nach oraler Gabe wird Ciprofloxacin rasch resorbiert und besitzt eine hohe Bioverfügbarkeit (s. Kapitel 2.1.2). Als biologisch verfügbar bezeichnet man den Anteil des Antibiotikums, der sich nach Resorption und Leberpassage in aktiver Form im systemischen Kreislauf wiederfindet und seine Wirkung entfaltet.

Bereits eine Stunde nach oraler Aufnahme fanden sich im Plasma Konzentrationen von 1,06 mg/l bis 3,18 mg/l. Im Median lag der Wert bei 2,51 mg/l und hatte damit bereits den Höchstwert erreicht. Nach zwei und drei Stunden fanden sich mediane Konzentrationen von 1,57 mg/l, bzw. 1,16 mg/l. Im Folgenden fielen die Werte langsam stetig ab, wobei jedoch auch nach

einem Tag (24 h nach Einnahme des Medikamentes) bei sämtlichen Probanden noch nachweisbare Konzentrationen gemessen werden konnten.

Im Urin ergab der Median der Einzelwerte im ersten Sammelintervall (0 – 6 h) eine Konzentration von 406,85 mg/l, wobei Minimal- und Maximalwert mit 22,96 mg/l und 732,7 mg/l sehr weit auseinander lagen. Im Laufe der nächsten Perioden kam es zu einem raschen Konzentrationsabfall. So war schon im zweiten Intervall (6 – 12 h) der mediane Wert bei 46,8 mg/l und entsprach nur wenig mehr als 10% der Anfangskonzentration.

5.2.2 Linezolid

Ähnlich wie bei Ciprofloxacin konnten eine Stunde nach der oralen Aufnahme von Linezolid die höchsten Plasmakonzentrationen gemessen werden. Die Werte verteilten sich zwischen 8,46 mg/l und 14,4 mg/l um einen Median von 12,05 mg/l. Mit medianen Plasmakonzentrationen von 11,95 mg/l nach zwei und 10,65 mg/l nach drei Stunden konnten nach Einmalgabe von Linezolid deutlich länger hohe Werte nahe der Maximalkonzentration gemessen werden. Auch war der Abfall der Konzentrationen über die folgenden Entnahmezeitpunkte langsamer als dies bei Ciprofloxacin der Fall war.

Bis zum Schluss (nach 24 h) lagen die Plasmakonzentrationen oberhalb der Nachweisbarkeitsgrenze.

Die Urinkonzentrationen von Linezolid lagen dagegen unter denen von Ciprofloxacin. Im ersten Intervall (0 – 6 h) fanden sich zwischen 103,8 mg/l und 497,1 mg/l Linezolid wieder. Im Median sanken auch die Konzentrationen im Urin langsamer ab als nach Gabe von Ciprofloxacin. Im Vergleich zu einem Wert von 192,2 mg/l nach sechs Stunden fanden sich im zweiten Intervall (6 – 12 h) noch 81,96 mg/l im Urin wieder. In der Folge fielen die Mengen an Antibiotikum allmählich ab, allerdings bis zuletzt (96 – 120 h) bei keinem der Probanden unter die Nachweisbarkeitsgrenze.

5.2.3 Vergleich von Ciprofloxacin und Linezolid

Insgesamt fanden sich bei den medianen Plasmakonzentrationen von Linezolid bis zu zehnfach höhere Werte als bei Ciprofloxacin. Auch blieben die Linezolid-Spiegel im Plasma über einen deutlich längeren Zeitraum in einem hohen Bereich.

Im Gegensatz dazu übertrafen die Urinkonzentrationen von Ciprofloxacin im Median diejenigen von Linezolid anfangs um mehr als das Doppelte. Jedoch kehrte sich dieses Verhältnis bereits in den Urinen der zweiten Sammelperiode (6 – 12 h) um, die wiedergefundenen Antibiotikamengen im Urin gingen bei Linezolid im Laufe der Sammelphasen deutlich langsamer zurück.

Sicherlich ist bei der Bestimmung der Konzentrationen der Einfluss unterschiedlicher Urinvolumina einzukalkulieren. Ein Vergleich der abgegebenen Urinmengen zeigte jedoch, dass bei hohen intra- und interindividuellen Schwankungen insgesamt kein signifikanter Unterschied für die beiden Phasen der Studie auszumachen war (s. Kapitel 4.2.1).

Trotz der Unterschiede bei den Urinkonzentrationen war die kumulative renale Exkretion für beide Antibiotika identisch und lag sowohl für Linezolid als auch für Ciprofloxacin bei 40%. Jedoch waren auch hier die Schwankungsbreiten zwischen den einzelnen Probanden hoch. Die Unterschiede zwischen Minimal- und Maximalwert der einzelnen Parameter innerhalb der Probandengruppe müssen bei der Festlegung der Dosishöhe und des Dosierungsintervalls berücksichtigt werden. Ziel muss es dabei sein, dass auch bei Individuen mit niedrigen Konzentrationen des jeweiligen Antibiotikums im Zielgewebe ausreichende antibakterielle Aktivitäten erreicht werden.

Als die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter, nach denen ein möglicher Therapieerfolg beurteilt werden kann, gelten heute die folgenden drei Parameter: Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}), die Zeit (T), in der die Konzentration über einem Schwellenwert verweilt, und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Diese drei Parameter werden dann mit der Empfindlichkeit des Erregers (z.B. minimale Hemmkonzentration) korreliert. Die sich daraus ergebenden pharmakodynamischen Parameter (C_{max}/MHK , T/MHK und AUC/MHK) haben bei Antibiotika verschiedener Gruppen eine unterschiedliche Aussagekraft.

Es gibt Studien, die in der Zeit, in der die Serumkonzentration oberhalb der entsprechenden MHK verbleibt, die wichtigste pharmakokinetische/ /pharmakodynamische Determinante für Linezolid sehen [Craig, 2001, S. 234; Gentry-Nielsen, 2002, S. 1347; Zurenko, 2001, S. 470]. Nimmt man die Erkenntnisse dieser Studien als Grundlage für die Verwendung des Oxazolidinons bei Harnwegsinfektionen, so bedeutet dies, dass die Zeit, in der sich positive urinbakterizide Titer finden, für die Beurteilung der Aktivität relevant sind. Die Besprechung der UBT erfolgt im Kapitel 5.4.2. Die einzelnen pharmakokinetischen Parameter werden im folgenden Kapitel (5.3 ff.) diskutiert.

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit definieren Andes et al. jedoch das Verhältnis der Fläche unter der Konzentrations-Zeit Kurve (AUC) zur minimalen Hemmkonzentration (AUC/MHK) als Schlüssel-Parameter für die Beurteilung der Aktivität von Linezolid [Andes, 2002, S. 3487]. Es konnte auch gezeigt werden, dass dieser Parameter unabhängig ist vom Dosierungsintervall [Craig, 1998, S. 3]. Aus früheren Arbeiten ist bereits bekannt, dass die Konzentration und die AUC/MHK -Ratio die besten Parameter sind, die antibakterielle Aktivität von Ciprofloxacin zu beschreiben [Andes, 2002, S. 265; MacGowan, 2002, S. 293]. Gemäss Naber et al. können UBT und die zugehörigen Flächen unter der UBT-Zeit-Kurve (AUBT) als gleichwertig mit der Konzentration und der AUC/MHK -Ratio angesehen werden. Mithin können UBT und AUBT angemessene Parameter für die Einschätzung der zu erwartenden *in vivo*-Aktivität eines antibakteriellen Mittels wie einem Fluorchinolon sein [Naber, 2001, S. 3528]. In der vorliegenden Studie ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den bakteriziden Aktivitäten von Linezolid und Ciprofloxacin im Urin mit Ausnahme einer höheren Aktivität von Linezolid gegen die beiden Ciprofloxacin-resistenten Stämme *Staphylococcus aureus* 636 und *Staphylococcus aureus* U 6991 sowie gegen *Enterococcus faecium* 106. Somit können die Aktivitäten beider Antibiotika gegen Ciprofloxacin-sensible Stämme als gleichwertig angesehen werden, wenn Dosierungen entsprechend denen

dieser Studie verwendet werden. Zusätzlich erscheint Linezolid vielversprechend auch bei den Ciprofloxacin-resistenten Keimen. Es werden freilich noch klinische Studien nötig sein, um die Gleichwertigkeit der bakteriologischen und klinischen Wirksamkeit der beiden Medikamente gegen sensible Gram-positive Keime zu bestätigen. Auch die Bedeutung von Linezolid für den klinischen Einsatz bei multiresistenten Erregern bedarf weiterer Studien.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist die Art der antibakteriellen Aktivität von Linezolid. Einige Studien deuten an, dass Linezolid im Serum lediglich bakteriostatisch gegen Staphylokokken und Enterokokken wirkt [Gunderson, 2003, S. 399; Schaadt, 1997, S. 203; Zurenko, 1996, S. 843]. Auch durch die Kombination von Linezolid mit anderen Antibiotika konnten Grohs et al. keine bakterizide Wirkung nachweisen [Grohs, 2003, S. 420]. In der vorliegenden Studie wurde jedoch die bakterizide Aktivität des Oxazolidinons im Urin gemessen. Im Gegensatz zu Serum stellt Urin ein völlig anderes Medium dar. Möglicherweise ist dadurch der bakterizide Effekt zu erklären. Freilich reflektieren die urinbakteriziden Titer nicht die Dynamik der Bakterienabtötung, sondern beschreiben vielmehr nur das endgültige Ergebnis einer Inkubation über Nacht unter Laborbedingungen. Gleiches gilt allerdings auch für die Bestimmung der minimalen Hemm- und bakteriziden Konzentrationen (MHK, bzw. MBK). Inwieweit diese Überlegungen auch klinische Relevanz besitzen, muss noch untersucht werden.

Eine weitere Frage ist, inwieweit Plasmakonzentrationen und die daraus in Verbindung mit der Sensibilität des jeweiligen Erregers abgeleiteten pharmakodynamischen Parameter für die Therapie von Harnwegsinfektionen (HWI) von Bedeutung sind. Im Falle einer komplizierten HWI mit systemischer Mitbeteiligung und noch wahrscheinlicher bei einer Urosepsis dürften diese Parameter allerdings durchaus relevant sein.

5.3 Pharmakokinetische Parameter

5.3.1 Ciprofloxacin

Die folgende Tabelle 18 enthält eine Auswahl an pharmakokinetischen Daten, die in einigen anderen Studien gewonnen wurden. Nicht überall sind die gleichen Parameter berechnet worden, aber zumindest die wichtigsten Größen (C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$) finden sich in all diesen Untersuchungen.

Beim Vergleich der fremden Daten mit den Ergebnissen dieser Studie (s. Kapitel 4.3) zeigte sich insgesamt eine gute Übereinstimmung (s. Tabelle 18).

Die Probandenzahlen der sieben Fremdstudien schwankten zwischen 6 und 34, für die berechneten Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) unterscheiden sich jedoch je nach Parameter die Fallzahlen, da nicht von allen Autoren die selben Größen untersucht wurden.

Tab. 18: Vergleich pharmakokinetischer Parameter (nach oraler Einmalgabe von 500 mg Ciprofloxacin)

Parameter	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	AUC _{->∞}	Cl _{ren}	Vd _β	AE	Anzahl der Probanden
Dimension	µg/ml	h	h	µg•h/ml	ml/min	l	%	
Echols	2,45	1,33	5	11,83	*	213,17	*	12
Brunner	1,87	1,86	6,56	8,89	*	*	*	8
Shah	2,18	1,57	5,27	11,81	*	*	*	34
Well	*	*	3,58	*	282	*	33,2	12
Crump	2,3	1,25	3,9	9,9	*	*	30,6	6
Frost	2,23	1,42	4,69	12,71	481,7	*	39,15	12
Brittain	2,46	1,33	4	10,37	163,8	93,9	43	6
MW	2,24	1,46	4,71	10,92	309,2	153,5	37,6	*
SD	0,22	0,22	1,02	1,4	160,7	84,3	6,3	*
Werte aus dieser Studie (MW ± SD)	2,46 ± 0,48	1,09 ± 0,29	4,40 ± 0,56	10,4 ± 2,0	336,8 ± 138,1	380,3 ± 91,9	39,9 ± 9,3	12

Unterschiede zu der vorliegenden Studie bestanden auch in den demographischen Daten der Probanden und in der Länge des Sammelzeitraumes für die Urin- und Plasmaproben. So untersuchten Echols et al. 12 durchschnittlich 25,9 Jahre alte männliche Probanden mit einem mittleren Körpergewicht von 72,4 kg. Der Zeitraum der Blutentnahmen erstreckte sich über 32 Stunden. Untersucht wurde die bakterizide Aktivität und Pharmakokinetik im Serum [Echols, 1994, S. 116]. Bei Brunner et al. waren es 8 Probanden im Alter von 22 bis 37 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 82 kg. Blutproben zur Gewinnung von Plasma wurden nur über einen Zeitraum von 12 Stunden entnommen [Brunner, 2002, S. 3725].

Brittain et al. sowie Crump et al. hatten jeweils 6 Probanden in ihren Studien. Das Körpergewicht lag im Mittel bei 69,4 kg, bzw. 78 kg und die Urinsammeldauer betrug 48, bzw. 24 Stunden [Brittain, 1985, S. 341; Crump, 1983, S. 785]. Daten von 12 männlichen gesunden Teilnehmern verwerteten Frost et al., das mittlere Körpergewicht betrug 78,7 kg. Gesammelt wurden Urinproben über 12 und Plasmaproben über 24 Stunden [Frost, 1989, S. 955]. Auch Shah et al. untersuchten nur männliche Probanden. Insgesamt 34 Teilnehmern wurden über einen Zeitraum von 24 Stunden Plasmaproben entnommen [Shah, 1999, S. 52]. Ein geschlechtlich gemischtes Probandenkollektiv (6 weiblich, 6 männlich) hatten lediglich Well et al., die Plasmaproben während 12 Stunden sowie Urinproben während 144 Stunden sammelten [Well, 1998, S. 35].

Im Einzelnen zeigte sich vor allem beim Vergleich der Plasmapharmakokinetik anhand der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) zum Zeitpunkt t_{max} und der Halbwertszeiten (t_{1/2}) eine gute Übereinstimmung der Werte der früheren Studien mit denen dieser Arbeit, die im Folgenden jeweils in Klammern angegeben werden (Mittelwerte). So lag C_{max} durchschnittlich bei 2,24 µg/ml (2,46 µg/ml) und wurde nach 1,46 Stunden (1,09 Stunden) erreicht (t_{max}). Die Plasmahalbwertszeit t_{1/2} betrug 4,71 Stunden (4,40 Stunden).

Auch der errechnete Mittelwert der $AUC_{-\infty}$ von 10,92 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ deckte sich mit dem in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Wert (10,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

Mehr Schwankungen fanden sich zum Teil bei denjenigen Parametern, welche die Eliminationskinetik beschreiben (Cl_{ren} , AE). Da jeweils nur in einigen der ausgewerteten Arbeiten Angaben zu diesen Größen gemacht wurden, verringert sich ohnehin die Aussagekraft eines Vergleiches. Die vorgefundenen Daten entsprachen aber im wesentlichen unseren Ergebnissen. Die mittlere renale Clearance (Cl_{ren}) lag bei 309,2 ml/min (336,8 ml/min) und die kumulativ renal ausgeschiedene Menge (AE) betrug im Mittel 37,6 % (39,9 %).

Für das Verteilungsvolumen ($Vd\beta$) konnten nur aus den Arbeiten um die Teams von Echols und Brittain Werte zur Gegenüberstellung gewonnen werden. Diese lagen mit mittleren Ergebnissen von 213 l (Echols) oder sogar nur 93,9 l (Brittain) deutlich unter dem in dieser Studie gewonnenen Mittelwert (380,3 l). Bei der Bewertung dieser Differenzen muss vor allem die Zusammensetzung des Probandenkollektives berücksichtigt werden, denn lipophile Substanzen wie die Fluorchinolone haben bei der Verteilung eine Abhängigkeit von Körpergewicht und Gesamtkörperfett. Das mittlere Körpergewicht lag bei den Probanden in der Studie von Brittain et al. niedriger als bei Echols et al. (69,4 kg versus 72,4 kg). Bei der vorliegenden Arbeit dürfte sich der Frauenanteil mit einem insgesamt höheren Anteil des Körperfettes am Gesamtgewicht auf die deutlich höheren Verteilungsvolumina ausgewirkt haben. Nicht zuletzt ist es nur bedingt zulässig, nach der Einmal-Gabe eines Medikamentes von einem „steady state“ zu sprechen. Daher findet sich auch selten eine Angabe des Verteilungsvolumens in der Literatur.

5.3.2 Linezolid

Auch für Linezolid gibt es andere Studien, die sich mit der Pharmakokinetik des neuen Antibiotikums beschäftigt haben. Zum Vergleich mit den Daten der vorliegenden Arbeit finden sich in der nachfolgenden Tabelle 19 die Ergebnisse zweier ausgewählter Studien.

Burkhardt et al. untersuchten 6 durchschnittlich 32,2 Jahre alte weibliche und 6 im Mittelwert 31,3 Jahre alte männliche Probanden mit einem mittleren Körpergewicht von 65,2 kg, bzw. 82,2 kg. Der Zeitraum der Blutentnahmen erstreckte sich über 7 Tage, wobei für die Parameter nach Einmal-Dosis die ersten 24 Stunden berücksichtigt wurden. Ziel der Studie war die Bestimmung einer Reihe von Plasma- und Urinparametern [Burkhardt, 2002, S. 709].

In ihrer zusammenfassenden Arbeit über Linezolid führen Perry et al. einige pharmakokinetische Parameter auf [Perry, 2001, S. 534]. Diese Daten finden sich auch in den Angaben des Herstellers [Pharmacia, 1999, S. 4.8], und basieren auf den Ergebnissen einer Studie von Stalker et al. [Stalker, 1997, 23]. Diese Studie erfolgte mit 24 Probanden, wobei Linezolid in zwei unterschiedlichen Mengen (375 mg, 625 mg) über 14,5 Tage oral gegeben wurde. Die übersichtliche Tabelle bei Perry enthält die auf eine Einmaldosis von 600 mg interpolierten Werte der Resultate, die bei Stalker gewonnen wurden.

Im Hinblick auf die Plasmapharmakokinetik zeigte sich eine gute Übereinstimmung der vorliegenden Daten. Im Mittel lagen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) zum Zeitpunkt t_{max} und die Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) nahe bei den entsprechenden Werten dieser Arbeit, die in Klammern jeweils angefügt sind. Im Einzelnen lag C_{max} durchschnittlich bei 13,6 $\mu\text{g/ml}$ (13,1 $\mu\text{g/ml}$) und wurde nach 1,0 Stunden (1,42 Stunden) erreicht (t_{max}). Die Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$ betrug 6,9 Stunden (6,16 Stunden).

Der Mittelwert der $AUC_{-\infty}$ aus den beiden älteren Studien betrug 114,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (118,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$).

In Bezug auf die Ausscheidung des Antibiotikums stehen lediglich für die Gesamtclearance (Cl_{tot}) zwei Vergleichswerte zur Verfügung. Diese liegen mit einem Mittelwert von 99,3 ml/min wieder in der Nähe des Wertes der vorliegenden Arbeit (87,8 ml/min). Der Anteil der renalen Ausscheidung an der gesamten Elimination von Linezolid lag in der Studie von Burkhardt et al. bei 36,7 ml/min (34,6 ml/min), die kumulativ renal ausgeschiedene Menge (AE) betrug im Mittel 29,2 % (39,9 %).

Auch für den letzten Vergleichsparameter, das Verteilungsvolumen ($Vd\beta$) konnte nur mit den Ergebnissen der Studie von Burkhardt et al. verglichen werden, wobei sich hier ein ähnlicher Wert (46,9 l) findet wie in der vorliegenden Studie (46,1 l).

Tab. 19: Vergleich pharmakokinetischer Parameter (nach oraler Einmalgabe von 600 mg Linezolid)

Parameter	C_{max}	t_{max}	$t_{1/2}$	$AUC_{-\infty}$	Cl_{tot}	Cl_{ren}	$Vd\beta$	AE	Anzahl der Probanden
Dimension	$\mu\text{g/ml}$	h	h	$\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	ml/min	ml/min	l	%	
Burkhardt	14,5	0,79	9,53	138,1	71,6	36,7	46,9	29,2	12
Perry	12,7	1,3	4,3	91,4	127	*	*	*	24
MW	13,6	1,0	6,9	114,8	99,3	*	*	*	
SD	1,27	0,36	3,70	33,02	39,17	*	*	*	
Werte aus dieser Studie (MW \pm SD)	13,1 \pm 1,81	1,42 \pm 0,51	6,16 \pm 1,41	118,6 \pm 26,40	87,8 \pm 17,72	34,6 \pm 8,34	46,1 \pm 11,30	39,9 \pm 7,80	12

5.4 Mikrobiologische Untersuchungen

5.4.1 Untersuchte Erreger

Bei den Erregern, die in dieser Studie für die Untersuchungen verwendet wurden, handelte es sich um Keime, die aus dem Urin von Patienten mit Harnwegsinfekten isoliert werden konnten. Des weiteren diente als Referenz ein Stamm von *Staphylococcus aureus* (ATCC 27278).

Bei der Auswahl der Erreger für die Studie war vor allem das geplante Einsatzgebiet des neuen Antibiotikums entscheidend. Da Linezolid als Reservemittel dem Einsatz bei komplizierten Infektionen mit Problemkeimen des Gram-positiven Bereiches vorbehalten sein soll, wurden entsprechende Keime für die Untersuchung ausgewählt, darunter zwei Stämme mit

Resistenzen gegen das etablierte Antibiotikum Ciprofloxacin. Infektionen mit *Staphylococcus saprophyticus* machen etwa 10% aller Harnwegsinfekte aus, für *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* ergeben sich insgesamt ebenfalls etwa 10%. Multiresistente Keime finden sich dabei nur in einem kleinen Teil dieser Infektionen, jedoch handelt es sich dann jeweils um schwierig zu behandelnde Fälle.

5.4.2 Urinbakterizidie

Insgesamt bewies Linezolid allen getesteten Erregern gegenüber unter Standardbedingungen *in vitro* eine gute Aktivität und war damit vergleichbar mit den entsprechenden Ergebnissen von Ciprofloxacin. Bei den beiden Isolaten, die sich als resistent gegenüber dem verwendeten Chinolon erwiesen hatten, zeigte sich der Vorteil des Oxazolidinons, bei multiresistenten Erregern eine gute Aktivität zu erzielen. Die Daten sollen nun im Einzelnen besprochen werden.

Der Beschreibung der bakteriziden Aktivität im Urin der verwendeten Antibiotika dienten die ermittelten urinbakteriziden Titer (UBT). Auf die mögliche Beeinflussung dieser UBT durch den pH-Wert wurde bereits an anderer Stelle eingegangen (s. Kapitel 5.1).

Ein Aspekt des Vergleiches von Ciprofloxacin und Linezolid sind die urinbakteriziden Titer, welche bereits im Ergebnisteil vorgestellt wurden (s. Kapitel 4.4.2 ff. und Anhang 8.7 ff.).

Als Indikator für die Aktivitäten der Antibiotika im Urin wurde außerdem das Verhältnis der minimalen bakteriziden Konzentrationen (MBK) von Linezolid und Ciprofloxacin bei den einzelnen Erreger-Isolaten im Vergleich zu den minimalen bakteriziden Urinkonzentrationen (MBUK) berücksichtigt. Dieses Verhältnis soll anschließend als zweiter Aspekt für beide Antibiotika besprochen werden.

5.4.2.1 UBT von Ciprofloxacin und Linezolid

5.4.2.1.1 *Staphylococcus aureus* ATCC 27278

Beim Vergleich der urinbakteriziden Titer von Ciprofloxacin und Linezolid für diesen Studienkeim zeigte sich weitestgehend eine Übereinstimmung der Werte für beide Antibiotika. Die Auswertung mittels Student t-Test für abhängige Stichproben erbrachte überwiegend keine signifikanten Unterschiede, lediglich im ersten Intervall (0 – 6 h) unterschieden sich die Mediane mit Signifikanz. Die Spannweiten von 1:8 bis 1:≥1024 bei Ciprofloxacin und 1:16 bis 1:≥1024 bei Linezolid in diesem Intervall sind hingegen vergleichbar. Augenscheinlich waren bei beiden Antibiotika die Schwankungsbreiten im Falle des Referenzstammes hoch, es bestanden deutliche interindividuelle Unterschiede zwischen den Probanden.

5.4.2.1.2 *Staphylococcus aureus* 636

Bei diesem Ciprofloxacin-resistenten Keim konnten erwartungsgemäß im Fluorchinolon-haltigen Urin nur niedrige UBT gemessen werden, bei den

meisten Probanden auch lediglich im ersten Intervall von 0 – 6 h. Linezolid stellte sich in Hinblick auf die urinbakteriziden Titer als aktives Medikament dar.

Die Unterschiede zwischen den UBT beider Chemotherapeutika waren größtenteils signifikant. Erst in den späteren Sammelintervallen (ab 72 – 96 h) waren die urinbakteriziden Titer von Linezolid so niedrig wie diejenigen von Ciprofloxacin.

5.4.2.1.3 *Staphylococcus aureus* U 6991

Auch bei dem zweiten Ciprofloxacin-resistenten Staphylokokken-Stamm dieser Studie, einem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*, ließ sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich beider Medikamente zeigen. Wiederum waren in den Urinen der ersten Sammelperiode (0 – 6 h) die gemessenen UBT für Ciprofloxacin sehr niedrig. Auch bei diesem Teststamm fanden sich im folgenden Intervall (6 – 12 h) nur noch bei weniger als der Hälfte der Probanden urinbakterizide Titer. Linezolid bewies auch hier seine hohe Aktivität gegen Gram-positive Erreger, in diesem Falle auch gegen Bakterien mit Multiresistenzen.

Signifikant unterschiedlich zugunsten von Linezolid waren auch bei *Staphylococcus aureus* U 6991 sämtliche medianen UBT der ersten beiden Tage. Durch das deutliche Absinken der UBT gegen 0 ab Intervall 48 – 72 h waren in diesen späteren Zeiträumen die Werte beider Antibiotika im Median nicht mehr unterscheidbar.

5.4.2.1.4 *Staphylococcus saprophyticus* HO 94

Bei der statistischen Auswertung der Daten für diesen Erreger fanden sich ähnlich wie bei *Staphylococcus aureus* ATCC 27278 in der ersten Sammelperiode (0 – 6 h) signifikant höhere mediane UBT von Ciprofloxacin im Vergleich zu Linezolid. Dabei variierten die Werte zwischen den Probanden mit einer Spannweite von 1:32 bis 1:512 bei Linezolid weniger als bei dem Fluorchinolon (1:16 bis 1:≥1024). Dies war auch in den folgenden Intervallen (6 – 12 h und 12 – 24 h) der Fall, wobei die medianen urinbakteriziden Titer hier für beide Antibiotika identisch waren (1:64 und 1:32). Mit Ausnahme der höheren Werte zu Beginn der Phase war bei diesem Teststamm der Kurvenverlauf von Linezolid und Ciprofloxacin übereinstimmend. Das Oxazolidinon wies somit vergleichbar gute urinbakterizide Aktivität auf wie das etablierte Ciprofloxacin.

5.4.2.1.5 *Enterococcus faecalis* 60

Auch *Enterococcus faecalis* 60 erwies sich als sensibel für Ciprofloxacin und Linezolid. Im Vergleich zu den vorangehend besprochenen Studienkeimen lagen die medianen UBT beider Antibiotika bereits im ersten Intervall (0 – 6 h) mit 1:64 (Ciprofloxacin) und 1:96 (Linezolid) auf einem insgesamt niedrigeren Niveau.

Im Urin der Sammelperiode 0 – 6 h eines Probanden konnte keine Aktivität von Ciprofloxacin festgestellt werden. Hierfür kommen jedoch einige Ursachen in

Betracht. Angesichts der UBT der folgenden Intervalle von 1:16 (6 – 12 h) und 1:4 (12 – 24 h) dürfte es sich am ehesten um einen Fehler bei der Probenverarbeitung handeln.

Insgesamt fand sich bereits in der Sammelperiode 24 – 36 h des zweiten Tages für Ciprofloxacin bei allen Probanden höchstens noch im unverdünnten Urin bakterizide Aktivität. Über die Hälfte der Probandenurine wies in diesem Zeitraum noch urinbakterizide Aktivitäten von Linezolid von 1:2 bis 1: 32 auf.

Entsprechend dieser Resultate ergaben die statistischen Berechnungen signifikante Unterschiede beider Antibiotika in den Sammelperioden 6 –12 h, 12 – 24 h, 24 – 36 h und 36 – 48 h. Danach waren fast sämtliche Urine auch unverdünnt ohne bakterizide Aktivität.

5.4.2.1.6 *Enterococcus faecium* 106

Die urinbakteriziden Titer dieses Studienkeimes waren im Median denjenigen des oben besprochenen Enterokokken-Stammes sehr ähnlich, in den ersten beiden Intervallen (0 – 6 h, 6 – 12 h) waren sie mit 1:64 (Ciprofloxacin) und 1:96 (Linezolid), bzw. 1: 16 (Ciprofloxacin) und 1: 32 (Linezolid) sogar für beide Erreger identisch. Auch im weiteren Verlauf ähnelten sich die urinbakteriziden Aktivitäten gegen *Enterococcus faecium* 106 und dem bereits diskutierten *Enterococcus faecalis* 60. Auch hier waren einige mediane UBT von Ciprofloxacin und Linezolid signifikant unterschiedlich zugunsten des Oxazolidinon-Antibiotikums (6 –12 h, 12 – 24 h und 36 – 48 h).

5.4.2.1.7 Vergleich von Ciprofloxacin und Linezolid

Bei den Ciprofloxacin-sensiblen Bakterien ließen sich urinbakterizide Aktivitäten von Linezolid auf mit Ciprofloxacin vergleichbarem Niveau nachweisen. Bei den Ciprofloxacin-resistenten Keimen, darunter der Methicillin-resistente Stamm *Staphylococcus aureus* U 6991, war eine hohe Aktivität des Oxazolidinons im Urin nachweisbar, während sich für Ciprofloxacin in diesen Fällen nur geringste urinbakterizide Aktivität zeigte. Damit bestätigt sich die Hoffnung auf Linezolid als wirksames Antibiotikum der Reserve bei Gram-positiven Erregern mit Multiresistenzen.

Bereits an vorangegangener Stelle war auf die mögliche Bedeutung des Zeitraumes, in dem positive UBT messbar sind, für die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik eines Antibiotikums eingegangen worden. Mithin diene der Beurteilung von Linezolid auch die Analyse, über welchen Zeitraum die Probandenurine bakterizide Aktivität aufwiesen. Es zeigte sich, dass im Falle von Linezolid mit Ausnahme von drei Probanden bei allen die Antibiotikaurine für bis zu 24 Stunden positive urinbakterizide Titer aufwiesen (s. Tabelle 20). Keine bakterizide Aktivität fand sich lediglich bei den Probanden #5 und #10 gegen *Enterococcus faecalis* 60 im Urin des Intervalls 12 – 24 h. Des weiteren ließ sich im selben Sammelintervall (12 – 24 h) im Urin des Probanden #10 kein UBT gegen *Enterococcus faecium* 106 mehr ermitteln. Sämtliche Antibiotikaurine aller Probanden zeigten in den ersten beiden Sammelperioden (0 –6 h und 6 – 12 h) positive UBT. Ein Dosierungsschema

von 600 mg Linezolid zweimal täglich erscheint mithin basierend auf diesen Resultaten adäquat.

Für Ciprofloxacin fanden sich im Falle der Ciprofloxacin-sensiblen Keime in den Probandenurinen ebenfalls bei den meisten der Studienteilnehmer positive UBT. Lediglich bei Proband #11 war der Urin des Sammelintervalls 12 – 24 h negativ gegen *Enterococcus faecalis* 60 (s. Tabelle 20). Auf die nicht nachweisbare urinbakterizide Aktivität von Ciprofloxacin gegen eben diesen Erreger bei Proband #5 im ersten Intervall (0 – 6 h) wurde bereits weiter oben eingegangen (s. Kapitel 5.4.2.1.5.).

Tab. 20: Anzahl der Probanden (N = 12) ohne urinbakterizide Aktivität innerhalb der ersten drei Sammelintervalle (0 – 24 h)

Teststamm	Linezolid			Ciprofloxacin		
	0 - 6 h	6 - 12 h	12 - 24 h	0 - 6 h	6 - 12 h	12 - 24 h
S. aureus ATCC 27278	0	0	0	0	0	0
S. aureus 636	0	0	0	2	7	11
S. aureus U 6991	0	0	0	2	7	11
S. saproph. HO94	0	0	0	0	0	0
E. faecalis 60	0	0	2	1	0	1
E. faecium 106	0	0	1	0	0	0

5.4.2.2 MBK und MBUK von Ciprofloxacin und Linezolid

Die Bestimmung der minimalen bakteriziden Konzentrationen (MBK) erfolgt unter standardisierten Bedingungen (s. Kapitel 3.2.2.3) und in definierten Medien. In Kenntnis der minimalen Hemm- und bakteriziden Konzentrationen und der Pharmakokinetik lassen sich Rückschlüsse ziehen auf die nötige Höhe der Dosierung der jeweiligen Medikamente. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch, dass es nicht zulässig ist, die MBK im Standard mit der Bakterizidie im Urin gleich zu setzen. Während manche Antibiotika durch Metabolisierung und Ausscheidung im Urin an Effektivität zunehmen, verlieren andere Chemotherapeutika während der Körperpassage an Wirksamkeit. Auf die Beeinflussung durch den Urin (Volumen, pH-Wert, etc.) wurde bereits eingegangen (s. Kapitel 5.1).

Entsprechend dieser Überlegungen ist es notwendig, die bakterizide Aktivität eines Antibiotikums im untersuchten Medium selbst zu ermitteln, d. h. im Falle der vorliegenden Studie die Bestimmung der MBK im Urin (MBUK). Durch den Vergleich von MBK im Standard und MBUK wird erst eine Beurteilung der relativen antibakteriellen Aktivität eines Antibiotikums im Vergleich zum Standard möglich, auch im Hinblick auf die benötigten Dosierungen.

Es zeigte sich, dass die minimalen bakteriziden Urinkonzentrationen von Linezolid nahe bei den zuvor im Labor bestimmten MBK lagen. Bei Ciprofloxacin betrugen die MBUK im Median dagegen das Mehrfache der MBK unter Standardbedingungen.

Für den Referenzstamm *Staphylococcus aureus* ATCC 27278 war für Linezolid eine MBK von 2 mg/l ermittelt worden, die entsprechende MBUK war mit 2,7 mg/l nur um den Faktor 1,35 höher. Die minimale bakterizide Konzentration von Ciprofloxacin (0,6 mg/l) im Urin überstieg die zugehörige MBK (0,125 mg/l) um das 4,8-fache.

Mit einer MBK von 1 mg/l und einer MBUK von 1,1 mg/l fanden sich für den Erreger *Staphylococcus aureus* 636 bei Linezolid zwei nahezu identische Werte. Während die MBK von Ciprofloxacin bei diesem Testkeim bei 16 mg/l lag, war im Urin die zugehörige MBUK nicht zu berechnen.

Auch bei *Staphylococcus aureus* U6991, dem zweiten der beiden Ciprofloxacin-resistenten Bakterienstämme, war es nicht möglich, minimale bakterizide Urinkonzentrationen für das untersuchte Fluorchinolon zu bestimmen. Linezolid erreichte im Vergleich dazu im Urin sogar bessere Werte als die zuvor bestimmte MBK (2 mg/l) erwarten ließ. Der Median der MBUK lag hier mit 1,5 mg/l um den Faktor 0,75 unter dem standardisiert ermittelten Wert.

Schlechtere Werte erzielten beide Antibiotika bei dem Teststamm *Staphylococcus saprophyticus* HO94. Für Linezolid lag die MBUK mit 1,9 mg/l annähernd um das Doppelte (Faktor 1,9) über der entsprechenden MBK (1 mg/l), bei Ciprofloxacin betrug der Faktor sogar 2,8. Die mediane minimale bakterizide Urinkonzentration war mit 0,7 mg/l fast dreifach höher als die zugehörige MBK von 0,25 mg/l.

Bei den beiden Enterokokken-Stämmen lagen die MBK und die MBUK von Linezolid wiederum nahe zusammen. Nur um den Faktor 1,1 überstieg die errechnete minimale bakterizide Konzentration im Urin (2,2 mg/l) die zugehörige MBK (2 mg/l) bei *Enterococcus faecalis* 60. Und auch bei *Enterococcus faecium* 106 fand sich annähernd Übereinstimmung. 2 mg/l war für die MBK ermittelt worden, die MBUK lag mit 2,4 lediglich um einen Faktor 1,2 über diesem Wert.

Etwa das Zweifache der MBK ließ sich als Wert für die MBUK bei diesen beiden Stämmen für Ciprofloxacin ermitteln. Die Berechnungen ergaben im Falle des Erregers *Enterococcus faecalis* 60 eine um den Faktor 1,9 höhere MBUK (3,8 mg/l) im Vergleich zur MBK (2 mg/l). Und bei *Enterococcus faecium* 106 lag dieser Faktor bei 2,15. Die im Rahmen dieser Studie eruierte minimale bakterizide Urinkonzentration lag im Median bei 4,3 mg/l bei einer MBK im Standard von 2 mg/l.

Insgesamt fand sich im Hinblick auf Linezolid weitestgehend eine Übereinstimmung von unter Standardbedingungen ermittelten MBK und während dieser Studie errechneten MBUK. Letztere lagen nur um Faktoren von 0,8 bis 1,9 von den MBK entfernt. Bei Ciprofloxacin waren die minimalen bakteriziden Konzentrationen im Urin durchweg höher als die zugehörigen MBK, im Überblick um Faktoren von 2,4 bis 4,3. Nach einer oralen Gabe von

500 mg Ciprofloxacin konnten für die beiden gegen dieses Antibiotikum resistenten Stämme überhaupt keine MBUK ermittelt werden.

Wichtig sind an dieser Stelle nicht nur die medianen MBUK, sondern vor allem auch die Minimal- und Maximalwerte. Hier zeigte sich, dass für die meisten Erreger große interindividuelle Unterschiede bei beiden Antibiotika bestanden. Dabei unterschieden sich Minimal- und Maximalwerte teilweise um mehr als den Faktor 100 voneinander. Im Falle von Linezolid war dies bei dem Teststamm *Enterococcus faecalis* 60 der Fall (0,7 mg/l bis 76,7 mg/l). Für Ciprofloxacin fand sich bei *Enterococcus faecium* 106 mit einer Spanne von 1,2 mg/l bis 120,2 mg/l ein vergleichbares Beispiel.

Angesichts dieser Ergebnisse stellen sich eine Reihe neuer Fragen, die es in zukünftigen Studien zu klären gilt. Es wird deutlich, dass die Kenntnis der minimalen bakteriziden Konzentrationen unter Laborbedingungen (MBK) nicht ausreichend für die Aktivität eines Antibiotikums in einem anderen Medium ist. Auch nach Berechnung der MBK für dieses Medium, im vorliegenden Fall also von der MBUK, müssen weitere Überlegungen angestellt werden. So verdeutlichen die vorliegenden Daten in diesem relativ kleinen Probandenkollektiv, dass bei Einzelnen sehr hohe Dosen notwendig sein dürften, um ausreichende Konzentrationen zu erreichen. Angewandt auf die Klinik bedeutet dies, dass die Dosierungsempfehlungen ausreichend hoch sein müssen, wenn man alle Patienten erfolgreich behandeln will. Dabei spiegeln die hohen Schwankungsbreiten bei den Werten zwischen den einzelnen Probanden gleichsam das biologische System wieder. Hier treffen die individuelle Zusammensetzung der jeweiligen Urine und die teilweise sehr unterschiedlichen Urinkonzentrationen der Antibiotika zusammen. Die Unterschiede bei beiden Komponenten können sich schließlich addieren oder sogar potenzieren und dann zu den starken interindividuellen Unterschieden führen, die sich bei den oben besprochenen bakteriziden Konzentrationen im Urin (MBUK) zeigten. Eine Berechnung von Dosierungen unter alleiniger Berücksichtigung von Medianen oder Mittelwerten kann der tatsächlichen Situation daher nicht gerecht werden.

6. Zusammenfassung

In einer offenen randomisierten Studie wurden im Kreuzversuch die Urin- und Plasmakonzentrationen sowie die bakterizide Aktivität im Urin von Linezolid (600 mg) und Ciprofloxacin (500 mg) nach oraler Einmalgabe bei 12 gesunden Probanden ermittelt und anschließend verglichen.

In zwei Phasen wurden Plasmaproben bis 24 Stunden und Urinproben aus Sammelintervallen bis zu einer Woche gewonnen. Die Konzentrationen im Plasma und im Urin wurden für Ciprofloxacin mittels HPLC und für Linezolid mittels LCMS bestimmt. Die höchsten Plasmakonzentrationen bei Linezolid von durchschnittlich 12 mg/l ($\pm 2,2$ mg/l) wurden zwei Stunden nach Einnahme des Antibiotikums gemessen und waren damit fünffach höher als die von Ciprofloxacin. Hier lagen die Höchstwerte im Mittel bei 2,4 mg/l ($\pm 0,6$ mg/l), wobei die höchsten Konzentrationen bereits eine Stunde nach oraler Aufnahme

der Einmaldosis erreicht wurden. Der Median der Urinkonzentrationen lag für Ciprofloxacin im ersten Intervall (0 – 6 h) bei 407 mg/l, während für Linezolid mit einem Median von 192 mg/l im gleichen Zeitraum nur etwa halb so hohe Werte bestimmt werden konnten. Jedoch zeigte sich, dass die Konzentrationen von Ciprofloxacin wesentlich rascher abfielen als die von Linezolid. So war in der Ciprofloxacin-Phase der Median der gemessenen Werte am zweiten Tag (ab 24 – 36 h) bereits unter 2 mg/l und im Urin der Sammelperiode 48 –72 h die Messbarkeitsgrenze unterschritten. Im Gegensatz dazu konnten für Linezolid bis zum Ende der Studien-Phase (96 – 120 h) immerhin noch geringe Konzentrationen im Urin nachgewiesen werden (0,02 – 0,2 mg/l).

Die kumulative Ausscheidung der Antibiotika im Urin war im Mittel mit jeweils etwa 40% der gegebenen oralen Dosis für beide Chemotherapeutika fast identisch (Ciprofloxacin 39,8% [\pm 9,3%], Linezolid 39,9% [\pm 7,8%]).

Die urinbakteriziden Titer wurden mittels Mikrodilutionsmethode gemessen. Dabei erfolgte die Untersuchung jeweils gegen einen aus Patientenurin isolierten Stamm von *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* sowie gegen zwei unterschiedliche Ciprofloxacin-resistente Stämme von *Staphylococcus aureus*. Zusätzlich wurde ein weiterer, bekannter Stamm von *Staphylococcus aureus* als Kontroll- und Referenzstamm mitgeführt. Die Verdünnung der Proben erfolgte mit antibiotikafreiem Leerurin der jeweiligen Probanden. Bei den medianen urinbakteriziden Titern zeigte sich, dass die Aktivität von Ciprofloxacin und Linezolid bei allen Erregern annähernd vergleichbar war mit Ausnahme der beiden Ciprofloxacin-resistenten Stämme zugunsten von Linezolid. Urinbakterizide Titer konnten für den Referenzstamm sowie für die Stämme von *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium* bei beiden Chemotherapeutika bis zwei Tage nach der Einnahme gemessen werden. Die Abnahme der Titer im Laufe der Phasenintervalle war bei diesen Erregern für Linezolid und Ciprofloxacin etwa gleich. Für Linezolid zeigten sich die günstigen Ergebnisse auch bei den beiden Ciprofloxacin-resistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus*, während hier nach Ciprofloxacin-Einnahme keine bzw. nur minimale Titer ausschließlich im ersten Sammelintervall (0 – 6 h) bestimmt werden konnten.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass Ciprofloxacin und Linezolid in ihrer antibiotischen Aktivität bei den verglichenen Bakterienstämmen annähernd übereinstimmen, mit Ausnahme der beiden Ciprofloxacin-resistenten Stämme, bei denen sich ein deutlicher Vorteil für Linezolid belegen ließ. Damit erweist sich das neue Oxazolidinon-Antibiotikum als äußerst wirksame Alternative zu Ciprofloxacin und als potentielle Reserve bei Resistenz gegen das Fluorchinolon.

Als Fazit bleibt die weitere Prüfung des Einsatzes von Linezolid bei komplizierten Harnwegsinfekten mit multiresistenten Erregern in geeigneten klinischen Studien zu empfehlen.

7. Literaturverzeichnis

1. Abb, J. In vitro activity of linezolid, quinopristin-dalfopristin, Vancomycin, teicoplanin, moxifloxacin and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Comparative evaluation by the E test and a broth microdilution method. *Diagn Microbiol Infect Dis* 43 (2002) 319-321
2. Andes, D., Craig, W.A. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics. A critical review. *Int J Antimicrob Agents* 19 (2002) 261-268
3. Andes, D., van Ogtrop, M.L., Peng, J., Craig, W.A. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 46 (2002) 3484-3489
4. Attassi, K., Hershberger, E., Alam, R., Zervos, M.J. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 34 (2002) 695-698
5. Bassetti, M., Farrel, P.A., Callan, D.A., Topal, J.E., Dembry, L.E. Letters. Emergence of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* during treatment of enterococcal infections. *Int J Antimicrob Agents* 21 (2003) 593-603
6. Bauernfeind, A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 40 (1997) 639-651
7. Bayer AG, Pharma Research Center Ciprofloxacin. Tablets. Investigator Brochure. Bayer AG, Wuppertal, 1991, 5. Auflage, 1-93
8. Behra-Miellet, J., Calvet, L., Dubreuil, L. Activity of linezolid against anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 22 (2003) 28-34
9. Bell, J.M., Turnidge, J.D., Ballou, C.H., Jones, R.N. Multicentre evaluation of the in vitro activity of linezolid in the Western Pacific. *J Antimicrob Chemother* 51 (2003) 339-345
10. Birmingham, M.C., Rayner, C.R., Meagher, A.K., Flavin, S.M., Batts, D.H., Schentag, J.J. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, Gram-positive infections. Experience from a compassionate-use program. *Clinical Infectious Diseases* 36 (2003) 159-168
11. Blenk, H., Hofstetter, A.G., Naber, K.G., Vahlensieck, W.jr., *Klinische Mikrobiologie für den Urologen. Ein Leitfaden für das Praxislabor.* Springer, Berlin – Heidelberg – New York, 1997, 112-141
12. Boo, T.W., Hone, R., Sheehan, G., Walsh, M. Letters to the editor. Isolation of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis*. *J Hosp Infect* 53 (2003) 312-314
13. Bortz, Jürgen *Lehrbuch der Statistik. Für Sozialwissenschaftler.* Berlin, 1999, 5. Auflage, Kap. 1

14. Brauers, J. (Texterstellung) Linezolid – Profil eines neuen Antibiotikums. Ergebnisse eines Symposiums am 21. Oktober 2000 in Hannover. Chemotherapie Journal 10, Beilage Nr. 15 (2001) 1-6
15. Brittain, D.C., Scully, B.E., McElrath, M.J., Steinman, R., Labthavikul, P., Neu, H.C. The pharmacology of orally administered ciprofloxacin. Drugs Exp Clin Res 11 (1985) 339-341
16. Brunner, M., Staß, H., Möller, J.G., Schrolnberger, C., Erovic, B., Hollenstein, U., Zeitlinger, M., Eichler, H.G., Müller, M. Target site concentrations of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. Antimicrob Agents Chemother 46 (2002) 3724-3730
17. Burkhardt, O., Borner, K., von der Höh, N., Köppe, P., Pletz, M.W., Nord, C.E., Lode, H. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of linezolid and co-amoxiclav in healthy human volunteers. J Antimicrob Chemother 50 (2002) 707-712
18. Cercenado E., García-Garrote F., Bouza E.: In vitro activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates. J Antimicrob Chemother 47 (2001) 77-81
19. Clemett, D., Markham, A. Linezolid. Drugs 59 (2000) 815-827
20. Craig, W.A. Does the dose matter? Clin Infect Dis 33, Suppl. 3 (2001) 233-237
21. Craig, W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters. Rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 26 (1998) 1-12
22. Crump, B., Wise, R., Dent, J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 24 (1983) 784-786
23. Echols, R., Weinstein, M.P., O'Keeffe, B., Shah, A., Heller, A.H. Comparative crossover assessment of serum bactericidal activity and pharmacokinetics of ciprofloxacin and ofloxacin. J Antimicrob Chemother 33 (1994) 111-118
24. Eiff, von C., Peters, G. Comparative in-vitro activities of moxifloxacin, trovafloxacin, quinupristin/dalfopristin and linezolid against staphylococci. J Antimicrob Chemother 43 (1999) 569-573
25. Eiff, von C. (Hrsg.) Oxazolidinone. Eine neue Klasse von Antibiotika. SMVerlagsgesellschaft mbH Wessobrunn, 1999, 15-76
26. Falagas, M.E., McDermott, L., Snyderman, D.R. Effect of pH on in vitro antimicrobial susceptibility of the Bacteroides fragilis group. J Antimicrob Chemother 41 (1997) 2047-2049
27. Farker, K., Naber, K.G., Fünfstück, R. Fluorchinolone. Einsatz bei Infektionen der Nieren und des Urogenitaltrakts. Med Klin 96 (2001) 383-390
28. Finch, R.G. Leading articles. Antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 42 (1998) 125

29. Frost, R.W., Carlson, J.D., Dietz, A.J., Heyd, A., Lettieri, J.T. Ciprofloxacin pharmacokinetics after a standard or high-fat/high-calcium breakfast. *J Clin Pharmacol* 29 (1989) 953-955
30. Gander, S., Hayward, K., Finch, R. An investigation of the antimicrobial effects of linezolid on bacterial biofilms utilizing an in vitro pharmacokinetic model. *J Antimicrob Chemother* 49 (2002) 301-308
31. Gaus, W., Hingst, V., Mattern, R., Reinhardt, G., Seidel, H.J., Sonntag, H.G. *Ökologisches Stoffgebiet. Duale Reihe MLP. Hippokrates-Verl. im Georg-Thieme-Verl., Stuttgart, 1999, 3. Auflage, 77-85*
32. Gee, T., Ellis, R., Marshall, G., Andrews, J., Ashby, J., Wise, R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (2001) 1843-1846
33. Geigy, J.R. (Hrsg.) *Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen. 1962, 6. Auflage, 32-33*
34. Gemmell, C.G. et al. Susceptibility of a variety of clinical isolates to linezolid. A European inter-country comparison. *J Antimicrob Chemother* 48 (2001) 47-52
35. Gentry-Nielsen, M.J., Olsen, K.M., Preheim, L.C. Pharmacodynamic activity and efficacy of linezolid in a rat model of pneumococcal pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 46 (2002) 1345-1351
36. Gerson, S.L., Kaplan, S.L., Bruss, J.B., Le, V., Arellano, F.M., Hafkin, B., Kuter, D.J. Hematologic effects of linezolid. Summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 46 (2002) 2723-2726
37. Goldstein, E.J.C., Citron, D.M., Merriam, C.V., Warren, Y., Tyrrell, K., Fernandez, H.T. In vitro activities of dalbavancin and nine comparator agents against anaerobic Gram-positive species and corynebacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 47 (2003) 1968-1971
38. Gonzales, R.D., Schreckenberger, P.C., Graham, M.B., Kelkar, S., DenBesten, K., Quinn, J.P. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 357 (2001) 1179
39. Gradelski, E., Kolek, B., Bonner, D., Fung-Tomc, J. Bactericidal mechanism of gatifloxacin compared with other quinolones. *J Antimicrob Chemother* 49 (2002) 185-188
40. Gradelski, E., Kolek, B., Bonner, D.P., Valera, L., Minassian, B., Fung-Tomc, J. Activity of gatifloxacin and ciprofloxacin in combination with other antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 17 (2001) 103-107
41. Green, S.L., Maddox, J.C., Huttenbach, E.D. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 285 (2001) 1291
42. Grohs, P., Kitzis, M.D., Gutmann, L. In vitro bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampicin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 47 (2003) 418-420

43. Gunderson, B.W., Ibrahim, K.H., Peloquin, C.A., Hovde, L.B., Rotschafer, J.C. Comparison of linezolid activities under aerobic and anaerobic conditions against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 47 (2003) 398-399
44. Gutzler, F. Vergleichende Untersuchung zu den unterschiedlichen chromatographischen Nachweismethoden der Fluorchinolon und ihrer Metaboliten in Körperflüssigkeiten und Geweben. *Fortschr antimikr antineopl Chemother* 6-10 (1987) 1897-1906
45. Hahn, H., Falke, D., Kaufmann, S.H.E., Ullmann, U (Hrsg.) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, 1999, 3. Auflage, 818-960
46. Herrero, I.A., Issa, N.C., Patel, R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 346 (2002) 867-869
47. Hooton, T.M. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother* 46, Suppl. S1 (2000) 1-7
48. Hoppe, S., Liepmann, D. Einführung in die Statistik für die Verhaltenswissenschaften. Teil I: Deskriptive Statistik. Stuttgart, 1974, Kap. 1-2
49. Johnson, A.P., Henwood, C., Mushtaq, S., James, D., Warner, M., Livermore, D.M. and the ICU Study Group Susceptibility of gram-positive bacteria from ICU patients in UK hospitals to antimicrobial agents. *J Hosp Infect* 54 (2003) 179-187
50. Kamberi, M., Tsutsumi, K., Kotegawa, T., Kawano, K., Nakamura, K., Niki, Y., Nakano, S. Influences of urinary pH on ciprofloxacin pharmacokinetics in humans and antimicrobial activity in vitro versus those of sparfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 43 (1999) 525-529
51. Kang, J., Wang, L., Chen, X.L., Triggler, D.J., Rampe, D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K^+ channel HERG. *Mol Pharm* 59 (2001) 122-126
52. Karlowsky, J.A., Kelly, L.J., Critchley, I.A., Jones, M.E., Thornsberry, C., Sahm, D.F. Determining linezolid's baseline in vitro activity in Canada using Gram-positive clinical isolates collected prior to its national release. *Antimicrob Agents Chemother* 46 (2002) 1989-1992
53. Kenny, G.E., Cartwright, F.D. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to GAR-936, dalbapristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalbapristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (2001) 2604-2608

54. Ledergerber, B., Bettex, J.D., Joos, B., Flepp, M., Luthy, R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 27 (1985) 350-352
55. Lovering, A.M., Zhang, J., Bannister, G.C., Lankester, B.J.A., Brown, J.H.M., Narendra, G., MacGowan, A.P. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* 50 (2002) 73-77
56. Lüllmann, H, Mohr, K. *Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 14. Auflage, 410-412
57. MacGowan, A.P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 51, Suppl. S2 (2003), ii17-25
58. MacGowan, A., Bowker, K. Developments in PK/PD. Optimising efficacy and prevention of resistance. A critical review of PK/PD in in vitro models. *Int J Antimicrob Agents* 19 (2002) 291-298
59. Matsukawa, M., Kunishima, Y., Takahashi, S, Takeyama, K., Tsukamoto, T. Staphylococcus aureus bacteriuria and surgical site infections by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Int J Antimicrob Agents* 17 (2001) 327-329
60. Merkle, W. (Hrsg.) *Urologie*. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1997, 116
61. Munckhof, W.J., Giles, C., Turnidge, J.D. Post-antibiotic growth suppression of linezolid against Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 47 (2001) 879-883
62. Muñoz Bellido, J.L., Gutiérrez Zufiaurre, M.N., Sánchez Hernández, F.J., Yagüe Guirao, G., Segovia Hernández, M., García-Rodríguez, J.A. In vitro activity of linezolid, synergid and telithromcin against genetically defined high level fluoroquinolone-resistant methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Int J Antimicrob Agents* 20 (2002) 61-64
63. Mutnick, A.H., Biedenbach, D.J., Turnidge, J.D., Jones, R.N. Spectrum and potency evaluation of a new oxazolidinone, linezolid. Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998 – 2000. *Diagn Microbiol Infect Dis* 43 (2002) 65-73
64. Naber, C.K., Hammer, M., Kinzig-Schippers, M., Sauber, C., Sörgel, F., Bygate, E.A., Fairless, A.J., Machka, K., Naber, K.G. Urinary excretion and bactericidal activities of gemifloxacin and ofloxacin after a single oral dose in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (2001) 3524-3530
65. Naber, K.G. Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnostik von Harnwegsinfektionen. *Urologe B* 39 (1999) 342-343
66. Naber, K.G. Rationale Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfektionen. *Urologe B* 37 (1997) 328-334
67. Naber, K.G. Survey on antibiotic usage in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 46, Suppl. S1 (2000) 49-52

68. Naber, K.G. Therapie der akuten unkomplizierten Zystitis bei Erwachsenen. *Urologe B* 40 (2000) 333-337
69. Naber, K.G. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents* 17 (2001) 331-341
70. Naber, K.G., Bergman, B., Bishop, M.C., Bjerklund-Johansen, T.E., Botto, H., Lobel, B., Cruz, F.J., Selvaggi, F.P. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Eur Urol* 40 (2001) 576-588
71. Naber, K.G., Theuretzbacher, U., Moneva-Koucheva, G., Staß, H. Urinary excretion and bactericidal activity of intravenous ciprofloxacin compared with oral ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18 (1999) 783-789
72. Naber, K.G., Vogel, F., Scholz, H., Expertenkommission der PEG Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemotherapie Journal* 1 (1998) 16-26
73. Noskin, G.A. Linezolid. A viewpoint by Gary A. Noskin. *Drugs* 59 (2000) 828
74. Nouaille-Degorce, B., Veau, C., Dautrey, S., Tod, M., Laouari, D., Carbon, C., Farinotti, R. Influence of renal failure on ciprofloxacin pharmacokinetics in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 42 (1998) 289-292
75. Peña, C., Albareda, J.M., Pallares, R., Pujol, M., Tubau, F., Ariza, J. Relationship between quinolone use and emergence of Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 39 (1995) 520-524
76. Perea, S., Pennick, G.J., Modak, A., Fothergill, A.W., Sutton, D.A., Sheehan, D.J., Rinaldi, M.G. Comparison of high-performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of voriconazole levels in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (2000) 1209-1213
77. Perry, C.M.R., Jarvis, B. Linezolid. A review of its use in the management of serious Gram-positive infections. *Drugs* 61 (2001) 525-551
78. Pharmacia & Upjohn (Hrsg.) Linezolid (PNU-100766). An Oxazolidinone Antibacterial Agent. Investigator Brochure. Pharmacia & Upjohn, Kalamazoo, 1999, 1.1-5.7
79. Plouffe, J.F. Emerging therapies for serious Gram-positive bacterial infections. A focus on linezolid. *Clinical Infectious Diseases* 31, Suppl. 4 (2000) 144-149
80. Raz, R., Naber, K.G., Raizenberg, C., Rohana, Y., Unamba-Oparah, I., Korfmán, G., Yaniv, I. Ciprofloxacin 250 mg twice daily versus ofloxacin 200 mg twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections in women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19 (2000) 327-331
81. Rodríguez-Avial, I., Rodríguez-Avial, C., Culebras, E., Picazo, J.J. Distribution of tetracycline resistance genes *tet(M)*, *tet(O)*, *tet(L)* and *tet(K)*

in blood isolates of viridans group streptococci harbouring *erm*(B) and *mef*(A) genes. Susceptibility to quinopristin/dalfopristin and linezolid. *Int J Antimicrob Agents* 21 (2003) 536-541

82. Rohwedder, R., Bergan, T., Thorsteinsson, S.B., Scholl, H. Transintestinal elimination of ciprofloxacin. *Chemother* 36 (1990) 77-84
83. Ronald, A.R., Nicolle, L.E., Stamm, E., Krieger, J., Warren, J., Schaeffer, A., Naber, K.G., Hooton, T.M., Johnson, J., Chambers, S., Andriole, V. Urinary tract infections in adults. Research priorities and strategies. *Int J Antimicrob Agents* 17 (2001) 343-348
84. Rubinstein, E., Cammarata, S.K., Oliphant, T.H., Wunderink, R.G. Linezolid (PNU-100766) versus Vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial Pneumonia. A randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 32 (2001) 402-412
85. Rubinstein, E., Isturiz, R., Standiford, H.C., Smith, L.G., Oliphant, T.H., Cammarata, S., Hafkin, B., Le, V., Remington, J. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability. Comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother* 47 (2003) 1824-1831
86. Rubinstein, E. History of quinolones and their side effects. *Chemotherapy* 47, Suppl. 3 (2001) 3-8
87. Sánchez Navarro, M.D., Sayalero Marinero, M.L., Sánchez Navarro, A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of ciprofloxacin 250 mg/12h versus 500 mg/24h for urinary infections. *J Antimicrob Chemother* 50 (2002) 67-72
88. Schaadt, R.D., Batts, D.H., Daley-Yates, P.T., Pawsey, S.D., Stalker, D.J., Zurenko, G.E. serum inhibitory titers and serum bactericidal titers for human subjects receiving multiple doses of the antibacterial oxazolidinones eperezolid and linezolid. *Diagn Microbiol Infect Dis* 28 (1997) 201-204
89. Senior, K. News. FDA approves first drug in new class of antibiotics. *The Lancet* 355 (2000) 1523
90. Shah, A., Liu, M.C., Vaughan, D., Heller, A.H. Oral bioequivalence of three ciprofloxacin formulations following single-dose administration: 500 mg tablet compared with 500 mg/10mL or 500 mg/5mL suspension and the effect of food on the absorption of ciprofloxacin oral suspension. *J Antimicrob Chemother* 43, Suppl. A (1999) 49-54
91. Shaikh, Z.H.A., Peloquin, C.A., Ericsson, E.D. Successful treatment of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid. Case report and literature review. *Scan J Infect Dis* 33 (2001) 375-379
92. Shinabarger, D.L., Marotti, K.R., Murray, R.W., Lin, A.H., Melchior, E.P., Swaney, S.M., Donyak, D.S., Demyan, W.F., Buysse, J.M. Mechanism of action of Oxazolidinones. Effects of Linezolid and Eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 41 (1997) 2132-2136

93. Slatter, J.G., Stalker, D.J., Feenstra, K.L., Welshman, I.R., Bruss, J.B., Sams, J.P., Johnson, M.G., Sanders, P.E., Hauer, M.J., Fagerness, P.E., Stryd, R.P., Peng, G.W., Shobe, E.M. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [¹⁴C]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 29 (2001) 1136-1145
94. Stahlmann, R., Lode, H. Nebenwirkungen der neueren Fluorchinolone. *Chemotherapie Journal* 3 (1998) 107-116
95. Stalker, D.J., Jungbluth, G.L., Hopkins, N.K., Batts, D.H. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an Oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 51 (2003) 1239-1246
96. Stalker, D.J., Wajszczuk, C.P., Batts, D.H. Linezolid safety, tolerance, and pharmacokinetics following oral dosing twice daily for 14.5 days [abstract]. *37th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 28 (1997) 23
97. Steinbrecher, E., Sohr, D., Nassauer, A., Daschner, F., Rüden, H., Gastmeier, P. Die häufigsten Erreger bei Intensivpatienten mit nosokomialen Infektionen. Ergebnisse des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS). *Chemotherapie Journal* 5 (2000) 179-183
98. Stevens, D.L., Smith, L.G., Bruss, J.B., McConnell-Martin, M.A., Duvall, S.E., Todd, W.M., Hafkin, B. et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 44 (2000) 3408-3413
99. Strausbaugh, L., Crossley, K.B., Nurse, B.A., Thrupp, L.D., SHEA Long-Term-Care Committee Antimicrobial resistance in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17 (1996) 129-140
100. Swaney, S.M., Aoki, H., Ganoza, M.C., Shinabarger, D.L. The Oxazolidinone Linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 42 (1998) 3251-3255
101. Sweeney, M.T., Zurenko, G.E. In vitro activities of linezolid combined with other antimicrobial agents against Staphylococci, Enterococci, Pneumococci and selected Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 47 (2003) 1902-1906
102. Tobin, C.M., Sunderland, J., White, L.O., MacGowan, A.P. A simple, isocratic high-performance liquid chromatography assay for linezolid in human serum. *J Antimicrob Chemother* 48 (2001) 605-608
103. Tsiodras, S., Gold, H.S., Sakoulas, G., Eliopoulos, G.M., Wennersten, C., Venkataraman, L., Moellering, R.C.Jr., Ferraro, M.J. Linezolid resistance in a clinical isolate of Staphylococcus aureus. *The Lancet* 358 (2001) 207-208
104. Waldrep, T.W., Skiest, D.J. Linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 22 (2002) 109-112

105. Watt, B., Brown, F.V. Is ciprofloxacin active against clinically important anaerobes? *J Antimicrob Chemother* 17 (1986) 605-613
106. Well, M., Naber, K.G., Kinzig-Schippers, M., Sörgel, F. Urinary bactericidal activity and pharmacokinetics of enoxacin versus norfloxacin and ciprofloxacin in healthy volunteers after a single oral dose. *Int J Antimicrob Agents* 10 (1998) 31-38
107. Wilson, A.P.R., Grüneberg, R.N. Ciprofloxacin. 10 years of clinical experience. *Maxim medical*, 1997, 1-275
108. Wilson, S.E., Solomkin, J.S., Le, V., Cammarata, S.K., Bruss, J.B. A severity score for complicated skin and soft tissue infections derived from phase III studies of linezolid. *Am J Surg* 185 (2003) 369-375
109. Wise, R., Andrews, J.M., Boswell, F.J., Ashby, J.P. The in-vitro activity of linezolid (U-100766) and tentative breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 42 (1998) 721-728
110. Wright, D.H., Brown, G.H., Peterson, M.L., Rotschafer, J.C. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *J Antmicrob Chemother* 46 (2000) 669-683
111. Wright, D.H., Herman, V.K., Konstantinides, F.N., Rotschafer, J.C. Determination of quinolone antibiotics in growth media by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B* 709 (1998) 97-104
112. Wynalda, M.A., Hauer, M.J., Wienkers, L.C. Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic linezolid in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 28 (2000) 1014-1017
113. Yagi, B.H., Zurenko, G.E. In vitro activity of linezolid and eperezolid, two novel oxazolidinone antimicrobial agents, against anaerobic bacteria. *Anaerobe* 3 (1997) 301-306
114. Zhanel, G.G., Palatnick, L., Nichel, K.A., Bellyou, T., Low, D.E., Hoban, D.J. Antimicrobial resistance in respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates. Results of the Canadian respiratory organism susceptibility study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 47 (2003) 1867-1874
115. Zurenko, G.E., Gibson, J.K., Shinabarger, D.L., Aristoff, P.A., Ford, C.W., Tarpley, W.G. Oxazolidinones. A new class of antibacterials. *Curr Opin Pharmacol* 1 (2001) 470-476
116. Zurenko, G.E., Yagi, B.H., Schaadt, R.D., Allison, J.W., Kilburn, J.O., Glickman, S.E., Hutchinson, D.K., Barbachyn, M.R., Brickner, S.J. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 40 (1996) 839-845

8. Anhang

- 8.1 Vitalparameter**
- 8.2 Laborwerte vor / nach Linezolid**
- 8.3 Laborwerte vor / nach Ciprofloxacin**
- 8.4 Urin-pH-Werte**
- 8.5 Urinvolumina**
- 8.6 Kumulative Ausscheidung im Urin (mg und %)**
- 8.7 Staphylococcus aureus ATCC 27278 (reziproke UBT und UBT-Schritte)**
- 8.8 Staphylococcus aureus 636 (reziproke UBT und UBT-Schritte)**
- 8.9 Staphylococcus aureus U6991 (reziproke UBT und UBT-Schritte)**
- 8.10 Staphylococcus saprophyticus HO94 (reziproke UBT und UBT-Schritte)**
- 8.11 E. faecalis 60 (reziproke UBT und UBT-Schritte)**
- 8.12 E. faecium 106 (reziproke UBT und UBT-Schritte)**
- 8.13 Staphylococcus aureus ATCC 27278 (MBUK)**
- 8.14 Staphylococcus aureus 636 (MBUK)**
- 8.15 Staphylococcus aureus U6991 (MBUK)**
- 8.16 Staphylococcus saprophyticus HO94 (MBUK)**
- 8.17 E. faecalis 60 (MBUK)**
- 8.18 E. faecium 106 (MBUK)**

8.1 Vitalparameter

8.1.1: Vitalparameter - Blutdruck

Proband	1	2	3	4	5	6	13	8	9	10	11	12
Tag 1 / Phase I	105 / 75	120 / 85	130 / 90	110 / 80	115 / 70	125 / 80	125 / 70	140 / 85	110 / 80	120 / 90	110 / 80	125 / 75
Tag 2 / Phase I	115 / 65	110 / 75	110 / 75	110 / 70	130 / 65	110 / 80	110 / 75	125 / 75	100 / 70	110 / 80	120 / 80	120 / 70
Tag 3 / Phase I	120 / 70	130 / 90	120 / 75	115 / 75	110 / 70	150 / 90	125 / 85	130 / 80	110 / 70	110 / 80	110 / 80	125 / 80
Tag 4 / Phase I	105 / 65	120 / 85	125 / 60	105 / 70	135 / 70	125 / 70	125 / 80	140 / 80	110 / 80	125 / 60	110 / 75	115 / 60
Tag 5 / Phase I	110 / 70	115 / 65	115 / 75	110 / 70	135 / 85	105 / 75	110 / 70	130 / 80	125 / 70	130 / 60	125 / 80	125 / 80
Tag 6 / Phase I	115 / 80	120 / 60	110 / 80	110 / 75	125 / 60	110 / 80	120 / 70	150 / 90	100 / 70	110 / 60	110 / 80	130 / 80
Tag 1 / Phase II	110 / 80	110 / 80	115 / 85	110 / 80	120 / 55	125 / 85	110 / 75	120 / 80	105 / 80	120 / 90	105 / 75	115 / 65
Tag 2 / Phase II	125 / 80	130 / 90	105 / 80	115 / 85	110 / 75	115 / 75	100 / 70	135 / 80	110 / 55	130 / 90	105 / 75	100 / 65
Tag 3 / Phase II	120 / 75	135 / 85	110 / 75	120 / 80	130 / 80	150 / 90	115 / 75	130 / 90	110 / 80	115 / 85	130 / 85	110 / 75
Tag 4 / Phase II	110 / 90	120 / 70	105 / 70	115 / 80	125 / 85	120 / 90	120 / 75	130 / 95	120 / 70	110 / 80	100 / 80	130 / 90
Tag 5 / Phase II	115 / 85	125 / 60	120 / 70	110 / 80	110 / 70	125 / 85	115 / 70	130 / 85	110 / 90	115 / 60	120 / 80	130 / 90
Tag 6 / Phase II	110 / 80	120 / 80	110 / 80	105 / 80	105 / 70	115 / 70	110 / 70	140 / 80	125 / 75	115 / 65	165 / 80	130 / 80

8.1.2: Vitalparameter – Puls

Proband	1	2	3	4	5	6	13	8	9	10	11	12
Tag 1 / Phase I	76	68	84	60	72	80	64	68	100	72	80	80
Tag 2 / Phase I	72	64	64	60	72	64	64	92	84	80	64	64
Tag 3 / Phase I	92	72	80	48	60	88	64	80	100	60	56	76
Tag 4 / Phase I	72	68	80	56	100	110	64	84	64	64	84	64
Tag 5 / Phase I	76	84	80	56	84	120	64	80	92	56	68	76
Tag 6 / Phase I	72	80	108	60	92	100	80	76	76	64	64	84
Tag 1 / Phase II	80	68	72	56	64	72	76	68	104	72	64	80
Tag 2 / Phase II	64	80	60	56	64	88	64	68	72	72	68	64
Tag 3 / Phase II	92	76	88	60	88	80	68	76	80	64	92	76
Tag 4 / Phase II	76	68	68	76	80	84	64	80	80	64	88	68
Tag 5 / Phase II	80	68	88	80	80	80	68	80	68	56	88	68
Tag 6 / Phase II	76	84	72	60	68	68	64	72	68	60	104	88

8.2 Laborwerte vor / nach Linezolid

8.2.1: Laborwerte, vor der Einnahme von Linezolid – Einzelwerte

Abnahme-Datum	14.03.00	14.03.00	14.03.00	28.03.00	29.03.00	14.03.00	10.04.00	14.03.00	29.03.00	28.03.00	13.03.00	29.03.00							
Proband	1	2	3	4	5	6	13	8	9	10	11	12	N	MW	SD	Median	Min	Max	
Laborwerte	Dimension												N	MW	SD	Median	Min	Max	
Erythrozyten	/pl	4,2	4,5	5,3	4,7	4,3	5,6	4,5	5,4	4,4	5,1	4,3	5,1	12	4,8	0,49	4,6	4,2	5,6
Hämoglobin	g/dl	12,8	14,1	14,7	13,1	12,9	16,8	13,5	15,5	13,8	15,7	13,6	16,3	12	14,4	1,37	14,0	12,8	16,8
Hämatokrit	%	36,6	40,1	44,1	37,5	36,6	48,5	38,4	44,2	38,7	43,6	38,3	46,2	12	41,1	4,06	39,4	36,6	48,5
MCV	fl	86,3	89,8	82,4	79,2	84,4	86,7	86,1	81,8	88,1	85,7	88,8	90,3	12	85,8	3,37	86,2	79,2	90,3
MCH	pg	30,1	31,5	27,5	27,7	29,7	30	30,2	28,7	31,5	30,8	31,4	31,9	12	30,1	1,48	30,2	27,5	31,9
MCHC	g/dl Ery	34,9	35,1	33,3	35	35,2	34,7	35,1	35,1	35,7	35,9	35,4	35,3	12	35,1	0,64	35,1	33,3	35,9
Leukozyten	/ml	6,6	6,7	6,1	4,8	6,3	6,7	9,2	7,2	5,6	6	6,8	9	12	6,8	1,27	6,7	4,8	9,2
Neutrophile	%	47,3	64,4	51,9	40,2	57	59,1	-	53,8	64,6	49,7	52,6	57,1	11	54,3	7,24	53,8	40,2	64,6
Lymphozyten	%	41	22,6	37,5	44,7	33,6	28,9	-	29,8	25,9	36,5	32,4	35,6	11	33,5	6,51	33,6	22,6	44,7
Monozyten	%	7,9	9,4	8,3	12,2	6,9	6	-	9,9	6,8	8,7	7,5	4,7	11	8,0	2,04	7,9	4,7	12,2
Eosinophile	%	2,7	2,9	1,1	1,5	1,4	4,5	-	5,3	1,9	3,7	5,6	1,6	11	2,9	1,63	2,7	1,1	5,6
Basophile	%	1,1	0,7	1,1	1,3	1,1	1,4	-	1,1	0,7	1,4	1,8	1	11	1,2	0,32	1,1	0,7	1,8
Thrombozyten	/ml	265	253	199	276	393	254	253	213	295	286	286	272	12	270	48,10	269	199	393
Kreatinin	mg/dl	0,48	0,38	0,77	0,72	0,43	0,59	0,56	0,66	0,49	0,63	0,53	0,78	12	0,59	0,13	0,58	0,38	0,78
Bilirubin	mg/dl	0,5	0,5	0,5	1,1	0,9	0,6	0,6	0,5	0,5	0,7	0,5	12	0,6	0,19	0,6	0,5	1,1	
GOT	U/l	9	10	11	17	9	9	11	10	10	22	12	12	12	12	3,88	11	9	22
GPT	U/l	9	8	13	14	13	10	20	11	13	59	11	17	12	17	13,79	13	8	59
AP	U/l	92	65	81	117	101	90	77	218	78	143	65	100	12	102	42,63	91	65	218
Gamma-GT	U/l	8	7	16	6	8	10	13	10	7	28	4	15	12	11	6,47	9	4	28
Protein	g/dl	7,3	7,3	7,6	7,1	7,4	7,2	7	7,5	7,1	8	7,3	7,1	12	7,3	0,28	7,3	7	8
Blutzucker	mg/dl	90	84	91	91	63	99	88	91	46	86	93	99	12	85	15,39	91	46	99

8.2.2: Laborwerte, nach der Einnahme von Linezolid – Einzelwerte

Abnahme-Datum	28.03.00	29.03.00	27.03.00	10.04.00	10.04.00	29.03.00	19.04.00	27.03.00	10.04.00	10.04.00	27.03.00	12.04.00							
Proband	1	2	3	4	5	6	13	8	9	10	11	12	N	MW	SD	Median	Min	Max	
Laborwerte	Dimension												N	MW	SD	Median	Min	Max	
Erythrozyten	/pl	4,1	4,4	5,2	5	4,6	5,4	4,5	4,9	4,6	4,9	4,5	5,1	12	4,8	0,38	4,8	4,1	5,4
Hämoglobin	g/dl	12,3	14,1	14,8	13,5	13,6	16,2	13,5	14,3	14,4	15	14,3	16,5	12	14,4	1,17	14,3	12,3	16,5
Hämatokrit	%	35,3	40,1	43,3	39,6	39,1	46,3	38,4	40	40,3	42	40,3	46,8	12	41,0	3,24	40,2	35,3	46,8
MCV	fl	96,3	90,7	82,8	79,8	85	86,4	86	81,8	88	85,1	90,1	91	12	86,9	4,59	86,2	79,8	96,3
MCH	pg	30	31,8	28,3	27,2	29,5	30,2	30,3	29,2	31,3	30,5	31,7	32	12	30,2	1,46	30,3	27,2	32
MCHC	g/dl Ery	34,8	35,1	34,1	34,1	34,7	34,9	35,3	35,7	35,6	35,8	35,1	35,2	12	35,0	0,55	35,1	34,1	35,8
Leukozyten	/ml	8,7	4,5	6,1	5,4	6,7	4,7	5,5	5,7	4,3	7,3	6,8	9,8	12	6,3	1,68	5,9	4,3	9,8
Neutrophile	%	56,2	56,2	61,7	42,2	68,7	60,7	65,3	57,2	59	56,1	50,7	55,9	12	57,5	6,77	56,7	42,2	68,7
Lymphozyten	%	34,8	34,9	28	45,2	24,4	27,4	23,6	27,6	29,3	32,1	29,2	35,2	12	31,0	5,94	29,3	23,6	45,2
Monozyten	%	5,5	5,6	8	8,9	4,4	8,1	8,1	9,4	9,8	7,6	10,9	6,1	12	7,7	1,96	8,1	4,4	10,9
Eosinophile	%	2,4	1,7	1,4	2,5	1,3	2,3	2,4	4,9	1,1	2,8	7,6	1,5	12	2,7	1,86	2,4	1,1	7,6
Basophile	%	1,2	1,5	0,8	1,2	1,1	1,5	0,7	0,9	0,9	1,3	1,7	1,2	12	1,2	0,31	1,2	0,7	1,7
Thrombozyten	/ml	276	290	210	360	327	222	211	177	264	283	314	259	12	266	53,85	270	177	360
Kreatinin	mg/dl	0,42	0,44	0,77	0,81	0,41	0,55	0,43	0,57	0,54	0,69	0,68	0,75	12	0,59	0,15	0,56	0,41	0,81
Bilirubin	mg/dl	0,3	0,6	0,9	0,7	0,9	1	0,5	0,7	0,6	0,7	0,4	12	0,7	0,21	0,7	0,3	1	
GOT	U/l	8	8	10	23	8	10	8	10	10	19	9	11	12	11	4,78	10	8	23
GPT	U/l	9	9	13	18	17	13	17	9	14	48	10	16	12	16	10,60	14	9	48
AP	U/l	89	64	78	129	107	93	83	191	90	126	68	102	12	102	34,62	92	64	191
Gamma-GT	U/l	7	6	14	7	11	10	13	9	8	22	5	15	12	11	4,81	10	5	22
Protein	g/dl	7,2	7,7	7,6	7,5	8	7,3	7,1	7,1	7,7	7,5	7,7	7,4	12	7,5	0,28	7,5	7,1	8
Blutzucker	mg/dl	87	83	102	87	105	90	75	107	48	104	85	99	12	89	16,54	89	48	107

8.2.3: Vergleich der Laborwerte vor und nach der Einnahme von Linezolid

Proband	1	2	3	4	5	6	13	8	9	10	11	12	N	MW	SD	t	j/n	
Laborwerte	Dimension												N	MW	SD	t	j/n	
Erythrozyten	/pl	0,1	0,1	0,1	-0,3	-0,3	0,2	0	0,5	-0,2	0,2	-0,2	0	12	0,0	0,24	0,24	n
Hämoglobin	g/dl	0,5	0	-0,1	-0,4	-0,7	0,6	0	1,2	-0,6	0,7	-0,7	-0,2	12	0,0	0,61	0,14	n
Hämatokrit	%	1,3	0	0,8	-2,1	-2,5	2,2	0	4,2	-1,6	1,6	-2,4	-0,6	12	0,1	2,06	0,13	n
MCV	fl	-10	-0,9	-0,4	-0,6	-0,6	0,3	0,1	0	0,1	0,6	-1,3	-0,7	12	-1,1	2,85	-1,36	n
MCH	pg	0,1	-0,3	-0,8	0,5	0,2	-0,2	-0,1	-0,5	0,2	0,3	-0,3	-0,1	12	-0,1	0,37	-0,79	n
MCHC	g/dl Ery	0,1	0	-0,8	0,9	0,5	-0,2	-0,2	-0,6	0,1	0,1	0,3	0,1	12	0,0	0,45	0,19	n
Leukozyten	/ml	-2,1	2,2	0	-0,6	-0,4	2	3,7	1,5	1,3	-1,3	0	-0,8	12	0,5	1,68	0,94	n
Neutrophile	%	-8,9	8,2	-9,8	-2	-11,7	-1,6	-	-3,4	5,6	-6,4	1,9	1,2	11	-2,4	6,40	-1,27	n
Lymphozyten	%	6,2	-12,3	9,5	-0,5	9,2	1,5	-	2,2	-3,4	4,4	3,2	0,4	11	1,9	6,13	1,00	n
Monozyten	%	2,4	3,8	0,3	3,3	2,5	-2,1	-	0,5	-3	1,1	-3,4	-1,4	11	0,4	2,54	0,48	n
Eosinophile	%	0,3	1,2	-0,3	-1	0,1	2,2	-	0,4	0,8	0,9	-2	0,1	11	0,2	1,11	0,73	n
Basophile	%	-0,1	-0,8	0,3	0,1	0	-0,1	-	0,2	-0,2	0,1	0,1	-0,2	11	-0,1	0,29	-0,61	n
Thrombozyten	/ml	-11	-37	-11	-84	66	32	42	36	31	3	-28	13	12	4,3	41,35	0,36	n
Kreatinin	mg/dl	0,06	-0,06	0	-0,09	0,02	0,04	0,13	0,09	-0,05	-0,06	-0,15	0,03	12	0,0	0,08	-0,14	n
Bilirubin	mg/dl	0,2	-0,1	-0,4	0,4	0	-0,4	0,1	-0,2	-0,1	0	0	0,1	12	0,0	0,23	-0,50	n
GOT	U/l	1	2	1	-6	1	-1	3	0	0	3	3	1	12	0,7	2,46	0,94	n
GPT	U/l	0	-1	0	-4	-4	-3	3	2	-1	11	1	1	12	0,4	4,01	0,36	n
AP	U/l	3	1	3	-12	-6	-3	-6	27	-12	17	-3	-2	12	0,6	11,34	0,18	n
Gamma-GT	U/l	1	1	2	-1	-3	0	0	1	-1	6	-1	0	12	0,4	2,19	0,66	n
Protein	g/dl	0,1	-0,4	0	-0,													

8.3 Laborwerte vor / nach Ciprofloxacin

8.3.1: Laborwerte, vor der Einnahme von Ciprofloxacin – Einzelwerte

Abnahme-Datum	28.03.00	29.03.00	27.03.00	14.03.00	14.03.00	29.03.00	13.03.00	27.03.00	13.03.00	13.03.00	27.03.00	14.03.00							
Proband	1	2	3	4	5	6	13	8	9	10	11	12	N	MW	SD	Median	Min	Max	
Erythrozyten	/pl	4,1	4,4	5,2	4,8	4,2	5,4	4,3	4,9	4,5	4,6	4,5	5,2	12	4,7	0,42	4,6	4,1	5,4
Hämoglobin	g/dl	12,3	14,1	14,8	13,1	12,4	16,2	12,8	14,3	14,5	14,3	15,9	12	14,1	1,25	14,3	12,3	16,2	
Hämatokrit	%	35,3	40,1	43,3	38,8	35,7	46,3	37,1	40	39,7	40,1	40,7	12	40,3	3,67	40,1	35,3	46,9	
MCV	fl	96,3	90,7	82,8	80	85,2	86,4	86,8	81,8	88,5	86,3	90,1	12	87,1	4,51	86,6	80	96,3	
MCH	pg	30	31,8	28,3	27	29,5	30,2	30	29,2	31,9	31,2	31,7	12	30,1	1,49	30,1	27	31,9	
MCHC	g/dl Ery	34,8	35,1	34,1	33,8	34,6	34,9	34,5	35,7	36	36,1	35,1	12	34,9	0,76	34,9	33,8	36,1	
Leukozyten	/nl	8,7	4,5	6,1	5,8	6	4,7	5,7	5,7	4,3	6,8	6,8	12	6,3	1,82	5,9	4,3	10,7	
Neutrophile	%	56,2	56,2	61,7	31,6	58,6	60,7	72,9	57,2	58,7	48,3	50,7	12	55,8	9,71	56,9	31,6	72,9	
Lymphozyten	%	34,8	34,9	28	54,7	32,8	27,4	18	27,6	29	38,4	29,2	12	32,6	8,81	31,0	18	54,7	
Monozyten	%	5,5	5,6	8	10,2	6,6	8,1	6,6	9,4	9,3	7,2	10,9	5	12	7,7	1,94	7,6	10,9	
Eosinophile	%	2,4	1,7	1,4	2	1,3	2,3	1,7	4,9	2	4,7	7,6	1,4	12	2,8	1,94	2,0	7,6	
Basophile	%	1,2	1,5	0,8	1,4	0,7	1,5	0,8	0,9	1	1,4	1,7	1,2	12	1,2	0,33	1,2	1,7	
Thrombozyten	/nl	276	290	210	336	282	222	200	177	241	265	314	12	256	47,69	265	177	336	
Kreatinin	mg/dl	0,42	0,44	0,77	0,71	0,43	0,55	0,38	0,57	0,61	0,73	0,68	12	0,59	0,15	0,59	0,38	0,8	
Bilirubin	mg/dl	0,3	0,6	0,9	1	0,5	1	0,5	0,7	0,5	0,6	0,7	12	0,7	0,22	0,6	0,3	1	
GOT	U/l	8	8	10	19	9	10	8	10	10	14	9	11	12	11	3,15	10	8	19
GPT	U/l	9	9	13	17	14	13	10	9	13	25	10	14	12	13	4,55	13	9	25
AP	U/l	89	64	78	126	85	93	69	191	81	117	68	96	12	96	35,20	87	64	191
Gamma-GT	U/l	7	6	14	6	8	10	8	9	7	18	5	18	12	10	4,54	8	5	18
Protein	g/dl	7,2	7,7	7,6	7,8	7,1	7,3	7	7,1	7,5	7,2	7,7	12	7,4	0,27	7,3	7	7,8	
Blutzucker	mg/dl	87	83	102	85	120	90	111	107	86	93	85	12	95	12,32	89	83	120	

8.3.2: Laborwerte, nach der Einnahme von Ciprofloxacin – Einzelwerte

Abnahme-Datum	12.04.00	11.04.00	10.04.00	28.03.00	29.03.00	10.04.00	10.04.00	13.04.00	29.03.00	28.03.00	10.04.00	29.03.00							
Proband	1	2	3	4	5	6	13	8	9	10	11	12	N	MW	SD	Median	Min	Max	
Erythrozyten	/pl	4,3	4,2	5,3	4,7	4,3	5,4	4,5	5,1	4,4	5,1	4,1	12	4,7	0,47	4,6	4,1	5,4	
Hämoglobin	g/dl	13	13,7	14,8	13,1	12,9	16,2	13,5	14,7	13,8	15,7	12,9	12	14,2	1,29	13,8	12,9	16,3	
Hämatokrit	%	37,3	38,8	43,3	37,5	36,6	46,9	38,4	41,8	38,7	43,6	36,6	12	40,5	3,73	38,8	36,6	46,9	
MCV	fl	86,5	91,1	81,7	79,2	84,4	87,3	86,1	82,4	88,1	85,7	88,5	12	85,9	3,53	86,3	79,2	91,1	
MCH	pg	30,1	32,3	27,8	27,7	29,7	30,2	30,2	29	31,5	30,8	31,1	12	30,2	1,47	30,2	27,7	32,3	
MCHC	g/dl Ery	34,8	35,5	34,1	35	35,2	34,6	35,1	35,1	35,7	35,9	35,1	12	35,1	0,48	35,1	34,1	35,9	
Leukozyten	/nl	6	5,6	6	4,8	6,3	5,1	9,2	5,5	5,6	6	7,7	12	6,4	1,45	6,0	4,8	9,2	
Neutrophile	%	53,7	67,3	63,3	40,2	57	61,2	-	48,8	64,6	49,7	61,9	11	56,8	8,11	57,1	40,2	67,3	
Lymphozyten	%	36,9	25	26,9	44,7	33,6	26,7	-	31,5	25,9	36,5	25,5	11	31,7	6,35	31,5	25	44,7	
Monozyten	%	5,1	5,6	7,8	12,2	6,9	7,5	-	12,8	6,8	8,7	8,2	11	7,8	2,63	7,5	4,7	12,8	
Eosinophile	%	3,2	1,2	1	1,5	1,4	2,9	-	5,8	1,9	3,7	3,1	11	2,5	1,44	1,9	1	5,8	
Basophile	%	1,1	0,9	1	1,3	1,1	1,7	-	1,1	0,7	1,4	1,2	11	1,1	0,27	1,1	0,7	1,7	
Thrombozyten	/nl	260	241	206	276	393	219	253	185	295	286	285	12	264	53,11	266	185	393	
Kreatinin	mg/dl	0,41	0,49	0,78	0,72	0,43	0,67	0,56	0,64	0,49	0,63	0,69	12	0,61	0,13	0,64	0,41	0,78	
Bilirubin	mg/dl	0,5	0,8	0,6	1,1	0,9	0,7	0,6	0,9	0,5	0,7	0,4	12	0,7	0,21	0,7	0,4	1,1	
GOT	U/l	7,5	8	11	17	9	8	11	14	10	22	8	12	12	11	4,36	11	7,5	22
GPT	U/l	7	8	17	14	13	10	20	13	13	59	9	17	12	17	13,89	13	7	59
AP	U/l	7	55	80	117	101	88	77	165	78	143	66	100	12	90	41,00	84	7	165
Gamma-GT	U/l	96	6	15	6	8	9	13	9	7	28	4	15	12	18	25,40	9	4	96
Protein	g/dl	6	6,5	7,6	7,1	7,4	7	7	6,9	7,1	8	6,9	12	7,1	0,50	7,1	6	8	
Blutzucker	mg/dl	91	74	93	91	63	99	88	75	46	86	99	12	84	16,34	90	46	99	

8.3.3: Vergleich der Laborwerte vor und nach der Einnahme von Ciprofloxacin

Proband	1	2	3	4	5	6	13	8	9	10	11	12	N	MW	SD	t	j/n
Erythrozyten	/pl	-0,2	0,2	-0,1	0,1	-0,1	0	-0,2	-0,2	0,1	-0,5	0,4	12	0,0	0,23	-0,49	n
Hämoglobin	g/dl	-0,7	0,4	0	0	-0,5	0	-0,7	-0,4	0,5	-1,2	1,4	12	-0,1	0,68	-0,68	n
Hämatokrit	%	-2	1,3	0	1,3	-0,9	-0,6	-1,3	-1,8	1	-3,5	4,1	12	-0,1	2,00	-0,25	n
MCV	fl	9,8	-0,4	1,1	0,8	0,8	-0,9	0,7	-0,6	0,4	0,6	1,6	12	1,2	2,81	1,47	n
MCH	pg	-0,1	-0,5	0,5	-0,7	-0,2	0	-0,2	0,2	0,4	0,4	0,6	12	-0,1	0,52	-0,39	n
MCHC	g/dl Ery	0	-0,4	0	-1,2	-0,6	0,3	-0,6	0,6	0,3	0,2	0	12	-0,2	0,60	-1,30	n
Leukozyten	/nl	2,7	-1,1	0,1	1	-0,3	-0,4	-3,5	0,2	-1,3	0,8	-0,9	12	-0,1	1,60	-0,18	n
Neutrophile	%	2,5	-11,1	-1,6	-8,6	1,6	-0,5	-	8,4	-5,9	-1,4	-11,2	11	-2,6	6,07	-1,41	n
Lymphozyten	%	-2,1	9,9	1,1	10	-0,8	0,7	-	-3,9	3,1	1,9	3,7	11	2,2	4,42	1,62	n
Monozyten	%	0,4	0	0,2	-2	-0,3	0,6	-	-3,4	2,5	-1,5	2,7	11	0,0	1,79	-0,08	n
Eosinophile	%	-0,8	0,5	0,4	0,5	-0,1	-0,6	-	-0,9	0,1	1	4,5	11	0,4	1,48	0,89	n
Basophile	%	0,1	0,6	-0,2	0,1	-0,4	-0,2	-	-0,2	0,3	0	0,5	11	0,1	0,31	0,77	n
Thrombozyten	/nl	16	49	4	60	-111	3	-53	-8	-54	-21	29	12	-7,8	47,67	-0,57	n
Kreatinin	mg/dl	0,01	-0,05	-0,01	-0,01	0	-0,12	-0,18	-0,07	0,12	0,1	-0,01	12	0,0	0,08	-0,69	n
Bilirubin	mg/dl	-0,2	-0,2	0,3	-0,1	-0,4	0,3	-0,1	-0,2	0	-0,1	0,3	12	0,0	0,23	-0,38	n
GOT	U/l	0,5	0	-1	2	0	2	-3	-4	0	-8	1	12	-1,0	2,85	-1,17	n
GPT	U/l	2	1	-4	3	1	3	-10	-4	0	-34	1	12	-3,7	10,27	-1,24	n
AP	U/l	82	9	-2	9	-16	5	-8	26	3	-26	2	12	6,7	27,11	0,85	n
Gamma-GT	U/l	-89	0	-1	0	0	1	-5	0	0	-10	1	12	-8,3	25,63	-1,13	n
Protein	g/dl	1,2	1,2	0	0,7	-0,3	0,3	0	0,2	0,4	-0,8	0,8	12	0,3	0,59	1,91	j
Blutzucker	mg/dl	-4	9	9	-6	57	-9	23	32	40	7	-14	12	10,9	22,73	1,66	n

8.4 Urin-pH-Werte

8.4.1: Urin-pH (Linezolid-Phase) – Einzelwerte

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
Leerurin	5,95	*	6,20	5,55	5,84	6,53	5,48	5,66	5,43	5,47	*	5,21
0-6h	5,74	6,32	6,12	5,77	7,03	6,38	5,46	5,93	5,90	6,15	*	5,23
6-12h	8,31	7,72	7,18	6,21	7,99	7,70	7,06	6,81	8,68	8,66	*	8,02
12-24h	7,11	6,25	6,84	6,68	5,99	6,63	6,32	5,89	5,48	6,79	*	5,80
24-36h	6,04	6,27	6,77	6,23	7,43	6,65	7,97	6,64	7,04	7,38	*	5,56
36-48h	6,24	6,55	6,34	5,73	5,87	6,05	6,53	6,29	5,65	6,19	*	6,13
48-72h	5,90	6,43	5,64	5,96	6,26	6,60	6,87	6,95	6,55	6,23	*	5,61
72-96h	5,95	6,75	6,04	5,98	5,80	5,91	6,13	5,95	6,60	6,42	*	6,32
96-120h	5,15	5,91	5,93	6,19	7,08	6,13	6,44	6,11	8,49	6,88	*	5,51

*= pH nicht messbar

8.4.2: Urin-pH (Ciprofloxacin-Phase) – Einzelwerte

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
Leerurin	5,56	6,44	5,95	5,58	6,12	6,54	5,38	5,69	5,39	5,45	*	5,39
0-6h	5,50	6,10	6,27	5,44	7,79	6,53	5,78	6,54	6,05	6,90	*	5,69
6-12h	6,81	7,31	7,33	7,10	7,49	7,99	6,77	7,20	8,92	7,09	*	6,19
12-24h	7,66	6,38	5,97	6,65	6,39	7,20	5,91	5,93	6,25	5,96	*	5,93
24-36h	6,42	6,33	8,29	5,65	6,95	7,27	7,21	6,54	8,34	7,17	*	5,60
36-48h	8,01	6,34	6,54	5,77	6,59	6,60	6,99	5,90	6,01	6,84	*	5,91
48-72h	5,50	6,75	6,03	6,32	5,36	6,62	6,08	6,02	6,92	7,04	*	5,94
72-96h	5,52	6,00	6,83	6,00	6,96	6,59	6,58	6,14	7,80	5,89	*	5,97
96-120h	5,93	5,72	5,70	6,04	6,77	6,52	8,00	6,50	7,97	7,28	*	6,27

*= pH nicht messbar

8.5 Urinvolumina

8.5.1: Urinvolumina (ml) - Linezolid-Phase

Intervall	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
0-6h	1049,8	922,9	182,2	182,7	1043,2	705,2	792	358	212	1135	315,8	201,9
6-12h	1030,4	993,5	743,9	559,4	775,1	948,7	1353,1	647,4	945,1	1223,2	515	1353,1
12-24h	804,6	890,2	438,9	476,1	842,6	710,2	943,1	431,4	413,3	845,2	953,7	943,1
24-36h	1647,1	957,7	496,7	623,5	852	1515,1	1515,2	3160,1	1785,3	745,7	432,1	1515,2
36-48h	1629,7	872,7	407,7	333,9	523,9	398,6	1025,9	798,8	581,2	721,1	703,2	1025,9
48-72h	2105	1414,9	1045,6	784,1	1449,9	907,7	2449,9	1757,5	1997,3	857,7	1099	2449,9
72-96h	2131,8	1633,5	955,4	783,8	1225,9	873,3	3131,7	1984,8	1715,9	1086,8	1689,1	3131,7
96-120h	1967,9	860	746,9	1383,4	1152,3	648	2240,6	1806,1	1638,2	1283,4	1164,2	2240,6

8.5.2: Urinvolumina (ml)- Ciprofloxacin-Phase

Intervall	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
0-6h	406	665,7	231	251,7	1045,5	170	517,7	691,5	300,4	1628,2	274,7	256,7
6-12h	587,3	810	503,9	478,9	975,7	498	679,4	1484,8	607,4	1156,2	375,7	682,1
12-24h	1534,2	905,1	410,2	571,6	753,2	485,2	990,2	454	434,7	579	516,1	694,5
24-36h	1080,5	1112	731,2	1030,7	1191,6	565,9	1634,5	2212,6	1709,4	677,1	738,5	1633,3
36-48h	1163,3	661,5	561,2	550,8	937	474,4	602,9	756,5	983,1	1093,3	851	577,9
48-72h	1757,9	1714,2	864,3	1203,4	1085,3	1634,2	1911,1	1768,9	1948,6	1663,5	924,5	2042,1
72-96h	2149,9	896,8	1319,3	930,7	1499,3	1306,6	2697,4	2532	2314,9	1398,3	570,2	1735,3
96-120h	2021,7	1052,8	1040,5	911,4	1360,9	1027,5	2238,3	2535	1997,1	1238,4	543,7	1530,2

8.5.3: Differenz der Werte (ml)

Intervall	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
0-6h	643,80	257,20	-48,80	-69,00	-2,30	535,20	274,30	-333,50	-88,40	-493,20	41,10	-54,80
6-12h	443,10	183,50	240,00	80,50	-200,60	450,70	673,70	-837,40	337,70	67,00	139,30	671,00
12-24h	-729,60	-14,90	28,70	-95,50	89,40	225,00	-47,10	-22,60	-21,40	266,20	437,60	248,60
24-36h	566,60	-154,30	-234,50	-407,20	-339,60	949,20	-119,30	947,50	75,90	68,60	-306,40	-118,10
36-48h	466,40	211,20	-153,50	-216,90	-413,10	-75,80	423,00	42,30	-401,90	-372,20	-147,80	448,00
48-72h	347,10	-299,30	181,30	-419,30	364,60	-726,50	538,80	-11,40	48,70	-805,80	174,50	407,80
72-96h	-18,10	736,70	-363,90	-146,90	-273,40	-433,30	434,30	-547,20	-599,00	-311,50	1118,90	1396,40
96-120h	-53,80	-192,80	-293,60	472,00	-208,60	-379,50	2,30	-728,90	-358,90	45,00	620,50	710,40

8.6 Kumulative Ausscheidung im Urin (mg und %)

8.6.1: Kumulative Ausscheidung von Linezolid im Urin (mg) – Einzelwerte

Intervall	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
Pre	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
0-6h	109	111,1	90,6	86,5	159,8	137	116,7	73,6	62,7	121,2	60,1	94,7
6-12h	193,8	178,5	140	177,8	242,2	210,8	218,1	131,9	139,9	203	117	189
12-24h	252	214,5	165	243,9	273,5	255,2	260,5	172,7	171,2	253,8	159,3	240,8
24-36h	272,2	221,7	168,4	275,8	279	277,7	268,8	189,4	182,8	270,7	168,8	252,1
36-48h	277,9	223,5	168,9	279	279,9	279,8	270,6	191,7	184,5	274,9	172,1	254,1
48-72h	279,1	224,1	169,1	282,4	280,7	280,7	271,4	192,9	185,1	276,6	174	255
72-96h	279,4	224,2	169,2	283,2	280,9	280,9	271,7	193,1	185,3	277,1	174,3	255,2
96-120h	279,6	224,2	169,2	283,5	281	280,9	271,8	193,1	185,3	277,2	174,4	255,3
AUC	31556	25794	19591	31549	32623	32059	31165	21777	21014	31480	19610	29038

* : Berechnung nicht möglich

8.6.2: Kumulative Ausscheidung von Ciprofloxacin im Urin (mg) – Einzelwerte

Intervall	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
Pre	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
0-6h	149,1	169,5	169,3	116,9	251,2	116,6	181,1	159,9	192,3	37,4	130,0	155,0
6-12h	173,1	199,1	206,4	148,1	269,7	144,3	206,6	194,4	224,4	74,6	158,4	191,6
12-24h	182,0	208,1	221,2	165,5	277,6	155,5	214,2	205,9	239,2	94,3	169,1	210,1
24-36h	184,1	210,5	224,8	169,1	279,8	156,7	216,5	209,3	240,7	96,8	170,3	214,7
36-48h	184,8	211,7	225,8	170,4	280,4	158,0	217,4	210,6	241,5	98,5	171,0	215,8
48-72h	*	214,5	226,3	171,2	*	*	*	211,6	*	*	*	*
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	213,0	*	*	*	*
AUC	8544	14923	15747	11759	13179	7208	10103	19826	11157	4147	7855	9767

* : Berechnung nicht möglich

8.6.3: Kumulative Ausscheidung von Linezolid im Urin (%) – Einzelwerte

Intervall	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-6h	18,2	18,5	15,1	14,4	26,6	22,8	19,5	12,3	10,5	20,2	10	15,6
6-12h	32,3	29,7	23,3	29,6	40,4	35,1	36,4	22	23,3	33,8	19,5	31,5
12-24h	42	35,8	27,5	40,6	45,6	42,5	43,4	28,8	28,5	42,3	26,6	40,1
24-36h	45,4	37	28,1	46	46,5	46,3	44,8	31,6	30,5	45,1	28,1	42
36-48h	46,3	37,3	28,2	46,5	46,7	46,6	45,1	32	30,8	45,8	28,7	42,3
48-72h	46,5	37,3	28,2	47,1	46,8	46,8	45,2	32,1	30,8	46,1	29	42,5
72-96h	46,6	37,4	28,2	47,2	46,8	46,8	45,3	32,2	30,9	46,2	29,1	42,5
96-120h	46,6	37,4	28,2	47,2	46,8	46,8	45,3	32,2	30,9	46,2	29,1	42,5
AUC	5260	4301	3266	5257	5437	5342	5194	3631	3503	5246	3271	4835

* : Berechnung nicht möglich

8.6.4: Kumulative Ausscheidung von Ciprofloxacin im Urin (%) – Einzelwerte

Intervall	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0-6h	29,8	33,9	33,9	23,4	50,2	23,3	36,2	32	38,5	7,5	26	31
6-12h	34,6	39,8	41,3	29,6	53,9	28,9	41,3	38,9	44,9	14,9	31,7	38,3
12-24h	36,4	41,6	44,2	33,1	55,5	31,1	42,8	41,2	47,8	18,9	33,8	42
24-36h	36,58	42,1	45	33,8	56	31,3	43,3	41,9	48,1	19,4	34,1	42,9
36-48h	37	42,3	45,2	34,1	56,1	31,6	43,5	42,1	48,3	19,7	34,2	43,2
48-72h	*	42,9	45,3	34,2	*	*	*	42,3	*	*	*	*
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	42,60	*	*	*	*
AUC	1706,16	2983,8	3151,2	2350,8	2635,8	1441,2	2020,2	3965,4	2230,8	830,4	1571,4	1953

* : Berechnung nicht möglich

8.7 Staphylococcus aureus ATCC 27278 (reziproke UBT und UBT-Schritte)

8.7.1: Reziproke UBT für S. aureus ATCC 27278 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	128	256	128	256	128	128	64	32	128	16	512	1024	12	128	16	1024
6-12h	16	128	16	128	64	64	32	32	32	16	256	512	12	48	16	512
12-24h	8	64	16	64	16	16	8	16	4	8	64	256	12	16	4	256
24-36h	8	16	2	32	1	4	2	1	2	4	32	16	12	4	1	32
36-48h	2	4	0	4	0	2	1	1	1	0	8	4	12	1,5	0	8
48-72h	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	4	0	12	0	0	4
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	12	0	0	2
96-120h	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	2
AUBT	1080	3360	1080	3552	1356	1440	708	600	1044	336	5952	12576	12	1218	336	12576

8.7.2: Reziproke UBT für S. aureus ATCC 27278 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	1024	256	128	512	32	512	256	512	1024	8	512	1024	12	512	8	1024
6-12h	128	64	64	64	64	128	64	64	128	16	128	128	12	64	16	128
12-24h	16	32	16	32	2	32	8	32	128	16	32	64	12	32	2	128
24-36h	8	4	4	4	2	2	4	8	2	2	4	8	12	4	2	8
36-48h	1	2	1	2	1	2	2	0	1	1	1	4	12	1	0	4
48-72h	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	2
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
AUBT	7212	2424	1404	3912	636	4272	2088	3936	8484	372	4284	7824	12	3924	372	8484

8.7.3: UBT-Schritte für S. aureus ATCC 27278 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	9	10	9	10	9	9	8	7	9	6	11	12	12	9	6	12
6-12h	6	9	6	9	8	8	7	7	7	6	10	11	12	7,5	6	11
12-24h	5	8	6	8	6	6	5	6	4	5	8	10	12	6	4	10
24-36h	5	6	3	7	2	4	3	2	3	4	7	6	12	4	2	7
36-48h	3	4	1	4	1	3	2	2	2	1	5	4	12	2,5	1	5
48-72h	1	1	1	3	1	2	1	1	1	1	4	1	12	1	1	4
72-96h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	12	1	1	3
96-120h	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	3
AUBT	198	330	162	342	162	234	162	156	156	144	390	378	12	180	144	390

8.7.4: UBT-Schritte für S. aureus ATCC 27278 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	12	10	9	11	7	11	10	11	12	5	11	12	12	11	5	12
6-12h	9	8	8	8	8	9	8	8	9	6	9	9	12	8	6	9
12-24h	6	7	6	7	3	7	5	7	9	6	7	8	12	7	3	9
24-36h	5	4	4	4	3	3	4	5	3	3	4	5	12	4	3	5
36-48h	2	3	2	3	2	3	2	1	2	2	2	4	12	2	1	4
48-72h	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	3
72-96h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
96-120h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
AUBT	234	276	198	234	138	228	192	222	246	150	228	282	12	228	138	282

8.8 Staphylococcus aureus 636 (reziproke UBT und UBT-Schritte)

8.8.1: Reziproke UBT für S. aureus 636 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	MW	SD	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0,00	0,00	0	0	0
0-6h	128	256	256	256	256	64	128	64	512	64	512	1024	12	293,33	277,58	256	64	1024
6-12h	64	128	64	128	128	32	32	16	128	16	128	512	12	114,67	133,84	96	16	512
12-24h	64	64	64	128	64	16	8	8	64	16	64	256	12	68,00	68,52	64	8	256
24-36h	8	8	4	32	4	4	2	0	8	8	8	16	12	8,50	8,45	8	0	32
36-48h	2	2	1	4	2	1	1	0	1	2	1	4	12	1,75	1,22	1,5	0	4
48-72h	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	12	0,25	0,45	0	0	1
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0,00	0,00	0	0	0
96-120h	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0,08	0,29	0	0	1
AUBT	2040	3240	2748	4296	3144	828	1092	576	4716	792	4716	12552	12	3395,00	3262,87	2946	576	12552

8.8.2: Reziproke UBT für S. aureus 636 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	2	4	1	2	0	1	1	0	8	1	16	16	12	1,5	0	16
6-12h	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	2	1	12	0	0	2
12-24h	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	12	0	0	2
24-36h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
36-48h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
AUBT	12	24	6	18	6	6	6	0	84	6	108	102	12	9	0	108

8.8.3: UBT-Schritte für S. aureus 636 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	8	10	9	10	10	10	9	8	11	8	12	12	12	10	8	12
6-12h	7	9	7	9	8	8	7	6	9	6	12	11	12	8	6	12
12-24h	7	8	7	8	7	7	5	5	8	6	9	10	12	7	5	10
24-36h	1	5	4	6	4	5	3	1	5	5	8	6	12	5	1	8
36-48h	1	3	2	4	3	4	2	1	2	3	6	4	12	3	1	6
48-72h	1	1	1	3	2	1	1	1	1	1	4	2	12	1	1	4
72-96h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
96-120h	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	2
AUBT	150	282	204	330	252	252	168	120	252	204	444	354	12	252	120	444

8.8.4: UBT-Schritte für S. aureus 636 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	4	3	2	2	1	2	2	1	5	2	6	6	12	2	1	6
6-12h	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	3	2	12	1,5	1	3
12-24h	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	12	1	1	3
24-36h	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	2
36-48h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
48-72h	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	2
72-96h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
96-120h	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	2
AUBT	42	24	6	12	30	12	6	0	60	6	42	36	12	18	0	60

8.9 Staphylococcus aureus U6991 (reziproke UBT und UBT-Schritte)

8.9.1: Reziproke UBT für *S. aureus* U6991 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	64	256	128	256	256	256	256	32	128	128	512	1024	12	256	32	1024
6-12h	32	128	32	128	64	64	64	16	32	64	128	512	12	64	16	512
12-24h	32	64	32	64	32	32	16	8	16	64	128	256	12	32	8	256
24-36h	0	8	4	16	4	8	4	1	0	16	32	32	12	6	0	32
36-48h	0	2	1	4	2	4	1	1	0	4	16	8	12	2	0	16
48-72h	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	4	1	12	0	0	4
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	1
AUBT	960	3216	1404	3360	2400	2448	2172	408	1152	2160	6048	12792	12	2286	408	12792

8.9.2: Reziproke UBT für *S. aureus* U6991 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	4	2	1	1	0	1	2	0	8	1	8	32	12	1,5	0	32
6-12h	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	4	0	12	0	0	4
12-24h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	12	0	0	2
24-36h	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	1
36-48h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
48-72h	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	1
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	1
AUBT	48	24	6	12	30	12	12	0	54	6	96	192	12	18	0	192

8.9.3: UBT-Schritte für *S. aureus* U6991 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	9	10	10	10	10	8	10	7	9	9	11	12	12	10	7	12
6-12h	6	9	8	9	9	7	8	6	7	8	9	11	12	8	6	11
12-24h	5	8	8	9	8	6	6	5	6	8	9	10	12	8	5	10
24-36h	5	5	4	7	4	4	4	2	1	6	7	7	12	4,5	1	7
36-48h	3	3	2	4	3	2	2	2	1	4	6	5	12	3	1	6
48-72h	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	4	2	12	1	1	4
72-96h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
96-120h	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	2
AUBT	198	306	228	330	246	186	204	138	144	270	408	378	12	237	138	408

8.9.4: UBT-Schritte für *S. aureus* U6991 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	3	4	2	3	1	2	3	1	5	2	5	7	12	3	1	7
6-12h	1	1	1	2	2	1	1	1	2	1	4	1	12	1	1	4
12-24h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	12	1	1	3
24-36h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
36-48h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
48-72h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
72-96h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
96-120h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
AUBT	12	18	6	18	6	6	12	0	30	6	66	36	12	12	0	66

8.10 Staphylococcus saprophyticus HO94 (reziproke UBT und UBT-Schritte)

8.10.1: Reziproke UBT für *S. saprophyticus* HO94 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	32	64	128	512	32	128	64	32	128	128	512	512	12	128	32	512
6-12h	32	64	32	128	64	128	32	32	32	64	128	128	12	64	32	128
12-24h	16	32	32	128	16	64	16	32	16	32	32	64	12	32	16	128
24-36h	4	4	4	64	2	16	2	1	2	16	16	4	12	4	1	64
36-48h	1	2	1	16	0	2	0	0	2	4	4	2	12	2	0	16
48-72h	0	0	0	4	0	0	0	0	0	1	1	0	12	0	0	4
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	0	0	1
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
AUBT	636	1224	1404	6432	792	2520	792	780	1200	1800	4488	4704	12	1314	636	6432

8.10.2: Reziproke UBT für *S. saprophyticus* HO94 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	1024	128	256	512	16	256	256	512	1024	16	512	512	12	384	16	1024
6-12h	256	64	128	64	32	128	64	32	128	32	64	64	12	64	32	256
12-24h	32	16	32	32	8	32	8	16	128	32	16	32	12	32	8	128
24-36h	8	4	8	4	2	4	2	4	2	4	2	4	12	4	2	8
36-48h	2	2	1	2	1	2	2	4	2	2	1	2	12	2	1	4
48-72h	0	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	12	0	0	2
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	12	0	0	1
AUBT	8184	1464	2796	3936	420	2760	2088	3552	8496	768	3684	3912	12	3174	420	8496

8.10.3: UBT-Schritte für *S. saprophyticus* HO94 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	7	8	9	11	7	9	8	7	9	9	11	11	12	9	7	11
6-12h	7	8	7	9	8	9	7	7	7	8	9	9	12	8	7	9
12-24h	6	7	7	9	6	8	6	7	6	7	7	8	12	7	6	9
24-36h	4	4	4	8	3	6	3	2	3	6	6	4	12	4	2	8
36-48h	2	3	2	6	1	3	1	1	3	4	4	3	12	3	1	6
48-72h	1	1	1	4	1	1	1	1	1	2	2	1	12	1	1	4
72-96h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	12	1	1	2
96-120h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
AUBT	180	216	204	420	162	264	162	156	192	282	300	276	12	210	156	420

8.10.4: UBT-Schritte für *S. saprophyticus* HO94 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	12	9	10	11	6	10	10	11	12	6	11	11	12	10,5	6	12
6-12h	10	8	9	8	7	9	8	7	9	7	8	8	12	8	7	10
12-24h	7	6	7	7	5	7	5	6	9	7	6	7	12	7	5	9
24-36h	5	4	5	4	3	4	3	4	3	4	3	4	12	4	3	5
36-48h	3	3	2	3	2	3	3	4	3	3	2	3	12	3	2	4
48-72h	1	3	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	12	1	1	3
72-96h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
96-120h	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	12	1	1	2
AUBT	264	258	234	258	150	234	216	228	258	222	198	234	12	234	150	264

8.11 E. faecalis 60 (reziproke UBT und UBT-Schritte)

8.11.1: Reziproke UBT für E. faecalis 60 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	32	64	256	256	2	64	128	128	4	2	256	256	12	96	2	256
6-12h	2	64	32	128	2	32	32	4	2	1	128	64	12	32	1	128
12-24h	1	16	32	64	0	32	32	2	1	0	32	32	12	24	0	64
24-36h	1	2	4	32	0	8	2	1	0	0	16	4	12	2	0	32
36-48h	1	1	1	8	0	2	1	0	0	0	4	2	12	1	0	8
48-72h	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	2	0	12	0	0	4
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
AUBT	240	996	2172	3648	24	1080	1380	828	48	18	2976	2376	12	1038	18	3648

8.11.2: Reziproke UBT für E. faecalis 60 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	128	32	32	64	0	128	64	64	1024	4	128	128	12	64	0	1024
6-12h	16	8	16	16	16	16	8	8	32	4	16	16	12	16	4	32
12-24h	2	4	4	8	4	8	2	8	32	4	0	4	12	4	0	32
24-36h	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	12	0	0	1
36-48h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
AUBT	888	288	348	588	144	960	456	528	6720	108	864	912	12	558	108	6720

8.11.3: UBT-Schritte für E. faecalis 60 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	7	8	10	10	3	3	9	9	4	3	10	10	12	8,5	3	10
6-12h	3	8	7	9	3	3	7	4	3	2	9	8	12	5,5	2	9
12-24h	2	6	7	8	1	2	7	3	2	1	7	7	12	4,5	1	8
24-36h	2	3	4	7	1	1	3	2	1	1	6	4	12	2,5	1	7
36-48h	2	2	2	5	1	1	2	1	1	1	4	3	12	2	1	5
48-72h	1	1	1	4	1	1	1	1	1	1	3	1	12	1	1	4
72-96h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
96-120h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
AUBT	84	180	210	378	24	36	192	102	42	18	318	228	12	141	18	378

8.11.4: UBT-Schritte für E. faecalis 60 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	9	7	7	8	1	9	8	8	12	4	9	9	12	8	1	12
6-12h	6	5	6	6	6	6	5	5	7	4	6	6	12	6	4	7
12-24h	3	4	4	5	4	5	3	5	7	4	1	4	12	4	1	7
24-36h	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	12	1	1	2
36-48h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
48-72h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
72-96h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
96-120h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
AUBT	102	96	114	132	66	126	90	114	174	84	78	114	12	108	66	174

8.12 E. faecium 106 (reziproke UBT und UBT-Schritte)

8.12.1: Reziproke UBT für E. faecium 106 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	4	128	128	256	64	128	64	16	8	2	128	512	12	96	2	512
6-12h	4	32	32	64	32	32	32	16	2	1	64	64	12	32	1	64
12-24h	2	8	32	64	16	16	16	4	16	0	16	32	12	16	0	64
24-36h	0	4	4	32	2	0	2	2	0	0	4	4	12	2	0	32
36-48h	1	1	0	8	0	0	1	1	0	0	2	2	12	1	0	8
48-72h	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	12	0	0	2
72-96h	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	1
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
AUBT	84	1116	1392	3240	792	1152	804	276	252	18	1440	3912	12	960	18	3912

8.12.2: Reziproke UBT für E. faecium 106 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
0-6h	64	32	64	64	2	128	64	64	256	4	128	128	12	64	2	256
6-12h	16	8	16	16	16	16	8	8	32	4	16	16	12	16	4	32
12-24h	4	4	4	8	2	8	2	8	16	4	4	8	12	4	2	16
24-36h	0	1	2	1	0	1	1	0	0	2	0	0	12	0,5	0	2
36-48h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	12	0	0	1
48-72h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
72-96h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
96-120h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0
AUBT	528	300	552	588	132	972	468	528	1920	132	912	960	12	540	132	1920

8.12.3: UBT-Schritte für E. faecium 106 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	4	9	9	10	8	9	8	6	5	3	9	11	12	8,5	3	11
6-12h	4	7	7	8	7	7	7	6	3	2	8	8	12	7	2	8
12-24h	3	5	7	8	6	6	6	4	6	1	6	7	12	6	1	8
24-36h	1	4	4	7	3	1	3	3	1	1	4	4	12	3	1	7
36-48h	2	2	1	5	1	1	2	2	1	1	3	3	12	2	1	5
48-72h	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	2	1	12	1	1	3
72-96h	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	2
96-120h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
AUBT	72	180	192	372	162	144	174	132	96	18	234	234	12	168	18	372

8.12.4: UBT-Schritte für E. faecium 106 - Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Median	Min	Max
Pre	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
0-6h	8	7	8	8	3	9	8	8	10	4	9	9	12	8	3	10
6-12h	6	5	6	6	6	6	5	5	7	4	6	6	12	6	4	7
12-24h	4	4	4	5	3	5	3	5	6	4	4	5	12	4	3	6
24-36h	1	2	3	2	1	2	2	1	1	3	1	1	12	1,5	1	3
36-48h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	12	1	1	2
48-72h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
72-96h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
96-120h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12	1	1	1
AUBT	108	108	132	132	66	138	102	114	150	108	114	126	12	114	66	150

8.13 Staphylococcus aureus ATCC 27278 (MBUK)

8.13.1 MBUK ($\mu\text{g/ml}$) für *S. aureus* ATCC 27278 – Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	*	1,0	5,7	0,9	7,5	1,3	1,4	0,5	*	2,9	0,9	*	9	2,5	2,5	1,3	0,5	7,5
6-12h	0,3	0,6	1,2	1,0	0,3	0,4	0,6	0,4	0,4	2,0	0,6	0,4	12	0,7	0,5	0,5	0,3	2,0
12-24h	0,4	0,3	2,3	1,0	5,2	0,7	1,0	0,8	0,3	2,1	0,6	0,4	12	1,3	1,4	0,8	0,3	5,2
24-36h	0,2	0,5	1,2	0,9	0,9	1,1	0,4	0,2	0,5	1,8	0,4	0,4	12	0,7	0,5	0,5	0,2	1,8
36-48h	0,6	0,9	1,6	1,2	0,7	1,5	0,7	*	0,8	1,5	0,9	0,5	11	1,0	0,4	0,9	0,5	1,6
48-72h	*	0,8	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1	0,8	*	0,8	0,8	0,8
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													36	0,9	0,9	0,6	0,2	5,2

8.13.2 MBUK ($\mu\text{g/ml}$) für *S. aureus* ATCC 27278 – Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	0,8	0,5	3,9	1,8	1,2	1,5	2,3	6,4	2,3	6,7	0,4	*	11	2,5	2,2	1,8	0,4	6,7
6-12h	5,1	0,5	4,2	1,3	1,7	1,2	2,3	2,8	2,6	4,2	0,4	0,2	12	2,2	1,6	2,0	0,2	5,1
12-24h	9,0	0,6	3,6	2,2	2,3	3,9	5,6	5,9	18,9	7,5	0,7	0,3	12	5,0	5,2	3,7	0,3	18,9
24-36h	1,5	0,5	3,4	1,6	6,5	3,7	2,8	5,3	3,2	5,7	0,7	0,5	12	2,9	2,1	3,0	0,5	6,5
36-48h	1,7	0,5	*	2,4	*	2,6	1,7	2,9	3,0	*	0,6	0,8	9	1,8	1,0	1,7	0,5	3,0
48-72h	*	*	*	2,2	*	1,0	*	*	*	*	0,4	*	3	1,2	0,9	1,0	0,4	2,2
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0,1	1	0,1	*	0,1	0,1	0,1
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													36	3,4	3,5	2,7	0,2	18,9

8.14 Staphylococcus aureus 636 (MBUK)

8.14.1 MBUK ($\mu\text{g/ml}$) für *S. aureus* 636 – Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	183,6	63,7	732,7	223,3	*	685,7	349,8	*	80,0	23,0	29,6	37,7	10	240,9	267,9	131,8	23,0	732,7
6-12h	*	*	*	65,2	19,0	*	*	*	26,4	*	37,8	53,7	5	40,4	19,0	37,8	19,0	65,2
12-24h	*	*	*	*	*	*	*	*	17,0	*	*	*	1	17,0	*	17,0	17,0	17,0
24-36h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
36-48h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
48-72h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													*	*	*	*	*	*

8.14.2 MBUK ($\mu\text{g/ml}$) für *S. aureus* 636 – Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	0,8	0,5	1,9	1,8	0,6	3,0	1,2	3,2	0,6	1,7	0,4	*	11	1,4	1,0	1,2	0,4	3,2
6-12h	1,3	0,5	1,0	1,3	0,8	2,4	2,3	5,6	0,6	4,2	0,9	0,2	12	1,8	1,6	1,2	0,2	5,6
12-24h	1,1	0,6	0,9	1,1	0,6	3,9	5,6	11,8	1,2	3,8	0,7	0,3	12	2,6	3,4	1,1	0,3	11,8
24-36h	1,5	0,9	1,7	1,6	1,6	3,7	2,8	*	0,8	2,8	2,7	0,5	11	1,9	1,0	1,6	0,5	3,7
36-48h	1,7	1,0	1,2	2,4	0,9	5,2	1,7	*	3,0	2,9	4,8	0,8	11	2,3	1,5	1,7	0,8	5,2
48-72h	*	0,4	*	4,3	*	*	*	*	*	*	*	0,5	3	1,7	2,2	0,5	0,4	4,3
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													24	2,2	2,6	1,1	0,2	11,8

8.15 Staphylococcus aureus U6991 (MBUK)

8.15.1 MBUK ($\mu\text{g/ml}$) für *S. aureus* U6991 – Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	91,8	127,3	732,7	446,5	*	685,7	174,9	*	80,0	23,0	59,2	18,9	10	244,0	274,3	109,6	18,9	732,7
6-12h	*	*	*	65,2	19,0	55,7	*	*	52,8	*	18,9	*	5	42,3	21,8	52,8	18,9	65,2
12-24h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	10,3	*	1	10,3	*	10,3	10,3	10,3
24-36h	*	2,2	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1	2,2	*	2,2	2,2	2,2
36-48h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
48-72h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													*	*	*	*	*	*

8.15.2 MBUK ($\mu\text{g/ml}$) für *S. aureus* U6991 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	1,6	0,5	3,9	1,8	0,6	0,8	0,6	6,4	2,3	0,8	0,4	*	11	1,8	1,9	0,8	0,4	6,4
6-12h	2,6	0,5	2,1	1,3	1,7	1,2	1,2	5,6	2,6	1,0	0,9	0,2	12	1,7	1,4	1,2	0,2	5,6
12-24h	2,3	0,6	1,8	2,2	1,2	2,0	2,8	11,8	4,7	0,9	0,3	0,3	12	2,6	3,2	1,9	0,3	11,8
24-36h	*	0,9	1,7	3,2	1,6	1,9	1,4	5,3	*	1,4	0,7	0,3	10	1,8	1,4	1,5	0,3	5,3
36-48h	*	1,0	1,2	2,4	0,9	1,3	1,7	2,9	*	1,5	0,3	0,4	10	1,4	0,8	1,3	0,3	2,9
48-72h	*	*	*	2,2	0,5	*	*	*	*	*	0,4	*	3	1,0	1,0	0,5	0,4	2,2
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													24	2,2	2,4	1,5	0,2	11,8

8.16 Staphylococcus saprophyticus HO94 (MBUK)

8.16.1 MBUK ($\mu\text{g/ml}$) für *S. saprophyticus* HO94 – Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	*	2,0	2,9	0,9	15,0	2,7	1,4	0,5	*	1,4	0,9	1,2	10	2,9	4,3	1,4	0,5	15,0
6-12h	0,2	0,6	0,6	1,0	0,6	0,4	0,6	0,7	0,4	1,0	1,2	0,8	12	0,7	0,3	0,6	0,2	1,2
12-24h	0,2	0,6	1,1	1,0	1,3	0,7	1,0	1,6	0,3	1,1	1,3	0,8	12	0,9	0,4	1,0	0,2	1,6
24-36h	0,2	0,5	0,6	0,9	0,9	0,5	0,7	0,4	0,5	0,9	0,9	0,7	12	0,6	0,2	0,7	0,2	0,9
36-48h	0,3	0,9	1,6	1,2	0,7	1,5	0,7	0,4	0,4	0,8	0,9	0,9	12	0,9	0,4	0,8	0,3	1,6
48-72h	*	0,8	*	0,6	*	*	*	*	*	*	*	*	2	0,7	0,1	0,7	0,6	0,8
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													48	0,8	0,4	0,7	0,2	1,6

8.16.2 MBUK ($\mu\text{g/ml}$) für *S. saprophyticus* HO94 – Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	3,2	1,9	1,9	1,8	76,6	3,0	1,2	1,6	74,0	53,4	0,7	0,9	12	2,4	1,8	2,1	0,4	6,4
6-12h	41,1	1,1	2,1	1,3	53,2	2,4	2,3	22,5	40,8	66,9	0,9	0,8	12	1,6	0,8	1,5	0,6	2,8
12-24h	72,3	2,5	1,8	2,2	*	2,0	1,4	47,3	75,7	*	1,4	1,1	12	2,2	1,3	1,8	1,0	4,7
24-36h	12,3	3,7	1,7	1,6	*	1,9	2,8	5,3	*	*	1,4	2,0	12	2,3	1,3	2,0	0,8	5,3
36-48h	3,5	2,1	1,2	1,2	*	2,6	1,7	*	*	*	1,2	1,6	9	1,6	0,9	1,5	0,6	3,5
48-72h	*	*	*	1,1	*	*	*	*	*	*	0,9	*	3	1,6	0,5	1,7	1,1	2,0
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0,1	1	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													48	2,2	1,3	1,9	0,4	6,4

8.17 E. faecalis 60 (MBUK)

8.17.1 MBUK ($\mu\text{g/ml}$) für E. faecalis 60 – Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	2,9	8,0	22,9	7,0	*	5,4	5,5	3,6	0,6	5,7	3,7	4,7	11	6,4	5,8	5,4	0,6	22,9
6-12h	2,6	4,6	4,6	4,1	1,2	3,5	4,7	2,9	1,6	8,1	4,7	3,4	12	3,8	1,8	3,8	1,2	8,1
12-24h	2,9	2,5	9,0	3,8	2,6	2,9	3,8	3,2	1,1	8,5	*	6,7	11	4,3	2,6	3,2	1,1	9,0
24-36h	*	*	4,9	3,5	*	*	*	*	*	3,6	*	*	3	4,0	0,8	3,6	3,5	4,9
36-48h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
48-72h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													12	3,8	1,8	3,8	1,2	8,1

8.17.2 MBUK($\mu\text{g/ml}$) für E. faecalis 60 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	3,2	1,9	1,9	1,8	76,6	3,0	1,2	1,6	74,0	53,4	0,7	1,8	12	18,4	30,4	1,9	0,7	76,6
6-12h	41,1	1,1	2,1	1,3	53,2	2,4	2,3	22,5	40,8	66,9	0,9	1,7	12	19,7	24,4	2,4	0,9	66,9
12-24h	72,3	2,5	1,8	2,2	*	2,0	1,4	47,3	75,7	*	1,4	2,3	10	20,9	31,4	2,2	1,4	75,7
24-36h	12,3	3,7	1,7	1,6	*	1,9	2,8	5,3	*	*	1,4	2,0	9	3,6	3,5	2,0	1,4	12,3
36-48h	3,5	2,1	1,2	1,2	*	2,6	1,7	*	*	*	1,2	1,6	8	1,9	0,8	1,6	1,2	3,5
48-72h	*	*	*	1,1	*	*	*	*	*	*	0,9	*	2	1,0	0,2	1,0	0,9	1,1
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													24	19,1	26,9	2,2	0,7	76,6

8.18 E. faecium 106 (MBUK)

8.18.1 MBUK ($\mu\text{g/ml}$) für E. faecium 106 – Ciprofloxacin

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	5,7	8,0	11,4	7,0	120,2	5,4	5,5	3,6	2,5	5,7	3,7	4,7	12	15,3	33,1	5,6	2,5	120,2
6-12h	2,6	4,6	4,6	4,1	1,2	3,5	4,7	2,9	1,6	8,1	4,7	3,4	12	3,8	1,8	3,8	1,2	8,1
12-24h	1,4	2,5	9,0	3,8	5,2	2,9	3,8	3,2	2,1	8,5	5,2	3,3	12	4,2	2,4	3,6	1,4	9,0
24-36h	*	2,2	2,5	3,5	*	2,1	1,4	*	*	1,8	*	*	6	2,3	0,7	2,2	1,4	3,5
36-48h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1,5	*	*	1	1,5	*	1,5	1,5	1,5
48-72h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
72-96h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													36	7,8	19,4	4,3	1,2	120,2

8.18.2 MBUK ($\mu\text{g/ml}$) für E. faecium 106 - Linezolid

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#13	#8	#9	#10	#11	#12	N	Mean	SD	Median	Min	Max
0-6h	26,0	0,9	3,9	1,8	2,4	1,5	2,3	12,8	37,0	53,4	1,5	0,9	12	12,0	17,5	2,3	0,9	53,4
6-12h	20,6	2,1	2,1	2,6	3,3	2,4	2,3	5,6	40,8	66,9	1,7	1,7	12	12,7	20,7	2,5	1,7	66,9
12-24h	36,2	5,1	1,8	2,2	2,3	3,9	2,8	23,7	4,7	*	2,8	2,3	11	8,0	11,3	2,8	1,8	36,2
24-36h	*	1,9	1,7	1,6	3,3	*	2,8	2,6	*	*	5,5	2,0	8	2,7	1,3	2,3	1,6	5,5
36-48h	3,5	2,1	*	1,2	*	*	1,7	2,9	*	*	2,4	1,6	7	2,2	0,8	2,1	1,2	3,5
48-72h	*	*	*	2,2	*	*	*	*	*	*	1,7	*	2	1,9	0,3	1,9	1,7	2,2
72-96h	*	*	*	1,0	*	*	*	*	*	*	*	*	1	*	*	*	*	*
96-120h	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	*	*	*	*	*
													24	12,4	18,7	2,4	0,9	66,9

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Naber für die hervorragende Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit. Dies gilt insbesondere angesichts der schwierigen Situation, dass mein Studienort Leipzig etwa 400 km von Straubing entfernt liegt. Professor Naber war für mich trotz dieser weiten Distanz immer erreichbar. Für seine kompetente und rasche Hilfestellung bin ich ihm sehr verbunden.

Weiterhin gilt mein Dank auch den Sekretärinnen der urologischen Klinik und den Mitarbeiterinnen des mikrobiologischen Labors in Straubing, namentlich Frau Daniela Kirchbauer, die mich bei der Probandenstudie und der Laborarbeit sehr unterstützt hat.

Des weiteren bedanke ich mich beim Team von Herrn Prof. Sörgel in Heroldsberg. Bei meinem Besuch dort war es mir möglich, wichtige Einblicke in die Analytik der Konzentrationsbestimmungen von Linezolid und Ciprofloxacin und die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter zu erlangen, um die mir zur Verfügung gestellten Ergebnisse ausreichend interpretieren zu können.

Zuletzt sei auch meiner Familie herzlich gedankt, die mir immer eine moralische Stütze und vor allem in der Endphase der Arbeit eine verlässliche und geduldige Hilfe war.