

Die Elimination von Linezolid bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren.

Aus der Universitätsklinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin

Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Unertl

**Die Elimination von Linezolid bei
kontinuierlichen Nierenersatzverfahren**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Markus Stephan

aus

Bad Waldsee (Landkreis Ravensburg)

2008

Dekan: Prof. Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtstatter: Privatdozent Dr. T. Schroeder

2. Berichtstatter: Professor Dr. W. Steuer

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Antibiotische Therapie, Intensivmedizin und Nierenversagen	1
1.2. Akutes Nierenversagen	2
1.3. Nierenersatzverfahren	6
1.4. Antibiotikatherapie bei Niereninsuffizienz	12
1.5. Linezolid	15
1.5.1. Anwendungsspektrum	15
1.5.2. Pharmakodynamik von Linezolid	16
1.5.3. Pharmakokinetik von Linezolid	18
1.6. Fragestellung	20
2. Material und Methoden	22
2.1. Studiendesign	22
2.2. Versuchsmaterial	23
2.3. Versuchsaufbau und Ablauf	25
2.4. Probenauswertung mit der HPLC	28
2.4.1. HPLC – Allgemeines	28
2.4.2. Standardlösungen und Probenaufbereitung	29
2.4.3. Kalibrierung	31
2.4.4. Chromatographie	33
2.5. Kalkulationen	34
2.6. Statistische Analyse	36
3. Ergebnisse	37
3.1. Linezolid – Konzentrationen	37
3.1.1. Linezolid – Peakvalues	38
3.1.2. Konzentrationsdifferenzen	39

	Seite	
3.2.	Linezolidclearance und Siebkoeffizienten	41
3.3.	Verfahrensvergleiche	43
3.3.1.	Dialyse versus Filtration	43
3.3.2.	Vergleich Blut versus 0,9% NaCl – Lösung	45
3.3.3.	Linezolidkonzentrationen im Filtrat	46
3.3.4.	Vergleich der Membranmaterialien	49
3.3.5.	Vergleich der Oberflächengröße	50
3.4.	Druckverhältnisse im System	51
4.	Diskussion	53
4.1.	Diskussion	53
4.2.	Schlussfolgerung	61
5.	Zusammenfassung	63
6.	Literatur	65
7.	Anhang	75
8.	Abkürzungen	83
9.	Danksagung / Lebenslauf	86

1. Einleitung

1.1. Antibiotische Therapie, Intensivmedizin und Nierenversagen

Das akute Nierenversagen bei Patienten auf einer Intensivstation ist oft Teil eines Multiorganversagens.

Laut den 2006 veröffentlichten Daten der Septnet-Gruppe (Kompetenznetzwerk Sepsis, Deutsche Sepsis Gesellschaft e.V.) sind 50% der Multiorganversagen auf einer Intensivstation in Deutschland durch eine Sepsis bedingt. Neben einer chirurgischen Sepsisherdsanierung ist die Antibiotika (Antiinfektiva-) Therapie die einzig kausal wirksame Therapieoption [7]. Nahezu 60% der Patienten in chirurgischen Intensivstationen erhalten eine antibiotische Therapie [40]. Für Patienten mit beginnender Sepsis zeigte sich sogar ein Überlebensvorteil wenn rechtzeitig mit einer adäquaten antibiotischen Therapie begonnen wurde [76]. Die angegebenen Dosierungen für diese Medikamente beziehen sich auf Patienten mit einer normalen Nierenfunktion. Im akuten Nierenversagen mit der gleichzeitig notwendigen Nierenersatztherapie verändert sich die Dosierung und wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Bei den verwendeten Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Makrolide, Glycopeptide usw.) wird die Elimination durch das Nierenversagen in unterschiedlichem Ausmaß reduziert. Das Nierenersatzverfahren eliminiert gleichzeitig ebenfalls einen Teil der meisten verwendeten Substanzen. Um eine wirksame antiinfektiöse Therapie zu erreichen, sind einerseits ausreichende Serumspiegel notwendig, gleichzeitig ist eine (nephro-) toxische Wirkung auf den Patienten zu vermeiden. Für viele Substanzen im Bereich der Anwendung auf einer Intensivstation gibt es bisher wenige oder keine Daten zur Elimination und Dosierung. Während einer Nierenersatztherapie beruhen die Angaben zur Dosierung bei vielen

Substanzen, wie bei der im deutschsprachigen Raum oft verwendeten „Freiburger Liste“, auf Berechnungen [52].

In den letzten 10 Jahren haben die Infektionen mit Problemkeimen sowohl bei ambulant als auch bei stationär behandelten dialysepflichtigen Patienten zugenommen [100]. Gerade die Behandlung dieser Patientengruppe bei Infektionen mit Stämmen von Methicillin resistenten Staphylokokkus aureus (MRSA) oder Vancomycin resistenten Enterokokken (VRE) stellt somit besondere Herausforderungen an die derzeitig verfügbaren Antibiotika [62].

Mit Linezolid steht nun der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse zur Verfügung, der insbesondere bei der Behandlung mit Infektionen durch MRSA und VRE vielversprechende Ergebnisse zeigt. Die Wirksamkeit des Linezolid gegen MRSA und VRE konnte sowohl in-vitro als auch in-vivo Studien bereits mehrfach gezeigt werden [27,70]. Es ist erstmals eine perorale antibiotische Behandlung möglich. Gerade im Bereich der Intensivmedizin sind Infektionen mit multiresistenten, grampositiven Keimen häufig. In einer großen amerikanischen Studie lag die Rate für eine Infektion mit MRSA (nasaler Abstriche) bei Aufnahme auf die Intensivstation bei 6 - 8% [97] und ein weiterer Anteil von bis zu 2% entwickelt noch eine Infektion mit MRSA während des Intensivaufenthaltes [33]. Somit muss in diesem Bereich mit einer regelmäßigen Anwendung von Linezolid auch bei Patienten im akuten Nierenversagen gerechnet werden.

1.2. Akutes Nierenversagen

Epidemiologische Daten

Die Angaben zur Inzidenz des akuten Nierenversagens variieren je nach Studie und Setting sehr stark. Bei Aufnahme ins Krankenhaus beträgt sie bis zu 1% und steigt bei stationären Patienten während der Dauer der Behandlung auf 2% bis 5% und erreicht Werte zwischen 4 und 15% bei Patienten, die einem

kardiochirurgischem Eingriff unterzogen wurden [91]. Bei Schwersterkrankten Patienten, die in einer Intensivereinheit behandelt wurden, entsteht in bis zu 30% der Fälle ein akutes Nierenversagen, dass sowohl mit einer sehr schlechten Prognose als auch mit hohen Behandlungskosten verbunden ist [52,82].

Die Angaben zur Letalität reichen von 30% bis 50% [46,80] und steigen bei Komorbidität aus septischem Schock und akutem Nierenversagen auf mehr als 70% [81,83].

Die Anzahl derer, die aufgrund eines akuten Nierenversagens letztendlich dialysepflichtig werden und einem Nierenersatzverfahren zugeführt werden müssen, liegt je nach Dauer und Schwere der Grunderkrankung zwischen 8% und 30% [23,61,82].

Akutes Nierenversagen – (Definition)

Das akute Nierenversagen kann beschrieben werden als ein potentiell reversibler Verlust der renalen Funktion innerhalb kurzer Zeit. Im Vordergrund steht die Verminderung der Harnsekretion mit Oligurie (weniger als 500 ml Urin / Tag) bis zur Anurie (mit weniger als 200 ml Urin / Tag) und der Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum. Nach unterschiedlicher Auffassung kommen für die Beschreibung des akuten Nierenversagens in Bezug auf die Veränderung des Serumkreatinins sowohl ein Anstieg des Serumkreatinins auf über 44 $\mu\text{mol} / \text{l}$ oder ein Anstieg um mehr als 50% des Ausgangswertes in Betracht. Für den klinischen Verlauf sinnvoll ist die Beschreibung eines akuten Nierenversagens bei Abfallen der Kreatinin-Clearance unter 50% des Ausgangswertes [91]. Eine weitere, weniger gebräuchliche Definition ist der Verlust der Nierenfunktion und der damit notwendige Einsatz eines Nierenersatzverfahrens [61].

Ursachen des akuten Nierenversagens

Die Entstehung des akuten Nierenversagens läßt sich in prä-, post- und renale Ursachen einteilen. Die vielfältigen Einflüsse, die zu renalen

Pathophysiologie des akuten Nierenversagens

Etwa 25% des Herzzeitvolumens (HZV) fließen durch die Nieren. Bezogen auf das Organgewicht haben die Nieren damit die höchste Perfusion im Körper. Innerhalb der Niere, bedingt durch den hohen Energieverbrauch für die Natriumrückresorption, sind vor allem die Tubulusepithelien im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife am stärksten durch Hypoxämien gefährdet. Sinkt die Durchblutung, werden die Tubuli ischämisch geschädigt. So können schon toxische Einflüsse in geringen Konzentrationen den Stoffwechsel der Epithelien schädigen, insbesondere dann, wenn weitere, die Markdurchblutung herabsetzende Faktoren, hinzukommen.

Eine wichtige Rolle spielt der tubuloglomeruläre Feedback Mechanismus, der die glomeruläre Filtration steuert. Bei unzureichender Natriumrückresorption durch geschädigte Tubuluszellen führt dieser Mechanismus zur Konstriktion des Vas afferens und damit folglich zur Verringerung der glomerulären Filtration. Die Endstrecke der schädigenden Einflüsse auf das Nierenparenchym führt zum Untergang der Autoregulation der Niere, zur Schädigung der glomerulären Membranen und Tubulusepithelien bis hin zur Zellnekrose.

Daraus resultiert letztlich die Aufhebung der Funktionseinheiten der Niere mit konsekutivem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen und deren Kumulation im Blutplasma. Je nach Dauer und Ausprägung der Ischämiezeit und dem damit verbundenem Parenchymuntergang kommt es zu einem partiellen oder vollständigem Sistieren der ex- und inkretorischen Funktionen der Niere.

Therapie des akuten Nierenversagens

Eine kausaler Therapieansatz existiert für das akute Nierenversagen nicht. Die symptomatische Behandlung besteht daher in der Kreislaufstabilisierung, Sicherstellung einer ausreichenden Organperfusion und in Abhängigkeit von klinischem Verlauf und Schwere der Nierenerkrankung der medikamentösen Therapie mit diuretischen Substanzen, wie zum Beispiel Schleifendiuretika und Mannit. In der Intensivtherapie stand als weitere Option die Applikation von

Dopamin zur Verfügung. Die Dosis lag im sogenannten „low-dose“ Bereich bei 2 – 4 µg / kg KG / min. Allerdings wurde die Therapie mit Dopamin bei ischämisch bedingtem Nierenversagen im letzten Jahrzehnt abgelehnt, da ein eindeutiger Benefit dieser Therapie nicht nachgewiesen wurde [56,91]. Vor diesem Hintergrund hat der Einsatz von Dopamin heutzutage an Bedeutung verloren. Eine bewiesene medikamentöse Therapie gibt es bis heute nicht und so kommt letztendlich bei Versagen der medikamentösen Therapie und zunehmender urämischer Symptomatik bei weiterem Anstieg harnpflichtiger Substanzen im Serum ein Nierenersatzverfahren zur Anwendung.

1.3. Nierenersatzverfahren

Geschichte

Bereits 1913 wird an der Baltimore Medical School ein Dialysesystem entwickelt und an Tierversuchen erprobt und schon 1926 versucht Georg Haas einen Patienten in Gießen mit akutem Nierenversagen zu dialysieren. 1945 überlebt erstmals eine Patientin in den Niederlanden ein akutes Nierenversagen mit einem von Willem Kolff entwickelten Nierenersatzverfahren. Zu Beginn der 60er Jahre des vorigen Jahrhunderts kommt es zu den ersten aber noch exklusiven Langzeitdialysebehandlungen, doch bereits Mitte der 60er Jahre sinken die extremen Behandlungskosten durch die industrielle Herstellung der Dialysatoren und die Dialyse wird damit für mehr und mehr Patienten zugänglich. In der Intensivmedizin ist erstmals 1977 von Kramer in Göttingen eine kontinuierliches Nierenersatzverfahren zur Therapie einer diuretikaresistenten Flüssigkeitsüberladung bei einem Patienten beschrieben worden [10].

Allgemeines zu Nierenersatzverfahren

Als absolute Indikation für den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens gelten eine Hypervolämie oder Hyperkaliämie bei Oligo-/Anurie und beginnender Urämie (Perikarditis, Pleuraergüsse, Somnolenz und gastrointestinale Symptome). Als (relative) Indikationen kommen eine metabolische Azidose und der Anstieg des Serumkreatinins über 6 – 10mg / dl und des Serumharnstoffs auf Werte über 180 – 300mg / dl in Betracht.

Für Patienten mit akutem oder chronischem Nierenversagen stehen heute zur Elimination harnpflichtiger Substanzen verschiedene Nierenersatztherapien zur Verfügung. Durch die Optimierung der Therapieverfahren konnte in einer Untersuchung eine Verbesserung der 5-Jahres Überlebensrate von Langzeitdialysepatienten gezeigt werden [100].

Nomenklatur und Vorstellung der Verfahren

Eine Unterscheidung der Methoden findet nach Art des Stoffaustausches mit Diffusion bei Hämodialyse (HD) und Konvektion bei Hämofiltration (HF) sowie der Kombination bei Hämodiafiltration (HDF), nach der zeitlichen Ausdehnung in kontinuierlich oder intermittierend und der Art des Blutflusses, arteriovenös bzw. venovenös und pumpengesteuert statt.

Die Entwicklung moderner pumpenbetriebener Geräte hat die früheren arteriovenösen Verfahren in den westlichen Industrienationen nahezu vollständig abgelöst [10].

Bei allen Verfahren wird Blut durch eine semipermeable Membran gepumpt und gereinigt. Zellen des Blutes und Plasmaproteine werden auf der Blutseite zurückgehalten, nicht proteingebundene Moleküle bis zu einer Größe von 50 – 60 kDalton können durch die Membranen in das Dialysat übertreten. Die Dialysatlösung kann bei Filtration auch als Substitutionslösung eingesetzt werden. Sie besteht aus einer industriell gefertigten physiologischen Lösung aus Elektrolyten und Glucose (zur Vermeidung von Glucoseverlusten seitens des Patienten). Der Entzug des Wassers beruht bei beiden Verfahren auf einer

Konvektion. Wasser wird durch einen generierten transmembranösen Druck, mit höherem Druck auf der Blutseite über die Kapillaren als Dialysat bzw. Filtrat abgepresst. Sowohl der Blutfluss als auch der Flüssigkeitsentzug wird nach Bedarf bei den heutigen Geräten mittels Pumpen gesteuert.

Hämodialyse

Bei der Dialyse fließt das Dialysat im Gegenstromprinzip an den blutführenden Kapillaren vorbei. Zum einen wird dabei dem Blut Wasser entzogen und andererseits findet entlang eines Konzentrationsgradienten ein Stoffaustausch durch Diffusion (die Diffusion erfolgt dabei in beiden Richtungen) statt. Da das Dialysat (25 - 50 ml / min) langsamer als das Blut (100 – 150 ml / min) fließt, hat es Zeit sich mit kleinen, gut diffundierenden Stoffen (Molekulgewicht 500 – 5000 Dalton), nahezu komplett aufzusättigen. Größere Moleküle diffundieren in geringeren Mengen und erreichen deshalb eine niedrigere Clearance als kleinere Moleküle. Eine geringe Clearance ist desgleichen mit Substanzen, die vorwiegend an Plasmaproteine gebunden sind zu erreichen, da nur der freie Anteil der Substanz diffundieren und die Dialysemembran damit passieren kann [68].

Hämofiltration

Bei der Hämofiltration wird Flüssigkeit direkt aus dem Blut über die Kapillaren abgeschieden. Der Stoffaustausch findet mittels Konvektion statt, das heißt Moleküle werden durch den Wasserstrom über die Kapillaren in das Filtrat mitgerissen. Im Filtrat finden sich demnach alle Moleküle bis zur Abscheidungsgrenze (abhängig von der Porengröße) der eingesetzten Membran in nahezu gleicher Konzentration wie im Plasmawasser wieder. Bei der Hämofiltration ist die Clearance mittel bis hochmolekularer Substanzen (5000 – 50.000 Dalton) höher als bei Dialyse. Die zunächst enormen Flüssigkeitsverluste, die höher sind als die erwünschten, werden durch die Zufuhr von Substitutionslösung ins Blut wieder ersetzt.

Der Ersatz des Flüssigkeitsverlust erfolgt entweder durch Prädilution oder Postdilution:

- Prädilution: Das Dialysat wird dem Blut vor Einstrom in den Filter, in der „arteriellen“ Seite zugesetzt. Bedingt durch den hohen Flüssigkeitsumsatz, ist die Clearance von mittleren bis großen Molekülen aller konvektiver Verfahren am besten [6].
- Postdilution: Das Dialysat wird dem Blut, nach durchströmen des Filters, in der „venösen“ Seite zugesetzt. Die Hämokonzentration die dabei im Filter stattfindet, kann dabei zu Verschlüssen im extrakorporalen Kreislauf führen. Durch einen höheren Blutfluß kann dieser Effekt vermieden werden. Als Regel gilt, dass durch die Filtration nicht mehr als 20% des Blutflusses entfernt werden sollten.

Während bei der Hämodialyse große Moleküle wie zum Beispiel Heparin, Myoglobin, Insulin oder Vancomycin in nur geringen Mengen aus dem Plasma entfernt werden, ist mit der Hämofiltration eine höhere Elimination dieser Substanzen zu erreichen [32].

Einsatzgebiete der Verfahren

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kommen meist intermittierende Verfahren zur Langzeitbehandlung zur Anwendung. Eine typische Langzeitbehandlung bei diesen Patienten wird üblicherweise, 3 x wöchentlich à 4 – 5 Stunden mittels Hämodialyse durchgeführt. Der Zugang erfolgt in der Regel über einen operativen angelegten arteriovenösen (AV-) Shunt am Arm des Patienten oder durch einen großlumigen venösen Zugang. Die pumpengesteuerten Blutflussraten betragen etwa 200 - 300 ml / min, die Dialysatflussraten liegen üblicherweise bei 500 ml / min. Der Flüssigkeitsentzug ist aufgrund eines dialysefreien Tages mit 4 – 5 Litern nicht unerheblich und deshalb Kreislaufprobleme mit Hypotensionen nicht selten [78]. In einer Untersuchung von Bleyer et al. ist nach dem langen dialysefreien Intervall über

das Wochenende von 2 Tagen eine Zunahme der Mortalität um bis zu 20% nachgewiesen worden [13].

In der Intensivmedizin haben sich die kontinuierlichen Verfahren bei Patienten mit akut auftretendem Nierenversagen aufgrund der Möglichkeit des schonenderen Einsatzes gerade bei schwerkranken Patienten mit instabilem oder gar katecholaminpflichtigem Kreislauf durchgesetzt [32]. In einer neueren großen französischen Multicenter Studie zeigte sich für die Überlebensrate bei schwerkranken Patienten mit akutem Nierenversagen und Multi-Organ-Dysfunktion kein Unterschied zwischen kontinuierlichen Nierenersatzverfahren und intermittierender Hämodialyse [96]. Bei kontinuierlichen Verfahren werden in der Regel Blutflussraten von mehr als 100 ml / min eingesetzt. Die Flussraten des Filtrats liegen bei etwa 25 bis 50 ml / min. Der Netto-Flüssigkeitsentzug wird in Abhängigkeit von Flüssigkeitsbedarf und Zufuhr, Kreislaufzustand und Schwere der Erkrankung gesteuert und kann kurzfristig an die gegebene Klinik des Patienten angepasst werden. In einer Untersuchung konnte zwar ein Vorteil der Hämofiltration gegenüber der Hämodiafiltration im Hinblick auf die Kreislaufstabilität gezeigt werden, in der Elimination dialysierbarer Substanzen zeigte sich in der Studie von Altieri et al dagegen kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Verfahren [2]. Bedingt durch den geringeren Flüssigkeitsumsatz und die niedrigeren Blutflussraten haben die kontinuierlichen Verfahren eine geringere Clearance-Leistung zur Folge. Durch die täglich im Durchschnitt 20 Stunden dauernde Behandlung erfahren die kontinuierlichen Verfahren im Nettoeffekt insgesamt eine dennoch höhere Eliminationsleistung als die intermittierenden Verfahren.

Membranmaterial

Die Eliminationsleistung durch ein Nierenersatzverfahren hat sich in den letzten Jahrzehnten stetig verbessert. Die Eliminationsleistung der Verfahren hängt dabei in beträchtlichem Umfang vom eingesetzten Filtermaterial ab. Heutzutage kommen vermehrt sogenannte High-Flux Membranen sowohl zur Langzeitbehandlung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz als auch in

der Intensivmedizin bei Patienten mit akutem Nierenversagen zum Einsatz. In mehreren Studien konnte eine Verbesserung des Outcomes mit einer leichten Steigerung der Überlebensrate beim Einsatz von High-Flux – Membranen gegenüber Low-Flux – Membranen gezeigt werden [14,20].

Der Unterschied zu früher eingesetzten Low-Flux Membranen liegt in der höheren Wasserpermeabilität und der besseren Clearance von mittelgroßen Molekülen mit einem Molekulargewicht von 1000 – 15000 Dalton. Gleichzeitig zeichnen sich die modernen und synthetisch hergestellten High-Flux - Membranen durch eine höhere Biokompatibilität (geringere Aktivierung des Immunsystems, insbesondere der Faktoren des Komplementsystems) gegenüber den älteren Membranen auf Cellulosebasis aus [39,46].

Die neuen synthetischen Membranen bestehen hauptsächlich aus den Materialien Polyamid, Polysulfon oder Polyacrylonitril (AN69). In einer großen Studie von Cheung et al an 1846 Patienten wurde beim Wechsel der Dialyse von Lowflux auf Highflux - Membranen aus Polyacrylonitril ein erhöhter Proteinkatabolismus festgestellt. Der Effekt wurde bei der Umstellung auf Membranen aus Polysulfon nicht beobachtet [20].

Weitere Einflüsse auf die Eliminationsleistung bei Nierenersatzverfahren

Die Elimination bzw. die Clearance von gelösten Stoffen im Blut bei Einsatz eines Nierenersatzverfahren hängt darüber hinaus von einer Vielzahl weiterer Faktoren ab. Die wichtigsten lassen sich unterteilen in membranspezifische, verfahrensspezifische, substanzspezifische und patientenspezifische Faktoren, die im einzelnen unten kurz dargestellt werden sollen:

Membranspezifische Faktoren:

Membranmaterial

- Cuprophan / Cellulose
- Polysulfon, Polyamid, Polyacrylnitril

Oberflächengröße

Porengröße
elektrische Ladung
Ultrafiltrationskoeffizient

Verfahrensspezifische Faktoren:

intermittierende Nierenersatzverfahren
- konventionelle Hämodialyse
kontinuierliche Nierenersatzverfahren
- Ultrafiltration
- Hämodialyse
- Hämofiltration
- Hämodiafiltration
Dialysatfluß
Ultrafiltrationsrate
Blutfluss

Medikamentenspezifische Faktoren:

Molekulargewicht
Proteinbindung
Wasser- / Fettlöslichkeit
Verteilungsvolumen und Gewebepenetration
Biotransformation / Elimination

Patientenspezifische Faktoren:

Funktion der einzelnen Organe - Nieren, Blut, Leber, Herz
Verhältnis Fett / Muskelgewebe
Applikation zusätzlicher Medikamente
Zusätzliche Erkrankungen

1.4. Antibiotikatherapie bei Niereninsuffizienz

Konzepte der Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Die Dosisanpassung von Antibiotika bei Patienten mit eingeschränkter oder erloschener Nierenfunktion gestaltet sich oft schwierig. Ist eine Dosisreduktion eines Antibiotikums bei einem Patienten mit Niereninsuffizienz notwendig, geht es darum Nebenwirkungen zu vermeiden, andererseits ist darauf zu achten, durch Dosisreduktion den therapeutischen Effekt durch Unterdosierung nicht zu verfehlen.

β -Lactam Antibiotika, wie Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme, die überwiegend renal ausgeschieden werden, entfalten ihre antimikrobielle Wirksamkeit durch kontinuierliche Serumspiegel die über den Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) liegen [94]. Spitzenspiegel bringen in dieser Gruppe keinen zusätzlichen Vorteil auf die bakterielle Absterberate. Bei den β -Lactam Antibiotika, die in der Leber transformiert werden und vermehrt biliär ausgeschieden werden sind Kumulationen bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht zu befürchten. Bei jenen die dagegen hauptsächlich renal eliminiert werden empfehlen sich Dosisreduktionen im Sinne von verlängerten Intervallen [41,53].

Bei Einsatz eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens sind bedingt durch die vermehrte Elimination der β -Lactam Antibiotika je nach Keim zur Erzielung ausreichend hoher Spiegel im Vergleich zur Dialyse häufigere Gaben notwendig, die wiederum je nach Verfahren unterschiedlich ausfallen können [53,63,70].

Andere Antibiotika wie beispielsweise Aminoglycoside entfalten ihre antimikrobielle Wirkung durch hohe Spitzenspiegel, das heißt, je höher der Spitzenspiegel, desto besser die bakterielle Absterberate einer sensiblen Mikrobenpopulation. Bei eingeschränkter Nierenfunktion empfiehlt sich bei Aminoglykosiden daher statt der Verlängerung des Intervalls die reduzierte Dosierung der Einzelapplikation [16].

Problemkeime in der Therapie mit Antibiotika

In der Intensivmedizin werden kritisch kranke Patienten behandelt. Häufig bedürfen diese Patienten einer antibiotischen Therapie zur Beherrschung von Infektionen einzelner oder mehrerer Organsysteme. Nicht selten sind gerade bei Patienten mit längeren Klinikaufenthalten nosokominiale Infektionen mit "Problemkeimen" wie Methicillin-resistenten-Staphylokokkus-Aureus (MRSA) oder Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) zu verzeichnen. Zudem haben in den letzten Jahren Infektion mit grampositiven Bakterien, die resistent gegenüber aktuell auf dem Markt befindliche Antibiotika sind, zugenommen [62]. In amerikanischen Studien wurde bei chirurgischen Patienten mit Haut und Weichteilinfektionen in nahezu 50% der Fälle Staphylokokkus aureus als Hauptkeim identifiziert. Während die Infektionsraten mit Staphylokokkus aureus bei dieser Patientengruppe im Laufe der Jahre relativ stabil blieb, zeigte sich im „SENTRY - Antimicrobial Surveillance Program from the United States and Canada“ hingegen eine signifikante Zunahme mit methicillin-resistenten-Staphylokokkus-aureus von 24% auf 30% der Fälle innerhalb von drei Jahren [29,77].

Wegen Resistenzen gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen sowie anderer Antibiotikaklassen wurde Vancomycin zum Standard bei Infektionen mit methicillin-resistenten-Staphylokokkus-aureus [28,59]. Aufgrund der ausschließlich intravenösen Applikation von Vancomycin müssen die Patienten stationär behandelt werden.

Wegen Verlängerungen der Halbwertszeit von 4 – 8 Stunden bei normaler Nierenfunktion auf bis zu 160 bis 240 Stunden bei schwerer Niereninsuffizienz (Crea-Clearance < 10 ml / min) sind regelmäßige Spiegelkontrollen und Dosisanpassungen bis zur nur einmal wöchentlichen Gabe von Vancomycin bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig [16,58]. Das Risiko der Überdosierung mit Glycopeptiden wird erhöht durch die geringe Dialysierbarkeit dieser Substanzgruppe. Während Teicoplanin mit Membranen aus Cuprophan und Vancomycin mit Low-Flux Membranen aus Cuprophan oder Polysulfon gar nicht beziehungsweise nur gering dialysierbar waren [41], müssen für die

Elimination des Vancomycin durch ein Nierenersatzverfahren High-Flux Membranen eingesetzt werden [58,89].

Eine zusätzliche Herausforderung stellt die Infektion mit Vancomycin-resistenten Enterokokken bei Patienten mit akuter oder chronischem Nierenversagen für die antibiotische Therapie dar.

Mit der Entwicklung einer neuen Substanzklasse, der Oxazolidinone ist hier eine wichtige Alternative zur Behandlung von Patienten mit Infektionen mit Problemkeimen vorhanden.

1.5. Linezolid

Seit 2000 steht mit Linezolid nun der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse – der Oxazolidinone - zur Verfügung. Linezolid ist ein synthetisch hergestelltes Antibiotikum mit einem molekularen Gewicht von 337,35g / mol. Es ist eine schwache Base und hat einen pK_a – Wert von 1,8. Es steht sowohl in oraler Form als Tablette als auch in Lösungen zur intravenösen Applikation zur Verfügung. Es eignet sich aufgrund seiner guten Verträglichkeit, seiner guten Dialysierbarkeit und peroralen Applikationsweise für die ambulante antibiotische Therapie bei niereninsuffizienten Patienten.

Ein weiterer Aspekt sind die günstigeren Kosten bei der Therapie mit oralem Linezolid im Vergleich zur Behandlung bei intravenöser Vancomycinapplikation. Einerseits konnte bei Patienten mit oraler Linezolidgabe eine frühzeitigere Entlassung aus der stationären Behandlung im Bereich von 3 – 5 Tagen erreicht werden [75]. Andererseits waren die Kosten für die Therapie mit Vancomycin im stationären Bereich durch katheterassoziierte Komplikationen bei intravenöser Verabreichung teurer als bei der Therapie mit oralem Linezolid [71,75].

1.5.1 Anwendungsspektrum

Linezolid wurde für die Anwendung bei komplizierten und unkomplizierten Haut und Weichteilinfektionen mit grampositiven Erregern als auch ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien erstmalig im April 2000 in den USA zugelassen. Es eignet sich hervorragend für Infektionen mit Gram-positiven Aerobiern wie Enterokokken (*E. faecalis*, *E. faecium*), Staphylokokkus aureus und koagulasenegativen Staphylokokken und Streptokokken (*S. agalactiae*, *S. pneumoniae* und *S. pyogenes*) und auch deren penicillin-resistenten Stämmen [37,45,104]. Weitere Gram-positive Keime, gegen die Linezolid eine hohe in-vitro Aktivität zeigt sind u.a. *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., Listerien und *Mycobacterium tuberculosis* [4].

Darüber hinaus zeigt Linezolid nicht nur Aktivität gegenüber Gram-positiven Anaerobieren wie Clostridien spp., *Actinomyces* spp. und Peptostreptokokken spp. sondern auch beispielsweise gegen Gram-negative anaerobe Keime wie *Bacteroides* spp. und *Fusobacterium* spp. . Die in-vitro erzeugten Ergebnisse waren denen anderer Antibiotika und Vancomycin vergleichbar [7,38,103].

Bei Infektionen sonstiger gramnegativer Keime wie beispielsweise Pseudomonaden oder Bakterien aus der Gruppe der Enterobacteriaceae zeigt Linezolid keine oder nur sehr geringe Aktivität.

Der wichtigste Einsatzbereich von Linezolid liegt vor allem bei Infektionen mit multiresistenten Gram-positiven Keimen und gilt Infektionen mit methicillinresistenten Staphylokokken [27,70]. In diversen in-vitro und in-vivo Studien konnte die Sensibilität von MRSA und VRE gegenüber Linezolid gezeigt werden [1,34,36,43,75,99].

Eine Besonderheit des für diese Substanzklasse spezifischen Wirkmechanismus (siehe unten) ist, dass bisher keine Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika beobachtet wurden [12,31]. Dieses Resultat wurde unter anderem durch eine multizentrische Studie mit mehr als 1500 Isolaten von intensivpflichtigen Patienten aus 23 britischen Krankenhäusern bestätigt [44].

1.5.2. Pharmakodynamik von Linezolid

Wirkmechanismus

Linezolid entfaltet seine bakteriostatische Wirkung an den Mikroben intrazellulär. Der Wirkmechanismus entsteht durch eine Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese. Es bindet spezifisch an eine Bindungsstelle der ribosomalen Untereinheit, verhindert die Bildung des Initiationskomplexes, der maßgeblich am Translationsprozeß beteiligt ist, und interferiert damit in einem sehr frühen Schritt der bakteriellen Proteinbiosynthese [86].

Der Bindungsort unterscheidet sich demnach wesentlich von dem anderer Antibiotika, die beispielsweise wie Lincomycin in dieser Phase der Proteinbiosynthese angreifen. Dies erklärt auch die fehlende Kreuzresistenz zu anderen Antibiotika [86,99].

Die Empfindlichkeit von mehr als 90% der oben erwähnten Stämme zeigt sich schon bei minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) bis zu 4µg / ml [79]. In einer weltweiten multizentrischen Studie wurden 22 verschiedene Antibiotika an 7971 Bakterienstämmen getestet. Die MHK von 90% der gegen Linezolid sensiblen Stämme lag bei 2µg / ml, für Streptokokken spp. sogar nur bei 1µg / ml. Nur 6 Stämme dieser Studie benötigten eine MHK von 4µg / ml und bei nur 4 Stämmen kam es zu Resistenzen gegenüber Linezolid. Während bei 14% der Enterokokkenstämme Van_a-Typ Resistenzen gegen Vancomycin auftraten waren alle Keime bis auf einen dieser Gattung mit einer MHK > 8µg / ml auf Linezolid sensibel [79].

Gewebepenetration

Linezolid zeigt eine hohe Anreicherung in inflammatorischen Hautexsudaten mit einer Konzentration von 10mg / l. Die Konzentration in entzündetem Gewebe lag in Relation zur Plasmakonzentration bei über 100% [35,55].

Bei einer kleinen Studie an Patienten mit einmaliger Gabe von 600 mg Linezolid zur präoperativen Prophylaxe bei Hüftprothesen-Implantation konnte eine

effektive und rasche Penetration für Weichteilgewebe wie Fett und Muskel sowie Knochen nachgewiesen werden. Dabei wurden ausreichend hohe Konzentrationen für Fett von $5,2\mu\text{g} / \text{ml}$, für Muskelgewebe von $8,2\mu\text{g} / \text{ml}$ erreicht und für Knochen von $9,1\mu\text{g} / \text{ml}$ erreicht [5,60].

In der Eradikation von MRSA bei Weichteilinfektionen chirurgischer Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Linezolid gegenüber Vancomycin und bei der Behandlung schwerer Weichteilinfektionen ein besseres Outcome gegenüber Gyrasehemmern [88,90].

Die gute Gewebegängigkeit von Linezolid wird ebenfalls für Herz, Leber, Urin und Liquor beschrieben [50,54,66].

In der Epithelial lining Fluid, die als erreichbares Surrogat für das Lungengewebe gilt wurden Spiegel von $4\mu\text{g} / \text{ml}$ über einen Zeitraum von 30 Stunden überschritten [24,42]. In der Behandlung nosokomialer Pneumonien mit MRSA zeigte Linezolid eine Verbesserung der Überlebensrate gegenüber Patienten, die mit Vancomycin behandelt wurden [101].

1.5.3. Pharmakokinetik von Linezolid

Resorption

Linezolid steht in zwei Formulierungen, oraler oder intravenöser Verabreichung zur Verfügung. Es wird schnell und vollständig resorbiert (Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation nahezu 100%) und maximale Plasmaspiegel werden 1-2 Stunden nach Aufnahme erreicht. Die Standarddosierung des Linezolid liegt bei zweimal täglicher Gabe von 600mg pro Tag bei Erwachsenen [3]. Bei Kindern und Säuglingen empfiehlt sich eine Gabe von 10mg / kg Körpergewicht erst ab dem Alter von über einer Woche aufgrund der erheblich geringeren Clearance der Neugeborenen [46]. Die maximalen Plasmaspiegel von Linezolid im Steady-State lagen bei 2 mal täglicher intravenöser Anwendung von 600mg bei C_{max} von $15 - 21\mu\text{g} / \text{ml}$ und die minimalen bei C_{min} von $3 - 6\mu\text{g} / \text{ml}$ [3].

Verteilung

In gut durchblutetes Gewebe zeigte Linezolid eine rasche Verteilung. Die Gewebegängigkeit in Haut, Lunge, Herz, Darm, Leber, Harn, und Liquor wurde in pharmakokinetischen Studien nachgewiesen [50]. Die Fraktion von an Plasmaproteinen gebundenem Wirkstoff liegt bei ca. 31% und ist unabhängig von der Konzentration. Im Steady-State beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen 30 bis 50 Liter [66,74] .

Metabolismus

Linezolid wird durch Oxidation des Morpholinringes in zwei unwirksame Metaboliten gespalten: Metabolit A: Aminoethoxyacetat, und Metabolit B: Hydroxyethylglycin. Metabolit B wird auf chemische und nicht-enzymatische Weise weiter transformiert. Eine Induktion von Cytochrom P 450 (CYP P450) fand nicht statt, so dass Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auf diesem Weg nicht zu erwarten sind [66,102].

Ausscheidung

Unter Steady-State Bedingungen beträgt die nicht renale Clearance von Linezolid etwa 65% der totalen Clearance. Die wichtigste Ausscheidungsweg für Linezolid und seine inaktiven Metabolite ist die Niere [87]. Nahezu 30% der applizierten Dosis erscheinen unverändert im Urin als ursprünglicher Wirkstoff, 40% als Metabolit B und weitere 10% als Metabolit A. Während Linezolid selbst nicht rektal ausgeschieden wird, erscheinen im Stuhl ca. 3% der Dosis als Metabolit A und 6% als Metabolit B. Die renale Clearance beträgt in vitro ca. 40ml / min und die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei intravenöser Verabreichung ca. 4,5 Stunden [88]. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sowie

Patienten mit mäßigem Leberschaden kam es im Plasma nicht zu höheren maximalen Konzentrationen [17], da die Plasmaclearance bei Niereninsuffizienz unverändert bleibt [66]. Allerdings kam es bei diesen Patienten zu geringen Gewebsakkumulation der Metabolite, dennoch scheint ein Dosisanpassung hierbei nicht notwendig [17].

1.6. Fragestellung

Aufgrund der fehlenden Nephrotoxizität eignet sich Linezolid zur Behandlung von Infektionen mit Problemkeimen bei Patienten, bei denen Nierenersatzverfahren zum Einsatz kommen.

Daten über die Elimination von Linezolid bei notwendigem Einsatz von Nierenersatzverfahren sind bisher nur in geringem Umfang vorhanden. Um den Einfluß verschiedener Verfahren auf die Elimination von Linezolid zu testen, wurde ein In-vitro Ein-Kompartimentmodell mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren gewählt.

Aus den oben erwähnten Schilderungen abgeleitet sollten die wichtigsten Faktoren mit Einfluß auf die Elimination, CVVH und CVVHD, Membranmaterial, Filtergröße und Filtratflussrate miteinander verglichen werden.

- Wie verhalten sich die Siebkoeffizienten des Linezolid bei Einsatz von Hämodialyse oder Hämofiltration?
- Ist durch die Wahl des Verfahren eine effektivere Elimination des Linezolid möglich?
- Gibt es Unterschiede in der Elimination bei Einsatz verschiedener Membranmaterialien?
- Sind Steigerungen der Elimination durch Vergrößerungen der Membranoberfläche zu erreichen?
- Nimmt die Elimination bei Erhöhung des Dialysat- bzw. Filtratflusses zu?

Letztendlich war noch der Aspekt der Proteinbindung des Linezolid von besonderem Interesse:

- Wird die Elimination des Linezolid durch die Anwesenheit von Plasmaproteinen beeinflusst?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Für die diese in-vitro Studie wurden drei unterschiedliche Filtermaterialien, Polysulfon, Polyamid und Polyacrylnitril, die in der Intensivmedizin üblicherweise zum Einsatz kommen ausgewählt. In den Testreihen für die Filtermaterialien wurden die klinisch gebräuchlichsten Nierenersatzverfahren (Hämodialyse und Hämofiltration) verwendet und mit zwei unterschiedlichen Dialysat- bzw. Filtratflüssen eingesetzt. Um den etwaigen Einfluß der Proteinbindung des Linezolid auf seine Elimination zu testen, wurden zusätzliche alle Versuche einerseits mit physiologischer Kochsalzlösung und andererseits mit humanem Blut als Trägerlösung durchgeführt. Es wurde eine Blutfluß von 100ml / min verwendet. Für jeden getesteten Filter ergab sich aus dem Matching von Verfahren, Dialysatfluß und Trägerlösung eine Testreihe zu je 8 Versuchen folgender Zusammensetzung:

Verfahren	Dialysat- / Filtratfluß	Trägerlösung
Hämodialyse	25ml / min	Blut
Hämodialyse	50ml / min	Blut
Hämodialyse	25ml / min	0,9%ige NaCl - Lösung
Hämodialyse	50ml / min	0,9%ige NaCl – Lösung
<hr/>		
Hämofiltration	25ml / min	Blut
Hämofiltration	50ml / min	Blut
Hämofiltration	25ml / min	0,9%ige NaCl - Lösung
Hämofiltration	50ml / min	0,9%ige NaCl - Lösung

Zum Vergleich der Oberflächengröße wurde das Material Polysulfon mit zwei unterschiedlich großen Filtern getestet. Somit wurden bei 4 Filtern mit jeweils einer Testreihe insgesamt 32 Versuche betrieben.

2.2. Versuchsmaterial

Verwendete Versuchsmaterialien, wie Dialysegeräte, Filter, Schlauchsysteme, Medikamente und Lösungen entstammen der anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen. Die Probenauswertung mittels HPLC erfolgte mit Geräten und Materialien des anästhesiologischen Instituts für klinische Forschung in Tübingen-Derendingen (Tab. 3). Eine Zusammenstellung der für die Versuche gebrauchten Artikel zeigt Tabelle 1. Für jeden Versuch wurden Lösungen und Medikamente jeweils neu aus sterilen und ungebrauchten Behältnissen entnommen.

TAB. 1: MATERIAL

Material	Hersteller	Material	Hersteller
Systeme:		Einmalmaterial:	
Arterielle Linie	Baxter	Spritzen 2 & 10ml	Braun
Venöse Linie	Baxter	Dreiwegehähne/blau	Braun
Filtrationslinie	Baxter	0,9mm Kanülen	Braun
Medikamente & Lösungen:		S-Monovette 7,5ml	Sarstedt
Linezolid Injektionslg. à 600 mg / Beutel	Pharmacia	Monovette - AH 5ml	Sarstedt
Liquemin 25.000 I.E. Ampullen	Roche	Monovetten - Adapter	Sarstedt
Trispuffer 36,34% Ampullen	Braun	Nunc Vialis Cryo Tube 1ml	Nunc
Isoton. NaCl 0,9% 1000ml Glasflaschen	Fresenius	Pipettenhülsen 1ml	Nunc
Isoton. NaCl 0,9% 250ml Glasflaschen	Fresenius	HDF - Adapter	Braun
HF-BIC 35-010 + HF-EL 010 Dialysatlg.	Fresenius	Minispike	Braun

In der experimentellen Phase wurden Filtermaterialien eingesetzt, die zu jenem Zeitpunkt auch bei Patienten der anästhesiologischen Intensivstation zur Nierenersatztherapie aktuell verwendet wurden. Die einzelnen Details der Filter sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

TAB. 2: FILTEREIGENSCHAFTEN

Filterhersteller	Artikel	Filtermaterial	Oberfläche in m ²
Hospal	Multiflow100	Acrylonitril	0,9
Fresenius	F40S	Polysulfon	0,7
Fresenius	F60S	Polysulfon	1,3
Gambro	Polyflux 170H	Polyamid	1,7

Als Hämofiltrations- beziehungsweise Dialysegerät wurde eine Edwards BM 14 Blutpumpeneinheit gekoppelt mit einer Filtrationspumpeneinheit BM 11 eingesetzt. An beiden Pumpen erfolgte separat die Einstellung der Flußraten sowohl für das zirkulierende Volumen als auch der Filtrations- und Dialyserate. Die Parameter für Filtrations-, arterielle (Präfilter) und venöse (Postfilter) Drucke wurden geräteseitig kontinuierlich angezeigt. Eine elektronische Kopplung beider Pumpeneinheiten verhinderte bei Stillstand der Blutpumpe das Weiterlaufen der Filtrationspumpe.

Experimentelle Volumen und Lösungen

- Priming
Als Füllvolumen (Priminglösung) wurden 1000ml einer isotonen 0,9%igen Kochsalzlösung verwendet. Für anschließende Tests mit Humanblut wurden zusätzlich 10.000I.E. Heparin in das Priming zugegeben.
- Versuche mit NaCl
Versuche, die mit Kochsalzlösung durchgeführt wurden, bestanden aus 1000ml einer 0,9%igen NaCl Lösung.
- Versuche mit Blut
Für die Versuche mit Blut wurde eine Mischung zweier humaner, blutgruppengleicher Erythrozytenkonzentrate und zweier Fresh-Frozen-Plasmen (FFP) mit 1000 ml hergestellt. Zur Antikoagulation wurden dem Blut 5.000I.E. Heparin zugegeben. Die ph-Werte des verwendeten Bluts wurden nach Herstellung der Mischung mit Trispuffer auf $7,38 \pm 0,16$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) eingestellt, die Hb-Werte des eingesetzten Blutvolumens lagen bei $9,4 \pm 1,2$ g/dl. Die verwendeten

Erythrozytenkonzentrate und Frischplasmen waren bedingt durch pathologische Laborwerte des Spenders nicht für den medizinischen Gebrauch bestimmt. Sie wurden dieser Studie vom Institut für Transfusionsmedizin der Universitätsklinik Tübingen freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

- Dialysatlösung

Als Dialysat- und Filtratlösung kam bei allen Versuchen die industriell gefertigte Standardmischlösung von Fresenius HF-BIC 35-010 und HF-EL 010 zum Einsatz.

2.3. Versuchsaufbau und Ablauf

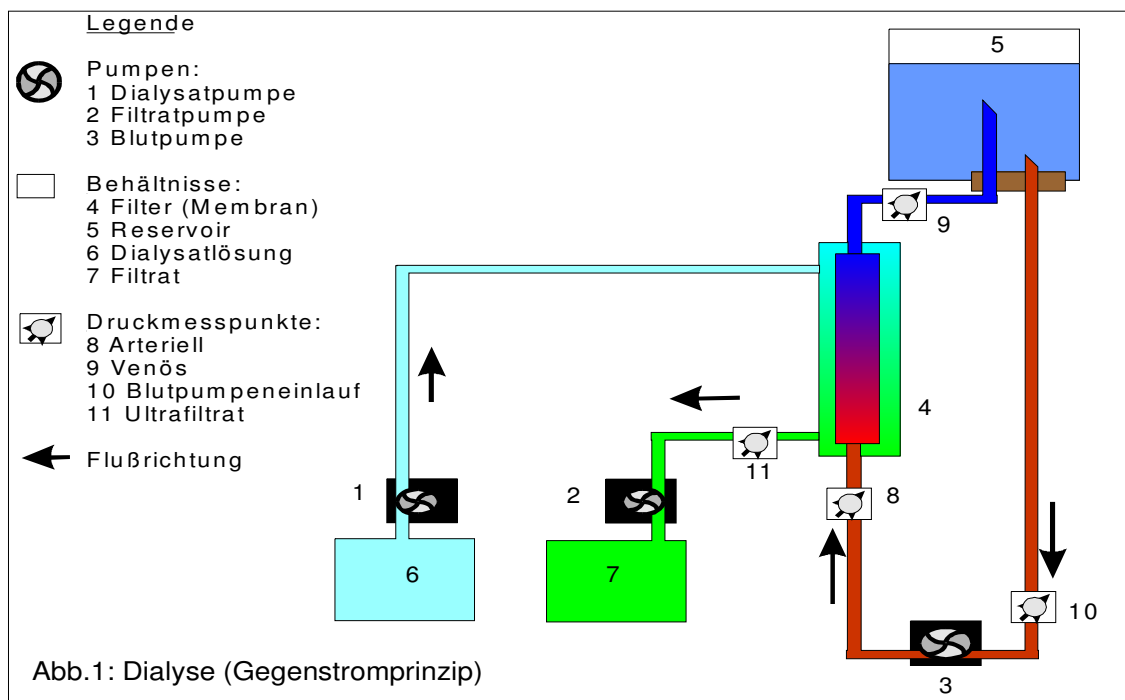
Der Aufbau der Blutpumpe erfolgte durch das Einlegen der arteriellen und venösen Systeme an die Blutpumpe. Nach Verbindung der Systeme mit dem Filter wurde das komplette System mit der Priminglösung entlüftet. Analog erfolgte der Aufbau und die Entlüftung des Filtrationssystems. Im Vorlauf wurde die Blutpumpe mit der Priminglösung für eine ½ Stunde mit 200ml / min betrieben um eine vollständige Entlüftung bis zur Blasenfreiheit und eine Beschichtung mit Heparin der Systeme und des Filters zu gewährleisten. Anschließend erfolgte der Austausch mit dem jeweiligen experimentellen (zirkulierenden) Volumen. Nach dem Austausch der Priminglösung wurden 20mg Linezolid in die 1000ml des zirkulierenden Volumen zugespritzt, entsprechend einer Verdünnung von 20µg / ml. Die Blutpumpe wurde dann auf die Versuchsgeschwindigkeit von 100ml / min eingestellt. Nach einer weiteren kurzen Laufzeit von 5 Minuten, um Konzentrationsgleichheit im gesamten System herzustellen, wurde eine Ausgangsprobe (Nullwert) entnommen. Anschließend die Dialysatpumpe auf die entsprechende Geschwindigkeit (25 oder 50ml / min) eingestellt und die Zeitnahme bei t=0 gestartet. Um die Drucke in den einzelnen Systemen während des Versuchs konstant zu halten, wurden Druckunregelmäßigkeiten über ein Ventil im venösen System reguliert. Ein

Flüssigkeitsschunt im Reservoir vom venösen zum arteriellen Schenkel wurde durch Verwendung von Kanülen unterschiedlicher Länge verhindert.

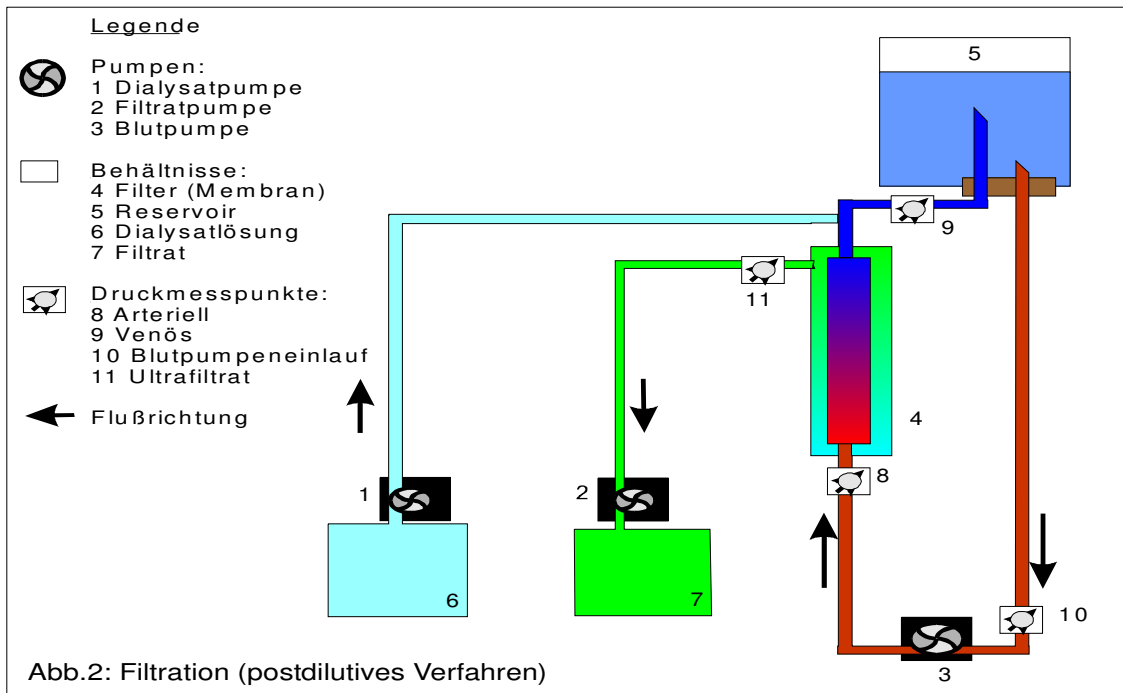
Die Dialysatlösung und der Auffangbehälter für das Ultrafiltrat waren an einer Waage aufgehängt. Die Steuerung der eingestellten Geschwindigkeit des Dialysatdurchsatzes von 25 oder 50ml / min und die Synchronisation der getrennt laufenden Pumpen erfolgte über eine geräteseitig installierte Waage, wodurch Druckimbancen mit Auswirkungen auf die einzelnen Volumina vermieden wurden.

Von der Zeit $t=0$ an liefen die Pumpen 3 Stunden mit gleichbleibender Geschwindigkeit gefahren. Während der Versuche wurden kontinuierlich die Drucke zwischen Blutpumpe und Filtereingang (arterieller Druck), zwischen Filterausgang und Reservoir (venöser Druck) und zwischen membranseitigem Ausgang und Filtratpumpe (Filtratdruck) gemessen und über ein LED geräteseitig angezeigt.

In der Versuchsdurchführung mit Dialyse wurde das Dialysat im Gegenstromprinzip über den Filter (von „venös“ nach „arteriell“) und dann in den Auffangbeutel geleitet. Den schematischen Aufbau für den Dialysebetrieb zeigt Abbildung 1.



In der Versuchsdurchführung mit Filtration wurde die Dialysatlösung in die venöse Linie des zirkulierenden Volumens, entsprechend einem postdilutivem Verfahren, eingespeist. Das Filtrat wurde aus dem Filter an der venösen Seite gewonnen und dem Auffangbeutel zugeleitet. Den schematischen Aufbau des Filtrationsbetriebs zeigt Abbildung 2.



Probenentnahme

Die arterielle Probe wurde aus einem Ventil entnommen, das vor dem Einlass zur Blutpumpe eingebaut war. Die venöse Probe wurde 20cm nach Austritt aus dem Filter an der venösen Seite abgenommen und die Filtratprobe 10cm nach Abgang aus dem Filter über ein Ventil in der Filtratleitung.

Die Probenentnahmezeiten während aller Versuche fand zu den Zeiten $t = 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150$ und 180 Minuten statt.

Alle Proben, die nicht zentrifugiert werden mussten, Proben der Versuche mit NaCl – Lösung als Trägerlösung und Filtratproben der Versuche mit Blut, wurden direkt nach Entnahme bei -80°C bis zur eigentlichen Messung gelagert. Die venösen und arteriellen Blutproben wurden dagegen zunächst in einer Zentrifuge mit $700g$ ($1600U / \text{min}$) bei 4°C für 10 Minuten zentrifugiert, das

Plasma abpipetiert und anschließend ebenfalls bei -80°C gekühlt bis zum Bestimmungszeitpunkt gelagert. Die Probenauswertung mit der HPLC erfolgte nach wenigen Tagen. Ausführlichere Informationen zur Stabilität der Linezolidproben werden im nächsten Kapitel besprochen.

2.4. Probenauswertung mit der HPLC

2.4.1 HPLC - Allgemeines

Die Plasma- und Filtratproben wurden chromatographisch mit dem Verfahren der High Performance Liquid Chromatography – HPLC gemessen. Es ist ein Verfahren der Säulen-Flüssigkeits-Chromatographie, das ein Trennverfahren darstellt, bei dem die Probenflüssigkeit mittels einer flüssigen Phase (Eluent) unter hohem Druck über die stationäre Phase (Trennsäule) transportiert wird.

Die Probenmessung erfolgte nach dem isokratischen Prinzip. Während des Trennvorgangs bleiben dabei die Zusammensetzung des Eluenten und die Fließmittelstärke konstant. Die Probenaufgabe erfolgte aus dem Probengeber nach Probenvorbereitung von der Seite des Gerätes automatisch und drucklos in eine Probenschleife, in die nach Injektion anschließend der Elutionsmittelstrom geführt wurde, wodurch die Probe dann in die analytische Trennsäule gelangte. Die Analyse erfolgte mittels UV-Detektor bei Licht einer Wellenlänge von 253nm. Die Darstellung des Ergebnisses erfolgte in Form eines Chromatogrammes, einer sogenannten Elutionskurve. Sie stellte die Menge (Konzentration) der eluierten Substanz in Abhängigkeit von der Zeit dar. Die sichere und zuverlässige Anwendung der HPLC für die Auswertung von Linezolidproben in humanem Serum wurde bereits 2001 von Tobin et al und 2004 von Toutain et al in Bronchialsekret und Blutplasma beschrieben [92,93].

Die Aufzeichnung der Retentionszeiten von Linezolid (beispielhafte Darstellung in Abbildung 3) fand mittels Software statt. Die, für die Probenauswertung verwendeten Laborgeräte sind aus Tabelle 3 ersichtlich.

TAB. 3: HPLC- Ausrüstung

Geräte (Typ)	Modell	Hersteller
HPLC-Pumpe:	2150 HPLC Pump,	LKB
Probengeber:	L 7200 Autosampler,	Merck-Hitachi
Detektor:	UV-Detektor170S	Dionex
Säulenthermostat:	Model BRO	Bischoff
Laborsoftware:	Chromeleon	Gynkotek
Trennsäule:	Grom SIL ODS-4, HE, 3 μ 100 x 3 mm	Grom

2.4.2 Standardlösungen und Probenaufbereitung

Standardlösungen

Zur Ermittlung der Eichkurve wurde eine Linezolid - Standardlösung hergestellt. Es wurden dazu 5mg Linezolid (PNU-100,766) in 50ml Wasser gelöst, entsprechend einer Konzentration von 100ng / μ l, und bei +4°C aufbewahrt. Diese Lösung wurde alle 2 Wochen neu angesetzt. Die Herstellung der Lösung des internen Standards (ISTD) erfolgte mit 5 mg p-Nitroanilin (p-NA) gelöst in 50ml Wasser, entsprechend einer Konzentration von p-NA von 100ng / μ l und wurde ebenfalls bei +4°C aufbewahrt. Diese Lösung wurde alle 4 Wochen neu angesetzt.

Die Stabilität der Standardlösungen von Linezolid bei 4°C betrug mindestens 12 Wochen und die Stabilität der Proben im Probengeber mindestens 24 Stunden. Die Stabilität für Linezolid in Plasma und Nitroanilin konnte in umfangreichen Tests durch Tobin et al. und Toutain et al. nachgewiesen werden. So wurden Proben unterschiedlicher Konzentrationen von Linezolid in Plasma als auch in Lösungen mit internen Standards, wie zum Beispiel Nitroanilin nach mehreren Gefrier-Auftau-Gefrier Zyklen mit deren Ausgangsproben verglichen. Zwischen den verglichenen Proben zeigten sich dabei keinerlei

Konzentrationsveränderungen [93]. Die gleichen Erfahrungen wurden bei Vergleich von Proben vor und nach Messung durch die HPLC mit Temperaturen bei +56°C gemacht. Lagerungen bei unterschiedlichen Temperaturen, wie Raumtemperatur oder in gefrorenem Zustand, die in mehrtägigen Abständen gemessen wurden, wiesen ebenfalls keine Konzentrationsveränderungen des Linezolid in den Proben auf. Bei einer Untersuchung wurde die Haltbarkeit und Stabilität unterschiedlicher Serumkonzentration des Linezolid bei einer Lagertemperatur von -70°C Serum sogar für ein Jahr nachgewiesen [92].

Probenaufbereitung der Filtrationsproben

Die bei -80°C gelagerten Proben wurden bei Raumtemperatur aufgetaut. Vor dem Pipettieren wurden die Proben kurz auf einem Vortex-Mixer vermischt und 0,2ml Hämofiltrat in ein Micro-Injektionsfläschchen gegeben. Anschließend wurden 40µl 0,1N HCl und 20µl p-Nitroanilin als ISTD zugegeben, verschlossen und ein weiteres Mal am Vortex-Mixer geschüttelt. Die Mikroinjektionsfläschchen wurden zur Applikation in den Probengeber gesteckt, aus dem dann automatisch 10µl in den Chromatographen aufgenommen wurden.

Probenaufbereitung der Plasmaproben

Die bei -80°C gelagerten Proben wurden bei Raumtemperatur aufgetaut. Vor dem Pipettieren wurden die Proben kurz auf dem Vortex-Mixer gemischt und zu 0,2ml Plasma wurden 0,7ml Wasser sowie 100µl 0,1N HCl und 50µl p-Nitroanilin als ISTD zugegeben und am Vortex-Mixer nochmals geschüttelt. Der pH-Wert betrug für die Chromatographie einen Wert von 3,5 - 4,5. Dann wurden die Proben bei 3000U / min für 5 Minuten zentrifugiert und davon 200 µl in ein Micro-Injektionsfläschchen gegeben. Auch hier wurden aus dem Probengeber 10µl in den Chromatographen injiziert.

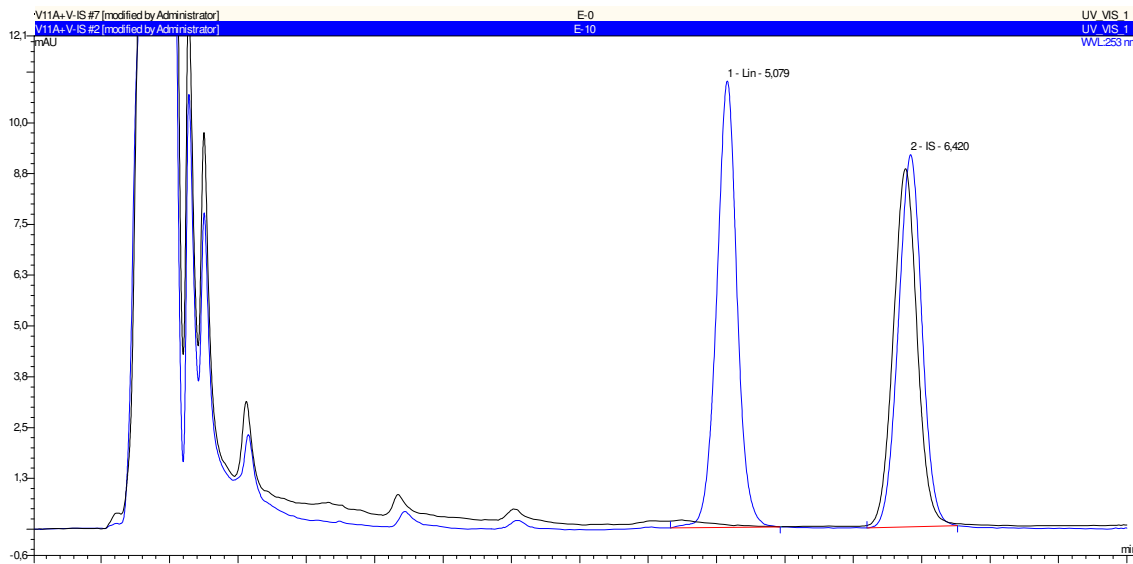
Probenvorbereitung für die Eichkurve

Analog erfolgte die Aufbereitung der Proben für die Eichkurve. Es wurde den Lösungen mit dem ISTD für die Erstellung der Eichkurven nur 4, 2, 1, 0,4, 0,2, 0,1 und 0µg Linezolid-Standardlösung (STD) in die Micro-Injektionsfläschchen zu pipetiert.

2.4.3 Kalibrierung

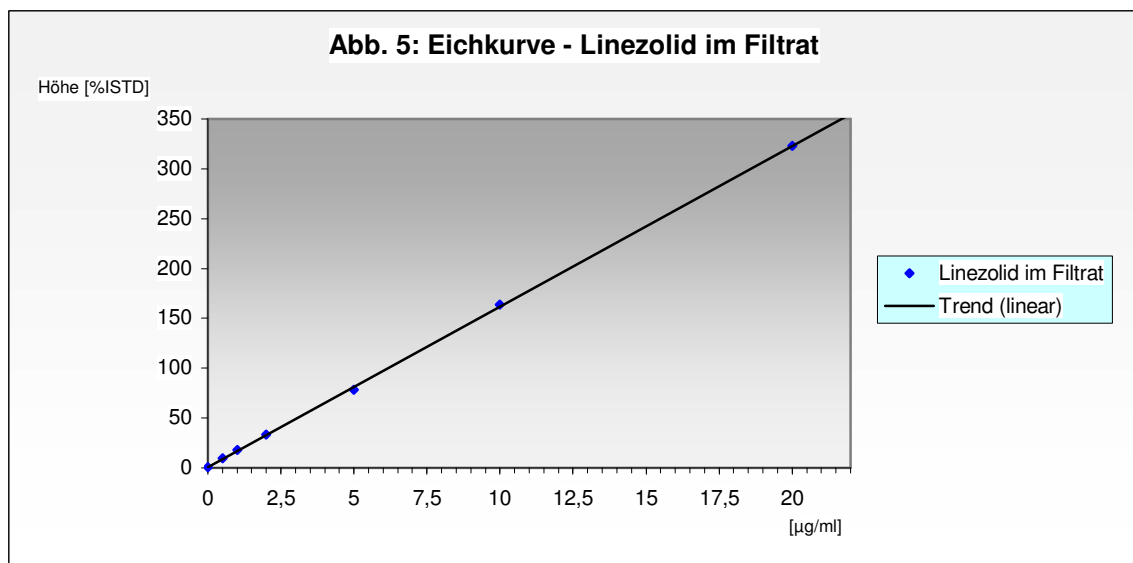
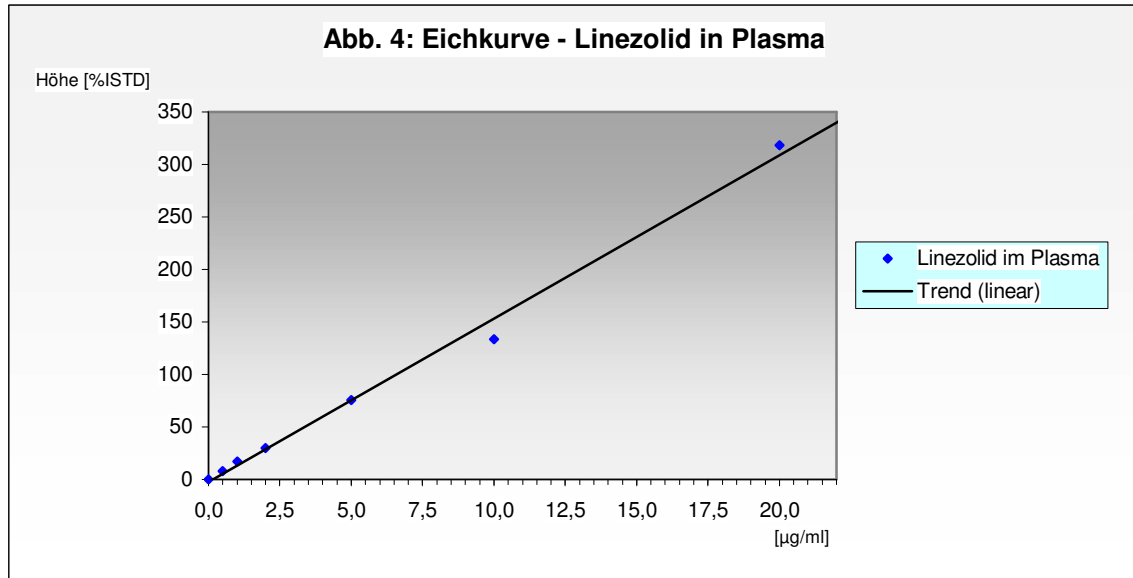
An jedem Tag, an dem Proben analysiert wurden, wurde eine Eichkurve mit 20, 10, 5, 2, 1, 0,5 und 0µg / ml Linezolid - Standardlösung mitanalysiert. Die Berechnung erfolgte über Peakhöhen nach der ISTD- Methode. Das limit of quantitation lag bei 0,1µg / ml. Die Eichkurve wurde kalkuliert als lineare Regression und war linear im Bereich von 0,1µg / ml bis 20µg / ml. Die entsprechende Eichkurve für Linezolid in den Plasmaproben am Beispiel einer Retentionskurve (Abb. 3) wird in graphischer Darstellung aus Abbildung 4 ersichtlich.

Abb. 3: Retentionskurve für Linezolidproben im Plasma und ISTD



Die Tabellen für die gemessenen Retentionszeiten und Peakhöhen der Standardlösungen zur Ermittlung der Eichkurven sind im Anhang beigefügt. Die Linearität der Eichkurven von Linezolid in Plasmaproben war sehr gut, der Korrelationskoeffizient lag bei $r = 0,99254$, die Korrelationskoeffizienten für die

Eichkurven für Linezolid in Hämofiltrat zeigten ebenfalls sehr gute Werte mit $r = 0,99992$ (Darstellung der Eichkurve von Linezolid in Hämofiltrat in Abb. 5).



2.4.4 Chromatographie

Die mobile Phase enthielt 700ml Wasser, 0,5g Heptansulfonsäure, 140ml Acetonitril und 5g Phosphorsäure (85%). Der pH-Wert wurde auf 3,5 mit 4N NaOH (ca. 8ml) eingestellt. Als Säule wurde eine Grom SIL ODS-4, HE, 3µ 100 x 3mm verwendet. Der Fluß betrug 0,8ml / min. Die Proben wurden bei 30°C mit dem UV-Detektor bei 253nm gemessen. Die Retentionszeit für Linezolid betrug ca. 5,5min, die für den ISTD ca. 7,5min. Die Laufzeit der Proben betrug insgesamt 10 Minuten.

Vergleich der Standardlösungen

Zur Sicherheit und Überprüfung der Messreihen wurden bei allen Versuchen die Standardlösungen STD-5 (5µg / ml) und STD-10 (10µg / ml) in definierten Abständen mitanalysiert. Eine Übersicht über die mitgeführten Standards der Messreihen der einzelnen Filter zeigt Tabelle 4.

Tab. 4: Mittelwerte der STD-5 und STD-10

Filter		Standards			
		STD-5		STD-10	
			%		%
MF100	Mw	4,93	98,54	9,94	99,44
	SD	0,3	6,1	0,58	5,77
F60S	Mw	4,79	95,72	9,73	97,32
	SD	0,23	4,64	0,65	6,51
F40S	Mw	5,05	101,01	9,95	99,49
	SD	0,52	10,36	1,02	10,16
170H	Mw	5,15	103,08	9,9	99
	SD	0,56	11,25	0,45	4,55
Alle	Mw	4,96	99,2	9,88	98,77
	SD	0,42	8,39	0,72	7,19

Die Abweichungen der gemessenen Konzentrationen der hergestellten Standardlösungen (STD) zu 5mg betrug $5\text{mg} \pm 0,42\text{mg}$ (Standardabweichung

SD), die prozentuale Abweichung lag entsprechend bei $100\% \pm 8,39\%$, für die Lösung zu 10mg (STD-10) $10\text{mg} \pm 0,72\text{mg}$, entsprechend die prozentuale Abweichung bei $100\% \pm 7,19\%$.

2.5. Kalkulationen

Siebkoefizienten

Die Berechnung der Siebkoefizienten (S_C) von Linezolid erfolgte nach folgender Formel:

$$S_C = 2 \times C_F / (C_{PA} + C_{PV})$$

Mit C_F gleich der Konzentration von Linezolid im (Ultra-)Filtrat, C_{PA} der arteriell gemessenen Konzentration am Filtereingang und C_{PV} der venösen Konzentration am Filterausgang.

Linezolidclearance

Die Linezolidclearance wurde aus dem Quotienten der Konzentration des Linezolid im Filtrat C_F und des arteriellen Schenkels C_{PA} multipliziert mit dem Quotienten aus der aktuell gemessenen Filtratflussrate (Q_f) in ml zur gegebenen Zeit t in Minuten ermittelt. Für jeden Versuch wurden die so berechneten Clearancewerte addiert und gemittelt:

Clearance von Linezolid:

$$Cl_{Lin} = (C_F / C_{PA}) \times (Q_f / t) \quad [\text{ml} / \text{min}]$$

Vergleich der Siebkoeffizienten

Aus den gemessenen Linezolidkonzentrationen mittels HPLC wurde für jeden Zeitpunkt ($t=15, \dots, t=180$) der Siebkoeffizient errechnet und der Mittelwert aus allen Zeitpunkten für die Vergleiche der Verfahren verwendet.

Area-under the concentration-time-curve (AUC)

Die Fläche unter Plasmaspiegelkurve - Area-under the concentration-time-curve (AUC) ist gleich der Wirkstoffmenge D (bei vollständiger Bioverfügbarkeit) geteilt durch die Gesamtkörper-Clearance Cl_{GK} .

$$AUC = \frac{D}{Cl_{GK}} \text{ Einheit } \left[\frac{\text{mg} \cdot \text{h}}{\text{l}} \right].$$

Sie wird unter anderem in der Therapie mit Antibiotika zur Herleitung pharmakodynamischer Indices verwendet und zeigt unter anderem die mittlere Konzentration einer Substanz über ein Zeitintervall an. Außerdem ist die AUC ein wichtiger Referenzparameter zur Bestimmung der Elimination, hierbei entspricht die Menge einer Substanz die vom Körper eliminiert wurde dem Produkt aus Clearance (ml/min) multipliziert mit der AUC (Masse x Zeit / Volumen).

Zur Berechnung wurde die Trapezregel verwendet. Dazu wurde die Fläche unter der Kurve in Teilflächen zwischen den einzelnen Messpunkten von $t = 15$ Minuten bis $t = 180$ Minuten ($l =$ letzter Messpunkt) unterteilt, die Fläche dieser Trapeze errechnet und summiert.

$$AUC_{t_{15}-t_{180}} = \sum_{i=1}^l \frac{C_i + C_{i+1}}{2} * (t_{i+1} - t_i)$$

2.6. Statistische Analyse

Von den erhobenen Werten wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung bestimmt. Die Siebkoeffizienten, die Linezolidkonzentrationen im Filtrat und die ermittelten Werte aus der AUC wurden in einem Student`s t-Test statistisch verglichen und bei einem $P < 0,05$ als signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Linezolid - Konzentrationen

Allgemeines zur Darstellung

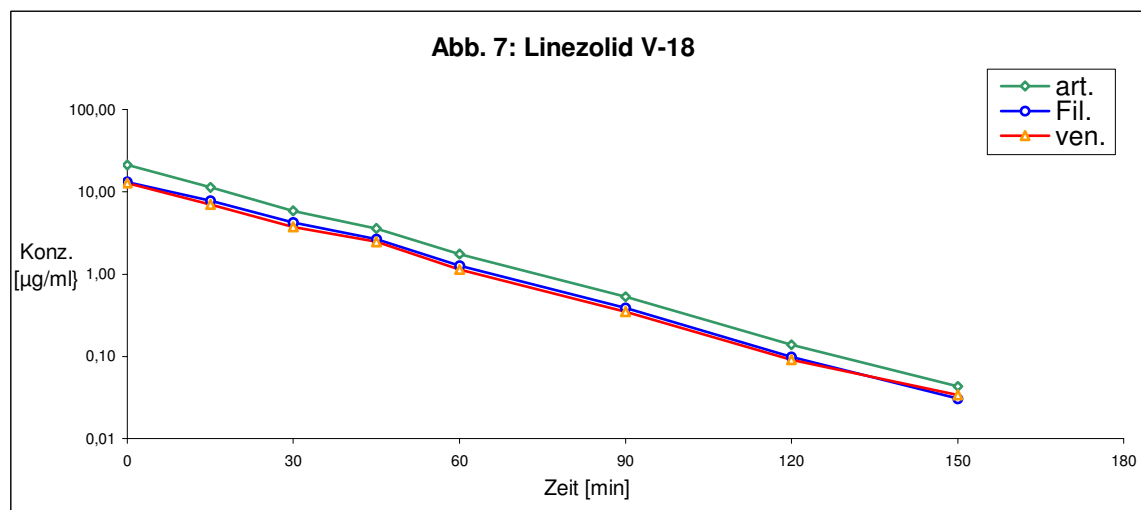
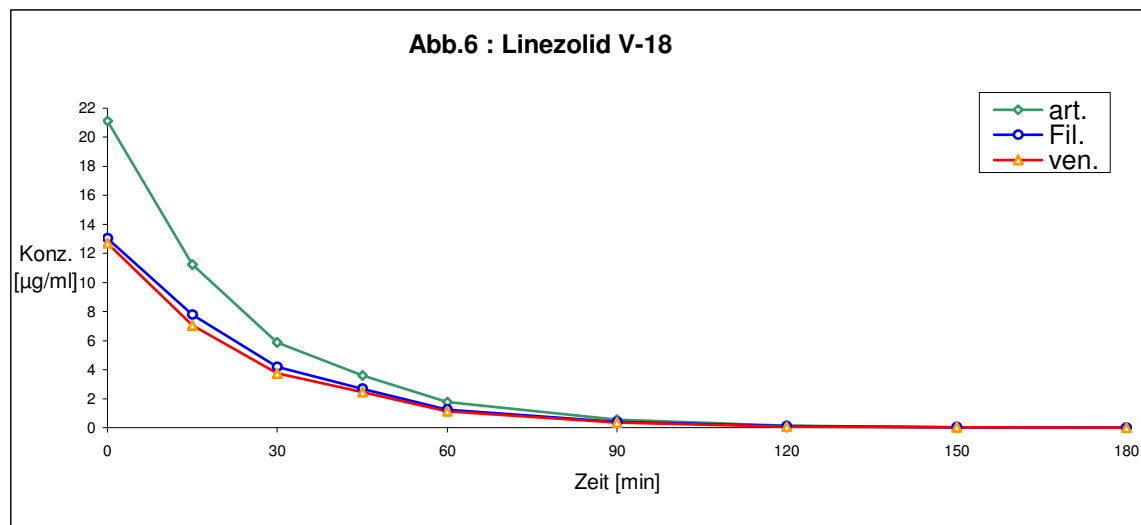
Für jeden Versuch wurde aus den gemessenen Werten ein Diagramm, in dem die Darstellung der Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit erfolgte, erstellt. Für jedes Diagramm wurde noch zusätzlich eine logarrhythmische Darstellung berechnet, die für alle Versuche eine lineare Regression der Linezolidkonzentrationen unabhängig von den Verfahren zeigte.

Tabelle 5: Konzentrationen des Versuchs mit F40S , Dialyse , 50 ml / min , NaCl - Lösung

Zeit min	Probe Nr. arteriell	Linezolidko. µg/ml	Probe Nr. Filtrat	Linezolidko. µg/ml	Probe Nr. venöse	Linezolidko. µg/ml
0	V18-0A	21,10	V18-0F	13,05	V18-0V	12,71
15	V18-15A	11,25	V18-15F	7,78	V18-15V	7,06
30	V18-30A	5,89	V18-30F	4,20	V18-30V	3,74
45	V18-45A	3,59	V18-45F	2,67	V18-45V	2,47
60	V18-60A	1,76	V18-60F	1,26	V18-60V	1,13
90	V18-90A	0,53	V18-90F	0,39	V18-90V	0,35
120	V18-120A	0,14	V18-120F	0,10	V18-120V	0,09
150	V18-150A	0,04	V18-150F	0,03	V18-150V	0,03
180	V18-180A	BQL	V18-180F	BQL	V18-180V	BQL

BQL: below quantitation limit

Ein repräsentatives Schema der Auflistung (Tabelle 5) und Darstellung der gemessenen Konzentrationen soll hier am Beispiel des Versuchs mit dem Filter F40S (Polysulfon) bei Dialyse mit 0,9%iger NaCl-Lösung und 50ml/ min Filtrationsflussrate gezeigt werden. In Abbildung 6 sind die gemessenen Linezolidkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit, in Abbildung 7 das dazugehörige logarrhythmische Diagramm desselben Versuchs dargestellt. Die gemessenen arteriellen Konzentrationen sind in grünen, die venösen in roten und die des Filtrats in blauen Linien gezeigt.

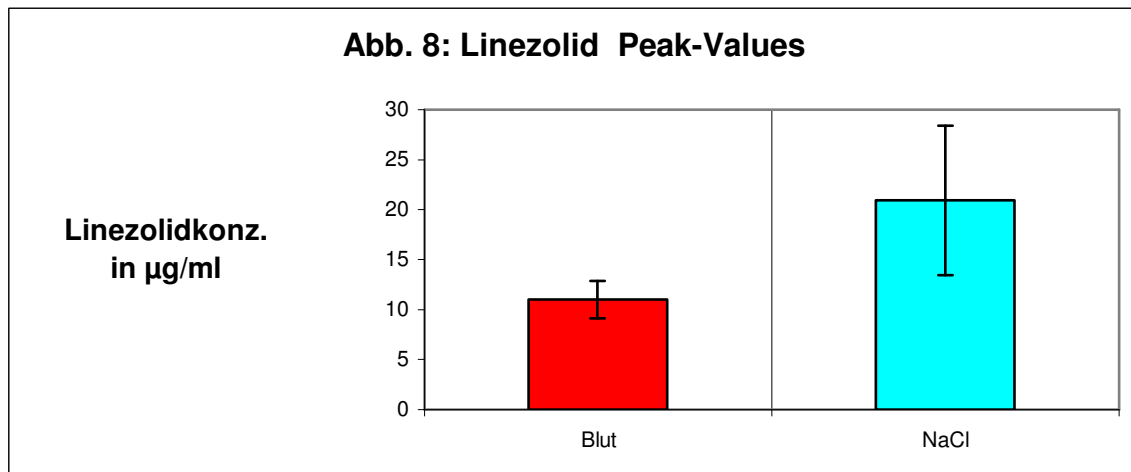


Die in diesem Versuch zum Zeitpunkt $t = 180\text{min}$ gemessenen Konzentrationen lagen unterhalb der Nachweisgrenze von $0,1\mu\text{g} / \text{ml}$ und sind daher in Abbildung 6 nicht aufgeführt. Die gemessenen Werte aller Versuche kommen in tabellarischer Form im Anhang zur Auflistung.

3.1.1. Linezolid - Peakvalues

Die initialen Probenabnahmen ergaben für die beiden verwendeten Trägerlösungen Blut und 0,9%ige NaCl-Lösung deutliche Konzentrationsunterschiede. Aus Abbildung 8 werden diese Unterschiede in

den gemessenen Ausgangs- bzw. Spitzenspiegel aller Versuche mit Blut und NaCl-Lösung ersichtlich. Während die initialen Spitzenspiegel (Peak-values) für Linezolid in NaCl-Lösung durchschnittlich bei $20,94 \pm 7,49 \mu\text{g} / \text{ml}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) lagen, so betrugen sie bei den Versuchen mit Blut $10,98 \pm 1,89 \mu\text{g} / \text{ml}$, die damit insgesamt deutlich niedriger waren.

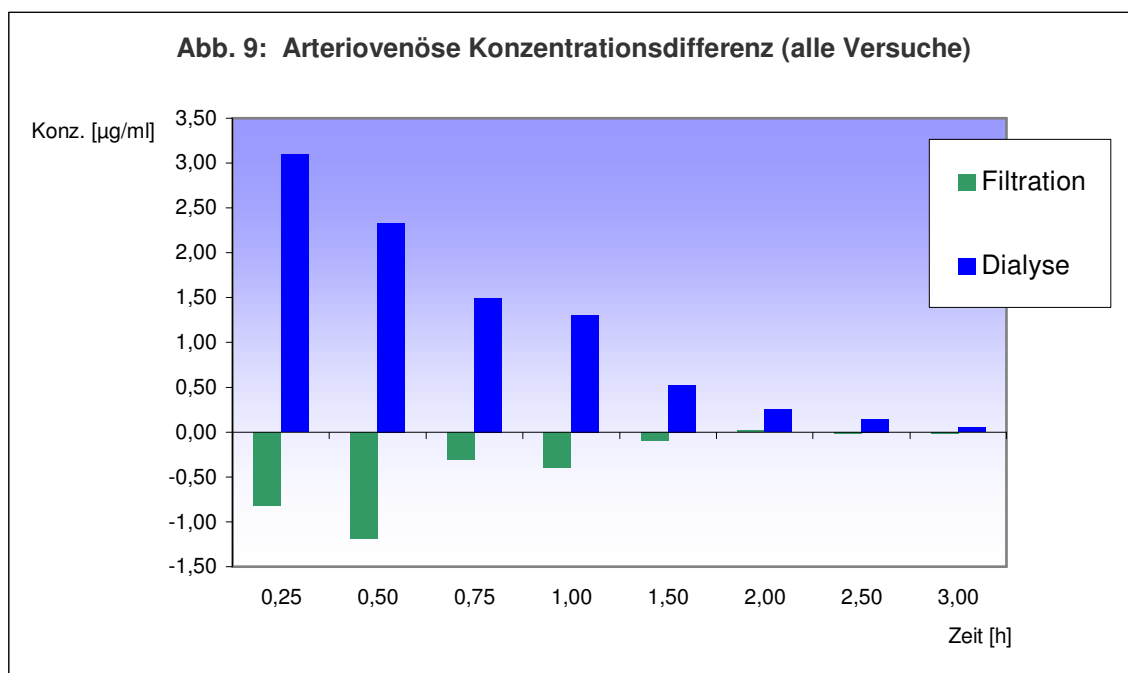


Die Elimination des Linezolid war bei allen Versuchen nahezu vollständig. Die arteriellen Konzentrationen lagen nach 3 Stunden im Bereich von $< 0,1 \mu\text{g} / \text{ml}$ (unterhalb der Nachweisgrenze) bis $0,9 \mu\text{g} / \text{ml}$. Beim Vergleich der arteriellen Ausgangsspiegel mit den Endspiegeln nach 3 Stunden (Peak-to-End) lag die Elimination aller Verfahren insgesamt bei $97,17\% \pm 1\%$. Während die Unterschiede zwischen Hämodialyse ($97,2\% \pm 2,5\%$) und Hämofiltration ($97,4\% \pm 2,6\%$) nur gering waren, zeigten sich bei der Vollständigkeit der Elimination Unterschiede im Vergleich der Flussraten. So nahm die Elimination bei einem Filtratfluß von $25 \text{ml} / \text{min}$ von $95,23\% \pm 2,1\%$ auf $99,4\% \pm 0,4\%$ bei einer Flussrate von $50 \text{ml} / \text{min}$ zu (siehe auch Tabelle A6 im Anhang).

3.1.2. Konzentrationsdifferenzen

Für jeden Zeitpunkt wurde die Differenz aus arterieller Konzentration am Filtereingang und venöser Konzentration am Filterausgang errechnet. Bei

Betrachtung des Vergleichs zwischen den gemittelten Werten der Verfahren mit Dialyse und Filtration (Abbildung 9) fällt auf, dass während der Filtration (grüne Säulen) die venösen Konzentrationen zum Teil höher als die arteriellen waren. Dieser Effekt betraf vor allem die Versuche die mit Blut als Trägerlösung in Hämofiltration durchgeführt wurden, ließ sich aber auch bei 3 von 4 Versuchreihen die mit NaCl-Lösung durchgeführt wurden feststellen.



Innerhalb der einzelnen Versuche zeigte sich ein annähernd gleichbleibendes Verhältnis der arteriovenösen Konzentrationsdifferenzen. So lag die relative Differenz zwischen arterieller und venöser Konzentration während den Versuchen mit Dialyse bei $74,51\% \pm 9,13\%$ (Mittelwert \pm Standardabweichung). Für die Filtration zeigen sich die höheren Werte der venösen Seite mit durchschnittlich $108,71 \pm 14,89\%$.

Die Werte, gemittelte Konzentrationsdifferenzen von allen Zeitpunkten eines Verfahrens, sind im Einzelnen in Tabelle 6 zu sehen.

Tabelle 6: arteriovenöse Konzentrationsdifferenzen (alle Zeitpunkte), Angaben in % der Arteriellen Konz.

Hämodialyse					
Trägerlösung ml / min	Blut		NaCl - Lösung		alle
	25	50	25	50	
F40s	61,78	73,02	73,79	65,78	68,59
F60s	79,55	73,75	82,08	72,75	77,03
MF100	73,44	84,17	80,22	60,23	74,51
170H	78,39	57,76	100,14	76,20	78,12
Hämofiltration					
Trägerlösung ml / min	Blut		NaCl - Lösung		alle
	25	50	25	50	
F40s	107,98	155,61	103,52	96,11	115,81
F60s	105,94	102,42	105,65	109,17	105,80
MF100	108,36	137,26	90,23	113,18	112,26
170H	110,95	86,18	111,11	95,75	101,00

3.2. Linezolidclearance und Siebkoeffizienten

Bei Betrachtung der Zusammenstellung aller 32 unternommenen Versuche zeigte sich bei allen Versuchen (Tabelle 7) ein Siebkoeffizient von annähernd 1,0. Die Clearance des Linezolid erreichte in den Versuchen nahezu den Betrag des angewendeten Filtrationsflusses.

Aufgrund der im Bereich von 1,0 liegenden Siebkoeffizienten und der hohen Clearancewerte im Bereich der Flussraten kann sowohl von einer freien Diffusion des Linezolid in das Dialysat als auch von einer vollständigen Extraktion des Linezolid ausgegangen werden.

Tab. 7: Siebkoeffizienten im Überblick

Fluß Filter	Dialyse				Filtration			
	25 ml / min		50 ml / min		25 ml / min		50 ml / min	
	Blut	NaCl	Blut	NaCl	Blut	NaCl	Blut	NaCl
F40S	1,40	1,11	0,79	0,86	1,10	1,02	1,15	1,03
F60S	1,00	1,09	1,15	1,40	0,97	1,07	1,14	1,07
MF100	1,00	1,00	0,70	0,80	0,88	1,06	0,81	1,05
170H	1,20	1,01	1,02	1,25	0,87	0,91	0,56	0,69

Dennoch auffallend war die Clearanceleistung des MF 100 Filters aus Polyacrylonitril. Während die Clearance im Bereich der kleineren Flussraten nur geringfügig darunter lag, so zeigte dieser Filter bei Flussraten von 50 ml/ min doch eine insgesamt deutlich geringere Clearance (siehe unten).

Clearance des Linezolid im Vergleich

Die Angaben der Clearance in der folgenden Liste entsprechen dem Mittelwert aus 8 Bestimmungszeitpunkten eines Versuchs nach 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten und sind in ml / min angegeben.

Clearance bei Dialyse

Filtrationsrate	mit Blut		mit NaCl-Lösung	
	25ml / min	50ml / min	25ml / min	50ml / min
Filter				
F 40 S	32,83	38,76	28,61	39,00
F 60 S	23,59	54,60	26,35	68,24
MF 100	23,98	33,18	25,31	38,30
170 H	31,34	51,40	26,58	63,76

Clearance bei Filtration

Filtrationsrate	mit Blut		mit NaCl-Lösung	
	25ml / min	50ml / min	25ml / min	50ml / min
Filter				
F 40 S	28,45	53,71	23,89	46,61
F 60 S	23,08	55,03	26,11	51,73
MF 100	22,74	40,45	26,96	47,00
170 H	22,74	28,77	23,25	35,52

Ähnlich dem Filter aus Polyacrylnitril verhielt es sich bei dem Filter 170 H aus Polyamid, der bei Hämofiltration und Flussraten von 50ml / min deutlich niedrigere Clearanceraten aufwies als bei den Dialyseverfahren.

In den nächsten Abschnitten folgt die Darstellung des Verhaltens der Siebkoeffizienten und der AUC im Vergleich der unterschiedlichen Verfahren. Zum Vergleich kommen die Dialyse und die Filtration, Blut und 0,9%ige NaCl-Lösung, die unterschiedlichen Filtermaterialien Polysulfon, Polyamid und Polyacrylnitril, die Oberflächengrößen $0,7\text{m}^2$ und $1,3\text{m}^2$ und der Vergleich unterschiedlicher Flußraten mit $25\text{ml} / \text{min}$ und $50\text{ml} / \text{min}$. Die Angaben der numerischen Werte erfolgen zum Teil im Text und sind als Mittelwerte \pm der Standardabweichung angegeben. In den graphischen Abbildung der Werte mittels Säulendiagrammen kommen die Standardabweichungen als schwarze Balken in T – Form mit zur Darstellung.

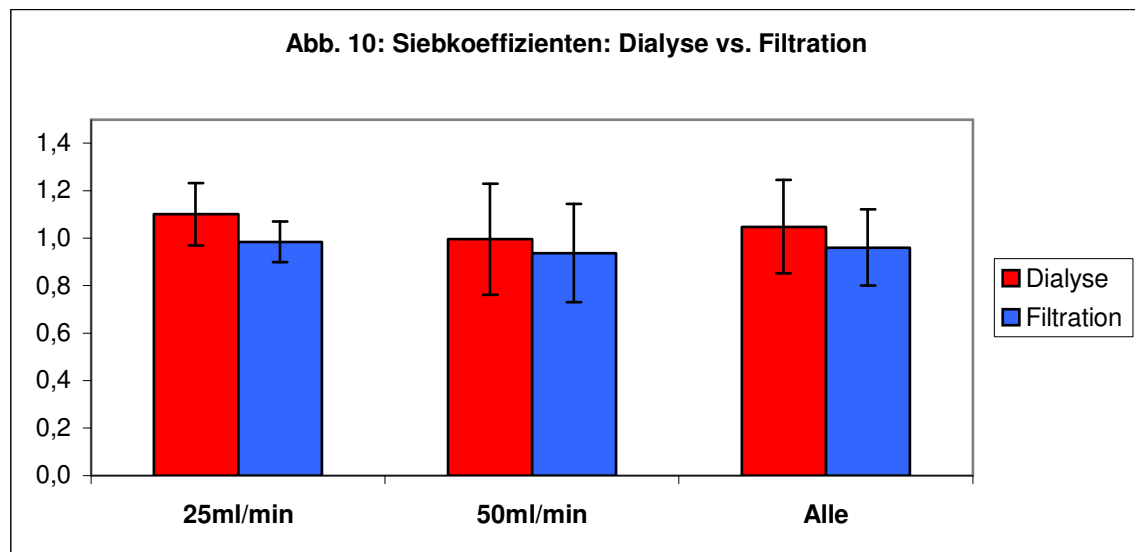
3.3. Verfahrensvergleiche

3.3.1. Dialyse versus Filtration

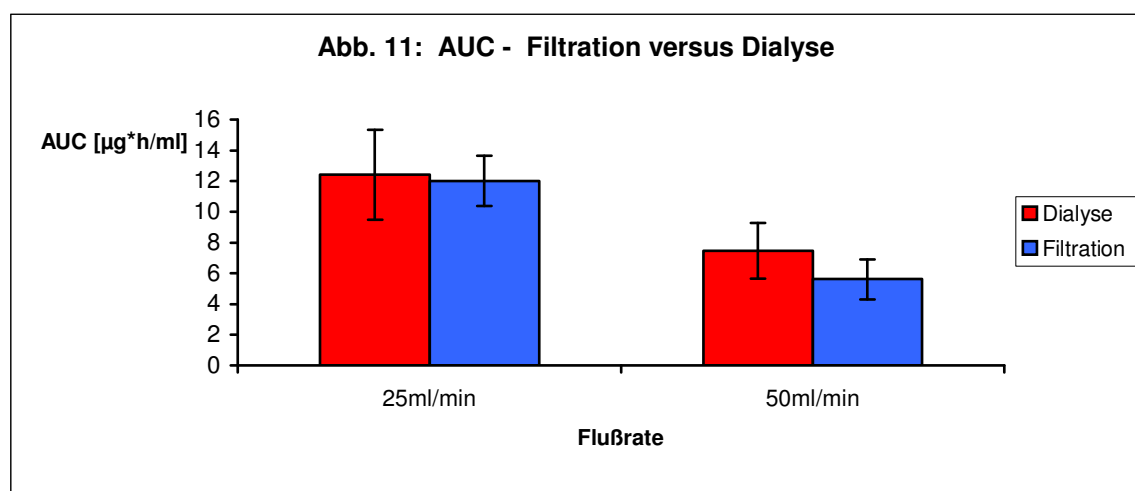
Im Vergleich beider Verfahren wurden für die Dialyse etwas größere Siebkoeffizienten als für die Hämofiltration gemessen. Während die Siebkoeffizienten für Linezolid in der Dialyse insgesamt $1,05 \pm 0,2$ betragen, lagen sie in der Filtration bei $0,96 \pm 0,16$.

Aus Abbildung 14 wird das Verhalten der berechneten Siebkoeffizienten bei beiden Verfahren deutlich. Zur Darstellung kommen die Siebkoeffizienten bei unterschiedlichen Filtratflussgeschwindigkeiten.

Sowohl bei niedrigen ($25\text{ml} / \text{min}$), als auch bei hohen ($50\text{ml} / \text{min}$) Filtratflussgeschwindigkeiten lagen die Siebkoeffizienten für die Dialyse höher als bei Hämofiltration. Während die Differenz von Dialyse zu Filtration bei niedrigen Flussraten $1,1 \pm 0,13$ zu $0,99 \pm 0,08$ betrug lagen sie bei hohen Flussraten bei $1,0 \pm 0,23$ zu $0,94 \pm 0,21$.



Wie in Abbildung 10 zeigt sich analog in Abbildung 11 das unterschiedliche Eliminationsverhalten von Linezolid bei den Verfahren. Während die Unterschiede zwischen den Verfahren nur sehr gering ausfielen, zeigen sich doch deutliche Unterschiede bei den Filtratflussgeschwindigkeiten.



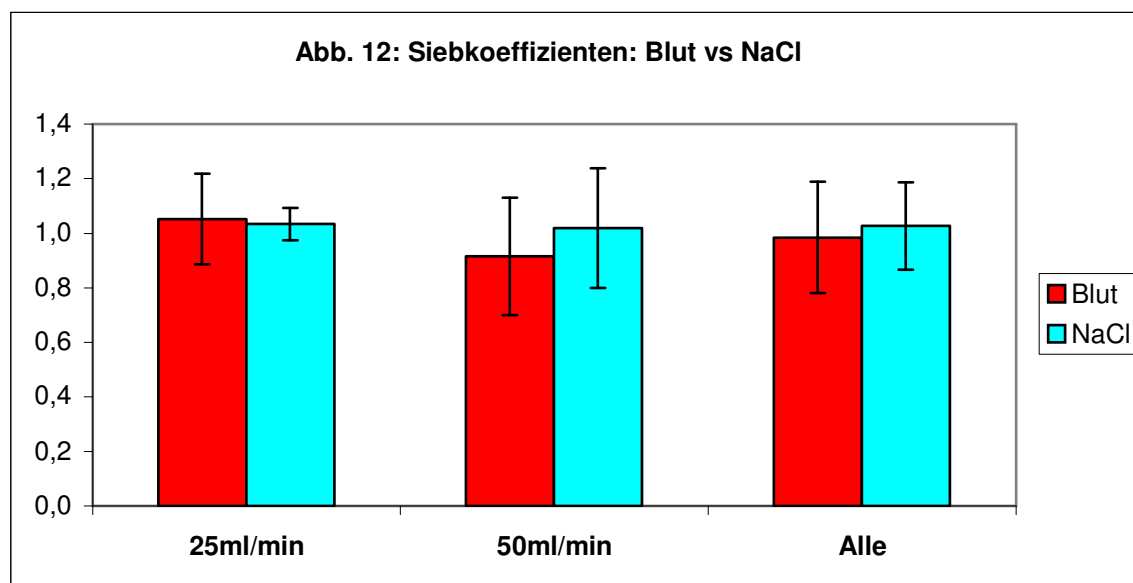
Die gemittelten Werte der Area-under-the-Concentration-time-curve betragen bei der Dialyse und einem Filtratfluß von 25ml / min $12,42\mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml} \pm 2,94$, bei 50ml / min $7,45\mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml} \pm 1,81$. Bei der Filtration mit 25ml / min lagen die Werte bei $12,01\mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml} \pm 1,63$ und mit 50ml / min bei $5,62\mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml} \pm 1,3$. Die geringeren Werte der AUC bei größeren Flussraten, hier in der Gesamtheit aller Versuche im Vergleich der Hämodialyse und Hämofiltration zeigte eine

Zunahme der Eliminationsleistung des Linezolid bei Verdoppelung der Flussrate bei Dialyse um 40,8% und bei Filtration um 53,3%.

3.3.2. Vergleich Blut versus 0,9% NaCl - Lösung

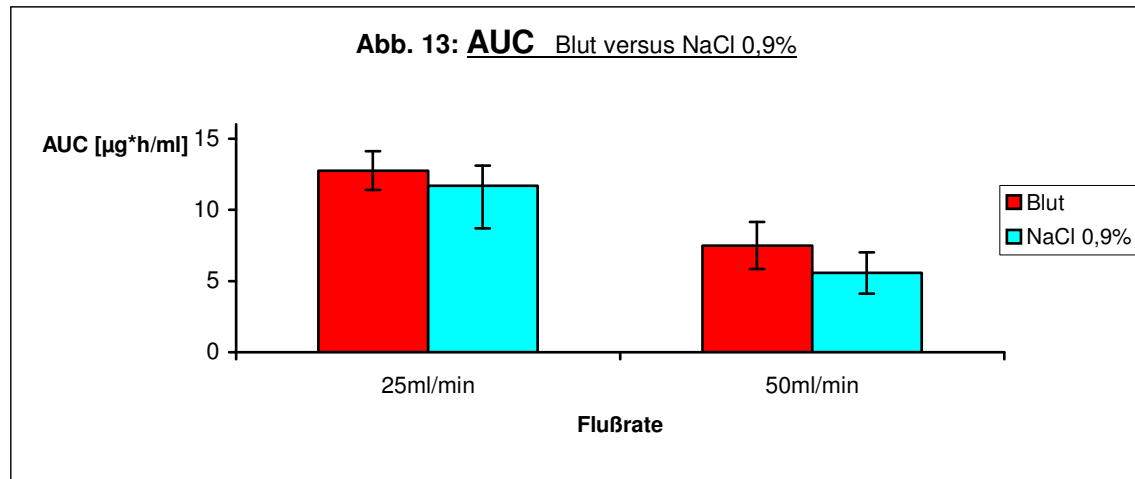
Einer der Hauptaspekte dieser Arbeit lag darin, herauszufinden, welche Rolle die Plasmaproteinbindung bei der Elimination des Linezolid spielen würde. Zum Vergleich wurden deshalb 0,9%ige NaCl - Lösung und Blut getestet. Abbildung 12 veranschaulicht das Verhältnis der Siebkoeffizienten bei unterschiedlichen Flussraten und beim Vergleich aller Verfahren insgesamt, Siebkoeffizienten für die Versuche mit NaCl-Lösung betragen $1,03 \pm 0,16$, für die Versuche mit Blut $0,98 \pm 0,2$.

Wie eingangs in Kapitel 3.1. bereits beschrieben kam es bei Verwendung von Blut als Trägerlösung zu signifikant niedrigeren Ausgangsspiegeln bei Versuchsstart, etwa 60% der gemessenen Konzentration des Linezolid als in NaCl Lösung.



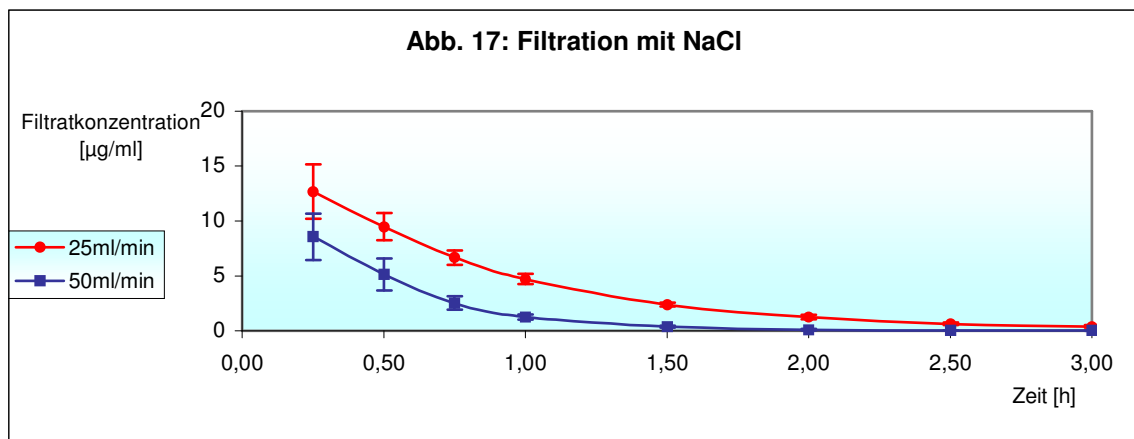
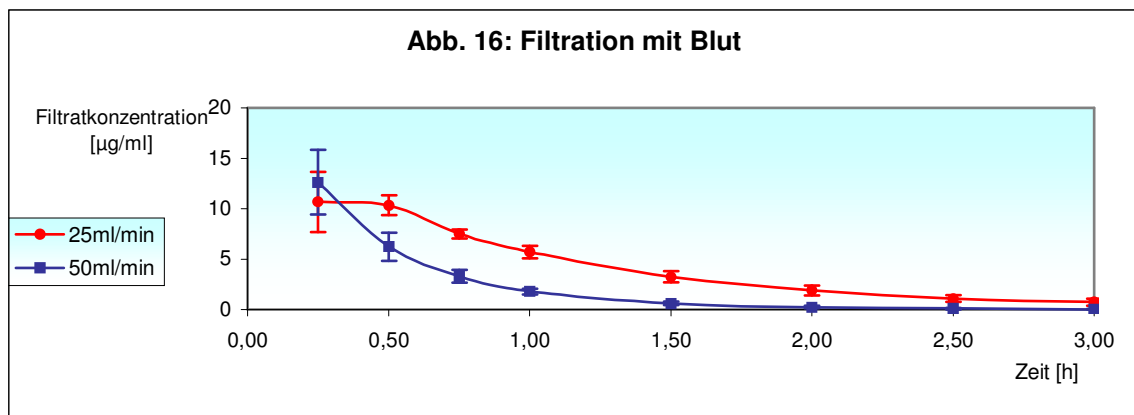
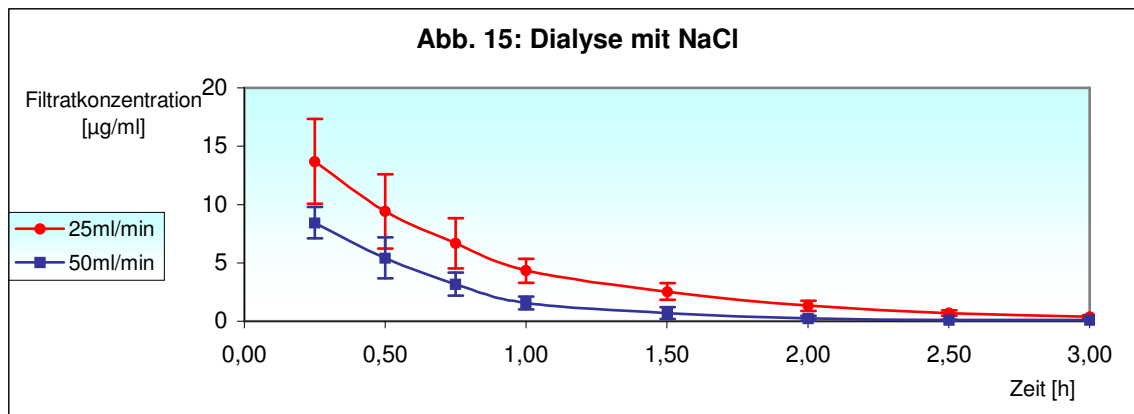
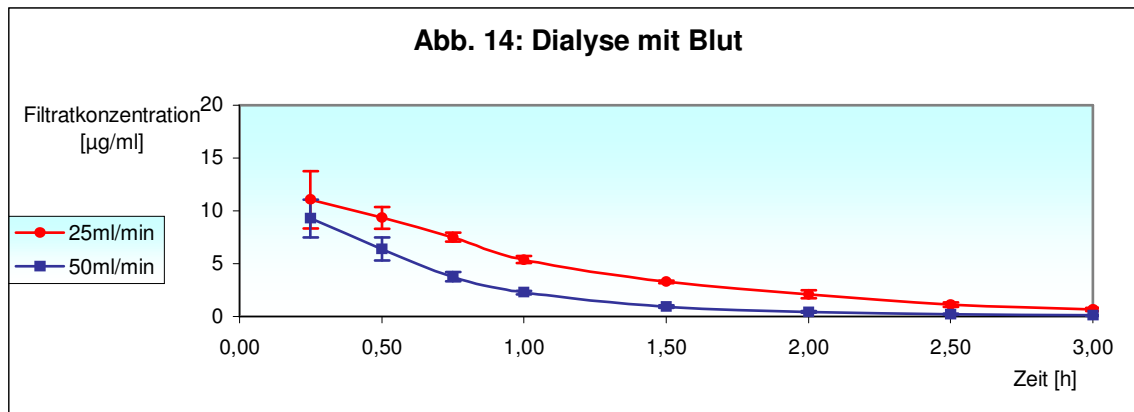
Beim Vergleich der Siebkoeffizienten der beiden Lösungen waren dagegen keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Bei Betrachtung der AUC beider Trägerlösungen in Abbildung 13 fällt auch hier auf, dass die Eliminationsleistung des Linezolid mit steigenden Flussraten zunimmt. Gleichzeitig zeigte sich eine

leicht vermehrte Elimination des Linezolid in den Versuchen mit NaCl-Lösung. Die Werte für die AUC betragen für die Elimination bei 25ml / min $12,75 \mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml} \pm 1,38$ für Blut und $11,67 \mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml} \pm 2,98$ für NaCl. Bei Flussraten von 50ml / min lagen sie für Blut bei $7,49 \mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml} \pm 1,65$ und $5,58 \mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml} \pm 1,44$ für NaCl.

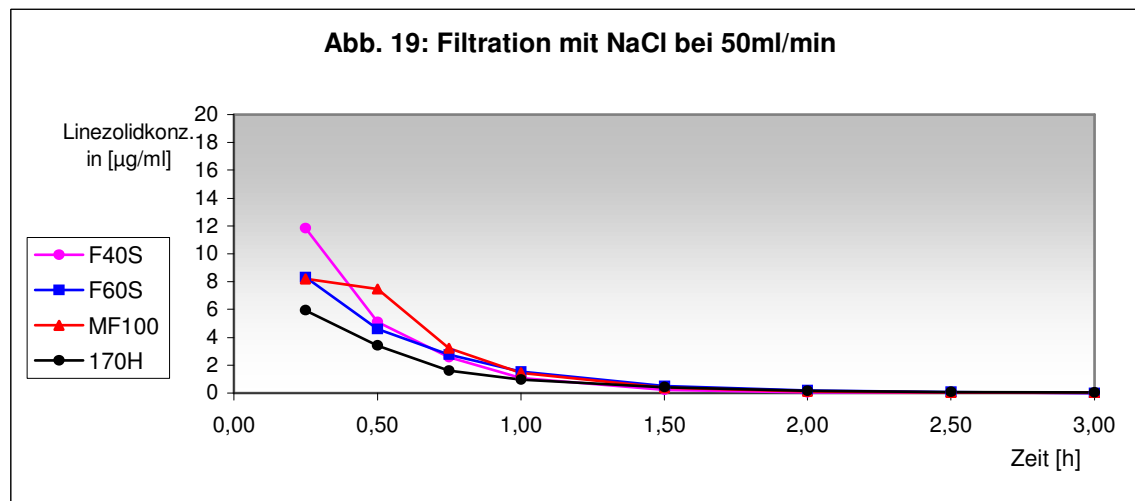
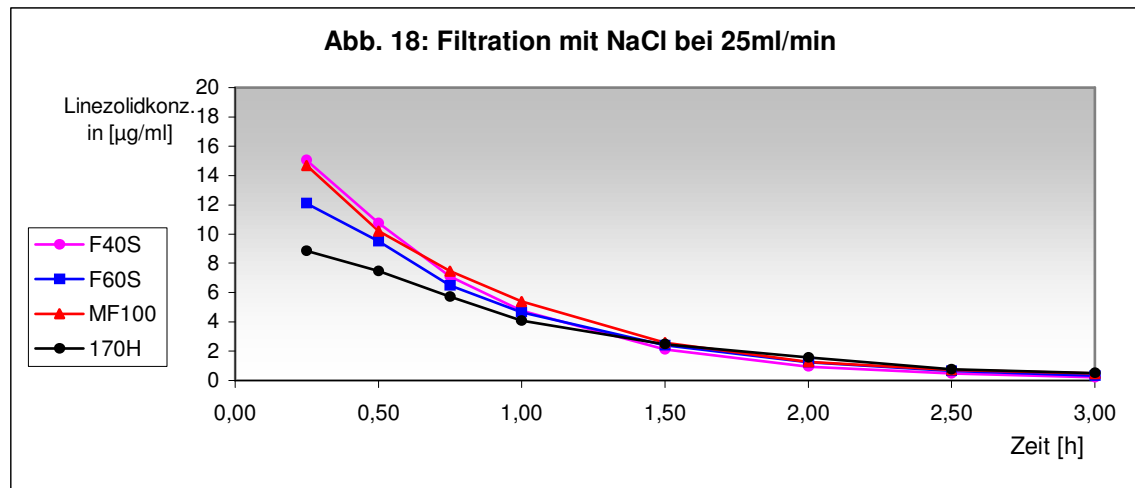


3.3.3 Linezolidkonzentrationen im Filtrat

Bei der Betrachtung der Konzentrationen des Linezolid im Filtrat in Abhängigkeit von der Flußgeschwindigkeit fällt eine lineare Zunahme der Elimination von Linezolid mit steigender Flussrate von 25ml / min (Abbildungen 14 bis 17, rote Kurven) zu 50ml / min (blaue Kurven) auf. Die Abnahme der Linezolidkonzentration über die Zeit mit zunehmender Flussrate zeigte sich unabhängig vom verwendeten Verfahren und von den verwendeten Lösungen. Nicht zur Darstellung kommen die arteriell und venös gemessenen Konzentrationen des Linezolid am Filtereingang beziehungsweise am Filterausgang, die sich analog der gemessenen Konzentrationen im Filtrat verhielten.



In den Abbildungen 14 bis 17 sind die Linezolidkonzentrationen im Filtrat aller Filter (Membranen) zusammen mit den jeweiligen Standardabweichungen dargestellt. In den beiden folgenden Abbildungen 18 und 19 sollen am Beispiel der Hämofiltration mit NaCl-Lösung und unterschiedlichen Flussraten die gemessenen Konzentrationen des Linezolid im Filtrat im Aufschluß nach den einzelnen Filtern veranschaulicht werden.

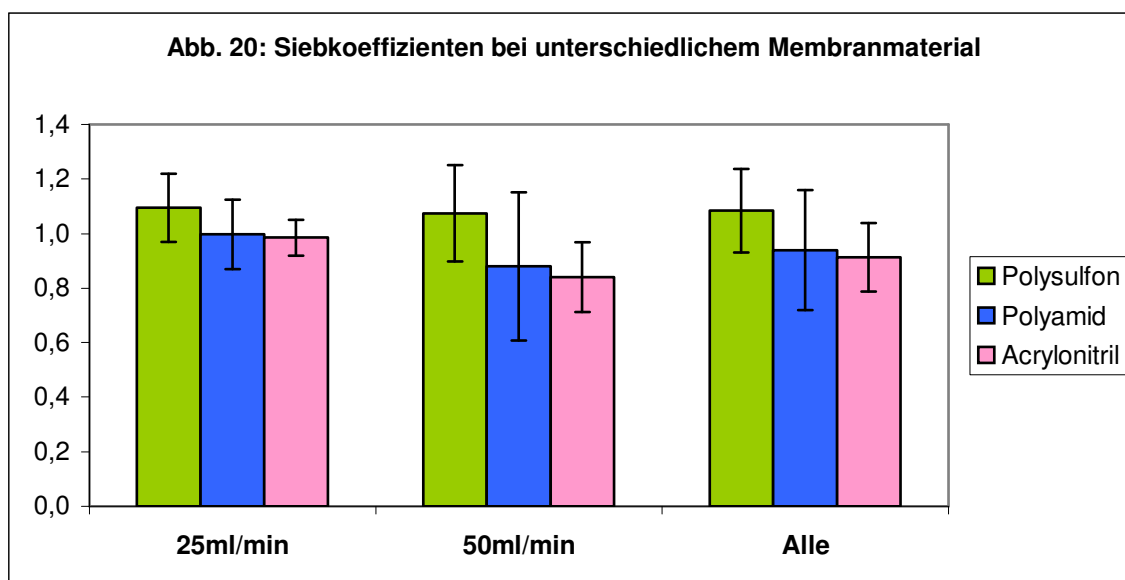


Sehr deutlich kommt in Abbildung 18 und 19 die erhöhte Elimination des Linezolid mit zunehmender Flussrate zum Ausdruck. Bei einer Flussrate von 50ml / min lagen sowohl die arteriellen, die venösen als die auch hier dargestellten Konzentrationen des Linezolid im Filtrat nach 2,5 Stunden zum Teil bereits unterhalb der Nachweisgrenze von $0,1\mu\text{g} / \text{ml}$. Nach insgesamt 3 Stunden Versuchsdauer lagen dann schließlich die Linezolidkonzentrationen

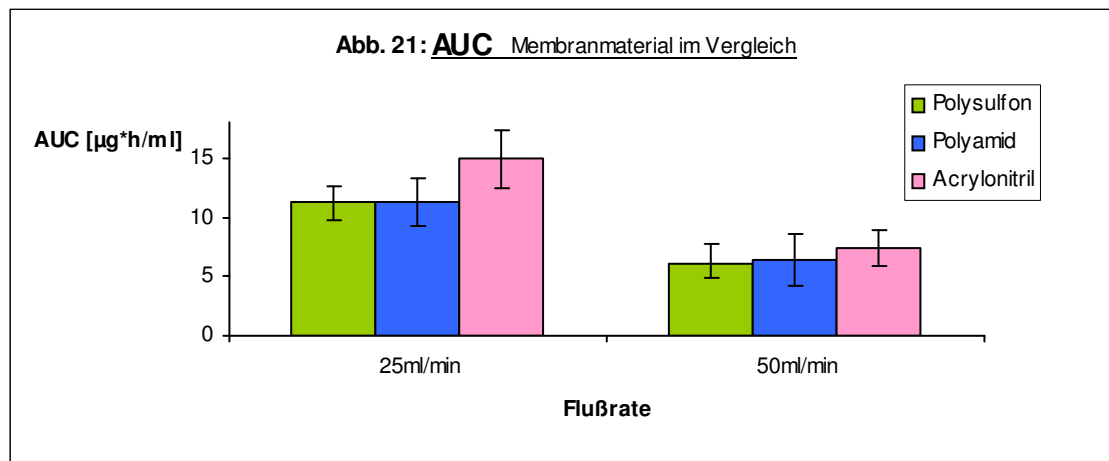
aller Filter unterhalb dieser Grenze. Weitere Übersichtsdiagramme sind im Anhang dargestellt.

3.3.4. Vergleich der Membranmaterialien

Die Siebkoeffizienten für die Filter aus Polysulfon lagen durchschnittlich um ~ 10% höher als für die beiden anderen Materialien, die wiederum kaum divergierende Werte zeigten. Die Siebkoeffizienten (Abbildung 20) betragen für die Filter aus Polysulfon $1,08 \pm 0,15$, für Polyamid $0,94 \pm 0,22$ und für Polyacrylnitril $0,91 \pm 0,13$.

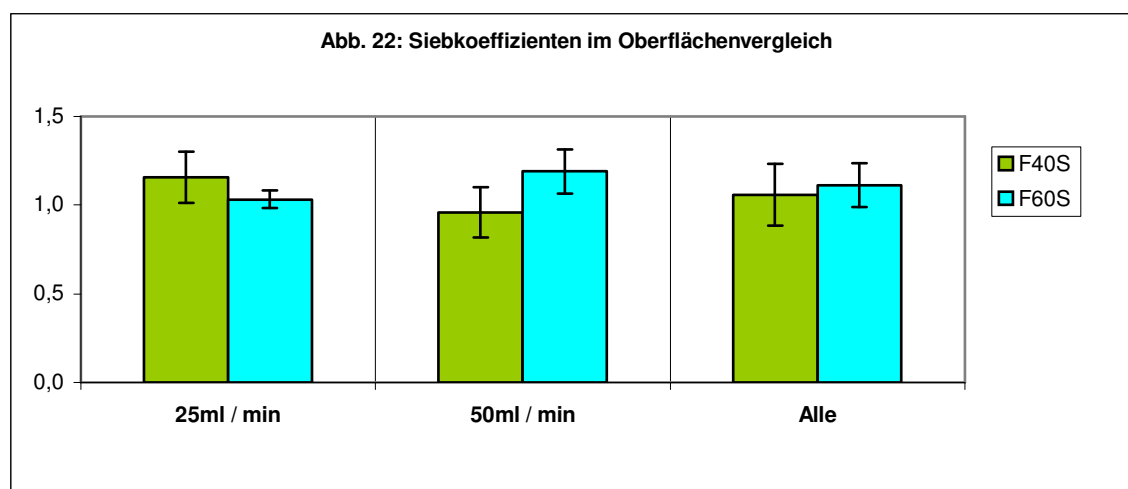


Der Filter aus Polyacrylnitril zeigte bei niedrigen Flussraten mit einer höheren AUC (Abbildung 21) eine deutlich geringere Eliminationsrate als die beiden anderen Filter. Bei höheren Flussraten kam es zum Angleichen der Werte für die AUC, hier erzielten alle Filter ähnliche Eliminationsleistungen.

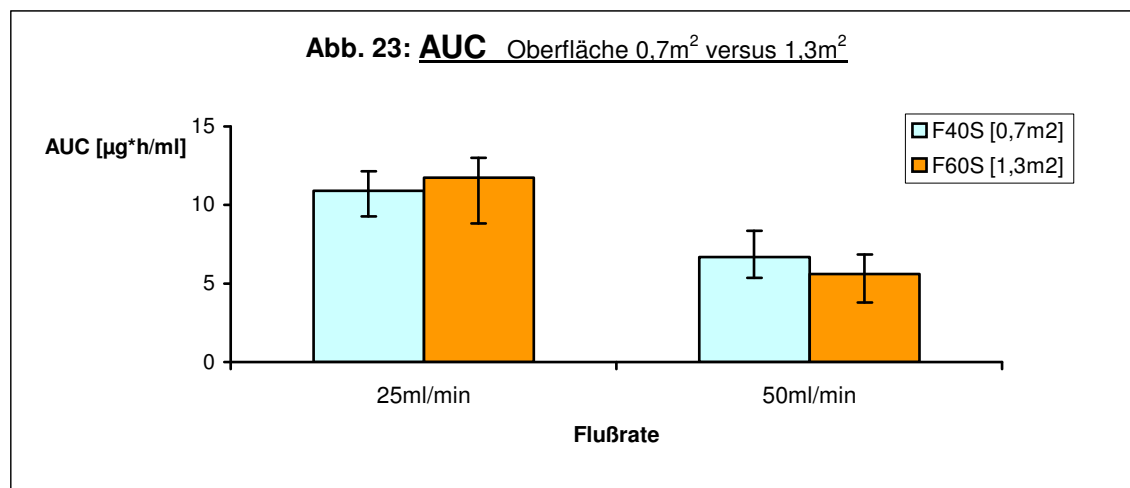


3.3.5. Vergleich der Oberflächengröße

Bei den Filtern F40S und F60S aus Polysulfon handelte es sich um Membranen mit unterschiedlicher Oberfläche, F40S mit $0,7\text{m}^2$ und der Filter F60S mit $1,6\text{m}^2$. Beim Vergleich der beiden Filter lagen die Siebkoeffizienten des kleineren Filters bei niedrigen Flussraten von $25\text{ml} / \text{min}$ etwas höher $1,16 \pm 0,14$ als beim größeren Filter $1,03 \pm 0,05$. Bei einer Flussrate von $50\text{ml} / \text{min}$ zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis von $0,96 \pm 0,14$ beim Filter mit kleiner Oberfläche zu $1,19 \pm 0,13$ des größeren. Die gemittelten Siebkoeffizienten aller Verfahren beider Filter, Darstellung in Abbildung 22, betragen für den Filter F40S mit der kleineren Oberfläche $1,06 \pm 0,17$ und für den Filter F60S $1,11 \pm 0,12$.



Die Werte der Area-under-the-Curve bestätigten nur die Steigerung der Eliminationsleistung, wie aus den vorigen Vergleichen schon ersichtlich, mit zunehmender Flussrate. Die Eliminationsleistung mit einer Vergrößerung der Membranoberfläche von $0,7\text{m}^2$ auf $1,3\text{m}^2$ hatte dagegen fast keinen Einfluß auf die Elimination des Linezolid (Abbildung 23).



3.4. Druckverhältnisse im System

Die transmembranösen Drucke wurden während der Versuche nicht ermittelt, da die Steuerung des Flüssigkeitsdurchsatzes der Dialyseflüssigkeit sowohl am Eingang als auch am Ausgang des Filters mittels Rollerpumpe erfolgte.

Die während der Versuche geräteseitig und kontinuierlich gemessenen Filtrationsdrucke waren innerhalb der Verfahren weitgehend konstant. Insgesamt waren die gemittelten Filtrationsdrucke eines Versuchs (Tabelle 8) abhängig von eingesetzter Trägerlösung, Blutflussrate und Membranoberfläche. So waren die Drucke höher bei Verwendung von Blut gegenüber NaCl – Lösung und höher bei Blutfluss mit $50\text{ml} / \text{min}$ versus $25\text{ml} / \text{min}$ sowie bei Einsatz der Hämofiltration gegenüber der Dialyse. Eine größere Membranoberfläche führte dagegen zu einer Verminderung der Filtrationsdrucke.

Tabelle 8: Filtrationsdrücke in Abhängigkeit vom Verfahren

Verfahren	Filtrationsdruck (Mittelwerte)	Oberfläche
(alle)	mmHg	m ²
Blut	62	
NaCl	14	
F40S	56	0,7
F60S	19	1,3
MF100	71	0,9
170H	6	1,7
Hämofiltration	52	
Hämodialyse	24	

Hinsichtlich der Clearance des Linezolid der einzelnen Verfahren (respektive den ermittelten Siebkoeffizienten) konnte dagegen keine Korrelationen mit den gemessenen Filtrationsdrücken festgestellt werden (siehe Tabelle 9). Die in Tabelle 9 aufgeführten Drucke entsprechen dem Mittelwert aus den protokollierten Filtrationsdrücken zu den Zeitpunkten t = 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten.

Tabelle 9: Filtrationsdrücke der einzelnen Verfahren

Filter	F40S		F60S		MF 100		170 H	
	Fil.Dr.	Clearance	Fil.Dr.	Clearance	Fil.Dr.	Clearance	Fil.Dr.	Clearance
	mmHg	ml / min	mmHg	ml / min	mmHg	ml / min	mmHg	ml / min
DiaB25	105,6	25,1	-8,9	20,7	78,9	21,0	0,0	28,3
DiaB50	92,2	29,8	2,2	39,6	86,7	30,8	1,1	36,4
FilB25	41,1	28,0	28,9	23,8	61,1	23,0	20,0	24,9
FilB50	177,8	55,8	78,9	40,9	198,9	47,1	28,9	36,4
DiaN25	0,0	24,3	46,7	24,3	-10,0	23,2	0,0	25,5
DiaN50	0,0	32,2	-7,8	82,3	-5,6	31,8	0,0	52,1
FilN25	0,0	24,5	0,0	27,4	44,4	25,1	0,0	25,5
FilN50	30,0	48,1	8,9	59,2	116,7	45,9	0,0	42,1

Legende zu Tabelle 8: DiaB.. = Dialyseverfahren mit Blut, DiaN..= Dialyseverf. mit NaCl-Lösung, FilB.. = Filtrationsverf. mit Blut, FilN = Filtrationsverf. mit NaCl-Lösung; die Zahl 25 (50) bedeutet 25 (50) ml / min Dialysatfluß. Die Clearance entspricht dem errechneten Mittelwert eines Versuchs.

4. Diskussion

4.1. Diskussion

Obwohl Linezolid eine wichtige therapeutische Option bei schwerkranken und dialysepflichtigen Patienten darstellt sind bisher nur wenige Daten aus Studien, in denen Linezolid während eines Nierenersatzverfahren eingesetzt wurde, erhältlich [54].

Die Wahl der Ausgangsspiegel des Linezolid bei Versuchsbeginn von 20 mg / l entsprechen denen, die in der Praxis Anwendung finden. Bei einer neueren Studie von Meyer et al. an anurischen Patienten wurden ½ Stunde nach intravenöser Gabe einer Dosis von 600mg Linezolid maximale Spiegel von 15mg / l (\pm 4mg / l Standardabweichung) gemessen [66]. Die eingestellten Parameter für die verwendeten Verfahren, wie der Blutfluss bei 100ml / min, die Filtrat - bzw. Dialysatflussraten sind denen vergleichbar, die in vivo bei einem Patienten mit akutem Nierenversagen eingesetzt werden. Die Pharmakokinetik von Linezolid wurde in diesem Zusammenhang an einem Patienten während kontinuierlicher veno-venöser Hämodiafiltration (CVVHDF), unter Verwendung eines Filters aus Polyacrylonitril untersucht. Die Clearance des Linezolid unter CVVHDF bei diesem Patienten war unbedeutend, so dass eine zusätzliche Gabe von Linezolid als nicht notwendig erachtet wurde [62]. Ein weiterer Aspekt einer ungewöhnlich hohen Linezolid Clearance mittels CVVH bei einem Patienten im schweren septischen Schock und akutem Nierenversagen wurde in einer Studie von Pea et al. diskutiert. Die höheren Plasmaspiegel, die sich auch in einer vermehrten renalen Elimination (bis 69%) niederschlugen wurden auf eine Sättigung des Linezolidmetabolismus und eine damit verbundene verringerte nicht-renale Clearance bei diesem Patienten zurückgeführt [73]. Unter der CVVH gelang bei diesem Patienten eine ausreichende Elimination des Linezolid, so dass bei diesem Patienten trotz hoher Plasmaspiegel keine Dosisanpassung notwendig war. In weiteren Studien dagegen war wegen der Ausscheidung des Linezolid bei intermittierender Hämodialyse eine zusätzliche

Applikation am Dialysetag nach durchgeführter Dialyse nötig, um einen effektiven therapeutischen Wirkspiegel nicht zu unterschreiten [17,30]. Dies unterstreicht, dass die Dosierungsempfehlungen, die aus in vivo Studien hergeleitet wurden, nicht allgemein angewendet werden können, da die Elimination von Medikamenten unter anderem von multiplen Faktoren, wie verwendetem Verfahren (Filtration vs. Dialyse), eingestellten Flussraten, Filtermaterial und Größe der Membranoberfläche abhängt [21,25,26,51,53].

Diese in-vitro Studie ergab wichtige Informationen über die Elimination von Linezolid, die es ermöglichen könnte, Daten, die aus in-vivo Studien gewonnen wurden auf die klinische Anwendung hin zu extrapolieren. Um im Experiment den klinischen Verfahren der Nierenersatztherapie möglichst nahe zu kommen wurde ein an den klinischen Gebrauch angelehntes In-vitro-Ein-Kompartimentmodell entwickelt. Im Modell wurden unter standardisierten Bedingungen die variablen Größen wie Filtermaterial, Oberflächengröße der Filter und Filtrationsflussraten untersucht. In einem weiteren Schritt des Experimentes wurde die Trägerlösung bestehend aus NaCl-Lösung durch Blut ersetzt, um den Einfluß der Plasmaproteinbindung auf die Elimination des Linezolid zu untersuchen.

Zu Beginn der Untersuchung auffallend waren die Differenzen der gemessenen Ausgangsspiegel zwischen Blut und NaCl-Lösung als eingesetzte Trägerflüssigkeit. Bei Zugabe von $20\mu\text{g} / \text{ml}$ Linezolid waren die anschließend gemessenen Ausgangs- beziehungsweise Spitzenspiegel im Blutplasma deutlich geringer als die Spiegel im Vergleich zu verwendeter NaCl-Lösung. Bei den Experimenten mit Blut lagen die Spiegel nach Zugabe von Linezolid bei $10,91 \pm 1,89\mu\text{g} / \text{ml}$, bei Versuchen mit NaCl-Lösung dagegen entsprachen sie annähernd $20\mu\text{g} / \text{ml}$ im Plasma. Die Erklärung dafür liegt in der Diffusion von Linezolid in das Zytoplasma der Erythrozyten, dass sich in Experimenten zeigte, bei denen radioaktiv markiertes Linezolid verwendet wurde [87]. Das Verhältnis von Linezolid im Plasma zu Linezolid im Erythrozyten betrug initial 0,7 und senkte sich nach mehreren Stunden auf 0,4 bis 0,5. Obwohl die Plasmaprotein-Konzentrationen in den Versuchen nicht gemessenen wurden, ist davon auszugehen, dass zusätzlich zur Diffusion von Linezolid in die Erythrozyten bei

der Verwendung von Blut als Trägerlösung auch die bis zu 30%ige Plasmaproteinbindung des Linezolid zu den geringeren Ausgangsspiegeln beigetragen hat.

Letztendlich zeigte sich jedoch bei vergleichender Betrachtung der Siebkoeffizienten von $0,98 \pm 0,2$ ($M_w \pm SD$) im Blut zu $1,03 \pm 0,16$ in NaCl-Lösung kein wesentlicher Unterschied in der Charakteristik der Elimination des Linezolid in Abhängigkeit von der Proteinbindung. Weil die Siebkoeffizienten der einzelnen Medikamente hauptsächlich von ihrer Proteinbindung im Plasma abhängen, werden für diejenigen Medikamente, die stärker an Plasmaproteine gebunden werden in der Regel niedrigere Siebkoeffizienten ermittelt [57]. Aufgrund der doch immerhin 30%igen Proteinbindung des Linezolid wurden diese nur geringen Differenzen im Eliminationsverhalten des Linezolid zwischen proteinfreier Lösung und Blutplasma nicht erwartet. Eine mögliche Rolle dabei könnte die Absättigung der Bindungsstellen des Albumins mit Linezolid spielen. In einer Studie mit β -Lactam-Antibiotika konnte eine Abnahme der prozentualen Proteinbindung bei Konzentrationssteigerung des Antibiotikums und damit eine Erhöhung des Anteils freiwerdender Substanz gezeigt werden [6].

Gerade in Hinsicht auf die Gabe von Linezolid bei schwerkranken Patienten, bei denen sehr häufig gleichzeitig mehrere Medikamente verabreicht werden, die unter anderem an Proteine gebunden im Plasma transportiert werden und dabei die Siebkoeffizienten und damit das Eliminationsverhalten von Antibiotika, respektive Linezolid empfindlich stören könnten, bedeutet ein Siebkoeffizient von nahezu 1,0, unabhängig vom Vorhandensein von Plasmaproteinen, eine gute Einschätzbarkeit des Eliminationsverhaltens von Linezolid und ist darüber hinaus ein Indikator für eine freie Passage des Medikaments durch die Membran. In einer anderen Studie konnte bereits die annähernd vollständige Elimination des Linezolid aus Patientenblut mit Clearanceraten im Bereich der eingesetzten Flussraten gezeigt werden [17].

Sowohl die Differenzen der Konzentrationen, die vor (arteriell) und nach (venös) dem Filter gemessen wurden, als auch die nahezu vollständige Extraktion im Zusammenhang mit den konstanten Siebkoeffizienten spiegeln eher den

Betrag, des durch die Membran diffundierten Linezolid wieder, als die Bindung von Linezolid an die Membran selbst. Obwohl zwischen den Verfahren Unterschiede in den Filtrationsdrücken auffällig waren – Verfahren mit Neigung zu höheren Filtrationsdrücken wie bei Einsatz des visköseren Blutes gegenüber NaCl-Lösung, als auch insgesamt höhere Filtrationsdrücke bei Einsatz kleinerer Membranoberfläche und höherem Dialysatfluß (25ml / min versus 50ml / min) – konnte in diesem Zusammenhang keine Korrelation zwischen unterschiedlichen Filtrationsdrücken und den ermittelten Siebkoeffizienten beziehungsweise der Clearance des Linezolid während der einzelnen Verfahren festgestellt werden. Das Phänomen der höheren Konzentrationen von Linezolid der venösen Seite (am Filterausgang) bei den Versuchen mit Hämofiltration mit Blut entsteht vermutlich einerseits durch die Abnahme der venösen Proben vor Zuführung des Dialysates in das System im Postdilutionsmodus und die dabei auftretende extreme Veränderung der Relation zwischen freiem Plasmawasser und korpuskulären Bestandteilen am Filterausgang; als auch durch die vermehrte Diffusion von Linezolid aus den Erythrozyten in das vom Linezolid geklärten Plasma [87]. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, das bei den gewonnenen venösen Plasmaproben in den Filtrationsverfahren bis zur Probenauswertung nach der initialen Zentrifugation (bei beobachtbaren sehr hohen Hämatokritwerten in den Probenröhrchen mit wenig Überstand) Linezolid in erheblichem Ausmaß aus den korpuskulären Bestandteilen des Blutes ins Plasma nachdiffundiert ist. Für weitere Untersuchungen empfiehlt sich daher die Probenentnahme bei Verfahren im Postdilutionsmodus am Filterausgang nach Zufuhr des Dialysates im Equilibrium vorzunehmen.

Dieses Phänomen hatte in dieser Studie keinen Einfluß auf die Elimination beziehungsweise auf die Siebkoeffizienten des Linezolid und scheint mehr von technischer Natur zu sein, auch wenn keine Verfahren im Prädilutionsmodus zum Vergleich durchgeführt wurden.

In einer Studie von Choi et al. wurden im Vergleich von Postdilutions und Prädilutionsmodus bei Einsatz von veno-venöser Hämofiltration bei Levofloxacin im Postdilutionsmodus zwar niedrigere Siebkoeffizienten ermittelt, die auf eine höhere Proteinbindung der Substanzen in diesem Modus und

höhere transmembranöse Drucke bei der eingesetzten Membran zurückgeführt wurden, eine Alteration der Clearance wurde dagegen nicht beobachtet, da die Clearance der Substanz durch die höhere Effizienz im Postdilutionsmodus annähernd gleichbleibend war [21]. Bei weiteren vergleichenden Studien konnte weder für die Verfahren im Prä- als auch Postdilutionsmodus entscheidende Vorteile bei der Elimination niedermolekularer Substanzen erzielt werden. Als Nebeneffekt dieser Studien zeigte sich allerdings eine signifikant höhere Lebensdauer der Membranen während der kontinuierlichen Verfahren im Prädilutionsmodus [95].

Für andere Antibiotika, wie zum Beispiel Aminoglycoside, konnte eine Bindung an die Membran des Filters durch die Differenz der vor und nach dem Filter gemessenen Konzentrationen und nicht feststellbaren Medikamentenmengen des Antibiotikums im Ultrafiltrat gezeigt werden [15,48]. Nach Aufsättigung der Medikamentenbindungskapazität der Membran erschienen im Filtrat höhere Medikamentenmengen und die Differenzen der Spiegel vor und nach dem Filter sanken auf unbedeutende Beträge ab [49]. Aufgrund der gewonnen Substratmengen im Filtrat der ursprünglich verwendeten Menge von $20\mu\text{g} / \text{ml}$ Linezolid, die nach 3 Stunden bei allen Verfahren mit $97,17\% \pm 1\%$ nahezu vollständig war, konnten diese Effekte durch die in-vitro Experimente für Linezolid ausgeschlossen werden. Zwar wurde in früheren Untersuchungen bei Substanzen mit stärkerer Bindung an Plasmaproteine eine geringere Permeabilität mit niedrigeren Siebkoeffizienten, bedingt durch die Ausbildung eines Proteinlayers innerhalb der Kapillaren in Dialysemembranen, bei Einsatz von Blut im Vergleich zu proteinfreien Lösungen in den Versuchen festgestellt [57,68]. Für Linezolid konnte aufgrund der nahezu gleichen Siebkoeffizienten ($0,98 \pm 0,2$ (Mw \pm SD) im Blut zu $1,03 \pm 0,16$ in NaCl-Lösung) keine Adsorption an die getesteten Membranen festgestellt werden. Aufgrund der Poren- und Oberflächengröße sind alle drei Membranmaterialien (Polysulfon, Polyamid und Polyacrylonitril) generell für den Einsatz von hohen Dialysat- beziehungsweise Filtratflüssen und für die Elimination von hochmolekularen Stoffen mit einem Cut-Off-Point bis 50.000 Dalton bei Nierenersatzverfahren geeignet. Die Membranen fallen aufgrund ihrer technischen Daten alle in die Klasse der

High-Flux-Membranen mit vergleichbaren β 2-Mikroglobulin-Siebkoefizienten von $\sim 0,7$ und Inulin-Siebkoefizienten von $1,0$ [Herstellerangaben]. Unter gleichen Bedingungen zeigte sich im Vergleich der Membranen bei dem niedermolekularen Linezolid kein signifikanter Unterschied bei der Elimination von Linezolid. Die Siebkoefizienten betragen für die Filter aus Polysulfon $1,08 \pm 0,15$, für Polyamid $0,94 \pm 0,22$ und für Polyacrylnitril $0,91 \pm 0,13$. Das bedeutet, dass die in dieser Studie verwendeten Membranen äquivalent für ein Nierenersatzverfahren bei Patienten unter Therapie mit Linezolid eingesetzt werden können und Dosierungsempfehlungen unabhängig vom Filtermaterial gemacht werden können.

Linezolid gehört mit einem Molekulargewicht von rund 335 Dalton zu den niedermolekularen Stoffen, die schon alleine durch Diffusion und bei Einsatz niedriger Flussraten und kleinen Filtergrößen gut eliminiert werden können. Nur mit Vergrößerung der Filteroberfläche ist bei gleichbleibender Flussrate durch die Aufsättigung des Dialysats und die zunehmende Rückdiffusion innerhalb des Filters bei kleinemolekularen und daher gut diffundierenden Stoffen keine weitere Zunahme der Elimination zu erwarten [22]. Auch in unserer Studie wurde trotz Zunahme der Filteroberfläche bei der High-Flux-Membran aus Polysulfon um fast das Doppelte im Vergleich von $0,7\text{m}^2$ zu $1,30\text{m}^2$ kein nennenswerter Einfluss auf die Elimination des Linezolid getestet. Der geringe Einfluss der Oberflächengröße eines Dialysefilters auf die Elimination von niedermolekularen Stoffen wurde bereits in einer Studie von Brunet et al. nachgewiesen [18]. Einschränkung ist in dieser Studie zu erwähnen, dass die Filtergröße nur von $0,6$ auf $0,9\text{m}^2$ variiert wurde und der Einfluss nur bei einem Dialysatfluss von 0 bis $2,5\text{l/h}$ beobachtet werden konnte. Bei höheren Flussraten über $2,5\text{l/h}$ wurde dagegen eine signifikante Zunahme der Clearance auch niedermolekularer Substanzen erreicht.

Der Einfluss der Flussgeschwindigkeit des Dialysates auf die Pharmakokinetik bei antimikrobiellen Substanzen wurde schon früher gezeigt [83]. In unserem in-vitro Modell stieg, wie erwartet, die Elimination mit zunehmenden Dialysat-beziehungsweise Filtratflussraten an. Wie bereits oben erwähnt konnten bei einer Dialysatflussrate zwischen 0 und $2,5\text{l/h}$ noch keine nennenswerten

Steigerungen in der Elimination niedermolekularer Stoffe erzielt werden, darüber hinaus wurden jedoch deutliche Zunahmen erreicht. In den Versuchen, die mit einer Dialysatflussrate von 3l / h gefahren wurden konnte dieses Verhalten gegenüber den Flussraten von 1,5l / h für Linezolid bestätigt werden. Während die Siebkoeffizienten trotz unterschiedlicher Flussraten unabhängig von Membranmaterial, Filtergröße oder der Anwesenheit von Plasmaproteinen (Blut versus NaCl-Lösung) annähernd 1 betragen, zeigte sich in der Area-under-the-Concentration-time-Curve eine deutliche Zunahme der Elimination von Linezolid aus der Trägerlösung bei Steigerung des Filtrationsflusses.

Dieser Effekt der zunehmenden Elimination des gut diffundierenden Linezolid bei höheren Filtrationsflüssen zeigte sich vor allem bei Einsatz eines Filtrationsverfahrens. Bei Verdoppelung des Filtrationsflusses bei Dialyseverfahren waren es 41% und bei Hämofiltration sogar 53%. Während wie erwartet schon bei Dialyseverfahren niedermolekulare Stoffe gut eliminiert werden, sind zwar durch die Konvektion keine weiteren beträchtlichen Steigerungen in der Elimination zu erwarten [22,68], dennoch konnte in dieser Studie eine leichte Zunahme der Elimination bei Filtration gezeigt werden. Der Vergleich der Verfahren über die einzelnen Probenzeitpunkte zeigt, dass während bei den Filtrationsverfahren der vollständige Betrag an Linezolid im Ultrafiltrat wieder gewonnen wurde, es bei den Verfahren mit Dialyse nur 88% der Konzentration des Linezolid im Plasma waren, die abfiltriert wurden. Dieser Unterschied kann zum einen durch die mangelnde Sättigung der Dialyseflüssigkeit mit Linezolid erklärt werden und andererseits durch die etwas bessere Extraktion des Linezolid durch die bereits erwähnte Konvektion bei Filtrationsverfahren [83]. Denn während die Werte für die AUC bei Dialyse und zunehmendem Filtratfluß von $12,42\mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$ ($\pm 2,94$) zu $7,45\mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$ ($\pm 1,81$) abnahmen, zeigte sich bei der Filtration eine stärkere Abnahme der AUC-Werte von $12,01\mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$ ($\pm 1,63$) zu $5,62\mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$ ($\pm 1,3$) bei zunehmendem Filtratfluß von 25 auf 50ml / min. In einer früheren Untersuchung konnte alleine durch zunehmende Filtrationsflussraten eine lineare Zunahme der Diffusion kleinmolekularer Substanzen bei Nierenersatzverfahren gezeigt werden [18]. Ob allerdings der Effekt der besseren Elimination des Linezolid

tatsächlich nur auf Konvektion zurückzuführen ist, oder auf eine lineare Zunahme der Diffusion bei höheren Filtrationsflüssen läßt sich hier nicht abschließend klären, da in dieser Studie keine getrennten Untersuchungen zur Unterscheidung zwischen Diffusion und Konvektion des Linezolid durch Dialysemembranen durchgeführt wurden.

Insgesamt sprechen die Daten für eine effektivere Elimination des Linezolid durch ein Filtrationsverfahren. Um nun eine gleichgroße Clearance für Linezolid während der Dialyseverfahren zu erreichen, müssten die korrespondierenden Flussraten um 15 bis 23% gegenüber Filtrationsverfahren gesteigert werden.

In der Praxis muss der Filtrationsfluss und die zu entziehende Flüssigkeitsmenge gerade auf Intensivstationen häufig an den jeweiligen klinischen Zustand des Patienten (Kreislauf, kardiale Auswurfleistung, Elektrolythaushalt, Wasserbilanz, u.a.) adäquat angepasst werden [67]. Vor dem Hintergrund wechselnder klinischer Parameter seitens des Patienten, nach denen der Filtrationsfluss angepasst werden muss, dürfte der hier festgestellte geringe Unterschied zwischen Dialyse und Filtrationsverfahren bei mehrstündigem Einsatz im klinischen Alltag kaum eine Rolle spielen.

Bei gesunden Probanden wurde der größte Anteil des verabreichten Linezolid in Form zweier inaktiver Metabolite im Urin gefunden und 30% als unverändertes Linezolid ausgeschieden [87]. Der antimikrobielle und damit therapeutische Wirksamkeit des Linezolid wird allein durch die Höhe seiner Plasmaspiegel, die in dieser Studie gemessen wurden, bestimmt. Obwohl eine Akkumulation der Metabolite bei Patienten mit schwerem Nierenversagen beschrieben wurde scheint eine Dosisanpassung bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion nicht notwendig zu sein [17,74]. Bisher sind keine Berichte über die Toxizität der Metabolite bei ihrer Akkumulation bekannt [54,67]. Aufgrund der Nichtverfügbarkeit der Metabolite lassen sich hinsichtlich ihrer Elimination in dieser Studie leider keine Aussagen machen.

Als Folge des Hauptabbaus des Linezolid durch Metabolismus mit bis zu 60% und einer renalen Ausscheidung als unverändertes Linezolid und seiner Metabolite zu ~ 30% tragen kontinuierliche Nierenersatzverfahren

wahrscheinlich in nur geringem Rahmen zur Elimination von Linezolid bei [64], auch wenn in einzelnen Fällen durch ein Nierenersatzverfahren zum Teil therapeutische Spiegel unterschritten wurden [30,67].

4.2 Schlussfolgerung

Aus den ermittelten Daten und der verfügbaren Literatur hinsichtlich der Elimination des Linezolid können folgende Aussagen gemacht werden:

Sowohl die unterschiedlichen Membranmaterialien als auch die unterschiedlichen Oberflächengrößen zeigen keine nennenswerten Unterschiede in der Quantität der Ausscheidung des Linezolid und sind äquivalent einsetzbar. Trotz einer 30%igen Plasmaproteinbindung wurden Siebkoeffizienten von nahezu 1,0 gemessen. Mit zweimal täglicher Verabreichung des Linezolid von 600mg sind auch bei Patienten unter Einsatz eines Nierenersatzverfahrens ausreichende therapeutische Plasmaspiegel zu erreichen und zu halten. Aufgrund der gemessenen nahezu vollständigen Extraktionen von Linezolid bei Dialyse (96,96%) und bei Filtration (97,37%) empfiehlt sich allerdings bei Nierenersatzverfahren, die mit sehr hohen Dialysat-beziehungsweise Filtratflussraten gefahren werden, eine zusätzliche Applikation von Linezolid um nicht in subtherapeutische Spiegel des Antibiotikums zu gelangen.

Zur Durchführung dieser Studie wurde das Ein-Kompartimentmodell gewählt, das als solches nur annähernd die tatsächlichen Verhältnisse im Körper wieder spiegelt. So kann beispielsweise die Abnahme der Linezolidkonzentration im Blutplasma des menschlichen Körpers durch Umverteilung und Metabolismus mit diesem Modell nicht nachgestellt werden. Unter anderem verhalten sich die Plasmaspiegel nach Aufnahme von Linezolid bei Einsatz eines Nierenersatzverfahrens bei Patienten durch Umverteilung in andere Gewebe und Metabolismus anders als die in-vitro gemessenen. Durch die Rückdiffusion aus anderen Körperkompartimenten in das von Linezolid kontinuierlich geklärte

Blutplasma bei Nierenersatztherapie ist eine Extrapolation aus den In-vitro ermittelten Daten auf In-vivo Verhältnisse daher nur eingeschränkt möglich.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde das Eliminationsverhalten von Linezolid bei extrakorporalen Nierenersatzverfahren getestet. Zum Vergleich kamen drei unterschiedliche Filtermaterialien, die mit variablen Oberflächengrößen, zwei unterschiedlichen Filtrationsflüssen, zwei Trägerlösungen an zwei unterschiedlichen Nierenersatzverfahren getestet wurden. Alle Experimente wurden in-vitro an einem Ein-Kompartiment-Modell durchgeführt. Die gewonnenen Proben wurden mit der High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC) ausgewertet. Die Siebkoeffizienten und die Werte für die Area-under-the-Concentration-time-curve wurden berechnet und verglichen.

Die Elimination während der 3 Stunden dauernden Versuche war nahezu vollständig und unabhängig vom verwendeten Nierenersatzverfahren (Filtration versus Dialyse), der verwendeten Lösung (Blut versus NaCl 0,9%), dem verwendeten Material (Polyamid versus Polysulfon versus Polyacrylonitril), der Größe der Oberfläche des Filters ($1,3\text{m}^2$ versus $0,7\text{m}^2$) oder den gewählten Flussraten (25 versus 50ml / min).

Linezolid zeigte bei allen Filtern mit ermittelten Siebkoeffizienten von nahezu 1,0 eine gute Durchgängigkeit durch die Membranen und wurde rasch und vollständig eliminiert. Durch eine Vergrößerung der Membranoberfläche konnte keine wesentliche Zunahme der Elimination von Linezolid erreicht werden. Bei Erhöhung Filtrationsgeschwindigkeiten beschleunigte sich dagegen die Elimination des Linezolid. Letztendlich kann anhand der gewonnen Daten nicht geklärt werden, ob die Elimination auf vermehrte Konvektion zurückzuführen ist, da hierzu keine genaueren Untersuchungen gemacht wurden.

Insgesamt kann aber für den klinischen Gebrauch trotz der Unterschiede auch für schwerkranke Patienten bei geringeren Geschwindigkeiten und daher schonenderen Verfahren mit einer vollständigen Elimination des Linezolid gerechnet werden.

In den Versuchen war die Clearance des Linezolid bei korrespondierenden Flussraten für die Filtration ($98 \pm 10,5\%$) höher als für die Dialyse ($86,6 \pm$

16,1%). Dieser signifikante Unterschied einer höheren Eliminationsgeschwindigkeit von Linezolid in der Filtration kann mit einer um 15 bis 23%igen Steigerung der Flussraten bei der Anwendung der Dialyse ausgeglichen werden.

Ebenso wenig wie die auffallend niedrigeren initialen Plasmaspiegel bedingt durch eine Diffusion von Substrat durch die Erythrozytenmembran ins Zellinnere bei den Versuchen, die mit Blut als Trägerlösung durchgeführt wurden, hatte auch die bis zu 31prozentige Proteinbindung des Linezolid keinen relevanten Einfluss auf die Vollständigkeit der Elimination.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die unterschiedlichen Filter gleichwertig eingesetzt werden können und sowohl bei kontinuierlicher als auch intermittierender Nierenersatztherapie Linezolid unter Standardtherapie mit zweimal 600mg täglich unabhängig vom Verfahren ausreichend eliminiert wird.

6. Literatur

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* 2002; 43: 319 - 321
2. Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Ledebro I, Ganadu M, Ferrara R, Menneas A, Asproni E, Casu D, Passaghe M, Sau G, Cadinu F. Comparison between hemofiltration and hemodiafiltration in a long-term prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004, 17: 414 - 422
3. Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA, In Vivo Pharmacodynamics of a new oxazolidinone. *Antimicrob Agent Chemother* 2002; 46: 3484 – 3489
4. Athamna A, Athamna M, Medlej B, Bast DJ, Rubinstein E. In Vitro post antibiotic Effect of Fluoroquinolones, Macrolides, β -Lactams, Tetracyclines, Vancomycin, Clindamycin, Linezolid, Chloramphenicol, Quinopristin / Dalfopristin and Rifampicin on *Bacillus anthracis*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 609 – 615
5. Bassetti M, Di Biagio A, Cenderello G, Del Bono V, et al. Linezolid treatment of prosthetic hip infections due to Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Infection* 2001; 43: 148 – 149
6. Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Dec, 52(6): 893 - 898
7. Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy. *Anaesthesist*. 2006 Aug;55(8):835-45
8. Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SGJ, Bekers O, Menheere P, Hover L, Klaassen L, van der Sande FM, Cheriex EC, Meert N, Leunissen KM, Kooman JP. Pre-Dilution on-line haemofiltration versus Low-Flux haemodialysis: A randomized prospective study. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20: 1155 - 1163
9. Behra-Miellet J, Calvet L, Dubreuil L. Activity of Linezolid against anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 28 - 34
10. Bellomo R, Ronco C. Continuous haemofiltration in the intensiv care unit. *Crit Care* 2000, 4: 339 - 345

11. Berns J. Infections with Antimicrobial-resistant microorganisms in dialysis patients. *Sem Dia* 2003, 16: 30 - 37
12. Betriu C, Redondo M, Luisa Palau M, et al. Comparative in vitro activities of Linezolid, Quinupristin-Dalfopristin, Moxifloxacin, and Trovafloxacin against Erythromycin-susceptible and -resistant Streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1838 - 1841
13. Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1555 - 1559
14. Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC, Held PJ, Wolfe RA, Agodoa LYC, Port FK. Relationship of dialysis membrane and cause – specific mortality. *Am J Kid Dis* 1999; 33: 1 – 10
15. Bohler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int* 1999; (Suppl.72): 24 - 28
16. Braveny I, Maschmeyer G. Infektionskrankheiten – Diagnostik – Klinik – Therapie. Medco Verlag München 2002; Seite 52 – 56
17. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O’Grady MA, Hopkins NK, Jungbluth GL. Pharmacokinetics of Linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2775 - 2780
18. Brunet S, Leblanc M, Geadah M, Parent D, Courteau S, Cardinal J. Diffusive and convective solute clearances during renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 486 - 492
19. Buerger C, Joukhadar C, Muller M, Kloft C. Development of a liquid chromatography method for the determination of Linezolid and its applications to in vitro and human microdialysis. *J Chromatography B* 2003; 796: 155 - 164
20. Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, Clark W, Levey AS, Leypoldt JK, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G, Effects of High-Flux Hemodialysis on Clinical Outcomes: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 : 3251 - 3263
21. Choi G, Gomersall CD, Lipmann J, Wong A, Joynt GM, Leung P, Ramsay SJ, Man-Ho O. The effect of adsorption, filter material and point of dilution on antibiotic elimination by haemofiltration. An in vitro study of Levofloxacin. *Int J Antimicrob Agent* 2004; 24: 468 – 472
22. Clark WR, Ronco C. CRRT efficiency and efficacy in relation to solute size. *Kid Int* 1999; 56 (Suppl. 72): 3 – 7

23. Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR, Johnson JP. Renal failure in the ICU: Comparison of the impact of acute renal failure and end-stage-renal-disease on ICU outcomes. *Kid Int* 2002; 62: 986 - 996
24. Conte JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of Linezolid. *Antimicrob agents Chemother* 2002; 46: 1475 - 1480
25. Cottrell S. Antimicrobial prescribing in patients on hemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 773 – 780
26. Davies JG, Kingswood JC, Sharpstone P, Street MK. Drug removal in continuous haemofiltration and hemodialysis. *Brit J Hosp Med* 1995; 45: 524 - 528
27. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001; 358: 1975 - 1982
28. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al., The SENTRY Participants Group. Survey of infections due to Staphylococcus species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 114 - 132
29. Doern GV, Jones RN, Pfaller MA et al., The SENTRY Study Group (North America). Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections : Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance program (United States and Canada 1997). *Diagn Microb Infect Dis* 1999; 34: 65 - 72
30. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Parenti E, Picetti E, Manini P, Sagripanti S, Manini P, Andreoli R, Cabassi A. Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 2437 – 2442
31. Fines M, Leclercq R. Activity of linezolid against gram-positive Cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 797 - 802
32. Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *New Engl J Med* 1997; 336: 1303 – 1309

33. Furuno JP, Harris AD, Wright MO, Hartley DM, McGregor JC, Gaff HD, Hebden JN, Standiford HC, Perencevich EN. Value of performing active surveillance cultures on intensive care unit discharge for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Jun;28(6):666 - 670
34. 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* 2002; 49: 301 - 308
35. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of Linezolid following oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 1843 – 1846
36. Gemmell CG et al. Susceptibility of variety of clinical isolates to Linezolid. A European inter-country comparison. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 47 - 52
37. Gentry-Nielsen MJ, Olsen KM, Preheim LC. Pharmacodynamic activity and efficacy of Linezolid in a rat model of pneumococcal pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1345 - 1351
38. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrell K, Fernandez HT. In vitro activities of Dalbavancin and nine comparator agents against anaerobic gram-positive species and corynebacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1968 - 1971
39. Hakim RM. Clinical Implications of Bioimcompatibility in blood purification membranes. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15 (Suppl. 2): 16 – 20
40. Hartmann B, Junger A, Brammen D, Röhrig R, Klasen J, Quinzio L, Benson M, Hempelmann G. Review of antibiotic drug use in a surgical ICU: management with a patient data management system for additional outcome analysis in patients staying more than 24 hours. *Clin Ther*. 2004 Jun;26(6):915-24
41. Hishida A, Ohishi K, Nagashima S, Kanamaru M, Obara M, Kitada A. pharmacokinetic study of an oral cephalosporin, Cefdinir, in hemodialysis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1718 - 1724
42. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of Linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1431 - 1434

43. Howe RA, Wootton M, Noel AR, Bowker KE, Walsh TR, McGowan AP. Activity of AZD2563, a novel Oxazolidinon against *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to Vancomycin or Linezolid. *Antimicrob Agent Chemother* 2003; 47: 3651 – 3652
44. Johnson AP, Henwood C, Mushtaq S, James D, Warner M, Livermore DM, and the ICU Study Group. Susceptibility of gram positive bacteria from ICU patients in UK hospitals to antimicrobial agents. *J Hosp Infect* 2003; 54: 179 - 187
45. Karlowsky JA, Kelly LJ, Critchley IA, Jones ME, Thornsberry C, Sahn DF. Determining Linezolid's baseline in vitro activity in Canada using grampositive clinical isolates collected prior to its national release. *Antimicrob agent Chemother* 2002; 46: 1989 - 1992
46. Karsou SA, Jaber BL, Pereira BJG. Impact of intermittent Hemodialysis variables on clinical outcomes in acute renal failure. *Am J Kid Dis* 2000, 35: 980 - 991
47. Kearns GL, Jungbluth GL, Abdel-Rahman SM, Hopkins NK, Welshman IR, Grzebyk RP, Bruss JB, van den Acker JN and the Pediatric Pharmacology Research Unit Network. Impact of ontogeny on Linezolid disposition in neonates and infants. *Clin Pharm Ther* 2003; 74: 413 – 422
48. Kroh UF, Dinges GK, Lukasewitz P, Steinhausser WU, Holl TJ, Lennartz H. Elimination of drugs by the new polyamide hemofilter FH77H during various in vitro conditions. *Blood Purif* 1998; 16(1): 49 - 56
49. Kronfol NO, Lau AH, Barakat MM. Aminoglycoside binding to polyacrylonitrile hemofilter membranes during continuous hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Organs* 1987; 33: 300 – 304
50. Krueger WA, Kottler B, Will B, Heining A, Guggenberger H, Unertl KE: Treatment of meningitis due to Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* with linezolid. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 929 - 932
51. Krueger WA, Neeser G, Schuster H, Schroeder TH, Hoffmann E, Heining A, Dieterich HJ, Forst H, Unertl KE. Correlation of Meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy* 2004; 49: 280 – 286
52. Krueger WA, Schroeder TH, Hansen M. Pharmacokinetics of antibiotics during continuous renal replacement therapy. *Yearbook of Intensivecare and Emergency Medicine* 2005; 349 - 360

53. Krueger WA, Schroeder TH, Hutchison M, Hoffmann E, Dieterich HJ, Heining A, Ery C, Wehrle A, Unertl K. Pharmacokinetics of Meropenem in critically ill patients with acute renal failure treated by continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2421 - 2424
54. Krueger WA, Unertl KE. New treatment option for gram-positive infections in critically ill patients - overview over Linezolid. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37: 199 - 204
55. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Köller M. Linezolid Penetration into bone and joint tissues infected with Methicillin-resistant Staphylococci. *Antimicrob Agent Chemothr* 2003; 47: 3964 - 3966
56. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayer M. Lack of renoprotective effects of Dopamine and Furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11: 97 - 104
57. Lau AH; Kronfol NO. Determinants of drug removal by continuous hemofiltration. *Int J Artif Organs*. 1994; 17(7):373 – 378
58. Launay-Vacher V, Izzedine H, Mercadal L, Deray G. Clinical Review: Use of Vancomycin in haemodialysis patients. *Crit Care* 2002; 6: 313 – 316
59. Lewis RT. Soft tissue infections. *World J Surg* 1998; 22: 146 - 151
60. Lovering AM, Zhang J, Bannister GC, Lankester BJ, et al. Penetration of Linezolid into bone, fat, muscle and haematoma fluid of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 73 -77
61. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194 - 203
62. 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*. 2001; 17: 327 - 330
63. Matzke GR, Frye RF, Joy MS, Palevsky PM. Determinants of Ceftazidime clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemothr* 2000; 44: 1639 - 1644
64. Mauro LS, Sharief I, Assaly R, et al. Determination of Linezolid clearance via continuous hemodiafiltration (Abstract # 151). Proceedings of the annual meeting of the American College of Clinical Pharmacy. 2001 October 21 – 24; Tampa, Florida.

65. McCollum M, Rhew DC, Parodi S. Cost Analysis of switching from iv Vancomycin to po Linezolid for the Management of Methicillin – Resistant Staphylococcus Species. *Clin Ther* 2003; 25: 3173 – 3189
66. McGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of Linezolid in healthy volunteers and patients with gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51, Suppl. S2: ii17 - 25
67. Meyer B; Kornek GV; Nikfardjam M; Karth GD, Heinz G, Locker GJ, Jaeger W, Thalhammer F. Multiple-dose pharmacokinetics of Linezolid during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(1):172 – 179
68. Meyer TW, Leeper EC, Bartlett DW, Depner TA, Zhao-Lit Y, Robertson CR, Hostetter TH. Increasing Dialysate Flow and Dialyzer Mass Transfer Area Coefficient to increase the clearance of protein-bound solutes. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15: 1927 - 1935
69. Moellering RC. Linezolid: The first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 135 - 142
70. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Hickstein H, Francke A, Pertschy A, Schulz M, Mundkowski R, Drewelow B. Pharmacokinetics of Piperacillin-Tazobactam in anuric intensiv care patients during continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1557 - 1560
71. Papaioannou MG, Marinaki S, Pappas M, Stamatiadis D, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellou H, Stathakis C. Pharmacokinetics of Teicoplanin in patients undergoing chronic haemodialysis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 233 – 236
72. Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. *New Engl J Med* 1998; 338: 1428 - 1437
73. Pea F, Viale P, Lugano M, Pavan F, Scudeller L, Della Rocca G, Furlanut M. Linezolid disposition after standard dosages in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration: A Report of 2 cases. *Am J Kid Dis* 2004; 44: 1097 – 1102
74. Pharmacia GmbH, Zyvoxid Medical and Drug Information, Erlangen, Germany, 2001
75. Raad I, Hachem R, Hanna H, Afif C, Escalante C, Kantarjian H, Rolston K. Prospective, randomized study comparing Quinopristin-Dalfopristin with Linezolid in the Treatment of Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 646 – 649

76. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Gründling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler N, Welte T, Werdan K; Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine. *Anaesthesist*. 2006 Jun;55 Suppl 1:43-56
77. Rennie RP, Jones RN, Mutnick AH, The SENTRY Study Group (North America). Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infection: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance program (United States and Canada 2000). *Diagn Microb Infect Dis* 2003; 45: 287 - 293
78. Ronco C, Brendolan A, Bellomo R. Online Monitoring in continuous renal replacement therapies. *Kid Int* 1999; 56 Suppl. 72: 8 - 14
79. Ross JE, Anderegg TR, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Trends in Linezolid susceptibility patterns in 2002: Report from the worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 53 - 58
80. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *New Engl J Med* 2002; 346: 305 - 310
81. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and Sepsis. *N Engl J Med* 2004, 351:159 - 169
82. Schroeder TH, Hansen M, Dinkelaker K, Krueger WA, Nohé B, Fretschner R, Unertl K. Influence of underlying disease on the outcome of critically ill patients with acute renal failure. *Eur J Anaesthesiol*. 2004 Nov;21(11):848 – 853
83. Schroeder TH, Krueger WA, Hansen M, Hoffmann E, Dieterich HJ, Unertl K. Elimination of meropenem by continuous hemo(dia)filtration – an in-vitro one compartment model. *Int J Artif Org* 1999; 22: 307 – 312
84. Schroeder TH, Krueger WA, Hansen M, Hoffmann E, Dieterich HJ, Unertl K. Elimination of meropenem by continuous hemo(dia)filtration – an in-vitro one compartment model. *Int J Artif Org* 1999; 22: 307 – 312
85. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC. JNClinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2005; 189: 425 – 428

86. Shinaberger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM, Duniyak DS, Demyan WF, Buysse JM. Mechanism of action of Oxazolidinones. Effects of Linezolid and Eperezolid on translation reactions. *Antimicrob agents Chemother* 1997; 41: 2132 - 2136
87. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, Welshman IR, Bruss JB, Sams JP, Johnson MG, Sanders PE, Hauer MJ, Fagerness PE, Stryd RP, Peng GW, Shobe EM. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of Linezolid following an oral dose of [14C] Linezolid to healthy humans subjects. *Drug Metabolism and Dispos* 2001; 29: 1136 - 45
88. Stalker DJ, Jungbluth GL, Hopkins NK, Batts DH. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous Linezolid, an oxazolidinon antibiotic, in healthy Volunteers. *J Antimicrob Chemothr* 2003; 51: 1239 – 1246
89. Stamatakis MK, Schreiber JM, Slain D, Gunel E. Vancomycin Administration during Dialysis with Low-Flux Polysulfone Membranes: Traditional versus a supplemental Dosage Regimen. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 1564 – 1568
90. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, Hafkin B for the Linezolid Skin and Soft Tissue Infections Study Group. Randomized comparison of Linezolid (PNU – 100766) versus Oxacillin-Dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agent Chemothr* 2000; 44: 3408 – 3413
91. Thadani RI, Pasqual J, Bonventre V. Acute renal failure. *New Engl J Med* 1996; 334: 1448 - 1460
92. Tobin CM, Sunderland J, White LO, MacGowan AP. A simple, isocratic high-performance liquid chromatography assay for Linezolid in human serum. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 605 - 608
93. Toutain J, Boselli E, Djabarouti S, Allaouchiche B, Xuereb F, Bernadou JM, Ba B, Saux MC, Breilh D. Determination of Linezolid in plasma and bronchoalveolar lavage by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection using a fully automated extraction method. *J Chromat B* 2004; 813: 145 -150
94. Traunmüller F, Schenk P, Mittermeyer C, Thalhammer-Scherer R, Ratheiser K, Thalhammer F. Clearance of Ceftazidime during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *J Antimicrob Chemothr* 2002; 49: 129 – 134
95. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clinical Practice* 2003; 94(4): 94 – 98

96. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF; Hemodiafe Study Group. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2006 Jul 29; 368(9533): 379 - 85
97. Warren DK, Guth RM, Coopersmith CM, Merz LR, Zack JE, Fraser VJ. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Oct 27(10): 1032 - 1040
98. Weigelt J, Kaafarani HMA, Itani KMF, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than Vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004; 188: 760 – 766
99. Wise R, Andrews JM, Boswell FJ, Ashby JP, The in vitro activity of Linezolid (U-100766) and tentative breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 721 - 728
100. Wolfe RA, Held PJ, Hulbert-Shearon TE, Agodoa LY, Port FK. A critical examination of trends in outcomes over the last decade. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 9 - 15
101. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid versus Vancomycin: Analysis of two double-blind studies of patients with Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789 - 1797
102. Wynalda MA, Hauer MJ, Wienkers LC. Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic Linezolid in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1014 - 1017
103. Yagi BH, Zurenko GE. In vitro activity of Linezolid and Eperezolid, two novel oxazolidinone antimicrobial agents against anaerobic bacteria. *Anaerob* 1997; 3: 301 - 306
104. Zhanel GG, Palatnick L, Nichel KA, Bellyou T, Low DE, Hoban DJ. Antimicrobial resistance in respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates. Results of the Canadian respiratory organism susceptibility study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1867 – 1874

7. Anhang

Eine Übersicht über die Einzelheiten aller 32 Versuche zeigt Tabelle A1.

Tabelle A1: Übersicht Versuche

	Oberfläche	Blutfluß	Dialyse	Filtration	Volumenart	Linezolid	Blutgruppe	pH	Hb
Filter	in m ²	in ml/h	Rate in ml/min	Rate in ml/min	1000ml	in mg			in g/dl
Hospal Multiflow100 aus Acrylonitril	0,9	100	25	-	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	50	-	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	25	-	Blut	20	AB+	7,706	9,5
		100	50	-	Blut	20	A-	7,340	8,6
		100	-	25	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	-	50	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	-	25	Blut	20	AB-	7,517	11,5
		100	-	50	Blut	20	0+	7,466	8,9
Fresenius F40S aus Polysulfon	0,7	100	25	-	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	50	-	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	25	-	Blut	20	A+	7,399	9,1
		100	50	-	Blut	20	A+	7,423	9,3
		100	-	25	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	-	50	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	-	25	Blut	20	0-	7,457	10,7
		100	-	50	Blut	20	A-	7,321	10
Fresenius F60S aus Polysulfon	1,3	100	25	-	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	50	-	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	25	-	Blut	20	A+	7,525	9,4
		100	50	-	Blut	20	A-	7,453	8,7
		100	-	25	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	-	50	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	-	25	Blut	20	A+	7,256	8,9
		100	-	50	Blut	20	A+	7,264	7,5
Gambro Polyflux 170H aus Polyamid	1,7	100	25	-	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	50	-	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	25	-	Blut	20	0+	7,235	7,4
		100	50	-	Blut	20	A+	7,265	11,5
		100	-	25	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	-	50	NaCl 0,9%	20	-	-	-
		100	-	25	Blut	20	0+	7,310	9,4
		100	-	50	Blut	20	0+	7,413	9,1

Die nächsten beiden Tabellen A2 und A3 enthalten die gemessenen Konzentrationen während der Versuche sortiert nach Filtern. Die Angaben der Konzentrationen erfolgt in chronologischer Reihe von t=15 bis t=180 Minuten in $\mu\text{g} / \text{ml}$.

Tabelle A2: Gemessene Konzentrationen bei Versuchen mit Dialyse

		Blut			Blut			NaCl			NaCl		
		25 ml / min			50 ml / min			25 ml / min			50 ml / min		
	min	Filtrat	Plven	Plart	Filtrat	Plven	Plart	Filtrat	Plven	Plart	Filtrat	Plven	Plart
F40S	15	14,83	9,55	11,34	11,31	14,20	11,20	11,22	9,25	10,99	7,78	7,06	11,25
	30	10,49	4,49	9,44	6,27	6,15	10,70	7,53	5,19	8,04	4,20	3,74	5,89
	45	7,88	4,70	6,07	3,39	3,56	5,84	5,23	4,30	5,23	2,67	2,47	3,59
	60	5,39	1,45	6,55	2,06	2,18	3,65	3,68	2,99	3,72	1,26	1,13	1,76
	90	3,26	2,02	2,73	0,74	0,94	1,34	1,74	1,38	1,86	0,39	0,35	0,53
	120	2,12	1,55	2,19	0,40	0,37	0,65	0,81	0,69	0,88	0,10	0,09	0,14
	150	1,29	0,87	1,42	0,16	0,18	0,31	0,38	0,20	0,42	0,03	0,03	0,04
	180	0,73	0,43	0,75	0,06	0,12	0,13	0,19	0,19	0,23	bql	bql	bql
Mittelwerte		5,75	3,13	5,06	3,05	3,46	4,23	3,85	3,02	3,92	2,35	2,12	3,31
Siebcoeff.:		1,40			0,79			1,11			0,86		
F60S	15	7,23	4,92	9,25	9,90	6,51	9,38	11,87	7,49	14,18	10,26	6,96	12,05
	30	9,34	8,52	9,08	6,58	4,39	6,86	8,50	6,93	8,68	8,38	4,07	6,36
	45	7,41	6,75	8,25	3,77	2,79	4,02	5,99	5,02	6,03	4,86	2,10	3,52
	60	5,59	4,78	6,42	2,13	1,61	2,65	4,56	3,64	4,45	2,45	1,38	2,08
	90	3,47	3,33	3,87	0,84	0,71	1,07	2,44	2,11	2,51	1,56	0,52	0,76
	120	2,08	1,99	2,59	0,30	0,32	0,38	1,32	1,10	1,37	0,57	0,17	0,21
	150	1,29	1,29	1,48	0,12	0,15	0,18	0,71	0,60	0,54	0,18	0,08	0,07
	180	0,80	0,75	0,90	0,05	0,06	0,07	0,42	0,36	0,43	0,07	0,04	0,05
Mittelwerte		4,65	4,04	5,23	2,96	2,07	3,08	4,48	3,41	4,77	3,54	1,91	3,14
Siebcoeff.:		1,00			1,15			1,09			1,40		
MF100	15	11,12	9,76	11,80	6,37	8,30	10,42	20,01	17,81	23,39	9,09	8,36	14,72
	30	9,83	8,84	12,06	4,81	5,26	8,14	14,83	12,09	14,60	5,08	3,92	8,75
	45	7,83	6,39	8,90	3,42	4,29	5,56	10,34	9,50	10,78	2,75	2,58	3,97
	60	5,67	4,80	6,59	2,34	2,85	3,74	5,92	6,30	7,87	1,53	1,40	2,46
	90	3,16	2,50	3,60	1,07	1,36	1,76	3,70	3,53	4,34	0,55	0,49	0,99
	120	1,51	1,22	1,73	0,48	0,67	0,78	2,00	1,34	1,83	0,19	0,18	0,40
	150	0,81	0,64	0,95	0,23	0,29	0,39	1,01	0,83	1,15	0,10	0,09	0,13
	180	0,42	0,37	0,46	0,13	0,20	0,15	0,57	0,52	0,59	0,07	0,06	0,07
Mittelwerte		5,05	4,31	5,76	2,36	2,90	3,87	7,30	6,49	8,07	2,42	2,13	3,94
Siebcoeff.:		1,00			0,70			1,00			0,80		
170H	15	11,01	7,79	10,39	9,54	6,82	11,67	11,70	9,07	9,48	6,63	4,50	6,37
	30	7,69	6,33	7,71	7,88	6,09	8,05	6,76	8,50	5,49	4,02	2,31	4,23
	45	6,82	4,59	6,42	4,43	3,26	5,31	5,18	5,07	7,39	2,41	1,35	1,71
	60	4,84	3,77	4,70	2,47	2,06	3,47	3,14	3,64	4,44	0,95	0,70	1,05
	90	3,15	2,31	2,77	1,04	0,89	1,76	2,27	1,62	2,50	0,30	0,26	0,37
	120	2,59	1,47	1,77	0,49	0,36	0,70	1,12	1,20	1,20	0,10	0,10	0,09
	150	1,00	0,79	1,06	0,23	0,17	0,35	0,67	0,67	0,65	0,04	0,04	0,05
	180	0,68	0,56	0,72	0,10	0,11	0,21	0,34	0,47	0,35	bql	bql	bql
Mittelwerte		4,72	3,45	4,44	3,27	2,47	3,94	3,90	3,78	3,94	2,06	1,32	1,98
Siebcoeff.:		1,20			1,02			1,01			1,25		

Tabelle A3: Gemessene Konzentrationen bei Versuchen mit Filtration

		Blut			Blut			NaCl			NaCl		
		25 ml / min			50 ml / min			25 ml / min			50 ml / min		
Konzentration	min	Filtrat	Plven	Plart	Filtrat	Plven	Plart	Filtrat	Plven	Plart	Filtrat	Plven	Plart
F40S	15	13,18	11,40	10,59	17,74	17,81	9,84	15,03	14,94	15,05	11,83	11,92	11,18
	30	9,75	9,16	8,94	8,30	9,22	6,61	10,76	10,34	9,86	5,10	5,29	4,82
	45	6,76	6,73	6,18	4,25	4,50	2,87	7,09	7,04	6,64	2,57	2,43	2,26
	60	4,99	4,57	4,42	1,90	2,66	1,72	4,76	4,87	4,53	1,07	1,13	1,03
	90	2,49	2,63	2,59	0,51	0,79	0,67	2,12	2,23	2,17	0,23	0,24	0,21
	120	1,33	1,41	1,36	0,16	0,32	0,17	0,96	0,99	0,99	0,04	0,08	0,06
	150	0,69	0,82	0,65	0,05	0,00	0,00	0,46	0,45	0,44	0,03	0,00	0,02
	180	0,38	0,41	0,37	0,00	0,00	0,00	0,23	0,22	0,20	0,00	0,00	0,00
Mittelwerte		4,95	4,64	4,39	4,11	4,41	2,74	5,18	5,13	4,99	2,61	2,64	2,45
Siebcoeff.:		1,10			1,15			1,02			1,03		
F60S	15	6,36	7,18	8,72	11,19	10,81	6,71	12,08	12,38	12,43	8,33	8,08	8,05
	30	11,74	11,02	9,76	5,64	6,02	4,23	9,50	8,93	8,00	4,61	4,65	4,37
	45	7,54	8,33	8,04	2,73	3,07	2,39	6,48	5,18	5,75	2,75	2,39	2,25
	60	6,26	6,99	5,89	1,37	1,61	1,15	4,67	4,40	4,07	1,55	1,35	1,27
	90	3,76	4,20	3,77	0,47	0,46	0,47	2,41	2,31	2,06	0,50	0,44	0,42
	120	2,05	2,23	2,13	0,20	0,28	0,30	1,25	1,22	1,08	0,19	0,15	0,13
	150	1,23	1,30	1,09	0,05	0,14	0,24	0,65	0,61	0,59	0,07	0,06	0,05
	180	0,67	0,69	0,72	0,00	0,00	0,14	0,34	0,32	0,29	bql	bql	bql
Mittelwerte		4,95	5,24	5,02	2,71	2,80	1,95	4,67	4,42	4,29	2,57	2,45	2,36
Siebcoeff.:		0,97			1,14			1,07			1,07		
MF100	15	13,75	15,57	12,13	12,47	16,19	13,63	14,68	11,64	14,81	8,20	8,81	9,20
	30	10,72	13,10	11,50	6,46	9,83	7,36	10,20	9,90	11,06	7,46	7,06	4,92
	45	7,87	9,72	8,72	3,53	4,89	3,70	7,47	6,50	6,72	3,23	3,13	2,72
	60	5,20	7,00	5,98	1,72	2,36	1,80	5,40	4,25	4,97	1,47	1,36	1,51
	90	2,95	3,97	3,56	0,47	0,74	0,29	2,57	2,36	3,02	0,37	0,39	0,39
	120	1,53	1,88	2,10	0,15	0,29	0,57	1,28	1,34	1,63	0,12	0,17	0,11
	150	0,81	0,98	0,99	0,05	0,00	0,00	0,72	0,88	0,97	0,06	0,07	0,07
	180	0,52	0,55	0,57	0,00	0,00	0,00	0,48	0,42	0,35	0,03	0,04	0,04
Mittelwerte		5,42	6,60	5,69	3,11	4,29	3,42	5,35	4,66	5,44	2,62	2,63	2,37
Siebcoeff.:		0,88			0,81			1,06			1,05		
170H	15	9,39	9,87	10,13	9,02	11,60	10,61	8,87	10,44	11,90	5,94	7,86	8,44
	30	9,13	12,42	11,26	4,48	8,72	6,75	7,48	9,38	5,76	3,42	3,94	4,85
	45	7,82	9,41	9,10	2,69	5,93	5,83	5,73	5,27	5,94	1,59	2,16	2,65
	60	6,30	7,44	7,16	2,10	3,84	3,15	4,07	5,25	4,43	0,95	1,52	1,11
	90	3,79	4,44	4,10	0,94	1,62	1,37	2,47	2,54	3,01	0,40	0,63	0,42
	120	2,61	2,87	2,48	0,44	bql	0,59	1,57	1,45	1,33	0,14	0,21	0,17
	150	1,60	1,92	1,60	0,20	bql	0,29	0,76	0,91	0,78	0,06	0,08	0,08
	180	1,31	1,45	1,13	0,09	0,10	0,10	0,52	0,59	0,49	0,05	bql	0,04
Mittelwerte		5,24	6,23	5,87	2,49	5,30	3,58	3,93	4,48	4,21	1,57	2,34	2,22
Siebcoeff.:		0,87			0,56			0,91			0,69		

Legende zu Tabellen A1 und A2: Filtrat = Konz. im (Ultrafiltrat), Plven = Konz. am Filterausgang, Plart = Konz. am Filtereingang, Formel für die Berechnung der Siebkoeffizienten:

$$S_C = 2 \times C_{\text{Filtrat}} / (C_{\text{Plart}} + C_{\text{Plven}})$$

Tabelle A4 zu Abbildung 4 Kapitel 2

Eichkurve für Linezolid aus Plasma							
Nr.	Name	Linezolid-Daten			ISTD-Daten		
		µg/ml	Ret-Zeit	Höhe	Ret-Zeit	Höhe	µg/ml
1	E-20	20	5,11	20,36	6,51	7,05	20,72
2	E-10	10	5,08	10,98	6,42	9,17	8,59
3	E-5	5	5,09	5,44	6,53	7,90	4,94
4	E-2	2	5,04	2,13	6,44	7,88	1,94
5	E-1	1	5,03	1,22	6,47	7,87	1,11
6	E-0,5	0,5	4,97	0,53	6,39	7,65	0,50
7	E-0	0	5,16	0,01	6,38	8,80	0,01

Tabelle A5 zu Abbildung 5 Kapitel 2

Eichkurve für Linezolid aus Hämofiltrat							
	Name	Linezolid-Daten			ISTD-Daten		
		µg/ml	Ret-Zeit	Höhe	Ret-Zeit	Höhe	µg/ml
1	E-20	20	5,58	40,30	6,14	7,42	19,81
2	E-10	10	5,66	20,76	6,32	7,31	10,36
3	E-5	5	5,68	10,49	6,38	7,68	4,98
4	E-2	2	5,67	4,41	6,34	7,57	2,13
5	E-1	1	5,71	2,34	6,42	7,50	1,14
6	E-0,5	0,5	5,70	1,28	6,37	7,60	0,61
7	E-0	0	5,72	0,08	6,43	7,48	0,04

Tabelle A6

	Blut	Blut	NaCl	NaCl
	25 ml / min	50 ml / min	25 ml / min	50 ml / min
Hämodialyse				
F40S	93,40	98,81	97,86	100,00
F60S	90,25	99,28	96,99	99,59
MF100	96,11	98,60	97,47	99,56
170H	93,10	98,17	96,28	100,00
Hämofiltration				
F40S	96,51	100,00	98,64	100,00
F60S	91,72	97,98	97,63	100,00
MF100	95,29	100,00	97,65	99,62
170H	88,87	99,10	95,92	99,51

Peak to End Spiegel: Extraktion des zugegeben Linezolid in % der Ausgangskonzentration. Angaben sortiert nach Verfahren.

Zusammenfassung der Einzelversuche eines Verfahrens, graphische Darstellung der Mittelwerte und ersten Standardabweichung (Balken) der venösen, arteriellen und Filtratkonzentrationen des Linezolid in $\mu\text{g} / \text{ml}$ über die Zeit in Stunden (Abbildung A1 bis A8)

Abbildung A1: Hämodialyse mit Blut bei einer Filtrationsflussrate von 25 ml/min (alle Filter, 4 Versuche)

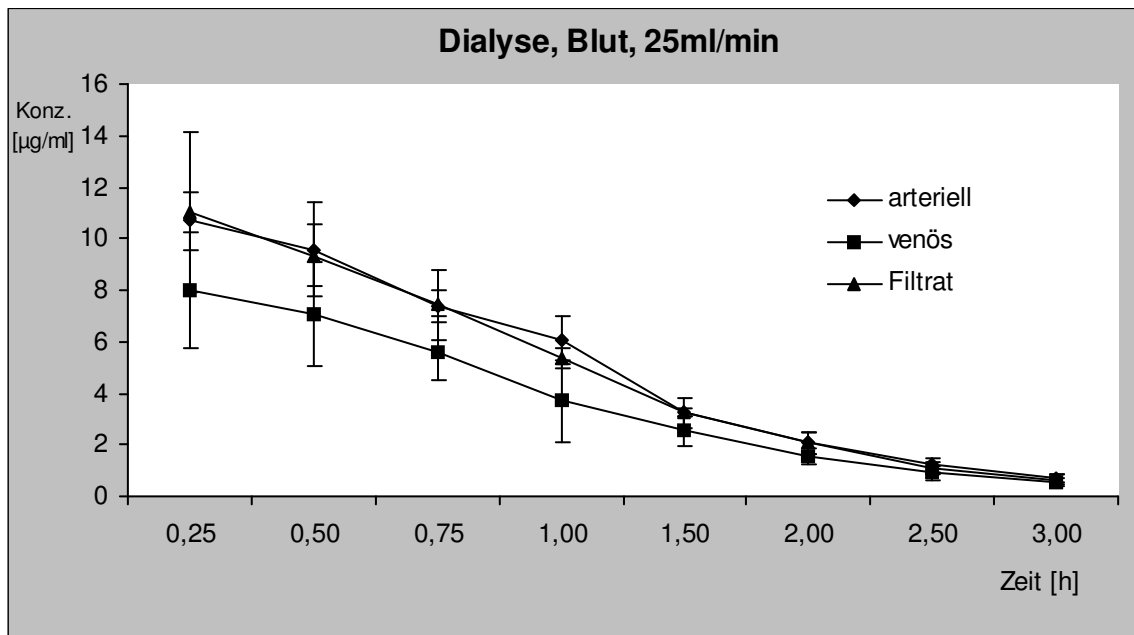


Abbildung A2: Hämodialyse mit Blut bei einer Filtrationsflussrate von 50 ml/min (alle Filter, 4 Versuche)

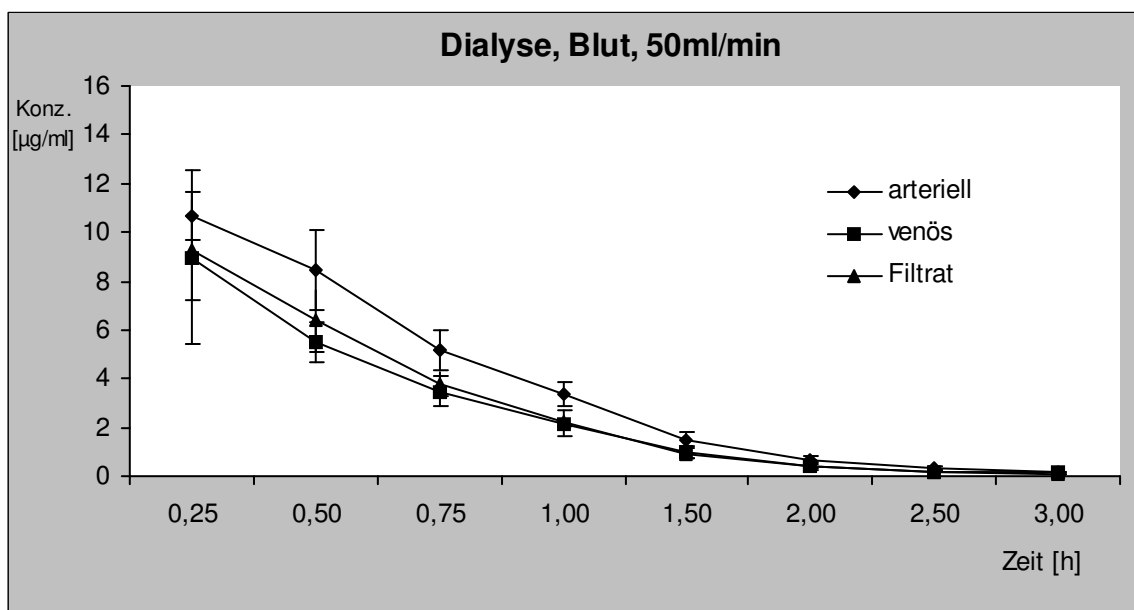


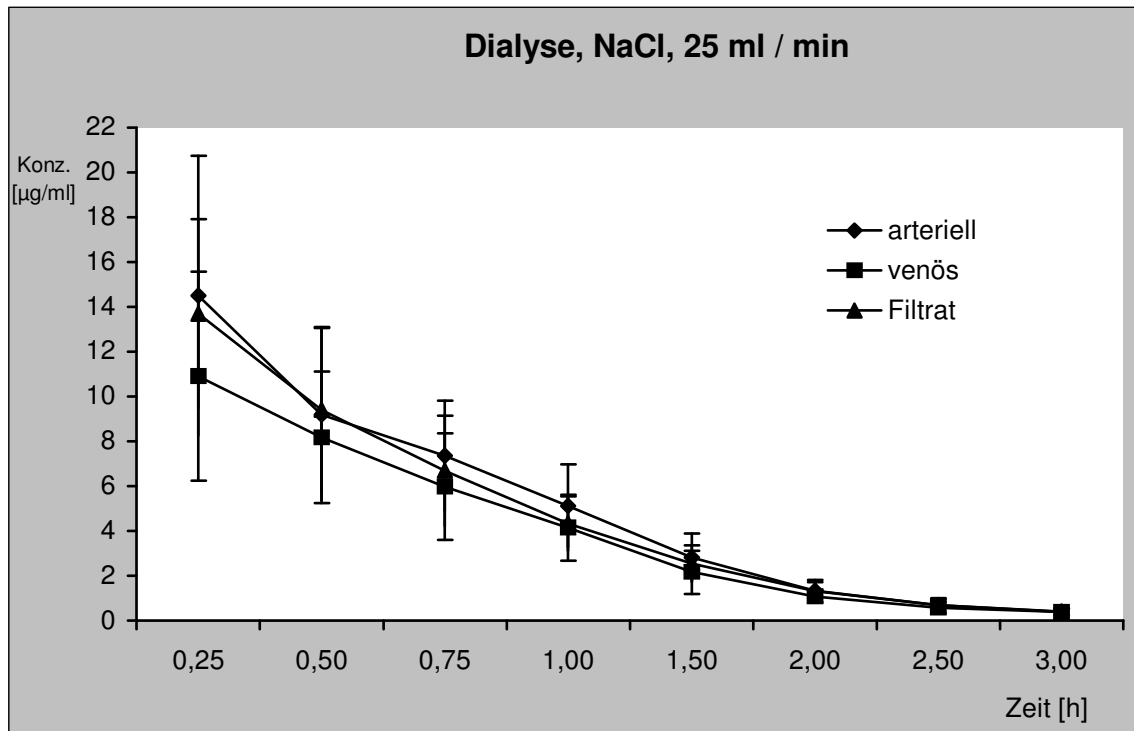
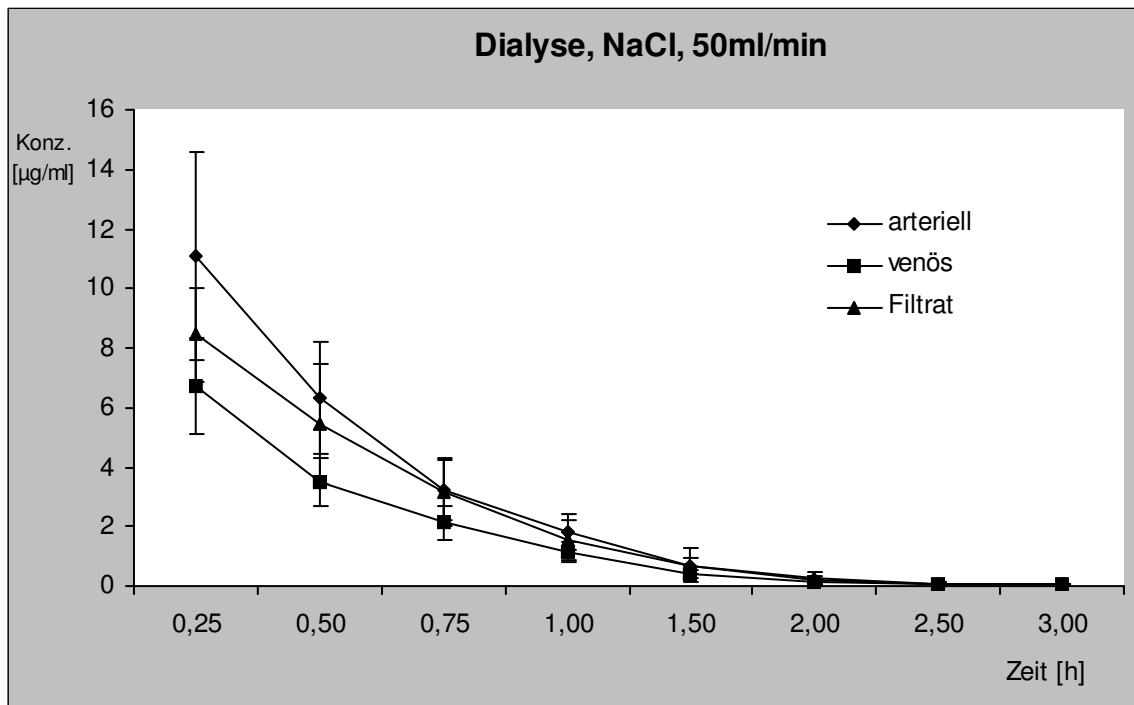
Abbildung A3: Hämodialyse mit NaCl bei einer Filtrationsflussrate von 25 ml/min (alle Filter, 4 Versuche)**Abbildung A4:** Hämodialyse mit NaCl bei einer Filtrationsflussrate von 50 ml/min (alle Filter, 4 Versuche)

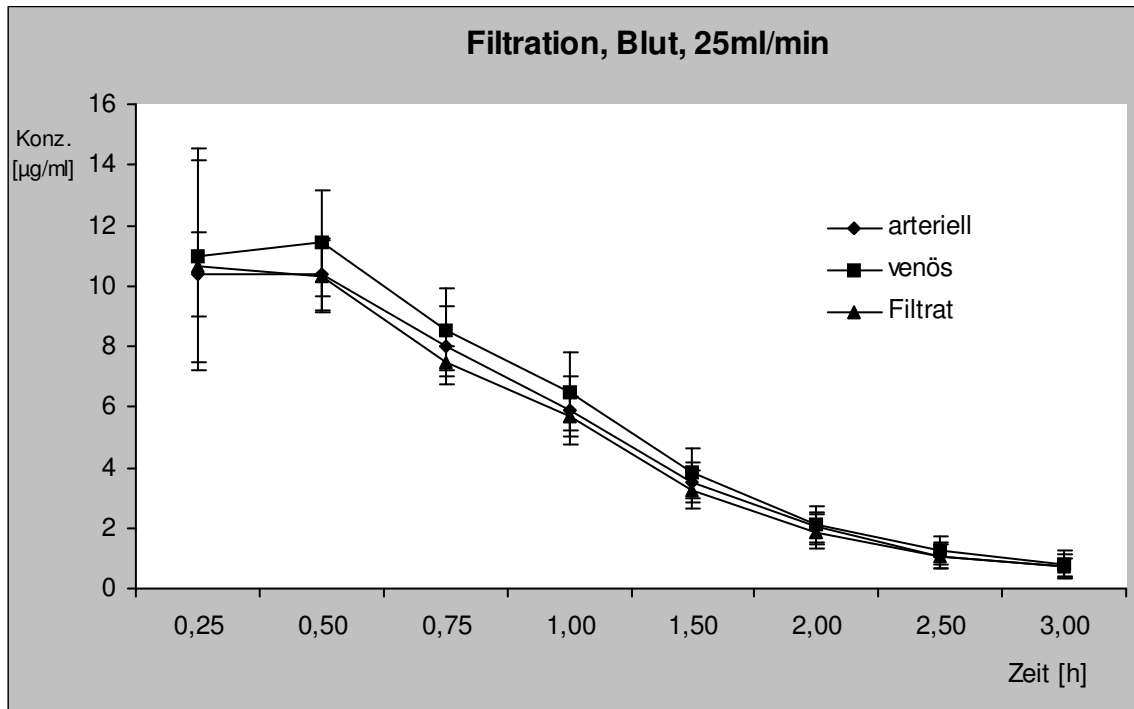
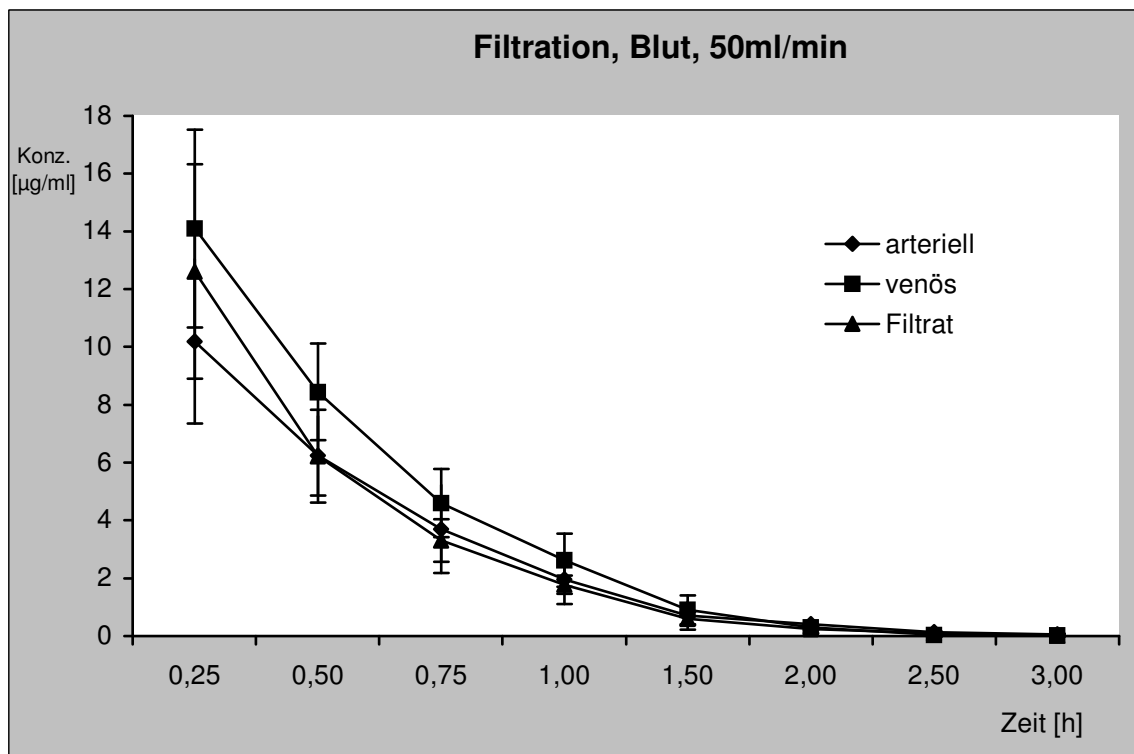
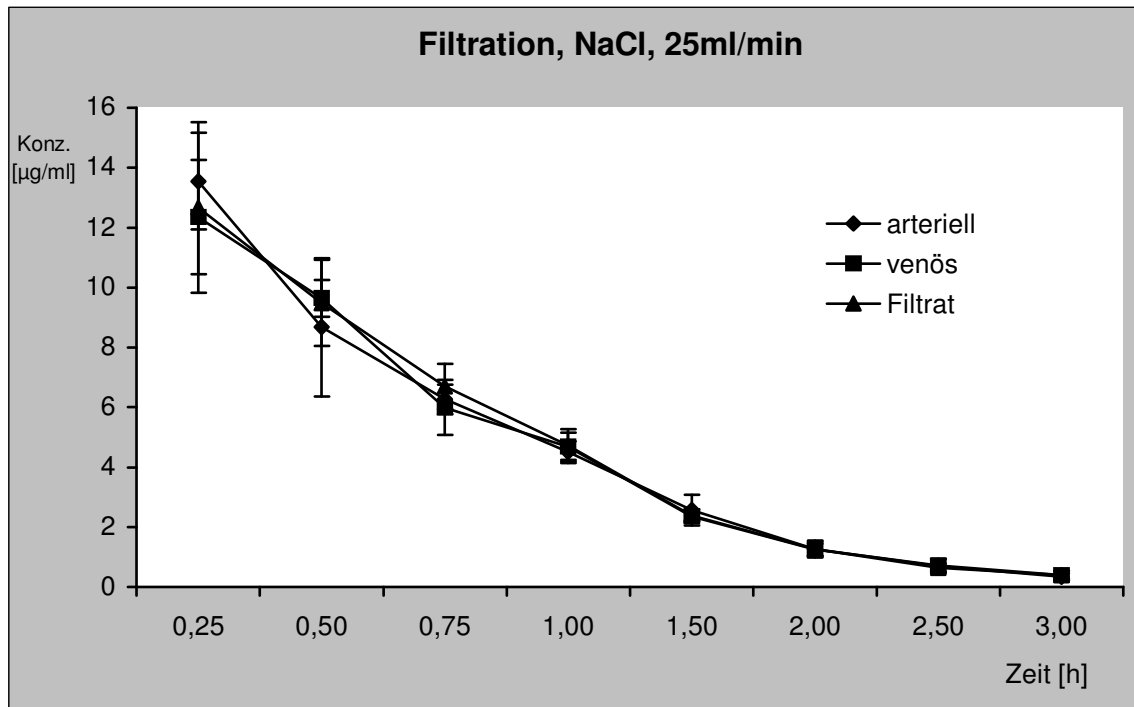
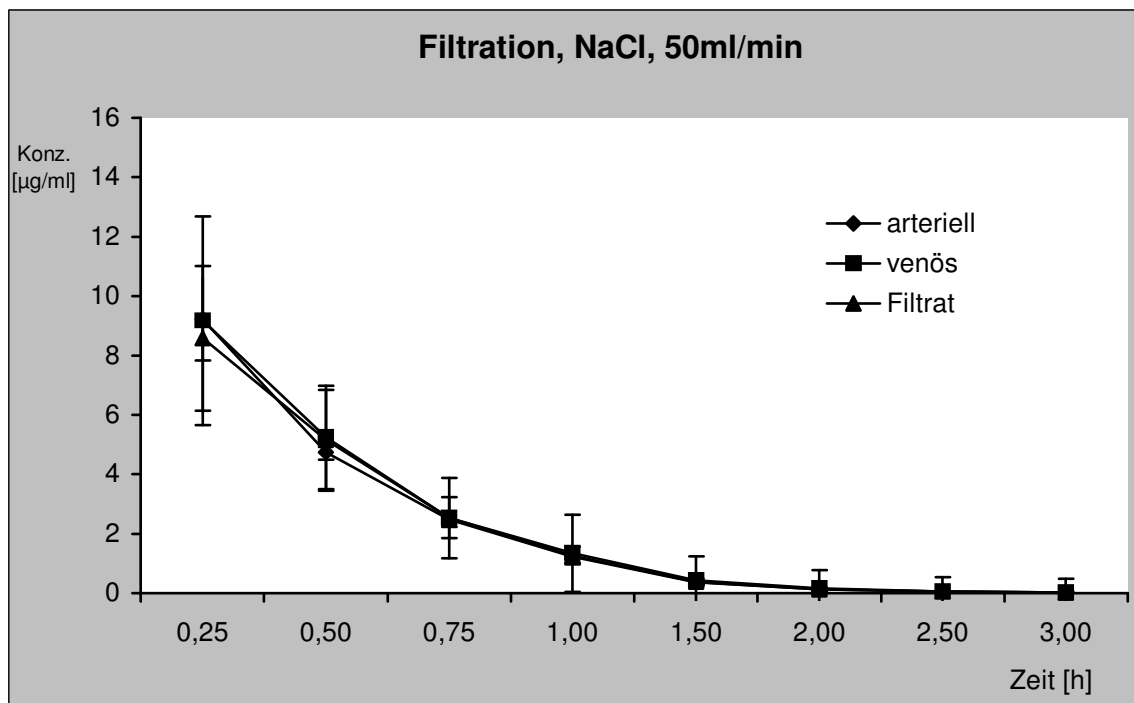
Abbildung A5: Hämofiltration mit Blut bei einer Filtrationsflussrate von 25 ml/min (alle Filter, 4 Versuche)**Abbildung A6:** Hämofiltration mit Blut bei einer Filtrationsflussrate von 50 ml/min (alle Filter, 4 Versuche)

Abbildung A7: Hämofiltration mit NaCl bei einer Filtrationsflussrate von 25 ml/min (alle Filter, 4 Versuche)**Abbildung A8:** Hämofiltration mit NaCl bei einer Filtrationsflussrate von 50 ml/min (alle Filter, 4 Versuche)

8. Abkürzungen

AN69	gebräuchliche Abkürzung für Membranen aus Polyacrylonitril-Methallylsulfonat
art	arteriell
AUC	<u>A</u> rea- <u>U</u> nder-the- <u>C</u> urve
AV	Arteriovenös
bql	below quantitation limit (außerhalb der Nachweisgrenze)
cm	Zentimeter
Cut off point	Molekülausschlussgewicht (Molekülgröße, die noch ein Passieren des Moleküls über die Membran erlaubt)
CVVH	Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
D	Dalton
Dia , dia	Dialyse
Dia B15	Dialyse mit Blut bei 1500ml/h bzw. 25ml/min
Dia B30	Dialyse mit Blut bei 3000ml/h bzw. 50ml/min
Dia N15	Dialyse mit NaCl 0,9% bei 1500ml/h bzw. 25ml/min
Dia N30	Dialyse mit NaCl 0,9% bei 3000ml/h bzw. 50ml/min
dl	Deziliter
FFP	<u>F</u> resh- <u>F</u> rozen- <u>P</u> lasma
Fil , fil	Filtration
Fil B15	Filtration mit Blut bei 1500ml/h bzw. 25ml/min
Fil B30	Filtration mit Blut bei 3000ml/h bzw. 50ml/min
Fil N15	Filtration mit NaCl 0,9% bei 1500ml/h bzw. 25ml/min
Fil N30	Filtration mit NaCl 0,9% bei 3000ml/h bzw. 50ml/min
g	Gramm
h	Stunden
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HF	Hämofiltration

HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HZV	Herzzeitvolumen
I.E.	Internationale Einheiten
ISTD	Interner Standard
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L , l	Liter
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
µmol	Mikromol
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mol	mol
MRSA	<u>M</u> ethicillin <u>R</u> esistenter <u>S</u> taphylokokkus <u>A</u> ureus
Mw	Mittelwert(e)
NaCl	isotonische 0,9 %ige Kochsalzlösung
nm	Nanometer
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
°C	Grad Celsius
s , sec	Sekunden
SD	Standardabweichung
STD	Standardlösung
t	Zeit
U/min	Umdrehungen pro Minute
UV	Ultraviolett
ven	venös

VRE	<u>V</u> ancomycin <u>R</u> esistente <u>E</u> nterokokken
vs	versus (im Vergleich zu)
High-Flux	Dialysemembranen mit hohen Ultrafiltrationskoeffizienten und/oder Membranoberfläche (i.d.R. synthetische Membranen mit einer Molekülausschlussgrenze bis ~ 50.000 Dalton)
Low-Flux	Dialysemembranen mit niedrigen Ultrafiltrationskoeffizienten und/oder Membranoberfläche (z.B. Membranen aus Zellulose, niedrige Molekülausschlussgrenze bis ~ 5.000 Dalton)

Für die Unterstützung und Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich mich besonders bei Torsten Schröder und Mathias Hansen bedanken. Ebenso gilt mein Dank Edgar Hoffmann, der mir mit Rat und Tat bei der Durchführung der Chromatographischen Verfahren zur Seite stand.

LEBENS LAUF

Name	Stephan
Vorname	Markus
Geboren am	5. Januar 1966 in Bad Waldsee, Landkreis Ravensburg

Schule, Staatsdienst und Ausbildung

Schulbildung	1972 – 1986	Abitur
Bundeswehr Zivildienst	1986 – 1987 1987 – 1988	Luftwaffe Leipheim und Landsberg/Lech Innere Abteilung am KKH Albstadt-Ebingen
Berufsausbildung	1988 – 1991	Krankenpfleger an der Krankenpflegeschule am KKH Nürtingen
Weiterbildung	1993 – 1995	Fachkrankenpfleger für Anästhesie und Intensivmedizin am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
Studium	1998 – 2004 1998 – 2003 2003 – 2004 2004	Humanmedizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen Vorklinik, 1. und 2.klinischer Abschnitt, Uniklinik Tübingen Einsätze im Praktischen Jahr 1. Chirurgie, Diakonissen KH Stuttgart 2. Neurologie, Bürgerhospital Stuttgart 3. Innere Medizin, Diakonissen KH Stuttgart Approbation als Arzt

Berufliche Tätigkeit

als Pfleger	1991 – 1993	Intensivpflege, Anästhesiologische Intensivstation Kreiskrankenhaus Nürtingen
	1993	Intensivpflege, Anästhesiologische Intensivstation Kreiskrankenhaus Ostfildern-Ruit
	1993 – 1998	Anästhesie- und Intensivpflege, Vollzeit Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
	1998 – 2004	Anästhesie- und Intensivpflege, Teilzeit Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
als Arzt	seit 2004	Tätigkeit als Assistenzarzt in der anästhesiologischen Weiterbildung am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart

Ärztliche Prüfung	14.05.2004
--------------------------	------------

Dissertation	seit 2002	Beginn der experimentellen Arbeit zum Thema: Die Elimination von Linezolid bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren
---------------------	-----------	---