Universitätsklinik Ulm
Zentrum für Chirurgie
Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Transplantationschirurgie
Prof. Dr. med. D. Henne-Bruns
Ärztliche Direktorin

Intraabdominelle Gewebekonzentrationen von Ertapenem

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Eveline Maria Wagner-Cakir, Bobingen
2007

Amtierender Dekan:	Prof.Dr. Klaus-Michael Debatin
1.Berichterstatter:	Priv.-Doz.Dr. Rainer Isenmann
2.Berichterstatter:	Prof.Dr. Klaus Huch
Tag der Promotion:	26.10.2007

Meinen Eltern

Ingrid und Martin Wagner

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 5

1. Einleitung 7

2. Material und Methoden 11

2.1. Studienkollektiv und Dokumentation 11

2.2. Studiendesign und Therapieregime 13

2.3. Gewinnung der Gewebe und Blutproben 13

2.4. Bioanalytische Methode 14

2.5. Statistische Auswertung 15

3. Ergebnisse 16

3.1. Patientendaten 16

3.2. Plasmakonzentrationen von Ertapenem 18

3.3. Gewebekonzentrationen von Ertapenem 19

3.4. Gewebe-Plasma-Relationen von Ertapenem 23

4. Diskussion 27

5. Zusammenfassung 32

6. Literaturverzeichnis 34

7. Danksagung 38

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase
amu	atomic mass unit
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
BMI	Body Mass Index
°C	Grad Celsius
CRF	Case Report Forms (=Dokumentationsbogen)
DHP-I	Dehydropeptidase-Inhibitor-I
E.coli	Escherechia coli
g	Gramm
H_2O	Wasser
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
Konz.	Konzentration
l	Liter
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry (=Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie)
MES-Puffer	2-(4-morpholino)ethylsulphonat-Puffer
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
MHK	minimale Hemmkonzentration
MIC	minimal inhibitory concentration (= MHK)
min	Minuten
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
mM	Millimolar
MRSA	Methicillin resistenter Staphylococcus aureus
MW	Mittelwert
N_2	Stickstoff
NaCl	Natriumchlorid (=Kochsalz)
NCCLS	National Comittee for Clinical Laboratory Standards
NH_4Oac	Ammoniumacetat

OP	Operation
PBP	Penicillin-bindende-Proteine
psi	pounds per square inch
RSD	relative standard deviation (relative Standardabweichung)
s	Sekunde
SIM	sensitive detection in single ion mode
spp.	Species
SD	Standardabweichung
t_R	Reaktionszeit
V	Volt

1. Einleitung

Trotz der Fortschritte, die in den letzten Jahren im Bereich der chirurgischen Technik und Antibiotikaprophylaxe gemacht wurden, stellen postoperative Infektionen immer noch eine der schwerwiegendsten chirurgischen Komplikationen dar und führen zu einem Anstieg der Kosten und der Krankenhausaufenthaltsdauer. Neben der chirurgischen Infektsanierung ist die antibiotische Therapie einer der Grundpfeiler der Therapie. Dabei erfordert die Wahl der adäquaten antibiotischen Therapie die Kenntnis über die übliche infektiöse Flora [6] .

Im Falle von intraabdominalen Infektionen ist meist eine gemischte aerobe und anaerobe Flora verantwortlich. Zu den häufigsten aeroben Keimen zählen Enterobacteriaceae, wie z.B. Escherichia coli (E. coli), Proteus species (Proteus spp.) und Enterokokken, während bei den anaeroben Keimen die Bacteroides fragilis Gruppe dominiert [7]. Zahlreiche Studien belegen, dass die antibiotische Therapie bei intraabdominalen Infektionen gegen gram-negative enterische und anaerobe Bakterien gerichtet sein sollte [6]. Alleine oder in Kombination werden unter anderem Ampicillin, Clindamycin, Cephalosporine, Aminoglykoside oder Metronidazol mit gutem Erfolg verwendet [3]. Bei komplizierten intraabdominalen Infektionen werden häufig Piperacillin-Tazobactam oder Ceftriaxon in Kombination mit Metronidazol empfohlen [11].

In den letzten Jahren kommt auch die Monotherapie mit Carbapenemen vermehrt zum Einsatz [6, 24, 26, 28]. Carbapeneme sind ß-Lactam Antibiotika, welche ausschließlich intravenös gegeben werden. Sie gehören zur wirksamsten Klasse von antimikrobiellen Substanzen und sind normalerweise als Reserveantibiotika schwersten Infektionen oder multiresistenten Erregern vorbehalten [1]. Neben den etablierten Carbapenemen, Imipenem und Meropenem, kommt seit 2002 Ertapenem zum klinischen Einsatz. Als ß-Lactam Antibiotikum hemmt Ertapenem die Synthese der Zellwand von Bakterien durch Bindung an Penicillin-bindende-Proteine (PBP), wodurch es eine stark bakterizide Wirkung erreicht [2]. Kohler et al. [17] untersuchte die Affinität zu PBP`s von Ertapenem im Vergleich zu anderen Antibiotika in der Membran von E. coli und konnte eine hohe Affinität zu allen

wesentlichen PBP`s von E. coli feststellen. Unter anderem war die Bindung an PBP2 30 bis 40 Mal besser als bei den Cephalosporinen Cefepime und Ceftriaxon.

Jedoch stellen ß-Lactamasen ein Problem dar, da sie die ß-Lactam Bindung hydrolytisch spalten, bevor das Antibiotikum die PBP erreichen. Sie sind daher für die Resistenz von ß-Lactamase-bildenden Bakterienstämmen verantwortlich. So besitzt z.B. Penicillin keine Stabilität gegen die verschiedenen ß-Lactamasen und muss mit ß-Lactamase-Inhibitoren (Clavulansäure, Tazobactam) kombiniert werden. Demgegenüber sind Carbapeneme gegen die meisten ß-Lactamasen stabil, einschließlich dem erweiterten ß-Lactamase-Spektrum [1]. Bei Ertapenem ist die Hydroxyethyl-Seitenkette bei C6 für die Resistenz gegen eine Vielzahl von ß-Lactamasen verantwortlich [13]. Demgegenüber bedingt die ß-Methyl-Gruppe bei C1, dass Ertapenem eine erhöhte Stabilität gegen die renale Dehydropeptidase-I (DHP-I) aufweist (Abb. 1). Aus diesem Grund muss Ertapenem im Gegensatz zu Imipenem nicht mit Cilastatin, einem reversiblen Dehydropeptidase-I-Inhibitor, kombiniert werden [12, 19].

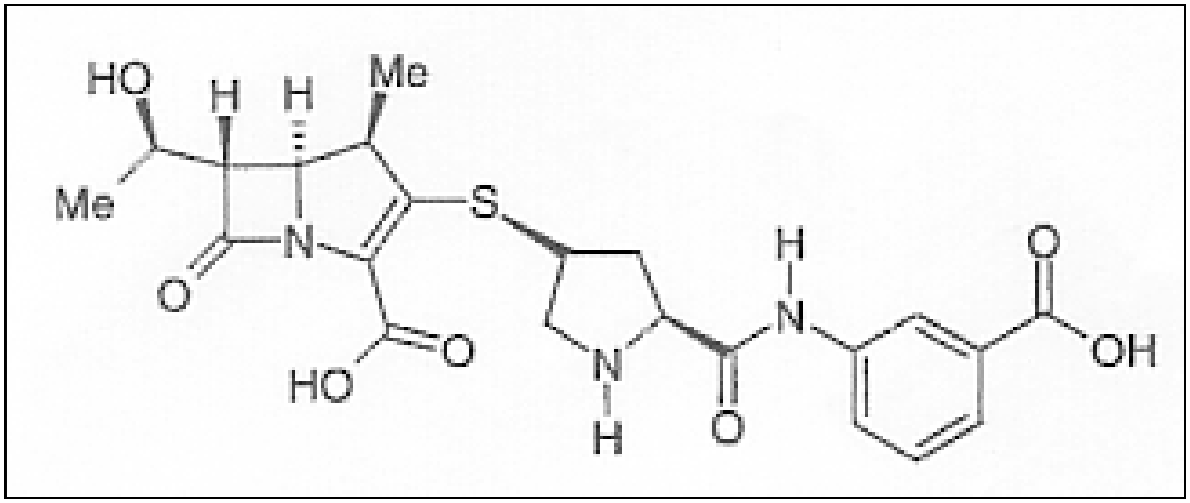

Abb. 1: Strukturformel von Ertapenem (aus [20, S. 3507]).

Die in-vitro Aktivität von Ertapenem wurde bereits an 3478 Keimen in 12 Zentren in Europa und Australien getestet [19]. Bei Ertapenem wurde durch die „National Comittee for Clinical Laboratory Standards“ (NCCLS) eine Einteilung in Bezug auf den MIC-Wert (minimum inhibitory concentration = niedrigste Konzentration einer

antibakteriellen Substanz, die die Vermehrung eines Bakterienstammes unter definierten Bedingungen verhindert) vorgenommen [21]. Eine Keimsensibilität wurde bei einer MIC_{90} von <4 µg/ml, eine intermediäre Keimsensibilität bei einer MIC_{90} von etwa 8 µg/ml und eine Keimresistenz bei einer MIC_{90} von > 16 µg/ml angenommen [19]. Dabei bezieht sich der MIC_{90}-Wert auf die Antibiotikadosierung bei der mindestens 90% der Keime abgetötet werden.

Die Pharmakokinetik von Ertapenem wurde aber auch in zahlreichen in-vivo Studien an gesunden menschlichen Probanden untersucht. Nach einer 30-minütigen Infusion von 1 g Ertapenem betrug die durchschnittliche Plasmakonzentration bei gesunden Erwachsenen 155 µg/ml nach einer halben Stunde, 9 µg/ml nach 12 Stunden und 1 µg/ml nach 24 Stunden [20]. Ertapenem ist jedoch in etwa 84-96% an Serumproteine gebunden, vor allem an Albumin [20]. Bei jungen Erwachsenen nimmt der Anteil von ungebundenem Ertapenem mit zunehmenden Plasmakonzentrationen von ca. 5% Bindung (Plasmakonzentration von <50 µg/ml) auf ca. 8% (Plasmakonzentration 155 µ/ml) zu [20]. Diese starke Proteinbindung bewirkt auch die Halbwertszeit von Ertapenem (~ 4 Stunden – 4,5 Stunden), welche deutlich länger ist als bei den bisher bekannten Carbapenemen [5, 10]. Die hohe Proteinbindung und die daraus resultierende vergleichsweise höhere Serumhalbwertszeit ermöglicht eine einmalige Ertapenemgabe pro Tag von 1g i.v. [5, 20]. Im Vergleich dazu müssen Imipenem und Meropenem drei bis vier Mal täglich verabreicht werden [19].

Ertapenem wird primär von den Nieren eliminiert. Nach der Gabe von radioaktiv markiertem Ertapenem, 1 g i.v., bei jungen gesunden Erwachsenen, wurden etwa 80% im Urin und 10% in den Faeces wiedergefunden [20]. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC = area under concentration curve) von Ertapenem nimmt nahezu proportional zur Dosis in einem Dosisbereich von 0,5 g –2 g zu. Eine Kumulation nach intravenös verabreichten Dosen von 0,25 g – 3 g Ertapenem, täglich über acht Tage, konnte jedoch nicht beobachtet werden [20].

Ertapenem hat klinisch ein breites Wirkungsspektrum und erfasst Enterobacteriaceae spp., Methicillin (Oxacillin)-sensible Staphylokokken, Streptokokken und Anaerobier, ist aber nur eingeschränkt wirksam gegen

Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter spp. [5, 9, 17]. Demgegenüber hat Ertapenem keine Wirksamkeit gegen Enterokokken, Lactobacillus spp., Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Rickettsia spp., Legionella spp. und methicillin-resistenten-Staphylococcus aureus (MRSA) [14, 23]. Bereits 2002 postulierten Cunha et al. [5], dass Ertapenem aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums ein wirksames Antibiotikum zur Behandlung von intraabdominellen Infektionen zu sein scheint.

Ertapenem ist seit 2002 zur Behandlung von intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbenen Pneumonien und akuten gynäkologischen Infektionen zugelassen. In einer doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie wurde die Sicherheit und Effektivität von Ertapenem bei komplizierten intraabdominellen Infektionen mit der von Piperacillin/Tazobactam verglichen [25]. Dabei war die Effektivität und Verträglichkeit einer Einmalgabe von 1 g Ertapenem äquivalent zu der 4 Mal täglichen Gabe von Piperacillin/Tazobactam 3,375 g. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde postuliert, dass Ertapenem eine mögliche Alternative zu kombinierten Therapieschemata darstellen könnte [25].

Jedoch existieren bis heute nur wenige Daten zur Gewebekonzentration von Ertapenem [2, 18]. Laethem et al. [18] untersuchten die Gewebepenetration von Ertapenem in Hautblasenflüssigkeit nach i.v. Gabe von 1 g Ertapenem über drei Tage. Burkhardt et al. [2] untersuchten die Penetration von Ertapenem in verschiedenen Lungenabschnitten nach i.v. Applikation von 1 g Ertapenem.

Obwohl Ertapenem zur Behandlung von intraabdominalen Infektionen zugelassen ist, existieren bis zum heutigen Zeitpunkt keine Angaben über Gewebekonzentrationen in intraabdominellen Organen. Aus diesem Grund war die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, die in-vivo Gewebekonzentration von Ertapenem in intraabdominellen Organen (Gallenblase, Dickdarm, Dünndarm, Leber und Pankreas) zu bestimmen. Zusätzlich wurde auch die Gallenflüssigkeit mit in die Untersuchung einbezogen. Des weiteren sollte ein möglicher organspezifischer Einfluss auf die Gewebekonzentration von Ertapenem analysiert werden.

2. Material und Methoden

2.1. Studienkollektiv und Dokumentation

Die Möglichkeit in das Studienkollektiv aufgenommen zu werden, bestand für Patienten die 18 Jahre oder älter waren und bei denen die Indikation zu einer elektiven Operation (offen chirurgisch oder laparoskopisch) an Leber, Darm, Gallenblase oder Bauchspeicheldrüse gestellt wurde.

Nach Einschluss in die Studie erfolgte die Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine laborchemische Abklärung. Nach Durchsicht der erhobenen Parameter erfolgte unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien (Tabelle 1) die Zulassung zur geplanten Studie.

Tabelle 1: Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie. [ALT=Alanin-Aminotansferase; AST=Aspartat-Aminotransferase]

- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie
- Moribunder Patient
- Notfalloperation
- Vorbehandlung mit systemischer Antibiose innerhalb der letzten 7 Tage
- floride intraabdominelle Infektion
- Schwere systemische Erkrankung, z.B. Schwere Lebererkrankung (Quick < 80%, Zirrhose mit ALT oder AST > 6-facher Normwert und Bilirubin > 3-facher Normwert)
- mittelschwere und schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <40 ml/min gemessen nach der Cockroft-Gault-Formel)
- schwere Bauchspeicheldrüsenerkrankungen (z.B. akute Pankreatitis)
- Unverträglichkeit von ß-Lactam-Antibiotika
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Gravierende Blutbildauffälligkeiten (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie)
- Chronische immunsuppressive Therapie

Die Quelldaten (Tabelle 2) der eingeschlossenen Patienten wurden in Fallberichtsbögen, sogenannten „Case Report Forms“ (CRFs), in anonymisierter Form übertragen.

Tabelle 2: Auflistung der Quelldaten der Patienten die in anonymisiert Form in Fallberichtsbögen übertragen wurden. [BMI=Body Mass Index; Min.=Minute; OP=Operation]

- Einschlussdatum
- Patientendaten: Geschlecht Geburtsdatum Größe Gewicht BMI
- Risikofaktoren: Alter > 60 Jahre Malignom Adipositas schwere Herzinsuffizienz, Hypertonus Diabetes Hyperlipidämie
- Diagnose
- Laborparameter
- Operation: Operationstag Beginn und Ende der OP
- Beginn und Ende der Ertapenemgabe
- Uhrzeit bei Messungen der Serumkonzentration: vor Gabe, 30 Min., 60 Min., 90 Min., 120 Min., 240 Min., 360 Min., 480 Min., 600 Min.
- Gewebeentnahme: Gewebeart Uhrzeit

2.2. Studiendesign und Therapieregime

Die vorliegende prospektive, unizentrische, open-label-Studie wurde am Universitätsklinikum Ulm, in der Abteilung für Viszeralchirurgie von Juni 2003 – Oktober 2004 durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Universität Ulm überprüft und freigegeben. Nach schriftlicher Einwilligung wurden die Patienten in die Studie aufgenommen.

Alle Patienten erhielten 1 g Ertapenem i.v. 30 Min. vor dem chirurgischen Eingriff über 30 Min. als perioperative Antibiotikaprophylaxe.

2.3. Gewinnung der Gewebe und Blutproben

Die Gewebeentnahme für die Gewebekonzentrationsmessung erfolgt nach Resektion des Operationspräparates. Gewebeproben wurden der Gallenblase und/oder Teilen der Leber und/oder der Bauchspeicheldrüse und/oder dem Dickdarm und/oder dem Dünndarm entnommen. Die ca. 2x2 cm großen Gewebeproben wurden mit steriler NaCl-0,9%-Lösung von groben Verunreinigungen befreit und sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Die Gewebeproben wurden bei -80°C bis zur Konzentrationsbestimmung für maximal 4 Wochen gelagert. Die Gallenflüssigkeit wurde nach Resektion der Gallenblase entnommen und ebenfalls in flüssigem Stickstoff schockgefroren.

Die Blutentnahme erfolgte über einen venösen Zugang mit kliniküblichen Plasmaröhrchen (10 ml). Dabei wurden vor der Abnahme 5 ml Blut aus dem venösen Zugang verworfen. Zur Bestimmung des Gewebe/Serum-Quotienten wurde an folgenden Zeitpunkten Blut entnommen: Vor der Ertapenem-Gabe; 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Ertapenem-Gabe. Danach erfolgte die Abnahmen in Zeitabständen von 120 Minuten jeweils bis zur Entnahme des Operationspräparates, sowie zum Entnahmezeitpunkt des Operationspräparates. Die Blutproben wurden maximal 60 min. bei +4°C gelagert und dann in einer Zentrifuge bei 4000 Umdrehungen/Min. und +4°C für 10 Minuten zentrifugiert. Danach wurden 2 Proberöhrchen mit Plasma bei -80°C, für maximal 4 Wochen, bis zur Konzentrationsbestimmung gelagert.

2.4. Bioanalytische Methode

Die Ertapenemkonzentrationen wurden mit einer kürzlich etablierten und in der Literatur beschriebenen Methode mittels Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS) bestimmt [17]. Plasma- und Gallenflüssigkeitsproben wurden nach Entnahme sofort in flüssigem Stickstoff und anschließend bei -80°C gelagert.

Vor der Analyse wurden die gefrorenen Gewebeproben in einer Reibschale unter flüssigem Stickstoff zerkleinert und eine Mindestmenge von 200-300 mg asserviert. Diese Menge wurde im tiefgefrorenen Zustand zwischen zwei Lagen Folie gegeben und mit einem Hammer in kleine Stücke zerschlagen. Diese wurden sofort wieder in einen Porzellantiegel mit flüssigem Stickstoff gegeben und dann in ein vorgewogenes 2 ml Proberöhrchen überführt und gewogen. Nach Zugabe des 3-fachen Volumens MES-Puffer 100 mM, pH 6,5, wurde die Mischung mit der Ultraturrax-Maschine (Typ: Art-Miccra D-8, LAT GmbH, Garbsen-Berenbostel, Deutschland) mit 39.000 Umdrehungen/min auf Eis bei ca. +4°C für 3 x 10 s homogenisiert. Davon wurden 100 µl Probe für die Extraktion verwendet.

Für die Kalibrierproben wurde Plasma von Gesunden Spendern verwendet. Der interne Standard war Ceftazidim (Sigma Aldrich, Steinheim, Deutschland). Zur Kalibrierung wurden Proben mit Ertapenemkonzentrationen von 0,1 bis 50 µg ml^{-1} (0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 50.0 µg ml^{-1}) festgelegt. Hierzu wurde Ertapenem-Reinsubstanz verwendet. Alle Kalibrierproben wurden in 100 µl Behälter gegeben, sofort bei -20°C bis zur Analyse gelagert und eine Stunde vor der Probenaufbereitung erneut aufgetaut.

100 µl Plasma/MES, Gallensaft/MES oder Gewebe/MES wurden mit 400 µl Methanol, das 12,5 µg/ml des internen Standards Ceftazidim enthielt, in ein 2 ml Probenröhrchen gegeben. Dies wurde bei +4°C bei 20.800 Umdrehungen/Min. für 10 Minuten zentrifugiert. 400 µl Überstand wurden dann abgenommen und zum Trocknen unter N_2-Strom bei Raumtemperatur eingedampft. Nach Wiederaufnahme in 150 µl H_2O wurde nochmals bei +4°C bei 20.800 Umdrehungen/Min. für fünf Minuten zentrifugiert. Zur Analyse wurden davon dann

100 µl Überstand in ein 1,5 ml Probenröhrchen gegeben. Während der LC-MS Analyse wurden die Proben bei +4°C aufbewahrt um konstante Bedingungen zu schaffen. Am Zeitpunkt Null wurde eine Probe von 20 µL aus jeder vorbereiteten Probe entnommen und folgendermaßen analysiert: Durch Pumpe A wurde 500 µl/ml Start-Probe (100% Probe A =H_2O, 2 mM NH_4Oac, 0.1% Essigsäure, pH 3.8) bereitgestellt. Die HPLC Trennung wurde erreicht indem ein linearer HPLC Gradient mit einer konstanten totalen Flussrate von 500 µl/Min. benutzt wurde, das bedeutet eine lineare Veränderung des Gradienten von Minute 0.0 (100% Probe A, 0% Probe B = 100 % Methanol) bis Minute 5.0 (10% Probe A, 90% Probe B). Um das System für die nächste Probenanalyse wieder zu kalibrieren wurde die gesamte HPLC-Probe bei 5.1 Minuten über 3 Minuten durch 100% Probe A ersetzt (500 µl/min). Die Gesamtanalysezeit betrug 8 Minuten. Die massenspektrometrische Bestimmung im negativen SIM-Mode (Spannung: 4000 V; Temperatur: +350°C; Gaszufuhr: 100 p.s.i:, nebulizer gas: 35 p.s.i., drying gas: 10 l/Min.) ermöglicht die Bestimmung von Ertapenem (t_R= 3.7 Min., SIM: 473.9 amu) und dem internen Standard Ceftazidim (t_R= 3.1 Min., SIM: 465.8 amu).

Koal et al. [16] führten die Validierung der oben beschriebenen Methode durch. Die intra- und intertage Werte für die Präzision der Messung (ausgedrückt mit der relativen Standardabweichung [RSD = relative standard deviation]) wurden mit <10% als exzellent eingestuft. Die Genauigkeit der Methode wurde mit >90% angegeben.

2.4. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse wurden mit Ausnahme der Ertapenemkonzentration in der Gallenflüssigkeit und der Patientencharakteristika (Median, Minimum, Maximum) als Mittelwert mit der dazugehörigen Standardabweichung (MW±StAbw) dargestellt. Um zwischen dem Zeiteffekt auf die Ertapenemkonzentration (oder Gewebe-Plasma-Relation) und organspezifischen Unterschieden der Ertapenemkonzentration zu unterscheiden, wurde der ANCOVA-Test (Analyse der Kovarianz) durchgeführt (SAS, Version 8.2). P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen (angepasst an multiples Testen nach Bonferroni).

3. Ergebnisse

3.1. Patientendaten

In der vorliegenden Arbeit erfüllten 48 Patienten die Einschlusskriterien. Bei den 23 weiblichen und 25 männlichen Patienten betrug das mediane Alter 58 Jahre (Minimum: 34; Maximum: 81) das mediane Gewicht 73 kg (Minimum: 41; Maximum: 109), der mediane Body Mass Index (BMI) 25,6 (Minimum: 16,5; Maximum: 32,5) und die mediane Kreatinin-Clearance 84,5 ml/min (Minimum: 49,9; Maximum: 153). Dabei zeigt sich bei den weiblichen Studienpatienten eine Häufung zwischen 51 und 70 Jahren und bei den männlichen Patienten zwischen 61 und 80 Jahren. Die geschlechtsabhängige Altersverteilung kann Abbildung 2 entnommen werden.

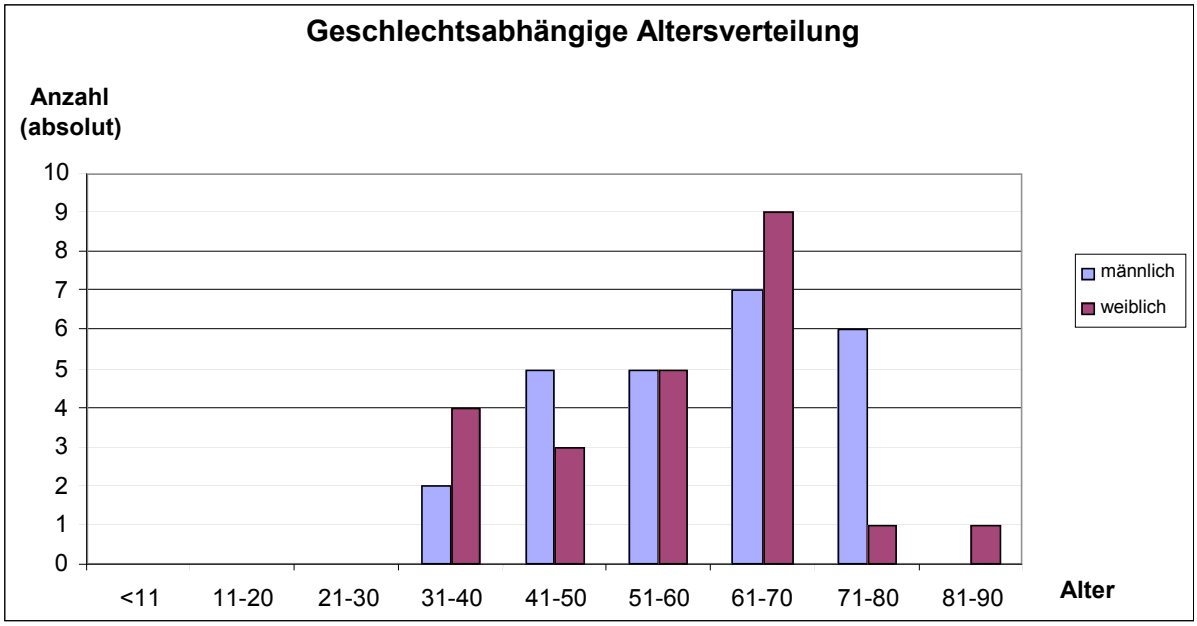

Abb. 2: Geschlechtsabhängige Altersverteilung bei 23 weiblichen und 25 männlichen Studienpatienten.

Die häufigsten Diagnosen waren mit einem Anteil von jeweils 17% das Pankreas-Karzinom, die Cholezystolithiasis und das Kolon-Karzinom, gefolgt von Kolondivertikulitis (13%), Lebermetastasen (8%) und anderen gutartigen Erkrankungen des Kolons. Chronische Pankreatitis, Pankreasadenom und cholangiozelluläres Karzinom führten jeweils bei 2 Studienpatienten zu einer

operativen Intervention. Alle Diagnosen die unmittelbar zur Operationsindikation führten können Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Diagnose bei den 48 Studienpatienten, die unmittelbar zur Operationsindikation führten.

Diagnose	**Anzahl absolut**
Pankreas-Karzinom	8
Cholezystolithiasis	8
Kolon-Karzinom	8
Kolondivertikulitis	6
Lebermetastasen	4
Andere gutartige Erkrankungen des Kolons	3
Chronische Pankreatitis	2
Pankreasadenom	2
Cholangiozelluläres Karzinom	2
Leberadenom	1
Neuroendokriner Pankreastumor	1
Papilla vateri – Karzinom	1
Appendixkarzinoid	1
Hepatozelluläres Karzinom	1

Die häufigsten Risikofaktoren im untersuchten Studienkollektiv waren: Malignom als Grundkrankheit (52%), Alter über 60 Jahren (50%) und arterielle Hypertonie (35,4%). Adipositas, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus waren jeweils bei 10,4% der Studienpatienten vorhanden. Eine schwere Herzinsuffizienz konnte präoperativ bei keinem der Studienpatienten festgestellt werden. Die absoluten und prozentualen Anteile aller festgestellten Risikofaktoren können Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Risikofaktoren bei den 48 Studienpatienten.

Risikofaktor	**Anzahl der Patienten** absolut (prozentual)
Alter >60 Jahre	24 (50%)
Malignom	25 (52%)
Arterieller Hypertonus	17 (35,4%)
Adipositas	5 (10,4%)
Hyperlipidämie	5 (10,4%)
Diabetes mellitus	5 (10,4%)
Schwere Herzinsuffizienz	0

3.2. Plasmakonzentration von Ertapenem

Bei allen 48 Studienpatienten konnten die pharmakokinetischen Parameter von Ertapenem in die Auswertung mit einbezogen werden. Der Verlauf der durchschnittlichen Plasmakonzentration von Ertapenem in Abhängigkeit von der Zeit kann der Abbildung 3 entnommen werden. Der maximale Serumspiegel von Ertapenem lag im Mittel bei 145,1 mg/ml.

Aufgrund der Tatsache, dass die Operationsdauer bei jedem Studienpatienten individuell unterschiedlich war und nach Beendigung der Operation keine weiteren Serumproben entnommen wurden, wurde die durchschnittliche Plasmakonzentration von Ertapenem zu verschiedenen Zeiten anhand einer unterschiedlichen Anzahl von Serumproben bestimmt. Nur bei der ersten Bestimmung (30 min) konnten die Serumproben von allen 48 Studienpatienten herangezogen werden. Die letzte Bestimmung (360 min) erfolgte anhand der Serumproben von 8 Patienten. Die Anzahl der Serumproben die zur Bestimmung herangezogen wurden und die Absolutwerte/Standardabweichungen der durchschnittlichen Konzentration von Ertapenem im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit können Tabelle 5 entnommen werden.

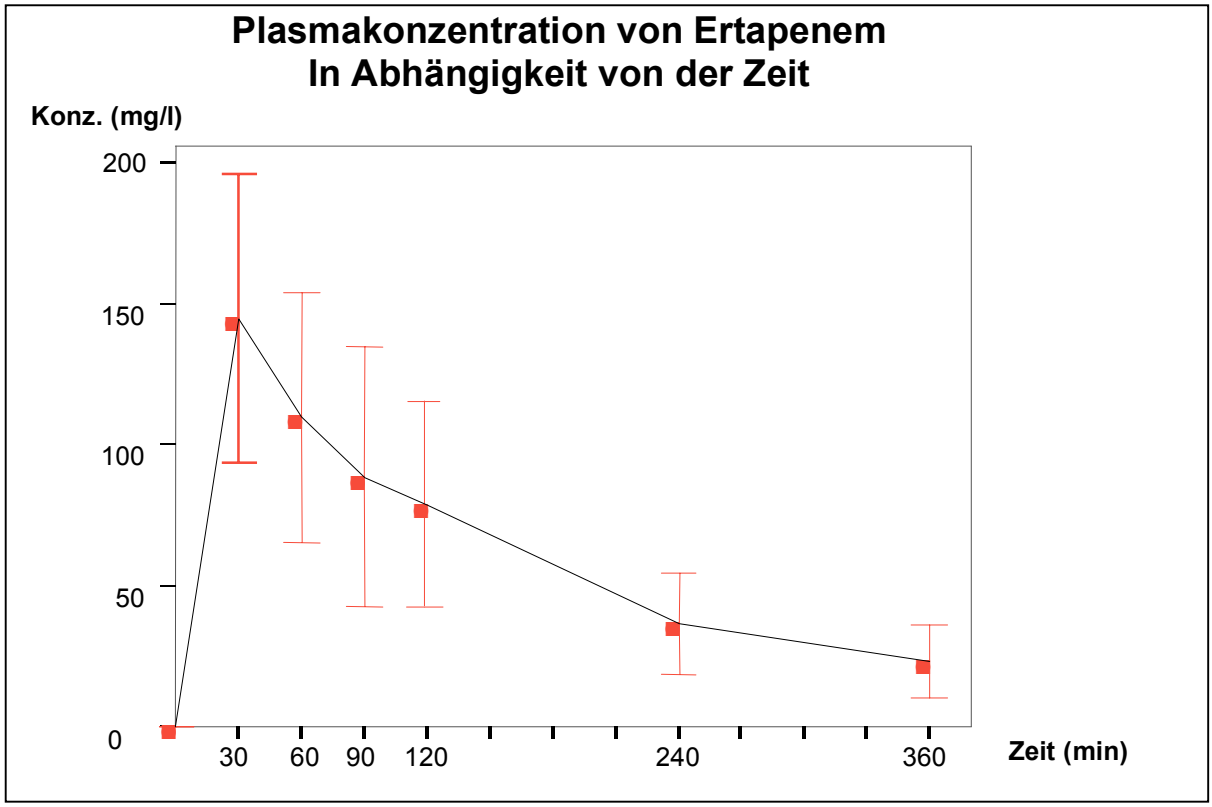

Abb. 3: Plasmakonzentration von Ertapenem (i.v. Gabe 1g) in Abhängigkeit von der Zeit. [g=Gramm; i.v.=intravenös; Konz.=Konzentration; mg=Milligramm; l=Liter: min=Minuten;]

Tabelle 5 : Anzahl der verwendeten Serumproben und die Absolutwerte/Standardabweichungen für die Plasmakonzentration von Ertapenem (i.v. Gabe 1g) in Abhängigkeit von der Zeit. [min=Minuten; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; mg=Milligramm; l=Liter; i.v.=intravenös]

Entnahmezeitpunkt (min)	**Anzahl der Proben**	**Plasmakonzentration** MW (± SD) (mg/l)
30	48	145.1±51.2
60	47	109.9±44.4
90	43	88.8±46.1
120	39	78.8±36.4
240	19	36.6±18.0
360	8	23.4±12.9

3.3. Gewebekonzentration von Ertapenem

Die höchste durchschnittliche Ertapenemkonzentration konnte in der Gallenblase mit 16,0 mg/kg festgestellt werden, gefolgt von Dickdarm (12,1 mg/kg), Dünndarm (7,0 mg/kg), Leber (4,5 mg/kg) und Pankreas (3,4 mg/kg). Dabei ist zu berücksichtigen, dass der durchschnittliche Entnahmezeitpunkt für die Gallenblase mit 95,2 Minuten am kürzesten war und für das Pankreasgewebe mit durchschnittlich 249,6 Minuten am längsten. Die Anzahl der Gewebeproben, der durchschnittliche Entnahmezeitpunkt und die Absolutwerte/Standard-abweichungen für die durchschnittlichen Gewebekonzentrationen von Ertapenem in den verschiedenen Organen können Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Anzahl der verwendeten Gewebeproben, durchschnittlicher Entnahmezeitpunkt und Absolutwerte/Standardabweichungen für Plasma- und Gewebekonzentrationen von Ertapenem (i.v. Gabe 1g). [g=Gramm; i.v.=intravenös; kg=Kilogramm; l=Liter; mg=Milligramm; min=Minuten; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung]

Organ	**Anzahl der Proben**	**Entnahme-zeitpunkt** (min) MW (±SD)	**Plasma-konzentration** (mg/l) MW (±SD)	**Gewebe-konzentration** (mg/kg) MW (±SD)
Gallenblase	21	95,2±53,5	97,9±42,2	16,0±8,8
Dickdarm	21	137,3±86,6	76,8±49,2	12,1±5,3
Dünndarm	13	254,1±93,5	40,6±20,2	7,0±5,7
Leber	10	171,1±76,2	60,0±35,7	4,5±2,3
Pankreas	14	249,6±92,1	45,2±22,5	3,4±2,9

Um den Einfluss des Entnahmezeitpunktes auf die Gewebekonzentration von Ertapenem besser herauszuarbeiten wurden die Ergebnisse in vier Zeitintervalle (Zeitraum zwischen Ertapenemgabe und Gewebeentnahme <120 min., 120-240 min, 241-360 min und 465 min) unterteilt. In allen untersuchten Organen kam es zu einer Abnahme der Gewebekonzentration bei Zunahme des Zeitraumes zwischen Ertapenemgabe und Gewebeentnahme (Tabelle 7).

Weiterhin zeigten sich deutliche Unterschiede in der Gewebekonzentration von Ertapenem zwischen verschiedenen Organen bei Entnahme im gleichen Zeitintervall (Tabelle 7).

Ein direkter Vergleich aller fünf Gewebeproben in Abhängigkeit vom Entnahmezeitpunkt war nur für das Zeitintervall 120-240 min möglich. Auch unter Berücksichtigung des Entnahmezeitpunktes konnte die höchste Gewebekonzentration von Ertapenem in der Gallenblase mit 11,5 mg/kg festgestellt werden, gefolgt von Dickdarm (8,9 mg/kg), Dünndarm (8,4 mg/kg), Leber (5,3 mg/kg) und Pankreas (3,9 mg/kg) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl der verwendeten Gewebeproben, Zeitintervall zum Entnahmezeitpunkt und Absolutwerte/Standardabweichungen für Gewebekonzentrationen von Ertapenem (i.v. Gabe 1g). [g=Gramm; i.v.=intravenös; kg=Kilogramm; mg=Milligramm; min=Minuten; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung]

Organ	**Gewebekonzentration** (mg/kg) [MW (± SD)]			
	<120 min	**120-240 min**	**241-360 min**	**465 min**
Gallenblase	18,3±9,9 *(n=14)*	11,5±2,9 *(n=7)*	-	-
Dickdarm	15,8±3,4 *(n=11)*	8,9±3,6 *(n=8)*	4,8±3,3 *(n=2)*	-
Dünndarm	-	8,4±7,1 *(n=6)*	6,7±4,2 *(n=6)*	1,2 *(n=1)*
Leber	4,8±2,5 *(n=2)*	5,3±2,3 *(n=5)*	3,1±2,2 *(n=3)*	-
Pankreas	-	3,9±3,1 *(n=7)*	3,3±3,0 *(n=6)*	0,9 *(n=1)*

Der zeitliche Verlauf der Ertapenemkonzentration in den unterschiedlichen Organen kann Abbildung 4 entnommen werden.

Um zwischen dem Zeiteffekt und organspezifischen Effekten auf die Ertapenemkonzentration zu unterscheiden wurde ein ANCOVA-Test (Analyse der Kovarianzen) durchgeführt. Wie zu erwarten hatte die Zeit nach i.v. Gabe von 1 g Ertapenem einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Gewebekonzentration von Ertapenem ($p = 0.0014$). Um einen möglichen organspezifischen Einfluss auf die Ertapenemkonzentration nachzuweisen wurden paarweise Vergleiche durchgeführt. Bei fünf Organen ergaben sich somit 10 paarweise Tests. Die Ergebnisse einer rein explorativen Auswertung ohne für multiples Testen zu adjustieren können Tabelle 8 entnommen werden. Die Ergebnisse nach der Adjustierung für multiples Testen (n. Bonferroni) können Tabelle 9 entnommen werden.

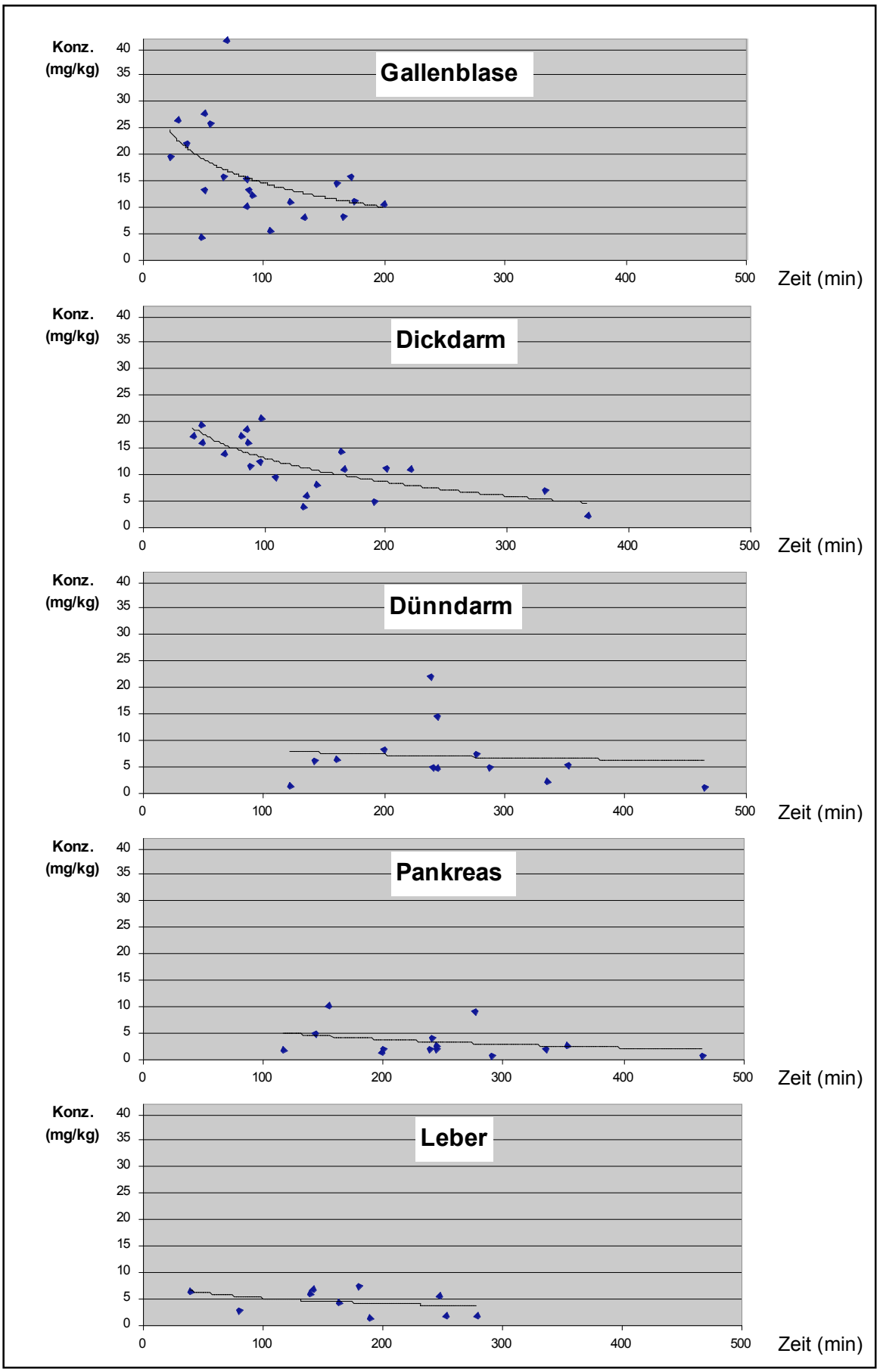

Abb. 4: Ertapenemgewebekonzentration (i.v. Gabe 1g) in verschiedenen Organen in Abhängigkeit von der Zeit. [eingefügt logarithmische Trendlinie] [kg=Kilogramm; Konz.=Konzentration; mg=Milligramm; min=Minuten]

Tabelle 8: Statistische Unterschiede in der Ertapenemkonzentration zwischen verschiedenen Organen. Ergebnisse bei rein explorativer Auswertung ohne Adjustierung für multiples Testen. [n.s.=nicht signifikant]

	Galle	Dickdarm	Dünndarm	Pankreas	Leber
Galle					
Dickdarm	n.s.				
Dünndarm	n.s.	n.s.			
Pankreas	0,0014	0,0107	n.s.		
Leber	0,0006	0,0055	0,045	n.s.	

Tabelle 9: Statistische Unterschiede in der Ertapenemkonzentration zwischen verschiedenen Organen. Ergebnisse nach Adjustierung für multiples Testen. [n.s.=nicht signifikant]

	Galle	Dickdarm	Dünndarm	Pankreas	Leber
Galle					
Dickdarm	n.s.				
Dünndarm	n.s.	n.s.			
Pankreas	0,014	n.s	n.s.		
Leber	0,006	n.s	n.s.	n.s.	

<u>Gallenflüssigkeit</u>

Die Ergebnisse für die Gallenflüssigkeit werden separat dargestellt, da es sich im engeren Sinne nicht um ein Organ/Gewebe handelt. Gallenflüssigkeitsproben wurden von sechzehn Patienten asserviert. Drei der sechzehn Proben wurden als Ausreißer betrachtet, mit Ertapenemkonzentrationen von 304,4 mg/l, 265,2 mg/l und 95,2 mg/l. Die Ertapenemkonzentration in der Gallenflüssigkeit variierte weit mit einem Median von 11,2 mg/l, einem Minimum von 1,2 mg/l und einem Maximum von 49,8 mg/l. Neun der dreizehn Proben hatten eine Ertapenemkonzentration zwischen 1-20 mg/l. Es wurde keine Zeitabhängigkeit beobachtet (Abb. 5).

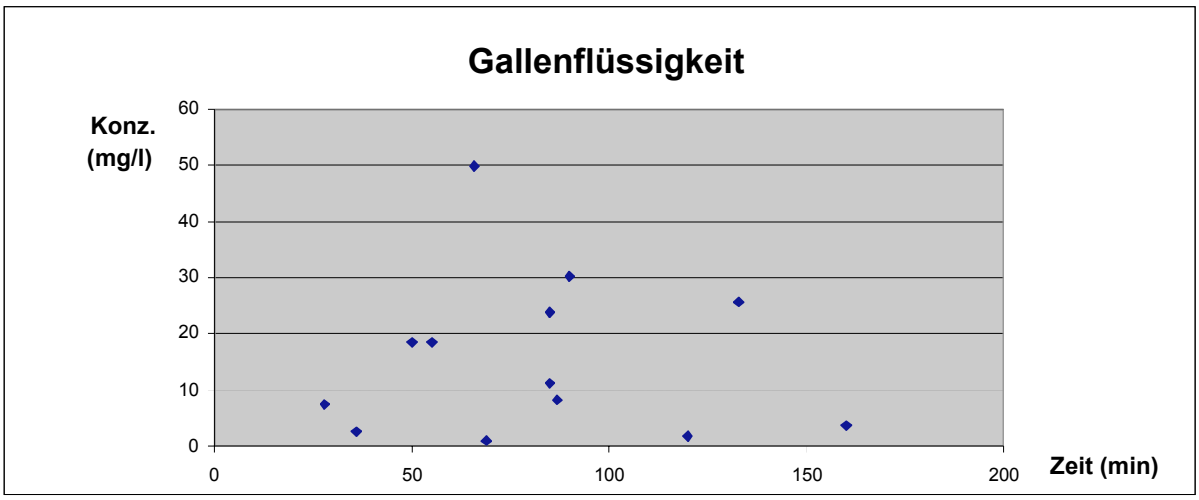

Abb. 5: Konzentration von Ertapenem (i.v. Gabe 1g) in der Gallenflüssigkeit in Abhängigkeit von der Zeit. [Konz.=Konzentration; l=Liter; mg=Milligramm; min=Minuten]

3.4. Gewebe-Plasma-Relationen von Ertapenem

Die höchste Gewebe-Plasma-Relation (Gewebepenetrationsrate) nach i.v. Gabe von 1g Ertapenem wurde im Dickdarm mit einem Mittelwert von 0,191 beobachtet. Demgegenüber hatte die Leber die niedrigste Gewebe-Plasma-Relation mit einem Mittelwert von 0,088. Die durchschnittlichen Gewebe-Plasma-Relationen in Abhängigkeit vom Organ können Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10: Anzahl der verwendeten Gewebeproben, durchschnittlicher Entnahmezeitpunkt und Gewebepenetrationsraten (Gewebe-Plasma-Relationen) von verschiedenen Organen nach i.v. Gabe von 1g Ertapenem. [min=Minuten; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung]

Organ	**Anzahl der Proben**	**Entnahmezeitpunkt** (min) MW (± SD)	**Gewebe-Plasma-Relation** (%) MW (± SD)
Gallenblase	21	95,2±53,5	16,8±7,6
Dickdarm	21	137,3±86,6	19,1±10,0
Dünndarm	13	254,1±93,5	17,4±8,6
Leber	10	171,1±76,2	8,8±4,8
Pankreas	14	249,6±92,1	9,5±7,4

Um den Einfluss des Entnahmezeitpunktes auf die Gewebe-Plasma-Relation (Gewebepenetrationsrate) von Ertapenem besser herauszuarbeiten wurde in vier Zeitintervalle (Zeitraum zwischen Ertapenemgabe und Gewebeentnahme <120 min., 120-240 min, 241-360 min und 465 min) unterteilt. Im Gegensatz zur Gewebekonzentration von Ertapenem konnte nicht in allen untersuchten Organen eine Abnahme der Gewebe-Plasma-Relation bei Zunahme des Zeitraumes zwischen Ertapenemgabe und Gewebeentnahme festgestellt werden (Tabelle 11). Die Gewebe-Plasma-Relation der Leber zeigte einen stetigen Anstieg bei Zunahme des Zeitraumes zwischen Ertapenemgabe und Gewebeentnahme. Demgegenüber kam es zu einer Abnahme der Gewebe-Plasma-Relation in der Gallenblase. Die Gewebe-Plasma-Relation in Dickdarm, Dünndarm und Pankreas zeigte keine eindeutigen Tendenzen. Die höchsten Gewebe-Plasma-Relationen konnten für den Dickdarm im Zeitintervall 241 min bis 360 min, mit 0,209, und im Zeitintervall <120 min, mit 0,206, festgestellt werden.

Deutliche Unterschiede in der Gewebe-Plasma-Relation von Ertapenem zeigte sich zwischen verschiedenen Organen bei Entnahme im gleichen Zeitintervall. Eine Ausnahme bildeten dabei Dickdarm und Dünndarm sowie Leber und Pankreas im Zeitintervall 120-240 min. Dünndarm bzw. Dickdarm sowie Leber und Pankreas hatten in diesem Zeitintervall ähnliche Gewebe-Plasma-Relationen von 0,163 bzw 0,167 sowie 0,096 bzw. 0,103 (Tabelle 11).

Tabelle 11: Anzahl der verwendeten Gewebeproben, Zeitintervall zum Entnahmezeitpunkt und Gewebepenetrationsraten (Gewebe-Plasma-Relationen) von Ertapenem in Abhängigkeit vom Organ nach i.v. Gabe von 1g. [g=Gramm; i.v.=intravenös; min=Minuten; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung]

Organ	**Gewebe-Plasma-Relationen** (%) MW (± SD)			
	<120 min	**120-240 min**	**241-360 min**	**465 min**
Gallenblase	18,0±8,5 *(n=14)*	14,4±5,0 *(n=7)*	-	-
Dickdarm	20,6±7,2 *(n=11)*	16,3±13,5 *(n=8)*	20,9 ±4,2 *(n=2)*	-
Dünndarm	-	16,7±11,1 *(n=6)*	18,3±7,3 (*n=6)*	16,7 *(n=1)*
Leber	4,0±1,6 *(n=2)*	9,6±4,9 *(n=5)*	10,8±4,7 *(n=3)*	-
Pankreas	-	10,3±6,5 *(n=7)*	9,7±7,0 *(n=6)*	12,5 *(n=1)*

Um zwischen dem Zeiteffekt und organspezifischen Effekten auf die Gewebe-Plasma-Relation zu unterscheiden wurde ebenfalls ein ANCOVA-Test durchgeführt. Im Gegensatz zur Ertapenemgewebekonzentration hatte die Zeit keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ertapenem-Penetrationsrate (p=0,428). Statistisch signifikante organspezifische Unterschiede wurden im Dickdarm im Vergleich zur Leber (p=0,0236) und im Dickdarm im Vergleich zum Pankreas (p=0,0168) festgestellt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Statistische Unterschiede in der Ertapenem-Penetrationsrate zwischen verschiedenen Organen. Ergebnisse nach Adjustierung für multiples Testen nach Bonferroni. [n.s.=nicht signifikant]

	Galle	Dickdarm	Dünndarm	Pankreas	Leber
Galle					
Dickdarm	n.s.				
Dünndarm	n.s.	n.s.			
Pankreas	n.s.	0,0168	n.s.		
Leber	n.s.	0,0236	n.s.	n.s.	

Gallenflüssigkeit

Die Ergebnisse für die Gallenflüssigkeit werden separat dargestellt, da es sich im engeren Sinne nicht um ein Organ/Gewebe handelt.

Die Penetrationsrate von Ertapenem in die Gallenflüssigkeit zeigte ebenso eine breite Variation wie die Ertapenemkonzentration in der Gallenblase, mit einem Median von 0,126, einem Minimum von 0,006 und einem Maximum von 0,417.

4. DISKUSSION

Obwohl das ß-Lactam Antibiotikum Ertapenem, ein Carbapenem der neueren Generation, zur Behandlung von intraabdominalen Infektionen bereits zugelassen ist, existieren bis zum heutigen Zeitpunkt keine Angaben über die Gewebekonzentrationen von Ertapenem in intraabdominalen Organen, wie z.B. Gallenblase, Dickdarm, Dünndarm, Leber oder Pankreas. Um ein bakterielles Wachstum zu hemmen oder eine bakterizide Wirkung zu entfalten, muss die Gewebekonzentration von Ertapenem die berichteten MIC_{90}-Werte der bei intraabdominellen Infektionen hauptsächlich vorkommenden Mikroorganismen übersteigen.

Ertapenem weist eine konzentrationsabhängige Plasma-Protein-Bindung, mit Werten von etwa 96% bei einer Plasmakonzentration von 10 mg/l bis zu Werten von 84% bei einer Plasmakonzentration von etwa 300 mg/l. Aus diesem Grund steht nur ein Anteil von 4 –16% der gesamten Plasmakonzentration zur Penetration in das extravaskuläre Gewebe zur Verfügung [22], welche ausschließlich für die antimikrobielle Wirkung in den verschiedenen Geweben verantwortlich ist.

Bis heute existieren nur zwei Arbeiten, die die Penetrationsrate von Ertapenem in humanen Organen analysiert haben [2, 18]. Laethem et al. [18] untersuchten die Penetration von Ertapenem anhand von soginduzierter Hautblasenflüssigkeit bei gesunden Probanden. 1 g Ertapenem wurde täglich i.v. über drei Tage gegeben. Bei den Probanden wurden mittels Sog zwölf Stunden vor der letzten Dosis zehn Hautblasen am Unterarm induziert. Vor der letzten i.v. Gabe von Ertapenem, sowie 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 Stunden nach Gabe wurde Blasenflüssigkeit asserviert und den Patienten Blut abgenommen. Während des gesamten Dosierungsintervalls konnte eine durchschnittliche, maximale Ertapenemkonzentration von 25,0 µg/ml (90%-Konfidenzintervall: 22,8 – 27,4 µg/ml) und nach 24 Stunden von 7,6 µg/ml (90%-Konfidenzintervall: 6,7 – 8,6 µg/ml) nachgewiesen werden. Basierend auf den Ergebnissen wurde gefolgert, dass die Ertapenemkonzentration in der Blasenflüssigkeit während des gesamten 24-Stunden-Dosierungsintervalles über den MIC_{90}-Werten für die gängigsten

Organismen lag (4 µg/ml) und somit eine einmalige Gabe von Ertapenem für die Therapie von Hautinfektionen vertretbar ist.

Burkhardt et al. [2] untersuchten die Konzentration von Ertapenem in verschiedenen Lungenabschnitten. Nach i.v. Applikation von 1g Ertapenem bei 15 Patienten, die sich einem operativen Eingriff an der Lunge unterziehen mussten, lag die mittlere Plasma- bzw. Gewebekonzentration von Ertapenem nach durchschnittlich 2,92±0,70 Stunden (Minimm - Maximum: 1,5 Stunden – 4,5 Stunden) bei 35,1±13,0 mg/l Plasma bzw. 7,60±4.85 mg/kg Lungengewebe. Die durchschnittliche Gewebepenetrationsrate von Ertapenem wurde mit 23,6±12,3 % angegeben, welche im Vergleich zur vorliegenden Arbeit tendenziell höher lag.

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals Ertapenem-Gewebekonzentrationen in verschiedenen intraabdominellen Organen bestimmt. Beim Vergleich der mittleren Gewebekonzentrationen in den untersuchten Organen mit der publizierten in-vitro Aktivität von Ertapenem [19] (vergleiche Tabelle 13) zeigt sich, dass die MIC_{90} für sensible Bakterien, die in intraabdominellen Geweben gefunden wurden, insbesondere Escherichia coli, Viridansstreptokokken, Enterobacteriaceae, Klebsiella spp. und Bacteroides fragilis, überschritten wurden. Dabei lag die niedrigste mittlere Gewebekonzentration 6 Stunden nach Gabe, was 25% des Dosierungsintervalls entspricht, mit 3,3 mg/kg im Pankreas und 3,1 mg/kg in der Leber.

Der pharmakodynamische Parameter, der am besten mit der klinischen Wirksamkeit von Carbapenemen korreliert, ist die Zeitdauer, bei der die Gewebekonzentration des Carbapenems über der MIC_{90} des betrachteten Keimes liegt [4, 8, 27]. Ein bakteriostatischer Effekt, bei der die Antibiotikakonzentration über der MIC_{90} liegt, konnte im Maus-Modell einer Weichteilinfektion, bei 24% bis 48% der Gesamt-Ertapenemkonzentration erreicht werden [22]. In der vorliegenden Arbeit lag die Ertapenemkonzentration bis zu 25% des Dosisintervalls (6 Stunden) in allen untersuchten intraabdominellen Organen mindestens 1,5-fach über der berichteten MIC_{90} von sensiblen Bakterien, die in intraabdominellen Infektionen gefunden wurden (Escherichia coli, Viridansstreptococcen, Enterobacteriaceae,

Tabelle 13: MIC_{90}-Werte für Ertapenem bei ausgesuchten Keimen (aus [19]). [µg=Mikrogramm; MIC=Minimally inhibitory concentration; ml=Milliliter]

Bakterienstamm	MIC_{90} (µg/ml)	% Resistenz
Escherichia.coli	0,03	0
Enterobacter cloacae	1	0
Klebsiella pneumoniae	0,06	0
Proteus vulgaris	0,25	0
Pseudomonas aeruginosa	16	33
Haemofilus influencae	0,12	nicht geprüft
Bacteroides fragilis Gruppe	2	1
Enterobacter faecalis	16	55
Staphylococcus aureus	0,25	0,4
Staphylococcus spp.	16	11
Streptococcus pneunomiae	0,5	nicht geprüft
Streptococcus pyogenes	0,06	nicht geprüft
Streptococcus spp.	0,5	nicht geprüft
Salmonella spp.	0,016	0
Serratia spp.	0,12	0
Shigella spp.	0,015	0

Klebsiella spp. und Bacteroides fragilis) und etwa 100-fach über der berichteten MIC_{90} von Escherichia coli, dem am häufigsten nachgewiesenem Keim bei intraabdominellen Infektionen [25].

Wie zu erwarten konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen der Zeit und der Gewebekonzentration unabhängig vom untersuchten Organ nachgewiesen werden, welche auf den Abbau und die Ausscheidung des Antibiotikums zurückgeführt werden kann. Bis zum jetzigen Zeitpunkt war jedoch unklar, ob organspezifische Unterschiede in Bezug auf die Gewebekonzentration von Ertapenem bestehen. Aus diesem Grund war eine der zentralen Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit, dass Ertapenem trotz verschiedener durchschnittlicher Entnahmezeitpunkte für die verschiedenen Organe einen zeit-unabhängigen, organspezifischen Unterschied in der Gewebekonzentration aufweist. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nur beim Vergleich der Ertapenem

Gewebekonzentration in der Gallenblase mit dem Pankreas und Gallenblase mit der Leber durch den ANCOVA-Test nachgewiesen werden. Die höchste Gewebekonzentration wurde in der Gallenblase gefolgt von Dickdarm und Dünndarm festgestellt.

Die nachgewiesenen Gewebe-Plasma-Relationen (Gewebepenetrationsraten) in den intraabdominalen Organen waren mit Werten zwischen 8,8±4,4% und 19,1±10,0% deutlich niedriger als die von Burkhardt et al. [2] berichtete durchschnittliche Gewebepenetrationsrate von Ertapenem im Lungengewebe mit 23,6±12,3%. Aufgrund der Tatsache, dass bei Ertapenem eine konzentrationsabhängige Plasma-Protein-Bindung nachgewiesen wurde [22], mit prozentual höheren Werten bei niedriger Plasmakonzentration, könnte die von Burkhardt et al. [2] berichtete höhere Gewebe-Plasma-Relation auf eine höhere Plasmakonzentration von Ertapenem in deren Studienpopulation zurückgeführt werden. Jedoch zeigt sich beim direkten Vergleich der Plasmakonzentrationen, dass in der vorliegenden Arbeit die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen zum Entnahmezeitpunkt der Gewebe (40,6±20,2 mg/l bis 97,9±42,2 mg/l), über dem berichteten Wert von 35,1±13,0 mg/l in der Arbeit von Burkhardt et al. [2] lagen. Dies bestätigt wiederum, dass die Unterschiede zwischen beiden Arbeiten nicht auf die unterschiedliche Plasmakonzentration von Ertapenem, sondern am ehesten auf organspezifische Unterschiede in der Gewebe-Penetrationsrate von Ertapenem zurückgeführt werden kann.

Neben der Plasmakonzentration von Ertapenem ist theoretisch die Zeit bis zur Gewebeentnahme ein möglicher Einflussfaktor auf die Gewebe-Plasma-Relation. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch, im Gegensatz zur Gewebekonzentration von Ertapenem, kein signifikanter Einfluss der Entnahmezeit auf die Gewebe-Plasma-Relation nachgewiesen werden. Demgegenüber konnte aber ein organspezifischer Unterschied auf die Gewebe-Plasma-Relation festgestellt werden, wobei der Unterschied zwischen dem Dickdarm und Pankreas sowie dem Dickdarm und der Leber statistisch signifikant war. Eine organspezifische, unterschiedliche Gewebe-Plasma-Relation wird auch durch die höheren Werte für das Lungengewebe in der Arbeit von Burkhardt et al. [2] bestätigt. Beim direkten Vergleich der Werte für die Leber in der vorliegenden Arbeit und der Werte für das

Lungengewebe in der Arbeit von Burkhardt et al. [2] wird evident, dass vor allem organspezifische Unterschiede im Gegensatz zu Entnahmezeitpunkt und Plasmakonzentration von Ertapenem einen Einfluss auf die Gewebe-Plasma-Relation haben. Obwohl der durchschnittliche Entnahmezeitpunkte für das Lungengewebe in der Arbeit von Burkhardt et al [3] (etwa 175 Minuten [Originalangabe in der Publikation: 2.92±0.70 Stunden]) und für das Lebergewebe in der vorliegenden Arbeit (171.1±76.2 Minuten) ähnlich waren und die Plasmakonzentration in der Arbeit von Burkhardt et al. [2] deutlich niedriger war (35.1±13.0 mg/l) als in der vorliegenden Arbeit (60.0±35.7 mg/l), zeigte sich im Lungengewebe trotzdem eine höhere Gewebe-Plasma-Relation. Zum jetzigen Zeitpunkt kann der Grund hierfür nicht geklärt werden. Zur Klärung dieser Frage sind weitere Untersuchungen in diesem Bereich unerlässlich.

Die gemessenen Ertapenemkonzentrationen in der Gallenflüssigkeit und die Gewebe-Plasma-Relation zeigten sehr große Streubreite mit Konzentrationen von 1,2 bis 49,8 mg/L und Penetrationsraten von 0,6 bis 41%. Die Ursachen hierfür können aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht erklärt werden. Ein mögliche Ursache könnte in der Heterogenität des Patientenkollektives begründet sein mit unterschiedlichen Werten in Bezug auf Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index. Aus diesem Grund scheinen bezüglich dieser Fragestellung, weitere Studien notwendig. Dabei war die Konzentration von Ertapenem in der Gallenflüssigkeit nur bei 2 der 13 Proben unter den MIC_{90}-Werten für sensible Bakterien, die hauptsächlich in intraabdominellen Infektionen vorgefunden werden. Bei den restlichen 11 Proben lag der Median der Ertapenemkonzentration etwa 5-fach über den MIC_{90} -Werten.

Zusammengefasst, konnte in der vorliegenden Arbeit eine ausreichende Penetration von Ertapenem in nicht-infizierte intraabdominelle Organe nachgewiesen werden. In Übereinstimmung mit klinischen Studien [7, 11, 15] unterstützen diese pharmakokinetischen Ergebnisse die Annahme, dass Ertapenem ein geeignetes Antibiotikum zur Behandlung intraabdomineller Infektionen ist.

5. Zusammenfassung

Obwohl das ß-Lactam Antibiotikum Ertapenem, ein Carbapenem der neueren Generation, zur Behandlung von intraabdominellen Infektionen zugelassen ist, existieren bis zum heutigen Zeitpunkt keine Angaben über Gewebekonzentrationen von Ertapenem in intraabdominellen Organen. Aus diesem Grund war die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, die Gewebekonzentration von Ertapenem in intraabdominellen Organen zu bestimmen und einen möglichen organspezifischen Einfluss auf die Gebewebekonzentration zu untersuchen.

Folgende Ergebnisse konnten festgestellt werden:

- Nach intravenöser Gabe von 1 g Ertapenem werden in nicht-infizierten intraabdominellen Organen (Gallenblase, Dick-/Dünndarm, Leber, Pankreas) Gewebekonzentrationen erreicht, die über den berichteten minimalen Hemmkonzentrationen (bei der mindestens 90% der Keime abgetötet werden) für sensible Keime liegen.

- Die Gewebekonzentration von Ertapenem ist zeitabhängig.

- Die Ertapenemgewebekonzentration war zwischen verschiedenen intraabdominellen Organen unterschiedlich, mit dem höchsten Wert für die Gallenblase und niedrigsten Wert für die Leber. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim Vergleich Gallenblase/Leber und Gallenblase/ Pankreas.

- Die Gewebe-Plasma-Relation (Penetrationsrate) war zwischen verschiedenen intraabdominellen Organen unterschiedlich, mit dem höchsten Wert für den Dickdarm und niedrigsten Wert für die Leber. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim Vergleich Dickdarm/Leber und Dickdarm/Pankreas.

- Im Gegensatz zur Gewebekonzentration von Ertapenem, hatte die Zeit keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Gewebe-Plasma-Relation von Ertapenem. Die höchsten Gewebe-Plasma-Relationen zeigten sich im Dickdarm bzw. Dünndarm, die niedrigsten in Leber bzw. Pankreas.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine adäquate Gewebepenetrationsrate von Ertapenem in intraabdominelle Organe nachgewiesen werden mit Gewebekonzentrationen über den berichteten minimalen Hemmkonzentrationen für sensible Bakterien, die vornehmlich bei intraabdominellen Infektionen vorgefunden werden.

In Einklang mit den bisher publizierten klinischen Studien, bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die Annahme, dass Ertapenem für die Therapie von intraabdominellen Infektionen geeignet ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Barker KF: Antibiotic resistance: a current perspective. Br J Clin Pharmacol 48: 109-124 (1999)

2. Burkhardt O, Majcher Peszynska J, Borner K, Mundkowski R, Drewelow B, Derendorf H, Welte T: Penetration of ertapenem into different pulmonary compartments of patients undergoing lung surgery. J Clin Pharmacol 45: 659-665 (2005)

3. Colizza S, Rossi S: Antibiotic prophylaxis and treatment of surgical abdominal sepsis. J Chemother 13: 193-201 (2001)

4. Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 26: 1-10 (1998)

5. Cunha BA: Ertapenem. A review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects. Drugs Today 38: 195-213 (2002)

6. de Lalla F: Antimicrobial chemotherapy in the control of surgical infectious complications. J Chemother 11: 440-445 (1999)

7. Dela Pena AS, Asperger W, Kockerling F, Raz R, Kafka R, Warren B, Shivaprakash M, Vrijens F, Giezek H, DiNubile MJ, Chan CY: Efficacy and safety of ertapenem versus piperacillin-tazobactam for the treatment of intra-abdominal infections requiring surgical intervention. J Gastrointest Surg 10: 567-574 (2006)

8. Friedland I, Mixson LA, Majumdar A, Motyl M, Woods GL: In vitro activity of ertapenem against common clinical isolates in relation to human pharmacokinetics. J Chemother 14: 483-491 (2002)

9. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD: In-vitro antimicrobial activity of a carbapenem, MK-0826 (L-749,345) and provisional interpretive criteria for disc tests. J Antimicrob Chemother 43: 703-706 (1999)

10. Gill CJ, Jackson JJ, Gerckens LS, Pelak BA, Thompson R: In vivo activity and pharmacokinetic evaluation of a novel long-acting carbapenem antibiotic, MK-826 (L-749,345). Antimicrob Agents Chemother 42: 1996-2001 (1998)

11. Goldstein EJ, Snydman DR: Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. J Antimicrob Chemother 53 (Suppl 2): 29-36 (2004)

12. Hammond ML: Ertapenem: a Group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. J Antimicrob Chemother 53 (Suppl 2): 7-9 (2004)

13. Jacoby G, Han P, Tran J: Comparative in vitro activities of carbapenem L-749,345 and other antimicrobials against multiresistant gram-negative clinical pathogens. Antimicrob Agents Chemother 41: 1830-1831 (1997)

14. Jones RN: In vitro evaluation of ertapenem (MK-0826), a long-acting carbapenem, tested against selected resistant strains. J Chemother 13: 363-376 (2001)

15. Keating GM, Perry CM: Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs 65: 2151-2178 (2005)

16. Koal T, Deters M, Resch K, Kaever V: Quantification of the carbapenem antibiotic ertapenem in human plasma by a validated liquid chromatography-mass spectrometry method. Clin Chim Acta 364: 239-245 (2006)

17. Kohler J, Dorso KL, Young K, Hammond GG, Rosen H, Kropp H, Silver LL: In vitro activities of the potent, broad-spectrum carbapenem MK-0826 (L-749,345) against broad-spectrum beta-lactamase-and extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 43: 1170-1176 (1999)

18. Laethem T, De Lepeleire I, McCrea J, Zhang J, Majumdar A, Musson D, Rogers D, Li S, Guillaume M, Parneix Spake A, Deutsch P: Tissue penetration by ertapenem, a parenteral carbapenem administered once daily, in suction-induced skin blister fluid in healthy young volunteers. Antimicrob Agents Chemother 47: 1439-1442 (2003)

19. Livermore DM, Carter MW, Bagel S, Wiedemann B, Baquero F, Loza E, Endtz HP, van Den Braak N, Fernandes CJ, Fernandes L, Frimodt Moller N, Rasmussen LS, Giamarellou H, Giamarellos Bourboulis E, Jarlier V, Nguyen J, Nord CE, Struelens MJ, Nonhoff C, Turnidge J, Bell J, Zbinden R, Pfister S, Mixson L, Shungu DL: In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. Antimicrob Agents Chemother 45: 1860-1867 (2001)

20. Majumdar AK, Musson DG, Birk KL, Kitchen CJ, Holland S, McCrea J, Mistry G, Hesney M, Xi L, Li SX, Haesen R, Blum RA, Lins RL, Greenberg H, Waldman S, Deutsch P, Rogers JD: Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. Antimicrob Agents Chemother 46: 3506-3511 (2002)

21. National: Committee for Clinical Laboratory Standards. Summary Minutes, Meeting of Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Reston, VA, 7-9 Juni, S. 15-16 (1998)

22. Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. J Antimicrob Chemother 53 (Suppl 2): 23-28 (2004)

23. Odenholt I: Ertapenem: a new carbapenem. Expert Opin Investig Drugs 10: 1157-1166 (2001)

24. Powell LL, Wilson SE: The role of beta-lactam antimicrobials as single agents in treatment of intra-abdominal infection. Surg Infect 1: 57-63 (2000)

25. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, Malafaia O, Fernandez A, Choe KA, Carides A, Satishchandran V, Teppler H: Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. Ann Surg 237: 235-245 (2003)

26. Tellado J, Woods GL, Gesser R, McCarroll K, Teppler H: Ertapenem versus piperacillin-tazobactam for treatment of mixed anaerobic complicated intra-abdominal, complicated skin and skin structure, and acute pelvic infections. Surg Infect 3: 303-314 (2002)

27. Turnidge JD: The pharmacodynamics of beta-lactams. Clin Infect Dis 27: 10-22 (1998)

28. Wexler HM: In vitro activity of ertapenem: review of recent studies. J Antimicrob Chemother 53 (Suppl 2): 11-21 (2004)

7. Danksagung

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. med. D. Henne-Bruns, in deren Abteilung die Untersuchung unter hervorragenden Bedingungen durchgeführt werden konnte.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. R. Isenmann der die Durchführung dieser Arbeit erst ermöglichte.

Herrn Dr. med. M. Wittau danke ich für die uneingeschränkte Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.