

Aus der

Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Doktorvater: Prof. Dr. med. Otto Kollmar

PENETRATION VON MOXIFLOXACIN IN DAS LEBERGEWEBE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2012

vorgelegt von:

Katrin Hirschmann

geboren am 07. Mai 1986 in Speyer

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. Zusammenfassung | 1 |
| 2. Einleitung | 3 |
| 2.1 Leberchirurgie | 3 |
| 2.2 pyogene Leberabszesse..... | 6 |
| 2.3 perioperative Antibiotikaprophylaxe..... | 8 |
| 2.4 lebergängige Antibiotika | 11 |
| 2.5 Moxifloxacin..... | 12 |
| 2.6 Ziele der Studie | 16 |
| 3. Material und Methodik | 17 |
| 3.1 Studiendesign..... | 17 |
| 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien | 17 |
| 3.2 Studienmedikation | 19 |
| 3.2.1 Angaben zu dem Präparat | 19 |
| 3.3 Patientengruppen | 19 |
| 3.3.1 Gruppe 1 (1-Stunden-Gruppe)..... | 19 |
| 3.3.2 Gruppen 2 – 4 (Mehr-Stunden-Gruppen) | 20 |
| 3.3.3 Kontrollgruppe | 20 |
| 3.4 Studienablauf | 21 |
| 3.4.1 Beschreibung der Prüfung | 21 |
| 3.4.2 Studienablauf Gruppe 1 | 22 |
| 3.4.3 Studienablauf Gruppe 2 | 23 |
| 3.4.4 Studienablauf Gruppe 3 | 24 |
| 3.4.5 Studienablauf Gruppe 4 | 25 |
| 3.4.6 Studienablauf Kontrollgruppe..... | 26 |
| 3.5 Datenerhebung | 27 |
| 3.5.1 unerwünschte Ereignisse | 27 |
| 3.5.2 Laboruntersuchungen..... | 27 |
| 3.5.3 Rhythmus- und Elektrolytmonitoring | 27 |
| 3.5.4 Vorerkrankungen | 28 |

| | |
|---|-----------|
| 3.5.5 Nachsorge | 28 |
| 3.6 Probenverarbeitung und -lagerung | 29 |
| 3.6.1 Blutprobe | 29 |
| 3.6.2 Gewebeprobe | 29 |
| 3.6.3 Transport in das Analyselabor | 29 |
| 3.7 Ausschlüsse oder Abbruch der Studie | 30 |
| 3.8 Probenauswertung/Analytische Bestimmungen | 30 |
| 3.8.1 HPLC-Analysen | 30 |
| 3.8.2 pharmakokinetische Analysen | 32 |
| 3.9 Statistische Verfahren | 33 |
| 3.10 Dokumentation | 33 |
| 3.10.1 Zeitdokumentation | 33 |
| 4. Ergebnisse | 34 |
| 4.1 Patientencharakteristika | 34 |
| 4.2 operativer Verlauf und Ereignisse | 38 |
| 4.3 Nachsorge | 39 |
| 4.4 pharmakokinetische Analysen..... | 40 |
| 4.5 Konzentration von Moxifloxacin im Lebergewebe | 46 |
| 5. Diskussion..... | 50 |
| 5.1 Pharmakokinetik von Moxifloxacin | 50 |
| 5.2 Penetration von Moxifloxacin ins Lebergewebe..... | 53 |
| 5.3 postoperativer Verlauf | 56 |
| 5.4 Nachsorge | 57 |
| 5.5 Schlussfolgerungen | 59 |
| 6. Literaturverzeichnis | 60 |
| 7. Abkürzungsverzeichnis..... | 68 |
| 8. Danksagung | 69 |

9. Publikation 70

10. Lebenslauf 71

1. Zusammenfassung

Die Anzahl an Leberresektionen nimmt in den letzten Jahren zu. Hierbei sind wichtige Komplikationen unter Anderem perioperative Infektionen, die es mittels gezielter perioperativer Antibiotikaphylaxe zu verhindern beziehungsweise zu minimieren gilt. Ebenso kommt es bei der Behandlung von pyogenen Leberabszessen zum Einsatz einer antibiotischen Therapie. In beiden Fällen ist Moxifloxacin für das erwartete Erregerspektrum sensibel. Da bisher keine Daten zur Penetration von Moxifloxacin in das Lebergewebe vorliegen, war das Ziel der Studie, die Pharmakokinetik von Moxifloxacin im Serum und im Lebergewebe von Patienten, die sich einer Leberresektion unterzogen, zu untersuchen.

34 Patienten bekamen eine intravenöse Infusion von 400 mg Moxifloxacin zu vorher festgelegten Zeiten. Die intraoperative Gewebe- und Blutentnahme erfolgte zwischen 0,5 und 26 h nach der Gabe von Moxifloxacin. In einer Untergruppe von 19 Patienten wurde zusätzlich nach 2, 4, 8, 12, 24, 36 und 48 h eine Blutprobe für die Pharmakokinetik gewonnen. Die pharmakokinetischen Werte von Moxifloxacin wurden unter Anwendung eines Zwei-Kompartiment-Modelles ermittelt.

Die folgenden pharmakokinetischen Daten (Mediane [25%-; 75%-Perzentile]) konnten ermittelt werden: C_{max} 6,0 mg/l (4,8; 7,1), AUC 51,1 mg*h/l (40,3; 57,7), $t_{1/2}$ 13,2 h (11,0; 14,1), V_{ss} 138,7 (102,7; 168,5) l, CL 7,8 (6,9; 9,9) l/h. Die höchste Gewebekonzentration war 9,13 mg/kg nach 1,6 – 2,4 h, 7,62 mg/kg nach 2,6 – 4,9 h, 7,48 mg/kg nach 5,6 – 10,0 h und 6,24 mg/kg nach 22,9 – 26,5 h. Die niedrigste gemessene Gewebekonzentration in dieser Studie war 2,8 mg/kg. Die höchsten Gewebe-Serum-Quotienten waren jeweils 2,9; 3,4; 5,0 und 12,3.

Zusammengefasst: Moxifloxacin penetriert schnell in das Lebergewebe, wo es in hohen Konzentrationen verbleibt. Es gab keinen signifikanten Unterschied der Gewebekonzentrationen in der Leber für die Patienten mit einer bekannten Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh-A. Aufgrund der erhobenen Daten ist Moxifloxacin bei der Behandlung von bakteriellen Leberinfektionen sowie in der antibiotischen Prophylaxe bei Operationen und interventionellen Eingriffen an der Leber eine gute Alternative zu den bekannten Antibiotika.

Abstract

Penetration of Moxifloxacin into liver tissue

Liver resections have been increased in the past few years. Perioperative infections are among others, import intricacies, which have to be prevented or at least minimized by targeted perioperative prophylaxis with antibiotics. Pyogenic liver abscesses can also be treating using antibiotic therapy. In both cases, moxifloxacin is sensible for the expected spectrum of pathogens. Until now, are no data about the penetration of moxifloxacin into the liver tissue had been available. The aim of this study was to provide data on the pharmacokinetics of moxifloxacin in serum and liver tissue of patients undergoing liver resection.

34 patients received moxifloxacin 400 mg intravenously at timed intervals established prior to surgery. Blood and healthy liver tissue was sampled 0.5 – 26 h after the administration of moxifloxacin. In a subgroup of 19 patients, additional plasma specimens were obtained after 2, 4, 8, 12, 24, 36 and 48 h to establish the pharmacokinetic. The pharmacokinetic parameters of moxifloxacin were calculated applying a two-compartment model.

The median (25%-; 75%- percentile) pharmacokinetic parameters were as follows: C_{max} 6.0 mg/L (4.8; 7.1), AUC 51.1 mg*h/L (40.3; 57.7), $t_{1/2}$ 13.2 h (11.0; 14.1), V_{ss} 138.7 (102.7; 168.5) L, CL 7.8 (6.9; 9.9) L/h. The mean tissue concentrations were 9.13 mg/kg after 1.6 – 2.4 h, 7.62 mg/kg after 2.6 – 4.9 h, 7.48 mg/kg after 5.6 – 10.0 h, and 6.24 mg/kg after 22.9 – 26.5 h. The lowest tissue concentration found in the study at any point in time was 2.8 mg/kg. The mean tissue to serum quotients were 2.9, 3.4, 5.0, and 12.3, respectively.

Moxifloxacin rapidly penetrates into the liver tissue, where it remains in high concentrations. There was no significant difference in the liver tissue concentration of those patients with known liver cirrhoses, Child-Pugh-Score-A. In summary the use of moxifloxacin in the treatment of pyogenic liver infections and also in the antibiotic prophylaxis before liver operations and interventional liver surgeries is a good alternative to the known antibiotics.

2. Einleitung

2.1 Leberchirurgie

Die häufigste Indikation zur Durchführung einer Leberresektion stellen Lebertumore dar (Cescon et al. 2009, Grazi 2007). Diese lassen sich in primäre und sekundäre Tumore sowie benigne und maligne Tumore einteilen. Der häufigste primäre, maligne Lebertumor ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC), dessen 5-Jahres Überlebensrate sich durch die chirurgischen Therapiemöglichkeit von circa null Prozent auf rund 50 Prozent erhöht hat (Grazi 2007, Kolligs et al. 2010). Weitere primäre maligne Lebertumore sind die Gruppe der intrahepatischen cholangiozellulären Karzinome (CCC) (Boozari et al. 2010). Die häufigsten sekundären malignen Lebertumore sind Metastasen, in mehr als der Hälfte der Fälle aufgrund kolorektaler Karzinome (Grazi 2007, Wellner et al. 2010, Neumann et al. 2010). Weitere Primärtumore für Lebermetastasen können zum Beispiel Pankreaskarzinome, Mammakarzinome und weitere gastrointestinale Adenokarzinome sein (Wellner et al. 2010). Zu den benignen primären Lebertumoren gehören vor allem die fokal noduläre Hyperplasie und Leberadenome (Boozari et al. 2010).

Die erste Leberteilresektion wurde 1888 in Deutschland von Langenbuch durchgeführt. Ende der 1940er Jahre folgte die erste rechtsseitige Hemihepatektomie (Fortner et al. 2001). Das große Problem in der Entwicklung der Leberchirurgie war die Durchtrennung des Leberparenchyms ohne großen Blutverlust, welches durch die Einführung der anatomischen Resektionen gelöst wurde (Heise et al. 2010). Ein weiteres Problem war die Unsicherheit wie viel Lebergewebe man sicher entfernen konnte, ohne postoperativ eine lebensgefährliche Leberinsuffizienz zu induzieren (Fortner et al. 2001). Technische Fortschritte, wie das verbesserte Verständnis der Leberarchitektur und deren Physiologie, die verbesserten Anästhesieverfahren und die perioperative Versorgung führten dazu, dass die Leberchirurgie als Standardverfahren etabliert werden konnte (Hoti et al. 2011). Heute sind Leberresektionen Standardeingriffe mit einer Mortalitätsrate von kleiner fünf Prozent (Hoti et al. 2011, Virani et al. 2007).

Abhängig von den Indikationen zur Leberresektion sind Morbiditätsraten von 23 bis 56 Prozent beschrieben (Virani et al. 2007). Eine effektive Maßnahme hämorrhagische Embolien, Luftembolien und intraoperative Blutungen zu vermeiden ist das temporäre Abklemmen der Leberpforte (Pringle Manöver) oder die totale hepatische vaskuläre Okklusion (Hoti et al. 2011, Bangard 2011, Fortner et al. 2001, Grazi 2007).

Die häufigsten infektiösen postoperativen Komplikationen sind Sepsis, Wundinfektionen, Infektionen der Harnwege und Organinfektionen (Virani et al. 2007). Weitere Komplikationen sind die Leberinsuffizienz, biliäre Leckage und Aszites (Cescon et al. 2009, Grazi 2007). Die Re-Operationsrate während dem ersten stationären Aufenthalt beträgt um die fünf Prozent (Cescon et al. 2009).

Generell gibt es zwei chirurgische Vorgehensweisen bei der Leberresektion. Bei der typischen Resektion, auch anatomische Resektion genannt, erfolgt die Durchtrennung des Leberparenchyms entlang der Segmentgrenzen nach Couinaud (Couinaud 1957). Im Jahr 2000 wurde die einheitliche Brisbane-Klassifikation der Leberresektionen eingeführt (Heise et al. 2010). Die atypische Resektion, auch nicht-anatomische Resektion genannt, erfolgt ohne Orientierung an den Segmentgrenzen (Grazi 2007). Es werden sogenannte Keilresektionen durchgeführt, die sich zum Beispiel an der Lage des Tumors orientieren. Die Durchtrennung des Parenchym kann unter anderem mittels variabler und Operateur-abhängiger Nutzung der Kellyclasia-Technik mit Kelly-Klemmen, stumpfe Dissektion mittels Schere, dem Elektrokauter, aufwendiger Geräte wie einem „Ultraschall-Skalpell“, auch CUSA® genannt (Cavitron Ultra-Sonic Aspirator, Tyco Healthcare, MA, USA), der Hydro-Jet® (Erbe, Tübingen, Deutschland) unter Nutzung des Wasserdrucks, via Radiofrequenzablation oder dem sogenannten „Harmonischen Skalpell“ (UltraCision®, Ethicon Inc., Somerville, NJ, USA) durchgeführt werden (Cescon et al. 2009, Grazi 2007, Kolligs et al. 2010, Loss et al. 2010).

Bei der Planung von Leberresektionen sollte man den Zustand der Leber berücksichtigen. Ein begrenzender Faktor ist die präoperativ eingeschränkte Leberfunktion, welche man zum Beispiel anhand des Child-Pugh-Scores abschätzen kann (Grazi 2007). Heute lassen sich ausgedehnte Resektionen mit Entfernung von

bis zu 80 Prozent des normalen Lebergewebes ohne Weiteres durchführen, wenn eine normale Leberarchitektur vorliegt (Heise et al. 2010, Boozari et al. 2010). Grundlage dazu ist die sehr gute Regenerationsfähigkeit der Leber (Grazi 2007). Zur Planung des möglichen Operationsausmaßes, ohne eine irreversible Leberinsuffizienz zu induzieren, sind die präoperative Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Abschätzung des Lebervolumens sowie die intraoperative Sonographie wichtige Instrumente (Grazi et al. 2007, Kolligs et al. 2010, Loss et al. 2010). Desweiteren werden präoperativ verschiedene Labortests wie zum Beispiel die Transaminasen im Serum bestimmt und Funktionstests wie die Indocyanin-Grün-Clearance-Rate durchgeführt, um die Restkapazität einschätzen zu können (Heise et al. 2010). Es bestehen mehrere Möglichkeiten in der modernen Tumorthherapie, die sicher die Resektabilität erhöhen und somit auch die postoperative Leberinsuffizienz von Patienten reduzieren. Eine Option ist die zwei- oder mehrzeitige Leberresektion, bei der sich das Leberparenchym zwischen den einzelnen Operationen regenerieren kann (Neumann et al. 2010). Eine weitere Vorgehensweise ist die präoperative Embolisation eines Hauptzweiges der Portalvene, um auf der kontralateralen Seite eine Hypertrophie und somit mehr gesundes Restlebergewebe zu induzieren (Grazi 2007, Kolligs et al. 2010). Die Radiofrequenzablation kann als hyperthermes Verfahren ebenfalls Tumore mit bis zu drei Tumorherden mit je einem maximalem Durchmesser von drei Zentimeter oder einen Tumorherd bis fünf Zentimeter Durchmesser vorbehandeln (Kolligs et al. 2010, Boozari et al. 2010, Bangard 2011). Sie kann perkutan, laparoskopisch oder offen chirurgisch angewandt werden (Bangard 2011). Zur Tumorverkleinerung kann auch die perkutane Injektion von Alkohol, welche eine Koagulationsnekrose im Gewebe auslöst, angewandt werden (Kolligs et al. 2010, Helmberger 2010). In klinischer Erprobung ist ein Verfahren bei dem mit hochintensivem Ultraschall eine irreversible Elektroporation des Gewebes erreicht werden soll (Helmberger 2010). Desweiteren kann bei malignen Lebertumoren prä-, peri- und/oder postoperativ je nach Tumorentität eine Strahlen- und/oder Chemotherapie durchgeführt werden (Neumann et al. 2010, Loss et al. 2010, Combs et al. 2010).

2.2 pyogene Leberabszesse

Pyogene Leberabszesse sind seltene, jedoch lebensbedrohliche Erkrankungen (Gundling et al. 2004, Tu et al. 2011). Sie nehmen mit 80 Prozent den Hauptteil aller Leberabszesse in der westlichen Welt ein (Gundling et al. 2004). Die Mortalität von Leberabszessen hat in den letzten Jahren stark abgenommen. Während 1938 Ochsner et al. eine Gesamtmortalität von 77 Prozent beschrieben haben, findet man in den gegenwärtigen Studien Raten von 11 bis 31 Prozent (Gundling et al. 2004, Alvarez Pérez et al. 2001, Huang et al. 1996, Seeto et al. 1996).

Das Durchschnittsalter von Patienten mit eitrigen Leberabszessen steigt an und die zugrundeliegenden Grunderkrankungen verändern sich hin zu biliären Erkrankungen durch obstruktive benigne oder maligne Prozesse wie Cholelithiasis und CCCs (Alvarez Pérez et al. 2001, Huang et al. 1996, Seeto et al. 1996, Gundling et al. 2004). Früher hingegen waren eher junge Patienten in Folge einer Appendizitis betroffen (Tu et al. 2011, Gundling et al. 2004, Ochsner et al. 1938). Die heute erkrankten jüngeren Patienten haben kryptogene Abszesse oder Abszesse in Folge einer Alkoholkrankheit (Pu et al. 2010, Chen et al. 2009). Es sind mehrere Entstehungsmechanismen beschrieben: eine hämatogene Streuung bei Infektion des Gastrointestinaltraktes über das Pfortadersystem, eine ascendierende Cholangitis oder die Superinfektion von nekrotischem Gewebe, idiopathisch oder postinterventionell, was bei der Therapieplanung berücksichtigt werden muss (Schima et al. 2010, Bergert et al. 2004).

Typische Symptome sind hohes Fieber, Schmerzen im rechten Oberbauch und laborchemisch deutlich erhöhte Entzündungsparameter (Schima et al. 2010, Bergert et al. 2004). Es werden aber auch schleichende Verläufe mit unspezifischen Symptomen und anhaltend unklaren subfebrilen Temperaturen beschrieben (Gundling et al. 2004, Seeto et al. 1996). Die Diagnostik erfolgt heute über die abdominale Sonographie, eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel oder eine MRT-Untersuchung in Kombination mit einer gezielten Punktion zur Erregerdiagnostik (Schima et al. 2010, Gundling et al. 2004, Vogl et al. 2001). Bergert et al. 2004 stellten einen diagnostischen und therapeutischen Algorithmus zur Behandlung von Leberabszessen vor.

Die am meisten isolierten Erreger sind *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Bacteroides* spp. (Chen et al. 2011, Chen et al. 2009, Schima et al. 2010, Alvarez Pérez et al. 2001, Seeto et al. 1996, Rahimian et al. 2004, Gundling et al. 2004). Klebsiellen sind nosokomial oder ambulant erworbene und häufig gefährliche Erreger, da sie oft eine Resistenz gegen Antibiotika und damit eine erhöhte Letalität aufweisen (Schima et al. 2010, Rahimian et al. 2004). Bei 50 Prozent der Abszesse können gemischte anaerobe und aerobe Erreger nachgewiesen werden (Chen et al. 2011).

Als Komplikationen sind Pleuraempyeme, hepatobronchiale Fisteln, Perikarditis und Rupturen nach intraabdominal oder in Nachbarorgane beschrieben (Schima et al. 2010).

Vor den 1970er Jahren war die offene chirurgische Drainage eine oft angewandte Therapie (Branum et al. 1990). Die heutige Therapie von pyogenen Leberabszessen besteht aus einer perkutanen oder offen-chirurgischen Drainage in Kombination mit einer antibiotischen Therapie (Mezhir et al. 2010). Dieses Vorgehen ist nur durch die Entwicklung der bildgebenden Verfahren wie Sonographie- und CT-gesteuerte Drainage in Kombination mit einer systemischen Antibiotikatherapie möglich (Tu et al. 2011). Wichtige prognostische Faktoren sind Größe und Anzahl der Abszesse sowie die schnelle Diagnosesicherung und Therapiebeginn (Gundling et al. 2004). Das Mortalitätsrisiko ist erhöht bei onkologischen Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium, Nachweis von mehreren Erregern und multifokalen Abszessen (Chen et al. 2011). Je nach Anzahl der Abszesse und dem klinischen Ansprechen sollte die antibiotische Therapie zwei bis vier Wochen lang durchgeführt werden (Gundling et al. 2004). Bei komplexen Leberabszessen sind die chirurgischen Maßnahmen den interventionellen überlegen (Vogl et al. 2001). Für ausgewählte Patienten mit einer biliären Erkrankung ist die laparoskopisch durchgeführte Drainage genauso effektiv wie die offen-chirurgische (Tu et al. 2011). Bisher erfolgte die antibiotische Therapie oft mit Cephalosporinen, Penicillinen, Aminoglykosiden und Metronidazol (Chen et al. 2011, Bergert et al. 2004). Für den Einsatz von Moxifloxacin liegen bisher keine Daten vor.

2.3 perioperative Antibiotikaphylaxe

Erstmalig über den Einsatz einer perioperativen Antibiotikaphylaxe wurde Ende der 1950er Jahre diskutiert (Pulaski 1957). Die experimentellen Grundlagen, Wundinfektionen nach Operationen zu verringern, lieferten in den 1960er Jahren Buke und Alexander, in dem sie die Wundinfektionsraten bei Meerschweinchen mit intraoperativ gesetzter Bauchdeckeninfektion unter präoperativer Gabe eines Antibiotikums verringerten (Kujath et al. 2006). Zu den häufigsten Komplikationen in der Chirurgie gehören die postoperativen Infektionen (Justinger et. al 2011). Unter den nosokomial erworbenen Infektionen nehmen diese 15 Prozent ein (Wacha et al. 2010). Heute versteht man unter einer perioperativen antibiotischen Prophylaxe die kurzzeitige, meist einmalige Gabe eines Antibiotikums kurz vor, bei Beginn oder spätestens während der Operation (Wacha et. al 2010, Kujath et al. 2006, Knebel et al. 2011). Das primäre Ziel ist, die Rate an postoperativen Wundinfektionen zu senken. Sekundär steht die Vermeidung lokaler und systemischer Infektionskomplikationen im Vordergrund (Wacha et al. 2010, Tammer et al. 2011).

Die am weitesten akzeptierte Definition von Wundinfektionen der CDC (Center of Disease Control und Prevention) teilt diese in oberflächliche und tiefe Wundinfektionen sowie Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet ein (Wacha et al. 2010, Gyssens 1999). Die Entstehung solcher ist auf die ersten 30 Tage nach der Operation begrenzt (Tammer et al. 2011). Mit jeder eingetretenen Wundinfektion steigt das Risiko weiterer Komplikationen, sodass sowohl die Kosten als auch die Morbidität steigt (Wacha et al. 2010, Gyssens 1999). Nach Einführung der perioperativen Antibiotikaphylaxe kam es zu signifikant kürzeren postoperativen Krankenhausaufenthalten sowie geringeren therapeutischen Einsatz von Antibiotika und somit zur Kostenreduktion (Gyssens 1999).

Nach dem heutigen Verständnis wirkt die Antibiotikaphylaxe durch den Aufbau eines ausreichenden antibiotischen Wirkschutzes, um eine Kolonisation beziehungsweise lokales Wachstum von potentiell vorhandenen Keimen zu verhindern (Kujath et a. 2006, Gyssens 1999). Weitere Voraussetzungen sind, dass

von der eingesetzten Substanz das erwartete Erregerspektrum abgedeckt wird, die Kosteneffektivität gewahrt ist und die Substanz einen sicheren Einsatz erlaubt (Setiawan 2011).

Die Indikationsstellung zur Durchführung der perioperativen Antibiotikaphylaxe erfolgt anhand der potentiellen Wundkontamination nach der klassischen Wundklassifikation, der Art des Eingriffes, anhand der ASA-Klassifikation (Klassifikation der American Society of Anesthesiologists) und dem individuellen Risikoprofil (Justinger et al. 2011, Knebel et al. 2011, Wacha et al. 2010, Kujath et al. 2006, Cruse et al. 1980). Das individuelle Risikoprofil setzt sich aus patienteneigenen Risikofaktoren wie Vorerkrankungen und chirurgischen Faktoren wie zum Beispiel Operationstechnik und Eingriffsart zusammen (Wacha et al. 2010).

Das optimale Zeitfenster der Gabe erstreckt sich von einer Stunde vor Operationsbeginn über zwei Stunden nach Operationsbeginn bis spätestens vor dem Wundverschluss (Wacha et al. 2010, Knebel 2011 et al., Justinger et al. 2011). Der ideale Zeitpunkt ist im Rahmen der Narkoseeinleitung (Wacha et al. 2010). Bei Operationen bis zu einer Dauer von zwei Stunden ist eine einmalige Gabe ausreichend. Bei längeren Eingriffen und die Verwendung eines Präparates mit kurzer Halbwertszeit ist eine erneute Gabe sinnvoll (Justinger et al. 2011). Weitere Gaben nach Schluss der Wunde bringen keinen Vorteil in der Häufigkeit der Wundinfektionen (Kujath et al. 2006, Wacha et al. 2010). Mit jeder stündlichen Verzögerung der Gabe des Antibiotikums nach Hautschnitt nimmt die Rate an Wundinfektionen signifikant zu (Knebel et al. 2011, Wacha et al. 2010).

Das ideale Präparat sollte alle zu erwartenden Erreger erfassen, erreicht ausreichende Gewebespiegel, hat geringes allergenes Potential, ist kostengünstig, weist keine Interaktionen mit anderen Medikamenten auf und hat eine ausreichende Halbwertszeit, sodass die Gewebespiegel bis zum Ende der Operation hoch genug sind (Kujath et al. 2006, Gyssens 1999). Bei Lebereingriffen wird generell die Durchführung einer perioperativen Antibiotikaphylaxe empfohlen, da der Eingriff meist länger als zwei Stunden dauert und eine sauber-kontaminierte Wunde zu erwarten ist (Wacha et al. 2010, Kujath et al. 2006, Kobayashi et al. 2009). Das erwartete Erregerspektrum in der Leberchirurgie beinhaltet Haut- und Darmkeime

wie Enterobacteriaceae, Anaerobier, Enterokokken, Klebsiellen, Streptokokken und Staphylokokken (Knebel et al. 2011, Justinger et al. 2011, Setiawan 2011, Wacha et al. 2010, Kujath et al. 2006, Kobayashi et al. 2009). Momentan empfohlene Substanzen zur Durchführung einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der Leberchirurgie sind in Tabelle 2-1 aufgelistet.

Mittel der Wahl (Evidenzgrad)

Cephalosporine der Gruppe II ggf. mit Metronidazol (A)

Risikopatienten

Cephalosporine der Gruppe IIIa ggf. mit Metronidazol (C)

Aminopenicilline/Betalaktamaseinhibitoren (C)

Patienten mit β -laktam-Allergie

Metronidazol mit Fluorchinolone der Gruppe II/III (C)

Clindamycin mit Aminoglykosiden

modifiziert nach Kujath et al. 2006, Knebel et al. 2011, Wacha et al. 2010

Tabelle 2-1: Empfohlene Substanzen zur Durchführung einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der Leberchirurgie

2.4 lebergängige Antibiotika

Die richtige Wahl einer antibiotischen Therapie beinhaltet mehrere Kriterien, wie das erwartete Erregerspektrum, das Wirkspektrum des gewählten Antibiotikums und dessen Pharmakokinetik und -dynamik. Die gewählte Substanz muss im infizierten Gewebe Konzentrationen weit über den minimalen Hemmkonzentrationen für 90% der getesteten Stämme (MIC_{90}) erreichen, somit ist die Penetration in das jeweilige Gewebe von großer Bedeutung (Ober et al. 2009).

Oft wird in der Literatur für Antibiotika nur die Penetration in die Galle beschrieben (Dooley et al. 1984, Pea et al. 2009, Dhalluin-Venier et al. 2008). Es liegen jedoch nur für wenige Substanzen Daten für die Penetration in das Lebergewebe vor, wie zum Beispiel die Penetration von Ceftriaxon in das Lebergewebe (Lucht et al. 1986). Weinrich et al. 2006 beschreiben die gute Penetration von Levofloxacin als Fluorchinolon der dritten Generation in das Lebergewebe.

2.5 Moxifloxacin

Moxifloxacin ist ein Fluorchinolon der vierten Generation (Ober et al. 2009). Es gehört zur Gruppe der Breitspektrumantibiotika mit einer verbesserten Wirksamkeit gegen Gram-positive Erreger einschließlich β -laktam- und makrolidresistenter Spezies und atypische Erreger wie Mycoplasmen und Chlamydien unter Beibehaltung einer guten Wirksamkeit gegen Gram-negative Bakterien (Stass et al. 2002, Müller et al. 1999). Es ist ebenfalls gegen anaerobe Erreger aktiv (Goldstein et al. 2011, Burkhardt et al. 2002). Es besteht eine generelle Resistenz gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* (Stass et al. 2002). Der Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Typ-II- und Typ-IV-Topoisomerasen, die bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen Desoxyribonukleinsäure benötigt werden. (Petersen 2001, Burkhardt et al. 2002, Iannini 2007). Da die bakterizide Wirkung konzentrationsabhängig ist, sollte die maximale Serumkonzentration (C_{\max}) signifikant höher als die MIC_{90} sein (Ober et al. 2009, Burkhardt et al. 2002). Einige MIC_{90} -Werte von Erregern, die häufig in der Leber nachgewiesen werden, sind in Tabelle 2-2 aufgeführt. Das Wirkspektrum von Moxifloxacin beinhaltet die wichtigsten Erreger von eitrigen Leberabszessen: *Escherichia coli* ($MIC_{90} = 0,06 \text{ mg/l}$) und *Klebsiella pneumoniae* ($MIC_{90} = 1,0 \text{ mg/l}$) (Edmiston et al. 2004).

| Erreger | MIC ₉₀ (mg/l) |
|--|--------------------------|
| Methicillin-sensible <i>S. aureus</i> | 0,25 |
| Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> | 8,0 |
| Methicillin-resistente <i>S. epidermidis</i> | > 8,0 |
| <i>E. faecium</i> | 8,0 |
| <i>E. faecalis</i> | 1,0 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 0,5 |
| <i>E. coli</i> | 0,06 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1,0 |
| <i>P. mirabilis</i> | 1,0 |
| Gram-positive Kokken | 2,0 |
| <i>Clostridium</i> spp. | 4,0 |

Tabelle 2-2: MIC₉₀ (mg/l) von Moxifloxacin modifiziert nach Edmiston et al. 2004 und Goldstein et al. 2006

Die Bioverfügbarkeit beträgt insgesamt 86 Prozent, die orale Bioverfügbarkeit ist mit Werten von 80 bis 90 Prozent sehr hoch (Stass et al. 1999, Kees et al. 2011, Iannini 2007). Die intravenöse Bioverfügbarkeit zeigt nur wenige Unterschiede zur oralen Gabe (Stass et al. 1999). Die Bioverfügbarkeit wird nicht durch die Einnahme von Ranitidin oder Molkereiprodukten beeinflusst (Stass et al. 2002). Die Serumhalbwertszeit ist mit durchschnittlich 12 Stunden relativ lang, wodurch nur eine einmalige tägliche Gabe erforderlich ist (Burkhardt et al. 2002, Stass et al. 1998, Siefert et al. 1999, Iannini 2007, Kees et al. 2011). Die Plasmaproteinbindung wird mit um die 40 bis 50 Prozent beschrieben (Müller et al. 1999, Stass et al. 1999, Stass et al. 1998, Siefert et al. 1999).

Die Elimination von Moxifloxacin erfolgt über mehrere Wege, unabhängig davon, ob die Gabe oral oder intravenös erfolgte (Stass et al. 1999). Die unveränderte Ausscheidung erfolgt zu 20 Prozent über die Niere und zu 25 Prozent über die Galle beziehungsweise über den Fäzes. Der Rest der Clearance wird über eine Phase-II-Konjugation in zwei inaktive Metaboliten umgewandelt (Stass et al. 2002). Die Metaboliten sind eine Sulfo-Verbindung (M1) und ein Glucuronid (M2). Die Sulfo-

Verbindung weist eine hohe Plasmaproteinbindung auf und wird größtenteils über den Fäzes eliminiert. Das Glucuronid lässt sich hingegen nur im Urin nachweisen (Stass et al. 1999). Am Abbau besteht keine Beteiligung des Cytochrom-P-450-System (Barth et al. 2008). Eine Niereninsuffizienz beeinflusst die Pharmakokinetik von Moxifloxacin und dem Metabolit der Sulfo-Verbindung. Da nur 20 Prozent über die Niere unverändert ausgeschieden werden, ist eine Dosisanpassung bei einer Niereninsuffizienz, auch unter Hämodialyse, nicht nötig (Stass et al. 2002, Iannini 2007). Moxifloxacin kumuliert auch bei mehrmaliger Gabe nicht, selbst bei Patienten mit einer bekannten Leberzirrhose (Barth et al. 2008).

Die allgemeine Verträglichkeit von Moxifloxacin wird in vielen Studien als sehr gut beschrieben (Stass et al. 2002, Stass et al. 2008, Wacke et al. 2006, Stass et al. 1999, Burkhardt et al. 2002, Schwab et al. 2005, Kees et al. 2011, Stass et al. 1998, Iannini 2007). Die meisten beschriebenen Nebenwirkungen beziehen sich auf Störungen des Gastrointestinaltraktes wie abdominale Schmerzen, Flatulenz, Diarrhö aber auch Kopfschmerzen (Stass et al. 1999, Burkhardt et al. 2002, Iannini 2007). Gerade alte und multimorbide Patienten zeigen ebenfalls eine gute Verträglichkeit sowie eine gute Wirksamkeit bei hoher Anwendungssicherheit (Kees et al. 2011, Iannini 2007). Für die Gruppe der Fluorchinolone ist eine Erhöhung der QT-Zeit im Elektrokardiogramm (EKG), welche die Gefahr der Torsade-de-Pointes Tachykardie und des plötzlichen Herztodes erhöht, bekannt (Iannini 2007). Stass et al. 2008 und Iannini 2007 beschreiben für Moxifloxacin eine QT-Zeit-Verlängerung, die klinisch nicht signifikant war. Es wurden keine Arrhythmien aufgrund der QT-Zeit-Verlängerung beschrieben (Briasoulis et al. 2011). Moxifloxacin zeigt somit auch ein gutes Sicherheitsprofil bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen (Iannini 2007). Iannini 2007 beschreibt bei zwei bis drei Prozent der Patienten eine leichte aber reversible Erhöhung der Transaminasen, die aber keinen Einfluss auf die Therapie hatten. Ebenso zeigt sich eine gute Verträglichkeit bei Patienten mit erhöhten Leberenzymparametern. Es ist deshalb keine Dosisanpassung bei diesem Patientenkollektiv nötig (Iannini 2007).

Es bestehen keine relevanten Interaktionen zwischen Warfarinen, Theophyllin und Probenecid (Stass et al. 2002). Moxifloxacin besitzt kein phototoxisches Potential (Stass et al. 1999).

Die Penetration von Moxifloxacin nach einmaliger intravenöser Gabe von 400 mg in Gewebe wie die Gallenblasenwand (Ober et al. 2009), die Gallenflüssigkeit (Schwab et al. 2005), den Gastrointestinaltrakt (Wirtz et al. 2004), den Uterus (Stass et al. 2008), das Pankreas (Wacke et al. 2006), Weichteilgewebe (Müller et al. 1999) und peritoneale Exsudate (Stass et al. 2006) wurde bisher als sehr gut beschrieben. Daten für die Penetration von Moxifloxacin in das Lebergewebe liegen bisher noch keine vor. Bei Ober et al. 2009 und Stass et al. 2008 wurde die höchste Serumkonzentration eine Stunde nach der Infusion gemessen.

Das momentane Einsatzspektrum von Moxifloxacin beinhaltet Infektionen der Atemwege, Haut- und Weichteilinfektionen (Müller et al. 1999, Stass et. al 2002). Deshalb ist Moxifloxacin zur Therapie von ambulant erworbenen Infektionen geeignet (Albertson et al. 2010). Ebenso wird ein guter klinischer Erfolg in der Behandlung von schweren intraabdominellen Infektionen mit aeroben und anaeroben Erregern sowie bei akuter Cholangitis beschrieben (Weber et al. 2008, Goldstein et al. 2011, Malangoni et al. 2006). Moxifloxacin ist auch als perioperative Prophylaxe bei Eingriffen am Gallensystem, 30 bis 60 Minuten vor Operationsbeginn, geeignet (Ober et al. 2009).

2.6 Ziele der Studie

Für die Beurteilung der Wirksamkeit eines Antibiotikums ist dessen Konzentration am Infektionsort von entscheidender Bedeutung. Bislang sind noch keine Untersuchungen am Menschen zur Penetration von Moxifloxacin in das Lebergewebe publiziert.

Es wurden primäre und sekundäre Ziele der Studie festgelegt.

Die erste primäre Zielsetzung der Studie war die Bestimmung der Gewebespiegel 2 bis 24 Stunden nach einmaliger intravenöser Applikation von 400 mg Moxifloxacin im Lebergewebe. Desweiteren sollte die Pharmakokinetik von Moxifloxacin im Serum und im Lebergewebe beschrieben werden.

Die sekundären Ziele der Studie im Folgenden aufgeführt:

- Erreicht Moxifloxacin im Leberparenchym eine Konzentration, die eine therapeutische Wirksamkeit gegenüber relevanten Erregern von Leberabszessen erwarten lässt?
- Wie korrelieren Gewebekonzentration in der Leber und die Serumkonzentration von Moxifloxacin?
- Erfassung unerwünschter Ereignisse, welche durch Moxifloxacin verursacht wurden.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive, pharmokokinetische Studie an Patienten beiderlei Geschlechts.

Die Studie wurde in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt. Der genaue Studienablauf wurde vor Beginn genau in einem Prüfplan festgelegt. Dieser wurde von der Ethikkommission des Saarlandes und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigt. Die Studie ist registriert unter www.clinicaltrial.gov – ID: NCT01302951.

Die Studie wurde finanziell von der Firma Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, Deutschland unterstützt.

Meine Aufgabe war die Durchführung der Studie mit Unterstützung der Klinik von der Auswahl der Patienten, über deren Aufklärung, die Durchführung des Studienablaufes, die Dokumentation, die Nachbeobachtung bis hin zur statistischen Auswertung der Patientendaten.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien, welche vorher in dem Prüfplan festgelegt wurden, mussten bei der Auswahl der Patienten beachtet werden. Bei der Aufklärung der Patienten wurden diese Kriterien anhand eines Fragebogens von mir abgefragt und dokumentiert.

Die Einschlusskriterien waren:

- Personen beiderlei Geschlechts im Alter von 18 – 80 Jahren
- elektive Leberresektion aufgrund eines benignen oder malignen, primären oder sekundären Lebertumors

- Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten zur Teilnahme an der Studie
- bei Frauen im gebärfähigen Alter sichere Kontrazeption (Versagerquote < 1 Prozent) und negativer Schwangerschaftstest vor Aufnahme in die Studie

Die Ausschlusskriterien waren:

- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb eines Zeitraumes von vier Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation
- Behandlung mit der Prüfsubstanz vor der Applikation im Rahmen dieser Studie innerhalb von 10 Halbwertszeiten (1 Halbwertszeit von Moxifloxacin entspricht circa 12 Stunden): fünf Tage
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen das Prüfpräparat oder Arzneistoffe mit ähnlich chemischer Struktur (Chinolone)
- Patienten mit Sehnenbeschwerden nach früherer Anwendung von Fluorchinolonen
- angeborene oder dokumentierte erworbene QT-Intervall-Verlängerungen
- gleichzeitige Anwendung von Pharmaka, die das QT-Intervall (zum Beispiel Amiodaron) verlängern
- Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen des Herzens, insbesondere Bradykardien, ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- deutlich reduzierte linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion unter 30 Prozent)
- Störungen des Elektrolythaushaltes, insbesondere unkorrigierte Hypokaliämien
- deutlich eingeschränkte Nieren- (Kreatininclearance unter 30 ml/min/m² oder Serum-Kreatinin > 3,0 mg/dl) oder Leberfunktion (Leberzirrhose Child-Pugh-C oder Transaminasen-Anstieg über das 5-fache der Norm)
- Patienten mit bekanntem cerebralem Anfallsleiden (Epilepsie)
- Alkohol- oder Drogenabusus in den letzten drei Monaten
- Vorliegen eines geistigen Zustandes, der es dem Betroffenen nicht möglich macht, das Wesen der Prüfung, deren Tragweite und mögliche Folgen zu verstehen

3.2 Studienmedikation

3.2.1 Angaben zu dem Präparat

Die Studienmedikation hieß „Avalox® 400 mg/250 ml“. Der Hersteller ist Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, Deutschland. Der enthaltende Wirkstoff ist Moxifloxacin. Die Dosierung war einmalig 400 mg in einer Infusionslösung. Die intravenöse Infusion erfolgte gleichmäßig über eine Stunde unter Aufsicht zu den definierten Zeitpunkten der jeweiligen Patientengruppen.

3.3 Patientengruppen

Die Patienten wurden auf vier Prüfgruppen sowie eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Zuordnung erfolgte anhand der Gruppeneigenschaften. Eine Übersicht über die Patientengruppen ist in Tabelle 3-1 dargestellt. Bei allen Patienten wurde eine Gewebeprobe entnommen und asserviert.

| Gruppe | Anzahl an Patienten | Gabe der Prüfmedikation | Entnahme einer Gewebeprobe | Anzahl der Blutentnahmen |
|-----------|---------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 1 | 19 | 1h präoperativ | X | 10 |
| 2 | 5 | 3 h präoperativ | X | 3 |
| 3 | 5 | 7 h präoperativ | X | 3 |
| 4 | 5 | 23 h präoperativ | X | 3 |
| Kontrolle | 3 | Keine | X | 2 |

Tabelle 3-1: Übersicht über die einzelnen Patientengruppen

3.3.1 Gruppe 1 (1-Stunden-Gruppe)

Der Gruppe 1 wurde die Mehrzahl der Patienten (insgesamt 19) zugeteilt. Sie erhielten die Prüfmedikation eine Stunde präoperativ. Bei diesen Patienten wurde die komplette Serumkinetik anhand insgesamt zehn durchgeführter Blutentnahmen bestimmt.

Die 19 Patienten aus der Gruppe wurden nochmals in drei Untergruppen zu je sechs beziehungsweise sieben Patienten unterteilt: Gruppe 1A – Patienten mit einem BMI (Body Mass Index) von mehr als 29 kg/m² (sieben Patienten), Gruppe 1B – Patienten mit einer Leberzirrhose Child-Pugh-A (sechs Patienten) und Gruppe 1C – Patienten mit normalem Leberparenchym (sechs Patienten).

3.3.2 Gruppen 2 – 4 (Mehr-Stunden-Gruppen)

Weitere 15 Patienten wurden auf drei Gruppen mit je fünf Patienten verteilt, welche die Prüfmedikation jeweils 3, 7 beziehungsweise 23 Stunden präoperativ erhielten. Die genaue Zuordnung ist in Tabelle 3-1 dargestellt. Bei diesen Patienten wurde auf die Bestimmung einer kompletten Serumkinetik von Moxifloxacin verzichtet und insgesamt nur drei Blutentnahmen durchgeführt, um den Gewebe-Serum-Quotienten von Moxifloxacin bestimmen zu können.

Neben den allgemeinen Ausschlusskriterien der Studie durften diese Patienten weder einen BMI größer 29 kg/m² noch eine bekannte Leberzirrhose haben.

3.3.3 Kontrollgruppe

Als „Leerwert“ für die Bestimmung der Lebergewebespiegel mittels High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) wurde den drei Patienten in der Kontrollgruppe kein Moxifloxacin verabreicht. Diese Patienten erhielten die klinikübliche perioperative einmalige Antibiotikaprophylaxe in Form von einer intravenösen Gabe von 2 g Ceftriaxon und 500 mg Metronidazol im Rahmen der allgemeinen Maßnahmen der Narkoseeinleitung durch den zuständigen Anästhesisten. Auch diese Patienten durften wie in den Gruppen zwei bis vier neben den allgemeinen Ausschlusskriterien keinen BMI größer 29 kg/m² und keine Leberzirrhose haben.

3.4 Studienablauf

3.4.1 Beschreibung der Prüfung

Die Patienten kamen routinemäßig vor der geplanten Leberresektion in die Klinik. Anhand des aktuellen Operationsplanes und eventuell schon vorhandenen Patientendaten wurden die geeigneten Patienten ausgewählt. Nach der Aufklärung durch den Chirurgen im Rahmen der Operationsaufklärung und der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie wurden die Patienten einer der fünf Gruppen zugeordnet. Die Entnahme der ersten Blutprobe (Leerwert) konnte im Zeitraum nach der Patientenaufklärung im Rahmen der Routineblutentnahme vor der Operation bis unmittelbar vor der Applikation der Prüfmedikation erfolgen. Die Entnahmezeitpunkte wurden durch mich in einem Formular dokumentiert.

3.4.2 Studienablauf Gruppe 1

Der Ablauf war für alle drei Untergruppen 1A bis 1C identisch.

Den Patienten wurde eine Stunde vor Beginn der Operation im Rahmen der Narkoseeinleitung die Studienmedikation durch die Anästhesie oder unter deren Aufsicht durch mich verabreicht.

Neben dem Leerwert erfolgten die Blutentnahmen durch mich zu folgenden Zeitpunkten nach Infusionsbeginn: 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden, 8 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden, 36 Stunden und 48 Stunden, um die komplette Pharmakokinetik von Moxifloxacin bestimmen zu können.

Parallel zur Entnahme der Gewebeprobe intraoperativ erfolgte eine weitere Blutentnahme. Eine Übersicht aller Blutentnahmen zeigt Abbildung 3-1.

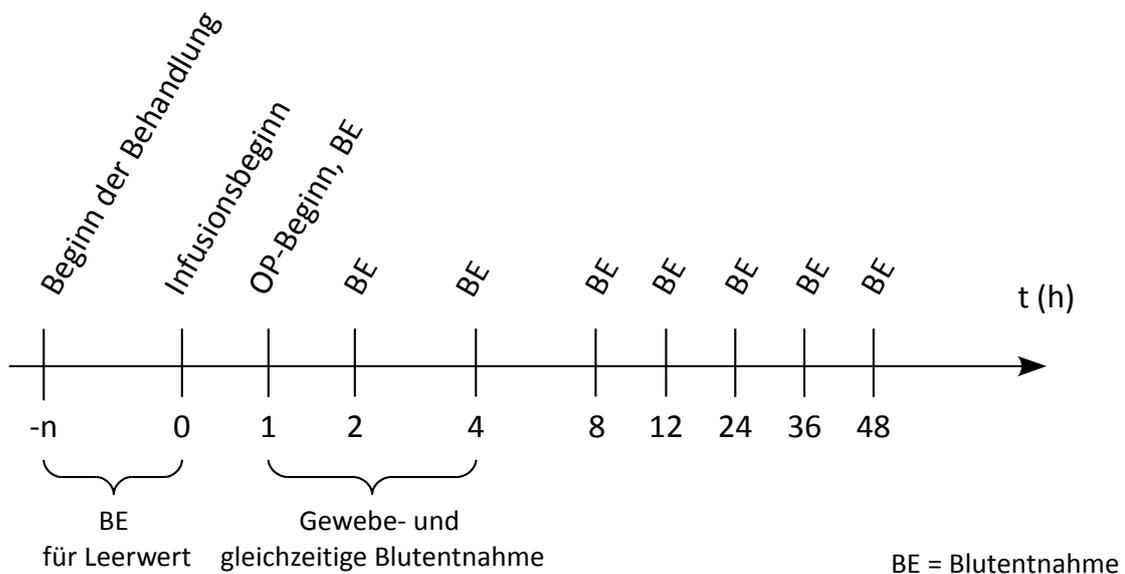


Abbildung 3-1: Studienablauf Gruppe 1

3.4.3 Studienablauf Gruppe 2

Die Patienten der Gruppe 2 erhielten die Prüfmedikation drei Stunden vor dem geplanten Operationsbeginn durch mich unter der Aufsicht des diensthabenden Chirurgen auf der Normalstation.

Insgesamt wurden von mir drei Blutentnahmen durchgeführt. Neben dem Leerwert wurde nach Beendigung der Infusion sowie zum Zeitpunkt der intraoperativen Gewebeentnahme Blutproben entnommen. Abbildung 3-2 zeigt den dazugehörigen Zeitstrahl.

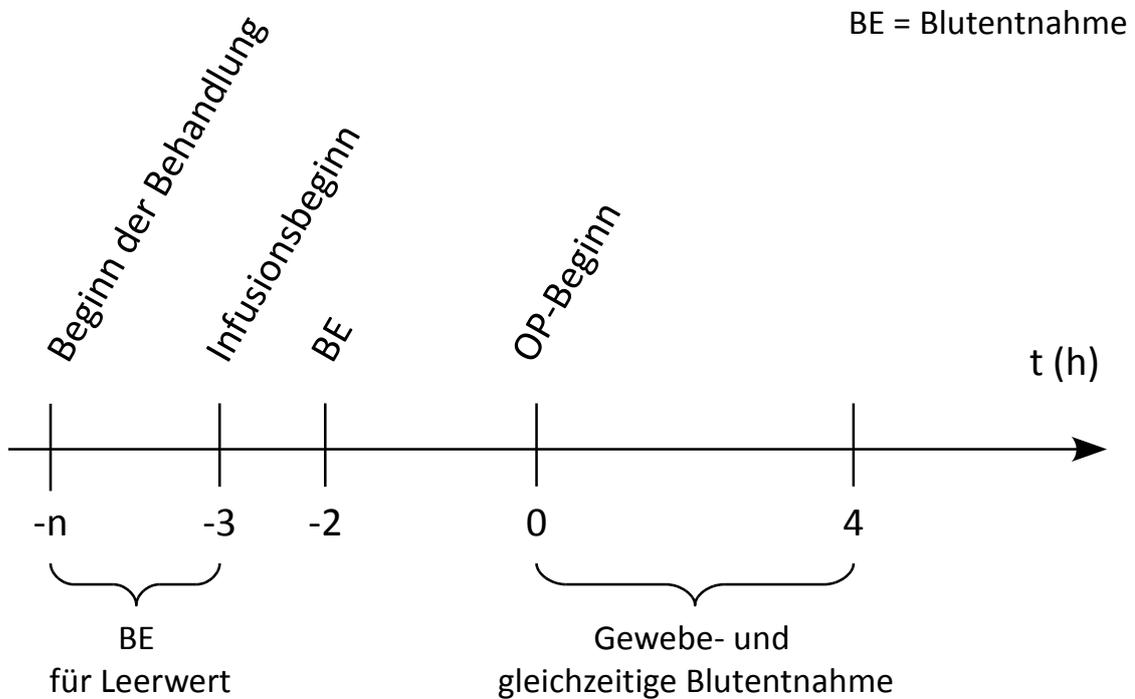


Abbildung 3-2: Studienablauf Gruppe 2

3.4.4 Studienablauf Gruppe 3

In Gruppe 3 erhielten die Patienten die Prüfmedikation sieben Stunden vor dem geplanten Operationsbeginn durch mich unter der Aufsicht des diensthabenden Chirurgen auf der Normalstation.

Insgesamt wurden durch mich drei Blutentnahmen durchgeführt. Neben dem Leerwert wurde nach Beendigung der Infusion sowie zum Zeitpunkt der intraoperativen Gewebeentnahme Blutproben entnommen. Den Zeitstrahl gibt Abbildung 3-3 wieder.

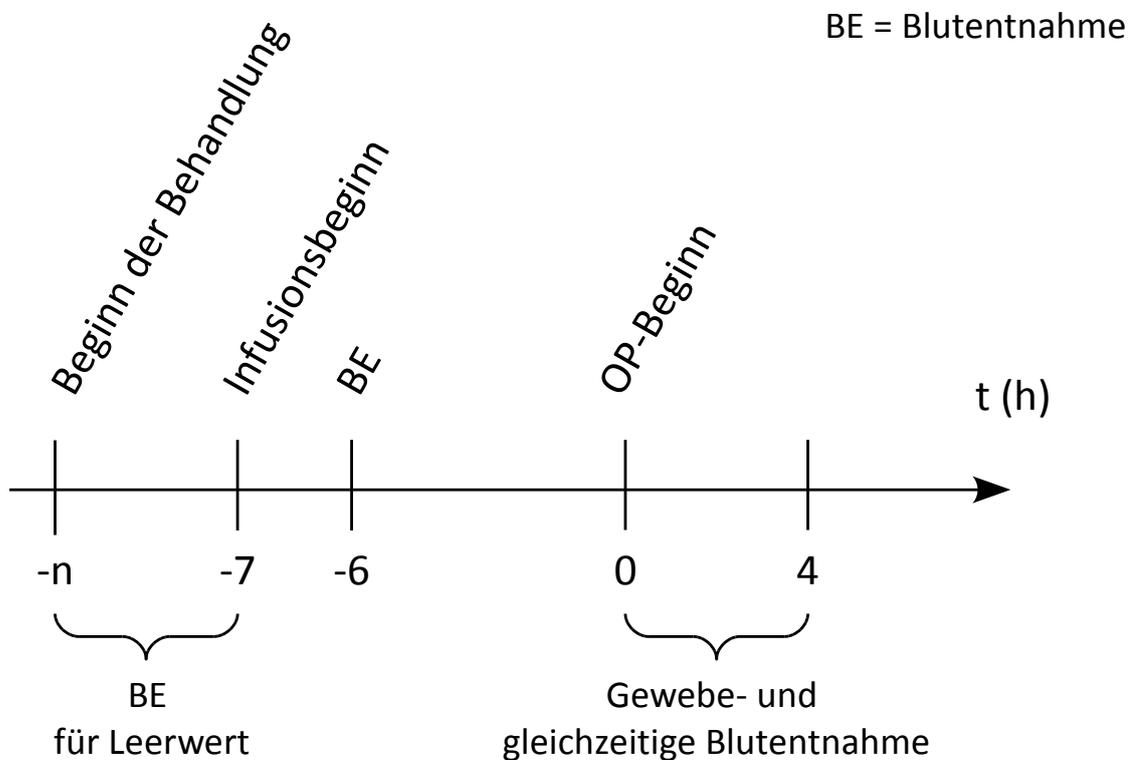


Abbildung 3-3: Studienablauf Gruppe 3

3.4.5 Studienablauf Gruppe 4

Die Gabe der Prüfmedikation erfolgte 23 Stunden vor dem geplanten Operationsbeginn. Die Patienten erhielten die Infusion durch mich unter Aufsicht des diensthabenden Chirurgen in der zentralen Patientenaufnahme der Klinik.

Aufgrund der langen Latenzzeit zwischen der Applikation der Prüfmedikation und dem Beginn der Operation, bekamen die Patienten während der Narkoseeinleitung zusätzlich die klinikübliche perioperative Antibiotikaprophylaxe in Form von einer intravenösen Gabe von 2 g Ceftriaxon und 500 mg Metronidazol.

Die Blutentnahmen durch mich waren jeweils der Leerwert, 1 Stunde nach Infusionsbeginn, sowie zur Zeit der intraoperativen Gewebeentnahme, welche in Abbildung 3-4 dargestellt sind.

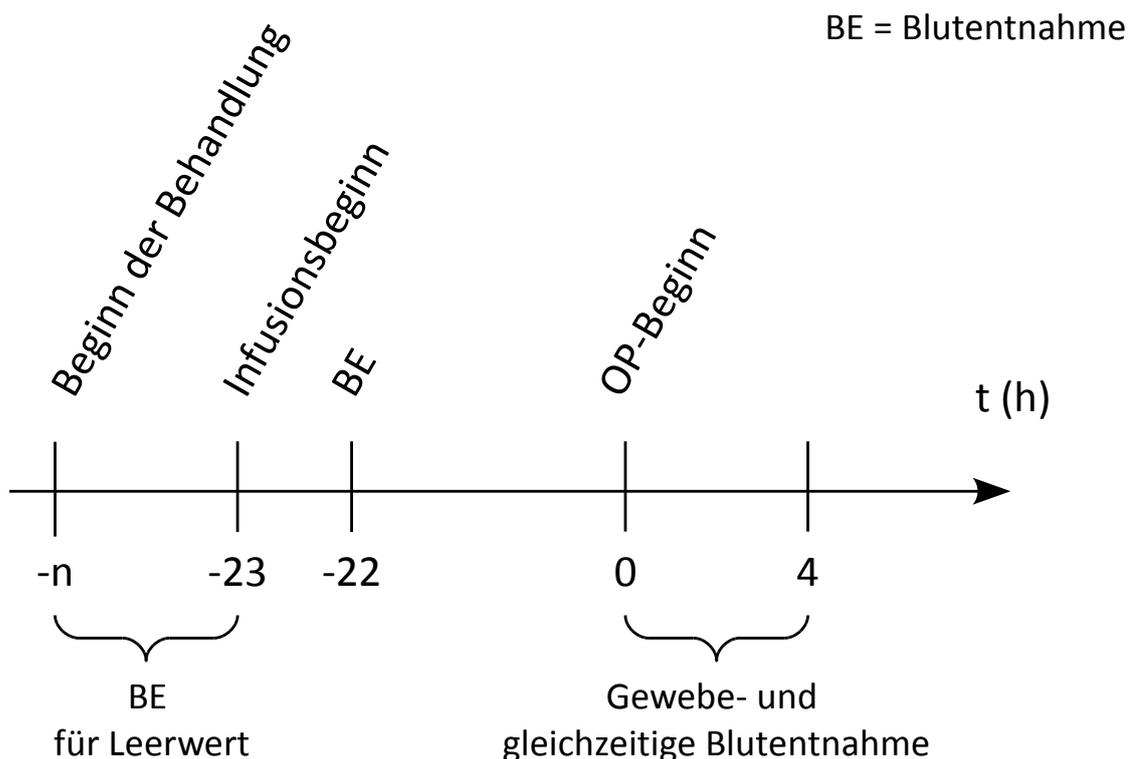


Abbildung 3-4: Studienablauf Gruppe 4

3.4.6 Studienablauf Kontrollgruppe

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten die normale klinikübliche perioperative Antibiotikaprophylaxe in Form einer intravenösen Gabe von 2 g Ceftriaxon und 500 mg Metronidazol während der Narkoseeinleitung durch den zuständigen Anästhesisten.

In der Kontrollgruppe habe ich zwei Blutentnahmen durchgeführt: den Leerwert und zum Zeitpunkt der intraoperativen Gewebeentnahme (Abbildung 3-5).

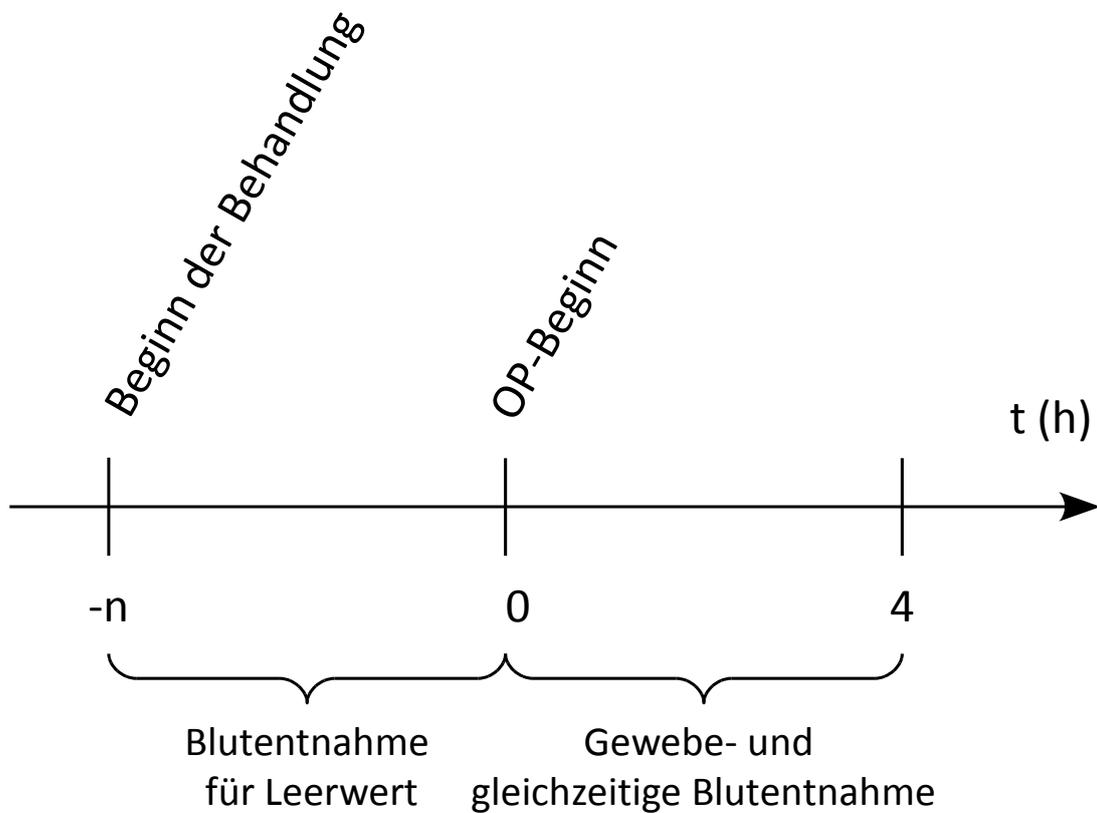


Abbildung 3-5: Studienablauf der Kontrollgruppe

3.5 Datenerhebung

3.5.1 unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse während der Durchführung der Studie wurden sorgfältig anhand der elektronischen Patientenakte oder durch mündliche Mitteilung des betreuenden Chirurgen erfasst, von mir dokumentiert und in der Datenbank gespeichert.

Kam es hierdurch zu einer Abweichung vom Prüfplan, so wurden die Patienten sofort zu jedem Zeitpunkt von der Studie ausgeschlossen.

3.5.2 Laboruntersuchungen

Im Rahmen der routinemäßig durchgeführten präoperativen Labordiagnostik (entsprechend den Standards der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes) wurden vor der Applikation von Moxifloxacin ein kleines Blutbild, Blutgerinnungsparameter (Quick, partielle Thromboplastinzeit) und eine klinische Chemie (Elektrolyte, Leber- und Nierenfunktionsparameter) bestimmt.

Aufgrund des Ausschlusskriteriums „bestehende Schwangerschaft“ (siehe 3.1.1) musste bei Frauen im gebärfähigen Alter vor Aufnahme in die Studie ein negativer Schwangerschaftstest (Testung im Urin) vorliegen. Meine Aufgabe war es, dass bei den betroffenen Patientinnen ein solcher Test durchgeführt wurde.

Alle Werte wurden von mir zusammengetragen und in der Patientendatenbank gespeichert.

3.5.3 Rhythmus- und Elektrolytmonitoring

Aufgrund der bekannten arrhythmogenen Wirkung von Moxifloxacin wurde perioperativ ein Rhythmus- und Elektrolytmonitoring entsprechend den Standards der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt.

Im Rahmen jeder Leberoperation wurden die Elektrolyte routinemäßig kontrolliert, um insbesondere intra- und postoperative Hypokaliämien auszuschließen. Die Überwachung erfolgte engmaschig, bei auftretenden Rhythmusstörungen wurden zusätzliche Elektrolytkontrollen durchgeführt.

Eine permanente Monitorkontrolle bestand von der Narkoseeinleitung bis mindestens zum ersten postoperativen Tag im Rahmen der intensivmedizinischen Überwachung.

3.5.4 Vorerkrankungen

Vorerkrankungen und -behandlungen wurden von mir anhand der elektronischen Patientenakte genau dokumentiert.

3.5.5 Nachsorge

Nach der Operation gab es zwei Nachsorgezeitpunkte.

Die Patienten wurden 7 und 28 Tage nach dem Operationstag zu ihrem Wohlbefinden, der Wundheilung und dem Stand der Rehabilitation befragt.

Die Erhebung erfolgte durch mich mittels einer kurzen Visite am Bett, einem Telefonanruf oder über die Einträge in der Ambulanzakte beziehungsweise in der elektronischen Patientenakte. Die Ergebnisse dokumentierte ich in der Patientendatenbank.

3.6 Probenverarbeitung und -lagerung

3.6.1 Blutprobe

Alle Blutentnahmen und die Verarbeitung der Proben wurden von mir durchgeführt. Die Blutentnahme erfolgte aus einem liegenden arteriellen Zugang, einem liegenden zentralvenösen Zugang oder durch die Punktion einer peripheren Vene. Dazu wurde eine mit den Patientendaten versehene „S-Monovette® Serum-Gel“ (SARSTEDT AG & Co., 51582 Nümbrecht) benötigt. Diese wurde nach der Gewinnung sofort oder nach maximaler Lagerung von 12 Stunden im Blutkühlschrank zehn Minuten bei 4.000 Umdrehungen unter Kühlung bei 4°C zentrifugiert. Das gewonnene Serum wurde in mehrere Eppendorfgefäße abpipettiert. Die Eppendorfgefäße wurden vorher mittels eines alkoholfesten Filzschreibers mit Patientenummer und Nummer der Probe beschriftet. Die Lagerung bis zur Analyse erfolgte bei -80°C in klinikeigenen Kühltruhen.

3.6.2 Gewebeprobe

Die Gewebeproben wurden von mir direkt nach der Gewinnung des Operationspräparates aus den makroskopisch anscheinend gesunden Leberanteilen entnommen und von anhaftendem Blut durch Abtupfen befreit. Es wurden circa 1 cm³ große Stücke zurechtgeschnitten. Das Gewebe wurde in flüssigem Stickstoff schockgefrostet und in einem mit der Patientenummer beschrifteten Kryoröhrchen verpackt. Die Lagerung bis zur Analyse erfolgte ebenfalls bei -80°C in klinikeigenen Kühltruhen.

3.6.3 Transport in das AnalySELabor

Der Transport in das AnalySELabor des Lehrstuhls für Pharmakologie der Universität Regensburg an Prof. Dr. rer. nat. F. Kees erfolgte durch ein Kurierunternehmen. Dazu wurden sowohl die Blut- als auch die Gewebeproben in ein Spezialgefäß mit Trockeneis verpackt.

3.7 Ausschlüsse oder Abbruch der Studie

Einzelne Patienten sind aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes vorzeitig aus der Studie ausgeschieden. Dazu musste mindestens eine der folgende Bedingungen erfüllt sein: unerwünschtes Ereignis, Nichteinhaltung des Prüfplans, Widerruf der Einverständniserklärung oder die Ansicht des Prüfers, dass der Verbleib in der Prüfung dem Wohl des Studienteilnehmers abträglich wäre.

In jedem einzelnen Fall wurde der Grund für den Ausschluss im Prüfbogen des Studienteilnehmers dokumentiert.

3.8 Probenauswertung/Analytische Bestimmungen

3.8.1 HPLC-Analysen

Die Proben wurden im Analyzelabor bei -20°C bis zur Analyse gelagert und binnen zwei Monaten analysiert. Die Plasmaproben wurden zur Analyse im Wasserbad von Raumtemperatur aufgetaut, nochmals gemischt und zentrifugiert.

Chemikalien und Reagenzien

Die Chemikalien und Lösemittel wurden von der Firma Merck, Darmstadt bezogen und waren von p.A.- oder HPLC-Qualität. Moxifloxacin wurde von der Firma Bayer AG, Leverkusen, Gatifloxacin von der Firma Grünenthal, Stolberg, zur Verfügung gestellt. Die Stammlösungen Moxifloxacin und Gatifloxacin (100 mg/l) wurden in 0,01 M HCl hergestellt und in aliquoten Teilen bei -20°C gelagert. Aufgetaute Aliquots wurden nur einmal verwendet, Reste verworfen. Die Verdünnung erfolgte in 0,01 M HCl/Methanol 70/30 (v/v). Bei der Verdünnung der Lösungen in Wasser kam es bei höheren Verdünnungen zu scheinbaren Verlusten durch Adsorption der Chinolone an der Gefäßwand.

Probenvorbereitung

Plasma:

Zu 100 µl Plasma in einem 1,5 ml-Eppendorf-Reaktionsgefäß wurden nacheinander pipettiert: 100 µl interner Standard (1,0 µg/ml Gatifloxacin, gelöst in 0,2 Prozent Na₂-EDTA-Lösung von pH 6,5) und 400 µl Methanol. Die Lösung wurde gemischt (fünf Sekunden REAX-1 Mixer, Heidolph, Kelheim) und 15 Minuten bei 4°C im Kühlschrank inkubiert. Danach wurde zwei Minuten bei 10000 UpM (11200 g, Hettich Mikro 22 mit Trommelrotor, Tuttlingen) zentrifugiert und 250 µl Überstand in ein HPLC-Vial pipettiert. 250 µl 0,01 M HCl wurden zupipettiert und 5 – 10 µl in das HPLC-Gerät injiziert.

Zur Kalibrierung wurden dotierte Proben mit 1 mg/l (in Dreifachbestimmung), zur Qualitätskontrolle Proben mit 2,5 mg/l und 0,25 mg/l Moxifloxacin (jeweils in Doppelbestimmung) mitgeführt.

Lebergewebe:

Etwa 200 mg Lebergewebe wurden in 100x16 mm-Polypropylenröhrchen eingewogen, mit der 20fachen Menge (w/v) Homogenisationslösung versetzt und mit dem Ultra-Turrax unter Eiskühlung homogenisiert (Ultra-Turrax TP 18-10, IKA, Staufen im Breisgau). Das Homogenat wurde 20 Minuten auf einem Überkopfschüttler (REAX-2, Heidolph, Kelheim) gemischt und 15 Minuten bei 4000 UpM (circa 2900 g, Multifuge 1-R, Kendro-Heraeus, Osterode, Harz) zentrifugiert. 1 ml Überstand wurde mit einer Einmalspritze entnommen und durch einen Sterilfilter in ein HPLC-Vial filtriert. Ein Aliquot von 10 µl wurde in das HPLC-Gerät injiziert. Die Homogenisationslösung bestand aus 250 ml Wasser, 250 ml Methanol, 5 ml 70% Perchlorsäure, 0,5 ml 85% o-Phosphorsäure, die mit dem internen Standard (100 ng/ml) dotiert wurde. Dazu wurden 250 µl Gatifloxain 100 µg/ml in einem 250 ml Messkolben mit der Homogenisationslösung aufgefüllt.

Zur Kalibrierung wurden dotierte Proben von Leergewebe mit 4 µg/g (in Dreifachbestimmung), zur Qualitätskontrolle Proben mit 12,0 µg/g und 1,6 µg/g Moxifloxacin (jeweils in Doppelbestimmung) mitgeführt.

HPLC-Apparatur

Die chromatographische Apparatur bestand aus einer Prominence Serie mit Pumpe LC 20AT, Autosampler SIL-20AC HT, Säulenofen CTO-10AS VP (40°C), Fluoreszenzdetektor RF10AXL (ex/em 296/504 nm), Steuerbox CBM-20A, und Integrationssoftware LCSolution (Firma Shimadzu, Duisburg). Die Trennung erfolgte an einer Synergi Polar RP (iD 150x4,6 mm) HPLC-Säule (Firma Phenomenex, Aschaffenburg) mit einem Eluenten, gemischt aus 800 ml Wasser, 1600 mg Tetrabutylammonium-Hydrogensulfat, 800 µl 85% o-Phosphorsäure; pH = 3,0 mit 10 N NaOH und 200 ml Acetonitril. Bei einem Fluss von 1,0 ml/min eluierte Gatifloxacin (i.S.) nach 3,9 – 4,1 Minuten und Moxifloxacin nach 4,8 – 5,0 Minuten.

Validierungsdaten

Die Präzision (Intra- und Inter-Assay) sowie die Richtigkeit (Bias) der Bestimmung von Moxifloxacin, ermittelt anhand der bei den Analysen mitgeführten Kontrollproben, waren in Plasma und Gewebe besser als fünf Prozent. Ein Teil der Gewebeproben (n = 10) wurde in Doppelbestimmung analysiert. Dabei war die Intra-Assay Präzision 4,8 Prozent, die Inter-Assay-Präzision 4,7 Prozent.

3.8.2 pharmakokinetische Analysen

Die individuellen Konzentrations-Zeit-Verläufe von Moxifloxacin in Plasma wurden unter Verwendung des Programms WinNonlin 6.1 (Pharsight, St. Louis, MO, USA) nach 1/y-Wichtung durch ein Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben. Für die Berechnung des Quotienten der Gewebe- und der gleichzeitigen Plasmakonzentrationen wurde die Dichte des Lebergewebes mit 1 g/ml angenommen.

3.9 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit PASW 18 für MAC (IBM Corporation, Somer, NY, USA). Die pharmakokinetischen Parameter wurden nicht-parametrisch beschrieben (Median, 25. und 75. Perzentile). Der Zusammenhang zwischen Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) und der totalen Körperclearance (CL) mit dem Körpergewicht, der Körpergröße und der fettfreien Körpermasse (lean body weight = LBW2005) wurde mittels linearer Regression beschrieben (Han et al. 2007). Diese Tests dienten ausschließlich der Hypothesengenerierung; die Bonferroni-Korrektur für multiple Tests ($n = 6$) wurde angewandt. Der Einfluss der Zirrhose auf pharmakokinetische Parameter wurde in einer Subgruppenanalyse mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests durchgeführt. Im zweiseitigen Test wurde ein Fehler 1. Art (p) von kleiner 0,05 als signifikant gewertet.

Die Auswertung aller anderen Patientendaten erfolgte als rein deskriptive Statistik mit dem Programm Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) durch mich. Die Parameter wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung und Range beschrieben.

3.10 Dokumentation

Die Dokumentation aller Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Access 2003 für Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) durch mich.

Als Quelle der perioperativen Daten stand das Patientenverwaltungssystem mit der elektronischen Patientenakte der Universitätskliniken des Saarlandes zur Verfügung.

3.10.1 Zeitdokumentation

Alle Entnahmezeitpunkte sowie der Infusionsbeginn der Prüfsubstanz wurden genau dokumentiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

44 Patienten wurden von Juli 2008 bis Juli 2010 in die Studie eingeschlossen.

Sieben Patienten mussten während der Studie ausgeschlossen werden. Hiervon wurde bei drei Patienten der Prüfplan nicht eingehalten, bei zwei Patienten kam es zu technischen Problemen während der Operation und bei zwei Patienten erfolgte der Ausschluss aufgrund von patientenspezifischen Gründen.

34 Patienten (21 männliche und 13 weibliche) erhielten demnach die Studienmedikation Moxifloxacin und beendeten erfolgreich die Studie. In Tabelle 4-1 sind die demographischen Daten aller 34 Patienten aufgeführt. Der Median des Patientenalters zum Zeitpunkt der Operation lag bei 59 Jahren bei einem Median des BMI von 27,5 kg/m².

| Parameter | |
|------------------------------|--------------------|
| n | 34 |
| Geschlecht männlich/weiblich | 21 / 13 |
| Alter (Jahre) | 59 (22 – 79) |
| Körpergewicht (kg) | 77 (56 – 125) |
| Körpergröße (cm) | 170 (155 – 187) |
| BMI (kg/m ²) | 27,5 (19,8 – 42,3) |

Tabelle 4-1: Demographische Daten aller 34 Patienten (Median [Range])

Es wurden 15 nicht-anatomische Resektionen und 19 anatomische Resektionen, davon 14 kleiner drei Segmente und 5 größer drei Segmente, durchgeführt. Die pathologischen Aufarbeitungen der Resektate beinhalteten Lebermetastasen aufgrund verschiedener Primärtumore (n = 17), CCCs (n = 5), HCCs (n = 8) und benigne Lebertumoren (n = 4) (Tabelle 4-2).

| Parameter | |
|---------------------------------|----|
| n | 34 |
| Resektionsart | |
| nicht-anatomisch | 15 |
| anatomisch < 3 Segmente | 14 |
| anatomisch > 3 Segmente | 5 |
| Tumorentität | |
| Metastase kolorektales Karzinom | 13 |
| Metastase Nierenzellkarzinom | 1 |
| Metastase Karzinoid | 1 |
| Metastase Ovarialkarzinom | 1 |
| Metastase Hämangioperizytom | 1 |
| cholangiozelluläres Karzinom | 5 |
| hepatozelluläres Karzinom | 8 |
| benigner Lebertumor | 4 |

Tabelle 4-2: Resektionsart und Tumorentität aller Patienten

Die komplette Pharmakokinetik von Moxifloxacin wurde bei den 19 Patienten (12 männliche und 7 weibliche) der Gruppe 1 (Tabelle 4-3) durchgeführt. Das Lebensalter zum Zeitpunkt der Studiendurchführung betrug $56,7 \pm 14,4$ Jahre. Der BMI lag bei allen Patienten mit $30,4 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$ eindeutig im Bereich der Adipositas Grad 1. Die Patienten der kompletten Gruppe 1 waren $2,1 \pm 2,8$ Tage postoperativ auf der Intensivstation überwacht und der postoperative stationäre Aufenthalt betrug $9,8 \pm 4,6$ Tage.

| Parameter | |
|--|--------------------------|
| n | 19 |
| Geschlecht männlich/weiblich | 12 / 7 |
| Alter (Jahre) | 56,7 ± 14,4 (22 – 79) |
| Körpergröße (cm) | 170 ± 9 (155 – 187) |
| Körpergewicht (kg) | 88,1 ± 20,9 (64 – 125) |
| BMI (kg/m ²) | 30,4 ± 5,7 (22,9 – 42,3) |
| ASA-Score | 2,4 ± 0,5 (2 – 3) |
| Intensivstation postoperativ (Tage) | 2,1 ± 2,8 (1 – 12) |
| stationärer Aufenthalt postoperativ (Tage) | 9,8 ± 4,6 (6 – 23) |
| Serumkreatinin präoperativ (mg/dl) | 1,0 ± 0,2 (0,6 – 1,2) |
| Serumbilirubin präoperativ (mg/dl) | 0,6 ± 0,2 (0,2 – 1,0) |

Tabelle 4-3: Demographische und medizinische Daten aller Patienten mit kompletter Serumkinetik (Mittelwert ± Standardabweichung [Range])

Der Mittelwert der ASA-Klassifikation bewegte sich sowohl in der Kompletgruppe als auch einzeln in den Untergruppen 1A bis 1C zwischen 2,3 und 2,5 (Tabelle 4-4). Sieben Patienten (Gruppe 1A) zeigten eine Fettleberdegeneration bei einem BMI größer 29 kg/m². Die sechs Patienten der Gruppe 1B hatten eine bekannte Leberzirrhose mit einem Child-Pugh-Score-A. In der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose war der Mittelwert des BMI mit 31,1 ± 6,6 kg/m² eindeutig im Bereich der Adipositas Grad 1. Der durchschnittliche BMI aller Patienten ohne Leberzirrhose (n = 13, Gruppe 1A und 1C) betrug 30,0 ± 5,6 kg/m². Die Patienten der Gruppe 1A mit einem BMI größer 29 kg/m² waren im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen durchschnittlich am kürzesten postoperativ auf der Intensivstation (1,1 ± 0,4 Tage) und hatten den kürzesten stationären Aufenthalt (8,0 ± 2,1 Tage). Die Gruppe 1C mit normalen BMI und keiner vorliegenden Leberzirrhose hatte die niedrigsten präoperativen Serumparameter für Kreatinin (0,8 ± 0,2 mg/dl) und Bilirubin (0,5 ± 0,2 mg/dl). Der Vergleich zwischen den Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied.

| Parameter | Gruppe 1A BMI > 29 kg/m ² | Gruppe 1B Zirrhose | Gruppe 1C normales Parenchym |
|---|---|-----------------------------|------------------------------------|
| n | 7 | 6 | 6 |
| Geschlecht männlich/weiblich | 5 / 2 | 5 / 1 | 2 / 4 |
| Alter (Jahre) | 57,9 ± 12,0 (44 – 79) | 64,3 ± 11,6 (49 – 76) | 47,7 ± 16,3 (22 – 61) |
| Körpergröße (cm) | 169 ± 11 (155 – 187) | 173 ± 9 (159 – 184) | 168 ± 6 (160 – 175) |
| Körpergewicht (kg) | 97,6 ± 18,4 (71 – 125) | 93,7 ± 24,8 (64 – 125) | 71,5 ± 7,2 (65 – 84) |
| BMI (kg/m ²) | 34,0 ± 4,2 (29,6 – 42,3) | 31,1 ± 6,6 (23,7 – 39,5) | 25,4 ± 2,5 (22,9 – 28,6) |
| ASA-Score | 2,3 ± 0,5 (2 – 3) | 2,5 ± 0,5 (2 – 3) | 2,3 ± 0,5 (2 – 3) |
| Intensivstation postoperativ (Tage) | 1,1 ± 0,4 (1 – 2) | 2,3 ± 2,4 (1 – 7) | 3,0 ± 4,4 (1 – 12) |
| stationärer Aufenthalt postoperativ (Tage) | 8,0 ± 2,1 (6 – 12) | 10,8 ± 5,2 (6 – 20) | 10,8 ± 6,0 (7 – 23) |
| Serumkreatinin präoperativ (mg/dl) | 1,1 ± 0,1 (1,0 – 1,2) | 1,0 ± 0,2 (0,7 – 1,2) | 0,8 ± 0,2 (0,6 – 1,2) |
| Serumbilirubin präoperativ (mg/dl) | 0,7 ± 0,2 (0,5 – 1,0) | 0,5 ± 0,2 (0,2 – 0,7) | 0,5 ± 0,2 (0,3 – 0,8) |

Tabelle 4-4: Demographische und medizinische Daten der Untergruppen 1A – 1C mit kompletter Serumkinetik (Mittelwert ± Standardabweichung [Range])

4.2 operativer Verlauf und Ereignisse

Die intravenöse Infusion von Moxifloxacin tolerierten alle 34 Patienten gut. Die intraoperative Gewebeentnahme erfolgte zwischen 0,5 und 26 Stunden nach Beendigung der Infusion mit Moxifloxacin (Tabelle 4-5). Vor, während oder nach der Infusion traten keine mit dem Medikament in Zusammenhang bringbaren Ereignisse auf. Es gab ein intraoperatives unerwünschtes Ereignis in Form einer intraoperativen Blutung. Bei elf Patienten führte man intraoperativ eine vaskuläre Okklusion durch, bei der temporär der hepato-läre Kreislauf unterbunden wurde. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 148 Minuten mit einer Standardabweichung von 60 Minuten. Der Blutverlust betrug 522 ± 601 ml.

| Parameter | |
|---|---------------------------------|
| n | 34 |
| Dauer Operation (min) | 148 ± 60 (36 – 307) |
| Blutverlust (ml) | 522 ± 601 (20 – 2500) |
| Dauer zwischen Ende Infusion und intraoperativer Gewebeentnahme (h) | $06:03 \pm 7:50$ (0:34 – 25:30) |

Tabelle 4-5: Operationsdaten aller Patienten (Mittelwert \pm Standardabweichung [Range])

4.3 Nachsorge

Bei dem ersten Nachsorgezeitpunkt der Patienten am siebten postoperativen Tag waren bereits 32,3 Prozent (n = 11) der Patienten aus der stationären Behandlung entlassen, 8,8 Prozent (n = 3) waren noch auf der Intensivstation beziehungsweise 58,8 Prozent (n = 20) auf der Normalstation in Behandlung. Bei 5,9 Prozent (n = 2) zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine verzögerte Wundheilung. Drei Patienten wurden antibiotisch behandelt aufgrund eines Harnwegsinfektes, einer Kolitis und einer Cholangitis. Ein Patient (3,0 Prozent) musste sich bis zu diesem Zeitpunkt einer Reoperation aufgrund einer Nachblutung aus der Arteria hepatica unterziehen.

Am zweiten Nachsorgezeitpunkt am 28. postoperativen Tag hatte ein Patient (3,0 Prozent) eine Wundheilungsstörung mit dem Nachweis eines Streptococcus agalactinae im Wundabstrich. Der Patient, der am ersten Nachsorgezeitpunkt mit einer Cholangitis antibiotisch behandelt wurde, musste mit einem Leberabszess und einen Pleuraempyem zur operativen Sanierung erneut stationär aufgenommen werden.

Zusammenfassend kam es nach der Definition von Wundinfektionen der CDC bei zwei Patienten (5,9 Prozent) zu einer solchen. Ein Patient davon hatte eine oberflächliche Wundinfektion. Der andere Patient mit der Cholangitis und dann in Folge Leberabszess mit Pleuraempyem litt an einer Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet.

4.4 pharmakokinetische Analysen

Der Verlauf der Serumkonzentration von Moxifloxacin in Abhängigkeit von der Zeit nach der Infusion, der aus den 19 Patienten mit komplett entnommener Pharmakokinetik bestimmt wurde, ist in Abbildung 4-1 dargestellt. Die Serumkonzentration von Moxifloxacin wurde in mg/dl halb logarithmisch und die Zeit in Stunden linear aufgetragen. Die durchgezogene Linie stellt den Verlauf des Mittelwertes dar. Die zwei unterbrochenen Linien bilden den Verlauf der Standardabweichung ab. Zusätzlich sind alle individuellen Patientenergebnisse als schwarze Kreise eingezeichnet. Der Kurvenverlauf zeigt die typischen Charakteristika eines Zwei-Kompartiment-Modelles mit einer biexponentiellen Gleichung als mathematische Grundlage. Den ersten Abschnitt der Kurve stellt den initialen Verteilungsprozess zwischen den Kompartimenten dar. Die zweite Phase mit einem linearen Kurvenverlauf in der halblogarithmischen Darstellung spiegelt die Elimination von Moxifloxacin aus dem Körper wieder.

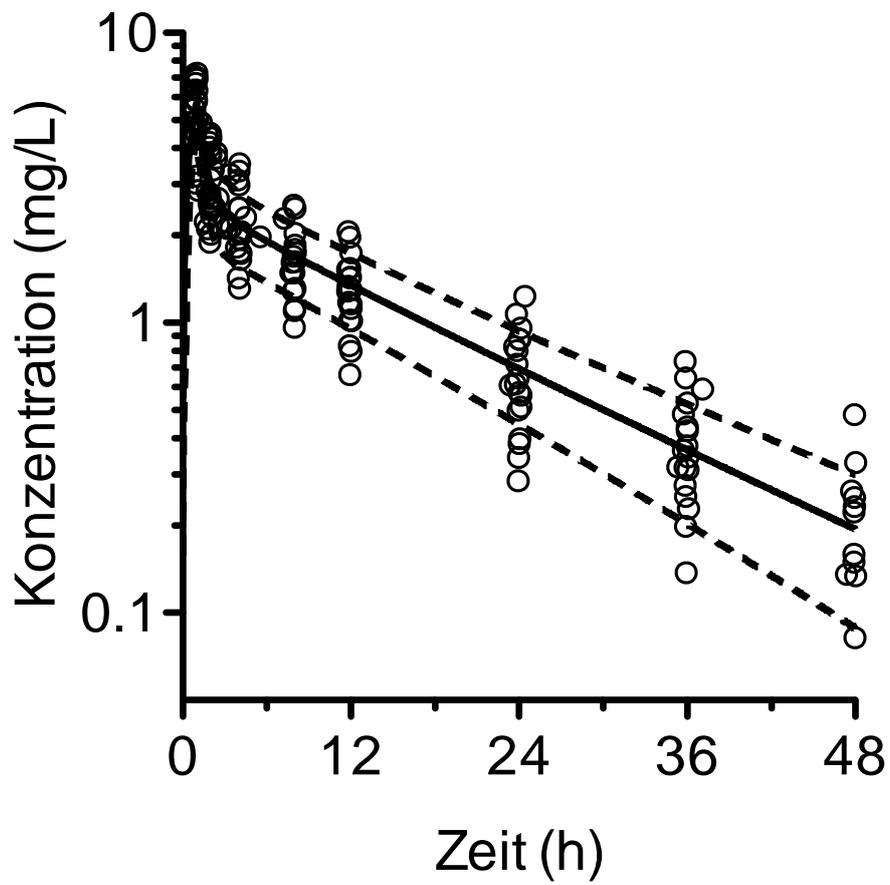


Abbildung 4-1: Serumkonzentration (Mittelwert \pm Standardabweichung, individuelle Daten) von Moxifloxacin nach einmaliger intravenöser Gabe von 400 mg bei 19 Patienten

Abbildung 4-2 zeigt die berechnete und die gemessene Plasmakonzentration von Moxifloxacin, welche logarithmisch gegeneinander als schwarze Kreise in mg/l aufgetragen sind. Die daraus resultierende Regressionsgerade hat die Steigung 0,997. Das Bestimmtheitsmaß ist nahezu 1 ($r^2 = 0,999$). Der Schnitt mit der Y-Achse liegt bei 0,00192 ng/ml. Der Verlauf der Kurve stellt somit nahezu die Winkelhalbierende dar und zeigt eine hohe Korrelation zwischen berechneter und gemessener Plasmakonzentration von Moxifloxacin.

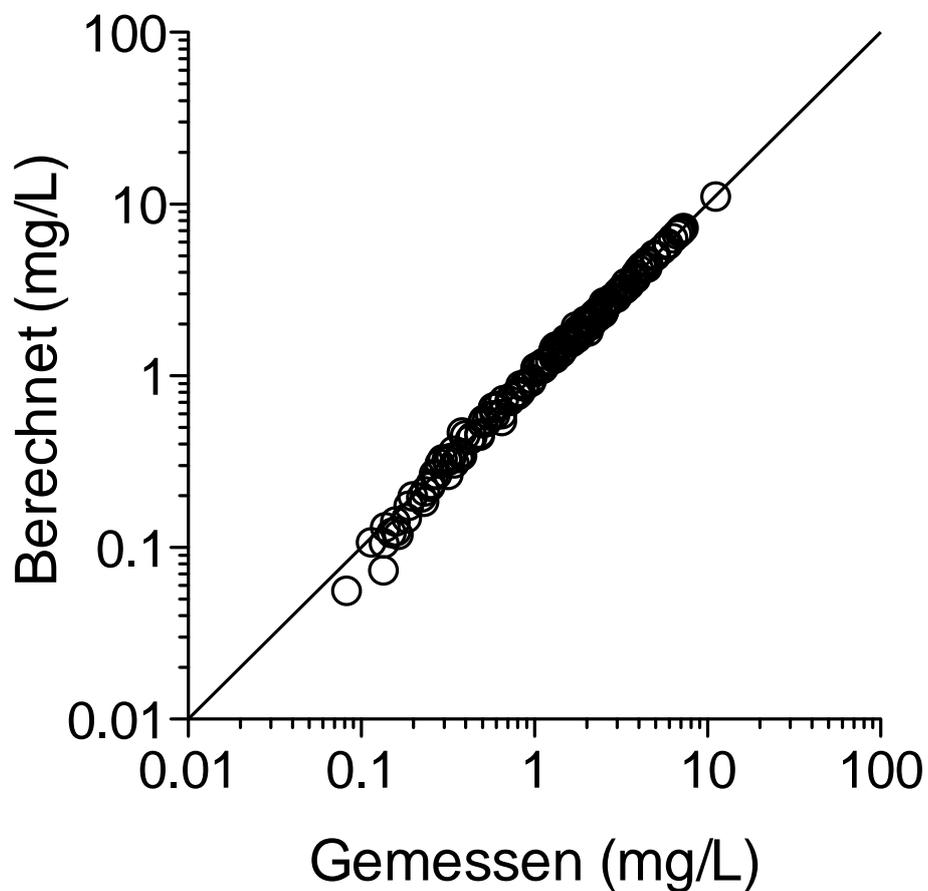


Abbildung 4-2: Übereinstimmung zwischen gemessenen und vorhergesagten Plasmakonzentration von Moxifloxacin unter Nutzung des Zwei-Kompartiment-Modelles

Die pharmakokinetischen Daten sind in Tabelle 4-6 aufgelistet. Der Median der C_{\max} am Ende der 1-Stunden Infusion für alle 19 Patienten war 6,0 mg/l. Es folgte eine rasche Verteilung mit einer Halbwertszeit von 0,47 Stunden und eine langsame Elimination mit einer Halbwertszeit von 13,2 Stunden für alle 19 Patienten. Der Median der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war 51,1 mg*h/l.

Bei allen folgenden Vergleichen liegt ein Signifikanzniveau von fünf Prozent zu Grunde. In der Gruppe 1B der Patienten mit bekannter Leberzirrhose war der Median der C_{\max} am Ende der 1-Stunden Infusion mit 5,5 mg/l statistisch nicht signifikant verändert zu der Gruppe ohne Leberzirrhose mit einem Median der C_{\max} am Ende der 1-Stunden Infusion mit 6,0 mg/l ($p = 0,37$). Der Median der AUC war 39,1 mg*h/l in der Gruppe 1B mit Leberzirrhose nicht signifikant verändert zu der Gruppe ohne Leberzirrhose mit einer AUC von 55,6 mg*h/l. Ebenso ergab sich keine statistische Signifikanz im Vergleich beider Gruppen bei der Halbwertszeit der Verteilung ($p = 0,77$) und bei der Halbwertszeit der Elimination ($p = 0,24$).

| | Median | 25. Per- zentile | 75. Per- zentile | Median ohne Zirrhose (n = 13) | Median Zirrhose (n = 6) | p |
|--|--------|------------------------|------------------------|--|-------------------------------|------|
| C_{\max} (mg/l) | 6,0 | 4,8 | 7,1 | 6,0 | 5,5 | 0,37 |
| AUC (mg*h/l) | 51,1 | 40,3 | 57,7 | 55,6 | 39,1 | 0,07 |
| V_1 (l) | 40,6 | 29,8 | 54,3 | 39,2 | 41,5 | 0,58 |
| V_2 (l) | 76,9 | 63,5 | 113,9 | 76,9 | 90,9 | 0,58 |
| V_{ss} (l) | 138,7 | 102,7 | 168,5 | 133,0 | 170,6 | 0,24 |
| CL (l/h) | 7,8 | 6,9 | 9,9 | 7,2 | 10,4 | 0,07 |
| $CL_{\text{intercompartmental}}$ (l/h) | 43,1 | 27,9 | 50,8 | 43,1 | 38,9 | 0,97 |
| Halbwertszeit Verteilung (h) | 0,47 | 0,31 | 0,57 | 0,45 | 0,48 | 0,77 |
| Halbwertszeit Elimination (h) | 13,2 | 11,0 | 14,1 | 13,6 | 11,9 | 0,24 |

C_{\max} = maximale Serumkonzentration am Ende der Infusion mit Moxifloxacin, AUC = Fläche unter Konzentrationszeitkurve zur Unendlichkeit extrapoliert, V_1 und V_2 = Verteilungsvolumen im ersten und zweiten Kompartiment, V_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady-State, CL = totale Körperclearance, $CL_{\text{intercompartmental}}$ = Clearance im Kompartiment, p = zweiseitiger Fehler 1. Art des Mann-Whitney-Tests ohne Korrektur der multiplen Vergleiche

Tabelle 4-6: Pharmakokinetische Parameter von Moxifloxacin der 19 Patienten mit intravenöser Gabe von 400 mg über 1 Stunde

Der Median des V_{ss} aller 19 Patienten betrug 138,7 l und der CL betrug 7,8 l/h. Die beiden Parameter V_{ss} und CL wiesen eine signifikante Korrelation mit dem Gesamtkörpergewicht und der LBW2005 auf (Tabelle 4-7). Hier wurde die Regressionsgleichung $V_{ss} = a * LBW2005 + b$ angewandt.

| | Gesamtkörpergewicht | Größe | LBW2005 |
|----------|---------------------|---------|---------|
| V_{ss} | 0,88 ** | 0,74 ** | 0,91 ** |
| CL | 0,60 * | 0,71 ** | 0,71 ** |

Die Bonferroni-Korrektur für multiple Tests (n = 6) wurde angewandt. (V_{ss} = Verteilungsvolumen im Steady State, CL = totale Körperclearance, LBW2005 = fettfreie Körpermasse, * p < 0.05, ** p < 0.01)

Tabelle 4-7: Pearson-Korrelationskoeffizient der Beziehungen zwischen den pharmakokinetischen Parametern und den Körpermaßen

4.5 Konzentration von Moxifloxacin im Lebergewebe

In Tabelle 4-8 sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung (Range) für die gemessenen Konzentrationen von Moxifloxacin im Lebergewebe in den einzelnen Gruppen dargestellt. Die geringste Gewebekonzentration, welche im Zeitraum des kompletten Studienablaufes bestimmt wurde, war 2,83 mg/kg. Die höchste gemessene Gewebekonzentration betrug 18,73 mg/kg. Der Mittelwert der Gewebekonzentration von Moxifloxacin bewegte sich zwischen 8,22 mg/kg in der Gruppe 1 mit einer durchschnittlichen Dauer von 1,5 Stunden zwischen Infusionsende und intraoperativer Gewebeentnahme und 6,24 mg/kg Lebergewebe in der Gruppe 4 mit einer durchschnittlichen Dauer von fast 24 Stunden zwischen Infusionsende und intraoperativer Gewebeentnahme. Die große Spannweite der Dauer zwischen Infusionsende und Gewebeentnahme in Gruppe 1 lässt sich damit erklären, dass bei drei Patienten neben der Leberresektion gleichzeitig noch andere operative Eingriffe wie ausgedehnte Adhäsiolysen, Lymphadenektomien oder die Versorgung einer Narbenhernie durchgeführt wurden und somit die Leberresektion nicht unmittelbar als erste Maßnahme durchgeführt wurde.

| Gruppe | n | Dauer zwischen Infusionsende und Gewebeentnahme (Stunden) | Konzentration von Moxifloxacin im Lebergewebe (mg/kg) |
|--------|----|---|---|
| 1 | 19 | 1:30 \pm 0:53 (0:34 – 4:30) | 8,22 \pm 3,74 (3,97 – 18,73) |
| 2 | 5 | 3:46 \pm 0:34 (3:10 – 4:42) | 8,15 \pm 3,31 (4,57 – 12,14) |
| 3 | 5 | 7:50 \pm 1:01 (6:43 – 9:00) | 8,52 \pm 2,56 (5,10 – 11,09) |
| 4 | 5 | 23:46 \pm 1:24 (21:35 – 25:30) | 6,24 \pm 3,66 (2,83 – 12,37) |

Tabelle 4-8: Konzentration von Moxifloxacin im Lebergewebe (Mittelwert \pm Standardabweichung [Range])

Die absoluten Konzentrationen von Moxifloxacin im Lebergewebe sind in Abbildung 4-3 zusammen mit dem berechnetem Konzentrations-Zeit-Verlauf der Patienten mit dem Median der AUC dargestellt. Auf den ersten Blick war der Trend zu sehen, dass bei den Patienten mit Leberzirrhose eine gesteigerte CL und eine reduzierte AUC auftrat. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant im Vergleich zu den Patienten ohne Leberzirrhose (Tabelle 4-6).

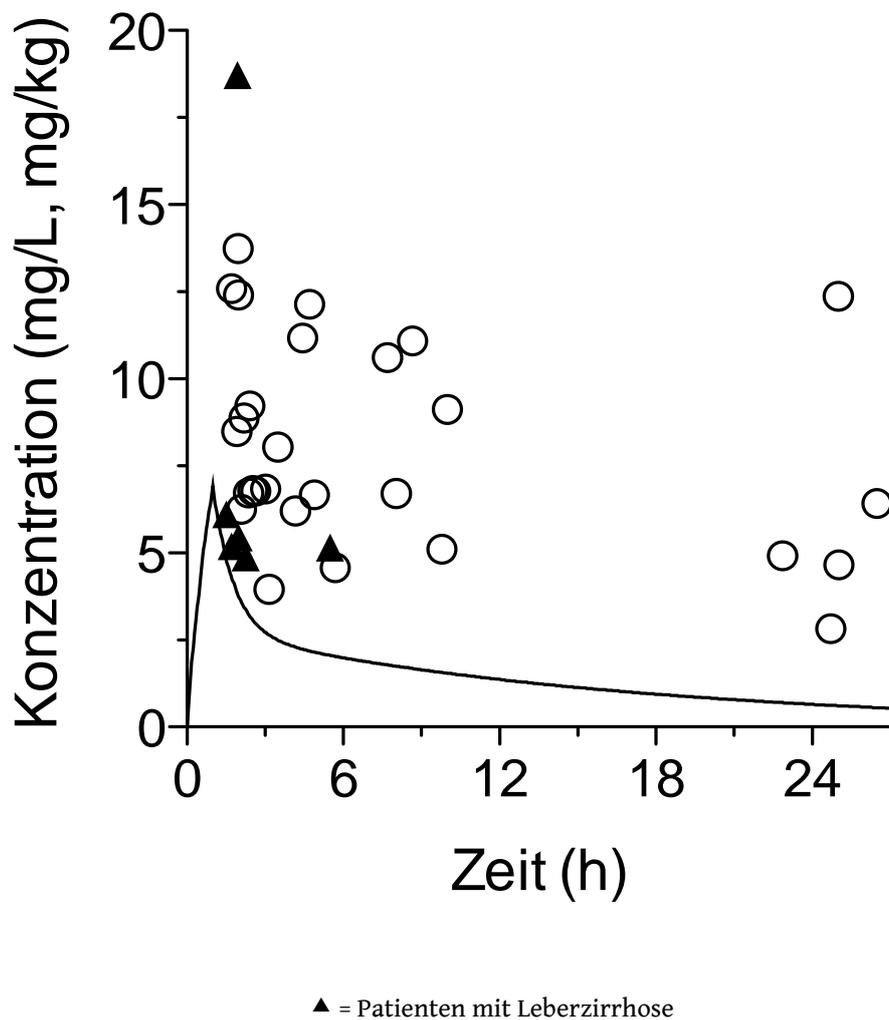


Abbildung 4-3: berechnetes Plasmakonzentrations-Zeit Profil (durchgezogene Linie) der Patienten mit dem Median AUC und den individuellen Konzentrationen im Lebergewebe, welche zu verschiedenen Zeiten nach der intravenösen Gabe von 400 mg Moxifloxacin gesammelt wurden

Die individuelle Korrelation zwischen Lebergewebe- und Serumkonzentration war zu Beginn größer zwei und stieg über den Studienverlauf auf über zehn an. Dies zeigte eine laufende Akkumulation von Moxifloxacin im Lebergewebe über das normale Dosisintervall hinaus (Abbildung 4-4). In Teilabbildung A sind alle Messwerte, in Teilabbildung B nur die bis 6 Stunden nach Infusion dargestellt, um die Konzentrationen bei den Patienten mit Leberzirrhose (Dreiecke) besser sichtbar zu machen.

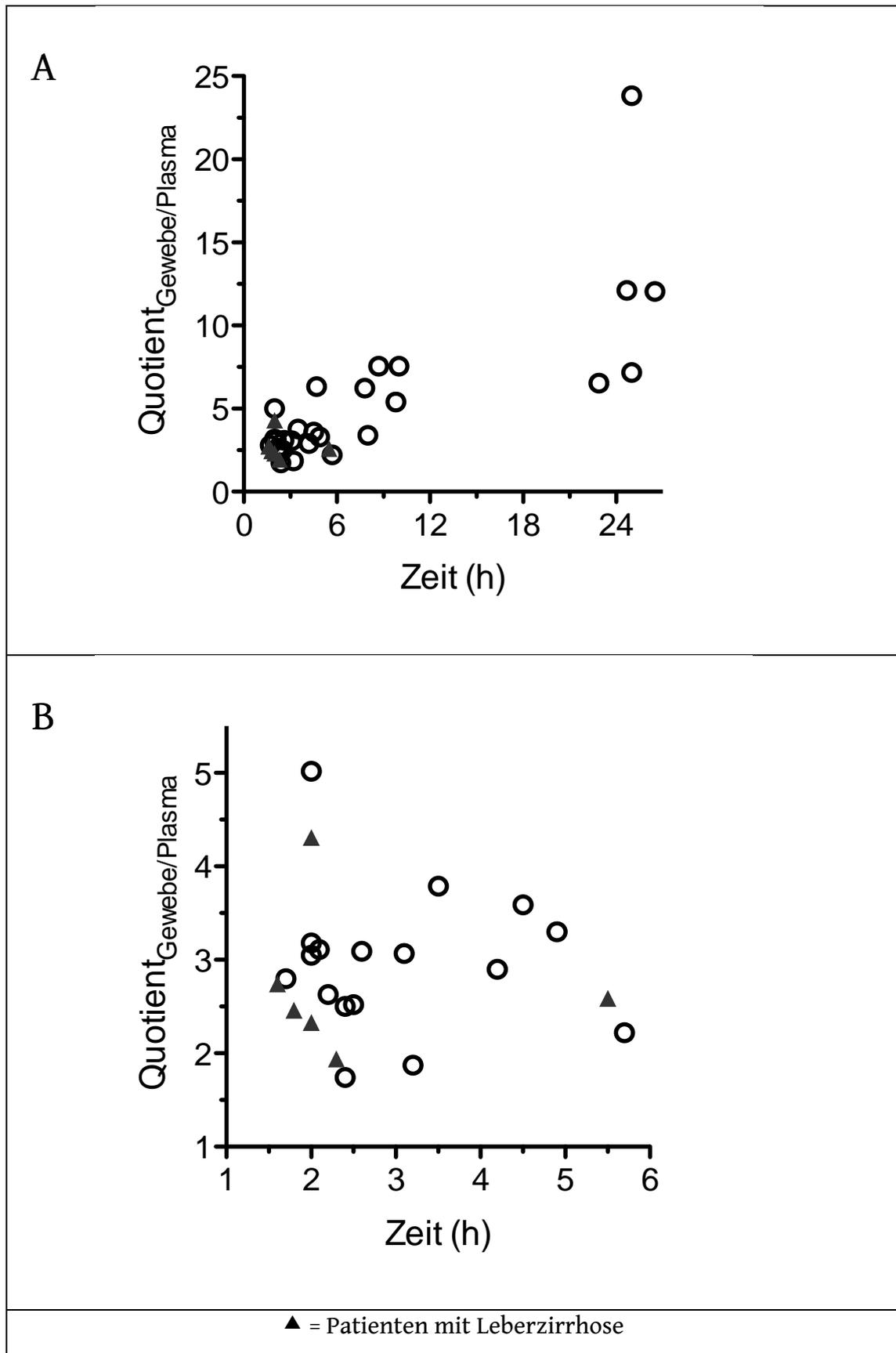


Abbildung 4-4: Gewebe-Plasma-Quotient der Konzentrationen von Moxifloxacin im Lebergewebe

5. Diskussion

Es ist von großem klinischem Interesse, ob ein antimikrobielles Medikament für die Therapie einer spezifischen Infektion geeignet ist. Um dies beurteilen zu können, ist es notwendig die Konzentration und Pharmakokinetik des Medikamentes im betroffenen Gewebe und im Serum zu untersuchen. Das Hauptziel dieser Studie war deshalb die Bestimmung der Serum- und der Gewebekonzentration von Moxifloxacin im Lebergewebe, um die Frage nach adäquaten Gewebekonzentrationen in der Leber zur Behandlung von bakteriellen Leberinfektionen wie eitrigen Leberabszessen beantworten zu können.

5.1 Pharmakokinetik von Moxifloxacin

Der Median der Halbwertszeit der Elimination für Moxifloxacin im Serum war 13,2 Stunden in der vorliegenden Studie. Dieses Ergebnis stimmt mit historischen Erhebungen der gesunden Probanden, bei denen das geometrische Mittel der Halbwertszeit der Elimination von Moxifloxacin zwischen 13 und 15,4 Stunden bewegte, überein (Stass et al. 1999, Siefert et al. 1999). Wohingegen in der vorliegenden Studie im Vergleich zu diesen zwei zitierten Studien der Mittelwert C_{max} und AUC um 25 Prozent höher und V_{ss} bezogen auf das Körpergewicht ebenso wie die CL um 25 Prozent niedriger war. Bei Stass et al. 1999 und bei Siefert et al. 1999 wurde die Pharmakokinetik von Moxifloxacin bei gesunden Patienten ohne eine folgende Intervention bestimmt. Lässt man die möglichen Einflussfaktoren der Operation auf die pharmakokinetischen Daten außer Acht, so sind die erhobenen Daten in der hier vorliegenden Studie mit einer niedrigeren Glukuronidierungsrate von Moxifloxacin, das zum Teil über diesen Weg metabolisiert und über die Galle ausgeschieden wird (Stass et al. 2002), in Einklang zu bringen. Die Daten in der vorliegenden Studie hingegen wurden anhand von Patienten erhoben, die eine bestehende Lebererkrankung hatten, die zur Indikation einer Leberresektion führte. Um den eventuell vorliegenden Zusammenhang zwischen vorbestehender Lebererkrankung und daraus resultierender niedrigerer Glukuronidierungsrate von Moxifloxacin zu unterstreichen, müsste das inaktive Moxifloxacin-Glucuronid bestimmt werden.

Patienten, die an einer schweren Leberinsuffizienz litten, zeigten in bisher durchgeführten Untersuchungen nur geringe Unterschiede zu den gesunden Kontrollpersonen (Barth et al. 2008). Diese Studiendaten wiesen aber eine weite Spannweite der Werte auf und die Gruppen mit Mehrdosengabe zeigten ähnliche Ergebnisse zu dieser Studie. Das Lebergewebe der vorliegenden Studie wurde von Patienten, die sich einer Leberresektion aufgrund von benignen oder malignen Erkrankungen der Leber unterzogen, gesammelt. Deshalb muss berücksichtigt werden, dass die zugrundeliegende Erkrankung potentiell Einfluss auf die beschriebenen pharmakokinetischen Parameter haben könnte.

Die Resultate legen nahe, dass die LBW2005 ein geeigneter Vorhersagewert für die Pharmakokinetik von Moxifloxacin ist, da in der vorliegenden Studie eine signifikante Korrelation zwischen V_{ss} und CL mit dem Gesamtkörpergewicht und der LBW2005 nachgewiesen werden konnte. Kees et al. 2011 beschreiben eine signifikante Korrelation von V_{ss} und CL mit dem LBW2005 sogar als höher wie die Korrelation mit dem Gesamtkörpergewicht. Auch Han et al. 2007 diskutieren, dass der LBW2005 ein suffizientes Maß ist, um den Einfluss des Körpergewichtes auf die Clearance eines Medikamentes zu beschreiben und somit die ideale Dosisanpassung bei adipösen Patienten geschehen kann.

Neben dem Körpergewicht und den Vorerkrankungen der Leber könnten auch verschiedene Einflussgrößen der durchgeführten Operation die Pharmakokinetik von Moxifloxacin beeinflussen. Eine effektive Maßnahme hämorrhagische Embolien, Luftembolien und intraoperative Blutungen zu vermeiden ist das temporäre Abklemmen der Leberpforte (Pringle Manöver) oder die totale hepatische vaskuläre Okklusion (Hoti et al. 2011, Bangard 2011, Fortner et al. 2001, Grazi 2007). Bei beiden Verfahren wird eine temporäre Ischämie des Leberparenchyms induziert. Um einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Verfahren von vaskulären Okklusionen mit der Pharmakokinetik von Moxifloxacin genau überprüfen zu können, müsste man die Studie nochmals durchführen und bei der Durchführung für die Art und Länge der vaskulären Okklusion einen Standard entwickeln, so dass dann eine signifikante Aussage über den Zusammenhang der Pharmakokinetik von Moxifloxacin und der intraoperativen Intervention möglich wäre. Zusätzlich müssten mehr Probanden in eine solche Untersuchung

eingeschlossen werden, um eine signifikante Aussage über die Zusammenhänge tätigen zu können.

Die Patienten der Gruppe 4 bekamen neben der Infusion von Moxifloxacin 23 Stunden vor Operationsbeginn aufgrund der langen Latenzzeit bis zum Operationsbeginn während der Narkoseeinleitung zusätzlich die klinikübliche Antibiotikaprophylaxe in Form von einer intravenösen Gabe von 2 g Ceftriaxon und 500 mg Metronidazol. Nach Rücksprache mit Prof. Dr. rer. nat. F. Kees des Analyselabors in Regensburg kommt es dadurch zu keinen Messabweichungen in der Analyse des Moxifloxacin-Wertes. Somit konnte für die Patienten in dieser Gruppe ebenfalls eine große Sicherheit in der perioperativen Antibiotikaprophylaxe hergestellt werden.

5.2 Penetration von Moxifloxacin ins Lebergewebe

Die erhobenen Daten zeigen, dass Moxifloxacin schnell in das Lebergewebe penetriert: nach durchschnittlich 1,5 Stunden beträgt die Konzentration im Lebergewebe durchschnittlich $8,22 \pm 3,74$ mg/kg. Es verbleibt im Lebergewebe in hohen Konzentrationen. In der hier vorliegenden Studie waren knapp 24 Stunden nach Infusionsende durchschnittlich noch $6,24 \pm 3,66$ mg/kg Moxifloxacin nachweisbar. Ähnliche Ergebnisse wurden bisher für andere Fluorchinolone wie Levofloxacin publiziert (Weinreich et al. 2006).

Die meisten lebensbedrohlichen Leberinfektionen wie eitrige Leberabszesse oder Gallenwegsinfektionen werden von Bakterien wie *Escherichia coli* und *Klebsiella species* verursacht (Rahimian et al. 2004, Mezhir et al. 2010, Weber et al. 2008, Chen et al. 2011). Unter Berücksichtigung dieses Zusammenhangs, sollten diese Patienten Antibiotika mit guter Penetration in das Lebergewebe zur Therapie erhalten, um Gewebkonzentrationen über die MIC_{90} zu erreichen. Da man die Dichte der Leber mit 1 g/ml angenommen hat (siehe 3.8.2), kann man die Gewebkonzentrationen mit den MIC_{90} von den wichtigsten Erregern, die die Leber betreffen, unmittelbar vergleichen. Die in der Studie erhobenen Konzentrationen von Moxifloxacin im Lebergewebe nach einmaliger intravenöser Gabe von 400 mg waren höher als die MIC_{90} s der oben genannten Bakterien (Edmiston et al. 2004, Iannini 2007). Im Vergleich zu den MIC_{90} -Werten aus Tabelle 2-2 ist die am niedrigsten gemessene Gewebkonzentration mit 2,83 mg/kg knapp 24 Stunden nach Infusionsbeginn immer noch höher als die MIC_{90} -Werte der wichtigsten Erreger von Leberabszessen und den zu erwartenden Keimen in der Leberchirurgie (Edmiston et al. 2004, Goldstein et al. 2006). Aufgrund dessen stellt Moxifloxacin eine interessante Substanz für die Behandlung von bakteriellen Leberinfektionen dar.

Die Ergebnisse der Untergruppenanalyse ergaben, dass das Vorliegen einer Leberzirrhose keine relevante Auswirkung auf die Konzentration im Lebergewebe hatte. Iannini 2007 berichtet ebenfalls, dass keine Dosisanpassung von Moxifloxacin bei Patienten mit abnormen Leberenzymparametern von Nöten sei. Somit sollte man diskutieren, ob eine Dosisanpassung bei Patienten einer Child-Pugh-A-Leberzirrhose von Nöten ist. Zusammengefasst zeigt die einmalige intravenöse Gabe

von 400 mg Moxifloxacin eine außergewöhnlich gute Penetration in das hepatobiliäre System, eingeschlossen des Pankreas (Wacke et al. 2006), der Gallenblasenwand (Ober et al. 2009), der Gallenflüssigkeit (Schwab et al. 2005) und des Lebergewebes.

Die komplette Serumkinetik für Moxifloxacin wurde für drei verschiedene Untergruppen bestimmt: einmal Patienten mit einer Leberzirrhose Child-Pugh-A, einmal Patienten mit einem BMI $> 29 \text{ kg/m}^2$ und eine Gruppe mit normalem Leberparenchym. Die Daten aus Weinrich et al. 2006 zeigten, dass Levofloxacin bei Patienten mit einer bekannten Leberverfettung nicht so gut in die Leber penetriert, wie bei Normalgewichtigen. Beide verglichenen Gruppen zeigten einen BMI in der Höhe einer Adipositas Grad 1 auf: die Gruppe ohne Leberzirrhose hatte einen Durchschnitts-BMI von $30,0 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$ und die mit bekannter Leberzirrhose hatte einen Durchschnitts-BMI von $31,1 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$. Wie oben schon erwähnt kam es in beiden Untergruppen zu keinen signifikanten Unterschieden in der Penetration von Moxifloxacin in das Lebergewebe. Die Pharmakokinetik von Moxifloxacin ist nicht signifikant beeinträchtigt von kranken und adipösen Patienten (Kees et al. 2011). Somit scheint eine Dosisanpassung von Moxifloxacin bei einem erhöhten Gesamtkörpergewicht nicht von Nöten zu sein, da ausreichende Gewebespiegel erreicht werden.

Bisher war nur die Interaktion zwischen Moxifloxacin und der Leber in Bezug auf die Sicherheit beschrieben worden (Iannini 2007). Die neu erhobenen Daten zeigen, dass der Mittelwert des Gewebe-Serum-Quotienten weiterhin über das übliche einfache Dosierungsintervall von 24 Stunden hinaus steigt. Die Ursache könnte ein nicht linearer Prozess sein, zum Beispiel durch die Ausscheidung von Moxifloxacin in die Galle bei gesättigtem Leberparenchym, welche dann das homogenisierte Gewebe kontaminiert. Eine andere mögliche Erklärung könnte sein, dass sich Moxifloxacin in den Zellen des Immunsystems wie Makrophagen anreichert (Iannini 2007). Dies könnte auch die langsame Clearance aus dem Lebergewebe erklären. In Bezug auf diese Erläuterungen muss eine methodische Einschränkung der Studie diskutiert werden. Da die Konzentrationen von Moxifloxacin im Lebergewebe immer aus dem homogenisierten Gewebe bestimmt wurden, kann keine exakte Konzentration von Moxifloxacin in den verschiedenen Leberanteilen bestimmt

werden. Zusammen mit den Daten der anderen Gruppen jedoch, bei denen hohe Konzentrationen von Moxifloxacin in der Gallenflüssigkeit und der Gallenblasenwand (Schwab et al. 2005, Ober et al. 2009) gefunden wurden, sind die Resultate dieser Studie so zu werten, dass man Moxifloxacin potentiell bei bakteriellen Leberinfektionen einsetzen kann.

Ein weiterer Erklärungsansatz für einen erhöhten Gewebe-Serum-Quotienten von Moxifloxacin könnte auch ein Zusammenhang mit einem erhöhten BMI sein. Bei Ober et al. 2009 wurden ebenfalls signifikant erhöhte Gewebe-Serum-Quotienten bei Patienten mit einem erhöhtem BMI festgestellt. Hier in der Studie hatte der Durchschnitt aller Patienten einen erhöhten BMI.

Während vor Jahrzehnten die Entwicklung von eitrigen Leberabszessen am häufigsten eine Komplikation akuter abdominaler Infektionen wie die akute Appendizitis war, ist heute das Durchschnittsalter der Patienten gestiegen und die Infektionen der Leber sind mit malignen Erkrankungen und der damit verbundenen modernen Tumorthherapie assoziiert (Chen et al. 2009, Chen et al. 2011, Mezhir et al. 2011, Pu et al. 2010). Diese Entwicklung bringt die potentielle Nutzung von Moxifloxacin als antibiotische Prophylaxe in den Fokus. Die hier erhobenen Daten zeigen hohe Serum- und Lebergewebskonzentrationen nach nur einmaliger intravenöser Gabe von 400 mg Moxifloxacin, deshalb könnte diese Substanz als antibiotische Prophylaxe bei Leberoperationen und in der modernen Tumorthherapie wie die Embolisation der Leberarterie eingesetzt werden. Khan et al. 2011 beobachteten ebenfalls keine Entwicklung von Leberabszessen unter Anwendung von Moxifloxacin als Prophylaxe bei Embolisationen von Leberarterien. Ein weiterer Vorteil in der Nutzung als perioperative Antibiotikaprophylaxe wäre die lange Halbwertszeit von Moxifloxacin. Bei längeren operativen Eingriffen von über zwei Stunden wird eine mehrmalige Gabe der antibiotischen Prophylaxe gefordert (Justinger et al. 2011, Kujath et al. 2006) beziehungsweise die Halbwertszeit des gewählten Antibiotikums sollte so sein, dass bis zum Ende der Operation genügend hohe Gewebespiegel gewährleistet werden, um die Besiedlung mit potentiellen Erregern effektiv zu verhindern (Gyssens 1999). So kann man diskutieren, ob bei der Anwendung von Moxifloxacin als perioperative Antibiotikaprophylaxe eine einmalige Gabe ausreicht.

5.3 postoperativer Verlauf

Es fällt auf, dass die Patienten der Gruppe 1A mit einem BMI größer 29 kg/m^2 durchschnittlich am kürzesten einen postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation (Mittelwert 1,1 Tage) benötigten sowie die komplette stationäre Behandlungsdauer (Mittelwert 8 Tage) im Vergleich zu den anderen beiden Untergruppen 1B und 1C am kürzesten war. In der Literatur finden sich widersprüchliche Aussagen zu dem Zusammenhang von Adipositas und der Dauer der Behandlung auf der Intensivstation beziehungsweise der Dauer der gesamten stationären Behandlung. Balzan et al. 2010 zeigen sowohl für die stationäre Behandlungsdauer als auch für die Behandlung auf der Intensivstation größer vier Tage signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit Normalgewicht und der Gruppe mit einem BMI größer 30 kg/m^2 . Viganò et al. 2011 hingegen konnten keinen signifikanten Unterschied in der stationären Behandlungsdauer nach Leberresektionen nachweisen. Dort ist der Median der stationären Behandlungsdauer mit neun Tagen für die Gruppe der Patienten mit einem BMI größer 30 kg/m^2 und mit 8 Tagen die Gruppe der Patienten mit einem BMI kleiner 30 kg/m^2 angegeben. Somit lässt sich abschließend keine genaue Aussage über den Zusammenhang zwischen Adipositas und der postoperativen Behandlungsdauer machen.

5.4 Nachsorge

Neben der Erhebung der Pharmakokinetik und der Penetration von Moxifloxacin in das Lebergewebe ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse von großer Bedeutung. Zu den häufigsten Komplikationen nach Operationen zählen die Wundinfektionen (Moreno Elola-Olaso et al. 2012). Die am weitesten akzeptierte Definition einer Wundinfektionen der CDC teilt diese in oberflächliche und tiefe Wundinfektionen sowie Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet ein, welche in den ersten 30 Tagen postoperativ entstehen (Wacha et al. 2010, Gyssens 1999, Tammer et al. 2011). Bis zum zweiten Nachsorgezeitpunkt in dieser Studie lassen sich dieser Klassifikation zwei Patienten (5,9 Prozent) zuordnen. In der aktuellen Literatur findet man Werte für Wundinfektionen im Sinne der CDC von 2,1 bis 14,5 Prozent (Kobayashi et al. 2009, Moreno Elola-Olaso et al. 2012, Okabayashi et al. 2009, Uchiyama et al. 2011, Togo et al. 2007). Somit ist zu diskutieren, dass es im Studienverlauf nach der Leberresektion im Vergleich zu anderen Leberresektionen zu keinen erhöhten Raten an Wundinfektionen im Sinne der CDC kam. Die Teilnehmerzahl mit 34 Patienten, die die Studienmedikation Moxifloxacin erhalten haben, ist jedoch viel geringer als in den oben angeführten Studien, bei denen die Teilnehmerzahlen mindestens 150 betragen. Um genauere Aussagen über die klinischen Daten zu postoperativen Wundinfektionen machen zu können, müsste man ein größeres Patientenkollektiv, bei denen Moxifloxacin als perioperative Antibiotikaprophylaxe bei Leberresektionen zum Einsatz kam, untersuchen.

Virani et. al 2007 und Uchiyama et al. 2011 beschreiben Raten von Harnwegsinfektionen nach Leberresektionen mit 0,5 bis 5 Prozent. Zum ersten Nachsorgezeitpunkt war ein Patient (3,0 Prozent) mit einem nachgewiesenen und antibiotisch behandelten Harnwegsinfekt dokumentiert worden. Diese Zahl liegt im oben genannten Rahmen. Da hier das untersuchte Patientenkollektiv mit 34 Probanden sehr klein ist, lässt sich dennoch keine genaue Aussage über Anzahl von Harnwegsinfektionen bei Verwendung von Moxifloxacin als perioperative Antibiotikaprophylaxe in der Leberchirurgie machen.

Desweiteren hat nicht nur die perioperative Antibiotikaprophylaxe einen Einfluss auf die Entwicklung von perioperativen Infektionen sondern auch zum Beispiel das

perioperative Blutzuckermanagement (Okabayashi et al. 2009), eine Dialysetherapie (Moreno Elola-Olaso et al. 2012), eine vorbestehende Leberzirrhose und Hypoalbuminämie (Kobayashi et al. 2009). Ebenso ist das Resektionsvolumen von Bedeutung. Elola-Olaso et al. 2012 beschreibt bei einer trisegmentalen Resektion mit 18,3 Prozent eine weitaus höhere Rate an Wundinfektionen als nach einer segmentalen Resektion mit 9,7 Prozent.

Während des stationären Aufenthaltes der Patienten im Rahmen der elektiven Leberresektion kam es bis zum Nachsorgezeitpunkt am siebten postoperativen Tag zur einer Re-Operation (3,0 Prozent) aufgrund einer Blutung aus der Arteria hepatica. Dies bewegt sich im normalen Rahmen, denn bei Cescon et al. 2009 wird die Re-Operationsrate nach Leberresektionen im ersten stationären Aufenthalt mit 4,9 Prozent angegeben.

5.5 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass unter Verwendung von Moxifloxacin keine erhöhten Wundheilungsstörungen auftreten. Desweiteren wurde Moxifloxacin schnell durch das Lebergewebe resorbiert und verblieb in einer hohen Konzentration über einen langen Zeitraum. Diese Kinetik war unabhängig vom Vorliegen einer Leberverfettung oder Leberzirrhose.

Aufgrund der guten Pharmakokinetik und Penetration in das Lebergewebe stellt Moxifloxacin eine interessante Substanz für die Behandlung von bakteriellen Leberinfektionen sowie für die perioperative Antibiotikaphylaxe während Leberoperationen und interventionellen Eingriffen an der Leber dar.

6. Literaturverzeichnis

1. Albertson TE, Dean NC, El Solh AA, Gotfried MH, Kaplan C, Niedermann MS (2010) Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract* 64:378–388
2. Alvarez Pérez JA, González JJ, Baldonado RF, Sanz L, Carreño G, Junco A, Rodríguez JI, Martínez MD, Jorge JI (2001) Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. *Am J Surg* 181:177-186
3. Balzan S, Nagarajan G, Farges O, Galleano CZ, Dokmak S, Paugam C, Belghiti J (2010) Safety of liver resections in obese and overweight patients. *World J Surg* 34:2960–2968
4. Bangard C (2011) Radiofrequenzablation der Leber – eine aktuelle Übersicht. *Fortschr Röntgenstr* 183:704-713
5. Barth J, Jäger D, Mundkowsky R, Drewelow B, Welte T, Burkhardt O (2008) Single- and multiple-dose pharmacokinetics of intravenous moxifloxacin in patients with severe hepatic impairment. *J Antimicrob Chemother* 62:575-578
6. Bergert H, Kersting S, Pyrc J, Saeger HD, Bunk A (2004) Ultraschall-, CT-gesteuerte und operative Therapie bei pyogenen Leberabszessen. *Ultraschall in Med* 25:356–362
7. Boozari B, Kubicka S (2010) Differenzialtherapie von Lebertumoren. *Internist* 51:53–62
8. Branum GD, Tyson GS, Branum MA, Meyers WC (1990) Hepatic abscess. Changes in etiology, diagnosis, and management. *Ann Surg* 212:655–662
9. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ (2011) QT Prolongation and Torsade de Pointes Induced by Fluoroquinolones: Infrequent Side Effects from Commonly Used Medications. *Cardiology* 120:103-110
10. Burkhardt O, Borner K, Stass H, Beyer G, Allewelt M, Nord CE, Lode H (2002) Single- and Multiple-dose Pharmacokinetics of Oral Moxifloxacin und

- Clarithromycin, and Concentrations in Serum, Saliva and Faeces. *Scand J Infect Dis* 34:898-903
11. Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, Ramacciato G, Ercolani G, Ravaioli M, Del Gaudi M, Pinna AD (2009) Trends in Perioperative Outcome After Hepatic Resection: Analysis of 1500 Consecutive Unselected Cases Over 20 Years. *Ann Surg* 249:995-1002
 12. Chen SC, Lee YT, Yen CH, Lai KC, Jeng LB, Lin DB, Wang PH, Chen CC, Lee MC, Bell WR (2009) Pyogenic liver abscess in the elderly: clinical features, outcomes and prognostic factors. *Age Ageing* 38:271-276
 13. Chen SC, Lee YT, Tsai SJ, Lai KC, Huang CC, Wang PH, Chen CC, Lee MC (2011) Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Cancer Patients with Pyogenic Liver Abscess. *J Gastrointest Surg* 15:2036-2043
 14. Combs SE, Herfarth KK, Habermehl D, Debus J (2010) Strahlentherapie von Lebermetastasen. *Chirurg* 81:526-532
 15. Couinaud C (1957) Schéma général de la distribution intrahépatique. In: Couinaud C (ed) *Le Foie: Études Anatomiques et Chirurgicales*. Masson & Cie, Paris, France, pp 9-12
 16. Cruse PJ, Foord R (1980) The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 60:27-40
 17. Dhalluin-Venier V, Bazin C, Massias L, Farah RB, Boytchev I, Fritsch J, Choury A, Prat F, Buffet C, Furlan V, Pelletier G (2008) Effects of biliary obstruction on the penetration of ciprofloxacin and cefotaxime. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20:127-130
 18. Dooley JS, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W, Sherlock S (1984) Antibiotics in the treatment of biliary infection. *Gut* 25:988-998
 19. Edmiston CE, Krepel CJ, Seabrook GR, Somberg LR, Nakeeb A, Cambria RA, Towne JB (2004) In Vitro Activities of Moxifloxacin against 900 Aerobic and Anaerobic Surgical Isolates from Patients with Intra-Abdominal and Diabetic Foot Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 48:1012-1016

20. Fortner JG, Blumgart LH (2001) A Historic Perspective of Liver Surgery for Tumors at the End of the Millennium. *J Am Coll Surg* 193:210-222
21. Goldstein EJC, Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam CV, Fernandez H (2006) In Vitro Activity of Moxifloxacin against 923 Anaerobes Isolated from Human Intra-Abdominal Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 50:148-155
22. Goldstein EJC, Solomkin JS, Citron DM, Alder JD (2011) Clinical Efficacy and Correlation of Clinical Outcomes With In Vitro Susceptibility for Anaerobic Bacteria in Patients With Complicated Intra-abdominal Infections Treated With Moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 53:1074-1080
23. Grazi GL (2007) Liver resections: complications and survival outcome. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 7:269-279
24. Gundling F, Secknus R, Abele-Horn M, Mössner J (2004) Pyogener Leberabszess. Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 129:1685-1688
25. Gyssens IC (1999) Preventing Postoperative Infections. Current Treatment Recommendations. *Drugs* 57:175-185
26. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Green B (2007) Dosing in Obesity: A Simple Solution to a Big Problem. *Clin Pharmacol Ther* 82:505-508
27. Heise M, Jandt K, Rauchfuss F, Settmacher U (2010) Management von Komplikationen nach Leberresektionen. *Zentralbl Chir* 135:112-120
28. Helmberger T (2010) Interventionelle Verfahren bei Lebermetastasen. *Chirurg* 81:542-550
29. Hoti E, Salloum C, Azoulay D (2011) Hepatic Resection with in situ Hypothermic Perfusion Is Superior to Other Resection Techniques. *Dig Surg* 28:94-99
30. Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, Ostermann FA, Lillemoe KD, Cameron JL, Zuidema GD (1996) Pyogenic Hepatic Abscess. Changing Trends Over 42 Years. *Ann Surg* 233:600-609
31. Iannini PB (2007) The safety profile of moxifloxacin and other fluoroquinolones in special patient populations. *Curr Med Res Opin* 23:1403-1413

32. Justinger C, Schilling MK (2011) Antibiotikaprophylaxe und endoluminäre Sonden. *Chirurg* 82:1075–1078
33. Kees MG, Weber S, Kees F, Horbach T (2011) Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma und tissue of morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother* 66:2330–2335
34. Khan W, Sullivan KL, McCann JW, Gonsalves CF, Sato T, Eschelmann DJ, Brown DB (2011) Moxifloxacin Prophylaxis for Chemoembolization or Embolization in Patients With Previous Biliary Interventions: A Pilot Study. *Am J Roentgenol* 197:W343–W345
35. Knebel P, Weigand MA, Büchler MW, Seiler CM (2011) Evidenzbasierte Antibiotikaprophylaxe in der Allgemein- und Viszeralchirurgie. *Chirurg* 82:227–234
36. Kobayashi S, Gotohda N, Nakaghoru T, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T (2009) Risk Factors of Surgical Site Infection After Hepatectomy for Liver Cancers: *World J Surg* 33:312–317
37. Kolligs FT, Hoffmann R-T, op den Winkel M, Bruns CJ, Herrmann K, Jakobs TF, Lamerz R, Trumm C, Zech CJ, Wilkowski R, Graeb C (2010) Diagnose und multimodale Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 48:274–288
38. Kujath P, Bouchard R, Scheele J, Esnaashari H (2006): Neues in der perioperativen antibiotischen Prophylaxe. *Chirurg* 77:490–498
39. Loss M, Jung EM, Scherer MN, Farkas SA, Schlitt HJ (2010) Chirurgische Therapie von Lebermetastasen. *Chirurg* 81:553–541
40. Lucht F, Tigaud S, Brun M, Mahul P, Peyramond D, Bertrand JL (1986) Penetration of ceftriaxone into the liver. *J Antimicrob Chemother* 17:545–546
41. Malangoni MA, Song J, Herrington J, Choudhri S, Pertel P (2006) Randomized Controlled Trial of Moxifloxacin Compared With Piperacillin-Tazobactam and Amoxicillin-Clavulanate for the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infections. *Ann Surg* 244:204–211

42. Mezhir JJ, Fong Y, Jacks LM, Getrajdman GI, Brody LA, Covey AM, Thornton RH, Jarnagin WR, Solomon SB, Brown KT (2010) Current Management of Pyogenic Liver Abscess: Surgery is Now Second-line Treatment. *J Am Coll Surg* 210:975-983.
43. Mezhir JJ, Fong Y, Fleischer D, Seo SK, D'Amico F, Petre E, Covey AM, Getrajdman GI, Thornton RH, Solomon SB, Jarnagin WR, Brown KT (2011) Pyogenic Abscess after Hepatic Artery Embolization: A Rare but Potentially Lethal Complication. *J Vasc Interv Radiol* 22:177-182
44. Moreno Elola-Olaso A, Davenport DL, Hundley JC, Daily MF, Gedaly R (2012) Predictors of surgical site infection after liver resection: a multicentre analysis using National Surgical Quality Improvement Program data. *HPB* 14:136-141
45. Müller M, Stass H, Brunner M, Möller JG, Lackner E, Eichler HG (1999) Penetration of Moxifloxacin into Peripheral Compartments in Humans. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2345-2349
46. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P (2010) Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom. *Dtsch Arztebl Int* 107:335-342
47. Ober MC, Hoppe-Tichy T, Koninger J, Schunter O, Sonntag HS, Weigand MA, Encke J, Gutte C, Swoboda S (2009) Tissue penetration of moxifloxacin into human gallbladder wall in patients with biliary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 64:1091-1095
48. Ochsner A, DeBakey MD, Murray S (1938) Pyogenic abscess of the liver. An analysis of fourty-seven cases with review of the literature. *Am J Surg* 40:292-319
49. Okabayashi T, Nishimori I, Yamashita K, Sugimoto T, Yatabe T, Maeda H, Kobayashi M, Hanazaki K (2009) Risk factors and predictors for surgical site infection after hepatic resection. *Journal of Hospital Infection* 73:47-53
50. Pea F, Viale P, Lugano M, Baccarani U, Pavan F, Tavio M, Adani GL, Della Rocca G, Furlanut M (2009) Biliary penetration and pharmacodynamic exposure of linezolid in liver transplant patients. *J Antimicrob Chemother* 63:167-169

51. Petersen U (2001) Die Evolution der Chinolone: Von der Nalidixinsäure zu den Chinolonen der dritten Generation. *Pharm Unserer Zeit* 30:376-381
52. Pu SJ, Liu MS, Yeh TS (2010) Pyogenic liver abscess in older patients: comparison with younger patients. *J Am Geriatr Soc* 58:1216-1218
53. Pulaski EJ (1957) Antibiotic prophylaxis: helpful or harmful? *Surg Gynecol Obstet* 105:235-237
54. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS (2004) Pyogenic Liver Abscess: Recent Trends in Etiology and Mortality. *Clin Infect Dis* 39:1654-1659
55. Schima W, Kölblinger C, Eisenhuber-Stadler E, Kulinna-Cosentini C, Ba-Ssalamah A (2010) Erkrankungen des hepatobiliären Systems als Ursache des akuten Abdomens. *Radiologe* 50:252-261
56. Schwab D, Grauer M, Hahn EG, Mühldorfer S. (2005) Biliary secretion of moxifloxacin in obstructive cholangitis and the non-obstructed biliary tract. *Aliment Pharmacol Ther* 22:417-422.
57. Seeto RK, Rockey DC (1996) Pyogenic Liver Abscess. Chances in Etiology, Management, and Outcome. *Medicine (Baltimore)* 75:99-113
58. Setiawan B (2011) The Role of Prophylactic Antibiotics in Preventing Perioperative Infection. *Acta Med Indos* 43:262-266
59. Siefert HM, Domdey-Bette A, Henninger K, Hucke F, Kohlsdorfer C, Stass HH (1999) Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: a comparison in humans and other mammalian species. *J Antimicrob Chemother* 43 Suppl B:69-76
60. Stass H, Dalhoff A, Kubitzka D, Schühly U (1998) Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ascending Single Doses of Moxifloxacin, a New 8-Methoxy Quinolone, Administered to Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 2060-2065
61. Stass H, Kubitzka D (1999) Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* 43 Suppl B:83-90

62. Stass H, Kubitzka D, Halabi A, Delesen H (2002) Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxy-quinolone, in patients with renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 53:232-237
63. Stass H, Rink AD, Delesen H, Kubitzka D, Vestweber KH (2006) Pharmacokinetics and peritoneal penetration of moxifloxacin in peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 58:693-696
64. Stass H, Kubitzka D, Aydeniz B, Wallwiener D, Halabi A, Gleiter C (2008) Penetration and accumulation of moxifloxacin in uterine tissue. *Int J Gynaecol Obstet* 102:132-136
65. Tammer I, Geginat G, Schlüter D (2011) Perioperative Prophylaxe und Therapie von Infektionen – Perioperative Antibiotikaprophylaxe. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 46:674-681
66. Togo S, Matsuo K, Tanaka K, Matsumoto C, Shimizu T, Ueda M, Morioka D, Nagano Y, Endo I, Shimada H (2007) Perioperative infection control and its effectiveness in hepatectomy patients. *J Gastroenterol Hepatol* 22:1942-1948
67. Tu J-F, Huang X-F, Hu RY, You H-Y, Zheng X-F, Jiang F-Z (2011) Comparison of laparoscopic and open surgery for pyogenic liver abscess with biliary pathology. *World J Gastroenterol* 17:4339-4343
68. Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Kiriyama S, Kawai M, Hirono S, Tani M, Yamaue H (2011) Risk factors for postoperative infectious complications after hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18:67-73
69. Viganò L, Kluger MD, Laurent A, Tayar C, Merle J, Lauzet J, Andreoletti M, Cherqui D (2011) Liver resection in obese patients: results of a case-control study. *HPB* 13:103-111
70. Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, Lancaster RT, Warshaw AL, Hederson WG, Khuri SF, Tanabe KK (2007) Morbidity und Mortality after Liver Resection: Results of the Patient Safety in Surgery Study. *J Am Coll Surg* 204:1284-1292

71. Vogl TJ, Estifan F (2001) Pyogener Leberabszess: Interventionelle versus chirurgische Therapie: Technik, Ergebnisse und Indikationsstellung. *Fortschr Röntgenstr* 173:663-667
72. Wacha H; Hoyme U; Isenmann R; Kujath P; Lebert C; Naber K; Salzberger B (2010) Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. *Chemother J* 19:70-84
73. Wacke R, Forster S, Adam U, Mundkowski RG, Klar E, Hopt UT, Drewelow B (2006) Penetration of moxifloxacin into the human pancreas following a single intravenous or oral dose. *J Antimicrob Chemother* 58:994-999
74. Weber A, Huber W, Kamereck K, Winkle P, Voland P, Weidenbach H, Schmid RM, Prinz C (2008) In vitro activity of moxifloxacin and piperacillin/sulbactam against pathogens of acute cholangitis. *World J Gastroenterol* 14:3174-3178
75. Weinrich M, Scheingraber S, Stremovskaia T, Schilling MK, Kees F, Pistorius GA (2006) Liver tissue concentrations of levofloxacin after single intravenous administration of 500 mg for antibiotic prophylaxis in liver surgery. *Int J Antimicrob Agents* 28:221-225
76. Wellner UF, Keck T, Brabletz T (2010) Lebermetastasen: Pathogenese und Onkogenese. *Chirurg* 81:551-556
77. Wirtz M, Kleeff J, Swoboda S, Halaceli I, Geiss HK, Hoppe-Tichy T, Büchler MW, Friess H (2004) Moxifloxacin penetration into human gastrointestinal tissues. *J Antimicrob Chemother* 53:875-877

7. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------------------|--|
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| AUC | Konzentrations-Zeit-Kurve |
| BMI | Body Mass Index |
| CCC | cholangiozelluläres Karzinom |
| CDC | Center of Disease Control und Prevention |
| CL | totale Körperclearance |
| CL _{intercompartmental} | Clearance im Kompartement |
| C _{max} | maximale Serumkonzentration |
| CT | Computertomographie |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| HCC | hepatozelluläres Karzinom |
| HPLC | High Pressure Liquid Chromatography (Hochflüssigkeitschromatographie) |
| LBW2005 | lean body weight = fettfreie Körpermasse |
| MIC ₉₀ | minimale Hemmkonzentration für 90% der getesteten Stämme |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| p | zweiseitiger Fehler 1. Art |
| V ₁ und V ₂ | Verteilungsvolumen im ersten und zweiten Kompartiment |
| V _{ss} | Verteilungsvolumen im Steady-State |

8. Danksagung

Ich möchte allen Patienten danken, die an der Studie teilgenommen haben. Somit wurde die Durchführung erst möglich.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. O. Kollmar, danke ich für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt Berit Kopp und Dr. med. C. Justinger für die Unterstützung bei der Auswahl der Patienten, dem Sammeln und Aufbereiten der Proben.

Für die Bestimmung von Moxifloxacin im Serum und Gewebe bedanke ich mich bei Prof. Dr. F. Kees, Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg und für die pharmakokinetische Auswertung sowie statistische Analyse bei Dr. M. Kees, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité - Campus Benjamin Franklin, Berlin.

Mein besonderer Dank geht an meine Familie und meinen guten Freundinnen und Kolleginnen Marie und Ina, die mich vor allem in der intensiven Zeit des Schreibens immer unterstützt haben. Danke Matthias für Deine unendliche Geduld und Unterstützung bei meinen Problemen am Computer, vor allem während der Schreibphase der Arbeit.

9. Publikation

Justinger C, Schilling MK, Kees MG, Hirschmann K, Kopp B, Kees F, Kollmar O (2012)
Penetration of moxifloxacin into liver tissue. *International Journal of Antimicrobial Agents* (accepted for publication, in press)

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|---------------------|--|
| Name | Katrin Hirschmann |
| Anschrift | Windthorststraße 22 67346 Speyer am Rhein |
| Geburtsdatum | 07. Mai 1986 |
| Geburtsort | Speyer am Rhein |
| Staatsangehörigkeit | Deutsch |

Schulbildung

| | |
|-------------|------------------------------------|
| 1992 – 1996 | Grundschule Schillerschule Haßloch |
| 1996 – 2005 | Hannah-Arendt-Gymnasium Haßloch |

Hochschulbildung

| | |
|-------------------|--|
| 2005 – 2010 | Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes |
| September 2007 | 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 2010 – 2012 | Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz |
| 2010 – 2011 | Praktisches Jahr <ul style="list-style-type: none">• Medizinische Klinik, St. Marien- und St. Annastiftskrankenhaus Ludwigshafen am Rhein• Chirurgische Klinik, Kantonsspital Liestal (Schweiz)• Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Marien- und St. Annastiftskrankenhaus Ludwigshafen am Rhein |
| November 2011 | 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 22. November 2011 | Approbation als Ärztin |