

Aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen

Klinik für Unfallchirurgie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Weise

**Teicoplanin (Targocid®) bei der Behandlung von
MRSA- und MRSE-Infektionen.
Bestimmung der Antibiotikaspiegel
und klinische Ergebnisse**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Heiko Baumgartner
Tübingen

2007

Dekan:	Professor Dr. Ingo B. Autenrieth
1. Berichtserstatter:	Professor Dr. C. Eingartner
2. Berichtserstatter:	Professor Dr. H. Northoff

für Maite, Luc und Nicole

1. Einleitung	1-10
1.1. Staphylokokkus aureus, Prävalenz	1
1.2. Der Begriff MRSA	2
1.3. Methicillinresistenz	3
1.4. Inzidenz und Prävalenz von MRSA	4
1.5. Therapie von MRSA-Infektionen	6
1.6. Problematik bei MRSA-Infektionen	7
1.7. Zielsetzung dieser Arbeit	8
2. Patienten, Material und Methodik	11-30
2.1. Patientengut	11
2.2. Teicoplanin	13
2.2.1. Struktur	13
2.2.2. Wirkungsmechanismus	14
2.2.3. Resorptionsort und Kinetik	15
2.2.4. Biologische Halbwertszeit	17
2.2.5. Toxizität	18
2.3. Studiendurchführung	20
2.3.1. Dosierungsschema	20
2.3.2. Zeitlicher Ablauf der Probengewinnung	21
2.3.3. Unerwünschte Ereignisse	22
2.3.4. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	23
2.3.5. Ethik	24
2.4. Probengewinnung und Versand	25
2.4.1. Beschriftung	25
2.4.2. Probennahme	26
2.4.2.1. Drainageflüssigkeit/ Exsudat und Blut	26
2.4.2.2. Knochengewebe und Weichteilgewebe	26
2.4.3. Versand	26

2.5. Analyse der Teicoplanin-Konzentrationen	27
2.5.1. Vorbereitung von Serum oder Wunddrainage	27
2.5.2. Vorbereitung von Gewebe	27
2.5.3. Chromatographische Trennung	28
2.5.4. Auswertung	28
2.6. Statistische Auswertung	28
2.6.1. Mittelwert	28
2.6.2. Standardabweichung	29
2.6.3. Korrelationskoeffizient	29
2.6.4. Bestimmtheitsmaß	29
2.6.5. Statistische Signifikanz	29
3. Ergebnisse	31-96
3.1. Einleitung	31
3.2. Patientencharakteristika	31
3.2.1. Anzahl der Patienten	31
3.2.2. Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht und Behandlungsdauer	31
3.2.3. Einteilung in die Indikationsgruppen	33
3.2.4. Anzahl der gewonnenen Proben	34
3.2.5. Nebenerkrankungen	35
3.2.6. Begleitmedikation	37
3.2.7. Nebenwirkungen	37
3.3. Konzentrationsverläufe über 24 Stunden gemessen	38
3.3.1. Exponentiell abfallende Teicoplanin-Konzentrationen im Serum bei morgendlicher Einmalgabe	38
3.3.2. Exponentiell/ linearer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration in der Drainage	46
3.3.3. Polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe	52

3.3.4. Glockenförmiger Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Knochengewebe	56
3.3.5. Zusammenfassung	63
3.4. Konzentrationsverläufe über die gesamte Therapiedauer	65
3.4.1. Logarithmischer Anstieg des Serumspiegels	65
3.4.2. Konstante Teicoplanin-Konzentration in der Drainage	78
3.4.3. Konzentrationsverlauf im Weichteilgewebe	81
3.4.4. Konzentrationsverlauf im Knochengewebe	85
3.4.5. Zusammenfassung	89
3.5. Konzentrationsverlauf nach Absetzen von Teicoplanin	90
3.6. Konzentrationsverlauf nur am ersten Tag	92
4. Diskussion	97-114
4.1. Analyse der Proben	97
4.2. Patientengut	97
4.3. Konzentrationsverläufe über 24 Stunden	98
4.4. Konzentrationsverläufe über die Therapiedauer	105
4.5. Eliminationshalbwertszeit nach Absetzen	110
4.6. Nebenwirkungen	112
5. Zusammenfassung	115
6. Anhang	118-140
6.1. Abkürzungen	118
6.2. Stationsprotokoll	119
6.3. Aufklärung und Einwilligung des Patienten	119
6.4. Tabellenverzeichnis	122
6.5. Abbildungsverzeichnis	122

Inhaltsverzeichnis

6.6. Literaturverzeichnis	126
6.7. Danksagung	138
6.8. Lebenslauf	139

1. Einleitung

1.1 Staphylokokkus aureus

Staphylokokkus aureus (*S.aureus*) ist sowohl innerhalb als auch außerhalb des Krankenhauses ein sehr häufiger Erreger von bakteriellen Infektionen. Der natürliche Standort von *S.aureus* ist die Haut und Schleimhaut von Mensch und Tier. Etwa 20% aller Menschen sind ständig, und ca. 60% intermittierend im Bereich der vorderen Nasenhöhlen mit *S.aureus* kolonisiert (65). Der Anteil besiedelter Mitarbeiter in medizinischen Einrichtungen wird sogar auf ca. 70% geschätzt. Diese Besiedelung hat keinen Krankheitswert. Medizinisches Personal erkrankt trotz der höheren Besiedelungsrate nicht häufiger an *S.aureus* als andere Menschen. Von den vorderen Nasenhöhlen aus kann sich der Erreger auf andere Bereiche der Haut und Schleimhaut ausbreiten. Besondere Prädilektionsstellen sind dabei die Achselfalten, die inguinalen Hautbereiche, die Perinealregion, der Stirnansatz der Haare sowie die Rachenschleimhaut. Bei stark adipösen Patienten sollte auch an weitere Hautbereiche gedacht werden. Weitere Infektionsquellen sind die Atemwegssekrete, Wundsekrete und bei Bakteriämien auch das Blut.

Der Erreger besitzt eine Reihe verschiedener, der Zellwand aufgelagerter Proteine: Protein A (Bindung von IgG, mehrere Proteine, die an Matrixproteinen eukaryontischer Gewebe binden (z.B. Verklumpungsfaktor an Fibrinogen), Fibronektin bindende Proteine (FnB A und B), Vitronektin bindende Proteine sowie Proteine für die Bindung an Kollagen und an Sialoprotein. *S.aureus*-Zellen können auch Polysaccharid-Kapseln bilden, dabei sind die „Kapseltypen“ 5 und 8 weit verbreitet.

In der Regel geht eine *S.aureus*-Infektion von der eigenen besiedelten Haut/ Schleimhaut des Betroffenen aus (endogene / autogene Infektion). In medizinischen Einrichtungen werden jedoch ca. 10-20% der *S.aureus*-Infektionen von anderen Patienten übertragen (exogene Infektion). In beiden Fällen erfolgt die Übertragung vorwiegend über kontaminierte Hände des

pflegerischen oder ärztlichen Personals. So kann es aufgrund der besonderen krankenhaushygienischen Situation zu der Möglichkeit einer monatelangen Persistenz bei nasaler Kolonisation bzw. bei Infektionen mit diesem Erreger sowie durch die hohe Umweltresistenz von *S.aureus* kommen. Der Erreger besitzt eine erhöhte pH-Toleranz, eine hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber Trockenheit und Wärme und ist in unbelebter Umgebung (z.B. Kittel, Luft, Oberflächen von Geräten, Instrumenten, Pflegeartikel, Krankenhausinventar etc.) bis zu Monaten lebensfähig.

1.2 Der Begriff MRSA

Staphylokokkus aureus Infektionen sind in der Regel gut behandelbar, da eine ganze Reihe von wirksamen Antibiotika zur Verfügung stehen. Seit ca.1970 beobachtet man aber eine zunehmende Resistenzentwicklung von einigen Staphylokokkenstämme gegen Antibiotika, welche vorwiegend gegen Staphylokokkeninfektionen eingesetzt werden. Besonders besorgniserregend ist die Entwicklung einer Resistenz gegenüber penicillinnasefeste Penicilline wie Oxacillin und Methicillin. Daher werden solche Stämme auch **Oxacillin- bzw. Methicillin-resistente Staphylokokkus aureus genannt (**ORSA/ MRSA**).**

Die durch *S.aureus* einschließlich MRSA verursachten Erkrankungen lassen sich in lokalisierte oder generalisierte pyogene und invasive Infektionen und durch Toxine vermittelte Erkrankungen gliedern (Toxic shock syndrome = TSS aufgrund der Superantigenwirkung oder Lebensmittelintoxikationen, Staphylococcal scaled skin syndrome = SSSS durch exfoliative Toxine).

Die krankmachenden Eigenschaften von MRSA unterscheiden sich nicht von denen der antibiotikaempfindlichen Staphylokokken. Wenn allerdings MRSA-Infektionen auftreten, können diese nicht mit Betalactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) erfolgreich behandelt werden. Zudem sind viele MRSA-Stämme mehrfach resistent gegen nahezu alle auf Staphylokokken wirksame Antibiotika.

So müssen sie mit Antibiotika behandelt werden, die

- 1) z.T. nur i.v. verabreicht werden können
- 2) mehr Nebenwirkungen haben und
- 3) sehr teuer sind.

U.a. stehen Linezolid, Synercid, Vancomycin und Teicoplanin zur Verfügung.

1.3 Methicillinresistenz

Die intrinsische Methicillinresistenz beruht auf der im Bakterienchromosom integrierten Methicillin-Resistenzdeterminante (mec), bestehend u.a. aus dem sog. mecA-Gen, das für ein modifiziertes Penicillin-Bindeprotein (PBP) kodiert, und regulatorischen Elementen (mecI, mecR1). Dieses sog. PBP_{2a} bedingt durch seine erniedrigte Affinität zu β -Laktamantibiotika das phänotypische Korrelat der Methicillinresistenz. Das mecA-Gen stellt eine zusätzliche chromosomale DNA dar (bis zu ca. 30-50 kb) und fehlt in Methicillin-sensiblen Stämmen. Es lässt sich mittels Polymerasen-Ketten-Reaktion (PCR) nachweisen.

Der aus der Resistenzentwicklung resultierende breite Einsatz von Glycopeptidantibiotika als initiale empirische Therapie bei schweren S.aureus-Infektionen führte in der Vergangenheit durch eine Erhöhung des Selektionsdruckes auch auf andere gram-positive Erreger zur Verschärfung des Problems. Weiterhin führte der unkontrollierte Einsatz von Glycopeptidantibiotika in der Tiermast zu einer weiteren Eskalation der Resistenzlage. Normalerweise verläuft eine MRSA-Infektion unproblematisch, kann aber auch schwere systemische Infektionen verursachen. Die Bakteriämie, infolge Keimausschwemmung in die Blutbahn, kann in eine Sepsis übergehen (Letalität bei an sich antibiotikasensiblen Stämmen noch immer bis zu 15%!!) und auch zur Endokarditis führen. Letztere nimmt im Vergleich zu Endokarditiden mit Enterokokken und mit oralen Streptokokken z.T. einen foudroyanten Verlauf. So wurde bereits 1999 der Tod von 4 Kindern berichtet, die an den schweren systemischen Folgen einer initialen Hautinfektion mit MRSA verstarben (24).

Extrazelluläre Produkte, die für eine Verbindung mit der Pathogenität in Frage kommen (**33**):

Koagulase, hitzebeständige DNase, Hyaluronidase, mehrere Hämolsine (α , β , χ , δ , ϵ), Fibrinolysin, Leukozidine (Leukozidin Luk F/S [Panton-Valentin] oft assoziiert mit Stämmen aus tiefreichenden Hautinfektionen und nekrotisierender Pneumonie; Luk D/E und Luk Ev/Dv als weit verbreitete Leukozidine). Weiterhin können *S.aureus*-Stämme als Superantigene das Toxic Shock Syndrome Toxin-1 (TSST-1; etwa 5-20% aller Isolate) und Staphylokokken-Enterotoxine bilden. Neben den klassischen Enterotoxinen SEA-SEE (ca. 30-40% aller Isolate) sind in den letzten Jahren weitere Gene (seg – seq) und zum Teil auch deren Genprodukte beschrieben worden, die potenziell als Enterotoxine bzw. Superantigene wirken können. Seltener sind Stämme anzutreffen, die Exfoliativtoxine (klassisch: ETA, ETB; neu ETC) produzieren. *S.aureus* scheidet auch eine Reihe von Proteinase aus.

Besondere Brisanz erhält das Problem durch die in den USA und Japan beobachtete Ausbreitung von MRSA-Stämmen mit zusätzlicher verminderter Glykopeptidempfindlichkeit (Glycopeptid- intermediate = GISA, Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*= VISA), die in verschiedenen Teilen der Welt (Japan, USA, Frankreich und Korea) vereinzelt aufgefallen sind in den Jahren 1996-2000 (**22, 23, 64, 92, 101**). Im Jahre 2002 wurde erstmalig von einem MRSA-Isolat mit einer vollständigen Vancomycin-Resistenz (VRSA) aus einem klinischen Untersuchungsmaterial berichtet.

1.4 Inzidenz und Prävalenz von MRSA

Weltweit stellen MRSA-Infektionen ein eskalierendes Problem in stationären und insbesondere in chirurgischen Einrichtungen dar. Neben Ländern mit kaum beherrschbarer MRSA-Situation (USA, Japan, Italien, Spanien, England), die einen Anteil von 30 – 80 % MRSA aufweisen, sind Länder hervorzuheben, die infolge strikter Kontroll- und Präventionsstrategien ihre MRSA-Inzidenzen auf unter 1 % beschränken konnten, wie zum Beispiel die Niederlande oder Skandinavien. In den USA sind 8-46 % aller Bewohner von Altenpflegeheimen

mit MRSA besiedelt, in Krankenhäusern für chronisch Kranke sind es 33 % aller Patienten. Bei selbstständig zu Hause lebenden älteren Personen wurden MRSA-Trägerraten von 14% berichtet (59). Im Vergleich zu anderen Ländern ist die Häufigkeit der Besiedelung mit MRSA bei Bewohnern von Alten- und Pflegeheimen in Deutschland noch vergleichsweise gering: 6 unabhängig voneinander durchgeführte Studien in verschiedenen Bundesländern ergaben Werte zwischen 0 und 3% bezogen auf die Bewohnerzahl (95).

In Deutschland kam es zu einem Anstieg der MRSA-Prävalenz von 1,7% (1990) über 15,2% (1998) auf 20,3% (2002). Aktuell kann von einer Prävalenz von ca. 25-30% in Deutschland ausgegangen werden. Besonders besorgniserregend ist dabei die Tatsache, daß es derzeit außer in Großbritannien nur in Deutschland einen überdurchschnittlichen Anstieg von jährlich etwa 6% zu verzeichnen gibt.

Auch in der EPIC-Studie von 1995, einer westeuropäischen Prävalenzstudie zu Infektionen von Patienten der Intensivmedizin vorwiegend großer und universitärer Einrichtungen, wurden bis zu 30,1% *S.aureus* (davon 60% MRSA) als Infektionserreger registriert.

GENARS (German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance), ein Projekt gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, dem 6 Institute für Mikrobiologie von Universitäten bzw. med. Hochschulen angehören (Bonn, Leipzig, Jena, Ulm, Kiel, Frankfurt/ Main, Hannover) liegt allerdings mit einer Rate von Oxacillin resistenter *S.aureus* innerhalb der GENARS-Kliniken von 10,7% weit hinter den Angaben anderer Studien (55).

Die Betreuung und Behandlung von MRSA-Patienten stellt an die jeweilige Klinik besondere Anforderungen:

1. räumlich-funktionell (Umkehrisolierung)
2. präventiv (Schutz vor Kontamination)
3. logistisch (Desinfektion, Reinigung, Abfallentsorgung, Transport)
4. therapeutisch (hohe Therapiekosten bei der Antibiotikatherapie)

Abgesehen von der psychosozialen Situation des MRSA-Patienten durch die notwendige Isolierung und den langwierigen Verlauf stellen MRSA-Infektionen für die Krankenhausträger ein besonderes Problem dar. Bisher haben die Kostenträger nicht auf dieses spezielle Infektionsspektrum reagiert. Die Behandlung mehrerer MRSA-Patienten zugleich kann bei gedecktem Budget den finanziellen Rahmen eines Krankenhauses leicht sprengen. Trotz Aufnahme der möglichen Kodierung von MRSA-Infektionen und Isolierungsmaßnahmen im DRG-System können erst 2006 Daten erhoben werden und somit ist frühestens Ende 2007 mit einer Aufnahme in das Entgeltsystem zu rechnen.

1.5 Therapie von MRSA-Infektionen

Die Therapie von MRSA-Infektionen sollte aus o.g. Gründen so effizient erfolgen, daß in möglichst rascher Zeit Infektfreiheit vorliegt. Ein zukünftiges Behandlungsregime sollte die ambulante Therapie beinhalten.

Als therapeutische Optionen stehen derzeit klinisch u.a. zwei gängige Substanzen zur Verfügung:

- Vancomycin
- Teicoplanin

Bei der Analyse aller Vergleichsstudien beider Substanzen lässt sich eine identische Wirksamkeit feststellen, wobei bezüglich der Toxizität Teicoplanin vorteilhafter erscheint. Durch die besondere Nephrotoxizität ist bei der Vancomycintherapie ein Monitoring des Serumspiegels notwendig. Aufgrund geringerer Toxizität ist dies bei Teicoplanin nicht zwingend vorgeschrieben, sondern allenfalls aus Effizienzgründen (therapeutischer Mindestspiegel) zu erwägen („monitoring for efficacy, not for safety“).

1.6 Problematik bei MRSA-Infektionen

S.aureus ist der dominierende Erreger von Knochen- und Gelenkinfektionen, sowie von Infektionen nach endoprothetischen Operationen. Die Therapie dieser Infektionen ist durch die Dauer besonders kostenintensiv. Tierexperimentelle Daten belegen die gute Penetration von Teicoplanin in Knochen-, Knorpel- und Weichteilgewebe. Diese Daten beziehen sich jedoch auf das primär unbeschädigte oder unveränderte Gewebe.

Der klinische Alltag zeigt, daß es sich bei Knochen- und Weichteilinfektionen in der Mehrzahl der Fälle um Gewebe handelt, das bezüglich Perfusion und Oxygenierung signifikant reduziert ist:

- langstreckig sklerosierter Knochen
- arterielle Durchblutungsstörung durch Mikro- oder Makroangiopathie.

Durch die verminderte Durchblutung ist die Antibiotikapenetration ebenfalls vermindert. Eine verminderte Oxygenierung impliziert eine drastisch verminderte lokale Immunantwort des Gewebes.

Hinzu kommt, daß gerade der multimorbide Patient oder der immunologisch kompromittierte Patient besonders empfänglich für die MRSA-Infektion erscheint. So können Verletzungen der Haut insb. großflächige Wunden, Patienten mit Tracheotomien, Diabetes mellitus, Dialysepflichtigkeit und das Vorhandensein von Fremdkörpern (Metalllegierungen wie z.B. Gelenkersatz und Plastikmaterialien wie z.B. Venenverweilkatheter) als prädisponierend für *S.aureus*-Infektionen genannt werden. In einer Fallkontrollstudie mit 479 Kontrollpatienten wurden die Risikofaktoren, die mit einer Besiedelung einhergingen, herausgearbeitet:

Eine stationäre Krankenhausbehandlung im vorangegangenen Jahr erhöhte das Risiko einer MRSA-Besiedelung um den Faktor 2, eine zugrunde liegende chronische Erkrankung um den Faktor 2,6, eine laufende Antibiotikatherapie zum Zeitpunkt der Aufnahme um den Faktor 5,4 und eine Aufnahme in ein

Altenpflegeheim im vorangegangenen Jahr um den Faktor 25,2. Auch die Anzahl der Krankenhausaufenthalte eines Patienten im Jahr vor der Untersuchung als auch ein Alter >50 korrelierte statistisch signifikant mit der Besiedelungshäufigkeit (**59, 87**).

Des Weiteren wurden gehäufte MRSA-Infektionen u.a. auch bei spritzenbenutzenden Drogenabhängigen (**21, 99**), inhaftierten Gefängnisinsassen (**25**), Angehörigen von Kontakt-Sportarten (**74, 105**) und bei Patienten in laufender ambulanter Behandlung beschrieben (**39, 53, 56, 62, 93**).

1.7 Zielsetzung dieser Arbeit

Bisher finden klinisch Vancomycin und Teicoplanin Einsatz zur Behandlung von MRSA und MRSE-Infektionen. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils von Targocid[®] laut Hersteller sollen nun im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung Daten ermittelt werden um Antibiotikaspiegel in verschiedenen Geweben zu erhalten, um diese mit der bisherigen Literatur zu vergleichen.

Durch das besondere Design der durchgeführten Studie wurden Therapiedaten erhoben auch hinsichtlich der besonderen Situation des lokal gestörten Gewebes. Es wurde ein besonderes Augenmerk auf die Antibiotikakonzentration im sklerosierten Knochen gelegt.

Die folgende Arbeit soll die klinischen Ergebnisse während der Behandlung von Patienten mit MRSA- und MRSE-Infektionen unter der Therapie von Teicoplanin (Targocid[®]) einschließlich Teicoplaninspiegel in Knochen, Serum und Weichteilgewebe sowie Drainageexsudat als auch ein Nebenwirkungsprofil aufzeigen. Des Weiteren sollen die Ergebnisse mit denen in der bisherigen Literatur verglichen werden. Bei dieser Arbeit handelt es sich um Ergebnisse, die bei kranken Menschen (Patienten) bestimmt wurden und mit der bisher in der Literatur angegebenen Pharmakokinetik bei gesunden Probanden verglichen werden sollen.

Die **erste Hypothese** dieser Arbeit war, daß sich Teicoplanin im minderperfundierten und sklerosierten Knochen schlechter anreichert wie im gesunden Knochen. Des weiteren war die Annahme, daß Teicoplanin insgesamt im betroffenen infizierten Weichteilgewebe langsamer und weniger stark anflutet wie in einem vergleichbaren gesunden Gewebeanteil.

Daher sollte in dieser Arbeit zunächst untersucht werden, wie stark die Konzentrationen in Abhängigkeit zur Zeit in den einzelnen Gewebearten (Serum, Knochen, Weichteilgewebe und Drainageexsudat) sind, und ob ein Unterschied zu den Konzentrationsverläufen in der Literatur besteht.

Die **zweite Hypothese** dieser Arbeit war, daß die Serumkonzentration korreliert mit dem Drainageexsudat. Durch das Antibiotikamonitoring über die Drainageflüssigkeit erhoffte man sich Daten im gestörten Weichteilmantel und eines möglichen Drug-Monitorings über das Exsudat. Diese Datenerhebung soll für eine Empfehlung im Rahmen einer möglichen ambulanten Therapie hilfreich sein, um unblutig und einfach eine Probe zu gewinnen und eine direkte Serumprobe vermeiden zu können. Eine mögliche Konsequenz daraus könnte eine Erweiterung der bisherig verfügbaren, lokalen Antibiotikaträgern im Gewebe (Teicoplaninhaltiger Knochenzement oder Platzhalter nach Endoprothesenausbau, Teicoplaninbeschichtete Verweilkatheter) sein.

In einer **dritten Hypothese** wurde angenommen, daß aufgrund der Multimorbidität der Patienten sich das Nebenwirkungsprofil hinsichtlich einer Teicoplaninbehandlung stark erweitert und, verglichen mit der Literatur, die Nebenwirkungen in dieser Arbeit hinsichtlich Zahl und Schwere deutlich abheben.

Daher sollte ein möglichst vollständiges Nebenwirkungs- und Nebenerkrankungsprofil erstellt und verglichen werden mit bereits publizierten Daten.

In der **vierten Hypothese** dieser Arbeit wurde angenommen, daß ein Kumulationseffekt (Anreicherung von Teicoplanin) nicht auftritt und sich daher auch die Eliminationszeit nicht vergrößert.

Daher wurden in dieser Arbeit die Konzentrationsverläufe bestimmt über die gesamte Therapiedauer und auch hier ein Vergleich angestellt mit den bisherigen veröffentlichten Daten.

2. Material und Methodik:

2.1 Patientengut:

In die Studie wurden insgesamt 32 Patienten im Zeitraum von Oktober 2001 bis Juni 2003 in 2 verschiedene Berufsgenossenschaftliche Unfallkliniken aufgenommen (**Tab.1**). 15 Patienten wurden in der Gruppe in Ludwigshafen und 17 Patienten in der Tübinger Gruppe aufgenommen.

Table 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • weiblich oder männlich • 18 – 85 Jahre • nicht schwanger • schriftliche Einverständniserklärung des Probanden • genügende Compliance • zuvor stattgefundenes ausführliches Gespräch und Aufklärung, Beantwortung aller Fragen • Einwilligungsfähigkeit
Ausschlusskriterien:
<ul style="list-style-type: none"> • Raucher (Anamnese) > 10 Zigaretten/ Tag • pAVK mit ptcO₂ < 30 mm Hg • Niereninsuffizienz (Clearance > 1,2 ml/h x kg) • Diabetes mellitus mit Makroangiopathie, d.h. >50 % funktionelle Stenose, = ptcO₂ < 30 mm Hg • Autoaggressionserkrankungen • immunolog. Grunderkrankungen z. B. Vaskulitiden • Rheumatische Erkrankung • Immunsuppression • Ablehnung der Teilnahme

Die Indikationen zur Aufnahme in die Studie war eine nachgewiesene MRSA- oder MRSE-Infektion, wobei in den meisten Fällen es sich um Infektionen mit Knochenbeteiligung handelte. Im Detail handelte es sich um Früh- oder Spätinfekte nach Endoprothesen oder Osteosynthesen jeglicher Art, oder aber chronische Infektionen welche seit mehr als 6 Monate persistierten. Auch chronische Wunden bei AVK oder Diabetes mellitus zum Beispiel waren mit eine Indikation (**Tab. 2**)

Tabelle 2: Einteilung der Indikation bei Eintritt in die Studie

Einteilung der Indikation		
I Endoprothesen	la	Frühinfekt bis 10 Wochen postop
	lb	Spätinfekt bis ½ Jahr postop.
	lc	Chronische Infektion, mehr als 6 Monate persistierend
II Infizierte Osteosynthesen	II a	Akute Ostitis/Osteomyelitis
	II a1	Knochen/Weichteilschaden nach AO Klassifikation und Keimspektrum präoperativ
	II a2	Knochen/Weichteilschaden nach AO Klassifikation und Wagner und Keimspektrum postoperativ
	II b	Chronische Osteomyelitis (Weichteilschaden nach Wagner)
	II b1	Radiol./klinisch geringe Sklerosierung des Knochens
	II b2	Radiol./klinisch starke Sklerosierung des Knochens
	II b3	Knochenhöhle in cm
	II b4	Knochendefekt in cm (s. o.)
III chronische Wunden:	III	bei AVK, Diabetes mellitus, chronischen-venöser Insuffizienz

Des Weiteren wurde der Knochen- bzw. Weichteilschaden nach dem AO-Knochendefekt-Score bzw. dem Wundscore nach Wagner eingeteilt. Die nachfolgende **Tabelle 3** zeigt diese Einteilungen.

Tabelle 3: Einteilung des Gewebedefektes mittels AO-Knochendefekt-Score und Wundscore nach Wagner bei Eintritt in die Studie

AO-Knochendefektscore bei Osteitis		
Lysezonen	a I	optisch wahrnehmbare Lysezone bis 1 cm
	a II	1 cm bis 3 cm Lysezone
	a III	3 cm bis 5 cm Lysezone
Knochenhöhle	b	Knochenhöhle in cm (z. B. 2 x 6cm)
Defektstrecke	c I	Defektstrecke bis 1 cm
	c II	Defektstrecke 1 cm bis 2 cm
	c III	2 cm bis 5 cm
	c IV	größer 5 cm
Wundscore nach Wagner bei ausschließlicher Weichteilbeteiligung		
	I	umschriebene Rötung ohne Epitheldefekt
	II	Epitheldefekt bis zu tieferen Läsionen der Dermis
	III	vollständiger Defekt aller Hautschichten einschließlich des subkutanen Bindegewebes mit freiliegender Faszie, Muskel oder Sehnen
	IV	Defekt wie in III mit Beteiligung des Knochens

2.2 Teicoplanin (Targocid®)

2.2.1 Struktur:

Das Glycopeptid Teicoplanin ist ein Fermentationsprodukt von *actinoplanes teichomyceticus* n. sp. Teicoplanin ist ein Gemisch aus sechs Komponenten, und zwar fünf mit annähernd gleichem Molekulargewicht (TA₂-1 bis TA₂-5) und einer mit einem niedrigeren Molekulargewicht (TA₃). Alle Komponenten

bestehen aus einem linearen Heptapeptid-Aglykon, in dem zwei chlorierte β -Hydroxytyroxinreste und fünf substituierte Phenylglycinreste über Ätherbrücken eine tetrazyklische Struktur bilden. Als Zucker sind D-Mannose, N-Acetyl-D-Glucosamin und Acetyl-Glucosamin vorhanden. Die fünf TA₂-Komponenten sind am Acetyl-Glucosamin mit jeweils unterschiedlichen Fettsäuren substituiert, die TA₃-Komponente ist ein Säurehydrolysat, das jedoch ebenfalls antibakteriell wirksam ist (**28**). Das Molekulargewicht liegt zwischen 1875-1891 Dalton. Aufgrund ihrer chemischen Struktur sind die Einzelkomponenten Ampholyte, sie liegen zu ca. 50% als Zwitterion und zu 50% als Natriumsalz vor.

2.2.2 Wirkungsmechanismus:

Teicoplanin hemmt die Zellwandsynthese der Bakterien durch Verhinderung der Peptidoglykanketten-Verlängerung und der Quervernetzung mit angrenzenden Peptidoglykanketten (**104**). Dabei bindet sich Teicoplanin an eine strukturelle Komponente der Zellwand (im Unterschied zu den β -Laktamantibiotika, die sich an Enzyme binden). Daher treten keine Kreuzreaktionen zwischen Teicoplanin und den β -Laktamantibiotika sowie den Aminoglykosiden, den Tetracyclinen, Rifampicin und Chloramphenicol auf.

Die Tatsache, daß sich Teicoplanin an ein Substrat und nicht an ein Enzym bindet, ist auch eine Erklärung dafür, warum weder im Labor noch in der Klinik „one-step“-resistente Mutanten gefunden wurden. Teicoplanin zeigt in vitro eine Mehrstufenresistenz, die erst nach 11-14 Passagen nachweisbar ist, daher erscheint eine Resistenzentwicklung unter der Therapie unwahrscheinlich.

Teicoplanin wirkt im allgemeinen bakterizid, wobei gewöhnlich Konzentrationen erforderlich sind, die der doppelten bis vierfachen minimalen Hemmkonzentration entsprechen.

2.2.3 Resorptionsort und Kinetik:

Teicoplanin wird nach oraler Applikation nicht resorbiert. Die Substanz wird daher parenteral appliziert. Dies kann sowohl mittels i.v.- als auch i.m.-Injektion erfolgen. Teicoplanin ist zu etwa 90% mit schwacher Affinität an Plasmaproteine gebunden (4).

Warum die antimikrobielle Aktivität trotzdem besteht, obwohl doch 90% an Albumin gebunden ist, war lange nicht geklärt. Eine Erklärung dafür ist die Tatsache, daß Teicoplanin sich an N-Diacetyl-L-Lysyl-D-Alanyl-D-Alanin bindet, welches die zellulären Angriffsstellen imitiert (104) mit einem Bindungskoeffizienten von $2,6 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$. Dieser Bindungskoeffizient ist ca. 100 mal höher als der zu Albumin. Ein ähnlich hoher Bindungskoeffizient wurde bei intakten *S.aureus* Zellwänden beobachtet, so daß sich Teicoplanin vom Albumin lösen und an die Zellwand innerhalb von Sekunden binden kann (89).

Obwohl die hohe Eiweißbindung von Teicoplanin offensichtlich keinen Einfluss auf die antibakterielle Aktivität hat, ergibt sich dadurch doch eine tiefgreifende Auswirkung auf die Pharmakokinetik und dementsprechend auf die Art der Verabreichung.

Teicoplanin führt zu hohen und lang anhaltenden Serumspiegeln, die eine tägliche Einmalgabe erlauben. Im Unterschied zu Vancomycin kann Teicoplanin intramuskulär oder als schnelle Bolusinjektion appliziert werden. Die Pharmakokinetik von Teicoplanin zeichnet sich durch drei wichtige charakteristische Eigenschaften aus (98).

Die erste Eigenschaft lässt sich durch die Lipophilie des Moleküls erklären, welche die Basis für seine gute Gewebegängigkeit und zelluläre Penetration bildet. Die Substanz penetriert schnell in die Gewebe, wird allmählich wieder in den Kreislauf freigesetzt und von dort anschließend langsam, als Folge der Proteinbindung, hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Durch den Säurecharakter des Moleküls ist es in Form des Natriumsalzes bei physiologischem pH-Wert löslich, was eine gute intramuskuläre Resorption und lokale Verträglichkeit bedingt. Das Fehlen einer hypotensiven Wirkung nach

schneller Infusion steht im Gegensatz zu der unter Vancomycin beobachteten ausgeprägten Wirkung (88).

Eine Studie (108), bei der eine Initialdosis von 400mg (etwa 6mg/kg) am ersten Tag und Erhaltungsdosen von 200mg täglich über sechs Tage verabreicht wurde zeigte:

die nach Verabreichung der Startdosis beobachteten Teicoplanin-Blutspiegel entsprachen den bereits vorhandenen Studien über Einmalgaben (109, 115). Hier zeigten sich nach einer einzelnen 5-minütigen i.v.-Bolusgabe von 400mg Teicoplanin sehr rasch sehr hohe Plasmaspiegel, die noch 24 Stunden nach der Gabe über den MHK der meisten empfindlichen Erreger liegen. Die mittleren Serumspiegel lagen direkt nach der Applikation von 3mg/kg bzw. 6mg/kg bei 53mg/l bzw. 112mg/l. Während der 6 folgenden Tagen bei Mehrfachdosierung hob sich bei einer Erhaltungsdosis von 3mg/kg Teicoplanin der Talspiegel von 3,5µg/ml auf 4,9µg/ml. Die Spitzenspiegel stiegen von 38,2 auf 43,4µg/ml an (12) .

Daraus ist zu schließen, daß sich das pharmakokinetische Verhalten von Teicoplanin bei Mehrfachdosierung nicht verändert.

Verabreichte man eine Einzeldosis von 400mg im Vergleich zu 6 täglichen Einzeldosen à 400mg, nahmen die Plasmatalspiegel nach täglicher Gabe von Teicoplanin progressiv zu, bis der Steady-state bei ca. 10µg/ml, also ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung, erreicht wurde (15)

Die Pharmakokinetik von Teicoplanin bei Kindern von 2 bis 13 Jahren unterscheidet sich nicht wesentlich von der bei Erwachsenen (97). Gleiches gilt für ältere Patienten zwischen 65 und 81 Jahre. Zu berücksichtigen ist jedoch, daß bei älteren Patienten die Nierenfunktion eingeschränkt sein kann (109).

2.2.4 Biologische Halbwertszeit:

Mittlere Serumkonzentrations-Zeitkurven zeigen eine schnelle Verteilungsphase aus dem zentralen Kompartiment in ein schnell äquilibrierendes peripheres Kompartiment, eine langsame Eliminationsphase und eine äußerst lange terminale Phase (**118**).

Die extensive Bindung an Serum-Proteine ist stark beteiligt an der nur sehr langsamen Freisetzung des Teicoplanin aus den tiefen peripheren Kompartimenten in das zentrale Kompartiment, aus dem die Elimination erfolgt. Dies führt wiederum zu einer Verminderung der Gesamtkörper-Clearance und damit zu einem Anstieg der Eliminationshalbwertszeit. Dies erklärt auch die schon 1986 von Fietta et al. (**41**) beobachtete Tatsache, daß Teicoplanin im Gegensatz zu Vancomycin in Monocyten und Granulozyten eindringen und so intrazelluläre Bakterien abtöten kann. Eine Eigenschaft, die von zahlreichen Autoren unter verschiedenen Studienbedingungen bestätigt wurde.

Beim Menschen kann die Plasmaverteilung von Teicoplanin nach i.v.-Applikation am besten mit einem 3-Kompartiment-Modell beschrieben werden. Nach einer biphasischen Verteilungsphase - charakterisiert durch eine schnelle Verteilungsphase mit einer Halbwertszeit von 0,3 Stunden, gefolgt von einer zweiten Verteilungsphase mit einer Halbwertszeit von etwa 3,6 Stunden - schließt sich eine langsame Eliminationsphase mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 70 Stunden (Bereich von 40 - 100 Stunden) an (**109, 115**).

Teicoplanin wird hauptsächlich in unveränderter Form ausgeschieden und nur zu einem sehr geringen Teil in Metaboliten umgewandelt (**8**).

Buniva und Mitarbeiter untersuchten die Pharmakokinetik von C¹⁴-markiertem Teicoplanin. Die Eliminationshalbwertszeit betrug 77 Stunden und die totale Clearance errechnete sich zu 9,8ml/h x kg. Die renale Clearance wurde mit 7,8ml/h x kg bestimmt. Für einen Steady-state wurde das Verteilungsvolumen V_{ss} mit 0,76l/kg ermittelt. Der gesamte, innerhalb von 16 Tagen, wiedergefundene Anteil der verabreichten Dosis verteilte sich zu 80% auf den

Urin und zu etwa 3% auf die Fäzes. Dies bedeutet, daß mehr als 15% der Gesamtdosis auf nichtrenalem und nichtfäkalem Wege ausgeschieden werden (14, 30).

2.2.5 Toxizität:

Die LD₅₀ für verschieden Tierspezies wurde von Dezulian experimentell bestimmt. Dabei zeigte sich die LD₅₀ beim Hund bei i.m. Applikation bei >900mg/kg KG und bei i.v. Applikation bei ca. 750mg/kg KG, bei der Ratte ungefähr 106mg/kg KG und bei der Maus betrug sie 715mg/kg KG. Alle LD₅₀ für die geprüften Tierarten lagen weit über der therapeutischen Humandosis von 3 bis 6mg/kg KG (31, 32).

Bei der Behandlung von Infektionen in der Pädiatrie konnten nur sehr selten milde Nebenwirkungen beobachtet werden. Hierbei handelte es sich unter anderem um transitorische Anstiege der Transaminasen und Exantheme (50). Es konnten keine Hinweise auf eine Hörstörung oder Veränderung bei audiometrischen Messungen gefunden werden (91).

Dezulian et al berichtet von Überdosierungen (chron. Toxizität) in einer Konzentration im Tierversuch an Ratten und Hunden von Dosen, die 3-12fach über der therapeutischen Humandosis liegen. Hier wurde eine leichte Nephropathie beobachtet. Eine Einschränkung der Nierenfunktion wurde erst bei der höchsten Dosis bei Ratten (150mg/kg KG) verzeichnet, welche nach Absetzen von Teicoplanin schnell reversibel war (32).

Auch eine Ototoxizität wurde selbst bei Gabe von 12-25facher Humandosis im Tierversuch von Cazals et al nicht beobachtet. Dosierungen, die 15-30fach über der Humandosis lagen, wurde eine leichte Beeinträchtigung des Innenohres beobachtet, jedoch ohne morphologische Schädigung (20).

Lt. Hersteller liegen Erfahrungen vor, bei denen 2 Kindern versehentlich mehrere Dosen je 100mg/KG/Tag Targocid gegeben wurde. Trotz Serumkonzentrationen von über 300mg/l traten keine Intoxikationserscheinungen auf.

Tabelle 4: Angaben zu toxikologischen Untersuchungen von Teicoplanin (aus: *H.D. Görlich: Allgemeine Aspekte zur Erfassung und Bewertung von Arzneimittelrisiken am Beispiel von Teicoplanin . Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie Band 10-2, 1991 S.209*).

1. Akute Toxizität	<p>LD₅₀ Hund i.m. 900 mg/kg KG LD₅₀ Hund i.v. 750 mg/kg KG LD₅₀ Ratte i.v. 106 mg/kg KG LD₅₀ Hund i.v. 715 mg/kg KG</p> <p>Begleitsymptome: Dyspnoe, Sedierung, Vasodilatation</p>
2. Chronische Toxizität	<p><u>Niere:</u> Zielorgan der Toxizität bei den Ratten- und Hundeversuchen über 1-6 Monate Leichte fokale Degeneration kortikaler Tubulusepithelien, granuliert Harnzylinder. Totale bis weitgehende Reversibilität nach 9-10 Wochen ohne Therapie</p> <p>Toxische Dosen: Hund 20-40 mg/kg KG Ratte 40-150mg/kg KG</p> <p><u>Leber:</u> Leichte Zunahme granulären Zytoplasmas (Zunahme von Autolysomen) in 6-Monatsstudien beim Hund, geringe SGTP-Erhöhungen bei Hund und Ratte in den Langzeitstudien</p>
3. Kanzerogenität	Nicht durchgeführt, da parenterale Kurzzeittherapie
4. Mutagenität	Kein Hinweis auf mutagenes Potential
5. Reproduktionstoxikologie	Keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder fertilitätsbeeinträchtigende Wirkungen
6. Lokale Verträglichkeit	<p>Einfachdosierung: Intraarterielle, intra- und paravenöse Injektionen einer Normaldosis beim Menschen ohne pathologischen Befund</p> <p>Mehrfachdosierung: Dosis- und dauerabhängige Reaktionen am Ort der Injektion (reversibel)</p>
7. Spezielle Untersuchungen	<p><u>Antigenität:</u> (Kaninchen, Meerschweinchen, Maus) unauffällig</p> <p><u>Ototoxizität:</u> Albino-Meerschweinchen mit und ohne Etacrynsäure unauffällig. Vergleich zu Tobramycin (positiv) beim Meerschweinchen: funktionale Störungen der vestibulären und cochlearen Funktion bei 90 mg/kg KG ohne morphologische Veränderungen, aber vorstehende Otitis bei den Tieren</p>

H. D. Görlich (46) konnte bei seinen Recherchen von Humanstudien über die Nebenwirkungen von Teicoplanin weiterhin keinen Nachweis erbringen, daß die Gabe von Teicoplanin einen Einfluss auf Puls, Blutdruck, auf das pulmo-/

cardiovaskuläre System hat. Des weiteren gab es keinen Hinweis auf akute oder chronische Toxizität, Kanzerogenität, Nierenschädigungen, Ototoxizität, Thrombozytenagglutination oder Hinweise auf eine medikamenten-induzierte Hämolyse (**Tab. 4**).

2.3 Studiendurchführung

Sobald ein neuer Patient in die Studie aufgenommen wurde, erfolgte zunächst eine Schilderung der Studie sowie ein ausführliches und aufklärendes Gespräch mit dem Patienten. Ebenso wurde der zweiseitige Aufklärungsbogen (siehe Anlage) ausgehändigt. Nachdem alle Fragen des Patienten hinreichend beantwortet wurden, und der Patient sich zur Aufnahme entschloss, folgte die ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Ebenso erfolgte die fakultative Abnahme einer Serumprobe als Nullwert um eventuelle fehlerhaften Versuchsreihen später ausschließen zu können. Nach dem Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung konnte mit der Studie begonnen werden. Der Patient konnte zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen von der Teilnahme der Studie zurücktreten. In einem solchen Fall wurden die bisher gewonnenen Proben des Patienten als auch die übrigen Daten ohne Auswertung vernichtet.

Das Votum der Ethikkommission lag vor.

2.3.1 Dosierungsschema:

Targocid[®] 400 wurde 1x täglich i.v. gegeben zu festen Zeiten. In Tübingen jeweils als Bolus am OP-Tag präoperativ und danach immer um 7.00 bzw. 8.00 Uhr nach Plan. In Ludwigshafen wurde am Vorabend mit der ersten Gabe begonnen und dann ab dem OP-Tag mit 400mg i.v. jeweils um 6.00 Uhr fortgeführt bis zum Ende der Behandlung.

2.3.2 Zeitlicher Ablauf der Probengewinnung:

Tag 1: (Präoperativ)

Erhebung einer ausführlichen Anamnese und körperliche Untersuchung. Abnahme einer Blutprobe als Base-Line-Wert für die Serumbestimmung. Fakultativ konnte eine Probe der Drainageflüssigkeit gewonnen werden, wenn eine Drainage bereits vor OP vorhanden war. Bei Durchführung der Studie hatte sich gezeigt, daß die vorgesehenen Probeentnahmen von Knochen (Bone) und Weichteilgeweben (Tissue) präoperativ nicht zu gewinnen waren.

Zusätzlich in Ludwigshafen: Gabe der ersten Dosis von Teicoplanin 400mg.

Tag 2: (OP-Tag)

An diesem Tag in Tübingen erstmalige Gabe von Teicoplanin 400mg als Bolus mindestens 1 Stunde vor OP.

Bei der OP Gewinnung von Knochen und/ oder Weichteilgewebe, Schwenken in physiologischer NaCl-Lösung und sofortige Verpackung in die entsprechenden Proberöhrchen die mit in den OP gegeben wurden. Nach OP, auf Station, erfolgten im Laufe des Tages eine Blutentnahme und fakultativ, bei vorhandener Redon-Drainage eine Entnahme des Wundexsudates. Beides wurde direkt nach Gewinnung zentrifugiert und in die entsprechenden Röhrchen abgefüllt. Anschließend Lagerung der Proben in einem Labor bei -40°C .

Tag 3, 4 ,5: (1., 3. und 5. postoperativer Tag)

Erneutes Gewinnen von Drainageflüssigkeit und Serum. Verpackung und Beschriftung sowie Lagerung wie oben aufgeführt.

Tag 6: (7. postoperativer Tag)

In der Tübinger Gruppe konnte aufgrund einer anderen operativen Vorgehensweise eine erneute Gewinnung von Gewebeproben erfolgen. Hier wurde in den meisten Fällen ein Coldex-Wechsel vorgenommen, also eine erneute Eröffnung des Operations- und somit des Infektionsgebietes. Ebenso konnte an diesem Tag teilweise eine erneute Serum- und Drainageflüssigkeitsprobe entnommen werden nach Rückkehr des Patienten auf die periphere Station, wenn noch Redon-Drainagen vorhanden waren und diese Exsudat aufwiesen.

Tag 7, 8, 9: (14., 21., 28. postoperativer Tag)

Gleiches Vorgehen wie am 6.Tag

Während des gesamten stationären Aufenthaltes wurden blutchemische und hämatologische Untersuchungen durchgeführt, weitgehend parallel zu den Studientagen. Wenn aus medizinischen Gründen eine Untersuchung an einem anderen Tag durchgeführt werden musste, konnte diese als Verlaufsparemeter mitbenutzt werden.

2.3.3 Unerwünschte Ereignisse

Grundsätzlich mussten alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), die innerhalb des Beobachtungszeitraumes dieser Studie auftraten, binnen 24 Stunden an die Arzneimittelsicherheit der Aventis Pharma Deutschland GmbH berichtet werden, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme des Studienmedikamentes vermutet wurde oder nicht. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wären zu dokumentieren gewesen und nach Möglichkeit per Fax zu übermitteln, notfalls auch telefonisch.

Als "Unerwünschtes Ereignis" galt jedes im Verlauf der Anwendungsbeobachtung auftretende Ereignis, welches das *Wohlbefinden* des

Patienten im klinisch relevantem Maße *beeinträchtigte*. Dabei konnte es sich um interkurrente Erkrankungen, Verschlechterung vorbestehender Erkrankungen, Unfälle, auch um pathologische Laborwerte oder Diagnosen handeln.

“Unerwünschtes Ereignis” ist als weiter Begriff aufzufassen, der nicht notwendigerweise einen kausalen Zusammenhang zwischen dem eingetretenen Ereignis und der Therapie mit den Prüfpräparaten beinhaltet.

Die während der Therapie mit den Prüfpräparaten auftretenden “Unerwünschten Ereignisse” sollten auf dem Dokumentationsbogen jeweils beigefügten Berichtsbogen dokumentiert werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren ebenfalls auf dem Berichtsbogen zu dokumentieren und binnen 24 Stunden zu berichten.

Als klinisch relevant gelten insbesondere:

- alle Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wurden (unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW)
- alle Ereignisse, die weitere medizinische und therapeutische Maßnahmen nötig machten
- alle Ereignisse, die aufgrund der o.g. Umstände einen Therapieabbruch erforderten
- alle Ereignisse, die eine Abweichung vom normalen klinischen Verlauf der Grunderkrankung (Indikation) oder der Begleiterkrankungen signalisierten (sog. atypische Heilungsverläufe)

2.3.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Als schwerwiegendes unerwünschte Ereignis galt:

- jedes Ereignis mit tödlichem Ausgang
- jedes Ereignis mit unmittelbar lebensbedrohlichem Charakter¹
- jedes Ereignis, das - ungeplant und unvorhergesehen - eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte

- jedes Ereignis, das eine bleibende Behinderung, Arbeitsunfähigkeit oder bedeutende Beeinträchtigung des Patienten verursacht²
- jedes Ereignis, dem in seiner Art und Ausprägung eine besondere medizinische Bedeutung zukommt³

¹ *Lebensbedrohlich bedeutet, daß der Patient durch das unerwünschte Ereignis in unmittelbare Lebensgefahr geriet, nicht jedoch, daß der Patient hätte sterben können, wenn das Ereignis schwerer verlaufen wäre.*

² *Eine bedeutende Behinderung liegt dann vor, wenn der Patient durch das Ereignis wesentlich in seiner Fähigkeit beeinträchtigt wird, normale Vorgänge des täglichen Lebens zu bewältigen.*

³ *Hierunter fallen beispielsweise Ereignisse, die eine medizinische Intervention erfordern, um bleibende Schäden, einen tödlichen Ausgang, oder einen Krankenhausaufenthalt zu verhindern. Unter diese Kategorie fallen auch Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung (Dosis höher als die höchste, laut Gebrauchsinformation zugelassene Dosis) berichtet werden.*

2.3.5 Ethik

Vor Beginn der Anwendungsbeobachtung wurden der Prüfplan, die Einverständniserklärung und alle anderen erforderlichen Dokumente zusammen mit einem Begleitschreiben und einer Aufstellung der enthaltenen Dokumente, ihrem Erstellungsdatum und dem Ort, für den die Genehmigung beantragt wurde, einer unabhängigen Ethik-Kommission (IEC) vorgelegt. Gegebenenfalls wurden die Dokumente im Einklang mit den örtlichen Gesetzesbestimmungen auch bei den zuständigen Behörden eingereicht.

Bevor der erste Studienteilnehmer in die Anwendungsbeobachtung aufgenommen wurde, mussten alle ethischen und rechtlichen Voraussetzungen erfüllt sein.

Die unabhängige Ethik-Kommission und gegebenenfalls die Behörden mussten gemäß den örtlichen Gesetzesbestimmungen über alle nachfolgenden Prüfplanänderungen informiert werden. Zu Beginn der Anwendungsbeobachtung lag das positive Votum der Ethik-Kommission vor.

2.4 Probengewinnung und Versand

2.4.1 Beschriftung

Grundsätzlich wurden die verschiedenen Patienten mit Nummern und deren Proben mit Codes verschlüsselt und beschriftet. Z.B. **S 12.4**.

An erster Stelle ein Buchstabe:

S = Serum

B = Bone (Knochen)

T = Tissue (Weichteilgewebe)

D = Drainageflüssigkeit (Wundexsudat)

An 2. Stelle steht eine Zahlenkombination. Die 1.Zahl steht für die Patientenummer. Die 2. Zahl steht für den Entnahmetag nach Prüfschema:

0 = Präoperativ

1 = OP-Tag

2 = 1. postoperativer Tag

3 = 3. postoperativer Tag

4 = 5. postoperativer Tag

5 = 7. postoperativer Tag

6 = 14. postoperativer Tag

7 = 21. postoperativer Tag

8 = 28. postoperativer Tag

So war z.B. S12.4 die Serumprobe von Patient 12 am 5.postoperativen Tag. In der **Anlage 6.2** ist das Stationsprotokoll beigefügt, welches ständig auf der Station, auf der der Patient sich befand, in einem Ordner abgelegt war. In dem Protokoll wurde **x** durch die Nummer des Patienten ersetzt. So war gewährleistet, daß nur ein Protokoll existent war und somit keine Übertragungsfehler entstehen konnten.

2.4.2 Probenentnahme

2.4.2.1 Drainageflüssigkeit/ Exsudat und Blut

Venöses Blut wurde entsprechend dem Zeitplan aus einer Verweilkanüle bzw. durch Venenpunktion mit Hilfe einer Serummonovette gewonnen. Wunddrainage wurde unter keimarmen Bedingungen aus den Redonflaschen in vorbereitete keimarme 5ml Polypropylengefäße abgefüllt.

Alle gewonnenen Proben (Drainageflüssigkeit/ Exsudat und Blut) wurden direkt nach der Gewinnung bei Raumtemperatur für 10 Minuten bei 1000-1200 G zentrifugiert. Danach wurden die von den festen Bestandteilen getrennten Flüssigkeitsüberstände unter Laborbedingungen abpipettiert und in bereits beschriftete standardisierte Polypropylenröhrchen abgefüllt und bei unter -40°C bis zur Versendung und Analyse gelagert.

2.4.2.2 Knochengewebe und Weichteilgewebe

Die bei den Operationen gewonnenen Knochen- und Weichteilgewebeproben wurden unter sterilen Bedingungen direkt nach der Gewinnung in mind. 10ml NaCl geschwenkt um eine Verunreinigung mit evtl. Blutresten zu minimieren. Danach wurden sie noch unter sterilen OP-Bedingungen mittels Tüchern oder Kompressen abgetupft und durch den OP-Springer in die bereits beschrifteten Polypropylen-Röhrchen verpackt. Nach direkter Zwischenlagerung in einem Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ für max. 3 Stunden erfolgte die Endlagerung bis zum Versand bei unter -40°C .

2.4.3 Versand

Nachdem die erste Hälfte aller Proben so gewonnen und gelagert waren, wurden sie in einen geschlossenen Hartschaumkontainer (Wanddicke 3cm) mit 4kg Trockeneis verpackt und per Express in das Labor zur Analyse verschickt. Auf gleiche Art und Weise wurde auch mit der zweiten Hälfte verfahren. So war eine Unterbrechung der Kühlkette ausgeschlossen. Im Labor wurden sie ebenfalls bis zur Analyse bei unter -20°C gelagert.

2.5 Analyse der Teicoplanin-Konzentrationen

Bis zur Analyse wurden die Proben in der Klinik bei -40 °C gelagert. Der Versand erfolgte in Trockeneis, im Analysenlabor wurden die Proben bei -20°C gelagert (*vergl. Kapitel 2.4 Probengewinnung und Versand*).

Teicoplanin ist bei -20°C in Serum mindestens 3 Monate und bei Raumtemperatur mindestens 5 Tage stabil. Die Bestimmung von Teicoplanin in den Proben dieser Arbeit erfolgte mit Hilfe der HPLC am Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Regensburg in Anlehnung an publizierte Arbeiten (72, 94). Die Methode ist nachfolgend beschrieben.

2.5.1 Vorbereitung von Serum oder Wundrainage

In einem 2ml Eppendorf-Cup wurden zu 300µl Serum/Drainage 300µl 2.5% H₃PO₄ pipettiert und gemischt. Zur Enteiweißung wurden 1 ml Acetonitril zugegeben, gemischt und 15min im Kühlschrank inkubiert. Nach Zentrifugation (2min; ca. 10.000 G) wurde der Überstand in 4ml Polypropylen-Röhrchen (12x75 mm) dekantiert, in denen 2ml Dichlormethan vorgelegt waren. 5min wurde auf einem REAX-2 Mischer gemischt (Über-Kopf-Schüttler) und 20min bei 2.500 G zentrifugiert. 300µl Überstand wurde in 1,5ml Eppendorf-Cups pipettiert und mit 300µl n-Heptan gewaschen. Nach Zentrifugation (1min; 10.000 G) wurden 150µl untere, wässrige Phase in Autosampler-Minivials abgefüllt und 1 µl in die HPLC-Apparatur injiziert.

2.5.2 Vorbereitung von Gewebe

Etwa 500mg Knochen oder Weichteilgewebe wurden in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und in einem selbst hergestellten Metallblock (Typ: Bessman Tissue Pulverizer) pulverisiert. Zum zerkleinerten Gewebe wurde die vierfache Menge Homogenisationslösung (85%ige-H₃PO₄/Wasser/Acetonitril 2,5:100:200, v/v/v) gegeben und 30min gemischt (Über-Kopf-Schüttler REAX 2, Fa. Heidolph, Kelheim). Nach Zentrifugation (10min, 2500 G) wurde der Überstand in 12x75 mm Polypropylenröhrchen dekantiert und mit 2ml Dichlormethan extrahiert (10min REAX-2 Mischer).

Nach erneuter Zentrifugation (20min, 2.500 G) wurden 200µl der oberen, wässrigen Phase in Autosampler-Vials abgefüllt und 10-25µl in die HPLC-Apparatur injiziert.

2.5.3 Chromatographische Trennung

Die chromatographische Apparatur bestand aus einer Pumpe LC 10AS, einem Autosampler SIL-10A, UV-Detektor SPD-10A (eingestellt auf 210nm), Steuergerät SCL-10A, Integrator Class-LC 10 (alles von Shimadzu, Duisburg). Die Trennung erfolgte an einer Synergi Hydro RP 4 µm HPLC-Säule (Phenomenex, Aschaffenburg) bei 30.0°C (Säulenofen ERC 125, ERC, Riemerling). Der Eluent war eine Mischung aus 50mM o-Phosphorsäure/Acetonitril (750:265, v/v), pH 2.5. Bei einem Fluss von 1,0ml/min eluierten die Isomeren von Teicoplanin nach 5,3/ 5,8/ 6,5/ 10,5 und 11,6 min.

2.5.4 Auswertung

Die Auswertung erfolgte nach der Methode des externen Standards mit Hilfe dotierter Serumproben, die bei jeder Analyse mitgeführt wurden. Es wurde der Hauptpeak bei 5,8 min ausgewertet. Die Intra-Assay-Präzision war besser als 5%, die Inter-Assay-Präzision besser als 3% und Abweichung vom Sollwert (Richtigkeit) geringer als 7%. Die Kalibrierung für die Analyse von Gewebe erfolgte analog wie für Serum mit Hilfe dotierter Gewebeproben.

2.6 Statistische Methoden

2.6.1 Mittelwert

Eine Stichprobe (Teil einer Grundgesamtheit) wird durch eine Häufigkeitsfunktion beschrieben. Aus dieser Häufigkeitsfunktion lassen sich Werte ermitteln, die als Maßzahlen dieser Stichprobe bezeichnet werden. Hierzu gehört der Mittelwert. Der Mittelwert einer Stichprobe ist definiert als das arithmetische Mittel der Stichprobenwerte, d.h. er kennzeichnet die durchschnittliche Größe der Stichprobenwerte (**66**).

$$\text{Mittelwert} = \frac{\text{Summe aller Stichprobenwerte}}{\text{Anzahl aller Stichprobenwerte}}$$

2.6.2 Standardabweichung:

Eine weitere Maßzahl der Stichprobe ist die Standardabweichung. Sie wird auch als Streuungsmaß bezeichnet (**52**). Die Standardabweichung errechnet sich als Wurzel aus dem Quotienten der Summe der Abweichungsquadrate (Abweichungsquadrat: Mittelwert – jeweiliger Stichprobenwert) durch die Anzahl der Stichprobenwerte – 1.

$$\text{Standardabweichung} = \sqrt{\frac{\text{Summe aller Abweichungsquadrate}}{\text{Anzahl aller Stichprobenwerte} - 1}}$$

2.6.3 Korrelationskoeffizient r:

Mit Hilfe des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten r lässt sich feststellen, ob es eine Beziehung zwischen zwei Variablen gibt (**35, 90**). Er ist ein Maß für die stochastische Abhängigkeit der beiden Variablen x und y. Sein Wert kann zwischen –1 und +1 variieren. Beträgt er –1 oder +1, so sind die beiden Veränderlichen total voneinander abhängig und die beiden Regressionsgeraden Y und X fallen zusammen. Beträgt er 0, so sind die beiden Veränderlichen unabhängig voneinander und die beiden Regressionsgeraden Y und X stehen senkrecht aufeinander und verlaufen parallel zu den Koordinatenachsen.

2.6.4 Bestimmtheitsmaß R²:

Das Bestimmtheitsmaß R² ist das Quadrat des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten.

2.6.5 Statistische Signifikanz:

Anhand des Korrelationskoeffizienten und des Bestimmtheitsmaß kann eine statistische Signifikanz beschrieben werden. In dieser Arbeit sind die gemittelten Stichprobenumfänge teilweise sehr gering, so daß ein Fisher-T-Test oder ein Student's T-Test nicht durchgeführt werden konnte. Daher wurde für die kleinen Stichprobenanzahlen eine Tabelle von J. P. Guilford modifiziert und

R^2 mit in die Tabelle aufgenommen. Hier zeigt sich eine statistische Signifikanz bei einem Stichprobenumfang n wenn r bzw. R^2 größer als der in der **Tabelle 5** aufgeführte Wert ist (**49**).

Tabelle 5: Werte des Korrelationskoeffizienten r (**Bestimmtheitsmaß R^2**) bei einer kleinen Stichprobenanzahl n ab denen eine statistische Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$ besteht

n=	p<0,05	p<0,01	n=	p<0,05	p<0,01
5	0,900 (0,810)	1,000 (1,000)	16	0,425 (0,181)	0,601 (0,361)
6	0,829 (0,687)	0,943 (0,889)	18	0,399 (0,159)	0,564 (0,318)
7	0,714 (0,510)	0,893 (0,797)	20	0,377 (0,142)	0,534 (0,285)
8	0,643 (0,413)	0,833 (0,694)	22	0,359 (0,129)	0,508 (0,258)
9	0,600 (0,360)	0,783 (0,613)	24	0,343 (0,118)	0,485 (0,235)
10	0,564 (0,318)	0,746 (0,557)	26	0,329 (0,108)	0,465 (0,216)
12	0,506 (0,256)	0,712 (0,507)	28	0,317 (0,100)	0,448 (0,201)
14	0,456 (0,208)	0,645 (0,416)	30	0,306 (0,094)	0,432 (0,187)

(Modifiziert nach: Guilford, J. P., *Fundamental Statistics in Psychology and Education*, 1956, New York (S.549))

1. Ergebnisse

3.1. Einleitung

Klinisch bedeutsam waren in dieser Arbeit weniger die Serumkonzentrationen, sondern die tatsächlich im untersuchten Gewebe angeflutete Konzentration von Teicoplanin um in diesen infizierten Teil wirksam zu werden. Es wurden daher die verschiedenen Gewebeproben auf ihren Teicoplaningehalt hin untersucht. Analysiert werden konnten 299 Proben von insgesamt 30 Patienten in 4 verschiedenen Medien (*vergl. Hierzu auch Kap. 3.2.4 Anzahl der gewonnenen Proben insgesamt*)

Zunächst wurde untersucht, ob die Konzentrationsverläufe in dem beobachteten Patientengut untereinander vergleichbar waren. Hierzu konnten zunächst die Proben von insgesamt 17 Patienten der Tübinger und von 13 Patienten der Ludwigshafener Gruppe analysiert werden. Es konnten Daten erhoben werden, die die Konzentrationen in Abhängigkeit zur Zeit widerspiegeln. Ebenso konnten Vergleiche angestellt werden, wie sich die Konzentrationsverläufe in den beiden Gruppen Tübingen und Ludwigshafen im Vergleich, als auch in einer gemeinsamen Auswertung verhalten.

Bei der Auswertung über 24 Stunden wurden die gemessenen Konzentrationen in Abhängigkeit zur Zeitdifferenz seit der morgendlichen Gabe am selben Tag aufgetragen.

Bei der Auswertung über die gesamte Therapiedauer wurde die gemessene Konzentration in Abhängigkeit zur Zeitdifferenz seit der erstmaligen Gabe am Anfang der Studie auf der Zeitachse aufgetragen.

3.2 Patientencharakteristika

3.2.1 Anzahl der Patienten

In die Studie wurden insgesamt 32 Patienten im Zeitraum von Oktober 2001 bis Juni 2003 in den 2 verschiedenen berufsgenossenschaftlichen Unfallkliniken

Tübingen und Ludwigshafen aufgenommen, von denen am Ende die Daten von insgesamt 30 Patienten ausgewertet werden konnten. 15 Patienten wurden in der Gruppe in Ludwigshafen (vs. 17 in Tübingen) aufgenommen. 2 der ursprünglich 15 Patienten aus Ludwigshafen mussten nach Erhebung und Auswertung aller Daten nachträglich ausgeschlossen werden, da es zu Übertragungsfehlern der Daten kam und sich die ursprünglichen Zugehörigkeiten der Proben und der jeweiligen Entnahmezeiten nicht mehr rekonstruieren ließen.

3.2.2 Patientenkollektiv

Das Alter der Patienten lag zu Beginn der Studie bei beiden Gruppen zusammen zwischen 30 und 83 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 57,23 Jahren ($\pm 14,73$), einem Durchschnittsgewicht von 81,36 kg ($\pm 14,53$) und einer Durchschnittsgröße von 173,28 cm ($\pm 9,24$). Bei der Gesamtteilnehmerzahl von 30 waren 7 weiblichen und 23 männlichen Geschlechts. Die Behandlungsdauer lag zwischen 2 und 36 Tagen. Im Mittel betrug sie 11,4 Tage mit einer Standardabweichung von 6,5 Tagen (**Tab. 6**)

- Tübingen hatte insgesamt 17 Teilnehmer, davon 4 weiblich und 13 männlich im Alter zwischen 37 und 83 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 61,24 Jahre ($\pm 12,9$), das Durchschnittsgewicht 81,17 kg ($\pm 10,4$) und die Durchschnittsgröße 171,7 cm ($\pm 7,0$). Die Behandlungsdauer lag zwischen 2 und 36 Tagen. Im Mittel betrug sie 16,2 Tage mit einer Standardabweichung von 9,8 Tagen.
- Ludwigshafen hatte insgesamt 13 Teilnehmer, davon 3 weiblich und 10 männlich im Alter zwischen 30 und 77 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 52,0 Jahre ($\pm 15,83$), das Durchschnittsgewicht 81,54 kg ($\pm 17,97$) und die Durchschnittsgröße 174,8 cm ($\pm 11,0$). Die Behandlungsdauer lag zwischen 2 und 22 Tagen. Im Mittel betrug sie 14,4 Tage mit einer Standardabweichung von 8,8 Tagen.

Table 6: Verteilung von Anzahl, Geschlecht, Behandlungsdauer, Alter, Gewicht und Größe des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie

	Gesamt (n=30)	Tübingen (n=17)	Ludwigshafen (n=13)
Männlich	23	13	10
Weiblich	7	4	3
Behandlungsdauer, Tage (SD)	14,4 (8,8)	16,2(9,8)	11,4 (6,5)
Behandlungsdauer min- max, Tage	2 - 36	2 - 36	2 - 22
Alter min- max, Jahre	30 - 83	37 - 83	30 - 77
Mittleres Alter, Jahre (SD)	57,2 (14,7)	61,2 (12,9)	52,0 (15,8)
Gewicht min-max, kg	43 - 103	64 - 94	43 - 103
Mittleres Gewicht, kg (SD)	81,4 (14,5)	81,2 (10,4)	81,6 (18,0)
Größe min - max, cm	149 - 190	160 - 181	149 - 190
Mittlere Größe, cm (SD)	173,3 (9,24)	171,7 (7,01)/	174,8 (11,0)/

3.2.3 Einteilung in die Indiaktionsgruppen

Die Prozentuale Verteilung der Studienteilnehmer zeigt deutlich, daß es sich hauptsächlich zu über 80% um Patientengut handelt, bei denen chronische Infektionen oder chronische Wunden verbunden mit Osteomyelitis vorhanden waren (**Tab. 7**, Gruppe II- III). Ebenfalls ersichtlich bei der Einteilung des Wundscores nach Wagner die Schwere des Infektes mit über 75% des Wundscore IV, also vollständiger Defekt aller Hautschichten mit Beteiligung des Knochens (**Tab. 8**, Gruppe IV). Bei nur 2 Patienten handelte es sich in dem beobachteten Zeitraum um Infektionen mit MRSE. Da es sich bei den anderen 28 Patienten um MRSA-Infektionen handelte, wurden keine getrennten Beobachtungen durchgeführt oder miteinander verglichen. Da bei dieser Arbeit das Hauptaugenmerk auf die Bestimmung der Teicoplaninkonzentrationen bei MRSA/ MRSE-Infektionen gelegt wurde war eine gesonderte Behandlung der beiden MRSE-Patienten nicht erforderlich.

Tabelle 7: Einteilung des Patientenguts in die Indikationsgruppen

Die prozentuale Verteilung der 30 Studienteilnehmer in die verschiedenen Indikationsgruppen vor Beginn der Studie aufgeschlüsselt in die verschiedenen Gruppen als auch in der Gesamtzahl. Ebenfalls angegeben die prozentuale Verteilung auf die Gesamtzahl.

	la	lb	lc	IIa	IIb	III
Tübingen	0	1	4	2	5	5
Ludwigshafen	0	1	2	1	7	2
gesamt	0	2	6	3	12	7
in Prozent der Gesamtzahl	0	6,67%	20,00%	10,00%	40,00%	23,33%

Tabelle 8: Einteilung des Patientenguts nach dem Wundscore nach Wagner

Die prozentuale Verteilung aller 30 Patienten nach dem Wundscore nach Wagner vor Beginn der Studie aufgeschlüsselt in die verschiedenen Gruppen als auch in der Gesamtzahl. Ebenfalls angegeben die prozentuale Verteilung auf die Gesamtzahl.

	I	II	III	IV
Tübingen	0	0	4	13
Ludwigshafen	2	0	1	10
gesamt	2	0	5	23
in Prozent der Gesamtzahl	6,66%	0,00%	16,67%	76,67%

3.2.4 Anzahl der gewonnenen Proben insgesamt

Es konnten insgesamt 142 Serumproben (57 in LWH und 85 in Tü), 83 Drainageproben (25 in LWH und 58 in Tü), 39 Gewebeproben (11 in LWH und 28 in Tü) und 35 Knochenproben (11 in LWH und 24 in Tü) gewonnen werden (**Tab. 9**). Somit standen insgesamt 299 Proben zur Verfügung.

Table 9: Anzahl der gewonnenen Proben n und Verteilung in die verschiedenen Untergruppen

Gruppe (Anzahl der Pat.)	Gesamt (n=30)	TÜ (n=17)	LWH (n=13)
Insgesamt	299	195	104
Serum	142	85	57
Drainage	83	58	25
Weichteilgewebe	39	28	11
Knochen	35	24	11

3.2.5 Nebenerkrankungen

Da es sich bei den Patienten hauptsächlich um ältere Menschen und es sich um ein septisches Geschehen handelte, waren auch mehrere Begleiterkrankungen vorhanden. Diese waren vor Studienbeginn bereits vorhanden und die Neuerkrankungen hinsichtlich Nebenwirkung/ unerwünschtes Ereignis gewertet. Als häufigste Nebenerkrankung können Frakturen und bereits durchgeführte Operationen genannt werden, da es sich auch oft um Patienten mit infizierten Osteosynthesen handelte. An zweiter Stelle sind Allergien, chronische Osteitis, NIDDM, Hypertonie, IDDM, Hepatitis, C₂- und Nikotinabusus zu nennen. In den meisten Fällen handelte es sich um Patienten mit mehreren Nebenerkrankungen (**Tab. 10**).

Table 10: multiple Nebenerkrankungen im Patientengut

Art und Anzahl der Nebenerkrankungen in den einzelnen Gruppen sowie Gesamtzahl (Mehrfachnennung möglich)

Nebenerkrankung	Tübingen	LWH	Gesamtzahl
Allergien	4	3	7
Arteriosklerose	0	1	1
Asthma	2	0	2
AVK	1	1	2
C ₂ -Abusus	2	2	4
Carcinomerkrankung	1	0	1
Chronische Osteitis	4	2	6
COPD	0	1	1
Depression	3	0	3
Diabetes mellitus (ID)	3	1	4
Diabetes mellitus (NID)	4	2	6
Frakturen in Anamnese	9	3	12
Harninkontinenz	1	0	1
Hepatitis	2	2	4
Herzinsuffizienz	1	1	2
Hypercholesterinämie	0	1	1
Hypertonie	3	2	5
KHK	0	1	1
Niereninsuffizienz	0	1	1
Nikotin-Abusus	1	3	4
OP's in Eigenanamnese	11	4	15
Z.n. tiefer BVT	3	0	3

3.2.6 Begleitmediaktion

Als Begleitmedikation waren aufgrund der multiplen Nebenerkrankungen viele Gruppen vorhanden. Diuretika, Hypertensiva, Insulin, orale Antidiabetika, Herz-Glucoside, Psychopharmaka, β -Blocker, Antidepressiva um die am meisten verwendeten zu nennen. Es wurde aber die vor der stationären Einweisung bestehende Medikation weiterhin appliziert und auch aufgrund der Teicoplaningabe nicht geändert.

3.2.7 Nebenwirkungen

Während dieser Studie wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes nur minimale Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse beobachtet. Es handelte sich dabei um Thrombozytopenie (insgesamt 3 mal), 1 tägiger Diarrhöe (insgesamt 1 mal), temporärer leichter Transaminasenanstieg (insgesamt 2 mal) und in 1 Fall eine lokale Venenreizung direkt nach der Applikation von Teicoplanin (**Tab. 11**). Insgesamt war die Ausprägung in allen Fällen nur schwach und nicht sicher mit der Behandlung mit Targocid® in Zusammenhang zu bringen.

Table 11: nur wenige und geringfügige Nebenwirkungen wurden beobachtet

Nebenwirkungen aufgeschlüsselt nach Arbeitsgruppe und Anzahl der beobachteten Fälle

Nebenwirkung	Tübingen	Ludwigshafen	Insgesamt
Thrombozytopenie	2	1	3
Diarrhöe	1	0	1
Transaminasenanstieg	1	1	2
lokale Venenreizung	0	1	1

3.3 Konzentrationsverläufe über 24 Stunden gemessen

3.3.1 Exponentiell abfallende Teicoplaninkonzentrationen im Serum bei morgendlicher Einmalgabe in allen Gruppen

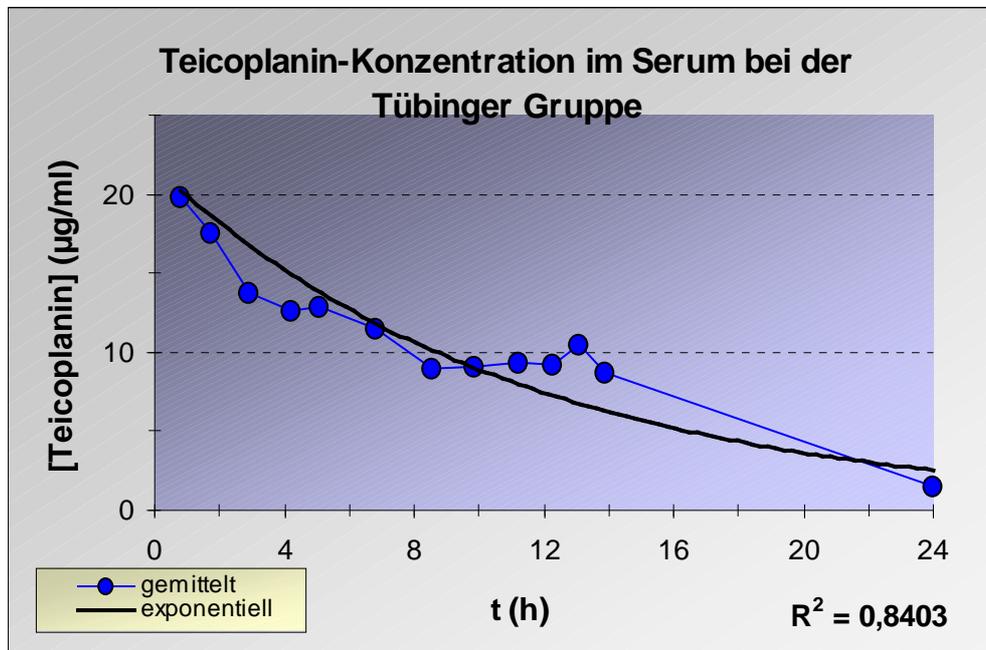
Wurden die Messdaten hinsichtlich Zeitdifferenz zwischen morgentlicher Gabe und dem Entnahmezeitpunkt am selben Tag auf einer Kurve aufgetragen, konnte man einen exponentiellen Abfall in beiden Gruppen beobachten. Auch hier zeigte sich die Mittelung der Messdaten in einem bestimmten Zeitintervall als adäquat um eine Aussagefähigkeit zu treffen. Es wurden alle Proben ausgewertet hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen dem Zeitpunkt der morgentlichen Gabe und dem Entnahmezeitpunkt zur Auswertung der Serumkonzentration. Dabei wurde außer Acht gelassen seit wann der Patient sich unter der dauernden Teicoplaninbehandlung befindet. In den einzelnen Abbildungen wurde angegeben um wie viel Proben bei welcher Anzahl von Patienten es sich handelt. Desweiteren ist eine Angabe über die Art der Proben (gemittelt oder real) in den Abbildungen. Die Streuung oder Varianz findet ihren Ausdruck in der angegebenen Standardabweichung. Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ wurde berechnet über die Funktion der exponentiellen Trendlinie $y=b \times e^{-ax}$ und nach der Formel:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{a} \quad \text{bei } y = b \times e^{-ax}$$

In der Tübinger Gruppe zeigte sich bei der grafischen Auswertung der Serumkonzentrationen in Abhängigkeit der Zeitdifferenz zur morgentlichen Gabe ein stetiger Abfall der Konzentration (**Abb. 1**). Vom Verlauf der Graphik kann diese am besten mit einem exponentieller Verlauf beschrieben werden. So zeigen die gemittelten Werte von 80 Serumproben bei allen 17 Patienten der Tübinger Gruppe eine Ausgangskonzentration im Serum von ca. 20 µg/ml bei einer Zeitdifferenz von 0,8 Stunden seit der Gabe am morgen. Im weiteren Verlauf des Tages nahm die Konzentration stetig exponentiell ab bis zu einer Konzentration von 9,05 µg/ml nach 9,85 Stunden, bzw. 1,54 µg/ml 24 Stunden nach der Gabe von 400mg Teicoplanin i.v.. Die theoretische Halbwertszeit beträgt 7,76 Stunden bei einem Korrelationskoeffizienten von $R^2=0,84$ ($r=0,92$).

Abbildung 1: exponentieller Abfall der Teicoplaninkonzentration im Serum bei den Tübinger Patienten bei gemeinsamer Auswertung

Es wurden 80 Serumproben von 17 Patienten ausgewertet, danach in den einzelnen Zeitabschnitten gemittelt und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe aufgetragen. R^2 =Korrelationskoeffizient zur exponentiellen Trendlinie.

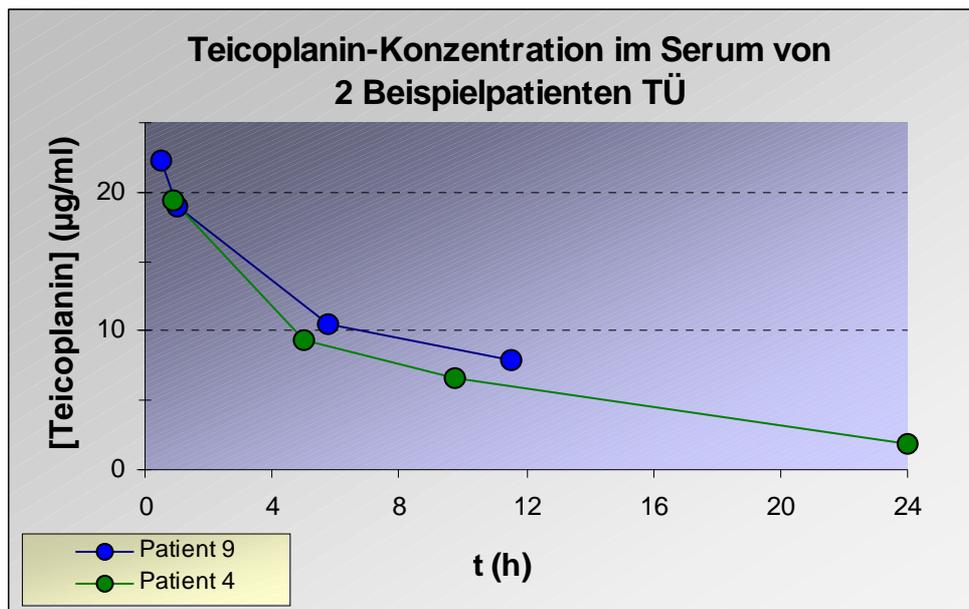


Auch bei einer Darstellung von Einzelindividuen zeigt sich dieser exponentielle Verlauf (**Abb. 2**). Hierzu wurden 2 Beispielpatienten herangezogen. Bei ihnen zeigte sich ein ebenfalls exponentieller Verlauf der Serumkonzentrationen. Patient Nr. 9 und Nr. 4 aus Tübingen wurden in einer Abbildung dargestellt. Hier wurde ebenfalls die Zeitdifferenz zwischen morgendlicher Gabe und Zeitpunkt der Entnahme auf der Abszisse aufgetragen und die Konzentration in µg/ml angegeben. Bei Patient 9 konnten 4 Proben ausgewertet und abgebildet werden, bei Patient 4 konnten insgesamt 9 Proben gewonnen und zu 4 Messdaten gemittelt werden. Es zeigten sich exponentiell abfallende Serumkonzentrationen welche im Vergleich zur Tübinger Gesamtauswertung sehr ähnlich verlaufen. Auch hier Halbwertszeiten von $t_{1/2}=7,49$ Stunden bei Patient Nr. 9 und $t_{1/2}=7,24$ Stunden bei den gemittelten Daten von Patient Nr. 4. Somit entsprechen beide ungefähr der Halbwertszeit $t_{1/2}=7,76$ Stunden bei der Gesamtauswertung.

Auch der Korrelationskoeffizient R^2 bei Patient 4 mit 0,9776 ($r=0,989$) und 0,9305 ($r=0,969$) bei Patient 9 zu einer jeweiligen exponentiellen Verlaufskurve lässt auf eine statistische Signifikanz schließen.

Abbildung 2: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei 2 Beispielpatienten aus Tübingen

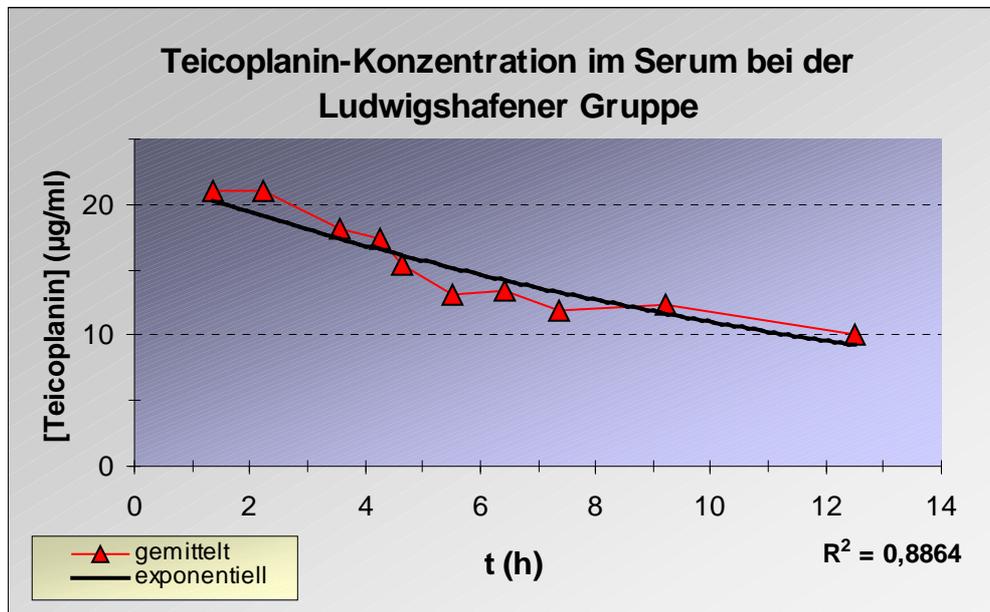
Es wurden alle 4 Serumproben von Patient Nr.9 und die 9 Proben von Patient Nr.4 in den einzelnen Zeitabschnitten gemittelt und bei beiden hinsichtlich der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe aufgetragen.



Bei einer Auswertung von 51 Serumproben bei 13 Patienten der Ludwigshafener Gruppe zeigte sich auch dort ein am ehesten exponentieller stetiger Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum über 24 Stunden (**Abb. 3**). Auch hier wurde unabhängig von der Therapiedauer die Zeitdifferenz zwischen morgendlicher Gabe und Entnahmezeitpunkt auf der Abszisse und die gemessene Serumkonzentration auf der Ordinate aufgetragen. Es zeigt sich eine Korrelation zu einer exponentiellen Verlaufskurve mit einem R^2 von 0,8864 ($r=0,941$) und somit ebenfalls statistisch signifikant. Die Halbwertszeit der theoretischen Verlaufskurve ist mit 9,8 Stunden etwas höher als bei der Tübinger Gruppe (7,76 std.).

Abbildung 3: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei den Patienten aus Ludwigshafen bei gemeinsamer Auswertung

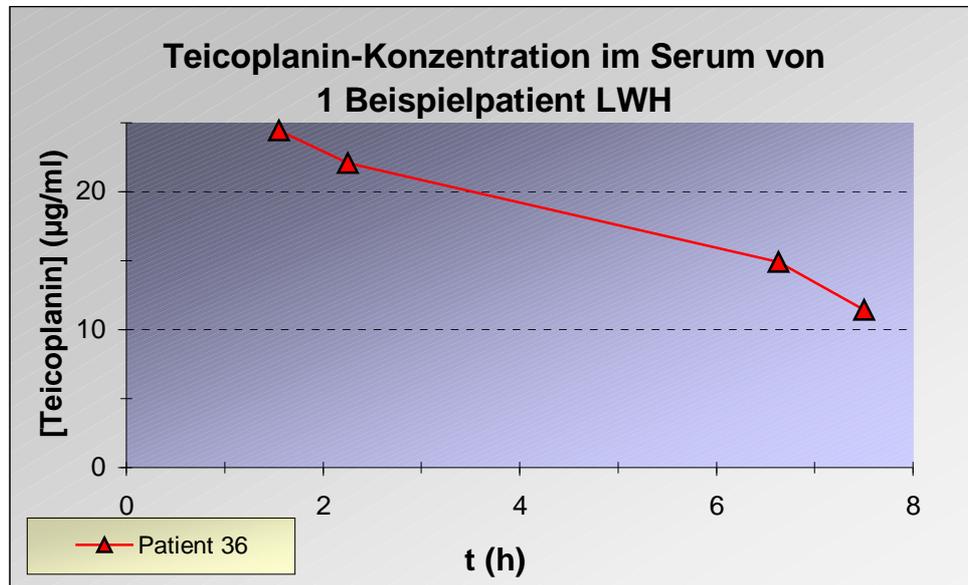
Es wurden 51 Serumproben von 13 Patienten ausgewertet, danach in den einzelnen Zeitabschnitten gemittelt und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe aufgetragen. R^2 =Korrelationskoeffizient zur exponentiellen Trendlinie.



Es sollte nun der Konzentrationsverlauf bei einem Beispielpatienten aus Ludwigshafen mit der Gesamtauswertung verglichen werden. 6 Proben des Patienten wurden in 4 Zeitabschnitte unterteilt und in 2 Abschnitten gemittelt. So zeigte sich auch hier ein stetiger Abfall, der am besten mit einem exponentiellen Verlauf zu beschreiben ist. Die Halbwertszeit beträgt allerdings nur 6,05 Stunden und ist somit in der Steigung deutlicher steiler als bei der Gesamtauswertung der Ludwigshafener Gruppe. (**Abb. 4**)

Abbildung 4: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei einem Beispielpatienten aus Ludwigshafen

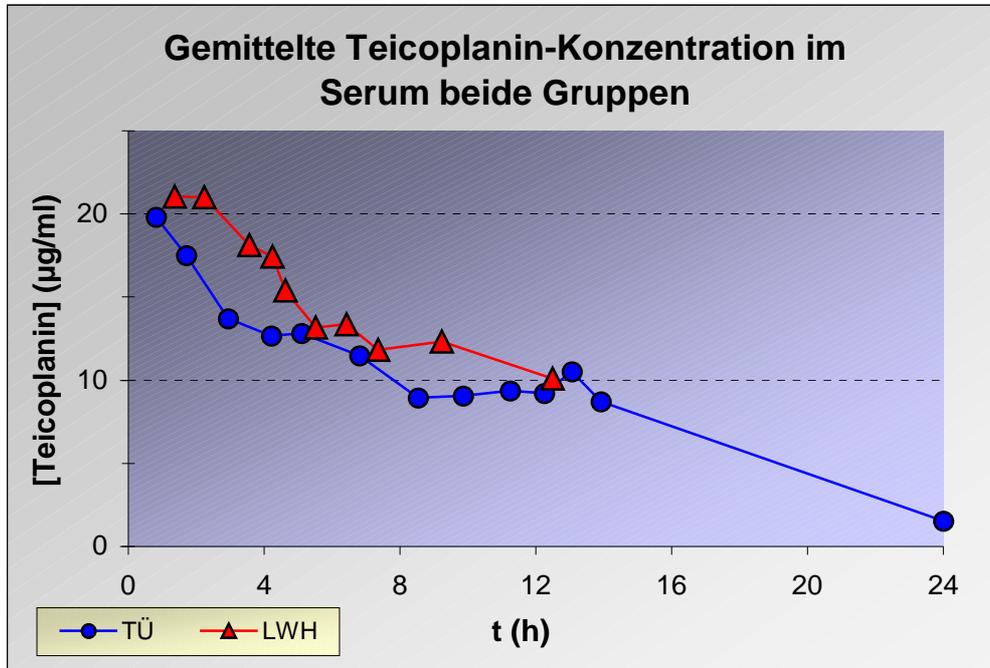
Es wurden 6 Proben von Patient Nr.36 in den einzelnen Zeitabschnitten gemittelt und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe aufgetragen.



Werden die Werte aus Tübingen und Ludwigshafen miteinander verglichen zeigt sich bei Ludwigshafen eine grössere Halbwertszeit von etwas mehr als 2 Stunden und eine stets höhere Konzentration von Teicoplanin[®] im Serum zwischen 1 und 5 µl/ml während des beobachteten Zeitraumes. Allerdings fehlen Messdaten jenseits der 13 Stunden. So kann ein Verlauf der Graphik bei Entnahmezeitpunkten von mehr als 13 Stunden nur rein spekulativ angenommen werden. (**Abb. 5**)

Abbildung 5: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum in beiden Gruppen.

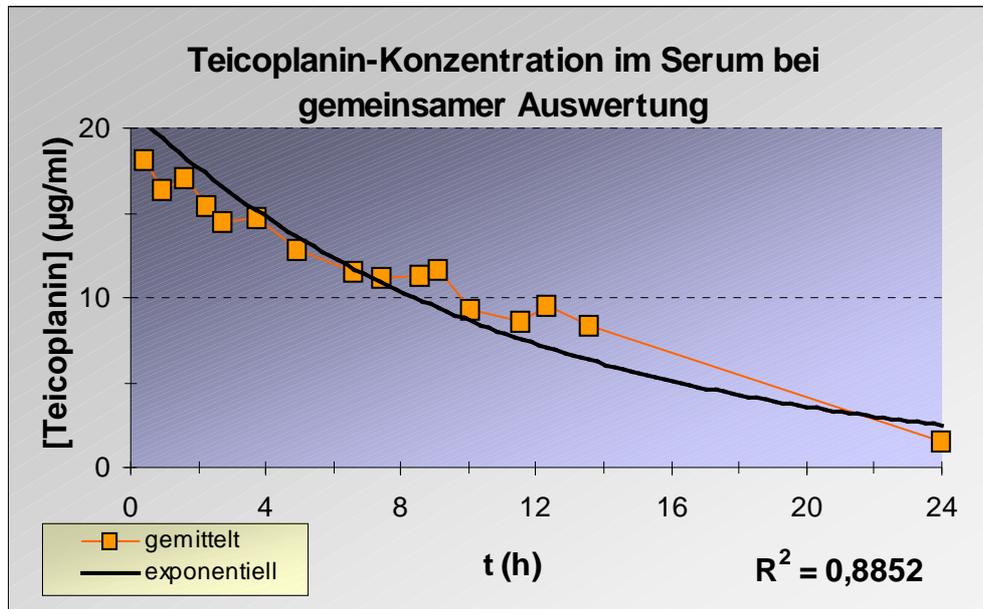
80 Serumproben von 17 Patienten aus Tübingen und 51 Serumproben von 13 Patienten aus Ludwigshafen wurden in den einzelnen Zeitabschnitten gemittelt und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe in 2 Kurven aufgetragen.



Bei einer gemeinsamen Auswertung der insgesamt 131 Serumproben von 30 Patienten zeigt sich, daß die Daten sehr gut mit den Tübinger Daten korrelieren, etwas schlechter mit denen aus Ludwigshafen. Es lässt sich ebenfalls eine streng fallende Teicoplanin-Konzentration im Serum feststellen mit einer vergleichbaren Steigung. Die Halbwertszeit beträgt bei einer gemeinsamen Auswertung (Mittlung in bestimmten Zeitabschnitten) ungefähr der aus der Tübinger Gruppe. 7,82 Stunden bei einer gemeinsamen Auswertung und 7,76 Stunden bei der Tübinger Gruppe alleine. Auch die Höhe der Konzentration ist vergleichbar während des Verlaufs. (**Abb. 6**). Bei dieser Auswertung zeigt sich ein Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,8852$ welches nach Guilford als statistisch hoch signifikant einzustufen ist bei $p<0,01$.

Abbildung 6: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei einer gemeinsamen Auswertung

131 Serumproben von 30 Patienten aus Tübingen und aus Ludwigshafen wurden in den einzelnen Zeitabschnitten gemittelt und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe in 1 Kurve aufgetragen. Ebenso ist eine theoretische exponentielle Trendlinie und dem dazugehörigen Korrelationskoeffizienten eingetragen.



Die große Streuung der einzelnen Werte der Teicoplanin-Konzentration im Serum in den einzelnen Zeitabschnitten, spiegelt sich in einer größeren Standardabweichung wieder.

Bei einer statistischen Auswertung der Tübinger und der Ludwigshafener Werte zeigen sich bei beiden große Standardabweichungen (**Abb. 7 und 8**). Auch bei einer gemeinsamen Auswertung war eine starke Standardabweichung über den gesamten Verlauf deutlich ausgeprägt (**Abb. 9**). Am größten war diese bei den Werten kleiner als 4 Stunden. Bei einem Vergleich der Standardabweichung zwischen Tübingen und Ludwigshafen zeigt sich diese bei Tübingen insgesamt kleiner ausgeprägt als in Ludwigshafen. Als Ergebnis zeigt sich eine kleinere Streuung der Werte bei insgesamt mehr Messungen in Tübingen.

Abbildung 7: Standardabweichungen der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei einer Auswertung der Tübinger Werte.

80 Serumproben von 17 Patienten aus Tübingen wurden in den einzelnen Zeitabschnitten gemittelt und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe aufgetragen. Ebenso ist die Standardabweichung eingezeichnet für die jeweiligen Zeitabschnitte. Die Einteilung der Abszisse ist nicht linear.

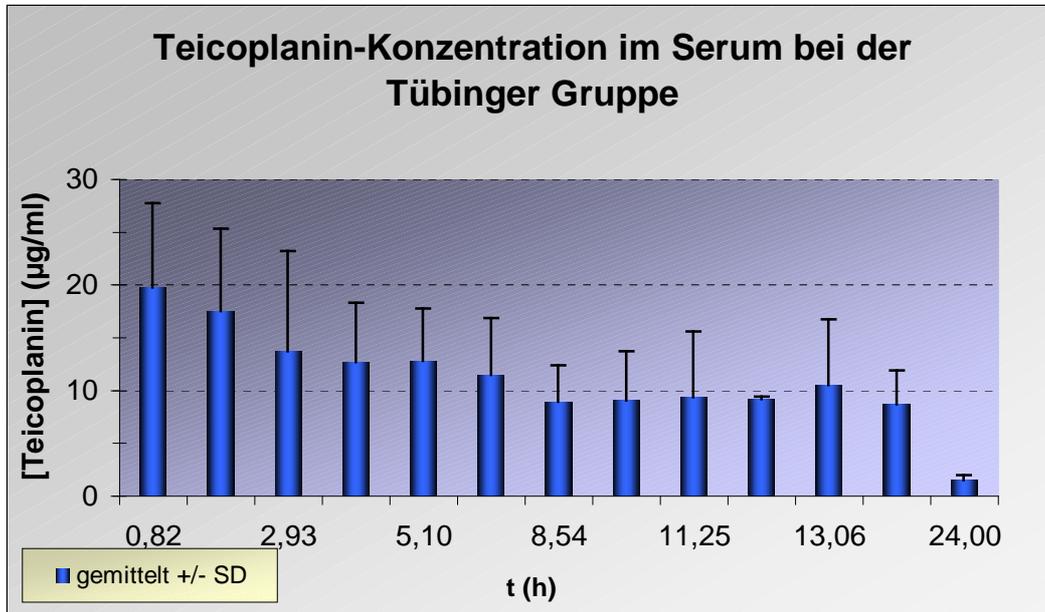


Abbildung 8: Standardabweichungen der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei einer Auswertung der Ludwigshafener Werte.

51 Serumproben von 13 Patienten aus Ludwigshafen wurden in den einzelnen Zeitabschnitten gemittelt und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe aufgetragen. Ebenso ist die Standardabweichung eingezeichnet für die jeweiligen Zeitabschnitte. Die Einteilung der Abszisse ist nicht linear.

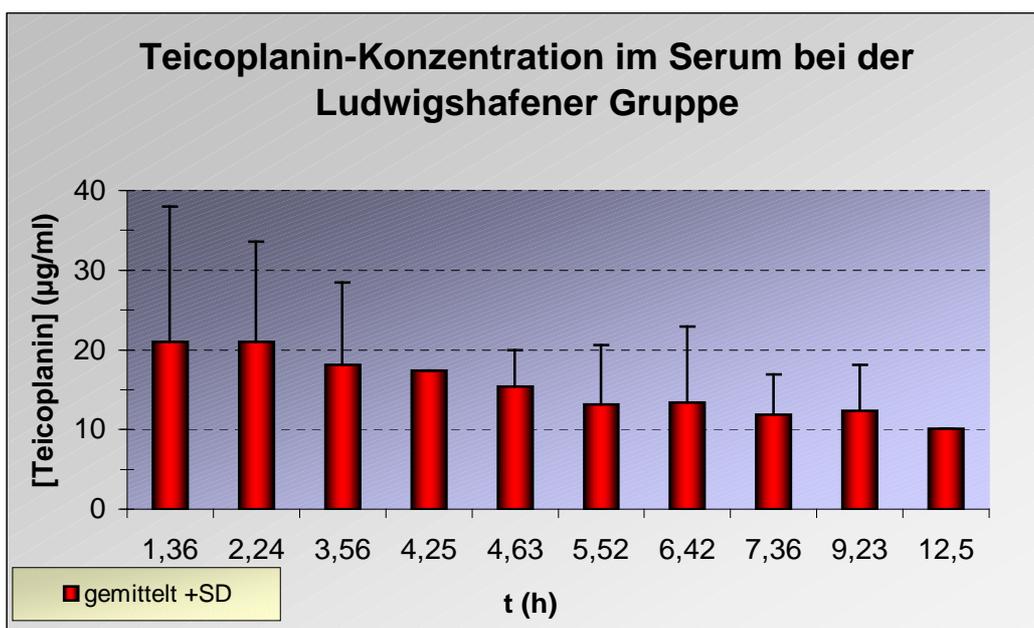
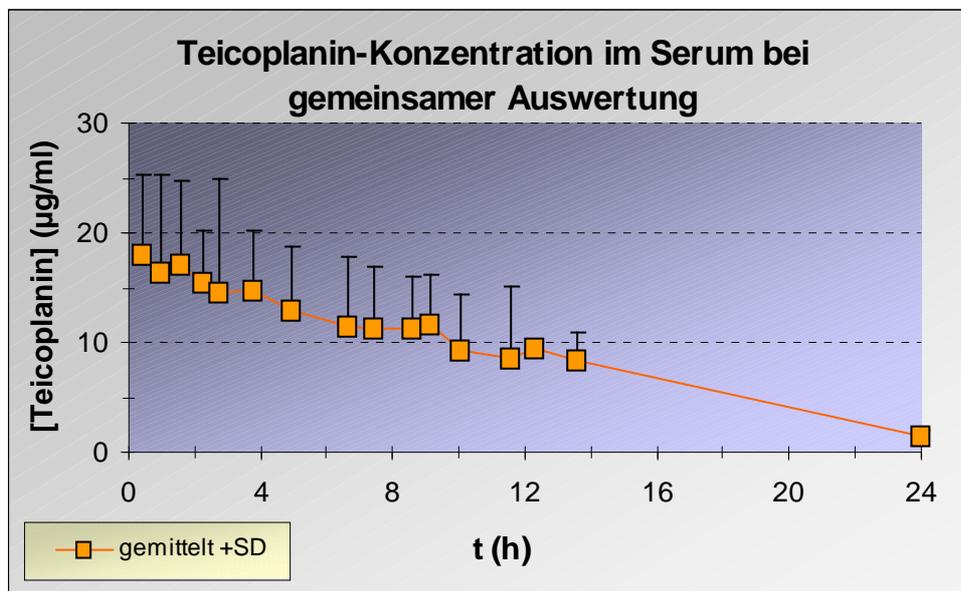


Abbildung 9: Standardabweichungen der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei einer Auswertung der gesamten Werte.

131 Serumproben von 30 Patienten aus Tübingen und Ludwigshafen wurden in Zeitabschnitten gemittelt und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe aufgetragen. Ebenso ist die Standardabweichung eingezeichnet.

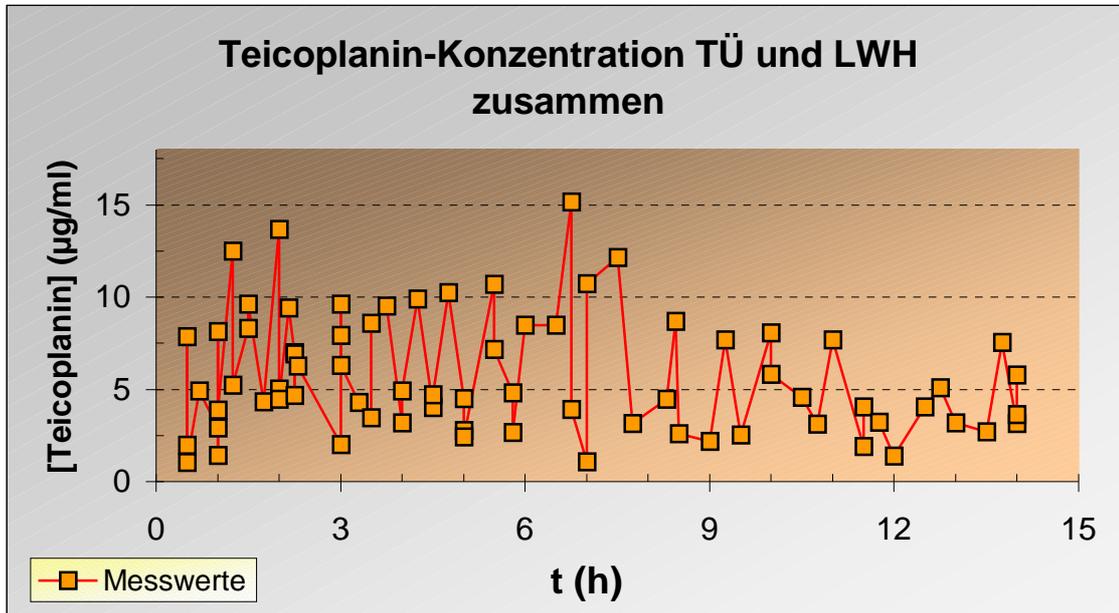


3.3.2 Exponentiell/ konstanter Verlauf der Teicoplanin-Konzentration in der Drainage

Es zeigte sich bei der Analyse der Daten aus den Drainageproben eine große Streuung ohne sichtbare Tendenz im Verlauf der Teicoplanin-Konzentration in beiden Gruppen. Wurden die gesamten Messdaten aus beiden Gruppen zusammen hinsichtlich Zeitdifferenz zwischen morgendlicher Gabe und dem Entnahmezeitpunkt am selben Tag in einem Diagramm aufgetragen, lässt sich eine konstante Teicoplanin-Konzentration über die gesamte Beobachtungsdauer an einem Tag vermuten (**Abbildung 10**).

Abbildung 10: Konstante Teicoplanin-Konzentration in der Drainage über den Tag

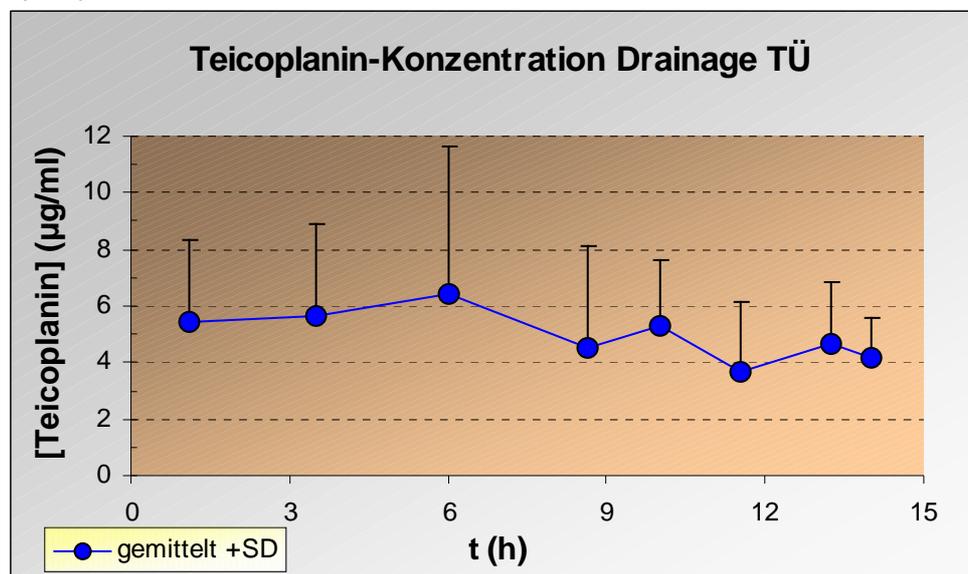
Es wurden alle gewonnenen Messdaten aus den 73 Drainageproben von 23 Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgendlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt aufgetragen



So wurden zunächst die beiden Gruppen Ludwigshafen und Tübingen getrennt voneinander betrachtet. Bei den Messwerten der Tübinger Gruppe zeigte sich ein eher konstanter Verlauf der Teicoplanin-Konzentration in den Drainagenproben mit einer leicht fallenden Tendenz (**Abb. 11**). Auch die Korrelation zu einer Trendlinie linearer oder exponentieller Natur ist nur mäßig mit $R^2=0,46$. Die große Streuung schlägt sich in einer dementsprechender Standardabweichung nieder. So beträgt die SD im Mittel 3 bei einer mittleren Teicoplanin-Konzentration von ca. 5µg/ml.

Abbildung 11: Konstante Teicoplanin-Konzentration in der Drainage über den Tag bei der Tübinger Gruppe mit leicht fallender Tendenz

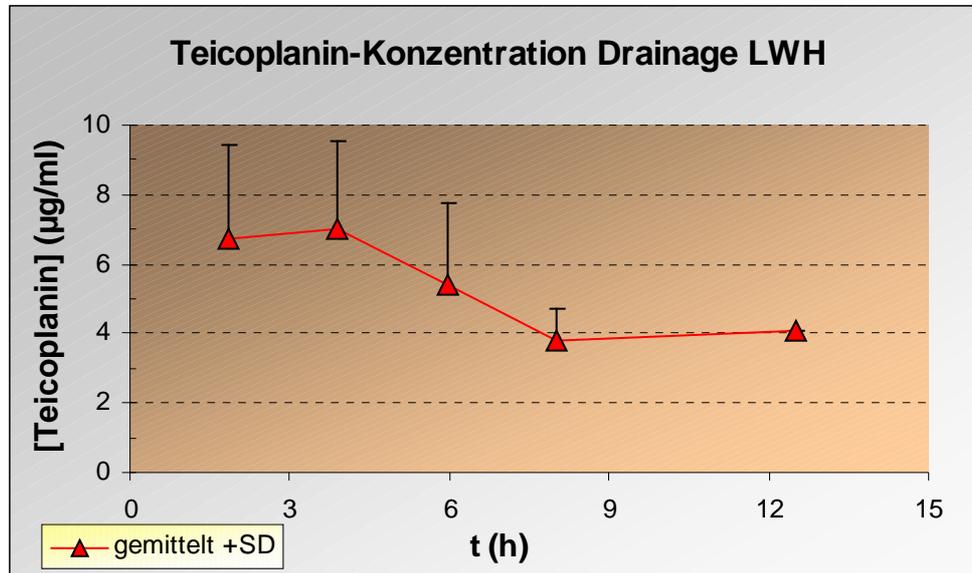
Es wurden alle gewonnen Messdaten aus den 55 Drainageproben von 14 Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgentlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt aufgetragen.



Bei der Ludwigshafener Gruppe war zunächst zu beobachten, daß es insgesamt nur 25 Proben gab (vs. 55 in Tübingen). Aufgrund der anderen OP-Technik wurden Drainagen bei nur wenigen Patienten eingelegt und nur 5 Proben wurden in einer Zeitdifferenz größer als 6 Stunden nach der morgendlichen Gabe entnommen. Bei der Analyse und graphischen Darstellung zeigte sich aber ein exponentieller Verlauf bei den gemittelten Werten mit einem R^2 von 0,74 und einer somit positiven statistischen Signifikanz bei $p < 0,01$. Wie auch in der Tübinger Gruppe ist auch hier eine große Standardabweichung zu erkennen, so daß auf eine konstante Teicoplanin-Konzentration während dem beobachteten Zeitraum zurückgeschlossen werden kann mit einer leicht fallenden Tendenz (**Abb. 12**).

Abbildung 12: Exponentielle Teicoplanin-Konzentration in der Drainage über den Tag bei der Ludwigshafener Gruppe mit leicht fallender Tendenz

Es wurden alle gewonnenen Messdaten aus den 25 Drainageproben von 9 Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgentlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt aufgetragen.

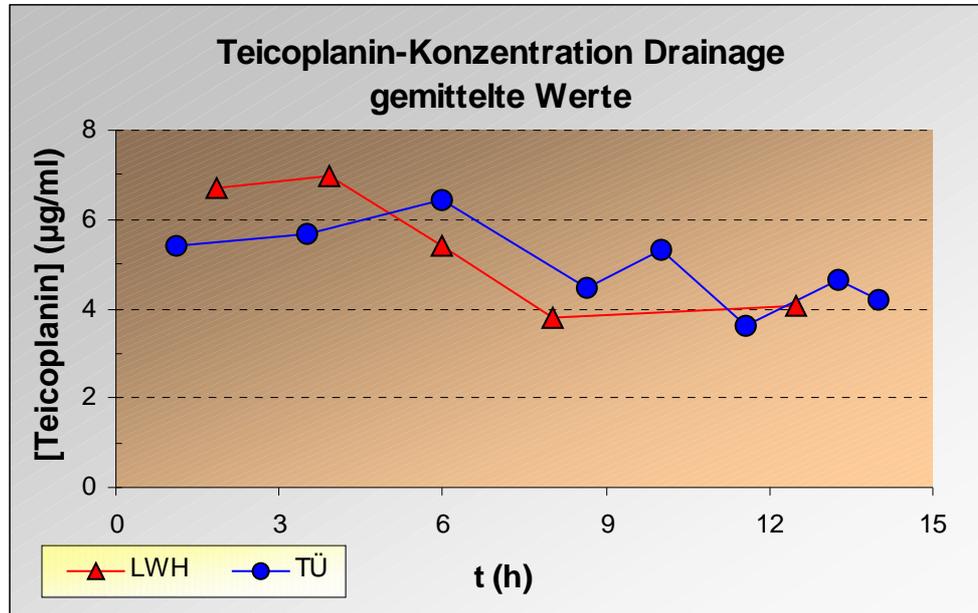


Die gemeinsame Darstellung beider Konzentrationsverläufe der zwei Gruppen in einem Diagramm verdeutlicht den engen Verlauf der beiden Graphiken (**Abb.13**).

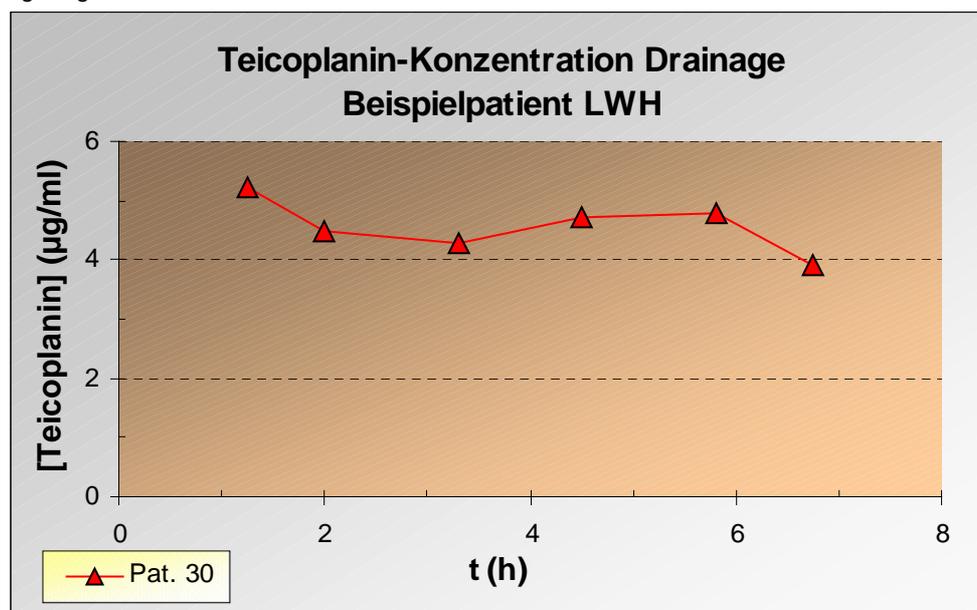
Für die Ludwigshafener Gruppe konnte der konstante Verlauf der Teicoplanin-Konzentration in der Drainage bei einem Patienten besonders anschaulich dargestellt werden. Bei diesem Patient Nr. 30 konnten während einem Zeitraum von 16 Tagen insgesamt 6 Proben nach Protokoll entnommen und analysiert werden. Es zeigte sich ein konstanter Verlauf der Konzentration mit einer leicht fallenden Tendenz. Auch hier zeigt sich, daß die Proben alle in einem Zeitraum zwischen 1 bis 7 Stunden entnommen wurden und somit nur die Hälfte des Zeitfensters im Vergleich zu Tübingen widerspiegeln. (**Abb.14**).

Abbildung 13: Ähnlicher Verlauf der Teicoplanin-Konzentration in beiden Gruppen

Eingezeichnet sind beide Kurvenverläufe in einem Diagramm. Für Tübingen 55 Proben bei 14 Patienten, Ludwigshafen 25 Proben, 9 Patienten. Alle Daten sind in einem bestimmten Zeitabschnitt gemittelt. Abszisse: Zeitdifferenz zwischen morgentlicher Gabe von 400mg Teicoplanin® i.v. und Entnahmezeitpunkt

**Abbildung 14:** Konstante Teicoplanin-Konzentration in der Drainage über den Tag bei einem Beispielpatienten der Ludwigshafener Gruppe

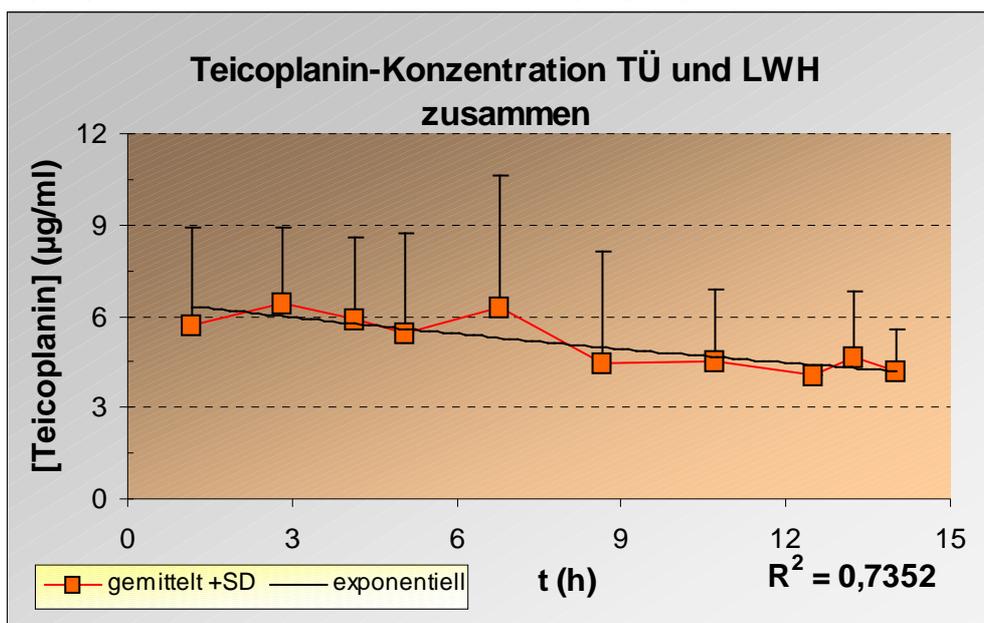
Es wurden alle gewonnenen Messdaten aus den 5 Drainageproben des Patienten Nr. 30 hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgentlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt aufgetragen.



Werden alle Messdaten der beiden Gruppen Ludwigshafen und Tübingen zusammen ausgewertet und in bestimmten Zeitabschnitten gemittelt zeigt sich auch hier ein konstanter Verlauf der Konzentration in der Drainage (**Abb. 15**). Die Standardabweichung ist ebenfalls sehr groß und die Konzentration bewegt sich im Mittel um die 5 µg/ml mit einer leicht fallenden Tendenz. Dieser Abfall lässt sich mit einem exponentiellen Verlauf beschreiben bei einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,7352$. Dies ist bereits als statistisch signifikant einzustufen bei einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,86$ und $p<0,01$ bei $n=10$. Die theoretische Halbwertszeit beträgt 22,66 Stunden.

Abbildung 15: Exponentiell abfallende Teicoplanin-Konzentration in der Drainage über den Tag bei gemeinsamer Auswertung

Es wurden alle 73 gewonnen Messdaten der Drainageproben von 23 Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgendlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt aufgetragen. Ebenfalls wurde die Standardabweichung eingetragen



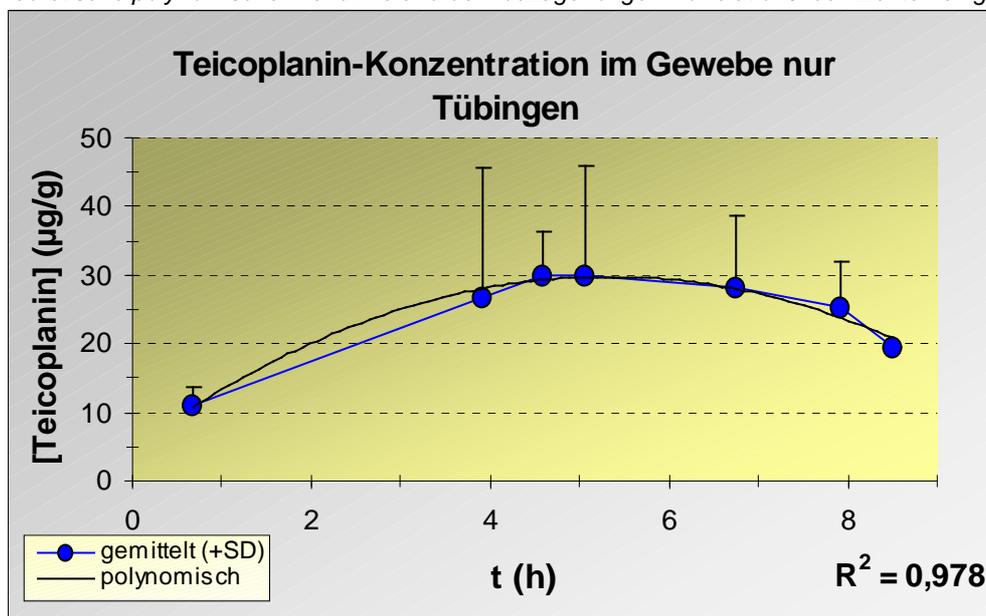
3.3.3 Polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe

Zur Auswertung der Gewebekonzentrationen kamen insgesamt 38 Proben, wobei 26 in Tübingen und 12 in Ludwigshafen gewonnen werden konnten. In Ludwigshafen konnte aufgrund einer anderen OP-Technik nur 1 Probe pro Patient zur Auswertung gebracht werden. In Tübingen konnten bis zu 5 Proben pro Patient gewonnen werden. In bestimmten Zeitabschnitten wurden diese Messdaten gemittelt und mit einer Standardabweichung versehen, um die Streuung mit darzustellen. Die Mittelung stellte sich als probat dar, da die Behandlungsdauer und damit einhergehende Kumulation von Teicoplanin ausser acht gelassen wurde.

Bei einer Analyse der 26 Tübinger Messdaten von insgesamt 14 Patienten wurden diese in einem bestimmten engen Zeitabschnitt gemittelt und in einer Kurve dargestellt. Hier zeigte sich eine sehr große Affinität zu einer polynomischen Verlaufskurve 2. Grades nach der morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v..In dem Beobachtungszeitraum von 0-8,5 Stunden lässt sich eine statistisch signifikante Korrelation zu der benannten polynomischen Trendlinie 2. Grades feststellen bei einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,978$. Ebenso wurde die Standardabweichung mit eingezeichnet um die Größe der Streuung zu dokumentieren. So zeigt sich diese zwischen 2 und 7 Stunden als extrem groß. In diesem Zeitabschnitt wurden in Tübingen die meisten Messungen durchgeführt. In Bezug zur maximal erreichten Konzentration waren die Konzentrationsverläufe sehr unterschiedlich von Patient zu Patient. Es zeigte sich ein mäßiger Anstieg der Teicoplanin-Konzentration bis zu einem Maximalwert von ca. $30\mu\text{g/g}$ bei 5,3 Stunden der das dreifache des Ausgangswertes betrug und ein folgender ebenfalls gleichmäßiger Abfall der Konzentration. Es können keine Aussagen über den Verlauf der Konzentration bei mehr als 8,5 Stunden nach der morgendlichen Gabe getroffen werden. (Abb. 16).

Abbildung 16: Polynom-ähnlicher Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Gewebe über den Tag

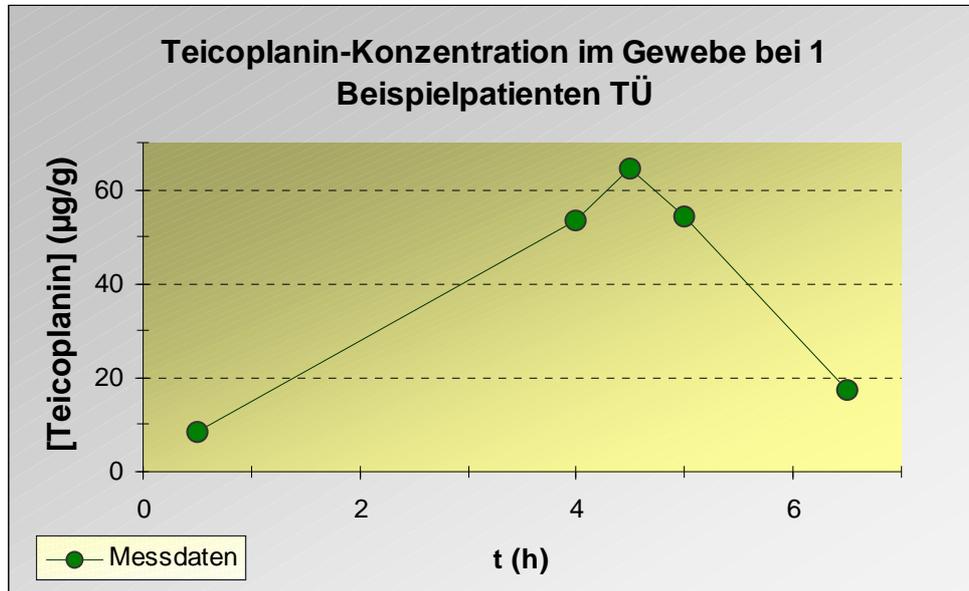
Es wurden alle gewonnenen Messdaten aus den 26 Gewebeproben von 14 Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgendlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt in engen Zeitabschnitten gemittelt und mit einer Standardabweichung aufgetragen. Ebenso ist eine theoretische polynomische Trendlinie und dem dazugehörigen Korrelationskoeffizienten eingetragen.



Bei einem Patienten der Tübinger Gruppe konnten während der 28 tägigen Behandlungsdauer eine kontinuierliche Probenentnahme von Weichteilgewebe erfolgen, so daß letztendlich 5 Messdaten zur Verfügung standen. Bei der graphischen Darstellung aller 5 Daten von Patient Nr. 14 zeigte sich auch hier eine Affinität zu einem polynomischen Verlauf 2. Grades. Bei diesem Beispielpatient konnte insgesamt eine sehr hohe Teicoplanin-Konzentration gemessen werden. Der Verlauf war von ähnlich hohen Ausgangs- und Endwerten geprägt, wobei der maximale Teicoplaninspiegel fast doppelt so hoch war wie bei den gemittelten Werten der Gesamtdaten der Tübinger Gruppe. Der theoretische Maximalwert war nach ca. 3,67 Stunden erreicht und war mit ca. 61µg/g sehr hoch. (**Abb 17**).

Abbildung 17: Polynom-ähnlicher Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Gewebe bei einem Beispielpatienten aus Tübingen

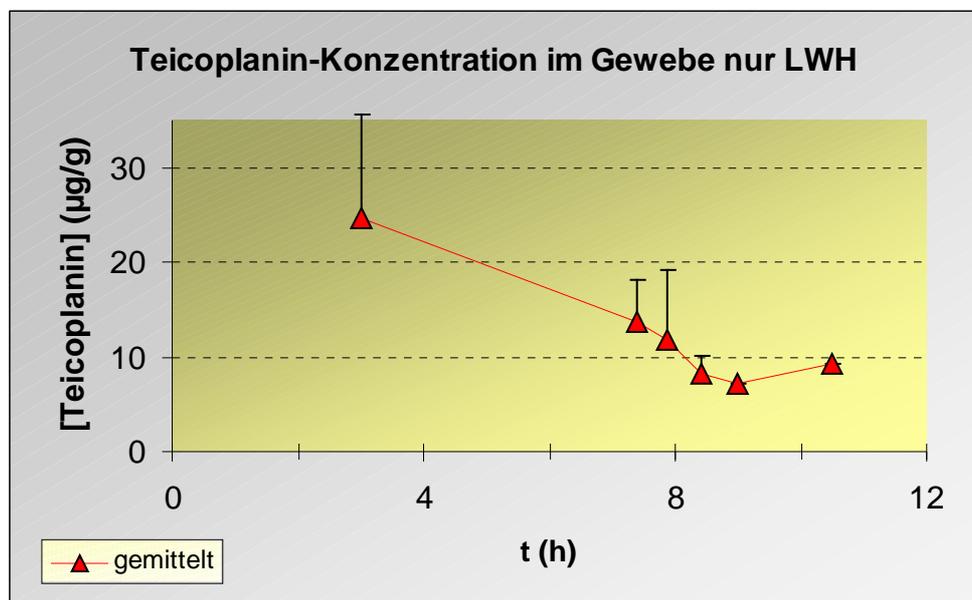
Es wurden alle 5 gewonnenen Messdaten des Patienten Nr. 14 hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgentlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt aufgetragen



In der Ludwigshafener Gruppe zeigte sich auf den ersten Blick ein eher kontinuierlicher Abfall der Konzentration im Gewebe (**Abb. 18**). Allerdings konnten insgesamt nur 12 Messdaten bei 12 Patienten entnommen werden. Bei keinem Patienten wurden 2 Gewebeproben entnommen. So war es nicht möglich bei einem Patienten einen Verlauf über die Zeit darzustellen. Wurden alle Messdaten in einem bestimmten kleinen Zeitabschnitt gemittelt und graphisch dargestellt, zeigte sich der o.g. kontinuierliche Abfall. Eine Trendkurve ist nur schwer einzubringen, da die Messdaten zwischen 3 und 7 Stunden nicht existent sind. So wären polynomische wie auch lineare oder logarithmische Verläufe mit den vorliegenden Daten bei jeweils sehr guter Korrelation denkbar. Es wurde allerdings verzichtet eine Trendlinie einzuzichnen, da diese rein spekulativ wäre. Ebenfalls zeigte sich bei den Daten aufgrund der geringen Anzahl eine relativ große Streuung der Standardabweichung zwischen 2 und 8 Stunden, wie bereits in der Tübinger Gruppe beobachtet.

Abbildung 18: Abfallende Teicoplanin-Konzentration im Gewebe bei der Ludwigshafener Gruppe

Es wurden 12 gewonnene Messdaten von 12 Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgentlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt in bestimmten Zeitabschnitten als auch die zugehörige Standardabweichung aufgetragen.

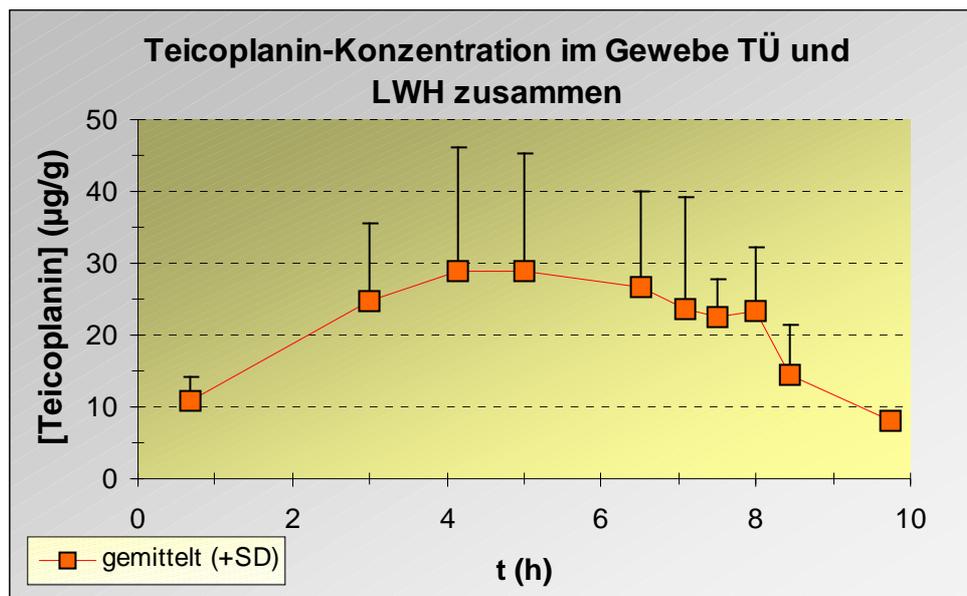


Werden beide Gruppen zusammengefasst zeigt sich, daß sich die Messdaten sehr schön ergänzen. In der Tübinger Gruppe sind sehr viele Messdaten zwischen 3 und 8 Stunden vorhanden, wobei in der Ludwigshafener Gruppe mehr Messdaten zwischen 8 und 12 Stunden vorhanden sind (**Abb. 19**). Werden nun alle Daten zusammen betrachtet, gemittelt und als 1 Kollektiv betrachtet ergibt sich eine Verlaufskurve, die entsprechend der Tübinger Auswertung ebenfalls einen langsamen Anstieg bis zu einem Maximalwert aufzeigt und folgend ein langsamer Abfall der Konzentration zu beobachten ist. Auch hier ist eine große Standardabweichung zu erkennen vor allem bei den Messwerten zwischen 3 und 7 Stunden. Die Standardabweichung korreliert ebenfalls mit der Höhe der gemessenen Konzentration. Das heißt je höher die gemittelte Konzentration, desto höher ist die Streuung und damit auch die Standardabweichung. Der Maximalwert von rund 29µg/g liegt 5 Stunden nach der Gabe von 400mg Teicoplanin i.v.. Ausgangs- und Endwert liegen bei ca. 10µg/g. Damit entspricht der Verlauf des Gesamtkollektivs weitgehend dem Verlauf, der in der Tübinger Gesamtgruppe beobachtet werden konnte. Das

Bestimmtheitsmaß R^2 ist zu dieser polynomischen Verteilungskurve 2. Grades sehr hoch mit 0,95.

Abbildung 19: Polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Gewebe bei der zusammengefassten Auswertung

Es wurden alle 38 gewonnene Messdaten von 28 Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgentlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt in bestimmten Zeitabschnitten gemittelt und die zugehörige Standardabweichung aufgetragen.



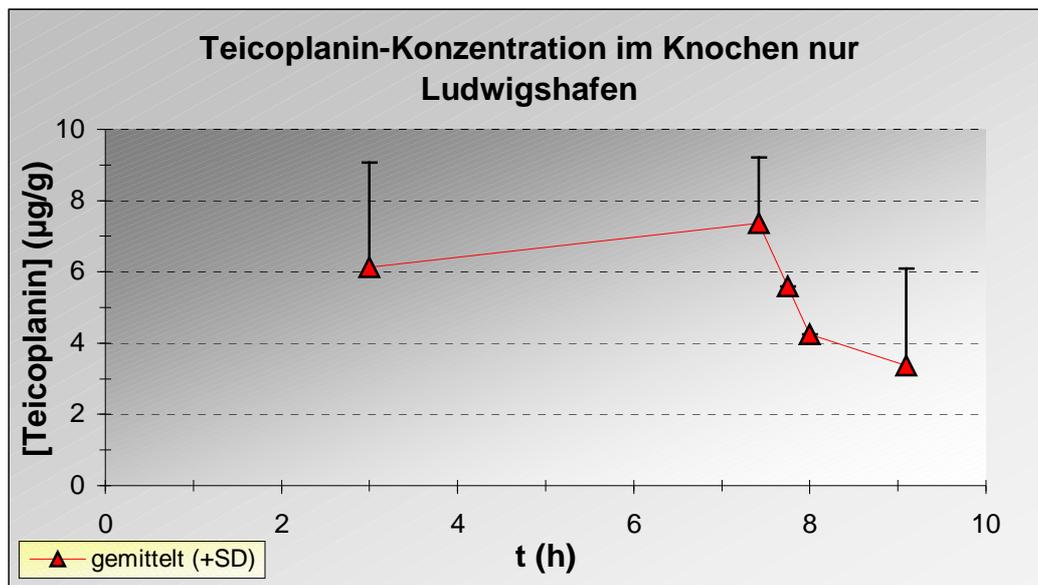
3.3.4 Glockenförmiger Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Knochengewebe

In der Ludwigshafener Messreihe konnte nur eine Probe pro Patient gewonnen werden. Es bestand also keine vernünftige Möglichkeit einen typischen Kurvenverlauf an einem Beispielpatienten für die Ludwigshafener Gruppe aufzuzeigen. Von den insgesamt 12 Messdaten wurden durch Mitteln in bestimmten Zeitabschnitten insgesamt 5 Messpunkte gewonnen (**Abb. 20**). Bei der bildlichen Darstellung zeigt sich dort eine Messreihe, die zunächst keinen direkt sichtbaren mathematischen Verlauf aufzeigt. Es fehlen aber Messdaten unterhalb 3 Stunden als auch zwischen 3 und 7 Stunden nach der morgentlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v.. Der Anfangswert der Teicoplanin-Konzentration bei 3 Stunden liegt bei 6,13µg/g Knochengewebe

und bei $7,37\mu\text{g/g}$ 7,42 Stunden nach der Gabe. Danach fällt er innerhalb von weiteren 1,5 Stunden auf $3,37\mu\text{g/g}$ kontinuierlich ab. Das höchste Bestimmtheitsmaß bei diesem Verlauf liefert eine polynomische Trendkurve 2. Grades mit $R^2=0,74$. Die Standardabweichung ist nur mäßig groß.

Abbildung 20: Polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Knochen in Ludwigshafen

12 Messdaten von 12 Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgentlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt in bestimmten Zeitabschnitten gemittelt und die zugehörige Standardabweichung aufgetragen.

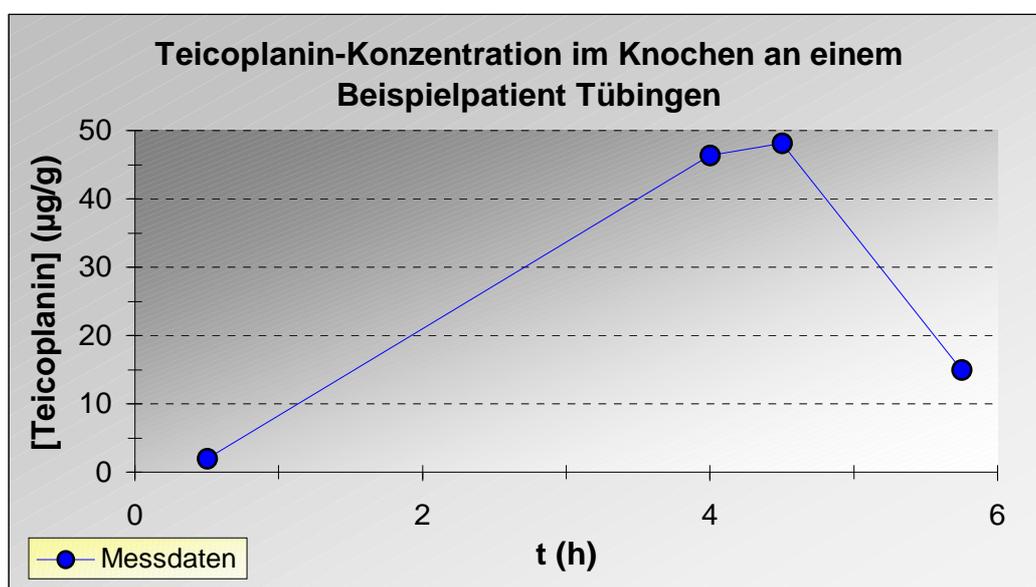


Den Kurvenverlauf für einen Beispielpatienten darzustellen, ist nur bedingt durchzuführen, da nur bei 1 Patienten mehr als 3 Knochenproben während des Beobachtungszeitraumes zu gewinnen waren. In Ludwigshafen war es nicht möglich mehr als eine Probe pro Patient zu gewinnen aufgrund des operativen Verfahrens. So ist der einzige Patient, der eine ausreichende Anzahl an Proben aufweist, Patient Nummer 14 aus Tübingen (**Abb. 21**). Nimmt man die 4 Messwerte und trägt sie in 1 Kurve auf, zeigt sich ein polynomischer Verlauf mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,98$. Bei dieser Trendkurve ist das rechnerische Maximum von rund $52\mu\text{g/g}$ 3,34 Stunden nach der i.v. Gabe von 400mg Teicoplanin erreicht.

Insgesamt sind die gemessenen Teicoplanin-Konzentrationen dieses Patienten weit oberhalb derer für die Gesamtgruppe in Tübingen. Auch im Vergleich zu den Ludwigshafener Werten sind diese exorbitant hoch. Das gemessene Maximum mit ca. 48 $\mu\text{g/g}$ Knochengewebe beträgt fast 600% im Vergleich zum Maximalwert der gemittelten Tübinger Gesamtkurve.

Abbildung 21: Polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Knochen bei einem Beispielpatienten aus Tübingen

4 Messdaten des Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgendlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt zu bestimmten Zeitpunkten.



Wurde nun die Tübinger Gesamtheit als Grafik dargestellt mussten zuerst die Messdaten in bestimmten Zeitabschnitten gemittelt werden. Da der Beispielpatient Nr. 14 (s.o.) mit extrem hohen Werten in dieser Gruppe herausstach, wurden diese beiden exorbitanten Werte zunächst aus der Analyse herausgenommen. So kamen 18 Proben von 13 Patienten zur Auswertung. Bei der graphischen Darstellung der gemittelten Werte zeigte sich, wie in Ludwigshafen bereits angenommen ein polynomisch-ähnlicher Verlauf. Anfangs- und Endwert waren bei 2,36 und 2,95 $\mu\text{g/g}$ und der errechnete Maximalwert bei 8,75 $\mu\text{g/g}$ 4,75 Stunden nach der morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. Die Standardabweichung als Mass für die Streuung war auch hier bei zunehmender Konzentration höher. D.h. zwischen 4 und 6

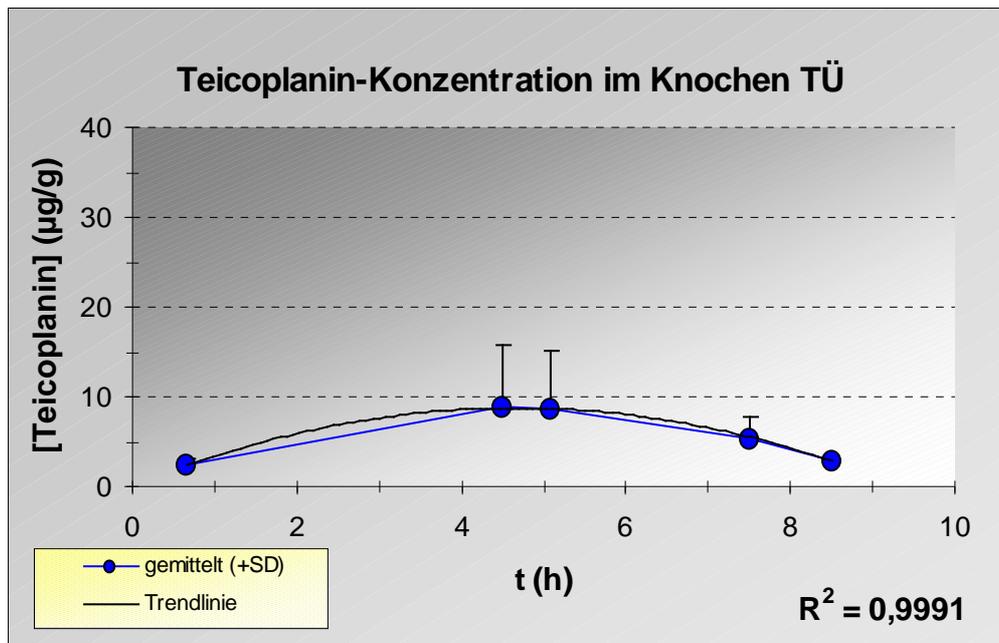
Stunden waren Konzentrationen messbar von 3,4 bis 18,9µg/g. Daher auch die große Standardabweichung . Überraschender Weise zeigt sich bei dieser Art der Auswertung (also ohne den beiden exorbitanten hohen Werten des Pat. Nr. 14) als Ausdruck der Korrelation zwischen den Messwerten und der polynomischen Trendline 2.Grades ein Bestimmtheitsmaß mit $R^2=0,9991$. (**Abb. 22, A**).

Werden alle Daten, inklusive den beiden zu hoch erscheinenden Werten des Pat. Nr.14, in bestimmten Zeitabschnitten gemittelt und als Kurve graphisch abgebildet in Beziehung zur Zeitdifferenz zwischen morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und dem Entnahmezeitpunkt, zeigt sich auch hier ein gleichmäßiger Anstieg bis zu einer Maximalkonzentration und einem folgenden gleichmäßigen Abfall. Zur Auswertung kamen 20 Proben von 13 Patienten. Bei dieser Analyse zeigte sich eine 2-fache Maximalkonzentration bei ca. 4,5 Stunden mit einer doppelt so hohen Standardabweichung im Vergleich zur Auswertung ohne den beiden Extremwerten von Pat. Nr. 14. Eine Korrelation zu einer polynomischen Trendlinie 2. Grades besteht mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,9233$. Es zeigt sich also noch deutlicher die Tatsache, daß die Standardabweichung mit zunehmender Nähe zur Maximalkonzentration ebenso stark ansteigt, also eine zunehmende Streuung der Werte auftritt (**Abb. 22, B**).

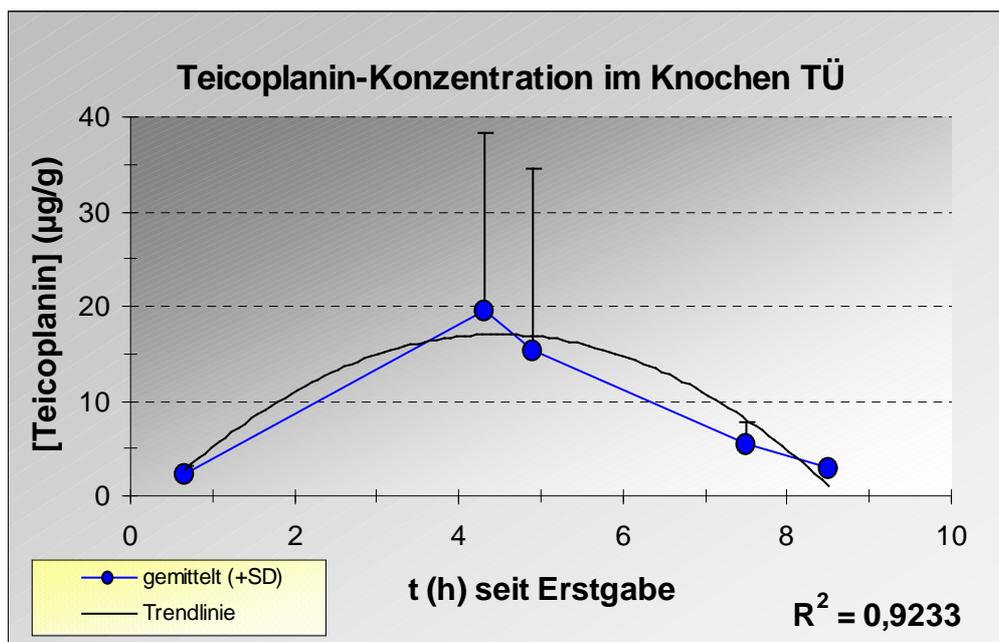
Abbildung 22: Polymomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Knochen bei gemittelten Werten der Tübinger Gruppe

Messdaten von 13 Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgentlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt in bestimmten Zeitabschnitten gemittelt und die zugehörige Standardabweichung sowie Bestimmtheitsmaß R^2 und polynomische Trendlinie aufgetragen.

A) Auswertung ohne Extremwerte von Patient Nr. 14, n=18 Proben



B) Auswertung mit Extremwerten von Patient Nr. 14, n=20 Proben



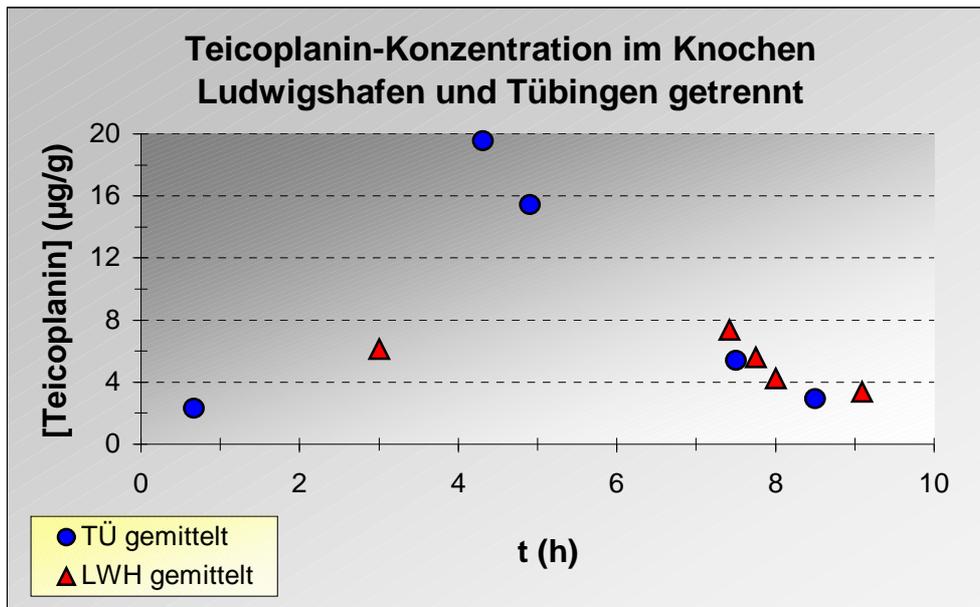
Bei einer Auswertung aller Messwerte von Ludwigshafen und Tübingen zeigt sich dieser Trend der hohen Standardabweichung um den Maximalwert am deutlichsten. Zunächst wurden die Messreihen aus Tübingen und Ludwigshafen in einem Schaubild gemeinsam aufgetragen. Bereits hier lässt sich ein glockenförmiger Kurvenverlauf als auch eine Ergänzung der beiden Messreihen zu einer gemeinsamen Kurve erahnen (**Abb. 23, A**).

Werden nun die gesamten Messdaten inklusive den hohen Werten von Pat. 14 in kleinen Zeitabschnitten gemittelt und in zeitlicher Beziehung zur morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen, zeigt sich diese Glockenform noch deutlicher (**Abb. 23, B**). Trotz mäßiger Korrelation zu einer polynomischen Trendlinie 2. Grades mit $R^2=0,4629$ mit einem errechneten Maximum von 12,15 mg/g nach 4,83 Stunden ist die glockenförmige Kurve mit einem Maximalwert von über 20 µg/g ca. 4,5 Stunden nach der Gabe von 400mg Teicoplanin am besten geeignet zur Beschreibung des Konzentrationsverlaufes im Knochengewebe in der untersuchten Gruppe. Zur Auswertung kamen alle 32 Proben von 25 Patienten. Die Standardabweichung zeigt sich auch hier extrem hoch um den Maximalwert als Ausdruck der Streuung in diesem Bereich. In den Randbezirken der Kurve ist auch die Standardabweichung sehr gering und die Messdaten von Tübingen und Ludwigshafen unterscheiden sich auch nur gering. Da in der Ludwigshafener Gruppe keine Daten speziell in dem Zeitraum von 4 bis 6 Stunden zu gewinnen waren, sind die großen Unterschiede in diesem Zeitraum und die mit einhergehende Standardabweichung nur auf die Messdaten der Tübinger Gruppe zurückzuführen. In der Kurve zeigt sich ein Ausgangswert von 2,36µg/g 40 min. nach der morgendlichen Gabe und ein Endwert von 4,19mg/g 9,33 Stunden nach der Applikation von 400mg Teicoplanin i.v.. Der Maximalwert in dieser Kurve liegt bei 21,63µg/g nach 4,33 Stunden.

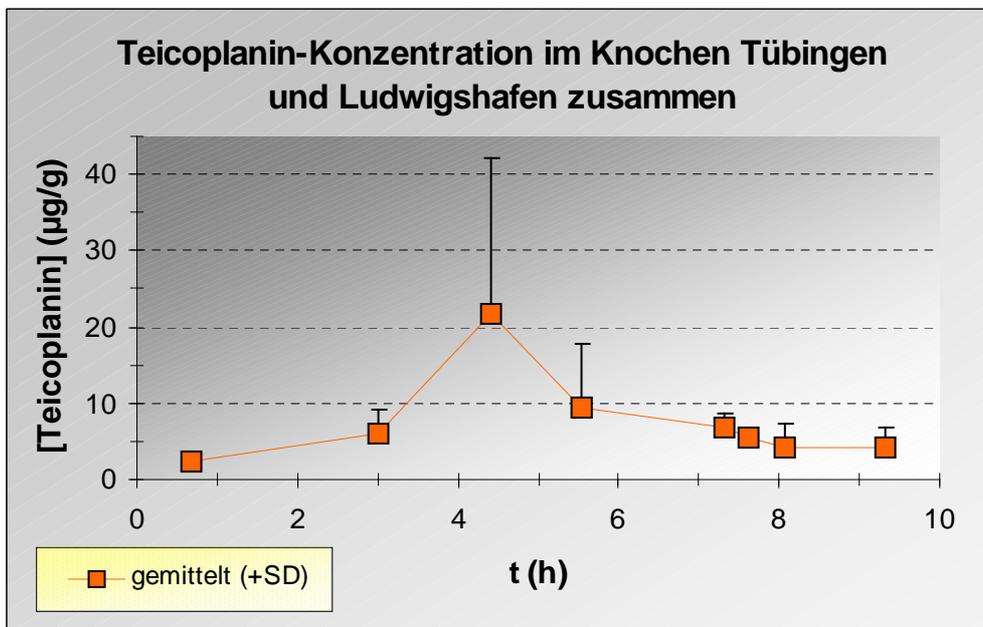
Abbildung 23: Glockenförmiger Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Knochen bei gemittelten Werten der Tübinger und Ludwigshafener Gruppe

Mittlung der Messdaten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgentlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt in bestimmten Zeitabschnitten

A) gemeinsame Darstellung der beiden Gruppen Ludwigshafen (12 Proben, 12 Patienten) und Tübingen (20 Proben, 13 Patienten)



B) Zusammenfassung und Mittelung aller 32 Proben von 25 Patienten



3.3.5 Zusammenfassung

Bei den Konzentrationsverläufen gemessen bis 24 Stunden nach der morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zeigt sich ein exponentieller Abfall im Serum, ein konstanter Spiegel in der Drainage sowie polynomische oder glockenförmige Kurvenverläufe im Weichteil- und Knochengewebe.

Die gemessenen Konzentrationen im Serum und in der Drainage befinden sich auch 14 Stunden nach der Gabe weit über $2\mu\text{g/ml}$ und somit in einem Niveau welches dem 2 bis 4-fachen Wert der höchsten MHK_{90} der in der Literatur angegeben ist entspricht. Sogar 24 Stunden nach der morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. ist im Serum noch eine Teicoplanin-Konzentration von $1,54\mu\text{g/ml}$ nachzuweisen.

Im Weichteil- und Knochengewebe befindet sich die nachgewiesene Teicoplanin-Konzentration 9 Stunden nach der morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. ebenfalls in einer Höhe von 4 bis $8\mu\text{g/g}$ und damit ebenfalls in einem Bereich, welcher dem 2 bis 4-fachen Wert der höchsten MHK_{90} der in der Literatur angegeben ist entspricht. Aufgrund des polynomischen oder glockenförmigen Verlaufs läßt sich bei beiden ein Anstieg auf eine Maximalkonzentration beobachten, welche nach ca. 4,5 Stunden erreicht wird. Diese Maximalkonzentration liegt bei $21\mu\text{g/g}$ im Knochengewebe bzw. $29\mu\text{g/g}$ in den angrenzenden Weichteilen (**Abbildung 24**).

Abbildung 24: Verlauf der Teicoplanin-Konzentration in verschiedenen Geweben bei gemittelten Werten der Tübinger und Ludwigshafener Gruppe zusammen

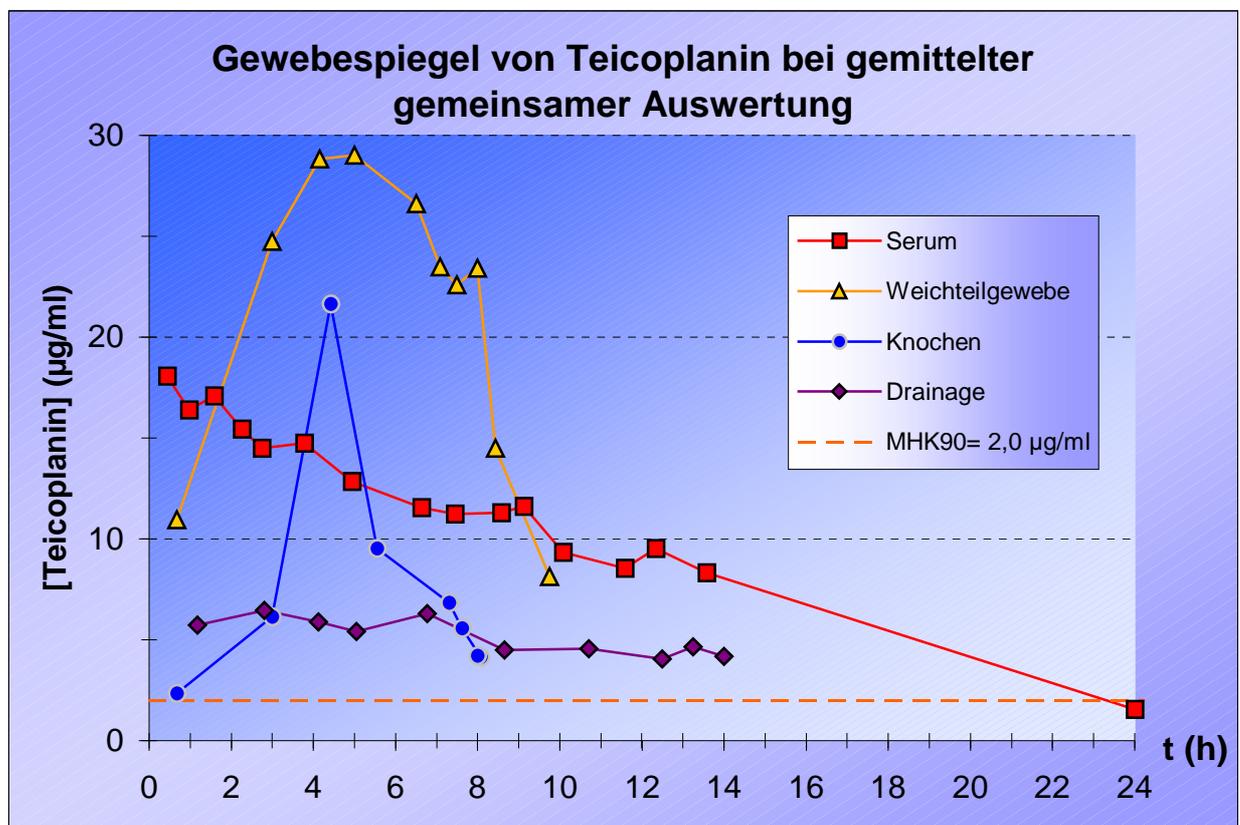
Mittlung der Messdaten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen morgendlicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt in bestimmten Zeitabschnitten

Weichteilgewebe: 38 Proben von 28 Patienten

Knochen: 32 Proben von 25 Patienten

Serum: 131 Proben von 30 Patienten

Drainage: 70 Proben von 23 Patienten



3.4 Konzentrationsverläufe über die gesamte Therapiedauer

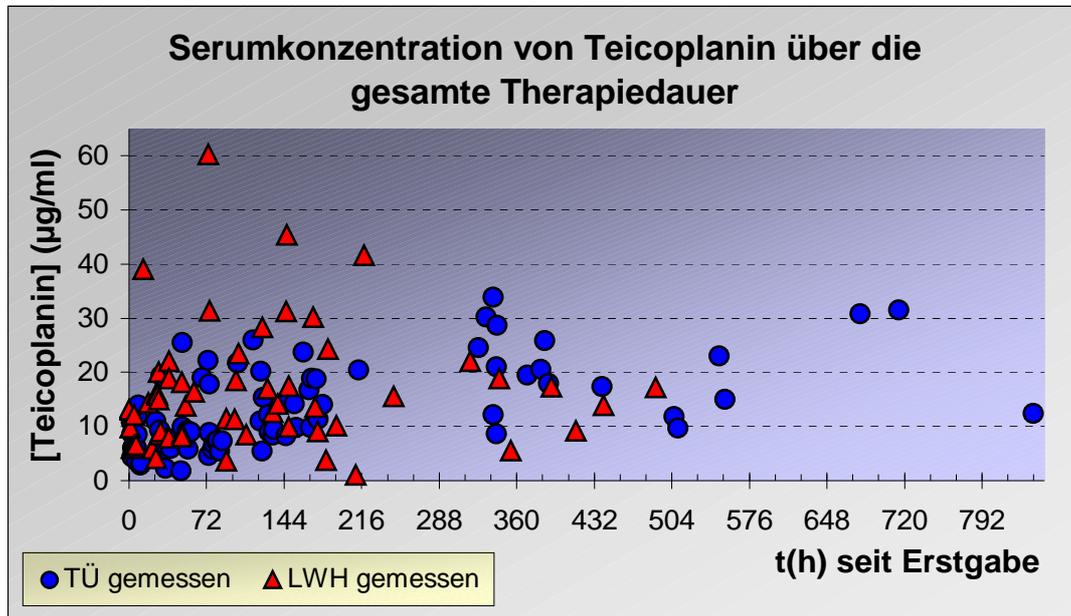
3.4.1 Logarithmischer Anstieg des Serumspiegels über die Therapiedauer

Zunächst wurden alle Messdaten hinsichtlich Zeitdifferenz in Stunden zwischen erstmaliger Gabe und dem Entnahmezeitpunkt im späteren Verlauf auf einer Kurve aufgetragen. Hier konnte man nur schwer einen Anstieg der Teicoplaninspiegel in beiden Gruppen beobachten. Es zeigte sich, daß die Mittelung der Messdaten in einem bestimmten Zeitintervall als adäquat erscheint, um eine Aussagefähigkeit bezüglich des Verlaufes zu treffen. Es wurden alle Proben ausgewertet hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen dem Zeitpunkt der erstmaligen Gabe und dem Entnahmezeitpunkt zur Bestimmung der Serumkonzentration. Dabei wurde zunächst außer Acht gelassen welche zeitliche Differenz zwischen morgendlichen Gabe und dem Abnahmezeitpunkt besteht. Es wurde nur die Zeit berücksichtigt, die vergangen war seit dem Beginn der Behandlung mit Teicoplanin und der Entnahme. In den einzelnen Abbildungen wurde angegeben um wie viele Proben und welche Anzahl von Patienten es sich handelt. Desweiteren ist eine Angabe über die Art der Proben (gemittelt oder real) in den Abbildungen. Die Streuung oder Varianz findet ihren Ausdruck in der angegebenen Standardabweichung.

Zunächst zeigt sich, daß etwa 50% aller Messwerte der Tübinger Gruppe innerhalb der ersten 100 Stunden gewonnen wurden, wobei die maximale Beobachtungsdauer über 800 Stunden betrug. Bei der Ludwigshafener Gruppe betrug die längste Beobachtungsdauer ca. 500 Stunden, wobei hier ebenfalls über 50% der Werte innerhalb der ersten 100 Stunden gewonnen wurden. So ist in beiden Gruppen eine Ballung der Messdaten in den ersten 100-200 Stunden zu beobachten. (**Abb. 25**).

Abbildung 25: Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum über die gesamte Beobachtungsdauer

Es wurden alle gewonnenen Messdaten aus den 57 Serumproben der Ludwigshafener und den 85 Serumproben der Tübinger Gruppe hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zu Beginn der Behandlung und Entnahmezeitpunkt aufgetragen

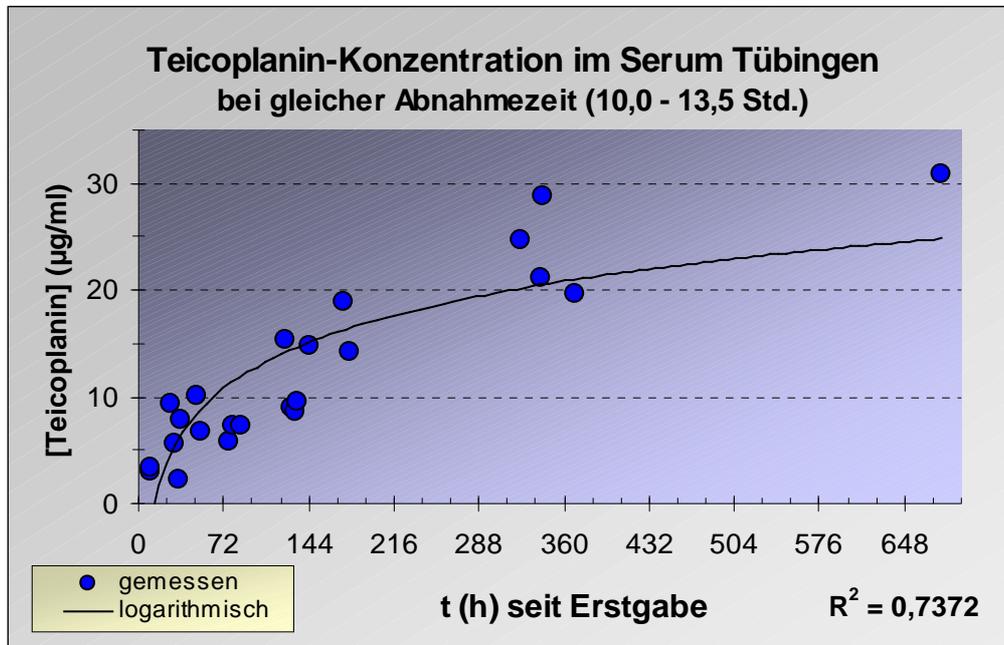


Die großen Schwankungen der gemessenen Teicoplanin-Konzentrationen in den einzelnen Zeitabschnitten waren unter anderem durch die unterschiedliche Zeitdifferenz zwischen morgendlicher Gabe und dem Entnahmezeitpunkt zu erklären. So wurde eine Datenreihe gebildet aus Messwerten, die im gleichen Zeitraum hinsichtlich der morgendlichen Gabe entnommen wurden.

In der Tübinger Gruppe kamen so 23 Proben von 13 Patienten zur Auswertung, die zwischen 10,0 und 13,5 Stunden nach der morgendlichen Gabe entnommen wurden. Die mittlere Entnahmezeit betrug 11,6h bei einer Standardabweichung von $\pm 1,08h$. In der so gewonnenen Messreihe kann man den Anstieg der Teicoplanin-Konzentration sehr deutlich erkennen und es lässt sich ein logarithmischer Verlauf erahnen. Eine logarithmische Trendlinie hat das Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,7372$ und die Korrelation zur Trendlinie ist somit als statistisch signifikant zu betrachten (**Abb. 26**).

Abbildung 26: Logarithmischer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum über die gesamte Beobachtungsdauer Tübinger Gruppe

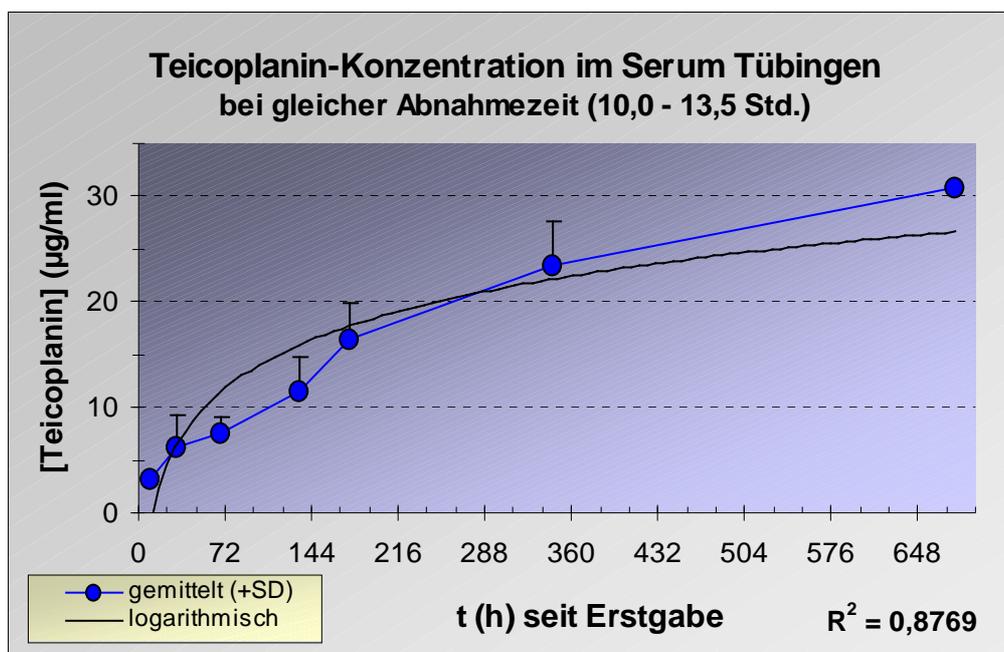
Es wurden alle 23 gewonnenen Messdaten von 13 Patienten der Tübinger Gruppe hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zu Beginn der Behandlung und Entnahmezeitpunkt aufgetragen. Zur Auswertung kamen nur die Proben, die zwischen 10,0 und 13,5 Stunden nach der morgendlichen Gabe gewonnen werden konnten.



Werden die 23 Daten der 13 Patienten in Zeitabschnitten zusammengefasst und gemittelt ergibt sich eine ebenfalls als statistisch signifikant zu betrachtende Korrelation zu einer logarithmischen Trendlinie bei einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,8769$ und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,01$. Auch die Standardabweichung beträgt im Mittel nur 2,22 (0 bis 4,08) und ist im vorliegenden Fall sehr gering. Es lässt sich somit eine Kumulation von Teicoplanin im Serum während der beobachteten Behandlungsdauer beweisen. 10 Stunden nach Behandlungsbeginn war die Konzentration im Serum bei $3,13\mu\text{g/ml}$ und ca. 700 Stunden nach Beginn der Anwendung war der Serum-Teicoplaninspiegel auf das 10-fache angestiegen (**Abb. 27**).

Abbildung 27: Logarithmischer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum über die gesamte Beobachtungsdauer in den gemittelten Werten aus Abb. 26 mit Darstellung der Standardabweichung

Es wurden alle 23 gewonnenen Messdaten von 13 Patienten der Tübinger Gruppe hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zu Beginn der Behandlung und Entnahmezeitpunkt in kleinen Zeitabschnitten gemittelt und aufgetragen. Zur Auswertung kamen nur die Proben, die zwischen 10,0 und 13,5 Stunden nach der morgendlichen Gabe gewonnen werden konnten.

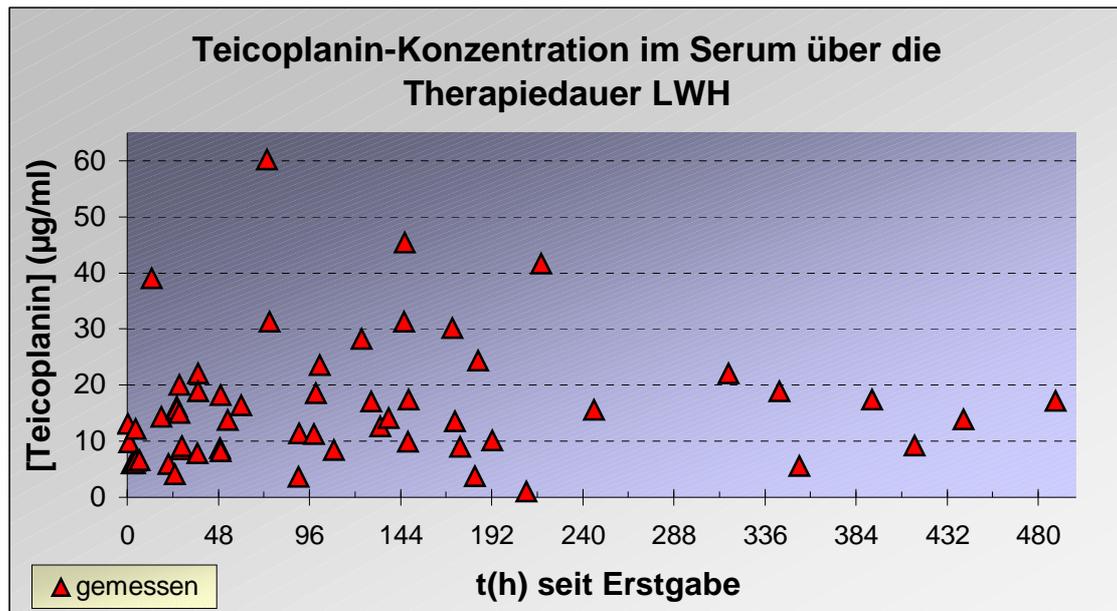


Bei Betrachtung der Ludwigshafener Gruppe (**Abb. 28**) zeigte sich nach Auftragen der Messdaten keine Trendkurve bei extrem verstreuten Messwerten. Wie auch in der Tübinger Gruppe waren nur bei wenigen Patienten über eine längere Beobachtungsdauer Daten zu gewinnen, so daß nur 7 der 57 Werte mehr als 250 Stunden nach dem Beginn der Behandlung zu gewinnen waren. Ebenfalls wurden nur 6 der 57 gewonnenen Proben später als 8 Stunden nach der morgendlichen Gabe gewonnen. In Ludwigshafen wurden also die Hälfte der Messwerte für die Teicoplaninspiegel im Serum zwischen 0,25 und 4 Stunden nach der morgendlichen Gabe bestimmt, wohingegen in Tübingen mehr als die Hälfte aller Proben in einer zeitlichen Differenz von mehr als 6 Stunden nach der morgendlichen Gabe entnommen wurden. So kann ein direkter Vergleich der beiden Kurven aus der Tübinger und Ludwigshafener Gruppe nur bedingt getroffen werden. In der **Abbildung 28** zeigt sich die große

Streuung der Messwerte, und daß über 30% der Daten innerhalb der ersten 48 Stunden gewonnen wurden.

Abbildung 28: große Streuung der Teicoplanin-Konzentration im Serum über die gesamte Beobachtungsdauer in der Ludwigshafener Gruppe

Es wurden alle 57 gewonnen Messdaten von allen 13 Patienten der Ludwigshafener Gruppe hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zu Beginn der Behandlung und Entnahmezeitpunkt aufgetragen.

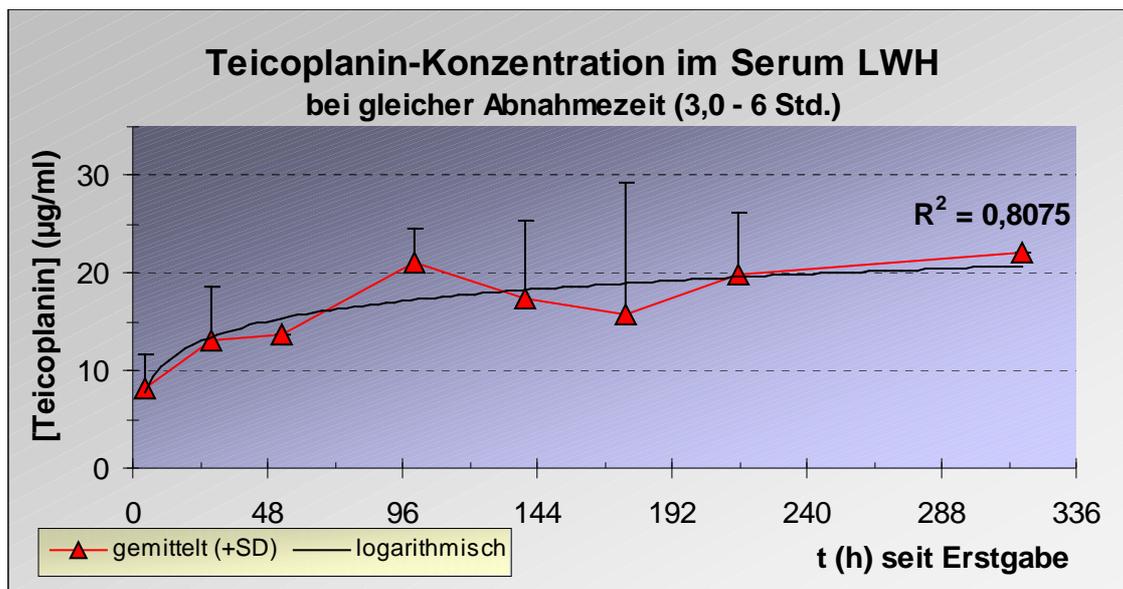


Wie in der Tübinger Gruppe kann man die großen Konzentrationsunterschiede bei gleichem Entnahmezeitpunkt deutlich erkennen. Um den Halbwertszeitfehler zu minimalisieren wurden nun nur die Proben ausgewertet, die in einem kleinen Zeitfenster in Bezug zur morgendlichen Gabe entnommen worden sind. So wurden 21 Proben von insgesamt 9 Patienten ausgewertet, die alle zwischen 3,0 und 6,0 Stunden nach der morgendlichen Gabe entnommen worden sind. Die 21 Proben wurden hinsichtlich der vergangenen Zeit seit Behandlungsbeginn erneut zusammengefasst und gemittelt, so daß 7 gemittelte Messpunkte zur Darstellung kommen (**Abb. 29**). Hier zeigt sich eine logarithmische Tendenz des Konzentrationskurvenverlaufes. Bei einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,8075$ kann nach Guilford eine statistische Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,01$ angenommen werden. Wie in **Abbildung 28** bereits zu sehen ist, drückt sich auch in

Abbildung 29 die große Streuung der Messwerte in der größeren Standardabweichung, vor allem im Zeitraum 6-9 Tage nach Behandlungsbeginn, aus.

Abbildung 29: Logarithmischer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum über die gesamte Beobachtungsdauer in der Ludwigshafener Gruppe

Es wurden 21 Messdaten von 9 Patienten der Ludwigshafener Gruppe hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zu Beginn der Behandlung und Entnahmezeitpunkt aufgetragen. Zur Auswertung kamen nur die Proben, die zwischen 3,0 und 6,0 Stunden nach der morgendlichen Gabe gewonnen werden konnten.

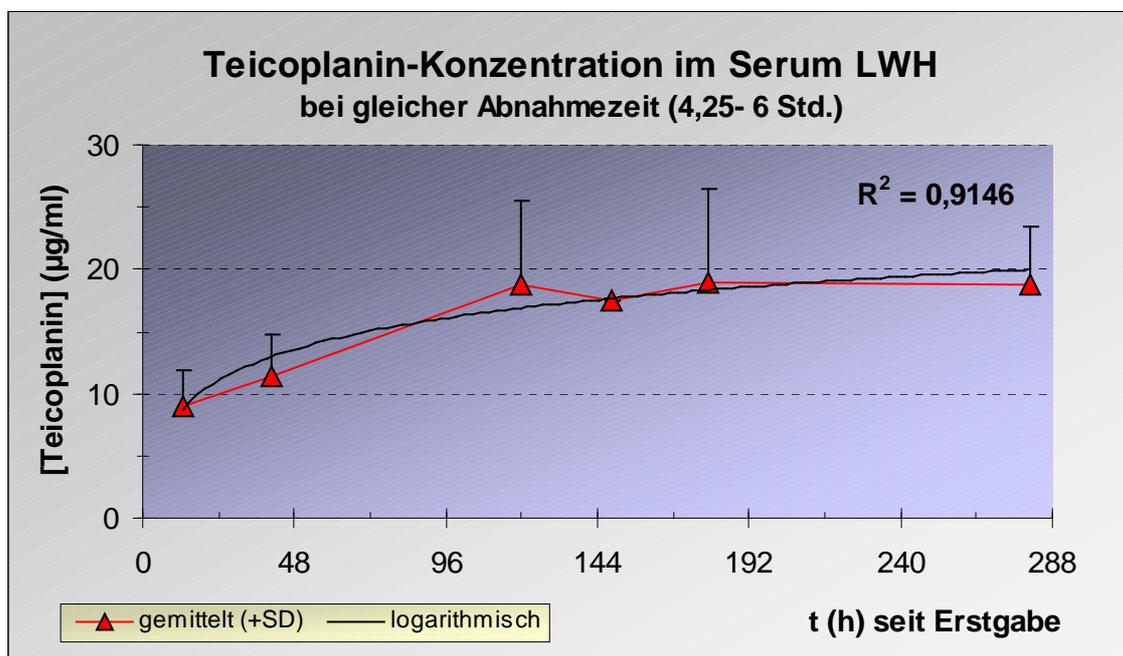


Wird der Zeitraum des Entnahmezeitpunktes weiter verkleinert, zeigt sich weiterhin dieser logarithmische Kurvenverlauf. In der **Abbildung 30** wurden die Messdaten verwendet, die in einem Zeitraum von 4,25 – 6 Stunden nach der morgendlichen Gabe entnommen werden konnten. So kamen 12 Proben von 8 Patienten zur Auswertung in einem Zeitfenster von 1,75 Stunden. Diese 12 Proben wurden erneut gemittelt und in einer Kurve aufgetragen. Auch hier konnte die bereits beschriebene hohe Standardabweichung in dem Bereich von 6-9 Tagen beobachtet werden. Aber es zeigt sich eine noch höhere Korrelation zur logarithmischen Trendkurve mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,9146$ und einer somit starken statistischen Signifikanz bei $p < 0,01$. Der Ausgangswert 12 Stunden nach Therapiebeginn mit $9,06 \mu\text{g/ml}$ entspricht fast genau dem Wert, der bereits im exponentiellen Verlauf bei der 24 stündigen Beobachtung in der Ludwigshafener Gruppe gemessen werden konnte. Hier wurde 12

Stunden nach Teicoplaningabe ein Wert von durchschnittlich 10µg/ml gemessen. Bereits nach 5 Tagen Behandlungsdauer (120 Stunden) hat sich die durchschnittliche Teicoplanin-Konzentration im Serum der Ludwigshafener Gruppe fast verdoppelt.

Abbildung 30: Logarithmischer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum über die gesamte Beobachtungsdauer in der Ludwigshafener Gruppe

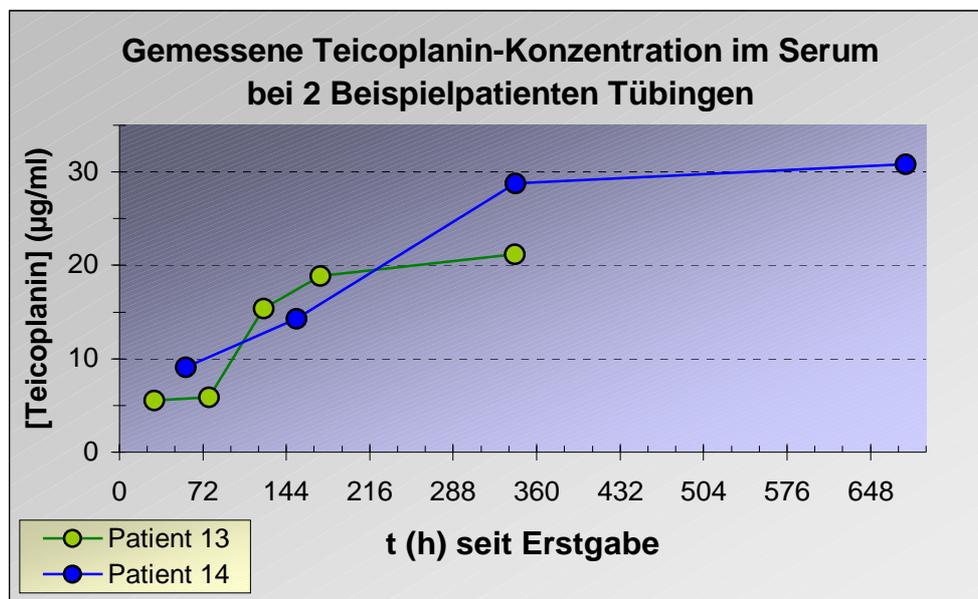
Es wurden 12 Messdaten von 8 Patienten der Ludwigshafener Gruppe hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zu Beginn der Behandlung und Entnahmezeitpunkt aufgetragen. Zur Auswertung kamen nur die Proben, die zwischen 4,25 und 6,0 Stunden nach der morgendlichen Gabe gewonnen werden konnten.



Es wurde nun versucht, bei Beispielpatienten der jeweiligen Gruppe diesen logarithmischen Verlauf aufzuzeigen. In der Tübinger Gruppe waren bei 2 Patienten die Voraussetzungen ideal. Bei beiden waren die Zeitfenster der Probenabnahmen sehr klein und es konnten jeweils 4 bzw. 5 Proben gewonnen werden. So ließen sich Kurven aufzeichnen, die zu einem logarithmischen Kurvenverlauf stark korrelieren (**Abb. 31**).

Abbildung 31: Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum über die gesamte Beobachtungsdauer bei 2 verschiedenen Beispielpatienten der Tübinger Gruppe.

Es wurden 9 Messdaten von 2 Patienten der Tübinger Gruppe hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zu Beginn der Behandlung und Entnahmezeitpunkt aufgetragen. Zur Auswertung kamen nur die Proben, die zwischen 10,75 und 12,75 Stunden bei Pat. 13 und 10,5 bis 14 Stunden nach der morgendlichen Gabe bei Patient 14 gewonnen werden konnten.



Bei Patient 13 konnten 5 Messdaten aufgeführt werden. Die einzelnen Entnahmezeiten waren zwischen 10,75 und 12,75 Stunden nach der morgendlichen Gabe. Mit einem Bestimmtheitsmass von $R^2= 0,8447$ korrelieren die Messwerte bei einer statistischen Signifikanz und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,05$ zu einer logarithmischen Trendkurve.

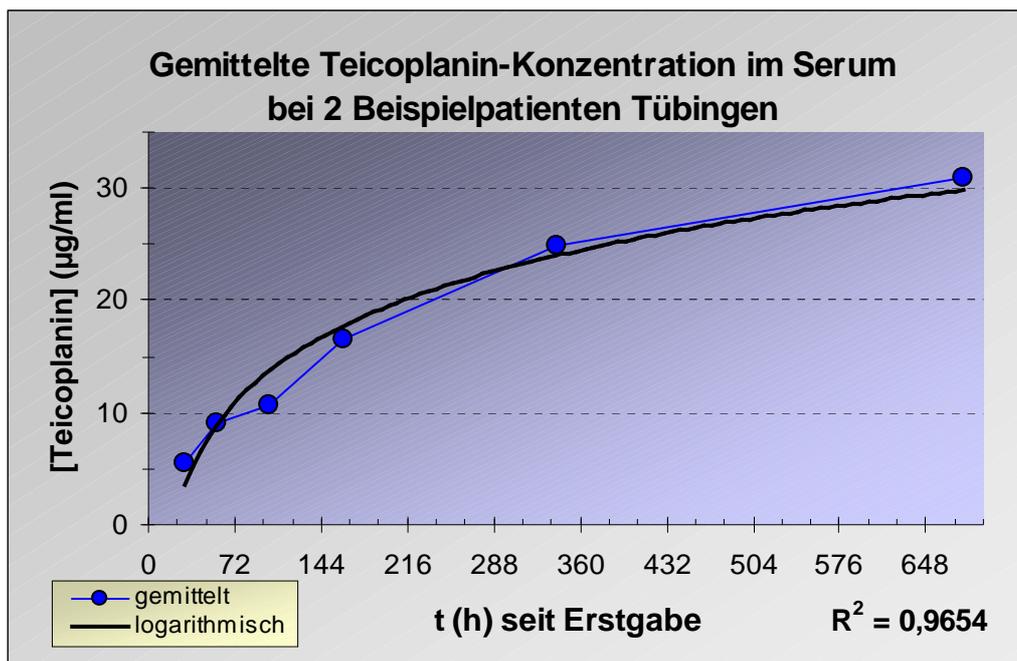
Bei Patient 14 konnten nur 4 Messdaten aufgeführt werden, die im selben kleinen Zeitfenster zwischen 10,5 und 14 Stunden nach morgendlicher Gabe entnommen worden sind. Auch hier zeigt sich ein äußerst hohes Bestimmtheitsmaß von $R^2= 0,9287$. Allerdings ist dieses aufgrund der geringen Stichprobenanzahl von $n=4$ als nicht beweisend oder signifikant einzustufen.

Werden die Daten dieser beiden Patienten als repräsentativ angesehen, zusammengefasst und in Zeitabschnitten teilweise gemittelt, ergibt sich wiederum eine Kurve, die eine starke logarithmische Tendenz aufweist (**Abb.32**). Die Kurve wurde aus den Daten der beiden Patienten 13 und 14 der

Tübinger Gruppe gewonnen. Insgesamt wurden 9 Proben von 2 Patienten die zwischen 10 und 14 Stunden nach der morgendlichen Gabe abgenommen wurden in einzelnen Zeitabschnitten gemittelt und in zeitlicher Abhängigkeit zum Beobachtungsbeginn aufgetragen. Es ergibt sich eine Kurve aus $n=6$ Datenpunkten mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,9654$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,01$ mit einer als statistisch hoch signifikanten Korrelation zur logarithmischen Trendkurve.

Abbildung 32: Logarithmischer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum über die gesamte Beobachtungsdauer bei gemittelten Werten von 2 Beispielpatienten der Tübinger Gruppe.

Es wurden 9 Messdaten von 2 Patienten der Tübinger Gruppe hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zu Beginn der Behandlung und Entnahmezeitpunkt in kleinen Zeitabschnitten gemittelt und aufgetragen. Zur Auswertung kamen nur Proben, die zwischen 10,5 und 14,0 Stunden nach der morgendlichen Gabe gewonnen werden konnten.

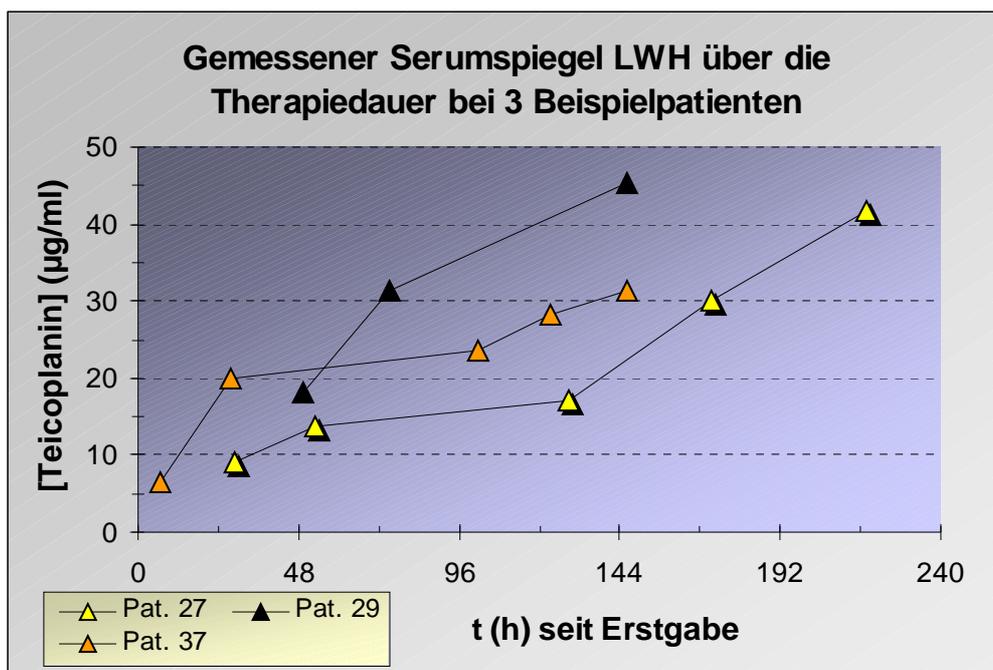


30,25 Stunden nach der ersten Gabe von Teicoplanin beträgt in diesem Fall die Serumkonzentration $5,57\mu\text{g/ml}$. Bereits nach 4 Tagen ist eine Verdoppelung dieser Konzentration festzustellen. 650 Stunden nach der ersten Abnahme beträgt die Serumkonzentration fast das 6-fache. Es lässt sich eine logarithmisch verlaufende Kummulation darstellen.

In der Ludwigshafener Gruppe kann ebenfalls an Beispielpatienten der stetige Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum aufgezeigt werden (**Abb. 33**). Die Patienten 27, 29 und 37 zeigen während der jeweiligen Beobachtungsdauer und Betrachtung der gesamten Proben einen steten Anstieg. Die Entnahmezeiten sind sehr unterschiedlich und variieren in einem Zeitfenster von minimal 1,75 und maximal 6,66 Stunden. In allen 3 Kurven ist ein logarithmischer Verlauf am besten geeignet um den Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum zu beschreiben.

Abbildung 33: Logarithmischer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum von 3 Beispielpatienten der Ludwigshafener Gruppe.

Es wurden alle Messdaten während der Behandlungsdauer von 3 Patienten der Ludwigshafener Gruppe hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zu Beginn der Behandlung und Entnahmezeitpunkt aufgetragen.



Bei Patient 27 ist die Beobachtungsdauer insgesamt 218 Stunden und die Entnahmezeitpunkte liegen zwischen 2 und 8,66 Stunden nach der kontinuierlichen morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. Insgesamt konnten im Verlauf 5 Messdaten gewonnen werden. Bei einem

Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,7732$ ist eine statistische Signifikanz nicht gegeben bei $p<0,05$.

Patient 29 konnte nur 3 Messdaten liefern bei einer Beobachtungsdauer von 146,16 Stunden. Die Entnahmezeiten liegen zwischen 1,25 und 3,0 Stunden nach der kontinuierlichen morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. Da hier nur 3 Messdaten vorhanden sind ist eine statistische Aussage bezüglich der Korrelation zu einer logarithmischen Verlaufskurve bei $n=3$ Stichproben nicht zu treffen.

Bei Patient 37 wurden insgesamt 5 Messdaten erhoben in einer Beobachtungsdauer von 146 Stunden. Die Entnahmezeiten liegen zwischen 2,0 und 6,5 Stunden nach der kontinuierlichen morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. Anhand des Stichprobenumfangs mit $n=5$ und eines Bestimmtheitsmaßes von $R^2=0,9427$ als Ausdruck der Korrelation zu einer logarithmischen Trendkurve kann hier eine statistische Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,05$ nachgewiesen werden.

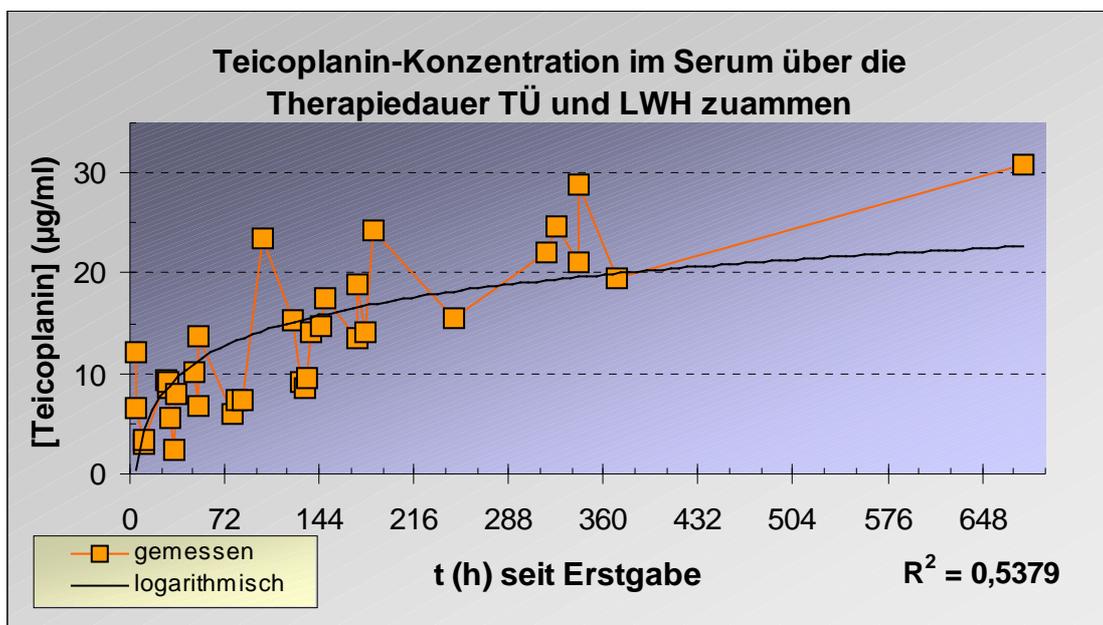
Um eine gemeinsame Auswertung bildlich darzustellen, wurden diejenigen Messdaten der Tübinger und Ludwigshafener Gruppe verwendet, die in der jeweiligen Gruppe in einem sehr kleinen Zeitfenster in Bezug zur morgendlichen Gabe entnommen worden sind.

Für die Messdaten der Tübinger Gruppe wurden die bereits verwendeten Proben aus **Abbildung 26** ausgewertet, so daß 23 Proben von 13 Patienten vorhanden waren, die zwischen 10,0 und 13,5 Stunden nach der morgendlichen Gabe entnommen wurden. Für die Ludwigshafener Gruppe wurden die bereits in **Abbildung 30** verwendeten Daten ausgewertet, die in einem Zeitraum von 4,25 – 6 Stunden nach der morgendlichen Gabe entnommen werden konnten. So kamen 12 Proben von 8 Patienten zur Auswertung in einem Zeitfenster von 1,75 Stunden. So konnten in der Gesamtheit 35 Proben von 21 Patienten graphisch dargestellt werden (**Abbildung 34**). Bereits hier kann trotz der

Schwankungen in der Teicoplanin-Konzentration ein steter Anstieg beobachtet und ein logarithmischer Verlauf gesehen werden. Im Vergleich zu einer logarithmischen Trendkurve zeigt sich eine starke Korrelation mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,6267$, so daß eine hohe statistische Signifikanz besteht bei $p<0,01$.

Abbildung 34: Logarithmischer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei einer gemeinsamen Auswertung beider Gruppen.

Es wurden 12 Messdaten von 8 Patienten der Ludwigshafener Gruppe und 23 Messdaten von 13 Patienten der Tübinger Gruppe hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zu Beginn der Behandlung und Entnahmezitpunkt aufgetragen. Zur Auswertung kamen nur die Proben, die in der Ludwigshafener Gruppe zwischen 4,25 und 6,0 Stunden und in der Tübinger Gruppe zwischen 10,0 und 13,5 Stunden nach der morgendlichen Gabe gewonnen werden konnten.

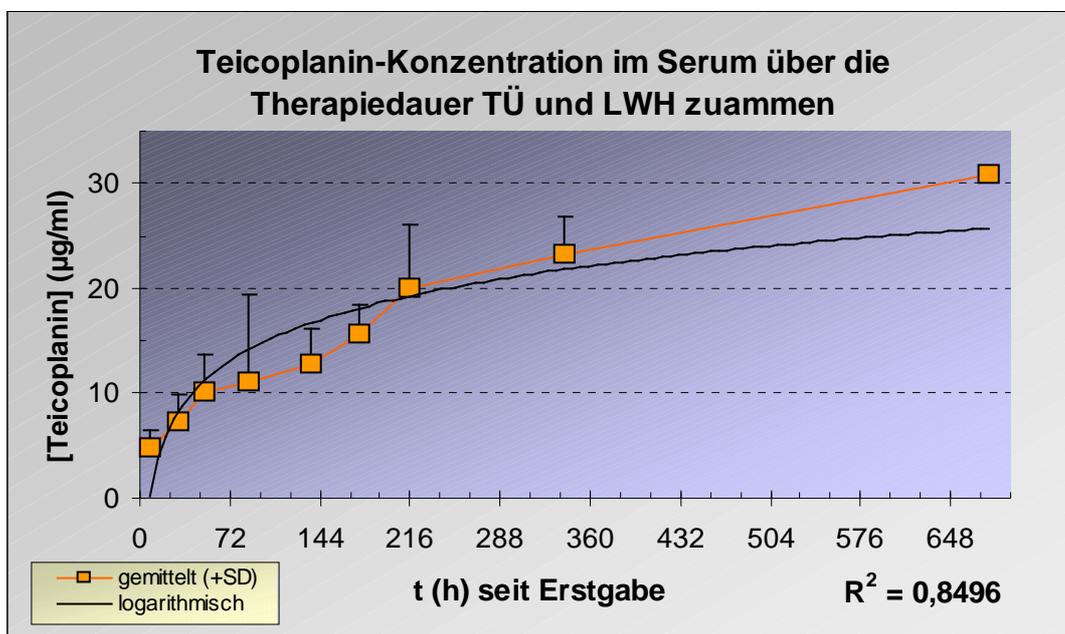


Bei einer Mittelung dieser Daten zeigt sich die Annäherung an die logarithmische Trendkurve sehr deutlich (**Abb. 35**). Die Streuung der Messwerte schlägt sich in der Standardabweichung nieder. Bei einem gemittelten Ausgangswert von $4,7\mu\text{g/ml}$ nach 7,25 Stunden und einem gemittelten Endwert von $30,9\mu\text{g/ml}$ nach 648 Stunden (27 Tage) bei kontinuierlicher Gabe von $1 \times 400\text{mg}$ Teicoplanin i.v. zeigt sich eine mehr als 6-fache Konzentration im Serum am Ende der Beobachtung. Bei einem Stichprobenumfang von $n=9$ und einem Bestimmtheitsmaß von $R^2= 0,8496$

besteht bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ eine hohe statistische Signifikanz.

Abbildung 35: Logarithmischer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei einer gemeinsamen Auswertung beider Gruppen.

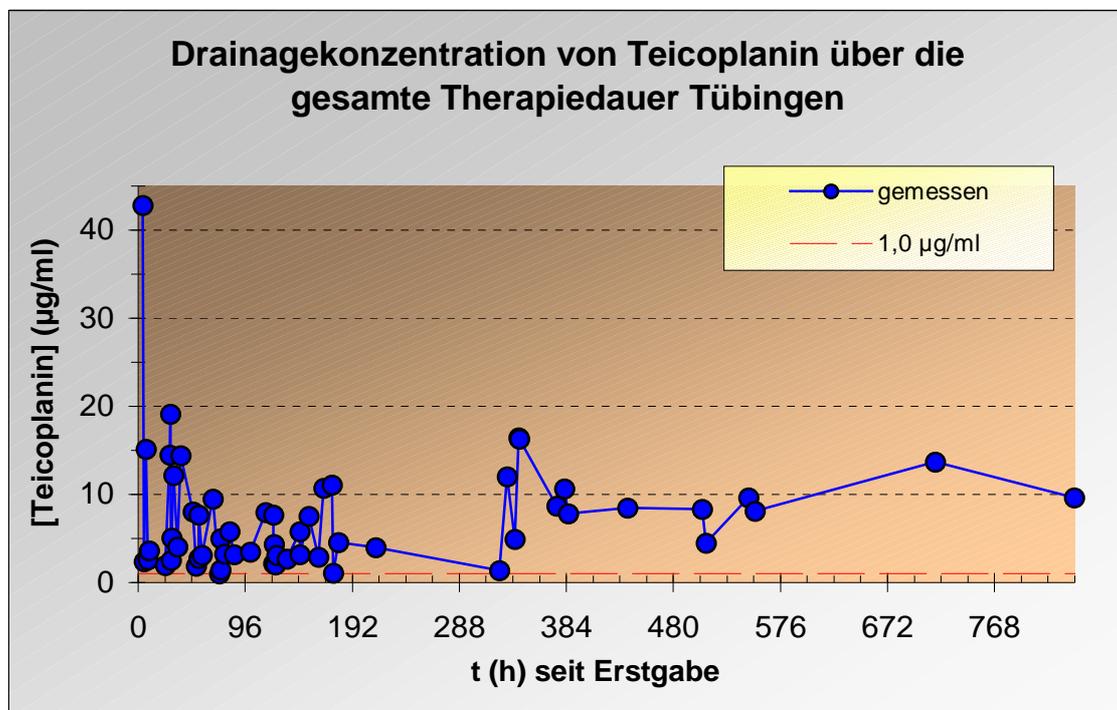
Es wurden 12 Messdaten von 8 Patienten der Ludwigshafener Gruppe und 23 Messdaten von 13 Patienten der Tübinger Gruppe hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. zu Beginn der Behandlung und Entnahmezeitpunkt in kleinen Zeitabschnitten gemittelt und aufgetragen. Die Standardabweichung (SD) zeigt die Varianz der Ursprungsdaten. Zur Auswertung kamen nur die Proben, die in der Ludwigshafener Gruppe zwischen 4,25 und 6,0 Stunden und in der Tübinger Gruppe zwischen 10,0 und 13,5 Stunden nach der morgendlichen Gabe gewonnen werden konnten



Werden die beiden Gruppen unabhängig voneinander betrachtet ergibt sich in der Tübinger Gruppe eine Kurve aus 57 Proben von 14 Patienten. Dabei liegen bis auf 6 Messwerte (>90%) alle oberhalb von 2,0µg/ml (**Abb. 37**). Die Konzentrationsunterschiede in den jeweiligen Zeitabschnitten sind sehr stark besonders in den ersten 48 Stunden. Aber auch zu einem späteren Zeitpunkt variiert die Teicoplanin-Konzentration in der Drainage erheblich. So kann bei einer alleinigen Auswertung der Tübinger Daten keine statistisch signifikante Aussage getroffen werden bezüglich einer Tendenz. Einzige mögliche Aussage ist, daß in der Tübinger Gruppe der Mittelwert aller Drainageproben mit 7,34µg/ml mehr als drei mal so hoch als der MHK_{90} von 2,0µg/ml liegt. In allen gemessenen Drainageproben liegt die Teicoplanin-Konzentration aber oberhalb von 1,0µg/ml.

Abbildung 37: Konstanter Spiegel der Teicoplanin-Konzentration in der Drainage bei der Tübinger Gruppe

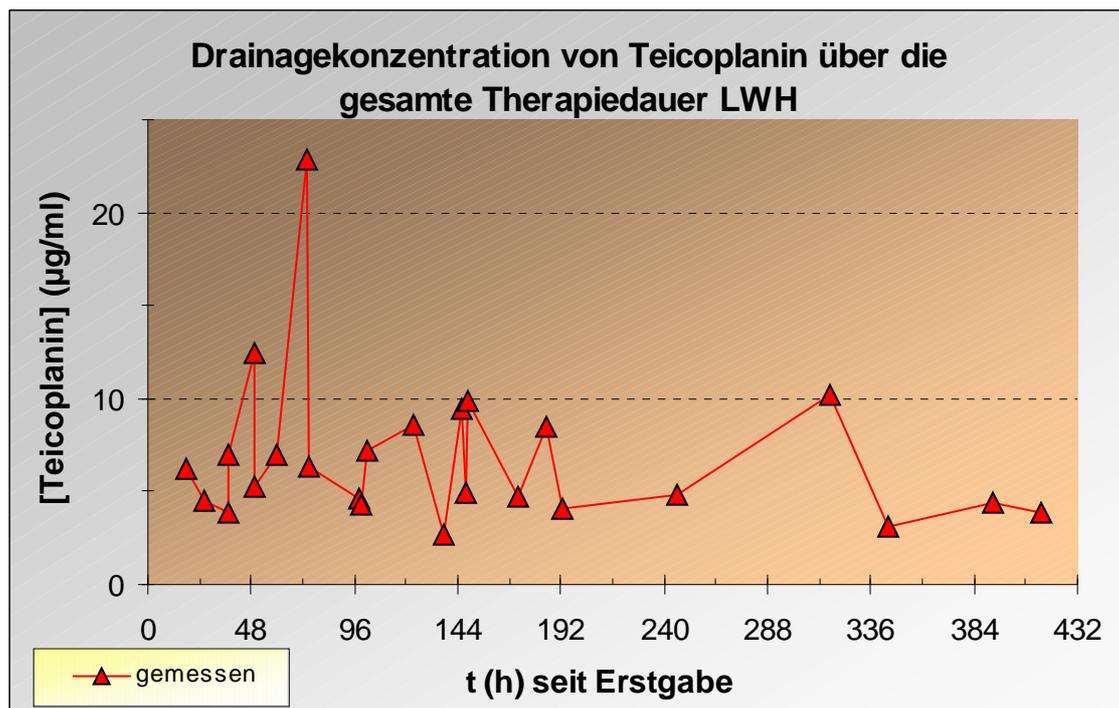
Es wurden 57 Drainageproben von 14 Patienten ausgewertet und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen. Darstellung unabhängig zur laufenden Teicoplanin-Therapie und der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe.



Wird nur die Ludwigshafener Gruppe betrachtet, kommen 25 Drainageproben von 9 Patienten zur Auswertung. Auch hier werden die Messwerte in Abhängigkeit zur zeitlichen Differenz bezüglich der ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen, unabhängig von der laufenden Teicoplaningabe und der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe. So ergibt sich **Abbildung 38**. Es lässt sich keine statistische Signifikanz zu einer Trendlinie mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ feststellen. Alle 25 Werte befinden sich oberhalb von $2,0\mu\text{g/ml}$, im Mittel bei $6,83\mu\text{g/ml}$ und somit mindestens 3 fach höher als der MHK_{90} .

Abbildung 38: Konstanter Spiegel der Teicoplanin-Konzentration in der Drainage bei der Ludwigshafener Gruppe

Es wurden 25 Drainageproben von 9 Patienten ausgewertet und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen. Darstellung unabhängig zur laufenden Teicoplanintherapie und der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe.



Zusammenfassend lässt sich sagen, daß es keine statistisch signifikante Trendlinie beim Kurvenverlauf der Teicoplanin-Konzentration in der Drainage gibt, weder bei einer einzelnen noch bei einer gemeinsamen Auswertung. Mehr

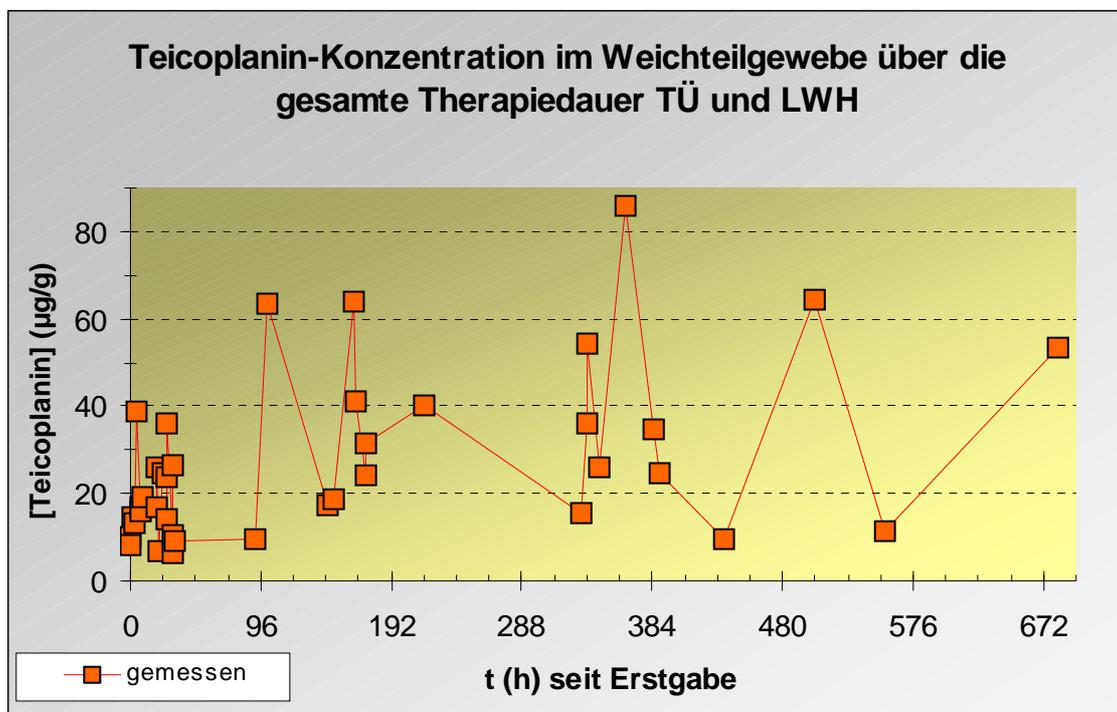
als 90% aller Messdaten liegen allerdings oberhalb von 2,0 µg/ml, und 100% sind größer als 1,0µg/ml.

3.4.3 Konstant hohe Teicoplanin-Konzentrationen im Weichteilgewebe

Für die Betrachtung der Teicoplanin-Konzentration während der Behandlungsdauer im Weichteilgewebe (**Abbildung 39**) konnten 28 Proben von 16 Patienten aus der Tübinger Gruppe und 11 Proben von 11 Patienten aus der Ludwigshafener Gruppe ausgewertet werden. Somit standen insgesamt 39 Proben von 27 verschiedenen Patienten zur Verfügung. Diese wurden in zeitlicher Abhängigkeit zur ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. während der laufenden Behandlung von einer morgendlichen Gabe derselben Dosis aufgetragen.

Abbildung 39: Konstant hohe Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe bei einer gemeinsamer Auswertung

Es wurden 39 Gewebeproben von 27 Patienten (16 Tübingen, 11 Ludwigshafen) ausgewertet und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen. Darstellung unabhängig zur laufenden Teicoplanintherapie und der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe.

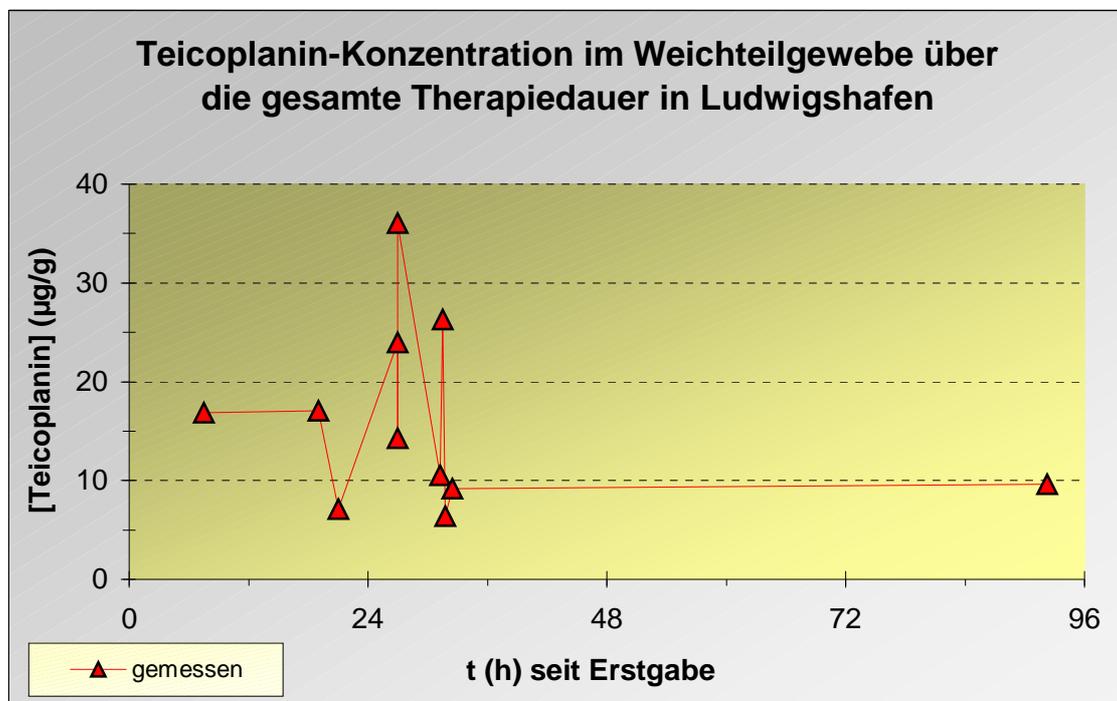


Es zeigen sich sehr große Konzentrationsunterschiede bei gleichen Entnahmezeitpunkten. Es lässt sich keine statistische Signifikanz zu einer Trendlinie feststellen. Alle Messwerte liegen aber deutlich über $2,0\mu\text{g/g}$. Die Konzentrationen liegen zwischen $6,37$ und $85,75\mu\text{g/g}$ bei einem Mittelwert von $27,29\mu\text{g/g}$ und einer Standardabweichung von $19,09$.

Bei der alleinigen Betrachtung der Ludwigshafener Werte (**Abbildung 40**) zeigt sich aufgrund des Designs der Studie, daß pro Patient nur 1 Gewebeprobe entnommen werden konnte. So ist es nicht möglich eine Verlaufskurve für einen alleinigen Patienten während der Behandlung mit Teicoplanin darzustellen. Es ergibt sich ein Diagramm mit 11 Teicoplanin-Konzentrationen von 11 Patienten. Eine Trendkurve lässt sich mit statistischer Signifikanz nicht darstellen.

Abbildung 40: Konstant hohe Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe in der Ludwigshafener Gruppe

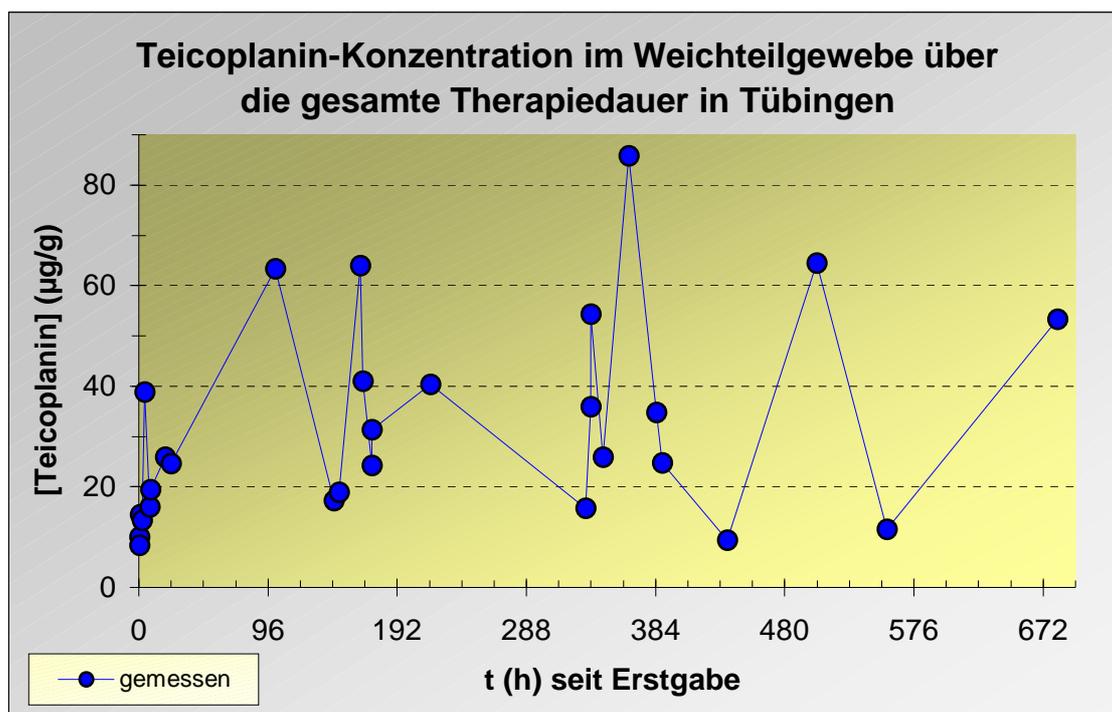
Es wurden alle 11 Gewebeproben von 11 Patienten ausgewertet und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen. Darstellung unabhängig zur laufenden Teicoplanintherapie und der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe.



Alle gemessenen Konzentrationen liegen weit oberhalb der Grenze von $2,0\mu\text{g/ml}$. Sie betragen zwischen $6,37$ und $36,05\mu\text{g/g}$ bei einem Mittelwert von $16,11\mu\text{g/g}$ und einer Standardabweichung von $9,31$. Es zeigt sich weiterhin, daß über 80% der Proben zwischen 19 und $32,5$ Stunden entnommen worden sind. Es besteht wie bereits in der gemeinsamen Auswertung beobachtet ein starker Konzentrationsunterschied bei zeitgleicher Bestimmung der Werte. So wurden 3 Proben 27 Stunden nach der ersten Gabe von 400mg Teicoplanin entnommen und bestimmt. Die Werte liegen zwischen $14,25$ und $36,05\mu\text{g/g}$.

Abbildung 41: Konstant hohe Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe in der Tübinger Gruppe

Es wurden alle 28 Gewebeproben von 16 Patienten ausgewertet und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen. Darstellung unabhängig zur laufenden Teicoplanintherapie und der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe.



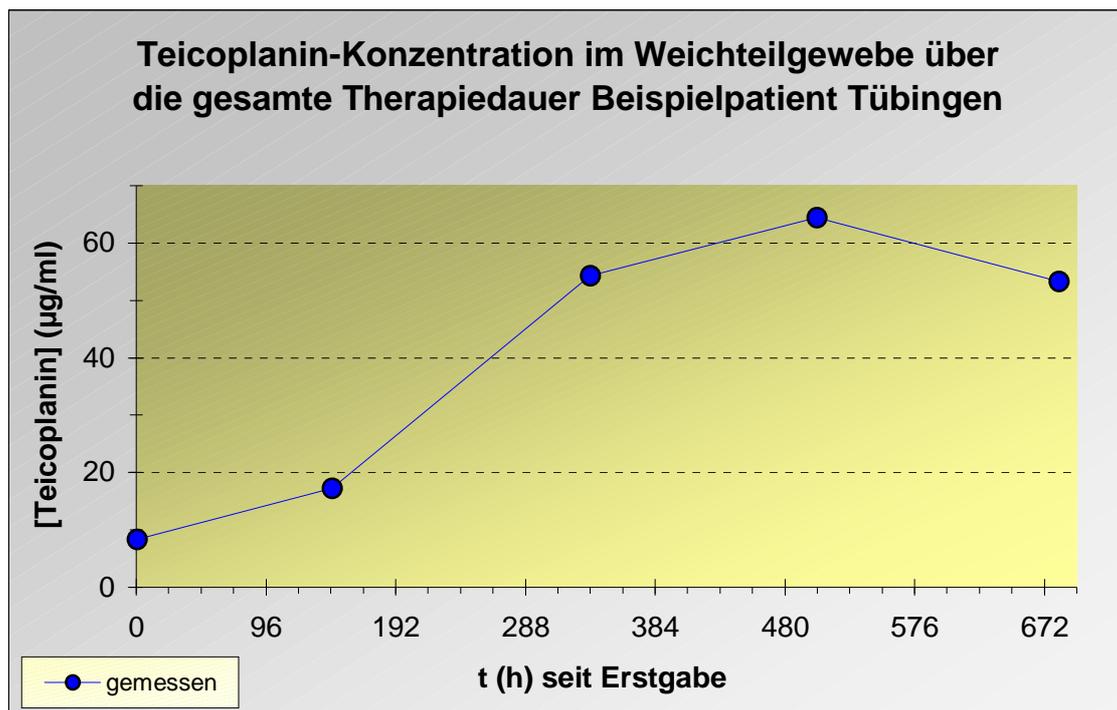
In der Tübinger Gruppe konnten 28 Proben von 16 verschiedenen Patienten entnommen werden. Sie liegen zwischen $8,34$ und $85,75\mu\text{g/g}$ bei einem Mittelwert von $31,68\mu\text{g/g}$ und einer Standardabweichung von $20,24$. Auch die Tübinger Werte liegen weit oberhalb der Grenze von $2,0\mu\text{g/g}$. Die bereits beschriebenen großen Konzentrationsunterschiede von über $20\mu\text{g/g}$ bei selben

Entnahmezeitpunkten können hier ebenfalls beobachtet werden (**Abbildung 41**). Eine statistische Signifikanz zu einer Trendlinie konnte nicht nachgewiesen werden.

In Tübingen konnten nur bei vereinzelt Patienten mehr als 2 Proben während der Behandlung entnommen werden. Lediglich bei einem Patienten (**Abb. 42**) kam es während der Anwendung von tgl. 400mg Teicoplanin i.v. zu 5 Entnahmen im Zeitraum von 682,5 Stunden (28 Tage). Bei ihm konnte ein Anstieg nachgewiesen werden. Aufgrund der vorhandenen Messdaten (n=5) lässt sich allerdings keine statistische Signifikanz nachweisen.

Abbildung 42: Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe bei einem Beispielpatienten der Tübinger Gruppe

Es wurden alle 5 Gewebeproben des Patienten Nr. 14 aus Tübingen ausgewertet und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen. Darstellung unabhängig zur laufenden Teicoplanintherapie und der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe.



Die Teicoplanin-Konzentration im Gewebe bei Patient 14 liegt 0,5 Stunden nach Beginn der Behandlung bei 8,34µg/g und 682 Stunden bei 53,32µg/g. Die Maximalkonzentration wird in diesem Fall 503,5 Stunden nach der ersten Gabe

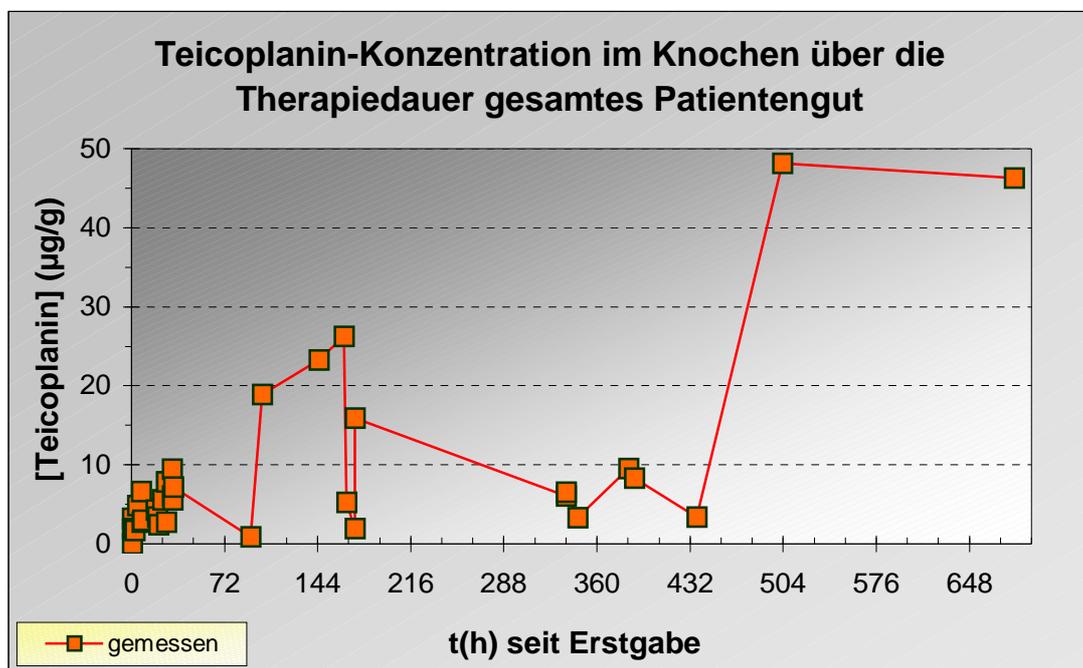
von 400mg Teicoplanin i.v. gemessen mit 64,47 μ g/g bei tgl. Gabe von 400mg Teicoplanin i.v..

3.4.4 Konstant hohe Teicoplaninspiegel im Knochengewebe

Für die Betrachtung der Teicoplanin-Konzentration im Knochengewebe über die Therapiedauer wurden 35 Proben insgesamt ausgewertet (25 von 14 Tübinger Patienten und 11 Proben von 9 Ludwigshafener Patienten). Werden die Messwerte in Abhängigkeit zur zeitlichen Differenz bezüglich der ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen, unabhängig von der laufenden Teicoplanintherapie und der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe, ergibt sich **Abbildung 43**.

Abbildung 43: Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Knochengewebe bei einer gemeinsamen Auswertung

Es wurden 35 Knochenproben von 23 Patienten (14 Tübingen, 9 Ludwigshafen) ausgewertet und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen. Darstellung unabhängig zur laufenden Teicoplanintherapie und der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe.



In der **Abbildung 43** zeigt sich ein Anstieg der Teicoplanin-Konzentration bis ca. 164,5 Stunden nach der Erstgabe auf einen Wert von 26,29 μ g/g. Dieser Anstieg ist fast konstant bis auf 7,21 μ g/g nach 10,5 Stunden. Bei 92,5 Stunden

kommt es zu einem sprunghaften Abfall auf eine Konzentration von $0,85\mu\text{g/g}$ und danach zu einem ebenso sprunghaften Anstieg auf eine Teicoplanin-Konzentration von $18,88\mu\text{g/g}$ nach 101,25 Stunden. Im weiteren Verlauf fällt und steigt die Konzentration wellenförmig erneut auf Werte zwischen minimal $1,91$ und maximal $15,91\mu\text{g/g}$ bis letztendlich ein Wert von $3,37\mu\text{g/g}$ 437,25 Stunden nach der Erstgabe erreicht wird. 60 Stunden nach diesem gemessenen Wert erreicht die Konzentration im Knochengewebe ihr gemessenes Maximum bei $48,11\mu\text{g/g}$ und fällt erneut leicht ab auf $46,31\mu\text{g/g}$ bei der letzten gewonnenen Probe 682,50 Stunden nach der Erstgabe. Das Bestimmtheitsmaß R^2 als Ausdruck einer Korrelation zu einer gedachten logarithmischen Trendkurve beträgt $0,2481$. Bei $n=35$ Stichproben ist dies als statistisch signifikant zu werten bei $p<0,01$. Der Mittelwert der 35 Proben beträgt $8,92\mu\text{g/g}$ und die Standardabweichung $11,27$. Nur 6 der 35 Proben befinden sich unterhalb von $2,0\mu\text{g/g}$ (17%).

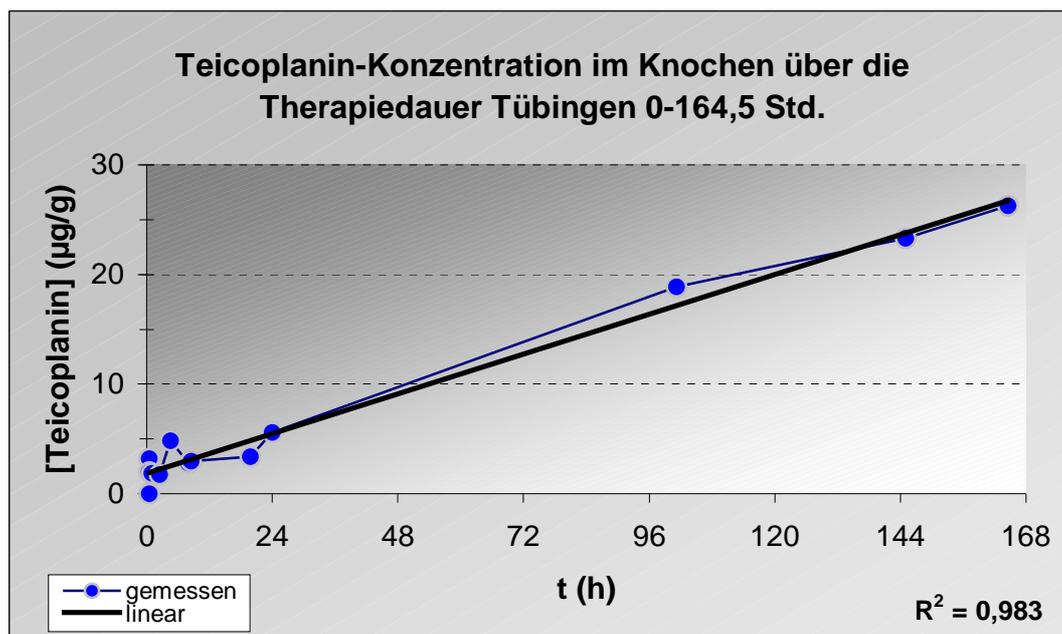
Eine alleinige Auswertung der Ludwigshafener Gruppe erscheint als nicht sinnvoll. Hier konnten nur 11 Proben von 11 verschiedenen Patienten gewonnen werden in einem Zeitraum zwischen 7,5 und 92,25 Stunden. 82% der Werte (9/11) wurden im Zeitraum zwischen 19 und 32,5 Stunden nach der Erstgabe entnommen. Eine Korrelation zu einer Trendlinie ist nicht herleitbar und es besteht keine statistische Signifikanz.

Bereits in **Abbildung 43** zeigt sich ein angedeuteter, fast linearer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration von 0 bis 164,5 Stunden nach der Erstgabe. In dieser Zeitspanne konnten in Tübingen 13 Proben von 11 Patienten gewonnen werden, die einen annähernd linearen Verlauf aufzeigen. Es ergibt sich eine Verlaufskurve, die stark linear zwischen anfänglich $0,0\mu\text{g/ml}$ (0,5 Stunden nach Erstgabe) und $26,29\mu\text{g/ml}$ 164,5 Stunden nach der ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. verläuft (**Abbildung 44**). Die Korrelation zu einer linearen Trendlinie lässt sich mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,983$ ausdrücken. Somit besteht für den Zeitabschnitt 0 bis 164,5 Stunden eine statistische Signifikanz zu einem linearen Konzentrationsanstieg im Knochengewebe in der

Tübinger Gruppe bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ unter kontinuierlicher täglicher Gabe von 400mg Teicoplanin i.v..

Abbildung 44: Linearer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Knochengewebe in der Anfangsphase der Tübinger Gruppe

Es wurden alle 13 Knochenproben von 11 Patienten der Tübinger Gruppe ausgewertet die vorhanden waren zwischen 0 und 164,5 Stunden und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen. Darstellung unabhängig zur laufenden Teicoplanintherapie und der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v..

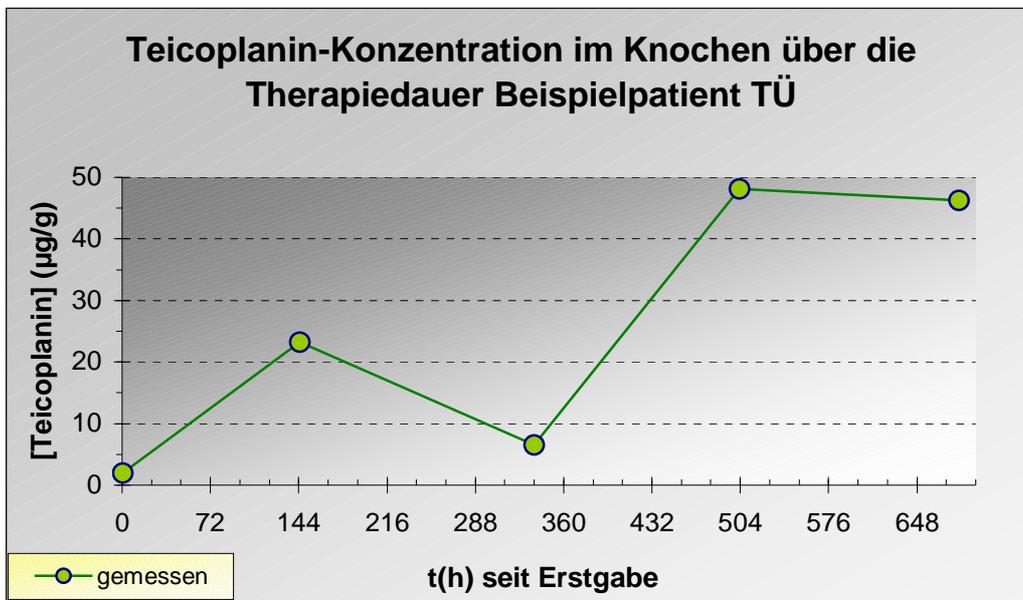


Aufgrund des Designs der Anwendungsbeobachtung war es in Ludwigshafen nicht möglich mehr als 1 Probe (Gewebe oder Knochen) pro Patient zu gewinnen. In der Tübinger Gruppe war es nur in 1 Fall möglich mehr als 3 Proben während der Behandlungsdauer zu entnehmen. Bei Patient Nr.14 konnten 5 Proben während der gesamten Behandlungsdauer bestimmt werden (**Abb. 45**). Die Entnahmezeitpunkte waren zwischen 0,5 und 682,5 Stunden nach der erstmaligen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. unter laufender tgl. Gabe derselben Dosis. Es kann hier, wie in der gesamten Auswertung, zuerst ein Anstieg von $1,97\mu\text{g/g}$ auf $23,28\mu\text{g/g}$ nach 145 Stunden sowie ein folgender Abfall auf $6,56\mu\text{g/g}$ 336 Stunden nach der ersten Gabe beobachtet werden. Es kommt zu einem erneuten Anstieg auf die Maximalkonzentration von $48,11\mu\text{g/g}$ bei 503,11 Stunden und ein nur noch geringer Abfall auf $46,31\mu\text{g/g}$ bei 682,5

Stunden. Bereits 0,5 Stunden nach Beobachtungsbeginn konnte bei Patient 14 eine Teicoplanin-Konzentration im Knochen von $1,96\mu\text{g/g}$ gemessen werden. Die weiteren Messungen waren stets weit über $2,0\mu\text{g/g}$. Maximal betrugen sie sogar das 24-fache des Ausgangswertes. Eine Tendenz oder Korrelation zu einer Trendkurve ließ sich aufgrund des sehr geringen Stichprobenumfangs von $n=5$ nicht herleiten. Es besteht keine statistische Signifikanz weder zu einem linearen noch zu einem logarithmischen Verlauf bei $R^2 < 0,6$ und $n=5$.

Abbildung 45: Starker Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Knochengewebe bei einem Beispielpatient der Tübinger Gruppe

Es wurden alle 5 Knochenproben des Patienten 14 der Tübinger Gruppe ausgewertet und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen. Darstellung unabhängig zur laufenden Teicoplanintherapie und der Zeitdifferenz zur morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v..



3.4.5 Verlauf der Teicoplanin-Konzentration über die gesamte Beobachtungsdauer (Zusammenfassung)

Es wurden in den einzelnen Gewebeproben (Serum, Drainage, Knochen und Weichteilgewebe) sehr hohe Konzentrationen über die gesamte Anwendungsdauer gemessen (**Abb. 46**). Nur 14 der insgesamt 299 Werte (4,68%) befinden sich unterhalb des MIC₉₀ von 2,0µg/ml. In allen untersuchten Gewebearten zeigten sich starke Schwankungen. Im Serum konnte in den beiden einzelnen Gruppen Tübingen und Ludwigshafen als auch bei einer gemeinsamen Auswertung ein logarithmischer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration als statistisch signifikant bei $p < 0,01$ nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigten Beispielpatienten aus beiden Gruppen diesen logarithmischen Anstieg. Dieser logarithmische Kurvenverlauf zeigt einen täglich steigenden Teicoplaninspiegel im Serum bei tgl. Gabe von 400mg Teicoplanin i.v..

In der Drainage konnten ebenfalls starke Schwankungen der gemessenen Teicoplanin-Konzentration nachgewiesen werden über die gesamte Beobachtungsdauer. Der Drainagespiegel von Teicoplanin war aber stetig hoch, so daß nur 6 von 83 Proben (7,23%) unterhalb von 2,0µg/ml waren. Eine statistisch signifikante Korrelation zu einer Trendlinie kann nicht dargestellt werden. So ist von einer gleich bleibend hoher Konzentration des Teicoplanin während der Behandlungsdauer in beiden Gruppen auszugehen.

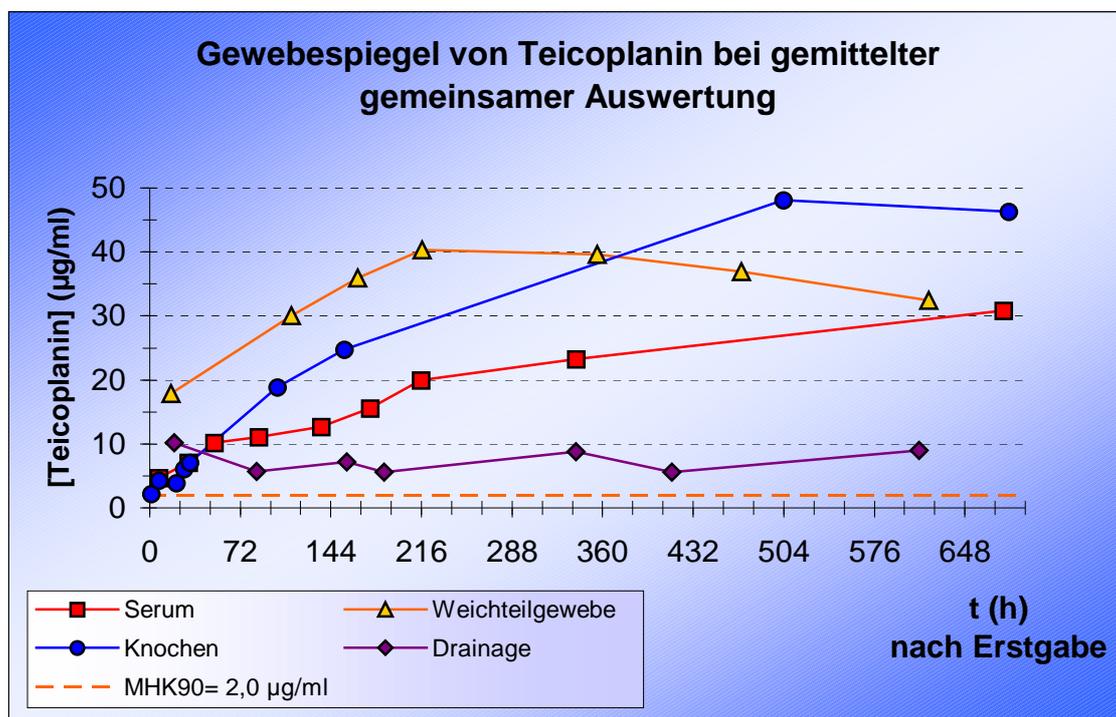
Bei den Messungen der Weichteilproben konnte wie in den Drainageproben keine Tendenz der Daten als statistisch signifikant eingestuft werden. Ein stetiger hoher Teicoplaninspiegel, der das bis zu 40fache der erforderlichen 2,0µg/ml betrug, konnte aufgezeigt werden. Kein Wert der Teicoplanin-Konzentration in den ausgewerteten Weichteilproben war unter 6,37µg/ml.

In den Auswertungen der Knochenproben konnte ein sehr starker Anstieg der Teicoplanin-Konzentration nachgewiesen werden, der zumindest in den ersten 164 Stunden eine statistisch hoch signifikante positive Korrelation zu einem

linearen Anstieg hat. Bei der Auswertung über die gesamte Beobachtungsdauer ist ein insgesamt logarithmischer Anstieg als statistisch signifikant einzustufen. Nur 6 der 35 Proben befinden sich unterhalb von 2,0µg/ml (17%).

Abbildung 46: Konzentrationsspiegel von Teicoplanin in verschiedenen Medien bei einer gemeinsamen Auswertung

Mittlung der Messdaten hinsichtlich der Zeitdifferenz zwischen erstmaliger Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und Entnahmezeitpunkt in bestimmten Zeitabschnitten

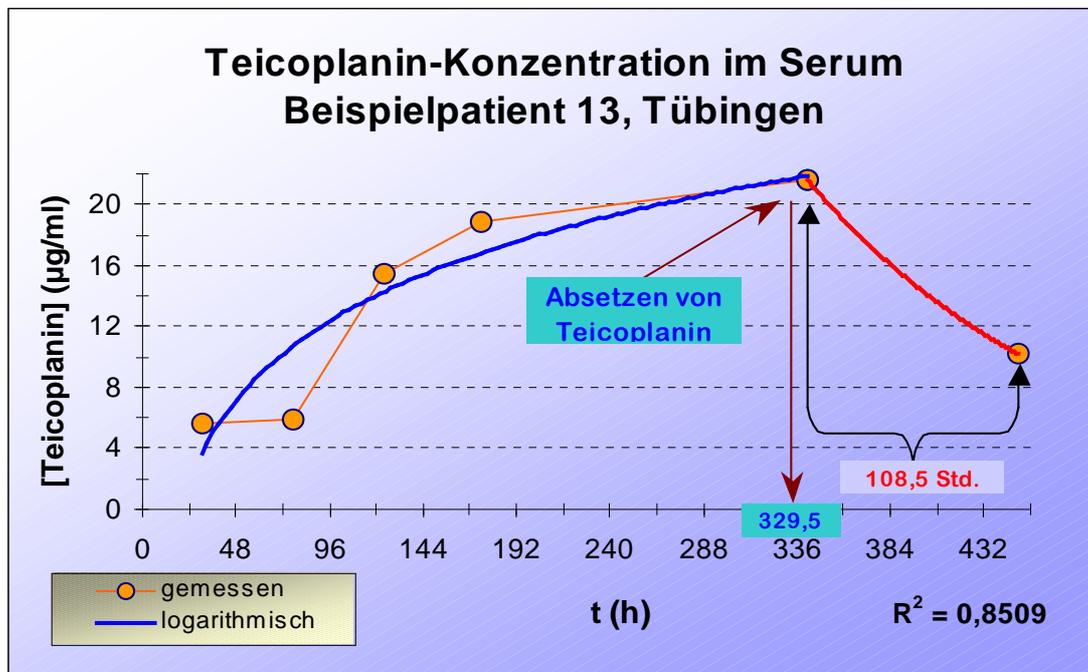


3.5 Konzentrationsverlauf nach Absetzen von Teicoplanin

Bei einem Patienten der Tübinger Gruppe (**Abb.47**), welcher bereits bei der Darstellung des logarithmischen Anstieges des Serumspiegels als repräsentativer Patient fungierte, wurden eher zufällig 11,5 und 120 Stunden nach Absetzen des Teicoplanin eine Serumprobe entnommen und die Konzentration darin bestimmt.

Abbildung 47: logarithmischer Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum nach Absetzen von Teicoplanin bei einem Beispielpatienten aus Tübingen.

5 Serumproben von Patienten 13 aus Tübingen wurden hinsichtlich der Zeitdifferenz zur erstmaligen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. Kurve aufgetragen. Ebenso ist eine theoretische logarithmische Trendlinie eingetragen. Zeitpunkt des Absetzens 329,5 Stunden nach der Erstgabe. Messung der Teicoplanin-Konzentration 11,5 und 120 Stunden danach.



Ausgangswert bei dieser Messung war $5,57\mu\text{g/ml}$ 30,5 Stunden nach der ersten Gabe. Im weiteren Verlauf nahm die Konzentration logarithmisch zu. Die Korrelation zu einer logarithmischen Trendkurve wurde bei einem Stichprobenumfang von $n=5$ und einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,8447$ als statistisch signifikant eingestuft. 329,5 Stunden nach der ersten Gabe wurde Teicoplanin abgesetzt. Da die Person, welche die Proben entnahm über das Ende der Studie bei diesem Patienten zu spät in Kenntnis gesetzt wurde, kam es zu zwei weiteren Probenentnahmen und zwar 11,5 und 120 Stunden nach dem Absetzen von Teicoplanin. So standen 2 Proben zur Verfügung, die nach dem Absetzen des Antibiotikums in einen direkten zeitlichen Zusammenhang gebracht werden konnten.

Der Wert war am Tage der letzten Gabe 11,5 h nach der Applikation mit $21,16\mu\text{g/ml}$ bestimmt worden (nach einer 14-tägigen Therapiedauer mit tgl.

400mg Teicoplanin i.v.). 5 Tage, oder genauer 108,5 Stunden nach dieser Abnahme war die Teicoplanin-Konzentration im Serum immer noch nachzuweisen in einer eindrucksvollen Höhe von 10,17 µg/ml. Nimmt man nur diese beiden Werte, und vergleicht die Serumspiegel in Abhängigkeit zur Zeit, ergibt sich eine biologische Eliminationshalbwertszeit von ziemlich genau diesen 108,5 Stunden. Rechnerisch benötigt man die Gleichung der exponentiellen Trendkurve. Wird der Rückgang der Serumkonzentration als ein exponentieller Verlauf angenommen und die Steigung a der errechneten exponentiellen Trendkurve mit 0,0068 übernommen beträgt die exponentielle Halbwertszeit 101,9 Stunden (*vergl. Kap. 3.3.1*).

3.6 Verlauf des Teicoplaninspiegels bei Einmalgabe am ersten Tag

Bisher wurden die Messwerte betrachtet hinsichtlich der Konzentrationen bei einem 24 Stunden Verlauf oder über die gesamte Beobachtungsdauer. Bei beiden Betrachtungsweisen wurde entweder die Zeit der Behandlungsdauer oder die Zeit seit der Gabe am Morgen außer acht gelassen. Es sollte nun untersucht werden, wie sich eine einmalige Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. in den ersten 24 Stunden in den 4 verschiedenen Medien (Serum, Drainage, Weichteil und Knochengewebe) auf die Gewebekonzentration auswirkt.

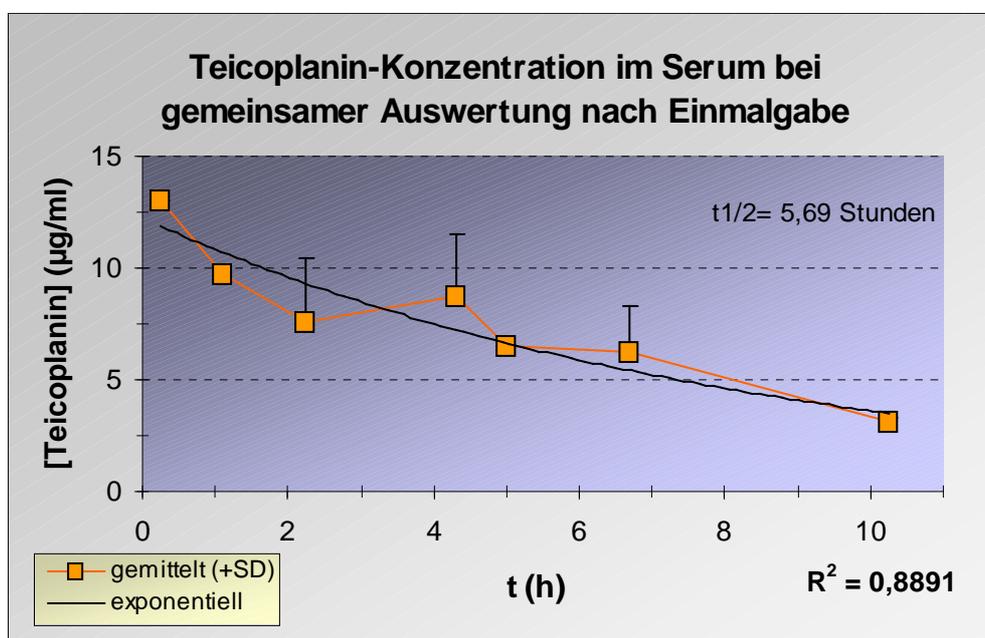
So wurden für die Auswertung der Serumproben von allen in Frage kommenden Patienten nur die Proben in ihrer Teicoplanin-Konzentration bestimmt, bei denen zwischen der ersten Gabe von 400 mg Teicoplanin i.v. und dem Entnahmezeitpunkt weniger als 24 Stunden vergangen waren und es sich insgesamt auch um die einzigste Antibiotikagabe in diesem Zeitraum handelte. Es konnten so 19 Proben von 19 verschiedenen Patienten (12 aus Tübingen und 7 aus Ludwigshafen) zu einer Auswertung gebracht werden. Hier ist ein exponentieller stetiger Abfall der Serum-Teicoplanin-Konzentration erkennbar. Die Halbwertszeit der theoretischen Verlaufskurve ist hier allerdings mit 5,69 Stunden sehr niedrig. Doch die Übereinstimmung zur exponentiellen Trendlinie bei einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,889$ zeigt hier eine hohe statistische

Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$. Bei den Werten zwischen 2 und 6 Stunden kann man auch bei dieser Auswertung eine Streuung erkennen, so daß in diesem Bereich eine mäßige Standardabweichung in Erscheinung tritt (**Abbildung 48**).

Drainageproben konnten auf diese Weise nicht ausgewertet werden. Hier stellt eine vorausgegangene OP mit Einlage einer Drainage die Voraussetzung um eine Exsudatprobe gewinnen zu können. Da aber vor einer OP bereits mit der Antibiose angefangen werden sollte, und eine Drainageprobe erst am nächsten Tag sinnvoll erschien, sind somit keine verwertbaren Daten zur Verfügung gestanden.

Abbildung 48: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei einer gemeinsamen Auswertung nach Einmalgabe von 400mg Teicoplanin i.v.

19 Serumproben von 19 Patienten (12 aus Tübingen und 7 aus Ludwigshafen) wurden in den einzelnen Zeitabschnitten gemittelt und hinsichtlich der Zeitdifferenz zur erstmaligen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. in 1 Kurve aufgetragen. Ebenso ist eine theoretische exponentielle Trendlinie mit dem Bestimmtheitsmaß R^2 eingetragen. Zur Auswertung kamen nur Proben bei denen zwischen der einmaligen Gabe und der Bestimmung weniger als 24 Stunden vergangen waren.



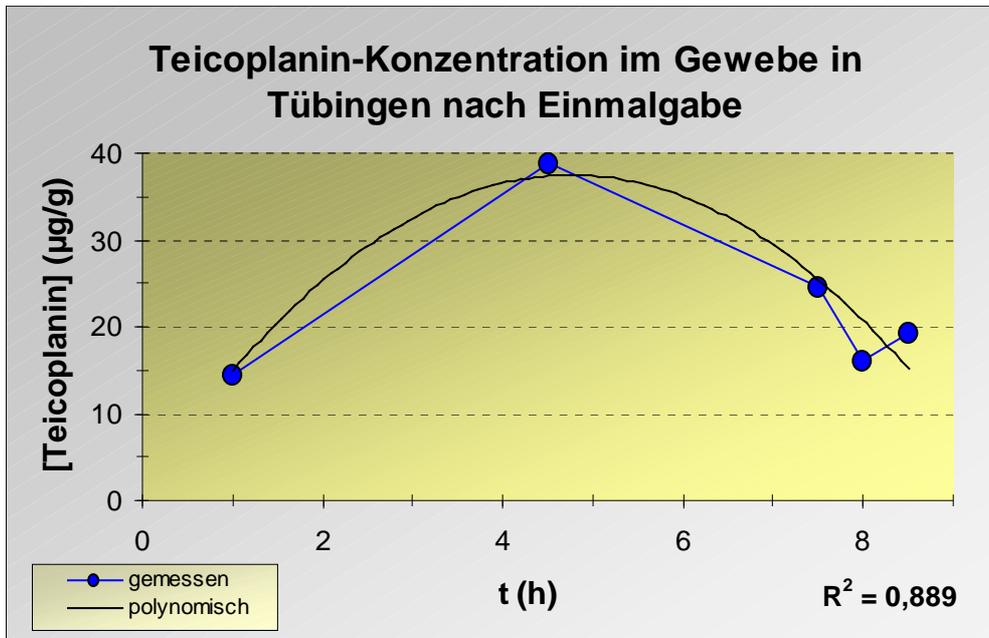
Bei den Gewebe und Knochenproben verhält es sich ähnlich. In Ludwigshafen waren für diese Art der Auswertung aufgrund des Designs keine Proben zur Verfügung gestanden. In Ludwigshafen hatte man in allen Fällen am Morgen

oder spätestens am Abend vor der OP mit der Antibiose begonnen, so daß in allen Fällen mehr als 2 Gaben von Teicoplanin erfolgt waren vor der Probengewinnung und diese Proben somit nicht die erforderlichen Voraussetzungen erfüllten. In Tübingen konnten jeweils 5 Knochen- und Gewebeproben von 5 verschiedenen Patienten bei 5 OPs gewonnen werden. Somit sind die Entnahmezeiten identisch und bei gleicher Entnahmezeit wurde von dem selben Patienten eine Gewebe- und Knochenprobe entnommen.

Im Weichteilgewebe waren wie oben beschrieben 5 Proben gewonnen worden. Die gemessenen Werte wurden in **Abbildung 49** aufgetragen. Man kann hier einen Ausgangswert 1 Stunde nach der Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. von einer Konzentration mit 14,48µg/g Weichteilgewebe. Diese Konzentration steigt weiter an bis auf einen Maximalwert von 38,90µg/g 4,5 Stunden nach der morgendlichen Gabe. Im weiteren Verlauf fällt die Konzentration erneut, um am Schluss nochmals geringfügig anzusteigen auf einen Endwert von 19,39µg/g 8,5 Stunden nach der Gabe. Somit zeigt sich eine polynomische oder glockenförmige Trendkurve mit einem Maximalwert bei 4,5 Stunden. Der errechnete Maximalwert von 37,47µg/g der theoretischen polynomischen Trendkurve liegt 4,76 Stunden nach der morgendlichen Gabe. Somit sind in dieser Messreihe alle Werte weit oberhalb von 2,0µg/g anzutreffen und betragen mindestens das 7 bis 19-fache des MHK_{90} . Die Korrelation der Messpunkte zu der theoretischen Trendkurve ist bei einem Stichprobenumfang von $n=5$ und einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,889$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,05$ statistisch signifikant (**Abbildung 49**).

Abbildung 49: polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe in der Tübinger Gruppe nach Einmalgabe von 400mg Teicoplanin i.v.

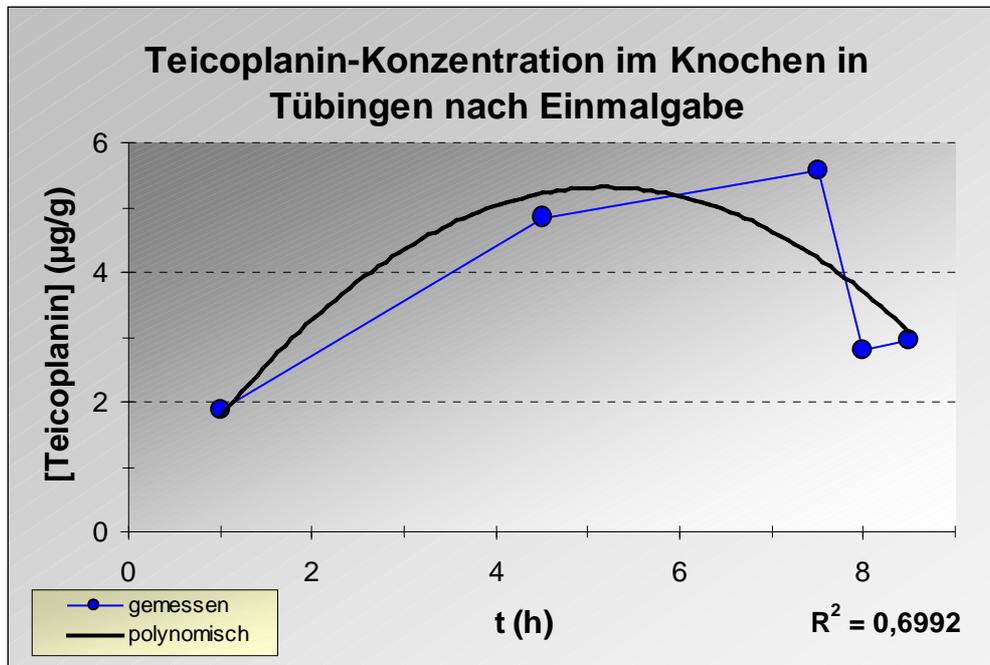
5 Weichteilproben von 5 Tübinger Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zur erstmaligen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen. Ebenso ist eine polynomische Trendlinie mit dem Bestimmtheitsmaß R^2 eingetragen. Zur Auswertung kamen nur Proben bei denen zwischen der einmaligen Gabe und der Bestimmung weniger als 24 Stunden vergangen waren.



Bei der Auswertung der Knochenproben zeigte sich ein fast ähnlicher Verlauf bei aber weitaus geringeren Konzentrationen. 1 Stunde nach der Gabe von 400mg Teicoplanin war die Antibiotikakonzentration im Knochengewebe bei $1,88\mu\text{g/g}$. Sie stieg dann kontinuierlich an bis auf einen Maximalwert von $5,57\mu\text{g/g}$ 7,5 Stunden nach der Gabe von Teicoplanin (**Abbildung 50**). Bei einem Stichprobenumfang von $n=5$ und einem Bestimmtheitsmaß von $0,6992$ kann keine statistische Signifikanz zur Korrelation zu einer polynomischen oder anderen Trendkurve nachgewiesen werden.

Abbildung 50: polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Knochengewebe in der Tübinger Gruppe nach Einmalgabe von 400mg Teicoplanin i.v.

5 Knochenproben von 5 Tübinger Patienten hinsichtlich der Zeitdifferenz zur erstmaligen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. aufgetragen. Ebenso ist eine polynomische Trendlinie mit dem Bestimmtheitsmaß R^2 eingetragen. Zur Auswertung kamen nur Proben bei denen zwischen der einmaligen Gabe und der Bestimmung weniger als 24 Stunden vergangen waren.



4. Diskussion

4.1 Analyse der Proben

Analytische Methoden:

Grundsätzlich stehen mehrere Methoden zur Wahl, unter anderem die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (High-performance Liquid Chromatography; HPLC) (48, 58), der Agar-Diffusionstest (Microbiological assay; MA) (44) und ein Empfindlichkeitstest mittels Testblättchen (6). HPLC und MA sind gängige Verfahren zur Bestimmung von Medikamenten mit einer unteren Nachweisgrenze von ca. 0,2-0,25µg/ml (37, 40, 73).

Auswertung der Proben:

Die Proben dieser Arbeit wurden mittels HPLC analysiert. HPLC besitzt eine gute Reproduzierbarkeit und eine Standardabweichung von 3-4% ($p=0,01$) im Vergleich zu einer Standardabweichung von 5-7% ($p=0,01$) bei der MA-Analyse (45)

299 Proben konnten mittels HPLC in dieser Arbeit ausgewertet werden. Bei einzelnen Proben, welche dem Untersucher zu hoch oder zu niedrig erschienen, wurden Mehrfachmessungen durchgeführt und ein Mittelwert gebildet. Somit kamen letztendlich 142 Messdaten für die Teicoplanin-Konzentration im Serum, 83 Messdaten für die Teicoplanin-Konzentration in der Drainage, 39 Messdaten für die Teicoplanin-Konzentration im Gewebe und 35 Messdaten für die Teicoplanin-Konzentration im Knochen zur Auswertung. Da der Untersucher keine Kenntnisse über die Entnahmezeiten hatte kann er als unabhängig eingestuft und die Messwerte können als real und unverfälscht angesehen werden. Eine (un)willentliche Angleichung konnte auf diese Weise ausgeschlossen werden.

4.2 Patientengut

Hier zeigte sich die Aufteilung in die beiden Gruppen Tübingen und Ludwigshafen als sehr ausgewogen. In beiden Gruppen war Größe und Gewicht nicht signifikant unterschiedlich. Lediglich die Streuung bei Größe als auch Gewicht war in LWH breiter, was in einer größeren Standardabweichung zum Ausdruck kam. Das Alter war in der Tübinger Gruppe signifikant höher als in der LWH-Gruppe. Dieses hatte auch einen Einfluss auf die Anzahl der Nebenerkrankungen. So waren in Tübingen annähernd 64% aller Nebenerkrankungen festzustellen.

Aufgrund der verschiedenen OP-Techniken waren in Tübingen fast 64% aller Proben gewonnen worden. Bei den Drainagen-, Weichteilgewebe- und Knochen-Proben konnten so in Tübingen jeweils ca. doppelt so viele gewonnen und analysiert werden als in Ludwigshafen. So waren auch die Auswertungen in diesen Medien genauer. Bei den Serumproben war der Anteil in Tübingen ca. 58% der Gesamtzahl.

4.3 Konzentrationsverläufe über 24 Stunden

Die erste Hypothese dieser Arbeit war, daß sich Teicoplanin im minderperfundierten und sklerosierten Knochen schlechter anreichert wie im gesunden Knochen. Des weiteren war die Annahme, daß Teicoplanin insgesamt im betroffenen infizierten Weichteilgewebe langsamer und weniger stark anflutet wie in einem vergleichbaren gesunden Gewebeanteil.

Daher sollte in dieser Arbeit zunächst untersucht werden, wie stark die Konzentrationen in Abhängigkeit zur Zeit in den einzelnen Gewebearten (Serum, Knochen, Weichteilgewebe und Drainageexsudat) sind, und ob ein Unterschied zu den Konzentrationsverläufen in der Literatur besteht.

Die ausgewerteten Proben konnten aus technischen und sozialmedizinischen Gründen nur zwischen 0,5 und 14 Stunden nach der morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. entnommen werden. Bei einer Gabe von Teicoplanin gegen 6:00 bzw. 7:00 Uhr sind Probenentnahmen im Krankenhaus hinsichtlich einer Beobachtungsstudie nur bis maximal 22:00 Uhr möglich ohne die

Patienten einer weiteren Belastung auszusetzen. So sind auch Werte zwischen 14 und 24 Stunden nach der morgendlichen Gabe nur sehr sporadisch vorhanden.

In dieser Arbeit wurden den Patienten tgl. 400mg Teicoplanin i.v. appliziert während der gesamten Behandlungsdauer. Die breite Streuung der gemessenen Konzentrationen vor allem im Serum wurde wahrscheinlich durch Abnahmefehler verursacht. Wurde zum Beispiel am selben Arm eine Serumprobe entnommen, an dem zuvor Teicoplanin infundiert wurde, sind die Werte falsch hoch zu erwarten. Auch wenn an einem ZVK abgenommen wurde kurz nach einer Infusion mit Teicoplanin. Hier könnten sich Teicoplaninspuren im Lumen und der Katheterwand befinden, die dann bei Abnahme ebenfalls falsch hohe Werte ergeben können. Da die Person, welche die Serumprobe entnahm, aus organisatorischen Gründen nicht immer identisch mit der Person war, welche Teicoplanin applizierte, konnte letztendlich nicht sichergestellt werden, daß an 2 unterschiedlichen Stellen appliziert und abgenommen wurde. In dieser Arbeit wurden starke interindividuelle Schwankungen der gemessenen Serumspiegel als auch in den anderen Medien wie Drainageflüssigkeit, Weichteil- und Knochengewebe beobachtet. Diese sind unter anderem auch von der Applikationsgeschwindigkeit abhängig wie Rowland bereits beschreiben konnte (98).

Serum:

Es konnte nachgewiesen werden, daß Teicoplanin im Serum bei einer hohen statistischen Signifikanz bei $p < 0,01$ einen exponentiell abfallenden Konzentrationsverlauf aufzeigt. Bei hohen gemittelten Ausgangswerten der Teicoplanin-Konzentration von $18,08 \mu\text{g/ml}$ im Serum beider Gruppen $0,44$ Stunden nach der morgendlichen Gabe nimmt sie mit einer Halbwertszeit von $7,82$ Stunden über die gesamte Beobachtungsdauer stetig ab. Selbst 24 Stunden nach dieser tgl. Applikation wurde der Serumspiegel von Teicoplanin mit $1,54 \mu\text{g/ml}$ gemessen. Bereits Lenders et al (70) konnte einen exponentiellen Abbau von Teicoplanin nachweisen. 2h nach der Einmalgabe von 400mg

Teicoplanin i.v. war der Serumspiegel mit ca. 18µg/ml gemessen worden und nach weiteren 10 Stunden war er bei ca. 7,5µg/ml. Die Halbwertszeit in diesem Zeitabschnitt beträgt rein rechnerisch 7,9 Stunden. Im Vergleich hierzu zeigt sich die in dieser Arbeit gemessene Halbwertszeit von 7,82 Stunden über die gesamte Beobachtungsdauer von 24 Stunden als vergleichbar.

Sirot et al (**102**) zeigte einen Serumspiegel 30min nach Injektion von 6mg/kg i.v. von 46,3µg/ml (± 11). Daquet et al (**29**) fand 24 Stunden nach einer Einmalgabe von 400mg Teicoplanin i.v. eine durchschnittliche Serumkonzentration von 3,3µg/ml ($\pm 1,7$). In der vorliegenden Arbeit liegt der durchschnittliche Serumspiegel von Teicoplanin 24 Stunden nach Gabe von 400mg i.v. bei 1,54µg/ml und somit noch innerhalb der Standardabweichung der von Daquet et al beschriebener Konzentration bei dem 24 Stunden Wert. Der Wert von ca. 9µg/ml 12 Stunden nach der morgendlichen Gabe liegt deutlich höher als von Lenders et al 1991 (**70**) mit ca. 7µg/ml beschrieben. Die starken Messschwankungen in den einzelnen Zeitabschnitten lassen auf verschiedenartige Fehlerquellen zurückschließen.

Um die Mehrfachdosierung und die dazugehörige Kumulation auszuschließen, kam es in dieser Arbeit auch zu einer Auswertung aller Serumproben, die entnommen wurden nach nur einer Gabe von 400mg Teicoplanin. Hier konnten 19 Proben von 19 unterschiedlichen Patienten ausgewertet werden. Die Anfangskonzentration von 13,07µg/ml 0,25 Stunden nach der Gabe ist im Vergleich zu mehreren Studien (**15, 70, 75, 78, 102, 114**) niedriger als bisher berichtet. Der weitere Kurvenverlauf entspricht aber denen in der Literatur angegeben. Der Endwert von 3,13µg/ml 10,25 Stunden nach der Gabe ist ebenfalls niedriger als bisher beschrieben, vom Kurvenverlauf aber korreliert er sehr schön. Die deutlich niedrigere Teicoplanin-Konzentration im Serum liegt im vorliegenden Fall an der untersuchten Gruppe. Es war kein Follow-up eines einzelnen Patienten möglich. 19 Proben von 19 verschiedenen Patienten wurden in kleinen Zeitabschnitten gemittelt. Trotzdem konnte in dieser Arbeit

der exponentielle Abfall des Serumspiegels nach Guilford (49) als statistisch signifikant eingestuft werden bei $p < 0,01$.

Drainage:

Der Konzentrationsverlauf in der Drainage erscheint als konstant hoch und nur gering exponentiell abzufallen. Daher ist auch ein Monitoring in der Drainage in einem abgeschlossenen Medium wie einer Redonflasche ungeeignet. Die theoretische Halbwertszeit von 22,66 Stunden ergibt sich aus der Tatsache, daß in der Redondrainage ein abgeschlossener Raum besteht. Hier kann ein Abbau oder Verstoffwechslung nur in minimalster Weise stattfinden. Teicoplanin selbst ist bei Raumtemperatur mindestens 5 Tage stabil. Bereits Buniva et al (14) zeigten, daß Teicoplanin in unveränderter Form ausgeschieden wird. 80% über renalem Wege, 3% über die Fäzes.

Die hohen Schwankungen der Teicoplanin-Konzentration bei den verschiedenen Messungen lassen sich erklären über eine ungleichmäßige Sekretion von Exsudat. In einigen Fällen sezerniert der Patient hauptsächlich in der Anfangsphase nach Einlegen des Vacuseal-Verbandes, so daß eine OP kurz nach der Applikation von Teicoplanin, wenn die Konzentration im Weichteil- und Knochengewebe am höchsten ist, auch ein Exsudat aus diesem Gewebe mit einer höheren Konzentration erbringt. Nach Überlaufen des Sekretes in die Redondrainage kann kein nennenswerter Abbau mehr stattfinden und die Gesamtkonzentration ist verhältnismäßig höher als bei den anderen Patienten, welche kontinuierlich wenige Mengen sezernieren. Bei diesen Patienten ist die Gesamtmenge an Exsudat vielleicht größer, aber aufgrund der ständigen Sezernierung ist der Anteil an Exsudat mit hohen Teicoplanin-Konzentrationen verhältnismäßig gering. So kommt eine geringere Teicoplanin-Konzentration am Ende zustande.

Weitere Gründe für die teilweise großen Schwankungen in den Drainageproben sind Verunreinigungen durch Blut oder andere festen Bestandteile. Diese wurden durch die Zentrifugation und Bestimmung der Teicoplanin-

Konzentration im Überstand minimiert. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, daß Teicoplanin, welches zu über 90% an Plasmaproteine gebunden ist (4) und eine hohe Lipophilie besitzt, sich in dem geschlossenen System der Redondrainage gelöst und in die relativ stark lipide Phase des Exsudats übergetreten ist. Auch eine evtl. Destruktion von Plasmaalbumin und Freisetzung von Teicoplanin während der Zentrifugation ist nicht auszuschließen. Die durchschnittliche Konzentration von Teicoplanin im Drainageexsudat zwischen 4 und 6 µg/ml während der Beobachtungszeit von ca. 15 Stunden entspricht aber den angegebenen Werten der Literatur (2, 51, 70, 71, 116). Der konstant hohe und exponentiell abfallende Kurvenverlauf lässt sich als statistisch signifikant mit $p < 0,01$ einstufen nach Guilford (49).

Weichteil- und Knochengewebe

Bei den Teicoplanin-Konzentrationen im Weichteil- und Knochengewebe zeigt sich ein polynomischer Kurvenverlauf. Bei genauerer Betrachtung besonders des Kurvenverlaufes beim Knochengewebe zeigt sich die eher glockenförmige Verteilung des Teicoplaninspiegels im Gewebe, was an eine Gauss'sche Kurve erinnert. Auch der Verlauf des Graphen beim Weichteilgewebe erinnert an diese Form. Ein genauer Verlauf kann nicht dargestellt werden, da zu wenige Proben zur Verfügung standen und es aus oben genannten Gründen nicht möglich war Proben zu gewinnen, die mehr als 10,5 Stunden nach der morgendlichen Gabe entnommen wurden. So ist der Kurvenverlauf auf den Bereich zwischen 0,5 und 10,5 Stunden beschränkt.

Wie bereits in der Auswertung des Serums und der Drainage zeigte sich auch bei diesen beiden Kurvenverläufen eine zum Teil erhebliche Ausbildung von Konzentrationsschwankungen bei gleichen Entnahmezeiten. Diese sind ebenfalls durch Verunreinigungen mit Blut oder anderen Bestandteilen zu erklären. Hatte der Operateur zum Beispiel die entnommene Gewebeprobe nur unzureichend in NaCl geschwenkt, so waren noch Blutreste vorhanden. Selbiges gilt für die Knochenproben, die erfahrungsgemäss stärker mit Blut verunreinigt sind als Weichteilgewebe. Des weiteren waren starke

interindividuelle Schwankungen ersichtlich, die aber auch von anderen Autoren bereits beschrieben worden sind (u.a. **2, 36, 70**).

Beim Weichteilgewebe zeigte sich im Vergleich zu der Studie von Exner eine deutlich höhere Konzentration. Der durchschnittliche Teicoplaninspiegel im Brustgewebe bei 21 Frauen die vor der OP 400mg Teicoplanin i.v. erhalten hatten betrug $2,8\mu\text{g/g}$ (**36**). In dieser Arbeit zeigte sich eine durchschnittliche Gewebekonzentration von $26,15\mu\text{g/g}$ ($\pm 18,51$), also einer fast 10-fachen Konzentration. Der kleinste Wert war $6,37\mu\text{g/g}$ und der größte $85,75\mu\text{g/g}$. Lenders et al (**70**) bestimmten den Teicoplaninspiegel in Tonsillen. Hierfür wurden je ca. 4 Probanden nach der Applikation von 400mg Teicoplanin einer OP unterzogen, bei der im Rahmen einer Tonsillektomie die Teicoplanin-Konzentration im Tonsillengewebe bestimmt wurde. Die Entnahmezeiten waren je randomisierter Gruppe 2, 12, 16, 48 und 72 Stunden nach der Gabe von Teicoplanin. Die Konzentrationen waren 2 Stunden nach der Applikation mit $9,0\mu\text{g/g}$ und 12 Stunden nach Applikation mit $8\mu\text{g/g}$ bestimmt worden. So liegen die Werte dieser Arbeit ebenfalls wesentlich höher und konnten auch die so entscheidende Phase bei 4-5 Stunden genau beschreiben.

Bei der Betrachtung der Knochenproben im Vergleich mit der Studie von Lenders et al (**70**) zeigten sich vergleichbare Werte: Bei Lenders et al beträgt der Wert nach 2 Stunden $4,9\mu\text{g/g} \pm 3,1$ nach 16 Stunden $3,3\mu\text{g/g} \pm 1,7$. Auch Nehrer et al (**80**) bestimmte die Konzentration im Knochen während der OP bei 111 Patienten die einer Hüftendoprothesenimplantation zugeführt wurden. Vor OP wurden 10mg Teicoplanin pro kg Körpergewicht i.v. appliziert Bei 16 Patienten konnten die Konzentrationen von Teicoplanin im spongiösen Knochen mit $6,2\mu\text{g/g}$ ($3,8 - 10,9\mu\text{g/g}$) und im kortikalen Knochen mit $7,1\mu\text{g/g}$ ($2,6 - 12,1\mu\text{g/g}$) bestimmt werden.

In dieser Arbeit zeigte sich 3 Stunden nach Applikation ein Wert von $6,13 \pm 2,93\mu\text{g/g}$ und nach 9,33 Stunden lag die Konzentration bei $4,19 \pm 2,63\mu\text{g/g}$. Somit waren sämtliche bestimmte Werte deutlich oberhalb der MHK_{90} für die

meisten grampositiven Bakterien und bestätigten die gemessenen Konzentrationen von Neher et al (**80**).

In der bisherigen Literatur wurden die meisten Werte für die Konzentration im Weichteil- und Knochengewebe entweder in den ersten 2 Stunden nach Applikation oder nach 24, 48 oder 72 Stunden bestimmt. In dieser Arbeit konnte auch die Zeit zwischen 2 und 8 Stunden bestimmt werden. Hier zeigte sich eine bisher beim Menschen noch nicht beschriebene Ausbildung eines Peaks oder Maximalwertes, der sich ca. 4-5 Stunden nach der Applikation ausbildet und danach wieder abfällt. Lediglich Drago et al (**34**) konnte beim Tierversuch an Meerschweinchen die Ausbildung eines Peaks nachweisen. Den Meerschweinchen wurden 50mg Teicoplanin pro kg Körpergewicht infundiert (ungefähr das 8-fache der in dieser Arbeit verwendeter Dosis) und die Serum- und Knochenkonzentrationen gemessen direkt nach der Injektion sowie 0,5, 1, 2, 6, 12 und 24 h danach. Er konnte einen Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Knochen bis ca. 6 Stunden nach der Injektion nachweisen. Im Vergleich zu Vancomycin, welches seinen Peak nach 2 Stunden erreichte, waren die Serumspiegel von Teicoplanin über die gesamte Zeit deutlich höher.

In dieser Arbeit zeigte sich der Maximalwert für die Weichteilproben 5 Stunden nach der Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. bei rund $29 \pm 16,29 \mu\text{g/g}$. Bei den Knochenproben beträgt er $21,63 \pm 20,55 \mu\text{g/g}$ 4,42 Stunden nach der Applikation. Somit bestätigt sich der von Drago et al (**34**) im Tierversuch beschriebene Peak von Teicoplanin im Knochen- und Weichteilgewebe auch in dieser Arbeit bei ca. 5 Stunden.

Da bei dieser Art der Auswertung die laufende Behandlungsdauer nicht berücksichtigt wurde, kam es zu einer erneuten Auswertung aller Proben, bei denen zwischen der Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. und der Probenentnahme nur 1 Dosis appliziert wurde. Leider waren nur 5 Proben von 5 unterschiedlichen Patienten vorhanden, auf die diese Voraussetzungen zutrafen. Trotzdem war dieser Peak oder Maximalwert erneut nachweisbar. Im

Weichteilgewebe war er bei 4,5 Stunden nach der Applikation mit einem Wert von 38,90µg/g. Im Knochengewebe lag er auf der Trendlinie bei ca. 5,3µg/g nach etwa 5 Stunden. Diese Glockenkurve oder auch polynomische Trendkurven sind bei einem $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$ für das Weichteilgewebe statistisch signifikant nach Guilford (49). So wurde nach Ausschluss einer Kumulation oder Mehrfachgabe der glockenförmige Verlauf bestätigt. Sicherlich ist die Stichprobenmenge von $n=5$ sehr gering, aber die Bestätigung ist augenscheinlich und bedarf einer erneuten Überprüfung bei einem größeren Stichprobenumfang.

4.4 Konzentrationsverläufe über die Therapiedauer

In der vierten Hypothese dieser Arbeit wurde angenommen, daß ein Kumulationseffekt (Anreicherung von Teicoplanin) nicht auftritt und sich daher auch die Eliminationszeit nicht vergrößert.

Daher wurden in dieser Arbeit die Konzentrationsverläufe bestimmt über die gesamte Therapiedauer und auch hier ein Vergleich angestellt mit den bisherigen veröffentlichten Daten.

Die ausgewerteten Proben konnten aus technischen und sozialmedizinischen Gründen nur zwischen 0,5 und 14 Stunden nach der morgendlichen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. entnommen werden. Bei einer Gabe von Teicoplanin gegen 6:00 bzw. 7:00 Uhr sind Probenentnahmen im Krankenhaus hinsichtlich einer Beobachtungsstudie nur bis maximal 22:00 Uhr möglich ohne die Patienten einer weiteren Belastung auszusetzen. So sind auch Werte zwischen 14 und 24 Stunden nach der morgendlichen Gabe nur sehr sporadisch vorhanden.

In dieser Arbeit wurden den Patienten tgl. 400mg Teicoplanin i.v. appliziert während der gesamten Behandlungsdauer. Die breite Streuung der gemessenen Konzentrationen vor allem im Serum wurde wahrscheinlich durch Abnahmefehler verursacht. Wurde zum Beispiel am selben Arm eine Serumprobe entnommen, an dem zuvor Teicoplanin infundiert wurde, sind die Werte falsch hoch zu erwarten. Auch wenn an einem ZVK abgenommen wurde

kurz nach einer Infusion mit Teicoplanin. Hier könnten sich Teicoplaninspuren im Lumen und der Katheterwand befinden, die dann bei Abnahme ebenfalls falsch hohe Werte ergeben können. Da die Person, welche die Serumprobe entnahm aus organisatorischen Gründen nicht immer identisch mit der Person war, welche Teicoplanin applizierte, war letztendlich nicht sichergestellt, daß an 2 verschiedenen Stellen appliziert und abgenommen wurde. In dieser Arbeit wurden starke interindividuelle Schwankungen der gemessenen Serumspiegel als auch in den anderen Medien wie Drainageflüssigkeit, Weichteil- und Knochengewebe. Diese sind unter anderem auch von der Applikationsgeschwindigkeit abhängig wie Rowland bereits beschreiben konnte (98).

Serum:

Wie bereits beschrieben zeigte sich bei der Auswertung, daß über 50% der Messdaten für die Teicoplanin-Konzentration im Serum in beiden Gruppen (Tübingen und Ludwigshafen) in den ersten 100 Stunden gewonnen wurden. So waren nur ca. 20% der Daten in dem Bereich zwischen 200-800 Stunden nach der erstmaligen Gabe von 400mg Teicoplanin i.v.. Die zunächst augenscheinlich starken Schwankungen der Messdaten waren auf die nicht berücksichtigte Zeitdifferenz zur morgendlichen Applikation zurückzuführen. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache wurden Datenreihen angelegt, die nur Messwerte beinhalteten, die in einem gleichen Zeitfenster zur morgendlichen Gabe entnommen wurden. So konnte aufgezeigt werden, daß sich Teicoplanin im Serum anreicherte über die gesamte Beobachtungsdauer hinweg mit einer hohen statistischen Signifikanz von $p < 0,01$ nach Guilford (49) zu einer logarithmischen Trendkurve.

Bei einem gemittelten Ausgangswert von 4,7 µg/ml nach 7,25 Stunden und einem gemittelten Endwert von 30,9 µg/ml nach 648 Stunden (27 Tage) bei kontinuierlicher Gabe von 1x 400mg Teicoplanin i.v. zeigt sich eine mehr als 6-fache Anreicherung im Serum am Ende der Beobachtung. Bei Studium der Literatur zeigen sich kontroverse Beobachtungen hinsichtlich der Serum-Teicoplaninkonzentration bei Mehrfach-Applikation. Terragna et al (106) zeigte

bei 4 Patienten, die eine kontinuierliche i.v. Applikation von 6mg Teicoplanin pro kg Körpergewicht bekamen über einen Zeitraum von 15 Tagen, keine Erhöhung der mittleren Teicoplanin-Konzentration im Serum oder Erhöhung der Talspiegel. Auch andere Autoren konnten keine Kumulation nachweisen (**13, 18, 19, 27, 114**). Allerdings zeigten andere Autoren auf, daß es sehr wohl eine Erhöhung der Plasmatalspiegel als auch der mittleren Teicoplanin-Konzentration gibt (**15, 26, 61, 68, 85, 107, 108**). Allerdings wird bis zum Erreichen des steady-state eine zwischen 5 und 14 tägige konstante Gabe von Teicoplanin i.v. vorausgesetzt. Anders formuliert zeigt sich eine konstante Erhöhung der Plasmatalspiegel als auch der mittleren Teicoplanin-Konzentration in den ersten 5-14 Tagen. Danach ist der steady-state erreicht. In dieser Arbeit zeigt sich ebenfalls eine deutliche Abflachung der logarithmischen Trendkurve nach ca. 338 Stunden. So wurde der u.a. bereits von Chow et al und Kureishi et al beschriebene Zeitraum von 14 Tagen (= 336 Stunden) zum Erreichen des steady-state bestätigt (**26, 68**).

Drainage:

Bei der Auswertung der Messdaten für die Teicoplanin-Konzentration in der Drainage über die gesamte Beobachtungsdauer konnte keine statistisch signifikante Trendlinie nachgewiesen werden. Allerdings konnten die bereits von Exner et al (**36**) sowie von Novelli et al (**84**) und Wise et al (**116**) in Wund-Exsudat und Hautblasenflüssigkeit bestimmten Teicoplaninspiegel in ihrer Konzentration bestätigt werden. Bei der genaueren Betrachtung zeigt sich außerdem, daß in dieser Arbeit die Konzentration in der Tübinger Gruppe von im Mittel 7,34µg/ml den Werten von Exner et al entspricht 24h nach Applikation von 400mg Teicoplanin (7,4µg/ml). Der Mittelwert von 8,55µg/ml aller Messwerte die bestimmt wurden länger als 250 Stunden nach der Erstgabe ist sogar noch höher.

Weichteilgewebe:

Bei der Betrachtung aller Daten, welche die Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe darstellen zeigt sich ebenfalls keine statistisch signifikante

Trendlinie. Es wurden in Ludwigshafen 11 Proben von 11 verschiedenen Patienten gewonnen. Lediglich in Tübingen konnten von einzelnen Patienten mehr als nur 1 Probe während der Anwendung ausgewertet werden. Nur bei einem Patienten konnten 5 Proben während dem Beobachtungszeitraum von 28 Tagen analysiert werden. Es zeigte sich eine konstante Erhöhung der Teicoplanin-Konzentration. Auch hier war der steady-state nach ca. 336 Stunden erreicht. So wurde der bereits von Chow et al (26) und Kureishi et al (68) beschriebene Zeitraum von 14 Tagen (= 336 Stunden) zum Erreichen des steady-state bestätigt.

Die insgesamt 39 gewonnenen Proben zeigten alle eine Teicoplanin-Konzentration weit über $2,0\mu\text{g/g}$. Sie liegen zwischen $6,37$ und $85,75\mu\text{g/g}$ bei einem Mittelwert von $27,29\mu\text{g/g}$ und einer Standardabweichung von $19,09$ und sind damit 3 bis über 40-fach höher als $2,0\mu\text{g/g}$.

Es zeigt sich, daß es zu sehr unterschiedlich hohen Werten bei teilweise gleichen Entnahmezeiten kam. So wurden beispielsweise 3 Proben 27 Stunden nach der ersten Gabe von 400mg Teicoplanin i.v. entnommen und bestimmt. Die Werte liegen bei $14,25$, $23,97$ und $36,05\mu\text{g/g}$. Dies ist dadurch erklärbar, als daß es evtl. zu Verunreinigungen mit Blut oder dessen Bestandteilen kam. Des weiteren bestehen sicherlich starke interindividuelle Schwankungen der Teicoplanin-Konzentration die von anderen Autoren bereits beschrieben werden konnten (2, 70). Des weiteren ist die Frage, wie viel Fettgewebe anteilmäßig in diesen Proben vorhanden war. Isringhaus et al (57) konnte bereits nachweisen, daß Teicoplanin zwar effektiv aber verhältnismäßig schlecht in Fettgewebe penetriert. So sind hier, gemessen an anderen Gewebearten, die niedrigsten Konzentrationen festzustellen. Auch Exner et al, Kropec et al sowie Campoli-Richards et al konnten diese relativ niedrigen Konzentrationen im Fettgewebe zu einem früheren Zeitpunkt bereits beobachten (16, 36, 67).

Knochengewebe:

Bei der Auswertung der Teicoplanin-Konzentration über die gesamte Beobachtungsdauer im Knochengewebe zeigt sich ein konstant hoher Spiegel.

Lediglich 17% aller gemessenen Werte liegen unterhalb von $2,0\mu\text{g/g}$. In den ersten 164,5 Stunden lässt sich ein fast linearer Anstieg der Konzentration feststellen. Umso deutlicher wird dieser Anstieg mit einer signifikant sehr hohen Korrelation zu einer linearen Trendlinie wenn nur die Tübinger Werte in diese Berechnung einbezogen werden. Über die gesamte Beobachtungsdauer ist ein logarithmischer Anstieg zwar als statistisch signifikant zu bewerten, allerdings war aufgrund des Designs der Studie ein tatsächliches Follow-up bei einzelnen Patienten fast nicht möglich. So gab es nur einen Patienten in der Tübinger Gruppe, bei dem mehr als 3 Proben während der gesamten Beobachtungsdauer zur Auswertung gebracht werden konnten. Aber auch hier ließ sich keine statistisch signifikante Trendlinie herleiten. Die große Schwankung der Werte ist wie bei der Bestimmung der Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe Verunreinigungen durch Blut als auch interindividuellen Schwankungen zuzuordnen (2, 70).

Die teilweise großen Schwankungen bei gleichen Entnahmezeiten aber unterschiedlichen Patienten ist u.a. auch auf den Grad der Entzündung in dem betroffenen Areal zurückzuführen, aus dem die Probe entnommen wurde. Hierbei ist es letztendlich unerheblich um welche Probeart (Drainage, Weichteilgewebe, Knochengewebe) es sich handelt. Bereits Besa und Politi (9) beobachteten höhere Konzentrationen in entzündlichem als in nichtinfizierten Gewebe. Auch eine Verunreinigung durch Phagozyten oder deren Bestandteile ist als nicht unerheblich anzusehen. Van der Auwera et al (111, 112), Maderazo et al (76) und Carlone et al (17) konnten eine aktive Konzentrierung von Teicoplanin in Phagozyten aufzeigen. Die dabei erreichten intrazellulären Konzentrationen waren wesentlich höher als im umgebenden Medium. Bei einem Vergleich zu Vancomycin penetrierte Teicoplanin besser in die Zellen und erreichte somit eine bis zu 13fache höhere intrazelluläre Konzentration. Somit bedeutet eine Verunreinigung durch Blut (Plasmaalbumine an die sich Teicoplanin zu 90% bindet) und durch Phagozyten oder deren Bestandteile als auch eine starke entzündliche Reaktion im betroffenen Gewebe eine unweigerlich höhere Teicoplaninkonzentration.

Bei allen gemessenen Konzentrationen zeigt sich ein stets hoher bzw. steigender Verlauf. In der Literatur wird der MHK_{90} für *S.aureus* als auch *S.epidermidis* im allgemeinen zwischen 0,15 - 2,0 µg/ml (**3, 5, 7, 10, 43, 47, 54, 60, 63, 67, 77, 81-83, 96, 100, 110**) und nur vereinzelt von 0,39 - 3,12µg/ml angegeben (**38, 42, 86, 113, 115**). Die in dieser Arbeit bestimmten Konzentrationen in den einzelnen Medien zeigten im Serum in den ersten 12 Stunden nach Teicoplaningabe stets höhere Werte als 10,0µg/ml. Selbst 24 Stunden nach der Gabe war der Spiegel mit 1,54µg/ml im therapeutischen Bereich. Bei der Betrachtung der Drainagekonzentration zeigte sich ein stetig hoher Spiegel von im Mittel 5µg/ml und kein gemessener Wert war unter 2,0µg/ml. Im Weichteil und Knochengewebe zeigen sich ähnlich hohe Werte, so daß bei der Betrachtung der Konzentrationen über 24h alle Werte dtl. über 2,0µg/ml bzw. 2,0µg/g und damit oberhalb der am meisten beschriebenen MHK_{90} für MRSA/ MRSE liegen. Auch bei einer Auswertung über die gesamte Beobachtungsdauer zeigen sich nur ca. 3% der Messwerte unterhalb von 2,0µg/ml bzw. 2,0µg/g, so daß auch hier von einer Teicoplanin-Konzentration weit im therapeutischen Bereich in den einzelnen Medien ausgegangen werden kann.

4.5 Eliminationshalbwertszeit nach Absetzen von Teicoplanin

Bekannterweise zeichnet sich Teicoplanin durch hohe Serumkonzentrationen mit lang anhaltenden Spiegeln infolge einer außerordentlich langer Halbwertszeit aus. In der Mehrzahl der Veröffentlichungen wird über eine Eliminationshalbwertszeit von 30 bis 35 Stunden berichtet nach einmaliger Gabe von 3-6mg/kg KG Teicoplanin i.v. (**11, 69, 84, 109, 116**). Allerdings konnte auch gezeigt werden, daß nach multipler Dosierung über mindestens 3 Tage die Eliminationshalbwertszeit im steady-state über 100 Stunden betragen kann (**30, 75**). Das Verteilungsvolumen dieser Substanz ist doppelt so hoch wie der Extrazellulärraum, auch eine intrazelluläre Anreicherung in bestimmten Organen und Gewebsflüssigkeiten konnte nachgewiesen werden.

Beginnend mit einer Anfangsdosis von 6mg/kg KG (\approx 400mg) Teicoplanin i.v. gefolgt von täglich 3mg/kg KG i.v. bis zum siebten Tag wurde von L. Verbist et al. eine multiple Dosispharmakokinetik berechnet. Wie bei einer Substanz mit einer langen Halbwertszeit nicht anders zu erwarten, ergab sich nach Erreichen des steady-state eine deutlich längere Eliminationshalbwertszeit mit im Mittel $101,9 \pm 16,7$ h (**114**). Auch Antony et al. berichteten von einer längeren terminalen Halbwertszeit von 155 bis zu 168 Stunden nach einer 3 wöchigen i.v. Gabe von Teicoplanin von 3-12mg/kg KG (**1**). Auch in anderen Studien werden diese langen terminalen Halbwertszeiten bestätigt (**85, 103, 107**). Es werden jedoch auch terminale Halbwertszeiten von bis zu 180 Stunden (**18**) nach i.m. Applikation genannt.

Im Vergleich zu der Literatur hat sich auch in dieser Arbeit als Zufallsbefund eine Bestätigung der hohen biologischen Eliminationshalbwertszeit gezeigt. Bei einem Patienten der Tübinger Gruppe, welcher bereits bei der Darstellung des logarithmischen Anstieges des Serumspiegels als repräsentativer Patient fungierte, wurde eher zufällig 120 Stunden nach Absetzen von Teicoplanin eine Serumprobe entnommen und die Teicoplanin-Konzentration bestimmt.

Der Wert war am Tage der letzten Gabe 11,5 h nach der Applikation mit 21,16 $\mu\text{g/ml}$ bestimmt worden (nach einer 14-tägigen Therapiedauer mit tgl. 400mg Teicoplanin i.v.). 5 Tage, oder genauer 108,5 Stunden danach war die Teicoplanin-Konzentration im Serum immer noch nachzuweisen in einer eindrucksvollen Höhe von 10,17 $\mu\text{g/ml}$. Wurde die Exponentialfunktion berechnet, die durch diese beiden Punkte geht, konnte die Steigung a aus der Formel $y=b \cdot e^{-ax}$ berechnet und mit 0,0068 bestimmt werden. Rein rechnerisch kann nun die Halbwertszeit (in diesem Fall Eliminationszeit) nach der Formel $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{a}$ berechnet werden, die bereits in Kapitel 3.3.1 benutzt wurde. Hier zeigt sich nun eine rein rechnerische Eliminationshalbwertszeit von 101,93 Stunden. Damit wurde die bereits von Verbist et al beschriebene

Eliminationshalbwertszeit im steady-state von exakt diesen 101,9 Stunden bestätigt (114).

4.6 Nebenwirkungen:

In der dritten Hypothese wurde angenommen, daß aufgrund der Multimorbidität der Patienten sich das Nebenwirkungsprofil hinsichtlich einer Behandlung mit Teicoplanin stark erweitert und verglichen mit der Literatur die Nebenwirkungen in dieser Arbeit an Zahl und Schwere deutlich abheben.

Es ergibt sich bei 30 Patienten und insgesamt 7 geringfügigen Nebenwirkungen eine doch augenscheinliche 20 prozentige Nebenwirkungsrate. Diese Nebenwirkungen, welche in dem Zeitraum beobachtet werden konnten, waren aber nicht schlüssig auf die Teicoplaningabe zurückzuführen. Letztendlich war es weder nachvollziehbar noch sehr wahrscheinlich, daß Targocid® diese Nebenwirkungen verursachte, da sie in der weiteren Behandlung bei diesen Patienten nicht mehr vorkamen trotz weiterer Teicoplanin-Gabe. Wittke et al (117) berichtet ebenfalls von einer Nebenwirkungsrate von insg. 14,5% (31 Fälle bei 26/171 Patienten). Auch damals konnte nur bei 12 der beobachteten 31 Fälle ein kausaler Zusammenhang gesichert werden. Naber et al (79) berichtet von gesicherten kausalen Nebenwirkungen in 36 Fällen (bei 104/1195 Patienten) bei insgesamt 109 Beobachtungen. Dies entspricht einer Nebenwirkungsrate von insg. 9,12%. Werden diese Daten im Vergleich mit dieser Arbeit gegenübergestellt, entsprechen die Daten der Anwendungsstudie ungefähr denen der bisherigen Literatur.

Der beobachtete Anstieg der Leberenzymwerte war nur passager und nur gering ausgeprägt mit GPT auf maximal 69 U/l oder GOT auf maximal 45 U/l. Ebenso waren die Werte noch während der Therapie deutlich rückläufig. Die aufgetretene Diarrhöe war ebenfalls nur von 2 Tage Dauer, und wurde rein symptomatisch mit Immodium erfolgreich behandelt. Bei der aufgetretenen Phlebitis mit geringem lokalen Exanthem war keine spezifische Behandlung nötig und bildete sich nach ca. 1,5 Stunden spontan zurück. Die

Hämatologischen Veränderungen waren in beiden Fällen eine Thrombocytopenie mit maximal 491×10^3 Thrombozyten / μ l. Auch diese war ohne weitere spezifische Therapie noch während der Teicoplanin-Behandlung wieder rückläufig (Tabelle 12)

Tabelle 12: Nebenwirkungen im Vergleich zur Literatur

Anzahl der beobachteten Nebenwirkungen im Patientengut und Gegendarstellung von den selben Nebenwirkungen in der Literatur. In den einzelnen Zellen steht die Anzahl der gesicherten Nebenwirkungen durch Teicoplanin und in Klammer die Anzahl der beobachteten Fälle insgesamt.

	Gesamt Tü und LWH n=30	Naber et al. (79) n=1195	Wittke et al.(117) n=179
Thrombocytopenie oder andere hämatologische Veränderungen	0 (3)	1 (21)	0 (3)
Sonstige nicht näher bezeichnete Nebenwirkungen	0 (1)	4 (11)	1 (3)
passagerer Anstieg der Leberenzyme	0 (2)	1 (8)	0 (5)
lokale Phlebitis/ Thrombophlebitis	0 (1)	6 (10)	0 (1)

Somit war die Nebenwirkungsrate im Vergleich zu 2 Referenzliteraturstellen, welche oft im Zusammenhang mit dem Nebenwirkungsprofil bei Teicoplanin-Studien zitiert werden, nicht höher als bisher beobachtet. Insbesondere ließ sich kein gesicherter kausaler Zusammenhang, zwischen der in dieser Studie beobachteten Nebenwirkungen und der Teicoplaningabe, herstellen. Insgesamt waren nur geringfügige Nebenwirkungen gefunden worden, so wie auch in der Literatur angegeben. Für einen genauen statistischen Vergleich war die Patientenzahl zu gering. Dennoch sind die Ergebnisse mit der Literatur

tendenzmäßig gut zu vergleichen und liegen im Rahmen der bisher angegebenen Raten.

5. Zusammenfassung

Staphylokokkus aureus (*S.aureus*) ist sowohl innerhalb als auch außerhalb des Krankenhauses ein sehr häufiger Erreger von bakteriellen Infektionen. *S.aureus* Infektionen sind in der Regel gut behandelbar. Man beobachtet aber eine zunehmende Resistenzentwicklung von einigen Staphylokokkenstämme gegen die eingesetzten Antibiotika. Besonders besorgniserregend ist die Entwicklung von **Methicillin-resistenten Staphylokokkus aureus/ epidermidis (MRSA/ MRSE)** Bisher finden klinisch u.a. Vancomycin und Teicoplanin Einsatz zur Behandlung von MRSA und MRSE-Infektionen.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde untersucht, ob bei MRSA-infizierten Patienten die erforderliche Antibiotikakonzentration im teilweise schlechter perfundierten Gewebe erreicht wird, und wie sich die Pharmakokinetik im Vergleich zur Literatur von gesunden Patienten verhält. Hierzu wurde bei insgesamt 30 Patienten in zwei berufsgenossenschaftlichen Unfallkliniken (BGU Tübingen und BGU Ludwigshafen) eine tägliche Dosis von 400mg Teicoplanin i.v. appliziert und parallel dazu in Abhängigkeit zur Zeit die Konzentrationen in einzelnen Gewebearten (Serum, Knochen, Weichteilgewebe und Drainageexsudat) bestimmt. Es konnte hier zunächst nachgewiesen werden, daß die erforderlichen therapeutischen Konzentrationen selbst im entzündlichen Gewebe als auch im minderperfundierten Knochengewebe deutlich übertroffen wurden. Unabhängig zur Zeit und zum Bestimmungsort waren 97% der gemessenen Werte weit oberhalb der in der Literatur angegebenen MHK_{90} von $2,0\mu\text{g/ml}$ bzw. $2,0\mu\text{g/g}$ für *S.aureus* und *S.epidermidis*. Der Abbau von Teicoplanin nach Einmalgabe war in dieser Arbeit im Serum als statistisch signifikant logarithmisch einzuordnen, in der Drainage war ein konstant hoher Spiegel nachweisbar. Im Weichteil- als auch im Knochengewebe konnte bei einer 24-stündigen Beobachtung das Erscheinen eines Peaks nach ca. 5 Stunden aufgezeigt werden, welcher ebenfalls als statistisch signifikant einzustufen ist. Eine Korrelation zwischen Serum- und Drainagenspiegel konnte nicht dargestellt werden. Somit erscheint ein Monitoring über das unblutig zu gewinnende Wundexsudat als nicht aussagekräftig. Trotz der Multimorbidität

aufgrund von Alter und Nebenerkrankungen der hier untersuchten Patienten waren die beobachteten Nebenwirkungen hinsichtlich Zahl und Schwere vergleichbar mit den bereits publizierten Daten in der Literatur.

Meistens wird in der Literatur beschrieben, daß ein Kumulationseffekt (Anreicherung von Teicoplanin) nicht auftritt und sich daher auch die Eliminationszeit nicht vergrößert. In dieser Dissertation konnte anhand der Daten aufgezeigt werden, daß eine Kumulation auftritt und nach 5-14 Tagen Therapiedauer ein steady-state erreicht wird. Über die gesamte Beobachtungsdauer betrachtet, zeigte sich eine statistisch signifikante logarithmische Erhöhung der Serumkonzentration als auch eine statistisch signifikante logarithmische Erhöhung der Teicoplanin-Konzentration im Knochengewebe. Die in der Literatur beschriebene terminale Eliminationszeit von 109 Stunden konnte exakt verifiziert werden. Bei den stetig hohen Konzentrationen in der Drainage als auch im Weichteilgewebe konnte keine statistisch signifikante Verlaufskurve dargestellt werden.

Über Konsequenzen, die sich aus dieser Arbeit möglicherweise für die klinische Anwendung von Teicoplanin ergeben, kann nur spekuliert werden. Wird Teicoplanin als präoperative Antibiotikaphylaxe bei orthopädischen Eingriffen eingesetzt, sollte die Applikation von Teicoplanin i.v. möglichst 4-5 Stunden präoperativ erfolgen, da der Substanznachweis seine Maximalkonzentration am Zielort verzögert und erst nach ca. 5 Stunden erreicht. Eventuell sollte nach Abwägung der Risiken eine Teicoplanin-Therapie auch mindestens 5 Tage vor der geplanten OP begonnen werden, um eine Kumulation von Teicoplanin am Zielort zu erreichen (steady-state). Vorstellbar wäre in diesem Zusammenhang eine erneute klinische Studie um unter diesen neuen Bedingungen die Teicoplanin-Konzentrationen im Serum als auch im Knochengewebe zu bestimmen.

Als Perspektive für weitergehende Arbeiten könnte auch die kontinuierliche Bestimmung der Teicoplanin-Konzentration im Knochen- und Weichteilgewebe innerhalb 24 Stunden erfolgen, um den in dieser Dissertation beobachteten

Peak bei ca. 5 Stunden zu bestätigen. Dies erscheint allerdings ethisch als auch praktisch als sehr schwierig durchführbar.

6. Anhang

6.1. Abkürzungen

Liste der Abkürzungen:

[Teicoplanin]	Teicoplanin-Konzentration
°C	Grad Celsius
µg, mg, g	Mikrogramm, Milligramm, Gramm
µl, ml, l	Mikroliter, Milliliter, Liter
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
C ₂ -Abusus	Alkoholabusus
hDiff	Zeitdifferenz in Stunden (h)
IDDM	Insulin dependend diabetes mellitus
LD ₅₀	Letale Dosis bei der mind. 50% der Bakterien des getesteten Stamms absterben
LWH	Ludwigshafen
MBK	Minimale bakterizide Konzentration für die getesteten Stämme
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MHK ₉₀	Minimale Hemmkonzentration gegen 90% der getesteten Stämme
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
MRSE	Methicillin-resistenter Staphylokokkus epidermidis
NIDDM	Non insulin dependend diabetes mellitus
rpm	Umdrehung pro Minute
sec, min, h, d	Sekunde, Minute, Stunde, Tag
TÜ	Tübingen
u.a.	unter anderem
vs.	im Vergleich zu
z.B.	zum Beispiel
ZVK	Zentraler Venenkatheter

6.2. Stationsprotokoll

	Präop	OP-Tag	1.postop	3.postop	5.post-op	7.post-op	14.post-op	21.post-op	28.post-op
Datum									
Antibiotikadosis									
Uhrzeit der Gabe:									
Blutentnahme									
Uhrzeit									
Proben-Nr.	x.0 S	x.1 S	x.2 S	x.3 S	x.4 S	x.5 S	x.6 S	x.7 S	x.8 S
Wunddrainage									
Uhrzeit									
Proben-Nr.	x.0 D	x.1 D	x.2 D	x.3 D	x.4 D	x.5 D	x.6 D	x.7 D	x.8 D
Knochen									
Uhrzeit									
Proben-Nr.	x.0 B	x.1 B				x.2 B	x.3 B	x.4 B	x.5 B
Gewebe									
Uhrzeit									
Proben-Nr.	x.0 T	x.1 T				x.2 T	x.3 T	x.4 T	x.5 T

6.3. Aufklärung und Einwilligung des Patienten

Als Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie war das Aushändigen eines Merkblattes und Einwilligung mittels Unterschrift. Erst nachdem alle Unklarheiten mit einem der u.g. Ärzte geklärt und die Unterschrift geleistet wurde, konnte die Teilnahme des Patienten als rechtskräftig angesehen werden. Das ausgehändigte Merkblatt stellt sich wie folgt dar:

Patientenaufklärung

Beobachtungsstudie zur Prospektiven Erfassung von Erkrankungs- und Therapiedaten bei MRSA-/MRSE-Infektionen im Rahmen der Teicoplaninbehandlung

Verantwortliche Studienärzte: Dr.med. I. Flesch (Tel.: 3804) und Dr.med. J. Müller (Tel.:3012)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
Bei Ihnen soll wegen einer Infektion neben der chirurgischen Infektionsbekämpfung zusätzlich eine Behandlung mit **Targocid**[®] (einem Antibiotikum) durchgeführt werden. Die Einnahme von diesem Medikament ist zur Bekämpfung der Infektion notwendig und wird bei jedem Patienten mit einer derartigen Infektion verabreicht. Sie erhalten das Medikament in der vom Hersteller (Firma Aventis) empfohlenen Dosierung von erstmalig 400 mg und dann 400 mg täglich. Wir nehmen an, daß das Medikament sich im Blut anreichert und in ausreichender Konzentration (um Bakterien zu töten) an den Zielort (Ort der Infektion) gebracht wird. Wir wissen es jedoch nicht genau, weil es darüber keine Angaben oder wissenschaftliche Untersuchungen gibt.

Deshalb möchten wir im Rahmen einer klinischen Studie die Antibiotika-Konzentration im Blut mit der Antibiotika-Konzentration in Ihrem Gewebe vergleichen. Für diese Untersuchungen bitten wir Sie um eine Blutspende von insgesamt 60 ml und um eine Gewebespende. Zusätzlich soll die Antibiotika-Konzentration in der Drainageflüssigkeit bestimmt werden. Die notwendigen Blutabnahmen von jeweils 10 ml können im Rahmen der Routineblutabnahmen über den ohnehin vorhandenen Venenkatheter erfolgen. Eine zusätzliche Punktion ist also nicht nötig. Für die Gewebeuntersuchungen wird das Gewebe verwendet, das während der Operation aus **medizinischen Gründen** entfernt werden muss und nach der Operation verworfen werden würde. Deshalb ist auch die Gewebespende für Sie mit keinerlei zusätzlichen Risiken verbunden. Das Blut, die Drainageflüssigkeit und das Gewebe werden unmittelbar nach der Untersuchung vernichtet, sogenannte genetische Untersuchungen werden nicht durchgeführt.

Eine Dosisangleichung der Blutkonzentration des Antibiotikums richtet sich ausschließlich nach medizinischen Notwendigkeit und nach dem Verlauf der Infektion. Somit erfolgt die Dosierung und die Dauer der Verabreichung aus medizinischen Aspekten. Ein direkter persönlicher Nutzen ergibt sich durch die Teilnahme an dieser Studie nicht, Sie können aber beitragen, daß diese Infektion wirkungsvoller bekämpft werden kann.

Bei dieser Studie sollen auch alle wichtigen Daten, die mit Ihrer Erkrankung in Zusammenhang stehen und für die Behandlung mit dem Antibiotikum von Bedeutung sein könnten, in einer Datenbank erfasst werden. Absicht dieser Datensammlung ist es, Zusammenhänge besser zu verstehen und Komplikationen rechtzeitig zu erkennen.

Die personenbezogenen Daten werden ausschließlich anonymisiert erfasst und nach den gesetzlichen Datenschutzbestimmungen verwaltet.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist vollkommen freiwillig. Auch wenn Sie der Teilnahme an dieser Studie zustimmen, können Sie Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung widerrufen.

Bei weiteren Fragen stehen Ihnen Dr. Flesch, Oberarzt Dr. Müller und auch die Stationsärzte zur Verfügung.

Einverständniserklärung

Ich habe das Aufklärungsblatt sorgfältig gelesen und bin über die Studie hinreichend aufgeklärt. Ich habe keine weiteren Fragen mehr und bin mit der Teilnahme an dieser klinischen Studie einverstanden.

Tübingen, den _____

Unterschrift des Patienten _____

Unterschrift des Arztes _____

6.4 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer	11
Tab. 2: Einteilung der Indikation bei Eintritt in die Studie	12
Tab. 3: Einteilung des Gewebedefektes mittels AO-Knochendefekt-Score Und Wundscore nach Wagner bei Eintritt in die Studie	13
Tab. 4: Angaben zu toxikologischen Untersuchungen von Teicoplanin	19
Tab. 5: Werte des Korrelationskoeffizienten r (Bestimmtheitsmaß R^2)	30
Tab. 6: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs	33
Tab. 7: Einteilung des Patientenguts in die Indikationsgruppen	34
Tab. 8: Einteilung des Patientenguts nach dem Wundscore nach Wagner	34
Tab. 9: Anzahl der gewonnenen Proben und Verteilung in die verschiedenen Untergruppen	35
Tab. 10: Nebenerkrankungen im Patientengut	36
Tab. 11: Nebenwirkungen im Patientengut	37
Tab. 12: Nebenwirkungen im Vergleich zur Literatur	118

6.5 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum Tübingen	39
Abb. 2: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei 2 Beispielpatienten aus Tübingen	40
Abb. 3: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum Ludwigshafen	41
Abb. 4: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum Beispielpatient Ludwigshafen	42
Abb. 5: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum in beiden Gruppen.	43

Abb. 6: exponentieller Abfall der Teicoplanin-Konzentration im Serum bei einer gemeinsamen Auswertung	44
Abb. 7: Standardabweichungen der Teicoplanin-Konzentration im Serum Tübinger Gruppe	45
Abb. 8: Standardabweichungen der Teicoplanin-Konzentration im Serum Ludwigshafener Gruppe	45
Abb. 9: gemeinsame Standardabweichung der Teicoplanin-Konzentration im Serum	46
Abb. 10: Konstante Teicoplanin-Konzentration in der Drainage über den Tag: alle Messdaten	47
Abb. 11: Konstante Teicoplanin-Konzentration in der Drainage über den Tag Tübinger Gruppe	48
Abb. 12: Konstante Teicoplanin-Konzentration in der Drainage über den Tag Ludwigshafener Gruppe	49
Abb. 13: Ähnlicher Verlauf der Teicoplanin-Konzentration in der Drainage	50
Abb. 14: Konstante Teicoplanin-Konzentration in der Drainage über den Tag, Beispielpatient Ludwigshafen	50
Abb. 15: Exponentiell abfallende Teicoplanin-Konzentration in der Drainage bei gemeinsamer Auswertung	51
Abb. 16: Polynom-ähnlicher Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Gewebe über den Tag, Tübingen	53
Abb. 17: Polynom-ähnlicher Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Gewebe über den Tag, Beispielpatient Tübingen	54
Abb. 18: Abfallende Teicoplanin-Konzentration im Gewebe, Ludwigshafener Gruppe	55
Abb. 19: Polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Gewebe bei gemeinsamer Auswertung	56
Abb. 20: Polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Knochen Ludwigshafener Gruppe	57
Abb. 21: Polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Knochen, Beispielpatient Tübinger Gruppe	58

Abb. 22: Polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Knochen, gemittelte Werte Tübinger Gruppe	60
Abb. 23: Polynomischer Verlauf der Teicoplanin-Konzentration im Knochen, gemittelte Werte beide Gruppen	62
Abb. 24: Verlauf der gemittelten Teicoplanin-Konzentration in verschiedenen Geweben	64
Abb. 25: Messdaten der Teicoplanin-Konzentration im Serum über die gesamte Beobachtungsdauer	66
Abb. 26: Logarithmischer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum Tübinger Gruppe (Messdaten)	67
Abb. 27: Logarithmischer Anstieg der Teicoplanin-Konzentration im Serum Tübinger Gruppe (gemittelt)	68
Abb. 28: Teicoplaninspiegel im Serum über Therapiedauer LWH	69
Abb. 29: Teicoplaninspiegel im Serum über Therapiedauer Ludwigshafen Bei gleicher Abnahmezeit (3,0-6,0 Std.)	70
Abb. 30: Teicoplaninspiegel im Serum über Therapiedauer Ludwigshafen Bei gleicher Abnahmezeit (4,25-6,0 Std.)	71
Abb. 31: Anstieg Teicoplanin-Konzentration im Serum über die Therapiedauer, Tübinger Gruppe 2 Beispielpatienten	72
Abb. 32: Anstieg Teicoplanin-Konzentration im Serum über die Therapiedauer, Tübinger Gruppe 2 Beispielpatienten, gemittelt	73
Abb. 33: Anstieg Teicoplanin-Konzentration im Serum über die Therapiedauer, Ludwigshafener Gruppe 3 Beispielpatienten	74
Abb. 34: Logarithmischer Anstieg Teicoplanin-Konzentration im Serum über die Therapiedauer, gemeinsame Auswertung (gemessen)	76
Abb. 35: Logarithmischer Anstieg Teicoplanin-Konzentration im Serum über die Therapiedauer, gemeinsame Auswertung (gemittelt)	77
Abb. 36: Messdaten der Teicoplanin-Konzentration in der Drainage über die Therapiedauer, gemeinsame Auswertung	78
Abb. 37: Konstante Teicoplanin-Konzentration in der Drainage Tübinger Gruppe	79

Abb. 38: Konstante Teicoplanin-Konzentration in der Drainage Ludwigshafener Gruppe	80
Abb. 39: Messdaten der Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe über die Therapiedauer, gemeinsame Auswertung	81
Abb. 40: Konstante Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe Ludwigshafener Gruppe	82
Abb. 41: Konstante Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe Tübinger Gruppe	83
Abb. 42: Konstante Teicoplanin-Konzentration im Weichteilgewebe Beispielpatient Tübinger Gruppe	84
Abb. 43: Messdaten der Teicoplanin-Konzentration im Knochen über die Therapiedauer, gemeinsame Auswertung	85
Abb. 44: Teicoplanin-Konzentration im Knochen über die Therapiedauer, Tübinger Gruppe zwischen 0 und 164,5 Std.	87
Abb. 45: Teicoplanin-Konzentration im Knochen über die Therapiedauer, Beispielpatient Tübinger Gruppe	88
Abb. 46: Verlauf der gemittelten Teicoplanin-Konzentration in verschiedenen Geweben über die Therapiedauer	90
Abb. 47: Serumspiegel nach Absetzen von Teicoplanin	91
Abb. 48: Verlauf des Serum-Teicoplaninspiegels bei Einmalgabe Gemeinsame Auswertung	93
Abb. 49: Verlauf des Knochen-Teicoplaninspiegels bei Einmalgabe Gemeinsame Auswertung	95
Abb. 50: Verlauf des Knochen-Teicoplaninspiegels bei Einmalgabe Tübinger Gruppe	96

6.6 Literaturverzeichnis

1. **Antony, K.K., Lewis, E.W., Kenny, M.T. et al., 1991,**
Pharmacokinetics and bioavailability of a new formulation of teicoplanin following intravenous and intramuscular administration to humans. *J Pharm Sci*, **80**: 605-607,
2. **Antrum, R.M., Bibby, S.R., Ramsden, C.H., Kester, R.C., 1989,**
Teicoplanin: Part 1. An Evaluation of the Concentrations seen in Serum and the Subcutaneous Fat of the relatively ischaemic lower limb following a single intravenous bolus. *Drugs exp. Cli. Res.*, **15**: 21-23,
3. **Arrieta, A.C., Stutman, H. R., Akaniro, J. C., Vargus, O. M., 1992,**
In vitro activity of teicoplanin compared with vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* derived from cystic fibrosis sputum. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*, **15**: 247-251,
4. **Assandri, A., Bernareggi, A., 1987,**
Binding of teicoplanin to human serum albumin. *Eur J Clin Pharmacol*, **33**: 191-195,
5. **Bannermann, T.L., Wadiak, D. L., Kloos, W. E., 1991,**
Susceptibility of *Staphylococcus* species and subspecies to teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother*, **35**: 1089-1092,
6. **Barry, A.L., Thornsberry, C., Jones, R.N., 1986,**
Evaluation of teicoplanin and vancomycin disk susceptibility tests. *J Clin Microbiol*, **23**: 100-103,
7. **Bartoloni, A., Colao, M.G., Orsi, A., Die, R., Giganti, E., Parenti, F., 1990,**
In-vitro activity of vancomycin, teicoplanin, daptomycin, ramoplanin, MDL 62873 and other agents against staphylococci, enterococci and *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother*, **26**: 627-633,
8. **Bernareggi, A., Cavenaghi, L., Assandri, A., 1986,**
Pharmacokinetics of [¹⁴C]teicoplanin in male rats after single intravenous dose. *Antimicrob Agents Chemother*, **30**: 733-738,
9. **Besa, G., Politi, L., 1989,**
Studio delle penetrazione della teicoplanina nel perenchima polmonare, mucosa bronchiale e pleura.
Presented at the 16th Nat. Congr. Italian Soc. Chemother, Florenz,
10. **Bezian, M.C., Ribou, G., Masquelier, B., 1992,**
In vitro activity of vancomycin and teicoplanin against gram-positive cocci. *Pathol. Biol.*, **40**: 461-465,

11. **Bonati, M., Romeo, B., Traina, L. et al., 1983,**
Tolerability and Pharmacokinetics of Teicoplanin (or Teichomycin) after i.v. Administration to Healthy Volunteers.
In: 13th International Congress of Chemotherapy. Wien: Spitzzy, K. H., Karrer, K., pp. 39-43, 1983
12. **Buniva, G., Cavenaghi, L., 1985,**
Pharmacokinetics of Teicoplanin after Repeated IM Injections.
In: Recent Advances in Chemotherapy. Tokio: Ishigami, J.; Tokyo university Press, vol. Antimicrob., Kap 3, p. 1897, 1985
13. **Buniva, G., Cavenaghi, L., Taglietti, M., Frigo, G. M., 1988,**
Pharmacokinetics of Teicoplanin after single and repeated i.v. injections.
Presented at the Proc. int. Symp. Control Hosp. Infect., Rom 1987.; Florenz,
14. **Buniva, G., Del Favero, A., Bernareggi, A. et al., 1988,**
Pharmacokinetics of C¹⁴-teicoplanin in healthy volunteers.
J Antimicrob Chemother, **21 Suppl A:** 23-28,
15. **Buniva, G., et al., 1986,**
Pharmacokinetics of Teicoplanin after Single and Repeated IV Injections.
Presented at the 26th Interscience Conference of Antimicrobial Agents in Chemotherapy, New Orleans, 28.09.-01.10.86; ASM, Washington,
16. **Campoli-Richards, D.M., Brogden, R. N., Faulds, D., 1990,**
Teicoplanin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential.
Drugs exp. Cli. Res., **40:** 449-486,
17. **Carlone, N.A., Cuffini, A. M., Ferrero, M., 1989,**
Cellular uptake, and intracellular bactericidal activity of teicoplanin in human macrophages.
J Antimicrob Chemother, **23:** 849-859,
18. **Carver, L.C., Nightingale, C.H. , Quintiliani, R. et al.:**, 1986,
Pharmacokinetics of Teicoplanin.
Presented at the Program and Abstracts 26th Intersci. Conf. Antimikrob. Ag. Chemother., New Orleans,
19. **Carver, L.C., Nightingale, C.H. , Quintiliani, R. et al.:**, 1989,
Pharmacokinetics of single- and multiple-dose teicoplanin in healthy volunteers.
Antimicrob Agents Chemother, **33:** 82-86,
20. **Cazals, Y., Erre, J.P., Aurousseau, C. et al., 1987,**
Ototoxicity of teicoplanin in the guinea pig.
Br J Audiol, **21:** 27-30,
21. **CDCP, 1981,**
Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections-Michigan.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep, **30:** 185-187,

22. **CDCP, 1997**,
From the Centers for Disease Control and Prevention: Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin--Japan, 1996.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep, **46**: 624-626,
23. **CDCP, 1997**,
From the Centers for Disease Control and Prevention: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin--United States, 1997.
Jama, **278**: 891-892,
24. **CDCP, 1999**,
From the Centers for Disease Control and Prevention: Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota and North Dakota, 1997-1999.
Jama, **282**,
25. **CDCP, 2001**,
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft tissue infections in a state prison- Mississippi, 2000.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep, **50**: 919-922,
26. **Chow, A.W., Jewesson, P. J., Kureishi, A., Phillips, G. L., 1993**,
Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients.
European Journal of Haematology, **51**: 18-24,
27. **Coronelli, C., Verbist, L., Andrews, J. M., 1985**,
Teicoplanin: neues Antibiotikum gegen grampositive Keime.
Med. Monatsschr. Pharm., **8**: 351-352,
28. **Coronelli, C., Williams, D. H., 1986**,
Chemistry of Teicoplanin.
In: Teicoplanin: A New Clinical Candidate for Treatment of Severe Gram-Positive Infections. Tokio: Gialdroni-Grassi, G., Mutsuhashi, S., und Williams, J. D.; University of Tokyo Press, Tokio, p. 11, 1986
29. **Dacquet, V.e.a., 1996**,
Treatment of 112 bone and joint infections with Teicoplanin.
Chemotherapie Journal, **5**: 19-22,
30. **Del Favero, A., Patoia, L., Rosina, R., Buniva, G., Danese, A., Bernareggi, A., 1991**,
Pharmacokinetics and Tolerability of Teicoplanin in Healthy Volunteers after Single Increasing Doses.
Antimicrob Agents Chemother, **35**: 2551-2557,
31. **Dezulian, V., Dr. med. vet., 1981**,
Acute Toxicity Studies in Dogs with DL 507-IT (Teichomycin), Administered by Intramuscular and Intravenous Routes.,
Presented at the, Sesto San Giovanni, Mailand, Italien,,

32. **Dezulian, V., Dr. med. vet., et al., 1982,**
Acute Toxicity of MDL 507 (Teichomycin) in Mice and Rats.
Presented at the, Sesto San Giovanni, Mailand, Italien,,
33. **Dingens, M.M., Orwin, P.M., Schlievert, P., 2000,**
Exotoxins of Staphylococcus aureus.
Clin Microbiol Rev, **13**: 16-34,
34. **Drago, L., De Vecchi, E., Fascina, M.C., Gismondo, M.R., 1998,**
Serum and bone concentrations of teicoplanin and vancomycin: study in an animal model.
Drugs exp. Cli. Res., **24**: 185-190,
35. **Eisenhart, e.a., 1947,**
Selected Techniques of Statistical Analyses for Scientific and Industrial Research and Production and Management Engineering. New-York: Eisenhart, McGraw-Hill, p. 108,
36. **Exner, K., Lang, E., Borsche, A., Lemperle, G., 1992,**
Efficacy, tolerability and pharmaceutics of teicoplanin in patients undergoing breast surgery.
European Journal of Surgery: 33-38,
37. **Fahr, A.M., Eigner, U., Armbrust, M., 2003,**
Two center collaborative evaluation of the performance of the BD Phoenix automated microbiology system for identification and antimicrobial susceptibility testing of Enterococcus spp. and Staphylococcus spp.
J Clin Microbiol, **41**: 1135-1142,
38. **Fainstein, V., Leblanc., und Bodey, G. P., 1983,**
Comparative in Vitro Study of Teichomycin A2.
Antimicrob Agents Chemother, **23**: 497,
39. **Feder, H.M., Jr, 2000,**
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in 2 pediatric outpatients.
Archives of Family Medicine: 1163-1166,
40. **Felten, A., Grandy, B., Lagrange, P. H., Casiu, I., 2002,**
Evaluation of three techniques for detection of lowlevel methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): a disk diffusion method with cefoxitin and moxalactam, the VITEK-2 system and the MRSA-screen latex agglutination test.
J Clin Microbiol, **40**: 2766-2771,
41. **Fietta, A., Bersani C., De Rose V., et al., 1989,**
J. Hosp. Infect., **7**: 57-63,
42. **Fietta, A., Bersani, C., De Rose, V., et al., 1983,**
IN vitro activity of teichomycin against isolates of gram-positive bacteria.
Chemoth J, **29**: 275,

43. **Fukuhara, H., Inadome, J., Kakazu, T., Nakamura, H., Kaneshima, H., 1993,**
Basic and clinical studies on teicoplanin in respiratory infections.
Chemoth J (Tokyo), **41**: 207-211,
44. **Georgopoulos, A., 1978,**
Simple Microagar Diffusion Method for the Determination of Antibiotic
Concentration in Blood and other Body Fluids.
In: Zbl. Bakt. Paras. Infektionskr. Hyg., Abt. 1, vol. Orig., Reihe A, pp. 387-393,
1978
45. **Georgopoulos, A., Czejka, M.J., Jäger, W., Dietrich, 1991,**
HPLC-Analyse von Teicoplanin im Plasma: Ein Vergleich zu einer
mikrobiologischen Bestimmungsmethode.
In: Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie.
Edited by D. Adam, Lode, H., Stille, W. Futuramed Verlag München: Paul-
Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., vol. 10-2, pp. 165-170, 1991
46. **Görlich, H.-D., 1991,**
Allgemeine Aspekte zur Erfassung und Bewertung von Arzneimittelrisiken am
Beispiel von Teicoplanin.
In: Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie.
Futuramed Verlag, München: Adam, D., Lode, H., Stille, W., vol. 10-2, pp. 207-
214, 1991
47. **Goto, M., Kaji, Y., Oka, S., Kimura, S., Shimada, K., 1993,**
In vitro antibacterial activity of teicoplanin against gram-positive aerobic cocci.
Chemoth J (Tokyo), **41**: 25-31,
48. **Greene, S.V., Abdalla, T., Morgan, S.L. et al., 1987,**
High-performance liquid chromatographic analysis of vancomycin in plasma,
bone, atrial appendage tissue and pericardial fluid.
J Chromatogr, **417**: 121-128,
49. **Guilford, J.P., 1956,**
Fundamental Statistics in Psychology and Education,
3 ed. New York: McGraw-Hill,
50. **Handrick, W., 1996,**
Wirksamkeit und Verträglichkeit von Teicoplanin bei Infektionen in der Pädiatrie.
Chemoth J, **5.Jahrgang**: 17-19,
51. **Harding, I., 1987,**
The Penetration of Teicoplanin in Serum and the Subcutaneous Fat of the
relatively ischaemic lower limb. Winersh, England: Merrel Dow Research
Institute,
52. **Harms, V., 1992,**
Beschreibende Statistik.
In: Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Edited by V. Harms. Kiel:
Harms Verlag, vol. 6, 1992

53. **Herold, B.C., Immergluck, L.C., Maranan, M.C., et al, 1998,**
Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk.
Jama, **279**: 593-598,
54. **Hoban, D.J., Weshnoweski, B., Palatnick, L., Zhanel, C. G., Davidson, R. J., 1992,**
In-vitro activity of streptogramin RP 59500 against staphylococci, including bactericidal kinetic studies.
J Antimicrob Chemother, **30**: 59-65,
55. **Huppertz, K., Beer, J., Wiedemann, B., 2004,**
The Development of Antimicrobial Resistance in German Hospitals. Bonn: German Network for Antimicrobial Resistance Surveillance; Pharmazeutische Mikrobiologie; Universität Bonn,
56. **Hussain, F.M., Boyle-Vavra, S., Bethel, C.D., Daum, R.S., 2000,**
Current trends in community-acquired methicillin-resistant *staphylococcus aureus* at a tertiary care pediatric facility.
Pediatric Infectious Diseases Journal, **19**: 1163-1166,
57. **Isringhaus, H., Lang, E., Witte, P. U., Rogee, P., 1992,**
Tolerability and pharmacokinetics of teicoplanin in patients undergoing heart surgery: preliminary results.
International Journal of Antimicrobial Agents, **1**,
58. **Jehl, F., Monteil, H., Tarral, A., 1988,**
HPLC Quantitation of the Six Main Components of Teicoplanin in Biological Fluids.
J. Antimicrobiol. Chemoth., **21**: 53-59,
59. **Jernigan, J.A., Pullen, A.L., Partin, C. et al., 2003,**
Prevalence of and risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an outpatient clinic population.
Infect Control Hosp Epidemiol, **24**: 445-450,
60. **Jones, R.N., Goldstein, F. W., Zhou, X. Y., 1991,**
Activity of two new teicoplanin amide derivatives (MDL 62211 and MDL 62873) compared with activities of teicoplanin and vancomycin against 800 recent staphylococcal isolates from France and the United States.
Antimicrob Agents Chemother, **35**: 584-586,
61. **Kacet, N., Bubos, J-P, Roussel-Delvallez, M., Storme, L., Pierrat, V., 1993,**
Teicoplanin and amikacin in neonates with staphylococcal infection.
Pediatric Infectious Diseases Journal, **12**: 10-13,
62. **Kallen, A.J., Driscoll, T.J., Thornton, S., Olson, P.E., 2000,**
Increase in community-acquired methicillin-resistant *staphylococcus aureus* at a Naval Medical Center.
Infect Control Hosp Epidemiol, **21**: 223-226,

63. **Kato, N., Kato, H., Tanaka, Y., Tanaka, K., Watanabe, K., 1993,**
Activity of teicoplanin, a new glycopeptide, against anaerobic bacteria.
Chemoth J (Tokyo), **41**: 56-61,
64. **Kim, M.N., Pai, C.H., Woo, J.H. et al., 2000,**
Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea.
J Clin Microbiol, **38**: 3879-3881,
65. **Kluytmans, J., Van Belkum, A., Verbrugh, H., 1997,**
Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying
mechanisms, and associated risks.
Clin Microbiol Rev, **10**: 505-520,
66. **Kreyszig, E., 1995,**
Mittelwert und Varianz einer Stichprobe.
In: *Statistische Methoden und ihre Anwendungen*. Edited by E. Kreyszig.
Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht, vol. 7, 1995
67. **Kropec, A., Daschner, F. D., 1998,**
Penetration into tissues of various drugs active against Gram-positive bacteria.
Arch Orthop Trauma Surg, **118**: 32-36,
68. **Kureishi, A., Jewesson, P. J., Bartlett, K. H., Cole, C. D., Reece, D. E.,
1991,**
Double-blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile
neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacillin: effect
on cyclosporin A-associated nephrotoxicity.
Antimicrob Agents Chemother, **35**,
69. **Lagast, H., Dodion, P., Klastersky, J., 1986,**
Comparison of pharmacokinetics and bactericidal activity of teicoplanin and
vancomycin.
J Antimicrob Chemother, **18**: 513-520,
70. **Lenders, H., Walliser, D., Schumann, K., 1991,**
Teicoplaninspiegel in Tonsillen-, Schleimhaut-, Knorpel- und Knochengewebe.
In: *Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie*.
Edited by D. Adam, Lode, H., Stille, W. Futuramed Verlag, München: Paul-
Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., vol. 10-2, pp. S.119-121, 1991
71. **Lenders, H.E., et al, 1987,**
Teicoplanin Pharmacokinetics and Tissue Penetration in Patients Undergoing
ENT-surgery.
Presented at the Int. Symp. On the Control of Hosp. Infect., Rom, Italy,
72. **Levy, J., Truong, B.L., Goignau, H. et al., 1987,**
High pressure liquid chromatographic quantitation of teicoplanin in human
serum.
J Antimicrob Chemother, **19**: 533-539,

73. **Ligozzi, M., Bernini, C., Bonora, M., 2002,**
Evaluation of the VITEK-2 system for identification and antimicrobial susceptibility testing of medically relevant Gram positive cocci.
J Clin Microbiol, **40**: 1681-1686,
74. **Lindenmayer, J.M., Schoenfeld, S., O'Grady, R. Carne, J.K., 1998,**
Methicillin-resistant staphylococcus aureus in a high school wrestling team and the surrounding community.
Archives of Internal Medicine, **158**: 895-899,
75. **Lode, H.e.a., 1991,**
Pharmakokinetik von Teicoplanin und Vergleich zu Vancomycin.
In: Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie.
Edited by D. Adam, Lode, H., Stille, W. Futuramed Verlag, München: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., vol. 10-2, pp. 111-118, 1991
76. **Maderazo, E.G., Breaux, S. P., Woronick, C. L., 1988,**
High teicoplanin uptake by human neutrophils.
Chemoth J, **34**: 248-255,
77. **Marone, P., Perversi, L., Navarra, A., Monzillo, V., Sartirana, E., 1993,**
Activity of daptomycin against enterococci and coagulase-negative staphylococci (CNS): relationship between CNS susceptibility and slime production.
J Chemotherapy, **5**: 151-154,
78. **McNulty, C.A., Garden, G.M., Wise, R., Andrews, J.M., 1985,**
The pharmacokinetics and tissue penetration of teicoplanin.
Antimicrob Agents Chemother, **16**: 743-749,
79. **Naber, K.G., Fell, J.J. , Dietrich, H.A., Hildebrand, B.W., Rhein, S., 1991,**
Verträglichkeit von Teicoplanin - eine multizentrische europäische Studie.
In: Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie.
Edited by D. Adam, Lode, H., Stille, W. Futuramed Verlag, München: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., vol. 10-2, pp. 215- 220, 1991
80. **Nehrer, S., Thalhammer, F., Schwameis, E., Breyer, S., Kotz, R.:**, 1998,
Teicoplanin in the prevention of infection in total hip replacement.
Arch Orthop Trauma Surg, **118**: 32-36,
81. **Neu, H.C., und Labthavikul, P., 1983,**
In Vitro Activity of Teichomycin Compared with Those of Other Antibiotics.
Antimicrob Agents Chemother, **24**: 425,
82. **Nishino, T., 1992,**
Recent trend and development of novel antimicrobial agents for MRSA infections (Japanese).
Nipon-Rhinsho Japanese Journal of Japanese Medicine, **50**: 1066-1074,

83. **Niu, W.-W., Neu, H. C.,** 1991,
Activity of mersacidin, a novel peptid, compared with that of vancomycin, teicoplanin and daptomycin.
Antimicrob Agents Chemother, **35**: 998-1000,
84. **Novelli, A., Mazzei, T., Reali, E.F. et al.,** 1989,
Clinical pharmacokinetics and tissue penetration of teicoplanin.
Int J Clin Pharmacol Res, **9**: 233-237,
85. **Outman, W.R., Nightingale C. H., Sweeney, K. R., Quintiliani R.,** 1990,
Teicoplanin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers after Administration of Intravenous Loading and Maintenance Doses.
Antimicrob Agents Chemother, **34**: 2114-2117,
86. **Pallanza, R., et al.:** 1983,
Teichomycin, In Vitro and In Vivo Evaluation in Comparison with Other Antibiotics.
J Antimicrob Chemother, **11**: 419,
87. **Panknin, H.T.,** 1997,
[Nosocomial infections in intensive care units: a changed spectrum of organisms is causing problems in therapy and hygiene].
Pflege Z, **50**: 682-685,
88. **Parenti F., C., B.,** 1991,
Teicoplanin- Chemie und Beziehung zwischen Struktur und pharmakologischen Eigenschaften.
In: Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie. Edited by L. Adam D., H., Stille, W. Futuramed Verlag, München: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, vol. Band 10-2, pp. 105-110, 1991
89. **Parenti, R.,** 1996,
From Actinoplanes Teichomyceticus to Teicoplanin. The Development of an Antibiotic.
Chemotherapie J, **5**: 2-4,
90. **Pearson, C.u.,** 1934,
Biometrika. vol. 26, p. 404, 1934
91. **Peller, P., Aichholzer, B., Fell, J., Dietrich, H.A.,** 1993,
J. Pediatr. Infect. Dis., **12**: 7-9,
92. **Ploy, M.C., Grelaud, C., Martin, C. et al.,** 1998,
First clinical isolate of vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in a French hospital.
Lancet, **351**: 1212,
93. **Price, M.F., McBride, M.E., Wolf, J.E., Jr.,** 1998,
Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a dermatology outpatient population.
Southern Medical Journal, **91**: 369-371,

94. **Reed, M.D., Yamashita, T.S., Myers, C.M. et al., 1997,**
The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children.
J Antimicrob Chemother, **39**: 789-796,
95. **RKI, 2002,**
Methicillin resistente Staphylococcus aureus (MRSA) in deutschen Alten- und
Pflegeheimen - zur Situation.
Epid Bull, **19**,
96. **Rolston, K.V., Nguyen, H., Messer, M., 1990,**
In vitro activity of LY264826, a new glycopeptide antibiotic, against gram-
positive bacteria isolated from patients with cancer.
Antimicrob Agents Chemother, **34**: 2137-2141,
97. **Rosina, R., et al., 1986,**
Pharmacokinetics of Teicoplanin in Pediatric Patients.
Presented at the 26th Interscience Conference of Antimicrobial Agents in
Chemotherapy, New Orleans, 28.9.-01.10.86; ASM Washington,
98. **Rowland, M., 1990,**
Clinical pharmacokinetics of teicoplanin.
Clin Pharmacokinet, **18**: 184-209,
99. **Saravolatz, L.D., Markowitz, N., Arking, L. Pohloh, D., Fisher, E., 1982,**
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Epidemiologic observations during
a community-acquired outbreak.
Annals of Internal Medicine, **96**: 11-16,
100. **Shonekan, D., Mildvan, D., Handwerker, S., 1992,**
Comparative in vitro activities of teicoplanin, daptomycin, ramoplanin,
vancomycin, and PD127,391 against blood isolates of Gram-positive cocci.
Antimicrob Agents Chemother, **36**: 1570-1572,
101. **Sieradzki, K., Roberts, R.B., Haber, S.W. et al., 1999,**
The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant
Staphylococcus aureus infection.
N Engl J Med, **340**: 517-523,
102. **Siroto, J., Dumont, C., Delisle, J.J., Soundry, B., Michel, J., 1986,**
Pénétration de la Teicoplanine dans l'os.
Presented at the R.I.C.A.I. (Réunion interdisciplinaire de Chimiothérapie
antiinfectieuse, Paris,
103. **Smithers, J.A., Kulmala, H.K., Thompson, G.A. et al., 1992,**
Pharmacokinetics of teicoplanin upon multiple-dose intravenous administration
of 3, 12, and 30 milligrams per kilogram of body weight to healthy male
volunteers.
Antimicrob Agents Chemother, **36**: 115-120,

104. **Somma, S., Gastaldo, L., Corti, A., 1984,**
Teicoplanin, a new antibiotic from *Actinoplanes teichomyceticus* nov. sp.
Antimicrob Agents Chemother, **26**: 917-923,
105. **Stacey, A.R., Endersby, K.E., Chan, P.C., Marples, R.R., 1998,**
An outbreak of methicillin-resistant staphylococcus aureus infection in a rugby
football team.
British Journal of Sports Medicine, **332**: 153-154,
106. **Terragna, A., Ferrea, G., Loy, A., 1988,**
Pharmacokinetics of teicoplanin in pediatric patients.
Antimicrob Agents Chemother, **32**: 1223-1226,
107. **Thompson, G.A., Smithers, J.A., Kenny, M.T. et al., 1992,**
Pharmacokinetics of teicoplanin upon multiple dose intravenous administration
to normal healthy male volunteers.
Biopharm Drug Dispos, **13**: 213-220,
108. **Tjandramaga, T.B.e.a., 1986,**
Intravenous Teicoplanin Once-Daily Treatment: Multiple Dose Kinetics and
Stady state Profile.
Acta Pharmacol. Toxicol., **59**: 294,
109. **Traina, G.L., Bonati, M., 1984,**
Pharmacokinetics of teicoplanin in man after intravenous administration.
J Pharmacokinet Biopharm, **12**: 119-128,
110. **Trakulsomboon, S., Danchaiwijitr, S., Rongrungruang, Y., Dhiraputra, C.,
Susaemgrat, W., Ito, T., Hiramatsu, K., 2001,**
First report of methisillin-resistant staphylococcus aureus with reduced
susceptibility to vancomycin in Thailand.
J Clin Microbiol, **39**: 591-595,
111. **Van der Auwera, P., Matsumoto, T., Husson, M., 1987,**
Penetration of various antibiotics into human polymorphonuclear leukocytes
studied in vitro.
Presented at the 87th Annual Meeting Soc. Microbiol., Atlanta,
112. **Van der Auwera, P., Matsumoto, T., Husson, M., 1988,**
Intraphagocytic penetration of antibiotics.
J Antimicrob Chemother, **22**: 185-192,
113. **Varaldo, P.E., Debbia, E., und Schito, G. C., 1983,**
In Vitro Activity of Teichomycin and Vancomycin Alone and in Combination with
Rifampin.
Antimicrob Agents Chemother, **23**: 402-406,
114. **Verbist, L., 1985,**
Teicoplanin Pharmacokinetics: Multiple Dose Study.
Presented at the Workshop Held at the 14th Int. Congr. Chemother., Kyoto,

115. **Verbist, L., Tjandramaga, B., Hendrickx, B. et al., 1984,**
In vitro activity and human pharmacokinetics of teicoplanin.
Antimicrob Agents Chemother, **26**: 881-886,
116. **Wise, R., Donovan, I.A., McNulty, C.A. et al., 1986,**
Teicoplanin, its pharmacokinetics, blister and peritoneal fluid penetration.
J Hosp Infect, **7 Suppl A**: 47-55,
117. **Wittke, R.R., Fell, J. J., Dietrich, H. A., 1991,**
Teicoplanin bei der Behandlung von Infektionen an Knochen und Gelenken.
In: Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie.
Edited by D. Adam, Lode, H., Stille, W. Futuramed Verlag, München: Paul-
Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., vol. 10-2, pp. 185-192, 1991
118. **Yao, J.D., Thauvin-Eliopoulos, C., Eliopoulos, G. M., Moellering, R. C., 1990,**
Efficacy of teicoplanin in two dosage regimens for experimental endocarditis caused by a beta-lactamase producing strain of *Enterococcus faecalis* with high-level resistance to gentamicin ,.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, **34**: 827-830,

6.7 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Prof. Dr. Christoph Eingartner für die Überlassung des Themas bedanken. Ihm als auch Dr. Jürgen Müller und Dr. Ingo Flesch sei gedankt für die hervorragende Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit. Dr. Stefan Wirths und Tilman Häusser möchte ich für die jederzeitige Hilfe bei technischen Fragen ganz besonders danken. Meinen lieben Eltern gilt der Dank für die fortwährende Unterstützung während und nach meinem Studium bis zum heutigen Tage. Des weiteren sei Herrn Ph. D. Dr.J. E. Block in Coffeyville, Kansas gedankt, dem ich sehr viel meiner ärztlichen Laufbahn und Erfahrung, als auch der Liebe zum Beruf zu verdanken habe.

Ganz besonderen Dank und Annerkennung verdient meine Frau Nicole! Sie hat mich während der gesamten Erfassung der Daten und Schreiben dieser Arbeit in jeglicher Hinsicht unterstützt, entlastet und motiviert. Vielen Dank. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

6.8 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Heiko Baumgartner
Adresse: Kreuzstrasse 28
72074 Tübingen
Tel.: 07071-889907
Geburtsdatum: 04. März 1971
Geburtsort: Tübingen, BRD
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Ausbildung und beruflicher Werdegang:

Schule:

1977 – 1981 Grundschule im Aischbach, Tübingen
1981 – 1990 Keplergymnasium Tübingen
Mai 1990 Abitur

Wehrdienst:

06`1990 – 04`1991 Grund- und Spezialausbildung Panzerbatallion 4/283
04`1991 – 07`1991 Lehrgang zum Fahnenjunker in Munster/ Lüneburger Heide
08`1991 – 06`1992 Panzerkommandant und Ausbilder in Stetten a.k.M. Panzerbatallion 3/294
06`1992 – heute Leutnant der Reserve

Hochschulausbildung:

04`1992 – 11`1999 Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
12.11.1999 3. Staatsexamen

beruflicher Werdegang:

April 1992	Beginn des Medizinstudiums in Tübingen
September 1994	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
13.03.95 – 08.04.95:	Famulatur im Fachgebiet Innere Medizin und Sportmedizin, Dr. Gekeler, Tübingen
April 1996	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
28.07.96 – 30.09.96:	Famulatur im Fachgebiet Innere Medizin Coffeyville Regional Medical Center, Coffeyville, Kansas USA
10.03.97 – 11.04.97	Famulatur im Fachgebiet Innere Medizin, Allgemeinmedizin, J.E.Block, MD, F.A.C.P., Coffeyville, Kansas USA
April 1998	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05.10.98– 31.01.99	PJ-Tertial Orthopädie (Wahlfach) University of Kansas Medical Center Kansas City, Kansas USA
01.02.99 – 14.05.99	PJ-Tertial Chirurgie University of Kansas Medical Center Kansas City, Kansas USA
31.05.99 – 20.09.99	PJ-Tertial Innere Medizin Kreiskrankenhaus Albstadt, Albstadt-Ebingen
12.11.99	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
01.08.00 – 31.05.02	Arzt im Praktikum und anschließend Assistenzarzt in der Winghoferklinik in Rottenburg
15.07.03 – 08.06.06	Assistenzarzt in Weiterbildung in der allgemein- und viszeralchirurgischen Klinik Hechingen (Zollernalbkrlinikum gGmbH)
08.06.06	erfolgreiche Facharztprüfung der Allgemein Chirurgie
09.06.06 – dato	Oberarzt in der allgemein- und viszeralchirurgischen Klinik Hechingen (Zollernalbkrlinikum gGmbH)