

Universitätsklinik Ulm
Zentrum für Chirurgie
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Ärztliche Direktorin:
Frau Prof. Dr. med. D. Henne-Bruns

**Konzentration von Ertapenem
in kolorektalem Gewebe**

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

Caroline Vogel (geb.: Schulte), Dorsten
2012

Amtierender Dekan:

Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Doris Henne- Bruns

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Rafael R. Schick

Tag der Promotion:

07.12.2012

Curriculum vitae

Caroline Vogel (geb.: Schulte)

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes gekürzt

- Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
- Approbation 2010
- 2010 - 2012 BWK Ulm
- Seit 2012 Sanitätszentrum Stetten am kalten Markt

Schelklingen, den 07.12.12

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Dokumentation

2.2. Studiendesign und Therapieregime

2.3. Gewinnung der Gewebe- und Blutproben

2.4. Konzentrationsbestimmung in Gewebe und Plasma

2.5. Statistische Auswertung

3. Ergebnisse

3.1. Patientendaten

3.2. Gewebekonzentration von Ertapenem

3.3. Plasmakonzentration von Ertapenem

3.4. Gewebe-Plasma-Relation von Ertapenem

3.5. Verhältnis der Gewebekonzentration zur freien Konzentration von
Ertapenem im Plasma

3.6. Nebenziele

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

7. Danksagung

1. Einleitung

Zur Behandlung von Infektionen stellt eine antibiotische Therapie, neben der chirurgischen Infektsanierung, das therapeutische Mittel der Wahl dar. Neben der potentielle Letalitätsgefahr für den betroffenen Patienten sowie der unter Umständen verlängerten Liegezeit bedeutet eine postoperative Infektion einen erheblichen finanziellen Mehraufwand für die Kliniken und Krankenkassen. Daher ist eine schnelle und effektive Therapie solcher Infektionen entscheidend. So wurde z.B. gezeigt, dass Ertapenem selbst im Vergleich mit anderen Antibiotika wie z.B. Cefotetan eine Kosteneinsparung bewirkt. [32]

Die primäre Voraussetzung für einen adäquaten antibiotischen Therapieansatz besteht in der Kenntnis des die Infektion verursachenden Erregers [6]. Kolorektale Infektionen besitzen in der Regel ein gemischt aerobes und anaerobes Erregerspektrum. Zu den häufigsten aeroben Keimen zählen die Enterobacteriaceae, zu denen zum Beispiel Escherichia coli gehört, die Proteus species und Enterokokken. Die wichtigsten Vertreter der anaeroben Keime stammen aus der Bacteroides fragilis-Gruppe, gramnegativ, nicht sporenbildende Stäbchenkeime [7]. Daher ist bei intraabdominellen Infektionen eine antibiotische Therapie sowohl gegen gram-negative wie auch gram-positive Keime erforderlich [6]. Therapieoptionen hierfür sind die Monotherapie oder Kombinationen aus Ampicillin, Clindamycin, Cephalosporinen, Aminoglycosiden oder Metronidazol [3]. Bei komplizierten intraabdominellen Infektionen kommt häufig Piperacillin in Kombination mit Tazobactam, Ceftriaxon in Kombination mit Metronidazol und Carbapeneme der Gruppe I und II zum Einsatz [12].

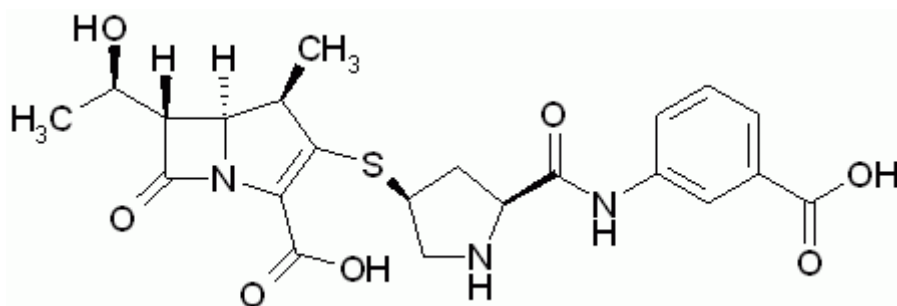
Insbesondere der Einsatz von Carbapenemen steigt anteilmäßig in den letzten Jahren deutlich an [6, 26, 28, 30]. Carbapeneme gehören zu den β -laktamasefesten Chemotherapeutika und entfalten ihre stark bakterizide Wirkung durch Hemmung der Zellwandsynthese. Sie dienen auf Grund ihres breiten Wirkspektrums bislang als Reserveantibiotika, werden jedoch zunehmend auch in der Initialtherapie lebensbedrohlicher nosokomialer Infektionen eingesetzt [1].

Ertapenem, als Carbapenem der Gruppe II, wird neben den Gruppe I-Carbapenemen, Imipenem und Meropenem, seit 2002 vermehrt eingesetzt. Ertapenem hemmt ebenso wie die anderen Vertreter dieser Antibiotikaklasse die Synthese der Zellwand durch Bindung an alle 6 penicillin-bindende Proteine (PBP) und entfaltet so seine bakterizide Wirkung [2]. Ertapenem zeichnet sich, wie die Gruppe I der Carbapeneme, durch eine breite antimikrobielle Aktivität im gramnegativen wie auch grampositiven Bereich aus. Im Gegensatz zu Gruppe I-Carbapenemen sind jedoch *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* resistent gegenüber Ertapenem.[24]

Experimentell wurde die Affinität zu PBPs in *E. coli* zwischen Ertapenem und anderen Antibiotika verglichen. Kohler et al. [19] zeigte hier die hohe Affinität von Ertapenem zu allen PBPs, unter anderem war die Bindung an PBP2 30-40 Mal gesteigert gegenüber den Cephalosporinen Ceftriaxon und Cefepime.

Auch die Tatsache, dass Carbapeneme β -lactamasefest sind bietet einen deutlichen Vorteil gegenüber anderer Antibiotika. β -Lactamasen spalten β -Lactambindungen hydrolytisch und inaktivieren somit das Antibiotikum noch bevor es an die PBP binden kann. Dieses trägt wesentlich zur Resistenzentwicklung bei. Daher müssen Chemotherapeutika wie z.B. Penicillin mit β -Lactamase-Inhibitoren (Clavulansäure, Tazobactam) kombiniert werden.

Anhand der Strukturformel [31]



sind die für die β -Lactam-Resistenz verantwortlichen Komponenten des Ertapenem ersichtlich, die Hydroxyethyl-Seitenkette an C6 [15]. Die an C1 befindliche β -Methyl-Gruppe hingegen erhöht die Stabilität gegenüber der renalen Dehydropeptidase-I (DHP-I). Dieses sind die Gründe weshalb Ertapenem, im Gegensatz auch zu anderen Carbapenemen, nicht mit anderen Substanzen kombiniert werden muss, wie beispielsweise Imipenem mit dem reversiblen Dehydropeptidase-I-Inhibitor Cilastatin [14, 21].

Weiter wurde auch die in-vitro-Aktivität von Ertapenem in 12 Zentren in Europa und Australien an 3478 Keimen [21] getestet. Es wurden die MHK-Werte (minimale Hemmkonzentration) von Ertapenem ermittelt, bei denen mindestens 90% der Keime abgetötet werden und eine Einteilung anhand dieser Werte vorgenommen (MHK_{90}) [21, 23].

- Keimsensibilität bei einer MHK_{90} von $< 4 \mu\text{g/ml}$
- Intermediäre Sensibilität bei einer MHK_{90} von etwa $8 \mu\text{g/ml}$
- Keimresistenz bei einer MHK_{90} von $< 16 \mu\text{g/ml}$

Ebenfalls wurde in-vitro die Resistenz multipler aerober wie auch anaerober Keime gegenüber Ertapenem im Vergleich zu Cefotetan getestet. Hier zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ertapenem. [13]

Zudem wurden in-vivo-Studien zur Pharmakokinetik an gesunden Probanden durchgeführt. Diese erhielten 1g Ertapenem intravenöse über eine halbe Stunde. Im Anschluss wurde zu verschiedenen Zeitpunkten die Plasmakonzentration bei den gesunden Erwachsenen bestimmt. [22]

- Nach 30 Minuten- $155 \mu\text{g/ml}$
- Nach 12 Stunden- $9 \mu\text{g/ml}$
- Nach 24 Stunden- $1 \mu\text{g/ml}$

Ertapenem wird zu 84-96% an Serumproteine gebunden, bevorzugt an Albumin [17, 22]. Es zeigte sich eine konzentrationsabhängige Bindung. Bei einer Steigerung der Plasmakonzentration von Ertapenem zeigt sich die Zunahme der

ungebundenen Form [22]. Diese starke Proteinbindung ist verantwortlich für eine im Vergleich zu anderen Carbapenemen deutlich längere Halbwertszeit von ca. 4-4,5 Stunden. Aus diesen pharmakokinetischen Eigenschaften ergibt sich die Möglichkeit einer einmaligen Ertapenemgabe pro Tag von 1g i.v. [5, 22] verglichen mit einer drei bis vier Mal täglichen Applikation von beispielsweise Imipenem oder Meropenem [21].

Die Elimination von Ertapenem erfolgt bis zu 80% über die Niere. Des Weiteren zeigt sich ein nahezu proportionaler Zuwachs der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC=area under concentration curve) in Abhängigkeit der Ertapenemdosierung. Eine deshalb zu erwartende Kumulation nach täglicher intravenöser Gabe von Ertapenem konnte jedoch nicht beobachtet werden [22].

Die Wirksamkeit von Ertapenem umfasst Enterobacteriaceae spp., methicillin- bzw. oxacillinsensible Staphylokokken, Streptokokken und Anaerobier. Eine eingeschränkte Wirksamkeit zeigt sich gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. [5, 10, 19]. Dem gegenüber steht eine Resistenz gegenüber Enterokokken, *Lactobacillus* spp., *Chlamydia* spp., *Rickettsia* spp., *Legionella* spp. und methicillin-resistenten-*Staphylococcus aureus* (MRSA) [16, 25].

Ertapenem ist aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums daher ein wirksames Antibiotikum zur Behandlung von intraabdominellen Infektionen, speziell auch kolorektaler Infektion [5].

Ertapenem ist seit 2002 zur Behandlung von intraabdominellen Infektionen, ambulant erworbenen Pneumonien und akuten gynäkologischen Infektionen zugelassen und mittlerweile zudem auch bei Infektionen der Haut und Weichteile beim diabetischen Fuß. Eine doppelblind randomisierte Phase-III-Studie testete die Sicherheit und Effektivität von Ertapenem bei komplizierten intraabdominellen Infekten im Vergleich zu Piperacillin/Tazobactam. Hierbei zeigte sich, dass Effektivität und Verträglichkeit einer 1g Ertapenem Einmalgabe äquivalent der 6-stündigen Gabe einer Kombination aus Piperacillin/Tazobactam 3,375g verhielten. Somit scheint Ertapenem eine

mögliche Alternative zu bereits bestehenden Kombinationsschemata [27]. Dieses wird auch aus einer retrospektiven Studie klar, welche sechs unterschiedliche Antibiotika, hierunter Ertapenem, als prophylaktische Einzeldosis an Patienten mit kolorektalen Eingriffen betrachtet. [8]

Neben der Kenntnis des Erregerspektrums ist aber auch die Konzentration des Antibiotikums im Zielgewebe wichtig. Aktuell existieren nur wenige Daten zur Gewebekonzentration von Ertapenem. Laethem et al. [20] untersuchten die Gewebepenetration von Ertapenem in Hautblasenflüssigkeiten nach i.v. Gabe von 1g Ertapenem über drei Tage – es zeigte sich eine gute Penetration. Burkhardt et al. [2] untersuchten die Penetration von Ertapenem in verschiedenen Lungenabschnitten nach i.v. Applikation von 1g Ertapenem, auch hier zeigten sich ausreichend hohe Gewebekonzentrationen.

Gewebekonzentration von Ertapenem in intraabdominellen Organen nach i.v. Gabe von 1g Ertapenem wurden von Wittau et al. bestimmt [33]. Insbesondere in kolorektalem Gewebe zeigte sich eine gute Gewebekonzentration von Ertapenem. Die vorhandenen Daten zur Ertapenemkonzentration in kolorektalem Gewebe bis drei Stunden nach i.v.-Gabe - durchschnittlich 13,6 mg/kg (n=16) - unterstützen die Dosierungsempfehlungen einer täglichen Einmalgabe [33].

Jedoch ist die Datenlage ab drei Stunden nach i.v.-Gabe bisher nicht ausreichend. Bei Carbapenemen ist aber gerade die Zeit der Gewebekonzentration über der MHK_{90} ein entscheidender Faktor für die bakteriostatische oder bakterizide Wirkung [4, 24].

In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass für eine bakteriostatische Wirkung die Zeit der Carbapenemkonzentration über der MHK_{90} mindestens 20-25 % des Dosierungsintervalls betragen sollte, für Ertapenem somit 4,8-6 Stunden [4, 24].

Die primäre Zielsetzung dieser prospektiven Studie war daher die Bestimmung der Gewebekonzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe von drei Stunden bis zu sechs Stunden nach i.v.-Gabe von 1g Ertapenem und

Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe

Korrelation mit der zum Zeitpunkt der Gewebeprobenentnahme bestimmten Plasmakonzentration von Ertapenem.

Nebenziele dieser Studie sind die Erfassung der Häufigkeit und Schweregrad von Arzneimittelunverträglichkeiten und anderer unerwünschter Nebenwirkungen nach Einmalgabe.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Dokumentation

Das Studienkollektiv bestand aus Patienten, die sich einer elektiven Operation am Kolon und/oder Rektum unterziehen mussten. Weitere Einschlusskriterien waren ein Lebensalter über 18 Jahre und die Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie.

Die Ausschlusskriterien waren:

- Body mass index (BMI) kleiner 18 und größer 35 kg/m²
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie
- Moribunder Patient
- Notfalloperation
- Eine Vorbehandlung mit Ceftazidim innerhalb der letzten 7 Tage (interner Standard bei der Analytik der Proben-HPLC-MS)
- Eine floride intraabdominelle Infektion
- Schwere systemische Erkrankungen, wie z.B. schwere Lebererkrankungen, mittelschwere und schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance kleiner 40 ml/Min, gemessen nach Cockcroft-Gault-Formel), schwere Bauchspeicheldrüsenerkrankungen wie z.B. eine akute Pankreatitis
- Gleichzeitige Strahlen- oder Chemotherapie
- Unverträglichkeit/Allergie gegen andere Antibiotika vom Carbapenem-Typ
- Schwere Unverträglichkeit/Allergie gegen andere β -Lactam-Antibiotika
- Schwangerschaft
- Stillende Patientin
- Gravierende Blutbildauffälligkeiten (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie)
- Therapie mit Valproinsäure

Nach Einschluss in die Studie wurden die Anamnese, sowie ein körperlicher Untersuchungsbefund erhoben. Hierzu wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, Risikofaktoren des Patienten, Begleiterkrankungen, Allergien,

Begleitmedikation und Voroperationen erfasst. Im Rahmen der üblicherweise erforderlichen Operationsvorbereitung (nicht studienbedingt) wurden folgenden Laborparameter bestimmt:

- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Erythrozytenzahl
- Thrombozytenzahl
- Leukozytenzahl
- CRP
- Bilirubin gesamt
- AST
- ALT
- GGT
- Quick
- PTT
- Serumkreatinin
- Lipase
- Serum-Natrium
- Serum-Kalium
- Blutzucker
- Albumin
- Gesamteiweiß

Falls erforderlich wurde ein EKG und/oder ein Röntgen-Thorax angefertigt. Bei weiblichen Studienteilnehmern, welche prämenopausal oder weniger als 2 Jahre postmenopausal waren, wurde die potentielle Möglichkeit einer Schwangerschaft mittels Serum-Schwangerschaftstest ausgeschlossen.

Die Daten aller in die Studie aufgenommenen Patienten wurden in Fallberichtsbögen, sogenannten „Case Report Forms“ (CRF) dokumentiert (siehe Anhänge).

Auflistung der Quelldaten:

- Ein- und Ausschlusskriterien
- Patientendaten:
 - Einschlussdatum
 - Geschlecht
 - Geburtsdatum
 - Größe
 - Gewicht
 - BMI
- Begleiterkrankungen
- Voroperationen
- Risikofaktoren:
 - Alter > 60 Jahre
 - Malignom
 - Adipositas
 - Schwere Herzinsuffizienz
 - Hypertonus
 - Diabetes
 - Hyperlipidämie
- Diagnose
- Laborparameter
- Operation:
 - Operationstag
 - Beginn der OP
 - Ende der OP
 - Operationsart
- Datum, Uhrzeit und Beschriftung der Blutentnahmen
- Ort, Datum, Uhrzeit und Beschriftung der Gewebeentnahmen
- Komplikationen
- Medikamentöses Therapieschema:
 - Ertapenemgabe (Datum und Uhrzeit)
 - Begleitmedikation

Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe

Zur Gewährleistung der Datenkonsistenz und zur Sicherstellung einer ICH-GCP-Guideline-konformen Datenqualität wurde durch einen Monitor stichprobenartig eine source data verification (SDV) durchgeführt und bei einer Fehlerquote kleiner 10% auf eine Überprüfung von 25% der Patienten erweitert.

2.2. Studiendesign und Therapieregime

Die vorliegende prospektiv durchgeführte Studie wurde am Universitätsklinikum Ulm, Zentrum für Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, von Oktober 2007 bis Dezember 2009 durchgeführt.

Es handelte sich um eine klinische Prüfung nach AMG (Phase IV). Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Universität Ulm überprüft und erhielt ein positives Votum. Die klinische Prüfung wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unter der Vorlagennummer 4033173 genehmigt.

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung wurden Patienten, die sich einer elektiven Operation am Kolon und/oder Rektum zu unterziehen hatten, in die Studie aufgenommen.

Um die Gewebekonzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe und die Serumkonzentration von Ertapenem drei bis sechs Stunden nach Einmalgabe von Ertapenem erfolgreich bestimmen zu können war es, in Abhängigkeit von der geplanten Operationsdauer, notwendig die intravenöse Applikation von 1g Ertapenem patientenspezifisch ca. zwei bis drei Stunden vor Operationsbeginn durchzuführen. Die Infusionsdauer betrug 30 Minuten. Da eine ausreichend wirksame Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe über einen längeren Zeitraum als 3 Stunden bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht nachgewiesen war, wurde zur Patientensicherheit eine perioperative Antibiotikaphylaxe mit 1,5g Cefuroxim und 0,5g Metronidazol i.v. verabreicht.

Studienbeginn für den Patienten war der Einschluss in die Studie, Studienende war das Ende des Klinikaufenthaltes. Der Zeitraum zwischen dem Ende der Operation und der stationären Entlassung diente zur Nachbeobachtung und Erfassung sicherheitsrelevanter Komplikationen.

2.3. Gewinnung der Gewebe- und Blutproben

Die Gewebeentnahme erfolgte von makroskopisch unauffälligen Teilen des Resektates. Zu verschiedenen Zeitpunkten der Operation wurde ein ca. 1x1 cm großes Gewebestück vom oralen und dem aboralen Resektatrand gewonnen. Im Falle einer Anastomose wurde auch hier vom oralen bzw. aboralen Rand eine Gewebeprobe entnommen. Nachdem die Gewebestücke mit NaCl-0,9%-Lösung von groben Verunreinigungen gesäubert worden waren wurden sie unmittelbar in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bis zur weiterführenden Konzentrationsbestimmung bei -80°C gelagert.

Zeitgleich zur Gewebeentnahme erfolgte eine Blutabnahme. Diese erfolgte über einen venösen Zugang mit kliniküblichen Plasmaröhrchen (Lithium-Heparin). Nach kurzzeitiger Zwischenlagerung bei +4°C erfolgte die Weiterbearbeitung in einer Zentrifuge bei 4000 Umdrehungen/Min. bei +4°C für 10 Minuten. Das Plasma wurde in 2 Aliquots bei -80°C bis zur Konzentrationsbestimmung gelagert.

2.4. Konzentrationsbestimmung Gewebe und Plasma

Die Konzentrationsbestimmung der gewonnenen Proben erfolgte im Institut für Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover. Der Transport erfolgte auf Trockeneis. Die Konzentrationsbestimmung wurde mittels Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (HPLC-MS) durchgeführt. [19].

Bevor die Analyse begonnen werden konnte musste eine Mindestmenge von 200-300 mg in tiefgefrorenem Zustand zerkleinert werden. Die zerkleinerten Gewebeteile wurden daraufhin umgehend in einen Porzellantiegel mit flüssigem Stickstoff gegeben und anschließend in ein 2 ml Probenröhrchen überführt. Nach Auswiegen wurde das 3-fache Volumen MES-Puffer 100 mM, pH 6,5 hinzugegeben und in einem Ultraturrax Homogenisator (Typ: Art-Micra D-8, LAT GmbH, Garbsen-Berenbostel, Deutschland) mit 39.000 Umdrehungen/min bei +4°C für 3 mal 10 s weiterverarbeitet. Zur weiteren Analyse wurde hiervon eine 100 µg Probe extrahiert.

Um die Kalibrierung durchzuführen wurde Plasma von gesunden Spendern verwendet und Proben mit definierten Ertapenemkonzentrationen hergestellt- 0,1, 0,5, 1,0, 5,0, 10,0 und 50,0 µg/ml. Dazu wurde Ertapenem-Reinsubstanz verwendet. Der interne Standard war Ceftazidim (Sigma Aldrich, Steinheim, Deutschland). Bis zur abschließenden Analyse wurden alle Kalibrierungsproben bei -20°C gelagert.

Gewebe/MES und Plasma/MES zu je 100 µl wurden im nächsten Schritt mit 400 µl Methanol, welches 12,5 µg/ml des internen Standards Ceftazidim enthielt, in ein 2 ml Probenröhrchen gegeben. Diese wurden 10 Minuten bei +4°C mit 20.800 Umdrehungen/Min. zentrifugiert. Es wurden 400 µl Überstand abgenommen und unter N₂-Strom bei Raumtemperatur eingedampft. Nach Wiederaufnahme in 150 µl H₂O wurde unter gleichen Voraussetzungen wie zuvor nochmals 5 Minuten zentrifugiert.

Zur Analyse wurden hiervon wiederum 100 µl Überstand in ein 1,5 ml Probenröhrchen gegeben. Um für sämtliche Proben konstante Bedingungen zu schaffen wurden die Proben während der LC-MS Analyse bei +4°C aufbewahrt. Zum Zeitpunkt Null wurden dann 20 µl aus jeder Probe entnommen und folgendermaßen analysiert:

Durch Pumpe A wurde 500 µl/ml Start-Probe (100% Probe A entspricht H₂O, 2mM NH₄O ac., 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 (100% Probe A, 0% Probe B = 100% Methanol) bis Minute 5 (10% Probe A, 90% Probe B). Nach jedem Durchlauf erfolgte eine 3 Minuten-Neukalibrierung mit 100% Probe A. Somit betrug die Gesamtanalysezeit 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., dry 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. [18] 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.

Zudem wurde bei 6 Patienten die freie Ertapenemkonzentration im Plasma bestimmt. Für diese Untersuchung wurde eine in-vitro Equilibrium-Dialyse durchgeführt (RED). Hierzu wurden kommerziell erhältliche RED-Kammern nach Herstelleranweisung verwendet (Pierce, Rockford, Ill., USA). Die Messkammer wurde mit 400 µl der Plasmaproben gefüllt, in die gegenüber liegenden Pufferkammer wurden 600 µl 10mM MES Puffer (p.H. 6,5) hinzugefügt. Nach einer Inkubationszeit von 18 Stunden bei 37°C wurde die ungebundene Ertapenemkonzentration in der Pufferkammer mit oben beschriebener HPLC-MS bestimmt.

2.5. Statistische Auswertung

Fallzahlbestimmung:

Diese deskriptive Studie wurde ohne Kontrollgruppe durchgeführt. Daher konnte eine statistische Fallzahlabeschätzung nicht durchgeführt werden. Die Fallzahl wurde an bereits existierenden Studien angelehnt, in welchen Antibiotikakonzentrationsbestimmungen verschiedener Organe durchgeführt wurden. Die Fallzahl betrug in dieser Studie 20 Patienten.

Verträglichkeitsanalyse:

Alle Studienpatienten, welchen das Prüfpräparat verabreicht wurde, wurden in eine Verträglichkeitsanalyse aufgenommen.

Statistische Analyse:

Demographische sowie anamnestische Patientendaten wurden im Weiteren ebenso wie die Ergebnisse des Hauptziels veranschaulicht. Das Hauptziel war die absolute Gewebekonzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe. Die Korrelation der Plasmakonzentration in zeitlicher Abhängigkeit zur Einmalgabe wurde durch Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum beschrieben, bzw. in einem dimensionslosen Verhältnis zwischen Gewebekonzentration und Plasmakonzentration dargestellt. Kategorische Patientendaten wurden in einer zusammenfassenden Häufigkeitstabelle dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientendaten

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 23 Patienten eingeschlossen, wobei in drei Fällen ein Studienabbruch vorgenommen wurde, da diese Patienten auf Grund unterschiedlicher Ursachen das Prüfpräparat vor dem operativen Eingriff nicht erhalten hatten. Es handelte sich um 19 männliche und 4 weibliche Patienten. Das mediane Alter der Studienpatienten lag bei 56 Jahren (Minimum 25 Jahre, Maximum 76 Jahre).

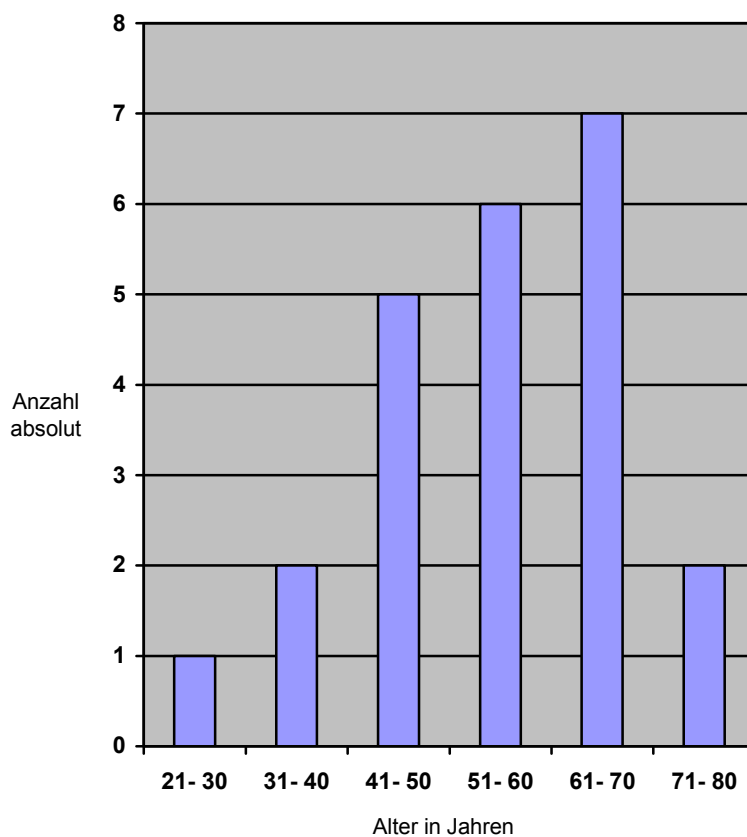


Abb. 1: Altersverteilung der Studienteilnehmer „Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe“

Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe

Das mediane Gewicht lag bei 78,4kg (57-125kg), der mediane Body Mass Index (BMI) bei 26,3kg/m² (19,7-34,9kg/m²). Bei den zur Operation führenden Diagnosen lag in 83% der Fälle (19 der 23 Patienten) ein Tumorleiden zu Grunde. Weiter unterteilt bestand in fast 50% ein Rektumkarzinom (9 Patienten), in den restlichen Fällen bestand ein Zökumkarzinom, ein Colon-ascendens-Karzinom, ein Karzinom der linken Flexur oder ein Sigmakarzinom. Bei den 4 Fällen, in denen es sich um eine benigne Erkrankung handelte, bestand bei 3 Patienten eine Sigmadivertikulose und bei einem Patienten ein breitbasiger Rektumpolyp (Tab.1). Begleitende Risikofaktoren wurden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab. 1: Diagnosen der 23 Studienpatienten- Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe-, die unmittelbar zur Durchführung der elektiven Operation führten.

Diagnose	Absolute Anzahl
Rektumkarzinom	9
Sigmakarzinom	4
Divertikulose	3
Colon-ascendens-Karzinom	2
Colonkarzinom	2
Breitbasiger Rektumpolyp	1
Karzinom der linken Flexur	1
Zökumkarzinom	1

Tab. 2: Risikofaktoren der 23 Studienpatienten der Studie „Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe“

Risikofaktor	Anzahl der Patienten [absolut, % (Prozent)]
Alter > 60	10 (43)
Malignom	19 (83)
Adipositas	4 (17)
Schwere Herzinsuffizienz	0 (0)
Hypertonus	8 (35)
Diabetes mellitus	2 (9)
Hyperlipidämie	3 (13)

3.2. Gewebekonzentration von Ertapenem

Die Gewebekonzentrationen wie auch die Plasmakonzentrationen der einzelnen Patienten wurden in 13 Clustern von je 30 Minuten zusammengefasst. Die Entnahmezeiträume (EZ) 1 bis 13 beginnen bei 2 Stunden 16 Minuten und enden mit 8 Stunden 45 Minuten nach Ertapenemgabe.

Tab. 3: Definition der numerisch fortlaufenden Entnahmezeiträume, sowohl der Gewebe- wie auch Plasmaproben zur Konzentrationsbestimmung in Stunden:Minuten [hh:mm]

Entnahmezeiträume (EZ)	Entnahmezeitraum nach Ertapenemgabe [hh:mm]
EZ 1	2:16-2:45
EZ 2	2:46-3:15
EZ 3	3:16-3:45
EZ 4	3:46-4:15
EZ 5	4:16-4:45
EZ 6	4:46-5:15
EZ 7	5:16-5:45
EZ 8	5:46-6:15
EZ 9	6:16-6:45
EZ 10	6:46-7:15
EZ 11	7:16-7:45
EZ 12	7:46-8:15
EZ 13	8:16-8:45

Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe

Die durchschnittliche Gewebekonzentration_{total} von Ertapenem in Abhängigkeit des Zeitraumes nach Einmalgabe kann Abbildung 2 entnommen werden. Die maximale mittlere Gewebekonzentration_{total} von Ertapenem war 7,1 mg/kg und wurde in dem Entnahmezeitraum 2 erreicht. Von diesem Zeitraum an zeigte sich eine abnehmende Gewebekonzentration_{total} von Ertapenem bis auf 3 mg/kg.

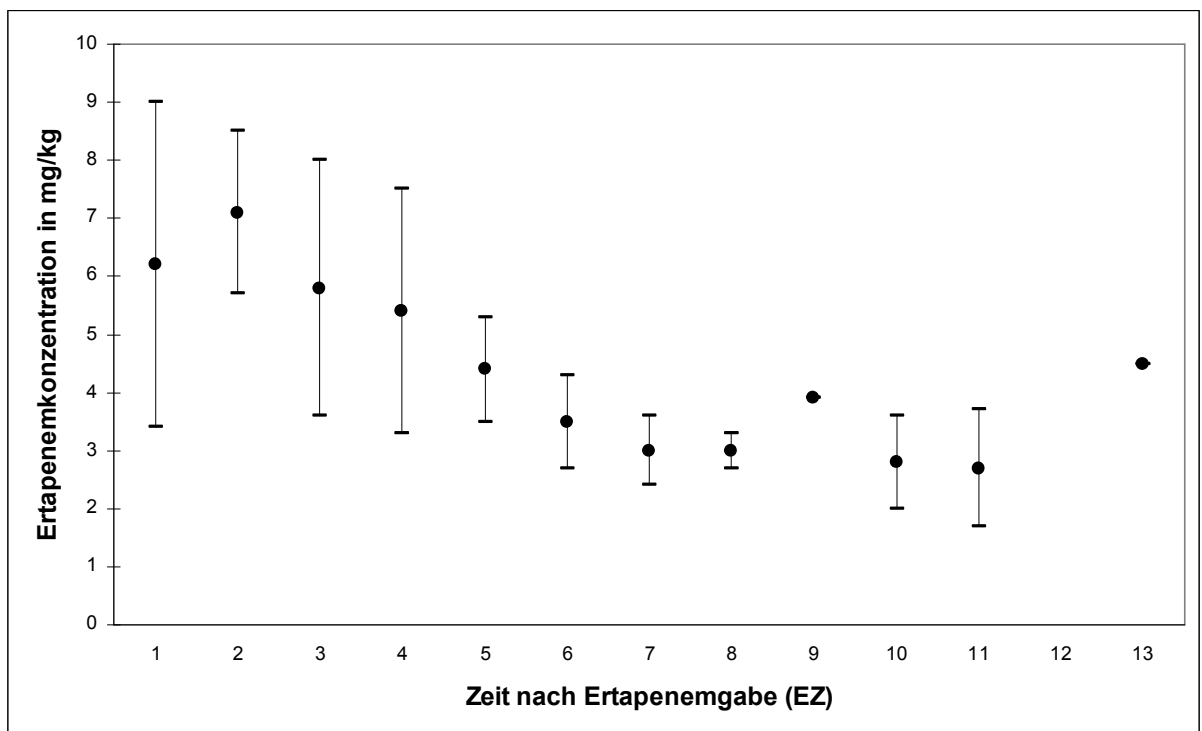


Abb. 2: Durchschnittliche Gewebekonzentration_{total} von Ertapenem in Milligramm pro Kilogramm plus der Standardabweichung [mg/kg \pm SD] in Abhängigkeit des Entnahmezeitraumes (EZ) nach Einmalgabe (30 Minuten Cluster)

Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe

Im Folgenden wird die Gewebekonzentration_{total} von Ertapenem [mg/kg] (30 Min. Cluster (MW ± SD)) dargestellt.

Tab. 4: Gewebekonzentration_{total} von Ertapenem: Anzahl der kolorektalen Gewebeproben mit Mittelwert in Milligramm pro Kilogramm plus Standardabweichung (MW ±SD) nach Entnahmezeitpunkt in Stunden:Minuten

Entnahmezeitraum nach Ertapenemgabe [hh:mm]	Anzahl der Proben	MW von Ertapenem [mg/kg ±SD]
2:16-2:45	8	6,2 (±2,8)
2:46-3:15	13	7,1 (±1,4)
3:16-3:45	10	5,8 (±2,2)
3:46-4:15	9	5,4 (±2,1)
4:16-4:45	3	4,4 (±0,9)
4:46-5:15	7	3,5 (±0,8)
5:16-5:45	5	3,0 (±0,6)
5:46-6:15	3	3,0 (±0,3)
6:16-6:45	1	3,9 (±0,0)
6:46-7:15	2	2,8 (±0,8)
7:16-7:45	4	2,7 (±1,0)
7:46-8:15	0	-
8:16-8:45	1	4,5 (±0,0)

3.3. Plasmakonzentration von Ertapenem

Der Verlauf der durchschnittlichen Plasmakonzentration_{total} von Ertapenem in Abhängigkeit von der Zeit kann Abbildung 3 entnommen werden. Die maximale durchschnittliche Plasmakonzentration_{total} von Ertapenem wurde in dem Zeitraum von 2 Stunden 46 Minuten bis 3 Stunden 15 Minuten erreicht und liegt bei 47,6 mg/L.

Analog der Gewebekonzentrationsauswertung zeigt Tabelle 5 die Anzahl der Plasmaproben in definierten Zeiträumen gemeinsam mit der totalen Plasmakonzentration von Ertapenem (\pm SD).

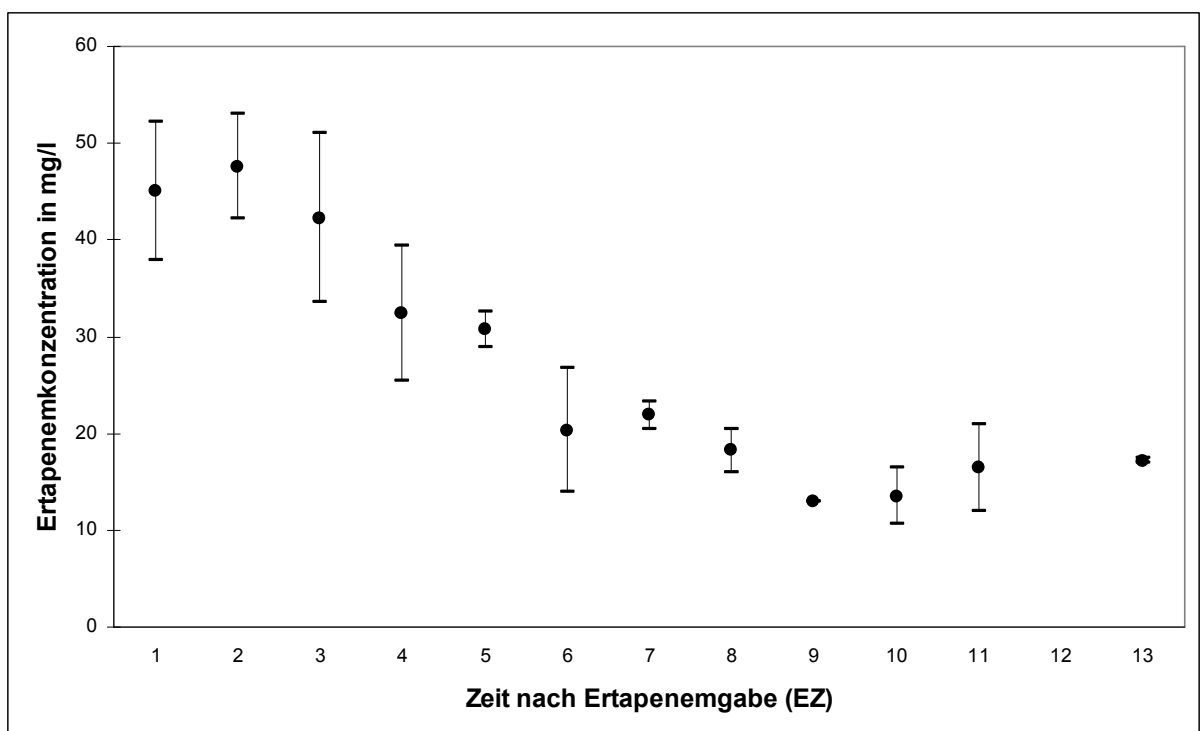


Abb. 3: Durchschnittliche Plasmakonzentration_{total} von Ertapenem in Milligramm pro Liter plus Standardabweichung [mg/L \pm SD] in Abhängigkeit der Entnahmezeiträumen (EZ)

Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe

Tab. 5: Plasmakonzentration_{total} von Ertapenem in Milligramm pro Liter plus Standardabweichung [mg/L±SD) in definierten 30-Minuten Clustern in Stunden:Minuten.

Entnahmezeitraum nach Ertapenemgabe [hh:mm]	Anzahl der Proben	MW von Ertapenem [mg/L, ±SD]
2:16-2:45	6	45,05 (±7,11)
2:46-3:15	9	47,61 (±5,37)
3:16-3:45	10	42,49 (±8,68)
3:46-4:15	10	32,40 (±6,98)
4:16-4:45	3	30,73 (±1,89)
4:46-5:15	7	20,34 (±6,39)
5:16-5:45	3	21,87 (±1,39)
5:46-6:15	3	18,27 (±2,24)
6:16-6:45	1	13,00 (±0,00)
6:46-7:15	2	13,50 (±2,90)
7:16-7:45	4	16,48 (±4,57)
7:46-8:15	0	-
8:16-8:45	2	17,20 (±0,20)

3.4. Gewebe-Plasma-Relation von Ertapenem

Bei der Bestimmung der Gewebe_{total}-Plasma_{total}-Relation (GPR) von Ertapenem wurde einerseits jeder einzelne Patient betrachtet, so dass 20 verschiedene intraindividuelle Mittelwerte der GPR ermittelt wurden. Andererseits wurde die GPR von Ertapenem in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt. Die Gewebe_{total}-Plasma_{total}-Relation von Ertapenem unterlag intraindividuellen Schwankungen (Tab. 6). So befand sich unter den 20 Patienten der Maximalwert bei 0,26, das Minimum bei 0,10.

Tab. 6: Intraindividuelle Gewebe_{total}-Plasma_{total}-Relation (GPR) von Ertapenem als Mittelwert plus Standardabweichung [MW ± SD]

Patient	GPR [MW±SD]
P 1	0,19 (±0,03)
P 2	0,19 (±0,07)
P 3	0,18 (±0,03)
P 5	0,20 (±0,00)
P 7	0,18 (±0,03)
P 8	0,10 (±0,01)
P 9	0,20 (±0,09)
P10	0,22 (±0,00)
P12	0,11 (±0,01)
P13	0,17 (±0,01)
P14	0,14 (±0,04)
P15	0,15 (±0,03)
P16	0,10 (±0,05)
P17	0,16 (±0,05)
P18	0,14 (±0,06)
P19	0,14 (±0,02)
P20	0,26 (±0,10)
P21	0,11 (±0,02)
P22	0,11 (±0,00)
P23	0,14 (±0,00)

Die Gewebe_{total}-Plasma_{total}-Relation zu den bereits weiter oben definierten Entnahmezeitpunkten wird in Abbildung 4 dargestellt.

Im Gegensatz zur Gewebekonzentration und Plasmakonzentration von Ertapenem war die Gewebe-Plasma-Relation weitgehend zeitunabhängig. Die mittlere GPR von Ertapenem betrug 0,18 (Minimum 0,11, Maximum 0,3).

Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe

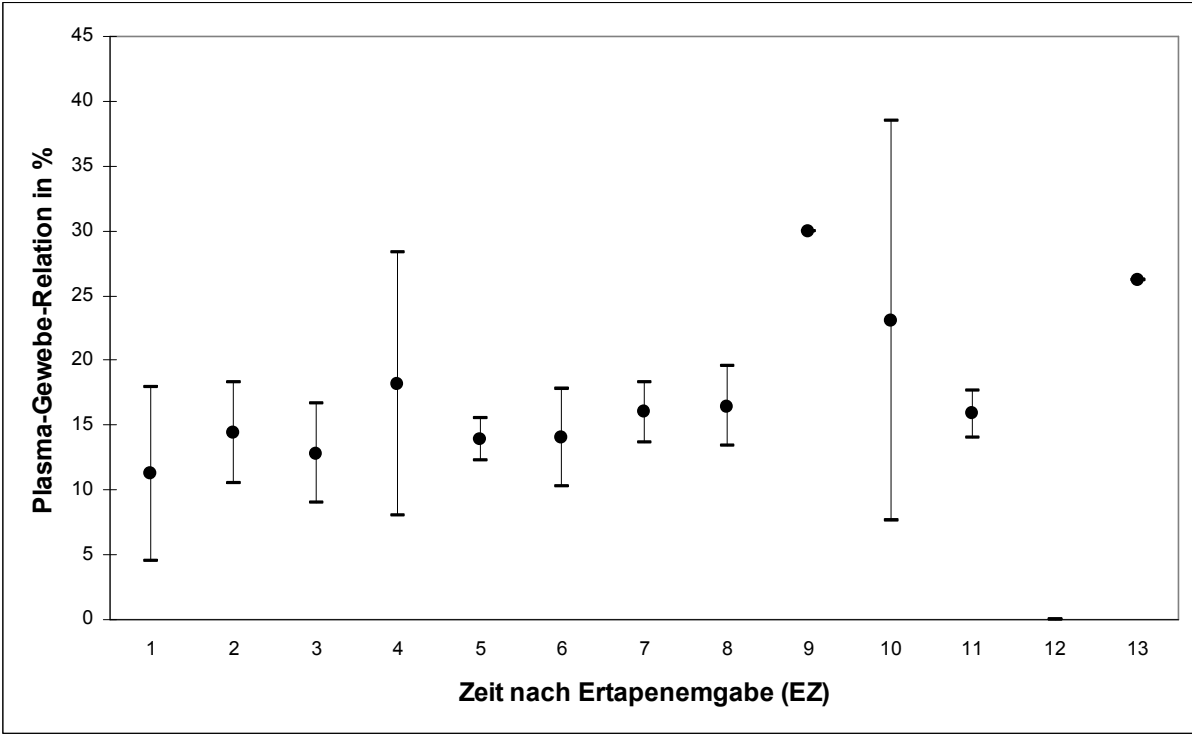


Abb. 4: Durchschnittliche Gewebepenetrationsrate von Ertapenem in Prozent nach Entnahmezeitraum (EZ)

3.5. Verhältnis der totalen Gewebekonzentration zur freien Konzentration von Ertapenem im Plasma

Die ungebundene Plasmakonzentration von Ertapenem wurde bei 6 Studienteilnehmern bestimmt. Das Verhältnis der Gewebekonzentration_{total} zur Plasmakonzentration_{ungebunden} ist konstant nahezu 1, es zeigt sich ein MW über alle EZ von 1,04 (Minimum: 0,86, Maximum: 1,38). Eine Zeitabhängigkeit ließ sich bei dieser Untersuchung nicht finden. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tab. 7: Verhältnis der Gewebekonzentration_{total} in Milligramm pro Kilogramm (Mittelwert [MW] und Standardabweichung [SD]) zur Plasmakonzentration_{ungebunden} von Ertapenem in Milligramm pro Liter (Mittelwert [MW] und Standardabweichung [SD]) nach Entnahmezeiträumen in Stunden:Minuten

Entnahmezeitraum nach Ertapenemgabe [hh:mm]	MW (±SD) ungebundene Plasmakonzentration [mg/L]	MW (±SD) Gewebekonzentration _{total} [mg/kg]	Verhältnis Gewebekonzentration _{total} Plasmakonzentration _{ungebunden}
2:16-2:45	6,95 (±1,22)	6,30 (±1,75)	0,91
2:46-3:15	7,09 (±1,13)	7,08 (±2,42)	1,00
3:16-3:45	6,98 (±0,88)	6,70 (±2,59)	0,96
3:46-4:15	4,45 (±0,88)	5,58 (±1,93)	1,25
4:16-4:45	5,40 (±0,00)	4,65 (±1,48)	0,86
5:16-5:45	3,15 (±0,07)	3,00 (±0,00)	0,95
8:16-8:45	3,25 (±0,35)	4,5 (±0,00)	1,38

3.6. Nebenziele

Die Auswertung der Arzneimittelunverträglichkeit, wie auch die der unerwünschten Nebenwirkungen zeigte keine studienmedikamentassoziierten Komplikationen.

4. Diskussion

Obwohl das β -Lactam Antibiotikum Ertapenem, ein Carbapenem der neueren Generation, bereits zur Behandlung intraabdomineller Infektionen zugelassen ist existieren bis dato kaum aussagekräftige Daten über die Gewebekonzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe. Somit hat sich diese Arbeit zum Ziel gesetzt, die Gewebekonzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe drei bis sechs Stunden nach präoperativer i.v. Einmalgabe zu bestimmen. Es sollte geprüft werden, ob eine das Wachstum hemmende oder gar bakterizide Konzentration von Ertapenem im Kolon erreicht wird. Hierfür müsste die Gewebekonzentration von Ertapenem die ermittelten MHK_{90} -Werte für pathogene Erreger übersteigen. Als MHK_{90} bezeichnet man die kleinste Wirkstoffkonzentration einer antimikrobiellen Substanz, welche die Erregervermehrung in Kultur noch zu 90 Prozent verhindert.

Aufgrund einer hohen konzentrationsabhängigen Plasma-Protein-Bindung von Ertapenem steht nur ein geringer Anteil von ca. 4-16% der Gesamtplasmakonzentration zur Penetration in extravasales Gewebe und somit der antimikrobiellen Wirkung zur Verfügung [24].

Bis heute existieren nur drei Arbeiten, die die Penetration von Ertapenem in humanen Organen analysiert haben. Laethem et al. [20] untersuchten anhand von soginduzierter Hautblasenflüssigkeit die Penetration von Ertapenem bei gesunden Probanden. Sie erhielten über 3 Tage hinweg je 1g Ertapenem i.v. täglich. Man induzierte zwölf Stunden vor der letzten Ertapenemgabe bei jedem Probanden mittels Sog zehn Hautblasen am Unterarm, aus welchen unmittelbar vor der letzten Gabe, sowie 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 und 24 Stunden im Anschluss Blasenflüssigkeit gewonnen wurde. Während des gesamten Messzeitraums wurde eine durchschnittliche maximale Ertapenemkonzentration von 25 mg/L (90%-Konfidenzintervall: 22,8-27,4 mg/L) in der Blasenflüssigkeit bestimmt, sowie ein Wert von 7,6 mg/L nach 24 Stunden (90%- Konfidenzintervall: 6,7-8,6 mg/L). Aus diesen Ergebnissen wurde geschlussfolgert, dass die Ertapenemkonzentration in der Blasenflüssigkeit zu sämtlichen

Messzeitpunkten über den MHK_{90} -Werten für die typischen, eine Hautinfektion verursachenden Organismen lag und somit die einmalige Gabe von 1g Ertapenem zu deren Therapie eingesetzt werden könne. Burkhardt et al. [2] untersuchte die Ertapenemkonzentration in verschiedenen Lungenabschnitten. Nach intravenöser Gabe von 1g Ertapenem wurde bei 15 Patienten, welche sich einer elektiven Lungenoperation unterzogen, die mittlere Plasma- bzw. Gewebekonzentration von Ertapenem in einem Zeitraum von 1,5-4,5 Stunden nach Einmalgabe bestimmt. Es ergab sich eine durchschnittliche Plasmakonzentration_{total} von $35,1 \pm 13$ mg/L und eine Gewebekonzentration von $7,60 \pm 4,85$ mg/kg.

Wittau et al. untersuchten die Ertapenem-Gewebekonzentrationen in verschiedenen intraabdominellen Organen. Hierbei zeigte sich, dass die MHK_{90} für sensible Keime, die in intraabdominellem Gewebe gefunden werden, überschritten wurde. Es zeigte sich dabei auch, dass die Konzentration von Ertapenem organspezifisch war. [33]

In der vorliegenden Arbeit wurde die Gewebekonzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe in Abhängigkeit von der Zeit nach Einmalgabe bestimmt. Es handelte sich bei den untersuchten Gewebeproben um kolorektales Gewebe, welches während unterschiedlicher elektiver Operationen am Kolon gewonnen werden konnte. Unterschiedliche Operationszeiten und die Schwierigkeit den Operationsbeginn möglichst genau einzuschätzen, um die Ertapenemgabe präoperativ zum passenden Zeitpunkt zu starten, waren der Grund dafür, weshalb das angestrebte Zeitfenster der Gewebeentnahme von 3-6 Stunden nach Einmalgabe nicht immer eingehalten werden konnte. Somit wurden die Gewebeproben zwischen 2 Stunden 35 Minuten und 8 Stunden 35 Minuten nach Ertapenemgabe entnommen.

Bezüglich der Risikofaktoren handelte es sich beim vorliegenden Studienkollektiv um eine verhältnismäßig homogene Gruppe, so mussten sich über 80% der Probanden der elektiven Operation auf Grund eines Malignoms unterziehen.

Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe

Der Vergleich der mittleren Gewebekonzentration mit bereits publizierter in-vitro-Aktivität von Ertapenem [21] zeigte, dass die MHK_{90} Konzentration auch in dieser Studie für Bakterien wie *E. coli*, Viridansstreptokokken, Enterobacteriaceae, *Klebsiella* spp., *Bacteroides fragilis* und weiterer überschritten wurde. Die insgesamt niedrigste kolorektale Gewebekonzentration von 1,5mg/kg wurde in dem Zeitintervall von 4:46-5:15 (Stunden:Minuten) nach der Ertapenemgabe ermittelt.

Die klinische Wirksamkeit von Carbapenemen korreliert am zutreffendsten mit dem Zeitraum, in dem die Konzentration über der MHK_{90} des zu bekämpfenden Keimes aufrecht erhalten werden kann [4, 9, 29]. In der vorliegenden Arbeit fanden sich Ertapenemkonzentrationen bis 10,8 mg/kg und somit Konzentrationen bis zum 720-fachen über der MHK_{90} für sensible Keime, welche als Ursachen intraabdomineller Infektionen gefunden wurden. Diese sensiblen Keime sind unter anderem: *Escherichia coli*, Enterobacteriaceae, *Klebsiella* spp. und *Bacteroides fragilis*. Die erreichte Ertapenemkonzentration im Gewebe übertraf die MHK_{90} von *Escherichia coli*, dem am häufigsten bei intraabdominellen Infektionen nachzuweisenden Keim, maximal um etwa das 360-fache.

Tab. 8: MIC90-Werte für Ertapenem bei ausgesuchten Keimen (aus [19])
[μ g=Mikrogramm; MIC=Minimally inhibitory concentration; ml=Milliliter]

Bakterienstamm	MHK_{90} (mg/L)	% Resistenz
<i>Escherichia coli</i>	0,03	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06	0
<i>Proteus vulgaris</i>	0,25	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	33
<i>Haemofilus</i>	0,12	Nicht geprüft

Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe

influencae		
Bacteroides fragilis Gruppe	2	1
Enterobacter faecalis	16	55
Staphylococcus aureus	0,25	0,4
Staphylococcus spp.	16	11
Streptococcus pneumoniae	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

Wie zu erwarten, wurde ein Zusammenhang zwischen der Zeit und der Gewebe- und Plasmakonzentration vorgefunden. Für eine bakteriostatische Wirkung sollte die Zeit der Ertapenemkonzentration über der MHK_{90} mindestens 20-25 % des Dosierungsintervalls betragen (4,8-6 Stunden) [4, 24]. In diesem Zeitraum betrug die mittlere total Gewebekonzentration von Ertapenem 3,16 mg/kg und überschritt damit die MHK_{90} relevanter Erreger.

Die ermittelten $Gewebe_{total}$ - $Plasma_{total}$ -Relationen in kolorektalem Gewebe lag mit Werten zwischen 0,11 ($\pm 0,07$) und 0,30 ($\pm 0,00$) niedriger als die von Burkhardt et al. [2] ermittelten durchschnittlichen Penetrationsraten in Lungengewebe mit 0,23, jedoch verglichen mit Wittau et al. [33] gering höher, bei denen die Gewebepenetrationsraten zwischen 0,09 und 0,19 lagen. Dieses könnte unter anderem mit der nachgewiesenen konzentrationsabhängigen Plasma-Protein-Bindung [24] im Zusammenhang stehen - Steigerung der

Plasma-Protein-Bindung bei niedrigeren Plasmakonzentrationen. So könnte die bei Burkhardt et al. [2] gefundene höhere Plasma-Protein-Bindung auf die im Vergleich höhere Plasmakonzentration von Ertapenem zurückzuführen sein.

Andererseits fanden sich in dieser Arbeit relativ ähnliche Gewebe_{total}-Plasma_{total}-Relationen wie in der Untersuchung von Wittau et al. [33]. Dies spricht am ehesten für eine organspezifische Gewebe-Penetrationsrate von Ertapenem, wie Wittau et al. [33] bereits zeigen konnten.

Der Zeitraum bis zur Gewebeentnahme könnte auch Einfluss auf die Gewebe-Plasma-Relation (GPR) haben. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch keine Zeitabhängigkeit der GPR nachgewiesen werden. Zum Entnahmezeitpunkt 9 wurde mit einer Gewebepenetrationsrate von 0,30 in der vorliegenden Studie der Maximalwert erreicht. Da innerhalb dieses Entnahmezeitraumes jedoch lediglich eine Probe gewonnen werden konnte, ist dies kein repräsentativer Wert. Auch die 2 nächst höheren Gewebe-Plasma-Relationen zum EZ 10 und EZ 13 von 0,23 bzw. 0,26 sind lediglich aus 1 bzw. 2 Messwerten ermittelt worden. Zu allen anderen Entnahmezeitpunkten schwankt die GPR zwischen 0,11 und 0,18.

Das Verhältnis der totalen Gewebekonzentration zur freien Konzentration von Ertapenem im Plasma wurde konstant bleibend bei nahezu 1 bestimmt. In künftigen Studien ist es auf Grundlage dieser Arbeit daher möglich, die total Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe anhand der freien Plasmakonzentration abzuschätzen.

Zusammenfassend konnte in der vorliegende Arbeit nachgewiesen werden, dass eine gute Penetration von Ertapenem in nicht-infiziertes kolorektales Gewebe besteht. Wie auch schon vorherige Studien zeigen konnten [7, 12, 17, 33] unterstützen diese pharmakokinetischen Ergebnisse die Annahme, dass Ertapenem ein geeignetes Antibiotikum zur Behandlung kolorektaler Infektionen ist.

5. Zusammenfassung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, die Gewebekonzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe in Abhängigkeit eines definierten Zeitrahmens von 3-6 Stunden nach Einmalgabe zu untersuchen. Dieses war erforderlich, da es trotz Zulassung zur Behandlung von intraabdominellen Infektionen bis zum heutigen Zeitpunkt für das β -Lactam Antibiotikum Ertapenem nur unzureichende Daten über dessen Gewebekonzentration in kolorektalem Gewebe gab.

Folgende Ergebnisse konnten festgestellt werden:

- Nach intravenöser Gabe von 1g Ertapenem wurden in kolorektalem Gewebe adäquate Gewebekonzentrationen erreicht.
- Die Gewebekonzentration von Ertapenem war zeitabhängig, der Maximalwert von 7,1 mg/kg zeigte sich in dem Intervall 2:46-3:15 Stunden nach einmaliger Gabe.
- Die Gewebe-Plasma-Relation (Penetrationsrate) war im Gegensatz zu der Gewebekonzentration von Ertapenem zeitunabhängig und betrug im Mittel 0,18.
- Aufgrund der pharmakokinetischen Daten dieser Arbeit ist es möglich, Gewebekonzentration von Ertapenem im Kolon anhand der freien Ertapenemkonzentration im Plasma abzuschätzen.
- Die in Voruntersuchungen (Wittau et al. [33]) aufgestellte These einer Organspezifität der Gewebekonzentration von Ertapenem wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützt.

In der vorliegenden Arbeit konnte eine ausreichend wirksame Konzentration von Ertapenem in kolorektalem Gewebe bis zu 8 Stunden 45 Minuten nachgewiesen werden, die über der minimalen Hemmkonzentration₉₀ sensibler Bakterien lag, welche hauptsächlich für intraabdominelle Infektionen verantwortlich gemacht werden.

Diese pharmakokinetischen Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass Ertapenem ein geeignetes Antibiotikum zur Behandlung kolorektaler Infektionen ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Baker 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 WE: 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, Di Nubile 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. Eagye KJ, Nicolau DP: Selection of prophylactic antimicrobial agent may affect incidence of infection in small bowel and colorectal surgery. *Surg Infect* 12: 451-7 (2011).

9. 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)

10. 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).

11. 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)

12. Goldstein EJ, Snyderman 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).

13. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Abramson MA: Infection after elective colorectal surgery: bacteriological analysis of failures in a randomized trial of cefotetan vs. ertapenem prophylaxis. *Surg Infect* 10: 111-118 (2009).

14. Hammond ML: Ertapenem: a Group 1 Carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. *J Antimicrob Chemother* 53 (Suppl 2): 7-9 (2004).
15. 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).
16. Jones RN: In vitro evaluation of Ertapenem (MK- 0826), a long acting carbapenem, tested against selected resistant strains. *J Chemother* 13: 363-376 (2001).
17. Keatin GM, Perry CM: Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 65: 2151-2178 (2005).
18. Koal T, Deters M, Resch K, Kaefer 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).
19. Kohler J, Dorso KL, Young K, Hammond GG, Rosen H, Kropp H, Silver LL: In vivo 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).

20. 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).

21. Livermore DM, Carter MW, Bagel S, Wiedemann B, Baquero F, Loza E, Endtz HP, van Den Braak N, Fernandes CJ, Fernandes L, Fridodt 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, Pfinster 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).

22. Majumdar AK, Musson DG, Birk KL, Kitchen CJ, Holland S, McCrea J, Mistry G, Hensney 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).

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

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

25. Odenholt I: Ertapenem: a new carbapenem. *Expert Opin Investing Drugs* 10: 1157-1166 (2001).

26. 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).

27. 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).

28. Stille W, Brodt HR, Groll AH, Just-Nübling G, 2006, Carbapeneme 102-110, *Antibiotikatherapie*, 11te Auflage, Schattauer

29. Tellado J, Woods GL, Gesser R, McCarroll K, Teppler H: Ertapenem versus Piperacillin-Tazobactam for treatment of mixed anaerobic complicated intraabdominal, complicated skin and skin structure, and acute pelvic infections. *Surg Infect* 3: 303-314 (2002).

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

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

32. Wilson SE, Turpin RS, Kumar RN, Itani KM, Jensen EH, Pellissier JM, Abramson MA: Comparative costs of ertapenem and cefotetan as prophylaxis for elective colorectal surgery. *Surg Infect* 9: 349-356 (2008)

33. Wittau M, Wagner E, Kaefer V, Koal T, Henne-Bruns D, Isenmann R:
Intraabdominal tissue concentration of Ertapenem. J Antimicrob Chemother 57:
312-316 (2006)

7. Danksagung

Mein Dank gilt Frau Prof. med. D. Henne-Bruns, in deren Abteilung es mir unter sehr guten Bedingungen ermöglicht wurde diese Studie durchzuführen.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. M. Wittau, der durch seine uneingeschränkte Betreuung die Fertigstellung dieser Arbeit stets gefördert hat.

Ebenso gilt mein Dank meinem Ehemann Stefan, der mich stets von ganzem Herzen unterstützt hat und mich in dieser Zeit oft entbehren musste.

Besonders herzlicher Dank gebührt aber meinen Eltern Christel und Klaus Schulte, denen ich diese Arbeit widme. Ihr steter Glaube an mich und ihre liebevolle Unterstützung in allen Belangen haben mich erst dahin gebracht, dass ich diese Studie habe durchführen können.

Ulm, den 07.12.2011

Patientenerfassungsbogen (CRF)

Konzentrationen von Ertapenem in kolorektalem Gewebe

Patientennummer:

--	--	--

Hauptprüfer:

Frau Prof. Dr. med. D. Henne-Bruns

Institution und Adresse:

Universitätsklinik Ulm
Zentrum für Chirurgie,
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie,
Steinhövelstr. 9,
89075 Ulm.

Name des ausfüllenden Arztes:

Erfassungsbogen fertig ausgefüllt:

Tag / Monat / Jahr

Unterschrift:.....

Patientennummer:			
-------------------------	--	--	--

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

	ja	nein
Patienten, bei denen die Indikation zu einer elektiven Operation am Dickdarm oder Mastdarm gestellt wurde	[]	[]
Alter \geq 18 Jahre	[]	[]
Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an dieser Studie	[]	[]

Ausschlusskriterien:

Body mass index (BMI) < 18 und > 35 kg/m ²	[]	[]
Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie	[]	[]
Moribunder Patient	[]	[]
Notfalloperation	[]	[]
Vorbehandlung mit Ceftazidim innerhalb der letzten 7 Tagen	[]	[]
Fluide intraabdominelle Infektion	[]	[]
Schwere systemische Erkrankung, z.B. Schwere Lebererkrankung (Quick <80%) / mittelschwere und schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 40 ml/min gemessen nach der Cockcroft-Gault-Formel) / schwere Bauchspeicheldrüsenerkrankungen (z.B. akute Pankreatitis)	[]	[]
Strahlen-/Chemotherapie	[]	[]
Unverträglichkeit/Allergie gegen β -Lactam-Antibiotika	[]	[]
Schwangerschaft (ggf. Schwangerschaftstest durchgeführt – siehe.S.4)	[]	[]
Laufende Therapie mit Valproinsäure	[]	[]
Gravierende Blutbildauffälligkeiten (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie)	[]	[]

Patientennummer:			
-------------------------	--	--	--

Patientendaten

Einschluss/Datum:

--	--	--	--	--	--	--

Tag / Monat / Jahr

Geschlecht: männlich weiblich

Geburtsdatum:

--	--	--	--	--	--	--

Tag / Monat / Jahr

Größe:

--	--	--

 cm

Gewicht:

--	--

 kg

BMI:

		,	
--	--	---	--

 kg/ m²

Begleiterkrankungen:.....
.....
.....

Voroperationen:
.....
.....

Risikofaktoren:

	Ja	Nein
Alter > 60 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malignom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adipositas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
schwere Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypertonus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperlipidämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Patientennummer:				
------------------	--	--	--	--

Diagnose

Laborparameter

Zeitpunkt der Blutentnahme:

1)							
	Tag	/	Monat	/	Jahr		

2)							
	Tag	/	Monat	/	Jahr		

3)							
	Tag	/	Monat	/	Jahr		

Wert außerhalb des Normbereichs und klinisch relevant?

	1)	↓ ja		2)	↓ ja		3)	↓ ja
Hb [g/dl]								
Hämatokrit [%]								
Erythrozyten [x10 ⁶ /µl]								
Thrombozyten [x10 ³ /µl]								
Leukozyten [x10 ³ /µl]								
CRP [mg/l]								
Quick [%]								
PTT [sec.]								
Serum-Ka [mmol/l]								
Serum-Na [mmol/l]								
Serumkreatinin [µmol/l]								
Bilirubin ges. [µmol/l]								
AST [U/l]								
ALT [U/l]								
GGT [U/l]								
Gesamteiweiß [g/l]								
Albumin [g/l]								
Blutzucker [g/dl]								
Lipase [U/l]								
Ggf. Schwangerschaftstest								

Patientennummer:

--	--	--	--

Operation

Operationstag:

--	--	--	--	--	--

Tag / Monat / Jahr

Beginn der OP: Uhrzeit:

--	--

 :

--	--

Std. Min.

Ende der OP: Uhrzeit:

--	--

 :

--	--

Std. Min.

Operation:

Blutentnahme

Datum	Uhrzeit	Beschriftung

Gewebeentnahme

Ort der Entnahme	Datum	Uhrzeit	Beschriftung

Patientennummer:			
-------------------------	--	--	--

Anmerkungen:

.....

.....

.....

.....

.....

Komplikationen

.....

.....

.....

Tod:

Ja	Nein

Ursache:

.....

.....

Autopsie-Befund:.....

Unerwünschte Ereignisse:

Siehe UE-Formblatt

Medikamentöses Therapieschema

Ertapenemgabe

Tag	/	Monat	/	Jahr	/	Uhrzeit	:

Begleitmedikation:

Medikament	Dosierung	Einnahme seit ?	Dauermedikation?

Patientennummer:

Fortsetzung Begleitmedikation:

Medikament	Dosierung	Einnahme seit ?	Dauermedikation?