

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Ofloxacinkonzentration im Serum, im Ligamentum  
flavum, im Bandscheibengewebe und im Liquor bei  
offenen Operationen an der menschlichen  
Bandscheibe**

Klaus Rainer Fuchs

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen  
Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. H. P. Rechl

2. Univ.- Prof. Dr. M. Gerhard

Die Dissertation wurde am 14.07.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2012 angenommen.

# INHALT

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	Einleitung .....	1
1.2	Zielsetzung und Fragestellung .....	3
<b>2</b>	<b>STAND DER FORSCHUNG .....</b>	<b>5</b>
2.1	Geschichte der Gyrase-Hemmer.....	5
2.2	Substanzbeschreibung Ofloxacin .....	6
2.3	Wirkungsweise der Gyrase-Hemmer .....	7
2.4	Struktur und chemische Eigenschaften von Ofloxacin.....	7
2.5	Pharmakokinetik von Ofloxacin.....	9
2.6	Wirkungsspektrum von Ofloxacin .....	11
2.7	Nebenwirkungen.....	13
2.8	Überempfindlichkeitsreaktionen .....	15
2.9	Kontraindikationen für die Verabreichung von Ofloxacin.....	16
2.10	Toxikologie von Ofloxacin.....	16
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>17</b>
3.1	Versuchsaufbau und Ablauf .....	17
3.1.1	Probanden .....	17
3.1.2	Versuchspersonen und Versuchsablauf .....	17
3.1.3	Dosierung und Applikation der Testsubstanz.....	19
3.2	Blutentnahme .....	19

3.2.1	Entnahme von Ligamentum flavum.....	20
3.2.2	Entnahme von Bandscheibengewebe .....	21
3.2.3	Entnahme von Liquor.....	21
3.2.4	Entnahme von BS-Sequester.....	21
<b>3.3</b>	<b>Aufbereitung, Lagerung und Transport der Proben.....</b>	<b>22</b>
<b>3.4</b>	<b>Bestimmung der Ofloxacinkonzentration in den Proben.....</b>	<b>22</b>
3.4.1	Bestimmung von Ofloxacin in Serum und Liquor.....	23
3.4.2	Bestimmung von Ofloxacin in Gewebe.....	24
3.4.3	Hb-Wert-Bestimmung.....	24
3.4.4	Berechnung der extravasalen Antibiotika-Konzentration.....	25
3.4.5	Qualitätskontrolle.....	25
<b>3.5</b>	<b>Statistik.....</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>28</b>
<b>4.1</b>	<b>Verlauf der Konzentration im Serum nach einmaliger intravenöser Gabe.....</b>	<b>28</b>
<b>4.2</b>	<b>Ofloxacin-Konzentration bei Patienten mit Bandscheibenoperationen.....</b>	<b>30</b>
4.2.1	Zeitraumen: Abstand zwischen Medikation und Operationsbeginn, Operationsdauer .....	30
4.2.2	Serumkonzentration des Ofloxacin bei Operationsbeginn und –ende .....	32
4.2.3	Gewebekonzentration des Ofloxacin im Ligamentum flavum.....	35
4.2.4	Gewebekonzentration des Ofloxacin in der Bandscheibe .....	38
4.2.5	Gewebekonzentration des Ofloxacin im Sequester .....	40
4.2.6	Liquorkonzentration des Ofloxacin.....	41
4.2.7	Zusammenhänge zwischen den gemessenen Proben .....	43
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>46</b>
<b>5.1</b>	<b>Perioperative Antibiotikaprofylaxe .....</b>	<b>46</b>

<b>5.2</b>	<b>Verlauf der Konzentration im Serum nach einmaliger intravenöser Gabe.....</b>	<b>49</b>
<b>5.3</b>	<b>Konzentration von Ofloxacin in Serum, Liquor und Gewebeproben bei den 17 Patienten mit Bandscheibenoperation.....</b>	<b>51</b>
5.3.1	Serumkonzentration .....	52
5.3.2	Liquorkonzentration.....	53
5.3.3	Gewebekonzentration des Ofloxacin.....	54
<b>5.4</b>	<b>Ofloxacin in der perioperativen Prophylaxe .....</b>	<b>58</b>
<b>5.5</b>	<b>Perioperative Prophylaxe bei Bandscheibenoperationen.....</b>	<b>60</b>
<b>5.6</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>84</b>
8.1	Abkürzungsverzeichnis .....	84
8.2	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen .....	85
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>87</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>88</b>

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Einleitung

Als Chinolonderivat gehört das Chemotherapeutikum Ofloxacin (Tarivid<sup>®</sup>) in die Gruppe der bakterizid wirkenden Gyrasehemmer. Sein Wirkungsspektrum erfasst neben gramnegativen Stäbchen und grampositiven Kokken auch einige Anaerobier (SATO et al., 1982; SEIBERT et al., 1983).

Ofloxacin ist ein vollsynthetisches und schnell bakterizid wirkendes Chemotherapeutikum. Die Substanz zeichnet sich klinisch durch gute therapeutische Erfolge in vielen verschiedenen Anwendungsgebieten aus.

Ofloxacin besitzt eine nahezu vollständige Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe und verfügt über eine lange biologische Halbwertszeit. Gute Gewebepenetration und praktisch unveränderte renale Elimination sind weitere Kennzeichen der Substanz (LODE et al., 1987; SÖRGEL et al., 1987).

Um ein Antibiotikum klinisch erfolgreich einsetzen zu können ist es notwendig, Kenntnisse über das optimale Wirkungsspektrum der Substanz zu erlangen. Auch die antibakterielle Aktivität des eingesetzten Antibiotikums und die aktuelle Resistenzlage der Keime, sowie die erreichbare Wirkstoffkonzentration im Zielgebiet ist von großer Bedeutung (FAHLSSEN, 1987).

Das Antibiotikum ist erst dann wirksam, wenn die im Zielgebiet erreichten Konzentrationswerte über der zur Elimination der jeweiligen Keime notwendigen Hemmkonzentration, gemessen als MHK oder MIC, liegen.

Die Konzentration des Antibiotikums im untersuchten Gewebe lässt sich nicht direkt von der Höhe der gemessenen Serumkonzentration ableiten. Vielmehr ist

für jedes untersuchte Gewebe der Nachweis der therapeutischen Effektivität einzeln zu erbringen (PLAUE et al., 1980).

Gerade auf dem Gebiet der Bandscheibenchirurgie hat in den letzten Jahren eine rasante Entwicklung stattgefunden. So gibt es heute verschiedene operative Verfahrensweisen bei der Durchführung von Nukleotomien.

Neben den herkömmlichen offenen Operationsverfahren mit Anlegen einer Interlaminären Fensterung bzw. der Durchführung einer Hemilaminektomie, kommen je nach dem sich darstellenden Befund und der Ausbildungsschule des Operateurs auch andere operative Eingriffe zur Anwendung. So werden heute neben den bereits oben erwähnten Verfahren in zunehmender Anzahl auch mikrochirurgische Eingriffe und Lasernukleotomien durchgeführt seltener auch Chemonukleolysen.

Bei allen Operationsverfahren kann trotz höchstmöglicher Asepsis und streng atraumatisch operativen Vorgehens bis jetzt nicht verhindert werden, dass weiterhin ein Infektionsrisiko besteht.

Gerade bei den offenen operativen Eingriffen im Bereich der Bandscheibe können Wundinfektionen auftreten die auch auf benachbarte knöcherne Strukturen (Wirbelkörper) oder auf (Rest-) Bandscheibengewebe übergreifen können.

Solche Infektionen machen den Operationserfolg zunichte und können zu schweren Komplikationen führen. Auch wenn das Infektionsrisiko nach Bandscheibenoperationen als relativ gering angesehen werden kann, erscheint eine wirksame perioperative Infektionsprophylaxe mit einem Antibiotikum für spezielle Eingriffe in der Wirbelsäulenchirurgie als unbedingt notwendig.

Antibiotika zur Infektionsprophylaxe bei neurochirurgischen Operationen an der Wirbelsäule fanden bereits im Jahre 1944 durch Pennybacker (PENNYBACKER et al., 1947) erfolgreich Verwendung.

Die in der Literatur genannte Häufigkeit von Infektionen nach Nukleotomie schwankt zwischen 1,05% incl. oberflächlicher Infektionen (BROWN und PONT, 1963) und 3,7% alleine für die postoperative Spondylodiscitis (ROHDE et al., 1998).

Postoperative Infektionen nach Bandscheibenoperationen beeinflussen nicht nur das individuelle Patientenschicksal, sondern sind auch äußerst kostspielig durch die Verlängerung der erforderlichen Behandlung und des stationären Aufenthaltes (BALCH, 1967).

Das Wirkungsspektrum des eingesetzten Antibiotikums sollte sämtliche Problemkeime eines orthopädischen und neurochirurgischen Operationssaales erfassen.

Der Umstand, dass die Daten dieser Studie erst über 15 Jahre nach ihrer Erhebung und Verarbeitung stattfindet, beruht auf rein personellen Ursachen. Die wissenschaftliche Aussage dieser Ergebnisse wird meines Erachtens vom Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung nicht berührt.

## **1.2 Zielsetzung und Fragestellung**

Ziel der Arbeit war es, die Konzentration des Antibiotikums Ofloxacin (Tarivid<sup>®</sup>) im Serum, im Liquor, im Ligamentum flavum und im Bandscheibengewebe bei offenen Operationen an der menschlichen Bandscheibe zu ermitteln. Dazu wurde den Patienten 200 mg Ofloxacin drei Stunden vor OP-Beginn intravenös mittels Kurzinfusion verabreicht.

Es sollte die Frage beantwortet werden, ob ausreichend hohe Konzentrationen des Antibiotikums Ofloxacin in den untersuchten Geweben nachgewiesen wer-

den können um die klassischen Erreger von Infektionen nach Wirbelsäulenoperationen abzutöten. Darüber hinaus sollten die Ergebnisse dieser Arbeit zur Klärung von Sinn und Notwendigkeit einer perioperativen Infektionsprophylaxe bei offenen Bandscheibenoperationen beitragen. Der Entschluss, das Antibiotikum Ofloxacin für die Studie zu verwenden, basiert auf der Pharmakokinetik und dem breiten Wirkungsspektrums des Pharmakons. Die weitgehende Übereinstimmung von Wirkungs- und Erregerspektrum machte diese Studie für den klinischen Einsatz interessant. So werden grampositive und gramnegative Keime (u.a. *Staphylococcus aureus*), zu mehr als 80 Prozent Verursacher von Bandscheiben- und Wirbelkörperinfektionen sowie von Meningitiden, erfasst (HOECHST AG, 1977).



## 2 Stand der Forschung

### 2.1 Geschichte der Gyrase-Hemmer

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie hat 1983 diese Substanzklasse nach ihrem molekularen Wirkungsmechanismus, d.h. Hemmung der bakteriellen DNS-Gyrase, als Gyrasehemmer bezeichnet (STILLE, 1987). Die Muttersubstanz der Chinolongruppe ist das Hydroxychinolin. Aus Hydroxychinolin wurde zielgerichtet die Nalidixinsäure entwickelt.

Nalidixinsäure wurde als Harnwegsantiseptikum eingesetzt. Eine Weiterentwicklung der Nalidixinsäure war die Pipemidsäure aus der Norfloxacin als flourides Derivat entstand (HOECHST AG, 1990). Ofloxacin wurde als analoges Breitspektrumantibiotikum aus Norfloxacin entwickelt. Erstpatentiert wurde Ofloxacin 1982 (European Patent Daiichi) (ANONYMUS, o. J.). Die neueren Gyrase-Hemmer, z.B. Ofloxacin, sind vorwiegend systemisch wirkende Therapeutika. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht.

Die in der Tabelle 1 genannten Fluorchinolone Trovafloxacin (Trovan), sowie das aufgeführte Grepafloxacin wurden wegen unerwünschter Nebenwirkungen (schwerwiegende hepatische Reaktionen, Verlängerung der QT-Zeit im EKG) 1999 vom Markt genommen (STAHLMANN und HÖFFLER, 2000). Auch Pefloxacin, Sparfloxacin, Clinafloxacin und Gatifloxacin sind nicht im Handel.

Die Gyrasehemmer haben keine Verwandtschaft zu anderen antimikrobiell wirksamen Strukturen, wie z.B. Penicillinen, Tetracyclinen, Cephalosporinen und Aminoglykosiden. Da sich auch der Wirkungsmechanismus der Gyrasehemmer deutlich von dem der oben angeführten Antibiotika unterscheidet ist

es nicht verwunderlich, daß zu diesen oben genannten Substanzen normalerweise keine Kreuzresistenz besteht (HAYAKAWA et al., Juni 1985).

Tabelle 1: Einteilung der Fluorchinolone nach ihrer Entwicklung. Reihenfolge innerhalb einer Gruppe nach aufsteigender In-vitro-(MHK)-Aktivität, nach (STAHLMANN und HÖFFLER, 2000).

I	Orale Fluorchinolone mit im wesentlichen auf Harnwegsinfekte eingeschränkter Indikation	<b>Norfloxacin</b> <b>Pefloxacin</b>
II	Systemisch anwendbare Fluorchinolone mit breiter Indikation	Enoxacin Fleroxacin Ofloxacin Ciprofloxacin
III	Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger	Levofloxacin Sparfloxacin Grepafloxacin
IV	Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger sowie gegen Anaerobier	Gratifloxacin Trovafloxacin Moxifloxacin Clinafloxacin

## 2.2 Substanzbeschreibung Ofloxacin

Ofloxacin (Handelsname Tarivid) ist ein Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Chinolone, dessen Wirkung auf der Hemmung der bakteriellen DNS-Gyrase beruht. Es ist vollsynthetisch und schnell bakterizid wirkend.

Die Anwendung kann sowohl oral als auch intravenös erfolgen. Es besteht eine nahezu vollständige Bioverfügbarkeit, bei 5-7-stündiger Serumhalbwertszeit (GRÜNEBERG et al., 1988; LODE et al., 1987; SÖRGE et al., 1987). Ofloxacin besitzt ein breites Wirkungsspektrum, das die meisten klinisch relevanten

grampositiven und gramnegativen Bakterien, aber auch Chlamydien und Mykoplasmen umfasst.

### **2.3 Wirkungsweise der Gyrase-Hemmer**

Die Chinolone (Gyrasehemmer) entfalten ihre Wirkung über eine Hemmung der DNS-Gyrase der Bakterien und verursachen so eine Reihe von komplexen Abläufen in der Bakterienzelle. Durch die Hemmung der DNS-Gyrase wird die für das Bakterium lebensnotwendige Superspiralisierung der doppelsträngigen DNS-Helix verhindert. Dies führt zu der Zerstörung der Bakterienzelle.

Ofloxacin als Gyrase-Hemmer tötet das Bakterium ab, ohne den Menschen zu schaden. Dies gelingt nur deshalb, weil das Enzym welches beim Menschen die DNS-Doppelhelix öffnet, keine Superspiralisierungsfunktion hat und nicht von den Chinolonen angegriffen wird (FAHLSSEN, 1987; FISHER, 1987).

Die neueren Gyrase-Hemmer (zum Beispiel Ofloxacin) wirken sowohl in der Ruhe- als auch in der Wachstumsphase des Bakteriums bakterizid und unterscheiden sich somit von vielen anderen auf dem Markt befindlichen Antibiotika.

### **2.4 Struktur und chemische Eigenschaften von Ofloxacin**

**Chemische Bezeichnung:**

9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyridol[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carbonsäure

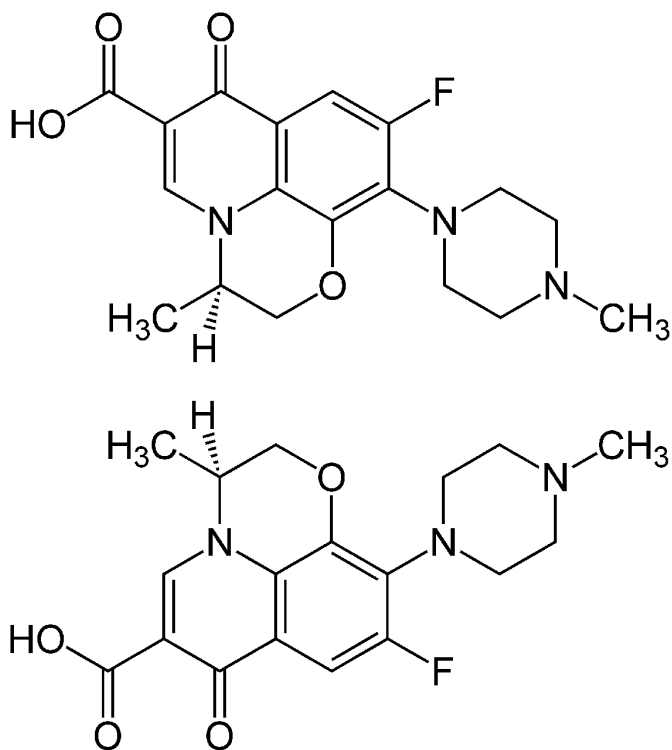
**Chemische Kurzbezeichnung (INN):**

Ofloxacin

**Summenformel:**

$C_{18}H_{20}FN_3O_4$

**Strukturformel:**



**Molekulargewicht:**

361,37 g/mol

Der pH-Wert der Infusionslösung entspricht 4-5

**Der Ionengehalt der Infusionslösung entspricht:**

- Na<sup>+</sup> 3,54 mg/ml (0,154 mmol/ml)
- Cl<sup>-</sup> 5,66 mg/ml (0,16 mmol/ ml)

Die Osmolalität der Infusionslösung beträgt 290 mosmol/kg.

**Physikalisch-chemische Eigenschaften:**

Ofloxacin (Tarivid®) besteht aus gelbopaleszierenden Kristallen oder kristallinem Pulver, ist geruchlos und von bitterem Geschmack.

**Tarivid® i.v.200:**

Eine Infusionsflasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 220 mg Ofloxacinhydrochlorid, entsprechend 200 mg Ofloxacin (14 Hoechst AG;1990).

## **2.5 Pharmakokinetik von Ofloxacin**

Ofloxacin (Tarivid<sup>®</sup>) wird aus dem Magendarmtrakt des Menschen rasch und nahezu vollständig aufgenommen (HOECHST AG, 1990).

Die Serumspiegelmaxima werden innerhalb der ersten 1½ Stunden erreicht. Das pharmakokinetische Verhalten von Ofloxacin nach intravenöser Verabreichung unterscheidet sich praktisch nicht von dem der oralen Gabe (DAGROSA et al., 1986). Die Eliminationshalbwertszeit der Substanz liegt bei ca. 6-7 Stunden.

Ofloxacin wird nur geringfügig metabolisiert. Selbst 12 Stunden nach der Einmalgabe von 300 mg Ofloxacin liegen die gemessenen Serumkonzentrationen der Substanz deutlich über den MHK 90-Werten der meisten klinisch bedeutsamen Erreger (LODE et al., 1987).

Je nach Dosierungsschema werden steady-state-Bedingungen in 2 bis 4 Tagen erreicht (DAGROSA et al., 1986).

Tabelle 2: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Ofloxacin für die häufigsten isolierten Erreger

<b>Erreger</b>	<b>MHK<sub>50</sub> mg/l</b>	<b>MHK<sub>75</sub> mg/l</b>	<b>MHK<sub>90</sub> mg/l</b>
1. <i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,5	0,5
2. <i>Escherichia coli</i>	0,06	0,06	0,125
3. <i>Streptococcus faecalis</i>	2	2	2
4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	2
5. <i>Proteus vulgaris</i>	0,06	0,125	0,125
6. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06	0,125	0,25
7. <i>Enterobacter cloacae</i>	0,125	0,125	0,25
8. <i>Proteus mirabilis</i>	0,125	0,25	0,25
9. <i>Streptococcus agalactiae</i>	2	2	2
10. <i>Serratia marcescens</i>	0,25	0,5	0,5

Die Nahrungsaufnahme hat keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ofloxacin. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme und Substanzgabe kommt es lediglich zu einem leicht verzögerten Auftreten der maximalen Serumkonzentrationen. Die Mehrfachgabe von Ofloxacin (Tarivid®) bewirkt keine Wirkstoffkumulation im Blut (DAGROSA et al., 1986).

Die Substanz wird zu ca. 25 % an Eiweiß gebunden und zeichnet sich durch schnelle Penetration in Gewebe und Körpersekreten aus (HOECHST AG, 1990).

Ofloxacin wird über die Niere nahezu vollständig als unveränderte Substanz ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt etwa 200 ml/min. Die Elimination erfolgt sowohl durch glomeruläre Filtration, als auch durch tubuläre Sekretion. Ein Anteil von ca. 5 % wird mit dem Fäzes eliminiert (LODE et al., 1987; SÖRGE et al., 1987).

## 2.6 Wirkungsspektrum von Ofloxacin

Das Wirkungsspektrum von Ofloxacin erfaßt neben grampositiven und gramnegativen Keimen auch Legionellen, Mykoplasmen und Chlamydien (FISHER, 1987). Gramnegative Erreger reagieren dabei empfindlicher als grampositive Erreger auf den Gyrasehemmer.

Die folgenden Erreger können als empfindlich gegen Ofloxacin angesehen werden:

Staphylococcus aureus (einschließlich einige der Methicillin-resistenten Staphylokokken), Staphylococcus epidermitis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Escherichia coli, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Proteus (indolnegative und indolpositive), Salmonella, Shigella, Acinetobacter, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, Aeromonas, Plesiomonas, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Haemophilus influenza, Chlamydien, Legionella.

Unterschiedlich empfindlich sind:

Enterokokken, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis und Mycobacterium fortuitum (HOECHST AG, 1990).

Meist resistent gegen Ofloxacin sind:



Ureaplasma urealyticum, Nocardia asteroides, Anaerobier (zum Beispiel Bacteroides spp., Peptococcus, Peptostreptococcus, Eubacterium spp., Fusobacterium spp., Clostridium difficile).

Unwirksam ist Ofloxacin gegen Treponema pallidum (VELLER-FORNASA et al., 1987)

## **2.7 Nebenwirkungen**

### **Wirkungen auf den Magen-Darm-Bereich**

Bei der Einnahme von Ofloxacin können Beschwerden im Magen-Darm-Bereich wie Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Durchfall und Magenbeschwerden auftreten. Sollten sich schwere und anhaltende Durchfälle während und nach der Behandlung einstellen muss an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Kolitis gedacht werden. Da eine solche Kolitis lebensbedrohlich verlaufen kann muß in diesen Fällen Ofloxacin sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

### **Wirkungen auf das Nervensystem**

Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen.

Sehr selten treten Gangunsicherheit, Zittern, Krampfanfälle, Parästhesien an den Gliedmaßen, Seh-, Hör-, Geschmacks- und Geruchstörungen, sowie Gleichgewichtsstörungen auf. Darüber hinaus werden sehr selten psychotische Reaktionen wie Unruhe, Angst- und Erregungszustände, Depressionen, Verwirrtheit und Halluzinationen beschrieben.

### **Wirkungen auf den Kreislauf**

Bei parenteraler Anwendung kann es während der Gabe zu vorübergehender Blutdruckabsenkung kommen.

### **Wirkungen auf Nieren, Harnwege und Geschlechtsorgane**

Sehr selten sind Beeinträchtigung der Nierenfunktion (zum Beispiel Anstieg der Serumkreatininkonzentrationen oder interstitielle Nephritis).

### **Wirkungen auf das Blutbild**

Sehr selten: Leukopenie, Agranulozytose, Anämie, Thrombopenie.

### **Wirkungen auf Leber und Gallenwege**

Sehr selten: vorübergehende Beeinträchtigung der Leber (Anstieg der Leberenzyme sowie des Bilirubins im Blut).

**Sonstige Wirkungen:**

Sehr selten: Schwäche, Muskel- und Gelenksbeschwerden. Schmerzen und Rötung an der Infusionsstelle, Thrombophlebitis.

Bis auf sehr seltene Fälle von Geruchs-, Geschmacks- und Hörstörungen sind die unter Behandlung mit Ofloxacin beobachteten unerwünschten Wirkungen nach Absetzen der Substanz rückbildungsfähig (HOECHST AG, 1990).

## **2.8 Überempfindlichkeitsreaktionen**

Es werden Hautreaktionen wie Juckreiz und Hautausschlag (in Einzelfällen bis hin zum Erythema exsudativum multiforme) beschrieben. Sehr selten treten Fieber, Petechien, Photosensibilität, hämorrhagische Bullae und Papeln mit Krustenbildung als Ausdruck einer Vaskulitis und Tachykardien auf. Ebenfalls sehr selten sind Schwellungen von Gesicht, Zunge und / oder Kehlkopf, Atemnot, bis hin zum lebensbedrohlichen Schock, teilweise schon nach Erstanwendung.

## **2.9 Kontraindikationen für die Verabreichung von Ofloxacin**

Überempfindlichkeit gegen Ofloxacin oder andere Chinolone.

Bei Epileptikern ist Tarivid® nicht anzuwenden.

Bei Vorschädigung des ZNS mit erniedrigter Krampfschwelle soll Ofloxacin nicht angewendet werden.

Auch soll Ofloxacin nicht bei Kindern und Jugendlichen in der Wachstumsphase (aufgrund möglicher Knorpelschäden) sowie bei Schwangeren und Stillenden verabreicht werden (HOECHST AG, 1990).

Patienten, bei denen im Zusammenhang mit einer vorherigen Gyrasehemmergabe eine Sehnenentzündung oder ein Sehnenriss (insbesondere der Achillessehne) aufgetreten ist, sollten ebenfalls kein Ofloxacin erhalten.

## **2.10 Toxikologie von Ofloxacin**

Spezielle Toxizitätsversuche ergaben, dass Ofloxacin frei von nephrotoxischen, ototoxischen und okulotoxischen Wirkungen ist. Es ergab sich kein Hinweis auf ein cocataraktogenes Potential.

Die Fertilität sowie die peri- und postnatale Entwicklung wird durch Ofloxacin nicht beeinflusst. Die Substanz ist nicht teratogen. Die Mutagenitätsstudien waren negativ (HOECHST AG, 1990).

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Versuchsaufbau und Ablauf**

##### **3.1.1 Probanden**

Zunächst wurde 4 gesunden Probanden 200 mg Ofloxacin intravenös verabreicht. Es handelte sich um 3 weibliche und 1 männlichen Probanden im Alter von 18 bis 29 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug 22,8 Jahre, das durchschnittliche Körpergewicht lag bei 59,3 kg. Danach wurde den Probanden in 30- minütigem Zeitabstand über 7 Stunden venöses Blut entnommen und die OfloxacinKonzentration im Serum der Proben bestimmt.

Der Grund der Durchführung dieser Konzentrationsbestimmungen war, anhand der gemessenen OfloxacinKonzentrationen den optimalen Zeitpunkt einer präoperativen Ofloxacingabe zur perioperativen Infektionsprophylaxe bei offenen Bandscheibenoperationen zu erfassen.

##### **3.1.2 Versuchspersonen und Versuchsaufbau**

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 17 Personen (13 Männer und 4 Frauen) aus der Orthopädischen Abteilung des St. Johannis Krankenhauses in Landstuhl. Das Körpergewicht der Patienten lag im Durchschnitt bei 77,7 kg.

Der Altersdurchschnitt betrug 52,5 Jahre, wobei die Patienten zwischen 34 und 72 Jahre alt waren. Allen Patienten wurde die Substanz (200mg Ofloxacin) ca. 3 Stunden präoperativ intravenös verabreicht. Bei allen Patienten bestand zum Operationszeitpunkt kein klinisch manifester Infekt. Es war nachweislich von allen Patienten bis 72 Stunden vor Verabreichung der untersuchten Substanz kein anderes Antibiotikum eingenommen worden.

Weitere Ausschlusskriterien die beachtet wurden:

1. Schwangerschaft und Stillzeit
2. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
3. Überempfindlichkeit gegenüber Gyrasehemmer
4. Patienten mit cerebralen Anfallsleiden
5. Probenecid-Gabe innerhalb 2 Wochen vor Therapiebeginn
6. Begleitende antimikrobielle Therapie
7. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin > 2,5 mg, Kreatinin Clearance < 30 ml/min)
8. Eingeschränkte Leberfunktion
9. Patienten mit außergewöhnlichen Befunden, die die Interpretation des Studienergebnisses beeinträchtigen könnten.
10. Patienten, die innerhalb von 2 Wochen vor Therapiebeginn an einer anderen Studie teilgenommen haben.
11. Moribunde Patienten
12. Patienten, die eine Applikation von Ofloxacin ablehnten.

Alle Patienten wurden über Art und Ziel der Studie sowie über evtl. auftretende Nebenwirkungen der Substanz aufgeklärt. Bei allen Patienten wurde präoperativ eine Computertomographie der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Es wurde bei allen Patienten eine offene Interlaminäre Fensterung oder eine Hemilaminektomie im betroffenen Segment durchgeführt. Daher konnte Ligamentum flavum, Bandscheibenmaterial (nicht bei allen Patienten), und Liquor zur Untersuchung gewonnen werden. Die Operation erfolgte bei Intubationsnarkose.

Die Untersuchung war als offene Studie angelegt.

### **3.1.3 Dosierung und Applikation der Testsubstanz**

Nachdem bei 4 Probanden durch Konzentrationsbestimmungen von Ofloxacin im Serum nach intravenöser Gabe von 200 mg Ofloxacin der optimale Zeitpunkt einer präoperativen Ofloxacingabe bestimmt war (hoher Ofloxacin Spiegel im Serum), wurde den Patienten ca. 3 Stunden vor der Operation die Testsubstanz Ofloxacin in einer Dosis von 200 mg als Kurzinfusion verabreicht.

Vor der Applikation bestand bei den Patienten eine mindestens achtstündige Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz.

Die perioperative Infektionsprophylaxe war mit der einmaligen intravenösen Gabe von Ofloxacin beendet.

## **3.2 Blutentnahme**

Zeitgleich mit dem Hautschnitt bei OP-Beginn und Hautnaht bei OP-Ende wurde bei jedem Patienten eine Blutabnahme durchgeführt um im Serum die Ofloxacin-Konzentration zu bestimmen. Diese Konzentrationsbestimmungen dienten als Kontrolluntersuchung ob des richtigen Zeitpunktes der Ofloxacingabe präoperativ.

Die durchschnittliche Zeitdauer von präoperativer Antibiotikagabe bis zur Serumabnahme bei OP-Beginn betrug 136 Minuten. Bis zur Serumabnahme bei OP-Ende vergingen durchschnittlich 222 Minuten. Es wurden jeweils 5ml Blut entnommen, im hauseigenen Labor zentrifugiert und das Serum unmittelbar bei minus 20 Grad tiefgefroren.

### **3.2.1 Entnahme von Ligamentum flavum**

Die durchschnittliche Zeitdauer von präoperativer Antibiotikagabe bis zur Entnahme vom Ligamentum flavum betrug 2Std. 38 Minuten. Das gewonnene Ligamentum flavum wurde von anhaftenden Gewebeteilen gereinigt, Blut mit steriler NaCl-Lösung und sterilen Mullkompressen abgewaschen. Die Ligamentum flavum Proben wurden unmittelbar nach Entnahme bei minus 20 Grad Celsius tiefgefroren.



### **3.2.2 Entnahme von Bandscheibengewebe**

Bis zur Entnahme von Bandscheibengewebe vergingen 3 Std.10 Minuten nach präoperativer Antibiotikagabe. Das Bandscheibengewebe wurde mit steriler Kochsalzlösung und Mullkompressen gereinigt. Nach Entnahme wurden die Proben umgehend bei minus 20 Grad Celsius tiefgefroren.

### **3.2.3 Entnahme von Liquor**

Bis zur Entnahme von Liquor vergingen durchschnittlich 3 Std. 17 Minuten. Es wurde 1ml Liquor gewonnen. Die Probe wurde unmittelbar nach Entnahme bei minus 20 Grad Celsius tiefgefroren.

### **3.2.4 Entnahme von BS-Sequester**

Sequestermaterial der Bandscheibe konnte nur von 2 Patienten gewonnen werden. Die durchschnittliche Zeitdauer von präoperativer Antibiotikagabe bis zur Entnahme von Bandscheibensequester betrug 2 Std. 45 Minuten. Auch diese Proben wurden nach der Entnahme mit steriler Kochsalzlösung und Mullkompressen gereinigt und umgehend bei minus 20 Grad Celsius tiefgefroren.

### **3.3 Aufbereitung, Lagerung und Transport der Proben**

Das Serum und sämtliche Gewebeproben sowie der Liquor wurden bei minus 20 Grad Celsius gelagert. Die Temperatur wurde bis zur Bearbeitung der Proben konstant gehalten.

### **3.4 Bestimmung der Ofloxacinkonzentration in den Proben**

Die quantitative Bestimmung des Ofloxacin erfolgte durch eine Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC), die sich durch ihre hohe Spezifität und Selektivität auszeichnet. Sie ist ein Verfahren zur schnellen Trennung von Substanzen unter schonenden Bedingungen, einhergehend mit einer hohen Trennschärfe (HOECHST AG, 1977). Sie hat eine hohe Wiederfindungsrate für Ofloxacin im Serum von > 97%.

Die Nachweisgrenze des beschriebenen Verfahrens mit UV-Detektion liegt bei 50 ng/ml. Mit Fluoreszenz-Detektion liegt die Nachweisgrenze bei 5 ng/ml (HOECHST AG, 1977).

Zur Bestimmung der Präzision (Reproduzierbarkeit) des Verfahrens wurden Standardlösungen an verschiedenen Tagen angesetzt und analysiert. Die Standardabweichung der Bestimmungen lag unter 7%. Ebenso lag die mittlere relative Messabweichung bei Doppelbestimmungen, die ebenfalls die Reproduzierbarkeit des Verfahrens wiedergibt, unter 7%.

Da eine Wiederfindungsrate in Gewebe nicht direkt bestimmt werden kann, wurde das Extraktionsverfahren mehrfach wiederholt und die zusätzliche extrahierbare Stoffmenge bestimmt. Auf diesem Weg konnte festgestellt werden, dass mit dem routinemäßig angewendeten Verfahren 95% des insgesamt nachweisbaren Gehaltes extrahiert wurden.

Eine Linearität der Bestimmungen wurde zwischen 0,05 und 500 µg/ml nachgewiesen.

Als Referenzsubstanz wurde „Ofloxacin zu Testzwecken“ der Firma Sanovi Aventis (ehemals Firma Hoechst) verwendet. Zur Eichung des Chromatographie-Systems wurden Stammlösungen der Substanz in Laufpuffer hergestellt.

### **3.4.1 Bestimmung von Ofloxacin in Serum und Liquor**

200 µl Serum oder Liquor wurden mit 200µl Acetonitril präzipitiert und 15µl des Überstandes der zentrifugierten (3500rpm; 15 min.) und ggf. filtrierten (0,45 µ) Probe auf ein HPLC-System aufgetragen: Pumpe (Gynkotek 300C), automatischer Probengeber (Waters Wisp 710B), UV-Detektor (Gynkotek SP-6) oder Fluoreszenz-Detektor (Gynkotek RF 1001), Integrationssystem FlexiChrom.

Als Laufmittel wurde Acetonitril / Acetatpuffer pH 4,0 (4,5:20 v/v) unter Zusatz von Triethylamin verwendet. Die Trennung erfolgte auf einer Spherisorb ODS II-Säule (125x4,6 mm). Die Detektion wurde bei 288 nm bzw. nach Fluoreszenzanregung bei 487 nm vorgenommen.

Zur Berechnung der Konzentrationen wurden mehrere Eichungen mit mindestens drei Konzentrationen durchgeführt und eine Regressionsgerade berechnet. Für jede Probe wurden mindestens zwei Bestimmungen durchgeführt.

### **3.4.2 Bestimmung von Ofloxacin in Gewebe**

Die Gewebeproben wurden auf 0,1mg ausgewogen und mit 500µl 1/15 M Phosphatpuffer, pH 6,5, inkubiert (20 min, Raumtemperatur). Das Gewebe wurde durch zweimaliges Einfrieren und Auftauen aufgeschlossen. Anschließend wurde das Gewebe stark verwirbelt und zentrifugiert (3500 rpm, 15 min).

Für jede Probe wurden mindestens zwei Bestimmungen durchgeführt. Die Konzentration in µg wurde auf 1 g Feuchtgewebe bezogen.

### **3.4.3 Hb-Wert-Bestimmung**

Die Hb-Werte in Gewebeextraktionen wurden mit der Cyanmethemoglobin-Methode nach Drabkin und Austin (J. Biol. Chem. 112:51, 1935) bestimmt. Die Eichgerade besaß einen Korrelationskoeffizienten von 0,9998. Die Nachweisgrenze für das Verfahren im Mikromaßstab liegt bei 0,3 g%, wenn 30mg Gewebe in 300 µl Puffer extrahiert werden.

### 3.4.4 Berechnung der extravasalen Antibiotika-Konzentration

Die Berechnung der extravasalen Antibiotika-Konzentration erfolgte nach Plaue (PLAUE et al., 1980).

$$\text{Extravasale Antibiotikum-Konzentration} = \frac{\text{Antib.-Konz.i. Gew.} - \text{Antib.-Konz. i. Gewebeser.}}{\text{Volumen Gewebewasser} - \text{Blutvolumen}}$$

Zur Berechnung der extravasalen Ofloxacin-Konzentration wurde ein mittlerer HB-Wert des Patientenblutes von 13,5 g/dl eingesetzt, da die wahren Werte nicht bestimmt wurden. Der Blutgehalt des Gewebes wurde aus dem Verhältnis Hb-Wert des Gewebes zu Hb-Wert des Blutes (13,5 g/dl) bestimmt. Als Serumkonzentration des Antibiotikums wurde der Wert zu OP-Ende herangezogen.

Da nicht für alle Gewebe ausreichend Material zur Bestimmung des Wassergehaltes vorhanden war, wurden teilweise die Mittelwerte der Wassergehalte vergleichbarer Gewebe in die Berechnungen eingesetzt.

### 3.4.5 Qualitätskontrolle

Von jeder Probe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt. Wichen die Ergebnisse um mehr als 10% voneinander ab, wurde, soweit ausreichend Probenmaterial vorhanden war, eine 3. Bestimmung durchgeführt.

Die Mittelwerte der Messabweichungen der Doppelbestimmungen lagen unter 7%.

Während der Bearbeitung der Studie wurden regelmäßig (tgl.; spätestens jeden 2. Tag) neue Eichkurven erstellt und mit den vorher erhaltenen Eichgeraden verglichen. Die Responsefaktoren zur Berechnung der Konzentration aus den Peakflächen wurden aus einer Eichgeraden ermittelt, die wiederum aus den Mittelwerten der Eichwerte verschiedener Tage errechnet wurde. Der Korrelationskoeffizient für die Eichgerade lag bei 0,99999

Nach jeder 10. Probe wurde eine dotierte Kontrollprobe bestimmt. Die Abweichungen der Kontrollproben zum Sollwert wurden regelmäßig zusammengestellt und dokumentiert. Sie lagen im Mittel unter 7%.

Ofloxacinhaltige Proben wurden zur externen Qualitätskontrolle an ein unabhängiges Labor zur Überprüfung versandt. Es wurde eine Abweichung der Untersuchungsergebnisse von durchschnittlich < 9% festgestellt. Die Präzision des Verfahrens für Ofloxacin-Konzentrationen über 500 ng/ml lag bei +/- 5%.

Die relativen Messabweichungen der Doppelbestimmungen lagen im Mittel unter 5%.

Die Ergebnisse können insgesamt als gut gesichert angesehen werden.

### 3.5 Statistik

Für metrische Parameter wie zum Beispiel die Ofloxacinkonzentrationen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Minimum und Maximum berechnet. Diskrete Parameter wie zum Beispiel der Abstand der Medikation zum Hautschnitt in Halb-Stunden-Intervallen wurden durch die Angabe von Häufigkeitsverteilungen charakterisiert.

Der Zusammenhang zwischen metrischen Variablen (zum Beispiel Zeit seit Medikation und der Ofloxacin-Konzentration im Serum) wurde durch die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman quantifiziert und auf statistische Signifikanz untersucht. Unterschiede im Hinblick auf die zentrale Tendenz metrischer Parameter zu unterschiedlichen Zeitpunkten (zum Beispiel mittlere Ofloxacin-Konzentration in der ersten und der zweiten Serumprobe) wurden durch die Anwendung des Wilcoxon-Test für Paardifferenzen auf statistisch signifikante Unterschiede getestet (POSPECHILL, 2006; SACHS, 2004).

Beide genannten Tests sind nichtparametrische Verfahren, die auch dann zuverlässige Ergebnisse liefern, wenn die Voraussetzungen für die Anwendung parametrischer Tests (zum Beispiel Normalverteilung) nicht erfüllt sind oder wenn (wie hier) diese Voraussetzungen wegen teilweise zu kleiner Stichprobengrößen, nicht zuverlässig getestet werden können.

Als Grenze zur statistische Signifikanz wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  angesetzt. Wegen des explorativen Charakters der Studie wurde auf eine Korrektur des Signifikanzniveaus wegen Mehrfachtestung (sogenannte „Bonferroni-Korrektur“) verzichtet.

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm STATISTICA (STATSOFT (HRSG.), 2010), Version 9.1.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Verlauf der Konzentration im Serum nach einmaliger intravenöser Gabe

In einem Vorversuch erhielten 4 gesunde Probanden 200 mg Ofloxacin intravenös, anschließend wurde die Ofloxacin-Konzentration im Serum halbstündlich über 7 Stunden bestimmt.

Tabelle 3: Ofloxacin-Konzentration im Serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) nach einmaliger intravenöser Gabe von 200 mg Ofloxacin

Zeitpunkt (Minuten)	Proband A	Proband B	Proband C	Proband D	Mittelwert
30	4,22	6,32	6,46	6,48	5,87
60	2,21	2,57	2,79	1,98	2,39
90	1,87	2,09	2,12	1,53	1,90
120	1,68	1,87	1,80	1,38	1,68
150	1,51	1,73	1,69	1,20	1,53
180	1,34	1,69	1,52	1,11	1,42
210	1,21	1,68	1,37	0,98	1,31
240	1,11	1,35	1,29	0,91	1,17
270	1,03	1,36	1,21	0,86	1,12
300	0,96	1,22	1,13	0,80	1,03
330	0,89	1,11	0,98	0,71	0,92
360	0,86	1,03	0,93	0,69	0,88
390	0,74	0,89	0,80	0,59	0,76
420	0,07	0,87	0,73	0,53	0,55



Es zeigten sich deutliche interindividuelle Unterschiede in den Ofloxacin-Konzentrationen im Serum (siehe Tabelle 3). Die Konzentration des Ofloxacin im Serum lag 30 Minuten nach der iv-Gabe zwischen 4,22 und 6,48 µg/ml, 60 Minuten nach iv-Gabe zwischen 1,98 und 2,79 µg/ml.

Die Konzentration fiel zunächst rasch ab. Ab der Bestimmung nach 60 Minuten zeigte sich ein deutlich geringerer Abfall. Im Mittel lagen die Serumkonzentrationen des Ofloxacin für 300 Minuten oberhalb von 1 µg/ml. Der Spiegel blieb bei den 4 Probanden für 270, 360, 300 bzw. 180 Minuten über der Grenze von 1 µg/ml.

Es bestand ein inverser, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Zeit seit Medikation und der Ofloxacin-Konzentration im Serum (Spearman-scher Korrelationskoeffizient,  $R = -0,715$ ,  $p < 0,001$ ).

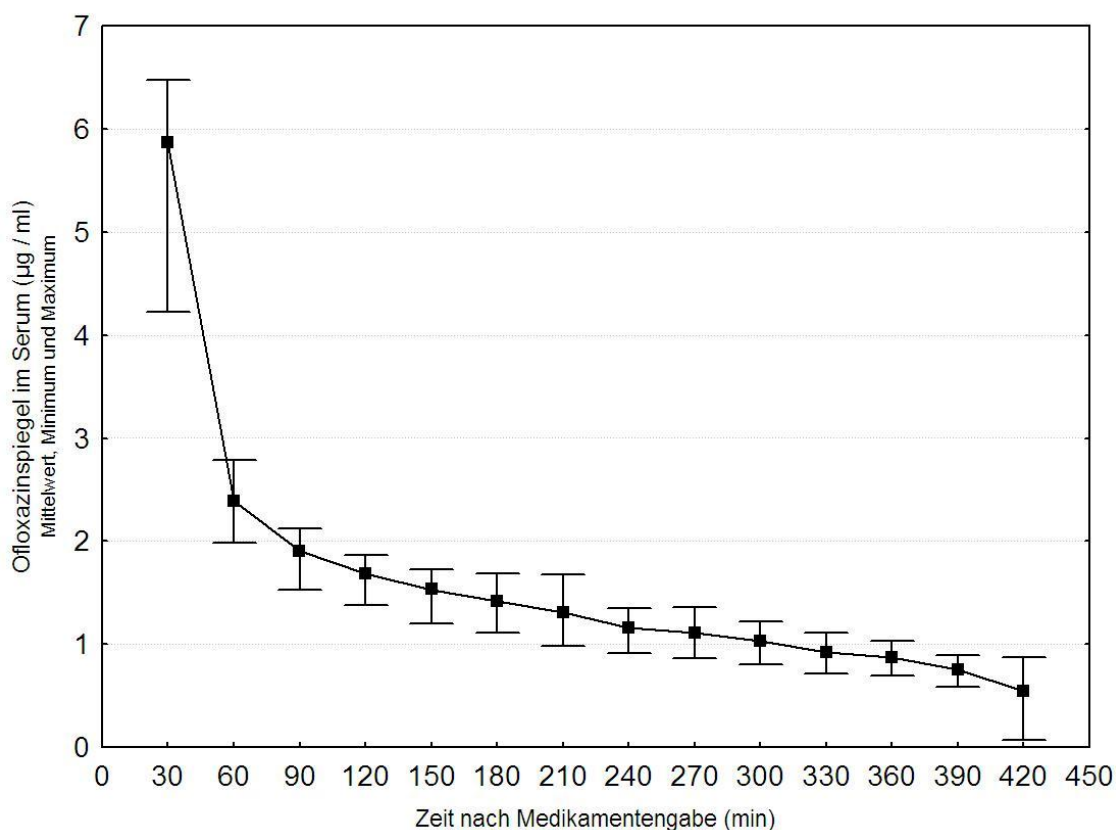


Abbildung 1: Serumkonzentrationen von Ofloxacin nach einmaliger intravenöser Gabe von 200 mg Ofloxacin

## 4.2 Ofloxacin-Konzentration bei Patienten mit Bandscheibenoperationen

### 4.2.1 Zeitrahmen: Abstand zwischen Medikation und Operationsbeginn, Operationsdauer

Die Medikation durch einmalige intravenöse Gabe von 200 mg Ofloxacin als Kurzinfusion erfolgte 3 Stunden vor dem geplanten Operationsbeginn. Bei den 16 Patienten ergab sich ein Abstand zum tatsächlichen Operationsbeginn von 69 - 289 Minuten (siehe Tabelle 4). Nur bei einem Patienten wurde die geplante Dauer von 180 Minuten überschritten (siehe Abbildung 2).

Tabelle 4: Abstand zwischen der intravenösen Gabe von 200 mg Ofloxacin und dem Operationsbeginn (Hautschnitt), dem Operationsende sowie Operationsdauer (alle Angaben in Minuten)

Zeitspanne	Anzahl Patienten	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Abstand Medikation und Hautschnitt	16	136,94	48,30	69	289
Abstand Medikation und Operationsende	15	222,73	79,67	149	461
Operationsdauer	15	88,53	72,31	35	330

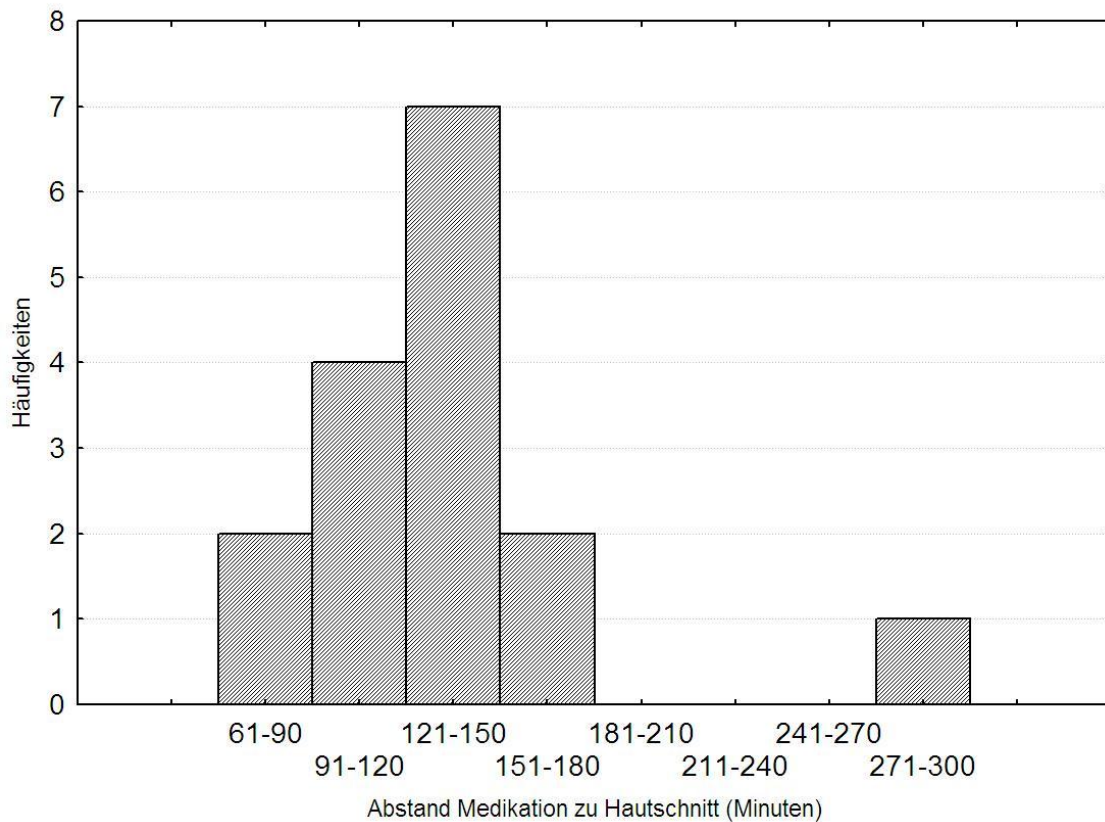


Abbildung 2: Verteilung des Abstands zwischen der intravenösen Gabe von 200 mg Ofloxacin und dem Operationsbeginn, definiert als Hautschnitt, in Minuten

Die Operationsdauer lag zwischen 35 und 330 Minuten, im Mittel bei  $89 \pm 72$  Minuten. Sie lag bei 3 Patienten (19 %) zwischen 31 und 45 Minuten, bei einem Patienten (6 %) zwischen 45 und 60 Minuten, bei 5 Patienten (31 %) zwischen 61 und 75 Minuten, bei 3 Patienten (19 %) zwischen 76 und 90 Minuten und bei jeweils einem Patienten (jeweils 6 %) bei 98, 149 bzw. 330 Minuten. Bei einem Patienten (6 %) fehlte die Angabe.

Es ergab sich insgesamt ein Abstand zwischen Medikation und Operationsende von knapp 2,5 bis etwas über 7,5 Stunden, der Mittelwert lag bei  $223 \pm 80$  Minuten, also gut 3,5 Stunden (siehe Tabelle 4). Nur bei 2 Patienten

war der Abstand zwischen Medikation und Operationsende länger als 4 Stunden, und zwar bei 461 bzw. 354 Minuten (siehe Abbildung 3).

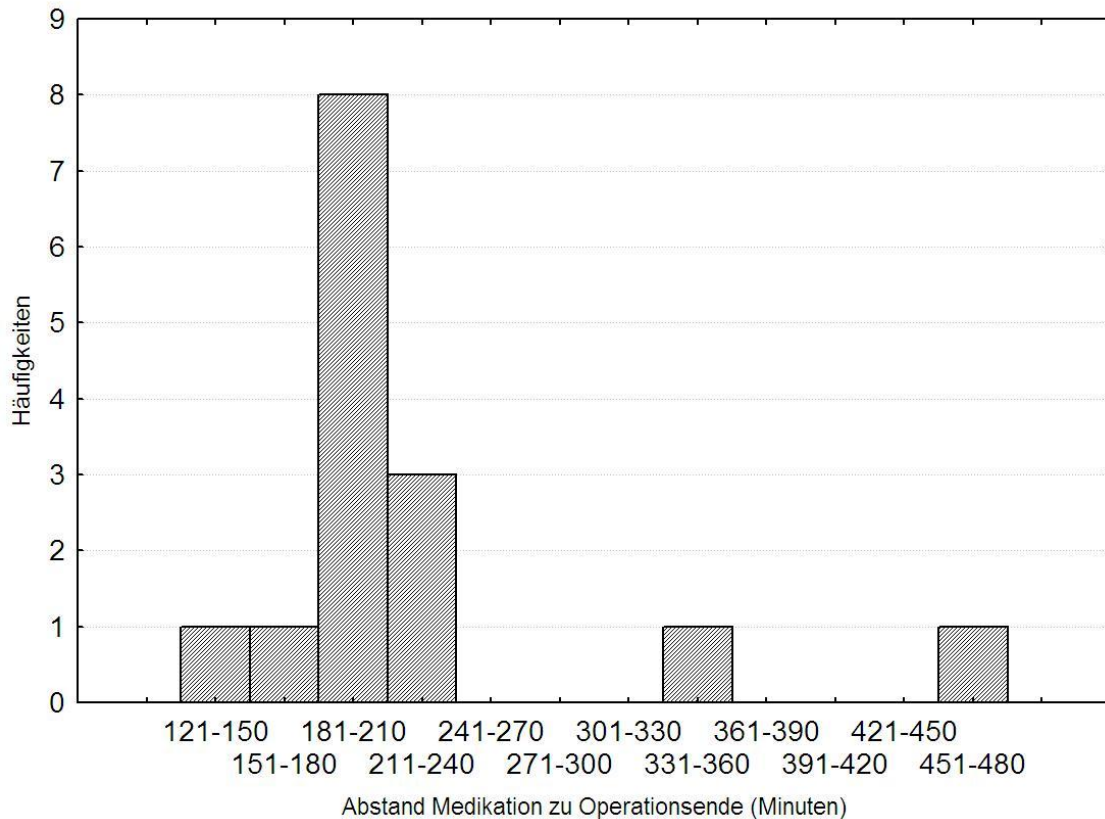


Abbildung 3: Verteilung des Abstands zwischen der intravenösen Gabe von 200 mg Ofloxacin und dem Operationsende in Minuten (ein Patient ohne Angabe)

#### 4.2.2 Serumkonzentration des Ofloxacin bei Operationsbeginn und -ende

Die erste Serumprobe (bei Hautschnitt) erfolgte im Mittel  $139 \pm 48$  Minuten nach der Medikation. Die Ofloxacin-Konzentration lag im Mittel bei  $1,63 \pm 0,48$   $\mu\text{g/ml}$ . Bis auf eine Probe, die erst 290 Minuten nach Medikation entnommen wurde, lagen bei Operationsbeginn alle Serumkonzentrationen von Ofloxacin oberhalb von 1  $\mu\text{g/ml}$ . Bei 4 Patienten wurde die erste Serumprobe innerhalb der zweiten Stunde nach Medikation (61 - 120 Minuten) gewonnen, die Ofloxacin-Konzentrationen lagen zwischen 1,05 und 1,82  $\mu\text{g/ml}$ , im Mittel bei  $1,52 \pm 0,37$   $\mu\text{g/ml}$ . Bei 11 Patienten wurde die erste Serumprobe innerhalb der dritten Stunde nach Medikation (121 - 180 Minuten) entnommen. Hier lagen die Ofloxacin-Konzentrationen zwischen 1,11 und 2,58  $\mu\text{g/ml}$ , im Mittel bei  $1,68 \pm 0,46$   $\mu\text{g/ml}$ . Bei einem Patienten lagen zwischen Entnahme der ersten Serumprobe und Medikation 290 Minuten, die Ofloxacin-Konzentration lag bei 0,82  $\mu\text{g/ml}$  (ein Patient ohne Zeitangabe).

Tabelle 5: Serumkonzentration des Ofloxacin ( $\mu\text{g/ml}$ ) nach ntravenöser Gabe von 200 mg Ofloxacin 3 Stunden vor dem geplanten Operationstermin in den Serumproben zu Operationsbeginn und –ende sowie Abstand von der Medikation (Minuten)

		Anzahl der Patienten	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
<b>Serumprobe 1</b>	Abstand zur Medikation (Minuten)	16	138,63	48,25	68	290
	Ofloxacin-Konzentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	17	1,63	0,48	0,82	2,58
<b>Serumprobe 2</b>	Abstand zur Medikation (Minuten)	16	223,00	76,45	150	449
	Ofloxacin-Konzentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	17	1,35	0,37	0,7	2,07

Die zweite Serumprobe (bei Operationsende) erfolgte im Mittel  $223 \pm 77$  Minuten nach der Medikation. Die Ofloxacin-Konzentration lag im Mit-

tel bei  $1,35 \pm 0,37 \mu\text{g/ml}$ . Bei 15 von 17 Patienten (88 %) lag die Serumkonzentrationen von Ofloxacin bei Operationsende oberhalb von  $1 \mu\text{g/ml}$  (siehe Abbildung 4).

Bei 2 Patienten wurde die zweite Serumprobe bereits innerhalb der dritten Stunde nach Medikation (121 - 180 Minuten) gewonnen, die Ofloxacin-Konzentrationen lagen bei 0,96 bzw.  $1,40 \mu\text{g/ml}$ . Bei 11 Patienten wurde die zweite Serumprobe innerhalb der vierten Stunde (181 - 240 Minuten) entnommen. Die Ofloxacin-Konzentrationen lagen zwischen  $1,06$  und  $2,07 \mu\text{g/ml}$ , im Mittel bei  $1,32 \pm 0,29 \mu\text{g/ml}$ . Bei jeweils einem Patienten lagen zwischen der Medikation und der Entnahme der zweiten Serumprobe 269 Minuten (Ofloxacin-Konzentration  $1,39 \mu\text{g/ml}$ ), 353 Minuten (Ofloxacin-Konzentration  $0,70 \mu\text{g/ml}$ ) bzw. 449 Minuten (Ofloxacin-Konzentration  $1,96 \mu\text{g/ml}$ ) (ein Patient ohne Zeitangabe).

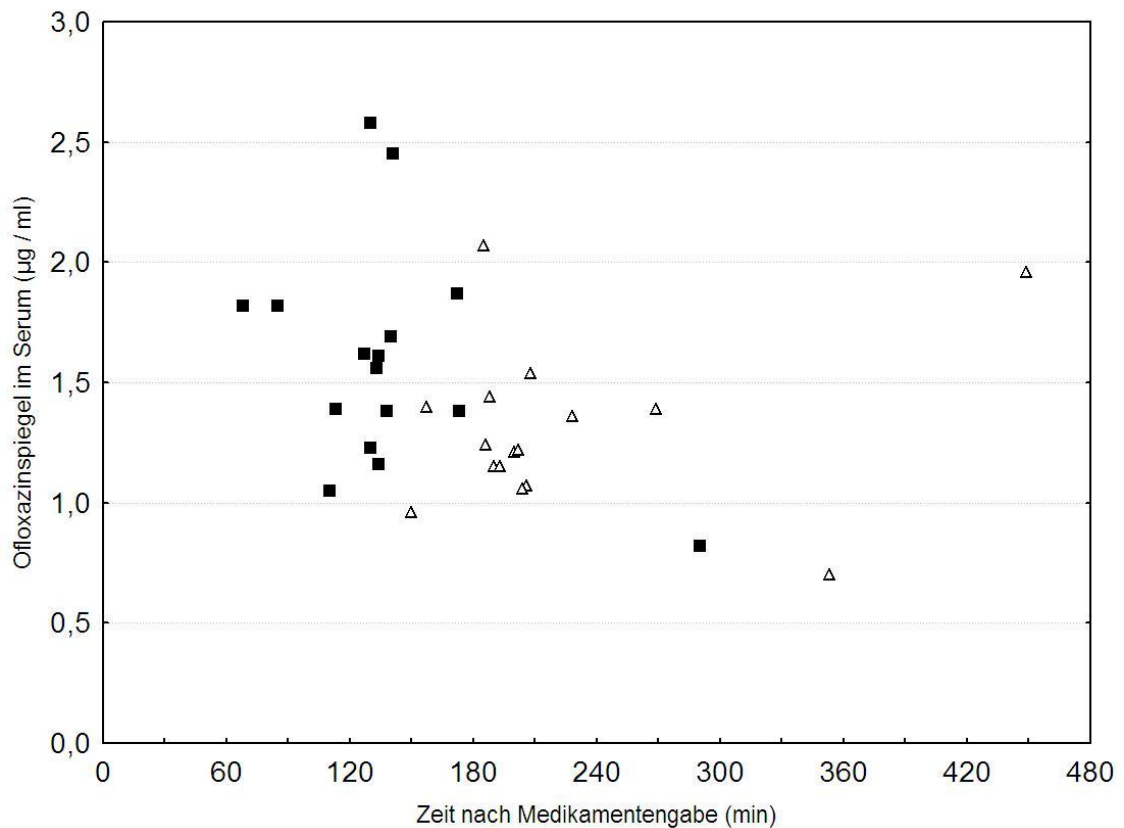


Abbildung 4: Serumkonzentration des Ofloxacin ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) bei Operationsbeginn (Quadrate) und Operationsende (Dreiecke) bezogen auf die Zeit seit der intravenösen Gabe von 200 mg Ofloxacin (ein Patient ohne Zeitangabe)

Die Ofloxacin-Konzentration war in der ersten Serumprobe statistisch signifikant höher als in der zweiten Serumprobe (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen,  $p = 0,00035$ ). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Zeit seit Medikamentengabe und der Ofloxacin-Konzentration ließ sich für die beiden Serumproben dagegen nicht nachweisen (Spearman'scher Korrelationskoeffizient,  $R = -0,368$ ,  $p = 0,161$ ).

#### 4.2.3 Gewebekonzentration des Ofloxacin im Ligamentum flavum

Bei einem Patienten fehlte die Zeitangabe für die Entnahme des Ligamentum flavum, bei einem Patienten wurden zwei Proben des Ligamentum flavum entnommen.

Zwischen der Medikation und der Entnahme des Ligamentum flavum lagen 101 bis 309 Minuten, im Mittel  $158 \pm 49$  Minuten. Die Ofloxacin-Konzentration im Ligamentum flavum lag zwischen 0,09 und 2,60  $\mu\text{g/g}$  Gewebe, im Mittel bei  $1,27 \pm 0,72$   $\mu\text{g/g}$  (siehe Tabelle 6). Bei 12 der 18 Proben (67 %) lag der Ofloxacin Spiegel im Gewebe oberhalb von 1  $\mu\text{g/g}$ .

Die extravasale Ofloxacin-Konzentration im Ligamentum flavum lag im Mittel statistisch signifikant höher (Wilcoxon test für Paardifferenzen,  $p = 0,00028$ ) und zeigte größere interindividuelle Unterschiede als die Ofloxacin-Konzentration im Gewebe. Sie lag zwischen 0,10 und 3,95  $\mu\text{g/ml}$ , im Mittel bei  $2,02 \pm 1,19$   $\mu\text{g/ml}$ . Nur in 3 der 18 Proben (17 %) lag die extravasale Ofloxacin-Konzentration unter 1  $\mu\text{g/ml}$ .



Tabelle 6: Gewebekonzentration des Ofloxacin im Ligamentum flavum (ein Patient ohne Zeitangabe, ein Patient mit zwei Proben des Ligamentum flavum)

	Anzahl Patienten	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Abstand zur Medikation (Minuten)	17	159,06	47,48	101,00	309,00
Ofloxacin-Konzentration ( $\mu\text{g/g}$ )	18	1,27	0,72	0,09	2,60
Hämoglobinwert des Gewebeertrahtes (g%)	18	0,75	0,65	0,03	2,13
Ofloxacin-Konzentration abzüglich des Blutanteils <sup>a</sup>	18	1,22	0,72	0,06	2,58
Wassergehalt des Gewebes (%)	18	66,31	6,63	49,10	81,10
Blutgehalt des Gewebes (%)	18	5,59	4,82	0,20	15,80
Extravasale Ofloxacin-Konzentration in $\mu\text{g/ml}$	18	2,02	1,19	0,10	3,95

a: unter Annahme eines Bluthämoglobinwertes von 13,5 g%

Weder die Ofloxacin-Konzentration im Ligamentum flavum noch die extravasale Ofloxacin-Konzentration im Ligamentum flavum zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Zeit nach der Medikation (Spearman'sche Korrelationskoeffizienten,  $R = 0,150$ ,  $p = 0,565$  bzw.  $R = 0,198$ ,  $p = 0,447$ , siehe Abbildung 5).

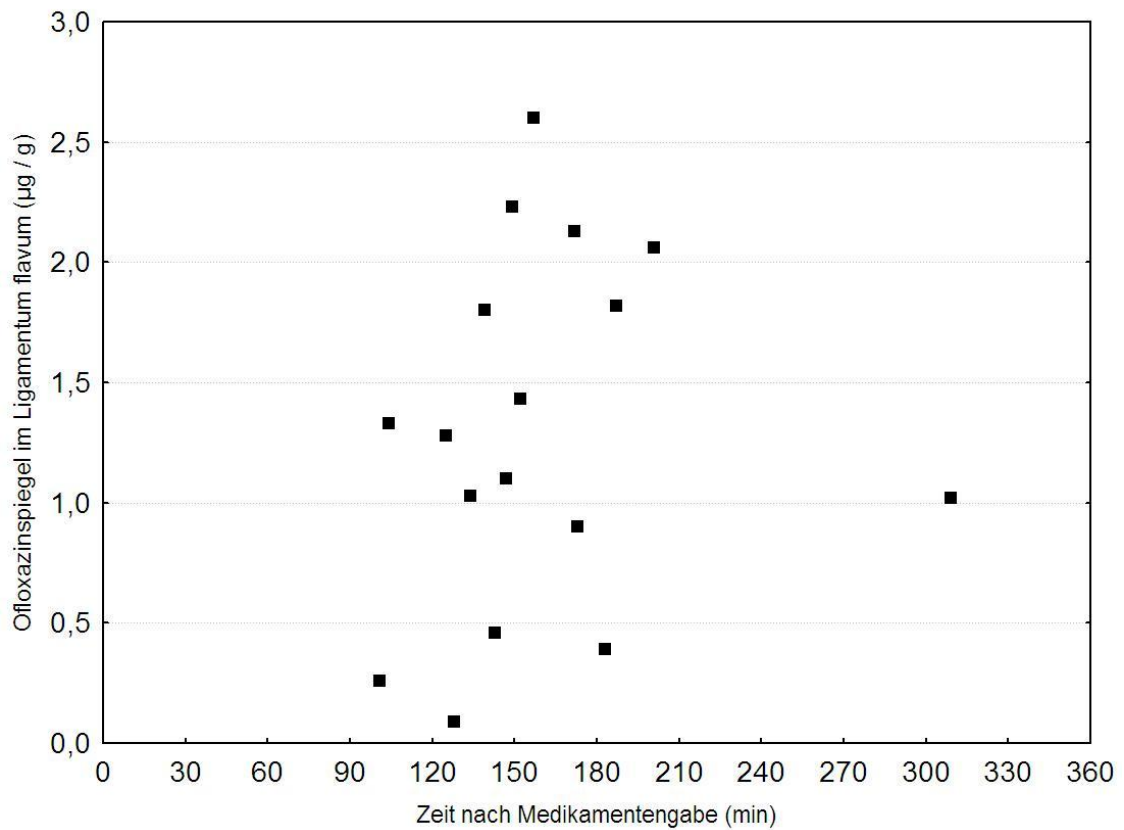


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen der Ofloxacin-Konzentration im Ligamentum flavum und der Zeit seit der Medikation. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Spearmanischer Korrelationskoeffizient,  $R = 0,150$ ,  $p = 0,565$ ).

#### 4.2.4 Gewebekonzentration des Ofloxacin in der Bandscheibe

Bei 12 der 17 Patienten (71 %) wurde eine Probe der Bandscheibe untersucht, bei einem Patienten fehlte die Zeitangabe für die Entnahme der Probe.

Zwischen der Medikation und der Entnahme der Probe aus der Bandscheibe lagen 135 bis 332 Minuten, im Mittel  $190 \pm 50$  Minuten. Die Ofloxacin-Konzentration im Bandscheibengewebe lag zwischen 0,22 und 1,95  $\mu\text{g/g}$  Gewebe, im Mittel bei  $0,74 \pm 0,51$   $\mu\text{g/g}$  (siehe Tabelle 7). Nur bei 2 der 12 Proben (17%) lag der Ofloxacinspiegel im Gewebe oberhalb von 1  $\mu\text{g/g}$ .

Die extravasale Ofloxacin-Konzentration im Bandscheibengewebe lag im Mittel statistisch signifikant höher (Wilcoxon-test für Paardifferenzen,  $p = 0,0029$ ). Sie lag zwischen 0,19 und 2,39  $\mu\text{g/ml}$ , im Mittel bei  $0,99 \pm 0,68$   $\mu\text{g/ml}$ . Bei 5 der 12 Proben (42 %) lag die extravasale Ofloxacin-Konzentration oberhalb von 1  $\mu\text{g/ml}$ .

Tabelle 7: Gewebekonzentration des Ofloxacin in der Bandscheibe (ein Patient ohne Zeitangabe)

	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Abstand zur Medikation (Minuten)	11	189,82	50,12	135	332
Ofloxacin-Konzentration ( $\mu\text{g/g}$ )	12	0,74	0,51	0,22	1,95
Hämoglobinwert des Gewebeertrahtes (g%)	12	0,68	0,73	0,07	2,63
Ofloxacin-Konzentration abzüglich des Blutanteils <sup>a</sup>	12	0,70	0,52	0,13	1,94
Wassergehalt des Gewebes (%)	12	76,86	4,28	69	82,6
Blutgehalt des Gewebes (%)	12	4,75	5,30	0,5	19,5
Extravasale Ofloxacin-Konzentration in $\mu\text{g/ml}$	12	0,99	0,68	0,19	2,39

a: unter Annahme eines Bluthämoglobinwertes von 13,5 g%

Weder die Ofloxacin-Konzentration im Bandscheibengewebe noch die extravasale Ofloxacin-Konzentration in der Bandscheibe zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Zeit nach der Medikation (Spearman'sche Kor-

relationskoeffizienten,  $R = -0,280$ ,  $p = 0,405$  bzw.  $R = -0,337$ ,  $p = 0,311$ , siehe Abbildung 6).

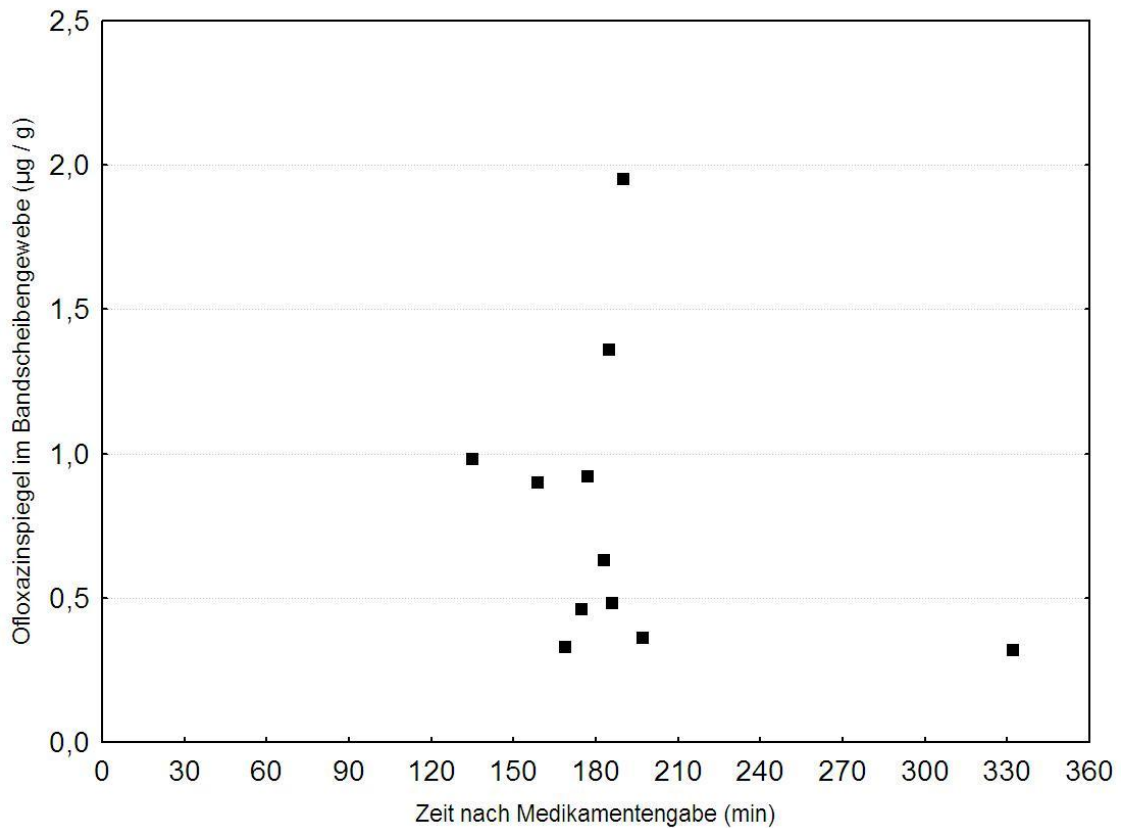


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen der Ofloxacin-Konzentration in der Bandscheibe und der Zeit seit der Medikation. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Spearmanischer Korrelationskoeffizient,  $R = -0,280$ ,  $p = 0,405$ ).

#### 4.2.5 Gewebekonzentration des Ofloxacin im Sequester

Bei 2 der 17 Patienten (12 %) wurde eine Probe eines Sequesters untersucht. Zwischen der Medikation und der Entnahme der Probe aus der Bandscheibe lagen 163 bzw. 167 Minuten. Die Ofloxacin-Konzentration im Sequester lag bei 0,71 bzw. 1,12 µg/g Gewebe.

Die extravasale Ofloxacin-Konzentration im Bandscheibengewebe lag mit 0,87 bzw. 1,39 µg/ml nur wenig höher.

Tabelle 8: Gewebekonzentration des Ofloxacin im Sequester

	Anzahl Patienten	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Abstand zur Medikation (Minuten)	2	165,00	- <sup>b</sup>	163	167
Ofloxacin-Konzentration (µg/g)	2	0,92	- <sup>b</sup>	0,71	1,12
Hämoglobinwert des Gewebeextraktes (g%)	2	0,24	- <sup>b</sup>	0,22	0,25
Ofloxacin-Konzentration abzüglich des Blutanteils <sup>a</sup>	2	0,90	- <sup>b</sup>	0,69	1,11
Wassergehalt des Gewebes (%)	2	81,10	- <sup>b</sup>	80,6	81,6
Blutgehalt des Gewebes (%)	2	1,70	- <sup>b</sup>	1,6	1,8
Extravasale Ofloxacin-Konzentration in µg/ml	2	1,13	- <sup>b</sup>	0,87	1,39

a: unter Annahme eines Bluthämoglobinwertes von 13,5 g%

b: Wegen der zu geringen Fallzahl Berechnung nicht sinnvoll

#### 4.2.6 Liquorkonzentration des Ofloxacin

Bei 14 der 17 Patienten (82 %) wurde gegen Ende der Operation eine Liquorprobe entnommen.

Zwischen der Medikation und der Entnahme der Liquorprobe lagen 140 bis 345 Minuten, im Mittel  $197 \pm 49$  Minuten. Die Ofloxacin-Konzentration im Liquor lag zwischen 0,16 und 0,59  $\mu\text{g/ml}$ , im Mittel bei  $0,35 \pm 0,15$   $\mu\text{g/ml}$  (siehe Tabelle 9).

Die Ofloxacin-Konzentration im Liquor zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Zeit nach der Medikation (Spearmanischer Korrelationskoeffizient,  $R = 0,298$ ,  $p = 0,323$ , siehe Abbildung 7).

Tabelle 9: Ofloxacinkonzentration im Liquor (ein Patient ohne Zeitangabe)

	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Abstand zur Medikation (Minuten)</b>	14	197,21	49,17	140	345
<b>Ofloxacin-Konzentration (<math>\mu\text{g/g}</math>)</b>	14	0,35	0,15	0,16	0,59

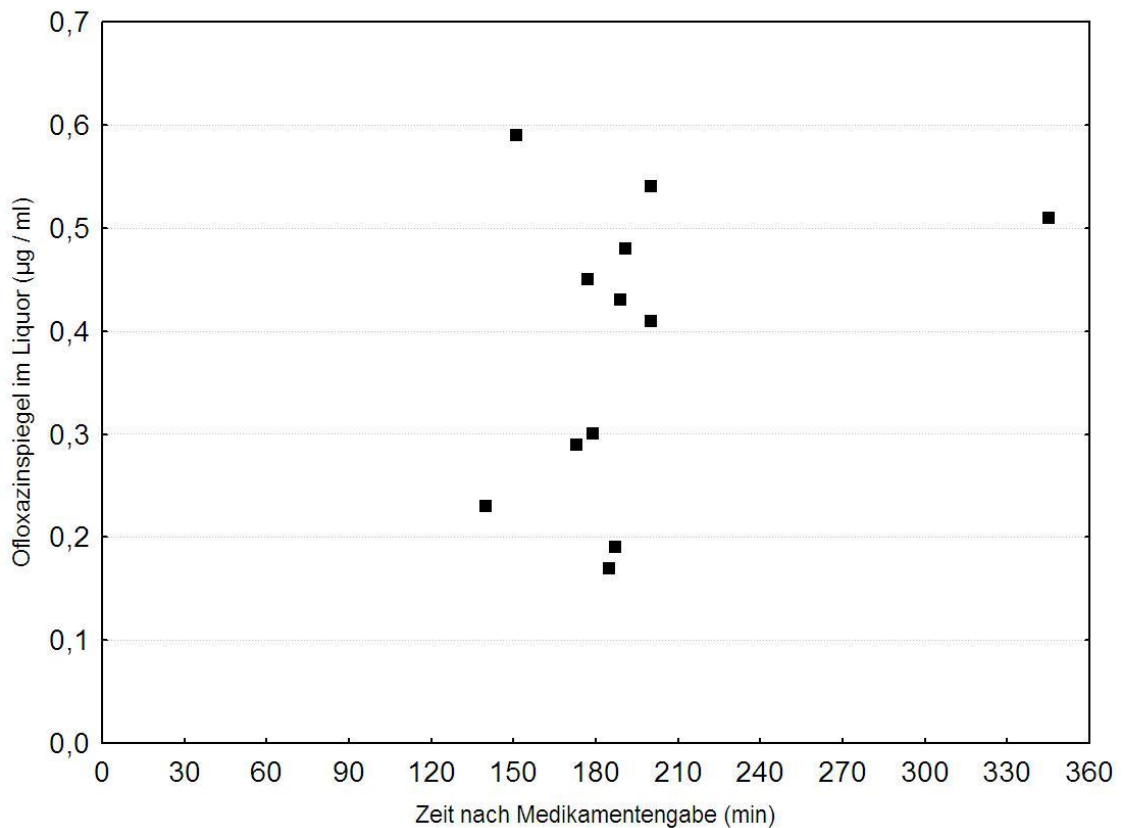


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen der Ofloxacin-Konzentration im Liquor und der Zeit seit Medikation. Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Spearmanischer Korrelationskoeffizient,  $R = 0,298$ ,  $p = 0,323$ ).

#### 4.2.7 Zusammenhänge zwischen den gemessenen Proben

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ließ sich nur zwischen den Ofloxacin-Konzentrationen der beiden Serumproben zu Beginn (Probe 1) und Ende (Probe 2) der Operation nachweisen (siehe Tabelle 10). Der Zusammenhang

war mit  $R = 0,984$  direkt und straff, d.h. je höher die Konzentration in der ersten Probe, desto höher auch die Konzentration in der 2. Probe (siehe Abbildung 8).

Tabelle 10: Zusammenhänge zwischen den gemessenen Proben (Spearman'sche Korrelationskoeffizienten R, Signifikanzniveau p)

		<b>Serum- probe 1</b>	<b>Serum- probe 2</b>	<b>Liquor</b>	<b>Lig. fla- vum</b>
<b>Serumprobe 2</b>	R	0,984			
	p	<0,001			
<b>Liquor</b>	R	-0,370	-0,473		
	p	0,327	0,199		
<b>Lig. flavum</b>	R	0,496	0,422	0,308	
	p	0,175	0,258	0,420	
<b>Bandscheibe</b>	R	-0,059	-0,129	0,123	0,032
	p	0,880	0,740	0,753	0,934



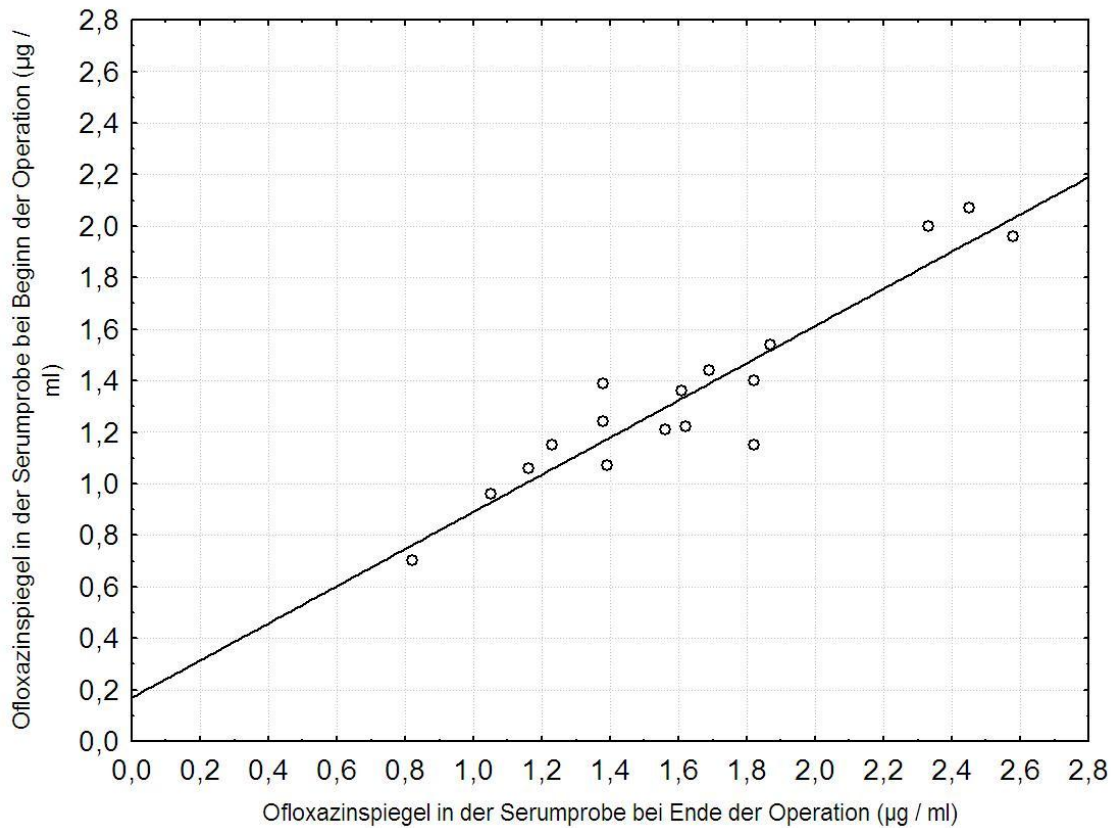


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen den Ofloxacin-Konzentrationen der ersten (Operationsbeginn) und zweiten (Operationsende) Serumprobe. Der Zusammenhang war direkt, straff und statistisch signifikant (Spearman-scher Korrelationskoeffizient,  $R = 0,984$ ,  $p < 0,001$ ). Die Ausgleichsgerade folgt der Gleichung  $\text{Probe2} = 0,1703 + 0,7214 \cdot \text{Probe1}$ .

## 5 Diskussion

### 5.1 Perioperative Antibiotikaprohylaxe

Eine perioperative Antibiotikaprohylaxe wird durchgeführt, um postoperative Komplikationen, primär Wundinfektionen, zu reduzieren. Durch die perioperative Antibiotikaprohylaxe soll ein Wachstum von Erregern, die das Operationsfeld während der Operation kontaminieren, vermieden werden (RÜDEN, 2000).

Generell gilt, dass die Antibiotikaprohylaxe immer nur eine zusätzliche Maßnahme sein kann, um das Infektionsrisiko zu verringern. Eine schonende Operationstechnik und Hygienemaßnahmen haben Vorrang vor der Anwendung von Antibiotika (GREIF et al., 2000; KAPPSTEIN, 2000). Die bakterielle Kontamination einer Wunde wird selbst bei aseptischen Eingriffen als unvermeidlich angesehen. Ob sich postoperativ eine Wundinfektion manifestiert, hängt ab vom Ausmaß der Kontamination und von den Wachstumsbedingungen der kontaminierenden Mikroorganismen. Zu den Wachstumsbedingungen gehören der Immunstatus des Patienten, das Ausmaß des devitalisierten Gewebes, der Hämatome und das Vorhandensein von Fremdkörpern, die für die normalen Abwehrmechanismen nicht zugänglich sind (RÜDEN, 2000).

Antibiotika müssen zurückhaltend und gezielt eingesetzt werden, um der Selektion von resistenten Bakterien vorzubeugen (RUEF, 2001). Die Zeitspanne bis zur Ausbildung von Resistenzen hängt ab von dem Wirkmechanismus des Antibiotikums, den wirksam werdenden Resistenzmechanismen, dem Verhältnis von Resistenzgrad und Wirkstoffkonzentration sowie der genetischen Grundlagen der Resistenzmechanismen. Hierbei spielt die Übertragung von R-Faktoren (Resistenzfaktoren), die von einer Bakterienzelle auf eine andere übertragen werden können, eine besondere Rolle. Für die perioperative Antibiotikaprophy-

laxe folgt daraus, dass die Verabreichung des Antibiotikums so kurz wie möglich sein sollte. Selektierte resistente Bakterien sind, wenn sie Infektionen verursachen, wegen der eingeschränkten Auswahlmöglichkeiten des Antibiotikums schwerer zu behandeln (ADAM und DASCHNER, 1993).

Chirurgische Eingriffe werden in vier Kontaminationsklassen eingeteilt (ADAM und DASCHNER, 1993; RÜDEN, 2000), anhand derer auch die Indikation zur perioperativen Antibiotikaprohylaxe bestimmt wird:

1. Aseptische Eingriffe-primär sterile Eingriffe, bei denen kein kontaminiertes Hohlraumssystem eröffnet wird
2. Bedingt aseptische Eingriffe-Operationen, bei denen nicht infizierte Hohlraumssysteme eröffnet werden
3. Kontaminierte Eingriffe - frische Traumen oder Kontamination aus Hohlraumssystemen
4. Septische Eingriffe - Traumen mit devitalisiertem Gewebe, Fremdkörpern, fäkaler Kontamination, verspäteter Behandlung, manifester Infektion.

Die Indikation zur perioperativen Antibiotikaprohylaxe ist bei bedingt aseptischen und kontaminierten Eingriffen grundsätzlich gegeben (AMWF, 2004; KAPPSTEIN, 2000; RÜDEN, 2000). Bei aseptischen Eingriffen ist die grundsätzliche Indikation auf die Implantation von größerem Fremdmaterial und herzchirurgischen Eingriffen beschränkt. Bei septischen Eingriffen wird eine längere Antibiotikagabe im Sinne einer Therapie erforderlich (RÜDEN, 2000). Zusätzlich kann sich eine individuelle Indikation durch reduzierte systemische Abwehr, hohes Alter, lokale Zirkulationsstörungen und besonders große Eingriffe ergeben (AMWF, 2004; HANSIS und JAKSCHIK, 2001). Das Auftreten anderer postoperativer Infektionen als Wundinfektionen, wie Harnwegsinfektionen oder

Pneumonien, wird durch eine perioperative Antibiotikagabe nicht reduziert (LEMMEN und DASCHNER, 2001).

Die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums richtet sich nach den erwarteten Erregern sowie nach dem betroffenen Gewebe. Die Kontamination des Wundgebietes erfolgt überwiegend durch die patienteneigene Flora. *Staphylococcus aureus* und koagulasenegative Staphylokokken stellen generell die häufigsten Erreger postoperativer Wundinfektionen dar. Das Antibiotikum sollte eine gute antibakterielle Aktivität gegen das zu erwartende Keimspektrum aufweisen und sich in kontrollierten Studien als sicher und effektiv für die Prophylaxe von Wundinfektionen erwiesen haben (BALCH, 1967; HANSIS und JAKSCHIK, 2001; LEMMEN und DASCHNER, 2001; RÜDEN, 2000; STAMBOUGH und BERINGER, 1992).

Die intravenöse Gabe des Antibiotikums mit relativ geringem Flüssigkeitsvolumen resultiert unmittelbar in einer hohen Serumkonzentration, die einen rascheren Eintritt und eine hohe Konzentration des Antibiotikums in der Wundflüssigkeit zur Folge hat. Dagegen haben die kontinuierliche intravenöse Infusion oder die intermittierende intramuskuläre Injektion niedrigere Blutspiegel und einen verzögerten Eintritt der Substanz in die Wundflüssigkeit zur Folge. Besonders nach intramuskulärer Gabe ist der Zeitpunkt des höchsten Gewebespiegels sehr variabel (ADAM und DASCHNER, 1993; RÜDEN, 2000). Hinsichtlich des Zeitpunkts für die intravenöse Applikation sprechen sich einige Autoren für die Gabe gleichzeitig mit der Narkoseeinleitung aus (HANSIS und JAKSCHIK, 2001; KAPPSTEIN, 2000), andere für 30 Minuten (LEMMEN und DASCHNER, 2001) bzw. 60 Minuten (ADAM und DASCHNER, 1993; RÜDEN, 2000) vor dem Eingriff.

Die hier vorgestellte Studie sollte der Frage nachgehen, ob eine perioperative Antibiotikaprophylaxe mit einmaliger intravenöser Gabe von 200 mg Ofloxacin 3 Stunden vor dem geplanten Operationsbeginn zu ausreichenden Serum- und Liquorspiegeln sowie Gewebespiegeln im Ligamentum flavum, in der Band-

scheibe und in einem ggf. vorliegenden Sequester führt. Ofloxacin wurde gewählt, da bereits zahlreiche Veröffentlichungen zur guten Gewebsverteilung von Ofloxacin vorlagen (CHIN et al., 1990; KAWAUCHI et al., 1993; MERTES et al., 1992; PEREA, 1990; PRICE, JR et al., 2002; PRICE, JR et al., 1997; SAWADA et al., 1993; SCUDERI et al., 2003; SEROUR et al., 1991; UCHIBAYASHI et al., 1990).

## **5.2 Verlauf der Konzentration im Serum nach einmaliger intravenöser Gabe**

Der Vorversuch zum Verlauf der Konzentration im Serum nach einmaliger intravenöser Gabe an 4 freiwilligen gesunden Probanden wurde durchgeführt, um nachzuweisen, dass eine einmalige intravenöse Gabe von 200 mg Ofloxacin zu Serumkonzentrationen von Ofloxacin führt, die über den zu erwartenden Zeitrahmen der Operation hinaus über der minimalen Hemmkonzentration gegenüber den möglicherweise in die Operationswunde eingetragenen Erregern liegen. Daher wurde auf eine Bestimmung der Serumkonzentration unmittelbar nach der Medikamentengabe und in kurzen Zeiträumen während der ersten Stunde, wie bei pharmakokinetischen Studien üblich, bewusst verzichtet.

Es zeigten sich deutliche interindividuelle Unterschiede in den Ofloxacin-Konzentrationen im Serum. Die Konzentration des Ofloxacin im Serum war bei der ersten Messung 30 Minuten nach der iv-Gabe maximal (4,22 - 6,48 µg/ml). Im Mittel lagen die Serumkonzentrationen des Ofloxacin für 300 Minuten oberhalb von 1 µg/ml, der kürzeste Abstand zwischen Medikation und erster Ofloxacin-Konzentration unter 1 µg/ml betrug 180 Minuten.

In einer vergleichbaren pharmakokinetischen Studie an 18 gesunden Probanden wurden 4 Stunden nach Medikamentengabe Serumkonzentrationen des Ofloxacins von 0,84 - 1,27 mg/l, im Mittel 1,06 mg/l ermittelt (LODE et al., 1987). Diese Werte sind mit den eigenen Werten (Bereich 0,91 - 1,35 mg/l, Mittelwert 1,17 mg/l) gut vergleichbar. In der Vergleichsstudie (LODE et al., 1987) lag die Ofloxacin-Konzentration im Serum nach einmaliger intravenöser Gabe von 200 mg über 240 Minuten höher als 1 mg/l, bei der folgenden Messung nach 6 Stunden war der Wert unterschritten. In der eigenen Studie konnte aufgrund der in diesem Abstand zur Medikation höheren Messfrequenz der Zeitrahmen genauer bestimmt werden. Im Mittel lagen die Serumkonzentrationen des Ofloxacin nach einmaliger intravenöser Gabe von 200 mg für 300 Minuten oberhalb von 1 µg/ml. Der kürzeste ermittelte Zeitraum für eine Serumkonzentration oberhalb von 1 µg/ml betrug 180 Minuten.

Der häufigste Erreger von postoperativen Infektionen der Bandscheiben ist *Staphylococcus aureus*. Daneben kommen häufiger auch koagulasenegative Staphylokokken und Enterobakterien vor (TAUCHWITZ und MIKSITZ, 2009). Für *Staphylococcus aureus* wurden in in-vitro-Studien minimale inhibitorische Konzentrationen für 100% der Bakterien (MIC<sub>100</sub>) von <0,05 - 25 µg/ml und minimale inhibitorische Konzentrationen für 90% der Bakterien (MIC<sub>90</sub>) von 0,2 - 0,5 µg/ml berichtet (BARRY et al., 1986; BAUERNFEIND und ULLMANN, 1984; CULLMANN et al., 1985; FELMINGHAM et al., 1985; FORSGREN et al., 1986). Für andere Staphylokokken-Spezies lag die MIC<sub>100</sub> bei <0,06 - 16 µg/ml und die MIC<sub>90</sub> bei 0,5 - 1 µg/ml (BARRY et al., 1986; CHANTOT und BRYSKIER, 1985; DIGRANES et al., 1985; FELMINGHAM et al., 1985; SEIBERT et al., 1984). Bei den Enterobakterien lagen die ermittelten MIC<sub>90</sub> von Ofloxacin bei den meisten Spezies ≤ 0,5 µg/ml (*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*), nur für wenige Spezies wurden maximale MIC<sub>90</sub> von > 1 µg/ml angegeben (*Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Serratia*) (CULLMANN et al., 1985; KUMADA und NEU, 1985). Damit liegt die MIC<sub>90</sub> der relevanten Keime < 1 µg/ml. Diese in-vitro ermittelte MIC<sub>90</sub> wurde im Vorversuch

nach der einmaligen intravenösen Gabe von 200 mg Ofloxacin im Serum über Stunden erreicht. Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Serumkonzentration allein nicht zur Beurteilung der bakteriziden Wirkung herangezogen werden kann. Dies illustriert eine Studie an 12 gesunden Probanden (ECHOLS et al., 1994). Deren Serum wies trotz einer maximalen Ofloxacin-Konzentration von 5,4 µg/ml nur eine mäßige bakterizide Wirkung auf *Staphylococcus aureus* auf.

Für Ofloxacin war in Studien zur Pharmakokinetik ein hohes Verteilungsvolumen bekannt, das auf eine gute Gewebegängigkeit schließen ließ (GUAY et al., 1991). Aus Studien mit künstlich erzeugten Hautbläschen zur Gewinnung von extrazellulärer Flüssigkeit war bekannt, dass die maximale Ofloxacin-Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit nach oraler Gabe von Ofloxacin etwa 3 Stunden nach der Gabe erreicht wurde und mindestens bei oder leicht über der Serumkonzentration lag. Die Halbwertszeit von Ofloxacin in der extrazellulären Flüssigkeit war länger als die Halbwertszeit im Serum und lag bei über 6 Stunden (KALAGER et al., 1986; LOCKLEY et al., 1984; WARLICH et al., 1990; WISE et al., 1986).

In Kenntnis dieser Studien wurde aus dem Vorversuch geschlossen, dass durch eine einmalige Gabe von 200 mg Ofloxacin als Kurzinfusion ca. 180 Minuten vor dem geplanten Operationsbeginn ausreichende Serum- und Gewebespiegel von Ofloxacin zu erwarten seien.

### **5.3 Konzentration von Ofloxacin in Serum, Liquor und Gewebeproben bei den 17 Patienten mit Bandscheibenoperation**

### 5.3.1 Serumkonzentration

Durch die Gabe der Medikation 3 Stunden vor dem geplanten Beginn des Eingriffs ergab sich ein Abstand zum tatsächlichen Operationsbeginn von 69 - 289 Minuten (im Mittel  $137 \pm 48$  Minuten). Bis auf einen Patienten (Serumprobe bei Operationsbeginn erst 290 Minuten nach Medikation entnommen) wiesen alle Patienten bei Operationsbeginn Serumkonzentrationen von Ofloxacin oberhalb von  $1 \mu\text{g/ml}$  auf.

Das Operationsende lag 149 - 461 Minuten (im Mittel  $223 \pm 80$  Minuten) nach der Medikation. Die Serumkonzentration des Ofloxacin bei Operationsende betrug  $0,7 - 2,7 \mu\text{g/ml}$  (im Mittel  $1,35 \pm 0,37 \mu\text{g/ml}$ ). 15 von 17 Patienten (88 %) wiesen bei Operationsende Serumkonzentrationen von Ofloxacin oberhalb von  $1 \mu\text{g/ml}$  auf. Der Abstand zur Medikation betrug bei den beiden Patienten mit geringeren Serumspiegeln 150 bzw. 353 Minuten. Bei 2 Patienten lag das Operationsende mehr als 4 Stunden nach der Operation. Zum Zeitpunkt des Operationsendes (461 bzw. 354 Minuten) war gemäß den Ergebnissen des Vorversuches bei beiden Patienten nicht mehr mit einer Serumkonzentration des Ofloxacin von über  $1 \mu\text{g/ml}$  zu rechnen, dies war aber nur bei dem Patienten mit Operationsende 354 Minuten nach Medikation der Fall. Die hohe interindividuelle Schwankung des Verlaufs der Serumkonzentration nach einmaliger intravenöser Gabe von 200 mg Ofloxacin, wie im Vorversuch festgestellt, bestätigte sich auch bei den Patienten mit Bandscheibenoperation. Die interindividuelle Schwankung war so groß, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Abstand zur Medikation und der Serumkonzentration des Ofloxacin in der Patientengruppe nicht nachgewiesen werden konnte.



### 5.3.2 Liquorkonzentration

Bei 14 gegen Ende der Operation entnommenen Liquorproben lag die Ofloxacin-Konzentration bei 0,16 - 0,59 µg/ml (im Mittel bei  $0,35 \pm 0,15$  µg/ml). Die Ofloxacin-Konzentration im Liquor zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Zeit nach der Medikation.

In einer ähnlichen Arbeit an Krebspatienten wurden nach einmaliger intravenöser oder oraler Gabe von Ofloxacin maximalen Serumspiegel von 1,7 - 4 µg/ml festgestellt, während die maximale Ofloxacin-Konzentration im Liquor nur zwischen 0,4 - 1 µg/ml lag. Folgerichtig zeigte in dieser Studie der Liquor eine bakterizide Wirkung zwar gegen *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* oder *Escherichia coli*, nicht jedoch gegen *Staphylococcus aureus* (BITAR et al., 1989). Bei Patienten mit intraventrikulärem Shunt wurden nach höheren Dosen von Ofloxacin (400mg iv.) maximale Serumkonzentrationen von 7,4 - 11,6 µg/ml (im Mittel 9,6 µg/ml) festgestellt, im Liquor dagegen maximale Konzentrationen von 1,0 - 2,9 µg/ml (im Mittel 2,0 µg/ml). Der Liquor/Serum-Quotient lag im Mittel bei 0,65 (NAU et al., 1994). Auch für Levofloxacin, das wirksame S-Enantiomer der Ofloxacins, wurden bei sonst guter Gewebegängigkeit auffallend geringe Konzentrationen im Liquor nachgewiesen (FISH und CHOW, 1997).

Trotz der guten Gewebepenetration und des hohen Verteilungsraums des Ofloxacin zeigte das Antibiotikum keine gute Penetration über die Blut-Hirnschranke hinweg.

### 5.3.3 Gewebekonzentration des Ofloxacin

Die Ofloxacin-Konzentration im Ligamentum flavum lag in der eigenen Untersuchung bei 0,09 - 2,60 µg/g Gewebe (im Mittel bei  $1,27 \pm 0,72$  µg/g), im extravasalen Raum bei 0,10 - 3,95 µg/ml (im Mittel bei  $2,02 \pm 1,19$  µg/ml). Bei 12 der 18 Proben (67 %) lag der Ofloxacin Spiegel im Gewebe, bei 13 von 18 Proben (72 %) im extravasalen Raum oberhalb von 1 µg/g. Die extravasale Ofloxacin-Konzentration im Ligamentum flavum lag im Mittel statistisch signifikant höher ( $p < 0,001$ ). Weder die Ofloxacin-Konzentration im Ligamentum flavum noch die extravasale Ofloxacin-Konzentration im Ligamentum flavum zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Zeit nach der Medikation.

In den Proben aus der Bandscheibe lag die Ofloxacin-Konzentration im Gewebe bei 0,22 - 1,95 µg/g Gewebe (im Mittel bei  $0,74 \pm 0,51$  µg/g), im extravasalen Raum bei 0,19 - 2,39 µg/ml (im Mittel bei  $0,99 \pm 0,68$  µg/ml). Nur bei 2 der 12 Proben (17%) lag der Ofloxacin Spiegel im Gewebe, bei 5 der 12 Proben (42 %) die extravasale Ofloxacin-Konzentration oberhalb von 1 µg/ml. Die extravasale Ofloxacin-Konzentration im Bandscheibengewebe lag im Mittel statistisch signifikant höher als im Gewebe ( $p < 0,01$ ). Auch hier ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation mit der Zeit nach der Medikation.

Bei 2 der 17 Patienten konnte eine Probe eines Sequesters untersucht werden, die Ofloxacin-Konzentration im Sequester lag bei 0,71 bzw. 1,12 µg/g Gewebe bzw. 0,87 bzw. 1,39 µg/ml im extravasalen Raum.

Für viele Gewebe wurde nachgewiesen, dass die Konzentration des Ofloxacin mit der zeitgleichen Serumkonzentration vergleichbar oder höher war. In der Prostata lag die maximale Gewebekonzentration 2 Stunden nach oraler Gabe von 200 mg Ofloxacin z.B. bei 1,7 - 6,4 µg/ml (im Mittel  $4,1 \pm 0,8$  µg/ml), die zeitgleiche Serumkonzentration lag bei 0,3 - 6,4 µg/ml (im Mittel  $4,41 \pm 0,6$  µg/ml) (CHEN et al., 2001). Der ermittelte Quotient der Ofloxacin-

Konzentration Prostata/Serum lag zwischen 1,0 und 2,0 (CHEN et al., 2001; GOTO et al., 1998; KAWAUCHI et al., 1993; PNG et al., 1997; UCHIBAYASHI et al., 1990). In der Wand der Gallenblase wurde nach perioperativer intravenöser Gabe von 400 mg Ofloxacin intraoperativ Ofloxacin-Konzentrationen von  $3,1 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$  erreicht, die zeitgleiche Serumkonzentration lag bei  $2,9 \pm 2,4 \mu\text{g/ml}$  (CHIN et al., 1990). Auch in gesunder Haut (OHKUBO et al., 1994), Hautnarben und Granulationsgewebe (SAWADA et al., 1993), im Gewebe diabetischer Fußulzera (KUCK et al., 1998), Herzklappen, Myokard und sternalem Knochenmark (MERTES et al., 1992), Bronchuswand (PAGANIN et al., 1995; PEREA, 1990), Lunge (SEROUR et al., 1991) sowie Hornhaut und Kammerwasser des Auges (PRICE, JR et al., 1997; PRICE, JR et al., 2002; SCUDERI et al., 2003) wurde eine gute Gewebepenetration für Ofloxacin nachgewiesen.

Alle oben dargestellten Gewebe sind gut durchblutet. Schwieriger ist die Penetration von Medikamenten in bradytrophe und schlecht durchblutete Gewebe. Auch in der eigenen Studie erreichte die Ofloxacin-Konzentration im Ligamentum flavum nicht ganz die Serumkonzentration bei Operationsende, die hinsichtlich des zeitlichen Abstandes zur Medikation am ehesten vergleichbar war. Die Gewebekonzentration in der Bandscheibe als nicht durchblutetes Gewebe war deutlich niedriger als die Gewebekonzentration im Ligamentum flavum oder die Serumkonzentration.

Für die Penetration von Ofloxacin oder Levofloxacin in die Bandscheibe liegen keine Vergleichsarbeiten vor. Untersucht wurde dagegen die Penetration in den Knochen. Für Levofloxacin, das aktive Enantiomer des Ofloxacin, wurde 1,5 Stunden nach der einmaligen intravenösen Gabe von 500 mg im Serum eine Konzentration von  $8,6 \pm 2,3 \mu\text{g/ml}$ , im Hautgewebe von  $19,9 \pm 9,9 \mu\text{g/ml}$ , im Muskelgewebe von  $8,0 \pm 0,9 \mu\text{g/ml}$  und im Fettgewebe von  $4,0 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$  erreicht. Die Konzentration betrug in spongiösem Knochen  $6,6 \pm 3,6 \mu\text{g/ml}$ , im kortikalen Knochen dagegen nur  $2,8 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ . Auch in dieser Studie zeigte sich, dass die Konzentration in den bradytrophem Geweben deutlich unter der Konzentration im Serum lag (VON BAUM et al., 2001). In anderen Studien an

Patienten mit TEP des Hüftgelenkes wurden für Lamellenknochen Knochen/Serum-Quotienten von 1,0 (RIMMELE et al., 2004) bzw. 0,54 (METALLIDIS et al., 2007) nachgewiesen, für die Kortikalis von 0,5 (RIMMELE et al., 2004) bzw. 0,34 (METALLIDIS et al., 2007). Für die Synovialis des Hüftgelenkes bestand dagegen ein Gewebe/Serum-Quotient von 1,2 (RIMMELE et al., 2004). Die maximale Konzentration im Knochen wurde 270 Minuten nach der Medikation erreicht, die Halbwertszeit im Knochen war kürzer als die Halbwertszeit im Serum (WITTMANN und KOTTHAUS, 1986).

Geringere Konzentrationen in Bandscheibengewebe wurden auch für andere Antibiotika nachgewiesen. So zeigte auch das Cefazolin, ein Cephalosporin der 1. Generation, im Bandscheibengewebe deutlich geringere Konzentrationen als im Serum (BOSCARDIN et al., 1992). Die MIC für *Staphylococcus aureus* liegt für Cefazolin bei 1 µg/ml. In einer Studie an 30 Patienten, die 1 g Cefazolin während einer lumbalen Diskektomie erhielten, lagen die Serumspiegel bei Entnahme der Bandscheibe bei 31 - 148 µg/ml, die Gewebespiegel in der Bandscheibe bei 0 - 9,5 µg/ml. Nur in 70 % der entnommenen Bandscheiben war Cefazolin nachweisbar und nur in der Hälfte der Bandscheiben mit Nachweis von Cefazolin lag die Gewebekonzentration oberhalb der MIC von 1 µg/ml. In Dosisfindungsstudien ergaben sich erst ab einer Dosis von 2 g Cefoperazon bzw. 2 g Cefazolin 15 Minuten vor einer Diskektomie Gewebekonzentrationen oberhalb der MIC<sub>90</sub> (KOROGLU et al., 2001; RHOTEN et al., 1995). Im Tiermodell an Ratten wurde für Ceftriaxon ein Bandscheiben/Serum-Quotient 30 Minuten nach der Infusion von lediglich 0,03 ermittelt (LIN et al., 2010). Dagegen konnten in einer Studie an 10 Patienten mit einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe durch 5 mg/kg Körpergewicht Gentamicin iv. 2 Stunden vor dem Eingriff in allen 10 entnommenen Bandscheiben Gentamicin-Konzentrationen oberhalb der MIC nachgewiesen werden (TAI et al., 2002).

Für die meisten Gewebe wurde nachgewiesen, dass die intrazelluläre Konzentration von Ofloxacin höher war als die Konzentration im Extrazellulärraum (ARAKI et al., 2002; GARCIA et al., 1996). In den Proben aus dem Ligamentum

flavum und der Bandscheibe lagen die Ofloxacin-Konzentrationen im Extravasaalraum in der eigenen Untersuchung dagegen statistisch signifikant höher als im Gewebe. Vor dem Hintergrund, dass die Bandscheibe nicht durchblutet ist und das Ofloxacin aus dem Extrazellulärraum in das Gewebe aufgenommen werden muss, ist dieses Ergebnis plausibel. Ob die Aufnahme des Ofloxacin in die Bandscheibe nur verzögert erfolgt, ist im Rahmen dieser Untersuchung nicht zu beurteilen. Angaben zum zeitlichen Verlauf der Ofloxacin-Konzentration in der Bandscheibe wurden in der Literatur nicht aufgefunden. Im kortikalen Knochen, der ähnlich geringe Gewebespiegel aufwies wie die Bandscheibe, wurde die maximale Konzentration 270 Minuten nach iv-Gabe von Ofloxacin erreicht (WITTMANN und KOTTHAUS, 1986). In der eigenen Studie wurden die Gewebeproben der Bandscheiben 135 – 332 Minuten nach der Medikation gewonnen, im Mittel nach 190 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt war möglicherweise die maximale Gewebekonzentration noch nicht erreicht. Wenn die Aufnahme des Ofloxacin aber per se schlechter ist als in andere Gewebe, ähnlich wie für andere Antibiotika nachgewiesen, müsste geprüft werden, ob durch eine höhere Dosierung des Medikamentes höhere Gewebespiegel in der Bandscheibe erreicht werden können.

Daneben hat die Wirksamkeit eines Antibiotikums offensichtlich weitere Voraussetzungen neben den erreichten Serum- und Gewebekonzentrationen. Im Tiermodell konnte die Entstehung einer Diszitis nach Infektion durch *Staphylococcus aureus* durch Cefazolin verringert, aber nicht vollständig verhindert werden (GUIBOUX et al., 1995; WALTERS et al., 2006b; WALTERS et al., 2006a). Ofloxacin wird auch weiterhin erfolgreich in der Therapie der Diszitis eingesetzt, soweit der Erreger keine Resistenz zeigt (GOULIOURIS et al., 2010; SOBOTTKE et al., 2008; ZARGHOONI et al., 2010). Es ist auch trotz des geringen Knochen/Serum-Quotienten als Antibiotikum nach der chirurgischen Sanierung bei chronischer Osteitis empfohlen, bei Staphylokokkeninfektionen allerdings in Kombination mit Rifampicin (LEW und WALDVOGEL, 1999; VITTVÉR und

KETTERL, 1996). Bei dieser Indikation ist Ofloxacin ebenso wirksam wie die Cephalosporine der 2. Generation (KARAMANIS et al., 2008).

#### **5.4 Ofloxacin in der perioperativen Prophylaxe**

Ofloxacin hat sich in der perioperativen Prophylaxe trotz der guten Gewebegängigkeit nicht durchgesetzt. Dafür gibt es mehrere Gründe.

Als unerwünschte Reaktionen zeigt Ofloxacin wie viele Medikamente Allergien, Schläfrigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, Blutdruckabfall und Kopfschmerzen. Es besteht eine Phototoxizität und eine ZNS-Toxizität, die zu generalisierten Krampfanfällen und psychotischen Episoden führen kann (KIM et al., 2009; STAHLMANN und LODE, 2010). Toxische Wirkungen auf die Gonaden sind bei langfristiger Therapie nicht ausgeschlossen (EL-HAROUNY et al., 2010). Ofloxacin zeigt als Nebenwirkung eine Chondropathie der Gelenke besonders bei Kindern und Jugendlichen, es wirkt durch oxidativen Stress, Peroxidation von Lipiden und oxidative Schäden an der DNA toxisch auf Chondrozyten (LI et al., 2010; STAHLMANN et al., 1995). Daneben sind Sehnenrupturen, insbesondere der Achillessehne, beschrieben worden (MAURIN, 2008; PARMAR und MEDA, 2007; VYAS und KRISHNASWAMY, 2007). Dieses Nebenwirkungsspektrum beeinträchtigt den Einsatz von Ofloxacin besonders im orthopädischen und neurochirurgischen Patientengut, in dem Vorschäden an Sehnen und Gelenken häufig zu erwarten sind.

Daneben wurde bereits in den 1980er Jahren für zahlreiche Bakterienstämme nachgewiesen, dass sich unter Therapie mit Ofloxacin bei Konzentrationen nahe der MIC rasch resistente Mutanten bildeten (CULLMANN et al., 1985). Nach der Einführung der Fluorchinolone in die antibakterielle Therapie traten zuneh-

mend gegen Fluorchinolone resistente Bakterienstämme auf. Unter 109 Isolaten von koagulasenegativen Staphylokokken waren in einer Studie von 1997 bereits 11 % der untersuchten Isolate von *Staphylococcus epidermidis* und 43 % der Isolate von *Staphylococcus haemolyticus* resistent gegen Ofloxacin und Levofloxacin (HAMILTON-MILLER und SHAH, 1997). In einer Untersuchung von 2010 zeigten bereits mehr als die Hälfte der aus Augenabstrichen isolierten koagulasenegativen Staphylokokken eine Resistenz gegen Fluorchinolone (KIM et al., 2010). Die zunehmend häufigeren Methicillin-resistenten *Staphylococcus-aureus*-Stämme (MRSA) sind überwiegend auch resistent gegen Fluorchinolone (HORI et al., 2009). In einer Studie an 12.919 Bakterienisolaten in Japan 2007 zeigten 95 % der isolierten MRSA eine Resistenz gegen Fluorchinolone. Resistent gegen Fluorchinolone waren in dieser Studie auch 10 % der Methicillin-empfindlichen Staphylokokken und 30 % der isolierten *Escherichia-coli*-Stämme (YAMAGUCHI et al., 2009).

Auch bei den z.Zt. in der perioperativen Antibiotikaprophylaxe überwiegend eingesetzten Cephalosporinen besteht ein gewisses Problem mit der Resistenzentwicklung, resistente Bakterienstämme sind allerdings deutlich seltener. Etwa 4 % der Stämme von *Staphylococcus aureus* sind gegen jede Art von Beta-laktamantibiotika resistent (RUCKDESCHEL, 1988). Neuentwickelte Cephalosporine sind aber noch gegen die meisten MRSA wirksam (JONES et al., 2010).

Ofloxacin ist wie alle Chinolone ein totalsynthetisches Antibiotikum und liegt damit als Razemat der beiden Enantiomere vor. Das wirksame Enantiomer ist das S-Enantiomer, das Levofloxacin (MORRISSEY et al., 1996; PETERSEN, 2001). Es wurde eine stereoselektive Metabolisierung des Ofloxacin nachgewiesen (OKAZAKI et al., 1989; YAO et al., 2000), die in einer längeren Halbwertszeit des Levofloxacin resultiert (SÖRGEL et al., 2001). Die Gewebepenetration ist auch für Levofloxacin sehr gut (AIHARA et al., 2008; BELLMANN et al., 2004; CHOW et al., 2002; FISH und CHOW, 1997; GARCIA et al., 2000; HATTORI et al., 2001; ZEITLINGER et al., 2007), sie ist allerdings in bradytrophem Geweben, z.B. Knochen, wie Ofloxacin deutlich schlechter als in gut durchbluteten

Gewebe (METALLIDIS et al., 2007; RIMMELE et al., 2004; VON BAUM et al., 2001). Die Gewebepenetration ist damit offensichtlich kein stereo-abhängiger Vorgang (GASCON et al., 2000). Gegenüber Ofloxacin zeigte Levofloxacin eine etwas geringere direkte Zelltoxizität in-vitro (BEZWADA et al., 2008). Das Nebenwirkungsprofil von Levofloxacin ist ansonsten mit dem des Ofloxacin vergleichbar (LIU, 2010). Aufgrund der Kreuzresistenz mit Ofloxacin wird Levofloxacin nicht als Alternative zu den z. Zt. in der perioperativen Antibiotikaprophylaxe empfohlen (AMWF, 2004) und überwiegend eingesetzten Cephalosporinen der 2. Generation eingesetzt werden können.

## **5.5 Perioperative Prophylaxe bei Bandscheibenoperationen**

Nach der aktuellen Leitlinie „Perioperative Antibiotikaprophylaxe“ (AMWF, 2004) wird eine generelle perioperative Antibiotikaprophylaxe nur bei bedingt kontaminierten Eingriffen empfohlen. Dazu kommen individuelle Indikationen, wenn das Risiko einer Infektion zwar gering ist, bei ihrer Manifestation aber eine erhebliche Morbidität oder sogar Letalität droht. Als Beispiel sind Eingriffe bei immunsupprimierten Patienten, Implantationen von Gefäß- oder Gelenkimplantaten, Osteosynthesematerialien sowie allen anderen alloplastischen Materialien und Operationen an großen Gelenken und bei offenen Frakturen genannt.

Eingriffe an den lumbalen Bandscheiben fallen nicht unter die Eingriffe mit generell empfohlener perioperativer Antibiotikaprophylaxe und sind auch in den Beispielen für Indikationen aufgrund erheblicher Morbidität bei tiefer Wundinfektion nicht enthalten. Die tiefe Wundinfektion als Diszitis oder Spondylodiszitis ist aber durchaus eine Erkrankung mit erheblicher Morbidität. Die Rate postoperativer Wundinfektionen nach Eingriffen an der Wirbelsäule ist eher gering, sie wird zwischen 1,0 % und 3,7 % angegeben (ROHDE et al., 1998), in Über-



sichtsarbeiten wurde eine durchschnittliche Rate von 1,1 % für Spondylodiszitiden nach Nukleektomien festgestellt (DAUCH, 1986). Tiefe Wundinfektionen sind für die individuellen Operationsergebnisse von großer Bedeutung (BALCH, 1967). Die Therapie umfasst in der überwiegenden Zahl der Fälle einen chirurgischen Eingriff, der das Debridement, die Probengewinnung und die Fixierung des betroffenen Segmentes der Wirbelsäule zum Ziel hat, gefolgt von einer Antibiotika-Therapie über 6 – 12 Wochen, die in den ersten 3 – 4 Wochen intravenös erfolgt und daher einen stationären Aufenthalt notwendig macht (GOULIOURIS et al., 2010; SKAF et al., 2010; SOBOTTKE et al., 2008; ZARGHOONI et al., 2010).

Mehrere kleinere, ältere Studien fanden eine statistisch signifikante Reduktion von postoperativen Infektionen durch perioperative Antibiotikaprophylaxe bei Eingriffen an Bandscheiben (GIBSON, 1958; HORWITZ und CURTIN, 1975; MELLO und BOER, 1982; ROHDE et al., 1998; SAVITZ und KATZ, 1986). Bereits 1975 wurden in einer Studie bei 531 Eingriffen ohne perioperative Antibiose 16 Infektionen (davon 11 schwer), bei 402 Eingriffen mit Antibiose nur 4 Infektionen (davon keine schwer) festgestellt (HORWITZ und CURTIN, 1975). In einer Duisburger Studie wurde durch die Einlage von Gentamicin-haltigen Kollagenschwämmen die Infektionsrate nach lumbalen Diskektomien von 3,7 % in der Vergleichsgruppe ohne Einlage der Schwämme (n = 508) auf 0 % in der behandelten Gruppe (n = 1134) gesenkt (ROHDE et al., 1998). Ebenfalls in Deutschland wurde die perioperative Antibiotikaprophylaxe mit 2 g Cefotiam, einem Cephalosporin der 2. Generation, zum Zeitpunkt der Einleitung der Anästhesie bei lumbalen Bandscheibenoperationen untersucht. Die Infektionsrate betrug 2,8 % bei 538 Eingriffen ohne Prophylaxe und 0,2 % bei 492 Eingriffen mit Prophylaxe, der Unterschied war mit  $p < 0,001$  statistisch signifikant (SCHNÖRING und BROCK, 2003).

Dabei erwies sich eine perioperative Antibiotikaprophylaxe, beschränkt auf den Tag der Operation, als mindestens ebenso wirksam wie eine mehrtägige Antibiotikagabe. Die Rate von Infektionen nach Eingriffen im Bereich der Lenden-

wirbelsäule lag in einer Studie aus Japan, wo eine mehrtägige postoperative Antibiotikagabe bis über das Jahr 2000 hinaus zum üblichen Vorgehen gehörte, bei 0,7 % nach mehrtätiger (n = 1133) und 0,4 % bei eintägiger (n = 464) Antibiose (KANAYAMA et al., 2007). In einer weiteren japanischen Studie zu Eingriffen an der Wirbelsäule zeigte sich ebenfalls ein Rückgang der Infektionsrate mit abnehmender Dauer der postoperativen Antibiotikagabe (TAKAHASHI et al., 2009). Ähnliches wurde für neurochirurgische Eingriffe insgesamt festgestellt, hier lag die Rate von Infektionen bei 1,9 % nach mehrtätiger (n = 309) und 0,8 % nach eintägiger (n = 241) Antibiose. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (MOROFUJI et al., 2008). Die gefundenen geringeren Infektionsraten nach kurzzeitiger Antibiose bestätigen das Risiko einer Resistenzentwicklung gerade im Bereich der Bandscheiben, in denen die MIC nicht zuverlässig überschritten wird.

Eine ähnliche Diskussion besteht zur Indikation einer Antibiotikaprofylaxe bei Diskographie. Die Diszitis ist hier seltener als nach Eingriffen an der Bandscheibe, so dass ein Vorteil der Antibiotikaprofylaxe schwerer nachweisbar ist (SHARMA et al., 2009; WILLEMS et al., 2004)

## 5.6 Schlussfolgerung

Die eigene Studie zeigt, dass mit der Gabe von 200 mg iv. Ofloxacin 3 Stunden vor dem geplanten Operationsbeginn trotz ausreichender Serumkonzentrationen und der bekannt guten Gewebepenetration in bradytrophen Geweben wie der Bandscheibe keine ausreichenden Konzentrationen erreicht werden. Dieser Umstand hat ebenso wie das ungünstige Nebenwirkungsprofil des Ofloxacin und die zunehmende Resistenzentwicklung dazu beigetragen, dass sich Ofloxacin in der perioperativen Antibiotikaphylaxe nicht durchgesetzt hat.

Die perioperative Antibiotikaphylaxe bei Bandscheibenoperationen kann die Rate von Disziden statistisch signifikant senken. Die Diszitis ist eine zwar seltene Komplikation, die aber mit einer hohen Morbidität verbunden ist. Insofern ist eine perioperative Antibiotikaphylaxe bei Eingriffen an den Bandscheiben, gerade vor dem Hintergrund des zunehmenden Alters der Patienten, auch nach den geltenden Leitlinien zu rechtfertigen.

Medikamente der Wahl sind z. Zt. Cephalosporine der 2. Generation. Auch die Cephalosporine zeigen trotz nachgewiesener Wirksamkeit in der perioperativen Antibiotikaphylaxe der Disziden keine gute Penetration in das Bandscheibengewebe. Als Alternative steht Gentamicin zur Verfügung, mit dem gute Wirkspiegel in der Bandscheibe erreicht werden, dass aber gravierendere Nebenwirkungen aufweist als Cephalosporine. Für die perioperative Antibiotikaphylaxe wird weiterhin ein gut verträgliches Antibiotikum gesucht, das ausreichende Gewebespiegel in der Bandscheibe aufbaut. Viel versprechend sind auch Ansätze, durch eine rein lokale Behandlung die gute lokale Wirksamkeit von Gentamicin zu nutzen und dessen systemische Nebenwirkungen zu minimieren.

## 6 Zusammenfassung

Am St.-Johannis-Krankenhaus in Landstuhl wurden 17 Patienten 3 Stunden vor offenen Bandscheibenoperationen 200 mg Ofloxacin intravenös verabreicht und anschließend die Ofloxacin-Konzentration im Serum, Liquor und Gewebe bestimmt. In einem Vorversuch mit einmaliger intravenöser Gabe an 4 freiwilligen gesunden Probanden lagen die Serumkonzentrationen des Ofloxacin für 300 Minuten  $> 1 \mu\text{g/ml}$ , der kürzeste Abstand zwischen Medikation und erster Ofloxacin-Konzentration  $< 1 \mu\text{g/ml}$  betrug 180 Minuten.

Bis auf einen Patienten (Serumprobe bei Operationsbeginn erst 290 Minuten nach Medikation entnommen) wiesen alle Patienten bei Operationsbeginn Serumkonzentrationen von Ofloxacin  $> 1 \mu\text{g/ml}$  auf. Das Operationsende lag 149 - 461 Minuten nach der Medikation, die Ofloxacin-Serumkonzentration zu dem Zeitpunkt betrug 0,7 - 2,7  $\mu\text{g/ml}$ . 15 von 17 Patienten (88 %) wiesen bei Operationsende Ofloxacin-Konzentrationen  $> 1 \mu\text{g/ml}$  auf. Aufgrund der hohen interindividuellen Schwankung des Verlaufs der Serumkonzentration war ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Abstand zur Medikation nicht nachweisbar.

In den 14 gegen Ende der Operation entnommenen Liquorproben lag die Ofloxacin-Konzentration bei 0,16 - 0,59  $\mu\text{g/ml}$ . Im Ligamentum flavum ergaben sich Gewebespiegel von 0,09 - 2,60  $\mu\text{g/g}$  Gewebe (im extravasalen Raum bei 0,10 - 3,95  $\mu\text{g/ml}$ ). Bei 12 der 18 Proben (67 %) lag der Ofloxacinspiegel im Gewebe, bei 13 von 18 Proben (72 %) im extravasalen Raum  $> 1 \mu\text{g/g}$ . In den Proben aus der Bandscheibe lag die Ofloxacin-Konzentration im Gewebe bei 0,22 - 1,95  $\mu\text{g/g}$  Gewebe (im extravasalen Raum bei 0,19 - 2,39  $\mu\text{g/ml}$ ). Nur bei 2 der 12 Proben (17%) lag der Ofloxacinspiegel im Gewebe, bei 5 der 12 Proben (42 %) die extravasale Ofloxacin-Konzentration  $> 1 \mu\text{g/ml}$ . Die extravasale

Ofloxacin-Konzentration war in beiden Geweben statistisch signifikant höher als im Gewebe (jeweils  $p < 0,01$ ).

Ofloxacin zeigte auch in dieser Studie einen Verlauf der Serum- und Gewebespiegel, mit dem dieses Antibiotikum generell für den perioperativen Einsatz geeignet wäre. Die Gewebespiegel im bradytrophen Gewebe der Bandscheiben waren extravasal und im Gewebe deutlich geringer als in anderen Körpergeweben. Ob eine höhere Dosierung des Ofloxacins zu besseren Gewebekonzentrationen in der Bandscheibe geführt hätte, lässt sich aufgrund fehlender Studien nicht beurteilen. Bei Studien zur Gewebepenetration in den Knochen wurde eine höhere Dosis von 500 mg gewählt, mit der im kortikalen Knochen Gewebespiegel  $> 1 \mu\text{g/ml}$  erreicht wurden.

Die Gewebespiegel des Ofloxacins in der Bandscheibe lagen in dieser Studie im Bereich der nach der aktuellen Leitlinie für die perioperative Antibiotikaprophylaxe empfohlenen Cephalosporine. Diese haben sich gegenüber dem Ofloxacin in der perioperativen Antibiotika-Prophylaxe durchgesetzt, da sie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und eine geringere Resistenzentwicklung aufweisen.

## 7 Literaturverzeichnis

ADAM, D; DASCHNER, F (1993): Infektionsverhütung bei operativen Eingriffen. 1. Auflage. StuttgartWissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

AIHARA, M; MIYANAGA, M; MINAMI, K; MIYATA, K; EGUCHI, S; SHIROMA, H; SAWAGUCHI, S (2008): A comparison of fluoroquinolone penetration into human conjunctival tissue. In: *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **24**, Heft 6, Seite 587–591.

AMWF (2004): Hygiene in Klinik und Praxis. 3. Auflage. Wiesbaden: mph-Verlag.

ANONYMUS (o. J.): Ofloxacin. Online verfügbar unter <http://en.wikipedia.org/wiki/Ofloxacin>, zuletzt aktualisiert am 28.12.2010, zuletzt geprüft am 24.1.2011.

ARAKI, H; OGAKE, N; TSUNEDA, R; MINAMI, S; WATANABE, Y; TAMAI, I; TSUJI, A (2002): Muscle distribution of antimicrobial agents after a single intravenous administration to rats. In: *Drug metabolism and pharmacokinetics*, **17**, Heft 3, Seite 237–244.

BALCH, R E (1967): Wound infections complicating neurosurgical procedures. In: *Journal of neurosurgery*, **26**, Heft 1, Seite 41–45.

BARRY, A L; THORNSBERRY, C; JONES, R N (1986): In vitro evaluation of A-56619 and A-56620, two new quinolones. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **29**, Heft 1, Seite 40–43.

BAUERNFEIND, A; ULLMANN, U (1984): In-vitro activity of enoxacin, ofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **14 Suppl C**, Seite 33–38.

BELLMANN, R; KUCHLING, G; DEHGHANYAR, P; ZEITLINGER, M; MINAR, E; MAYER, B X; MULLER, M; JOUKHADAR, C (2004): Tissue pharmacokinetics of levofloxacin in human soft tissue infections. In: *British journal of clinical pharmacology*, **57**, Heft 5, Seite 563–568.

BEZWADA, P; CLARK, L A; SCHNEIDER, S (2008): Intrinsic cytotoxic effects of fluoroquinolones on human corneal keratocytes and endothelial cells. In: *Current medical research and opinion*, **24**, Heft 2, Seite 419–424.

BITAR, N; CLAES, R; VAN, D A P (1989): Concentrations of ofloxacin in serum and cerebrospinal fluid of patients without meningitis receiving the drug intravenously and orally. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **33**, Heft 10, Seite 1686–1690.

BOSCARDIN, J B; RINGUS, J C; FEINGOLD, D J; RUDA, S C (1992): Human intradiscal levels with cefazolin. In: *Spine*, **17**, Heft 6 Suppl, Seite S145-8.

BROWN, H A; PONT, M E (1963): Disease of Lumbar Discs: Ten Years of Surgical Treatment. In: *Journal of neurosurgery*, **20**, Seite 411–417.

CHANTOT, J F; BRYSKIER, A (1985): Antibacterial activity of ofloxacin and other 4-quinolone derivatives: in-vitro and in-vivo comparison. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **16**, Heft 4, Seite 475–484.

CHEN, J; CHEN, R R; HUANG, H S (2001): Comparison of ofloxacin and norfloxacin concentration in prostatic tissues in patients undergoing transurethral resection of the prostate. In: *Journal of the Formosan Medical Association*, **100**, Heft 8, Seite 548–552.

CHIN, A; OKAMOTO, M P; GILL, M A; SCLAR, D A; BERNE, T V; YELLIN, A E; HESELTINE, P N; APPLEMAN, M D (1990): Intraoperative concentrations of ofloxacin in serum, bile fluid, and gallbladder wall tissue. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **34**, Heft 12, Seite 2354–2357.

CHOW, A T; CHEN, A; LATTIME, H; MORGAN, N; WONG, F; FOWLER, C; WILLIAMS, R R (2002): Penetration of levofloxacin into skin tissue after oral administration of multiple 750 mg once-daily doses. In: *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, **27**, Heft 2, Seite 143–150.

CULLMANN, W; STIEGLITZ, M; BAARS, B; OPFERKUCH, W (1985): Comparative evaluation of recently developed quinolone compounds--with a note on the frequency of resistant mutants. In: *Chemotherapy*, **31**, Heft 1, Seite 19–28.

DAGROSA, E E; VERHO, M; MALERCZYK, V; DE LOOZE, S; HAJDU, P; TOYODERA, K (1986): Multiple-dose pharmacokinetics of ofloxacin, a new broad-spectrum antimicrobial agent. In: *Clinical therapeutics*, **8**, Heft 6, Seite 632–645.

DAUCH, W A (1986): Infection of the intervertebral space following conventional and microsurgical operation on the herniated lumbar intervertebral disc. A controlled clinical trial. In: *Acta neurochirurgica*, **82**, Heft 1-2, Seite 43–49.

DIGRANES, A; DIBB, W L; BENONISEN, E (1985): In vitro activities of ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin and rosoxacin compared with cinoxacin and trimethoprim. In: *Chemotherapy*, **31**, Heft 6, Seite 466–471.

ECHOLS, R; WEINSTEIN, M P; O'KEEFFE, B; SHAH, A; HELLER, A H (1994): Comparative crossover assessment of serum bactericidal activity and pharmacokinetics of ciprofloxacin and ofloxacin. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **33**, Heft 1, Seite 111–118.

EL-HAROONY, M A; ZALATA, A A; NASER, M E; ABO, E-A H M; EL-SHAWAF, I M; MOSTAFA, T (2010): Long-term ofloxacin testicular toxicity: an experimental study. In: *Andrologia*, **42**, Heft 2, Seite 92–96.



FAHLSSEN, R (1987): Überblick über die klinische Prüfung von Ofloxacin. Unveröffentlichtes Manuskript, 1987,

FELMINGHAM, D; O'HARE, M D; ROBBINS, M J; WALL, R A; WILLIAMS, A H; CREMER, A W; RIDGWAY, G L; GRUNEBERG, R N (1985): Comparative in vitro studies with 4-quinolone antimicrobials. In: *Drugs under experimental and clinical research*, **11**, Heft 5, Seite 317–329.

FISH, D N; CHOW, A T (1997): The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. In: *Clinical pharmacokinetics*, **32**, Heft 2, Seite 101–119.

FISHER, L M (1987): DNA Gyrase and the Mode of Action of 4-Quinolone Antibacterial Agents. In: Naber, K.G; Adam, D.; Grobecker, H. (Hg.): Gyrase-Hemmer II. Beiträge des 4. Symposiums der Reihe "Chemotherapeutika im Vergleich", gehalten in Straubing am 17.-19. April, 1986. Muenchen: Futuramed (Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie), Seite 1585–1595.

FORSGREN, A; BERGH, A K; BRANDT, M; HANSSON, G (1986): Quinolones affect thymidine incorporation into the DNA of human lymphocytes. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **29**, Heft 3, Seite 506–508.

GARCIA, I; PASCUAL, A; CONEJO, M C; PEREA, E J (1996): [Intracellular penetration of 5 quinolones into non-phagocytic cells]. In: *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*, **14**, Heft 3, Seite 167–170.

GARCIA, I; PASCUAL, A; BALLESTA, S; PEREA, E J (2000): Uptake and intracellular activity of ofloxacin isomers in human phagocytic and non-phagocytic cells. In: *International journal of antimicrobial agents*, **15**, Heft 3, Seite 201–205.

GASCON, A R; CAMPO, E; HERNANDEZ, R M; CALVO, B; ERRASTI, J; PEDRAZ, M J L (2000): Pharmacokinetics of ofloxacin enantiomers after intravenous administration for antibiotic prophylaxis in biliary surgery. In: *Journal of clinical pharmacology*, **40**, Heft 8, Seite 869–874.

GIBSON, R M (1958): Application of antibiotics (polybactrin) in surgical practice, using the aerosol technique. In: *British medical journal*, **1**, Heft 5083, Seite 1326–1327.

GOTO, T; MAKINOSE, S; OHI, Y; YAMAUCHI, D; KAYAJIMA, T; NAGAYAMA, K; HAYAMI, H (1998): Diffusion of piperacillin, cefotiam, minocycline, amikacin and ofloxacin into the prostate. In: *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, **5**, Heft 3, Seite 243–246.

GOULIOURIS, T; ALIYU, S H; BROWN, N M (2010): Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **65 Suppl 3**, Seite iii11-24.

GREIF, R; AKCA, O; HORN, E P; KURZ, A; SESSLER, D I (2000): Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. In: *N Engl J Med*, **342**, Heft 3, Seite 161-167.

GRÜNEBERG, R N; FELMINGHAM, D; O'HARE, M D; ROBBINS, M; PERRY, K; WALL, R A; RIDGWAY, G L (1988): The comparative in-vitro activity of ofloxacin. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **22 Suppl C**, Seite 9–19.

GUAY, D; TACK, K; FLOR, S (1991): Safety and pharmacokinetics of single dose intravenous ofloxacin in healthy volunteers. In: *International journal of clinical pharmacology research*, **11**, Heft 5, Seite 203–209.

GUIBOUX, J P; CANTOR, J B; SMALL, S D; ZERVOS, M; HERKOWITZ, H N (1995): The effect of prophylactic antibiotics on iatrogenic intervertebral disc infections. a rabbit model. In: *Spine*, **20**, Heft 6, Seite 685–688.

HAMILTON-MILLER, J M; SHAH, S (1997): Activities of ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin and sparfloxacin against speciated coagulase-negative staphylococci sensitive and resistant to fluoroquinolones. In: *International journal of antimicrobial agents*, **9**, Heft 2, Seite 127–130.

HANSIS, M; JAKSCHIK, J (2001): Chirurgie und Orthopädie. In: Kramer, Axel; Heeg, Peter; Botzenhart, Konrad (Hg.): Krankenhaus- und Praxishygiene. 1. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer , Seite 456–463.

HATTORI, T; KIMURA, G; KONDO, Y; HORIUCHI, K; TSUBOI, N; YOSHIDA, K; AKIMOTO, M (2001): Urothelial mucosal concentration of levofloxacin administered before transurethral resection: Is the mucosal concentration predictable? In: *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, **8**, Heft 4, Seite 171–176.

HAYAKAWA, L; HIRAMITSU, T; IMAMURA, M (1985): Structure activity relationships of Quinolone antibacterial agents including Ofloxacin (OFLX: DL-8280), 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto. Vortrag vom Juni 1985.

HOECHST AG (1977): Ergebnisse zur Antibiotikaforschung. mündliche Mitteilung.

HOECHST AG (1990): Tarvid, Tarvid i.v., Wissenschaftl. Monographie, 06/90.

HORI, Y; NAKAZAWA, T; MAEDA, N; SAKAMOTO, M; YOKOKURA, S; KUBOTA, A; INOUE, T; NISHIDA, K; TANO, Y (2009): Susceptibility comparisons of normal pre-operative conjunctival bacteria to fluoroquinolones. In: *Journal of cataract and refractive surgery*, **35**, Heft 3, Seite 475–479.

HORWITZ, N H; CURTIN, J A (1975): Prophylactic antibiotics and wound infections following laminectomy for lumbar disc herniation. In: *Journal of neurosurgery*, **43**, Heft 6, Seite 727–731.

JONES, R N; MENDES, R E; SADER, H S (2010): Ceftaroline activity against pathogens associated with complicated skin and skin structure infections: results from an international surveillance study. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **65 Suppl 4**, Seite iv17-31.

KALAGER, T; DIGRANES, A; BERGAN, T; ROLSTAD, T (1986): Ofloxacin: serum and skin blister fluid pharmacokinetics in the fasting and non-fasting state. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **17**, Heft 6, Seite 795–800.

KANAYAMA, M; HASHIMOTO, T; SHIGENOBU, K; OHA, F; TOGAWA, D (2007): Effective prevention of surgical site infection using a Centers for Disease Control and Prevention guideline-based antimicrobial prophylaxis in lumbar spine surgery. In: *Journal of neurosurgery*, **6**, Heft 4, Seite 327–329.

KAPPSTEIN, I (2000): Epidemiologie und Prävention von postoperativen Infektionen im Operationsgebiet. In: Daschner, Franz; Daschner-Dettenkofer-Frank-Scherrer (Hg.): *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*. Mit 123 Tabellen / . 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin , Seite 101–121.

KARAMANIS, E M; MATTHAIYOU, D K; MORAITIS, L I; FALAGAS, M E (2008): Fluoroquinolones versus beta-lactam based regimens for the treatment of osteomyelitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Spine*, **33**, Heft 10, Seite E297-304.

KAWAUCHI, A; KAMOI, K; OHNE, T; IMADA, N; KITAMORI, T; TERASAKI, T; WATANABE, H (1993): [Ofloxacin concentration in prostatic tissue]. In: *Hinyokika kyo*, **39**, Heft 12, Seite 1191–1193.

KIM, J; OHTANI, H; TSUJIMOTO, M; SAWADA, Y (2009): Quantitative comparison of the convulsive activity of combinations of twelve fluoroquinolones with five nonsteroidal antiinflammatory agents. In: *Drug metabolism and pharmacokinetics*, **24**, Heft 2, Seite 167–174.

KIM, S J; TOMA, H S; MIDHA, N K; CHERNEY, E F; RECCHIA, F M; DOHERTY, T J (2010): Antibiotic resistance of conjunctiva and nasopharynx evaluation study: a prospective study of patients undergoing intravitreal injections. In: *Ophthalmology*, **117**, Heft 12, Seite 2372–2378.

KOROGLU, A; ACAR, O; USTUN, M E; TIRAS, B; ESER, O (2001): The penetration of cefoperazone and sulbactam into the lumbar intervertebral discs. In: *Journal of spinal disorders*, **14**, Heft 5, Seite 453–454.

KUCK, E M; BOUTER, K P; HOEKSTRA, J B; CONEMANS, J M; DIEPERSLOOT, R J (1998): Tissue concentrations after a single-dose, orally administered ofloxacin in patients with diabetic foot infections. In: *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society*, **19**, Heft 1, Seite 38–40.

KUMADA, T; NEU, H C (1985): In-vitro activity of ofloxacin, a quinolone carboxylic acid compared to other quinolones and other antimicrobial agents. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **16**, Heft 5, Seite 563–574.

LEMMEN, S W; DASCHNER, F (2001): Klinik, Diagnostik und Therapie nosokomialer Infektionen. In: Kramer, Axel; Heeg, Peter; Botzenhart, Konrad (Hg.): *Krankenhaus- und Praxishygiene*. 1. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer , Seite 268–283.

LEW, D P; WALDVOGEL, F A (1999): Use of quinolones in osteomyelitis and infected orthopaedic prosthesis. In: *Drugs*, **58 Suppl 2**, Seite 85–91.

LI, Q; PENG, S; SHENG, Z; WANG, Y (2010): Ofloxacin induces oxidative damage to joint chondrocytes of juvenile rabbits: excessive production of reactive oxygen species, lipid peroxidation and DNA damage. In: *European journal of pharmacology*, **626**, Heft 2-3, Seite 146–153.

LIN, C C; WU, Y T; YEN, J C; CHIANG, C J; TSUANG, Y H; TSAI, T H (2010): In vitro and in vivo methods to measure the ceftriaxone distribution into the rat tail intervertebral disc. In: *Analytical sciences : the international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry*, **26**, Heft 9, Seite 979–982.

- LIU, H H (2010): Safety profile of the fluoroquinolones: focus on levofloxacin. In: *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*, **33**, Heft 5, Seite 353–369.
- LOCKLEY, M R; WISE, R; DENT, J (1984): The pharmacokinetics and tissue penetration of ofloxacin. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **14**, Heft 6, Seite 647–652.
- LODE, H; HOFFKEN, G; OLSCHESKI, P; SIEVERS, B; KIRCH, A; BORNER, K; KOEPPE, P (1987): Pharmacokinetics of ofloxacin after parenteral and oral administration. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **31**, Heft 9, Seite 1338–1342.
- MAURIN, N (2008): Fluorochinolon-induzierte Achillessehnenruptur. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, **133**, Heft 6, Seite 241–244.
- MELLO, L R; BOER, V H (1982): [Infections in neurosurgery]. In: *Arquivos de neuro-psiquiatria*, **40**, Heft 1, Seite 54–66.
- MERTES, P M; JEHL, F; BURTIN, P; DOPFF, C; PINELLI, G; VILLEMOT, J P; MONTEIL, H; DUREUX, J B (1992): Penetration of ofloxacin into heart valves, myocardium, mediastinal fat, and sternal bone marrow in humans. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **36**, Heft 11, Seite 2493–2496.
- METALLIDIS, S; TOPSIS, D; NIKOLAIDIS, J; ALEXIADOU, E; LAZARAKI, G; GROVARIS, L; THEODORIDOU, A; NIKOLAIDIS, P (2007): Penetration of moxifloxacin and levofloxacin into cancellous and cortical bone in patients undergoing total hip arthroplasty. In: *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, **19**, Heft 6, Seite 682–687.
- MOROFUJI, Y; ISHIZAKA, S; TAKESHITA, T; TOYODA, K; UJIFUKU, K; HIROSE, M; IZUMO, T; TSUNODA, K; HAYASHI, K; MATSUO, T; KITAGAWA, N; SUYAMA, K; NAGATA, I (2008): [Efficacy of antimicrobial prophylaxis in neurosurgical operations]. In: *No shinkei geka*, **36**, Heft 9, Seite 769–774.

MORRISSEY, I; HOSHINO, K; SATO, K; YOSHIDA, A; HAYAKAWA, I; BURES, M G; SHEN, L L (1996): Mechanism of differential activities of ofloxacin enantiomers. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **40**, Heft 8, Seite 1775–1784.

NAU, R; KINZIG, M; DREYHAUPT, T; KOLENDA, H; SORGEL, F; PRANGE, H W (1994): Kinetics of ofloxacin and its metabolites in cerebrospinal fluid after a single intravenous infusion of 400 milligrams of ofloxacin. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **38**, Heft 8, Seite 1849–1853.

OHKUBO, T; KUDO, M; SUGAWARA, K; SAWADA, Y (1994): The determination of ofloxacin in human skin tissue by high-performance liquid chromatography and correlation between skin tissue concentration and serum level of ofloxacin. In: *The Journal of pharmacy and pharmacology*, **46**, Heft 6, Seite 522–524.

OKAZAKI, O; KURATA, T; TACHIZAWA, H (1989): Stereoselective metabolic disposition of enantiomers of ofloxacin in rats. In: *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, **19**, Heft 4, Seite 419–429.

PAGANIN, F; BOUVET, O; CHANEZ, P; FABRE, D; GALTIER, M; GODARD, P; MICHEL, F B; BRESSOLLE, F (1995): Evaluation of the effects of ambroxol on the ofloxacin concentrations in bronchial tissues in COPD patients with infectious exacerbation. In: *Biopharmaceutics & drug disposition*, **16**, Heft 5, Seite 393–401.

PARMAR, C; MEDA, K P (2007): Achilles tendon rupture associated with combination therapy of levofloxacin and steroid in four patients and a review of the literature. In: *Foot & ankle international / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society*, **28**, Heft 12, Seite 1287–1289.

PENNYBACKER, J B; TAYLOR, M; CAIRNS, H (1947): Penicillin in the Prevention of Infection during Operation on the Brain and Spinal Cord. In: *Lancet*, **2**, Seite 159–162.

PEREA, E J (1990): Ofloxacin concentrations in tissues involved in respiratory tract infections. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **26 Suppl D**, Seite 55–60.

PETERSEN, U (2001): Von der Nalidixinsäure zu den Chinolonen der dritten Generation: Die Evolution der Chinolone. In: *Pharmazie in unserer Zeit*, **30**, Heft 5, Seite 376–381.

PLAUE, R; BETHKE, R; FABRICIUS, K; MÜLLER, O (1980): Kritische Untersuchung zur Methodik von Antibiotikaspiegelbestimmungen in menschlichen Geweben. In: *Arzneimittelforschung Drug Research*, **30**, Seite 1–5.

PNG, J C; TAN, E; FOO, K T; LI, M K; CHENG, C; REKHRAJ, I R (1997): A comparative study of the distribution of ofloxacin and ciprofloxacin in prostatic tissues after simultaneous oral ingestion. In: *British journal of urology*, **79**, Heft 5, Seite 781–784.

POSPESCHILL, M (2006): Statistische Methoden. Heidelberg: Elsevier.

PRICE, F W, JR; DOBBINS, K; ZEH, W (2002): Penetration of topically administered ofloxacin and trimethoprim into aqueous humor. In: *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **18**, Heft 5, Seite 445–453.

PRICE, F W, JR; WHITSON, W E; GONZALES, J; JOHNS, S (1997): Corneal tissue levels of topically applied ofloxacin. In: *Journal of cataract and refractive surgery*, **23**, Heft 6, Seite 898–902.

RHOTEN, R L; MURPHY, M A; KALFAS, I H; HAHN, J F; WASHINGTON, J A (1995): Antibiotic penetration into cervical discs. In: *Neurosurgery*, **37**, Heft 3, Seite 418–421.



RIMMELE, T; BOSELLI, E; BREILH, D; DJABAROUTI, S; BEL, J C; GUYOT, R; SAUX, M C; ALLAOUCHICHE, B (2004): Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **53**, Heft 3, Seite 533–535.

ROHDE, V; MEYER, B; SCHALLER, C; HASSLER, W E (1998): Spondylodiscitis after lumbar discectomy. Incidence and a proposal for prophylaxis. In: *Spine*, **23**, Heft 5, Seite 615–620.

RUCKDESCHEL, G (1988): Vergleichende Untersuchung zur antibakteriellen Wirkung der so genannten Basiscephalosporine. In: *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)*, **83**, Heft 24, Seite 825–831.

RÜDEN, H (2000): Krankenhausinfektionen. Berlin: Springer.

RUEF, C (2001): Nosokomiale Infektionen durch Bakterien. In: Kramer, Axel; Heeg, Peter; Botzenhart, Konrad (Hg.): Krankenhaus- und Praxishygiene. 1. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer , Seite 92–124.

SACHS, L (2004): Angewandte Statistik. 11. Auflage. Berlin: Springer.

SATO, K; INOUE, T; MATSUMOA, Y (1982): In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivate. In: *Antimicrob Agents Chemotherapy*, **22**, Seite 548–553.

SAVITZ, M H; KATZ, S S (1986): Prevention of primary wound infection in neurosurgical patients: a 10-year study. In: *Neurosurgery*, **18**, Heft 6, Seite 685–688.

SAWADA, Y; OHKUBO, T; KUDO, M; SUGAWARA, K (1993): Concentration of orally administered antimicrobial agent in burn scar tissue, granulation tissue, normal skin and serum. In: *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, **19**, Heft 6, Seite 529–530.

SCHNÖRING, M; BROCK, M (2003): Antibiotikaprophylaxe bei lumbalen Bandscheibenoperationen: Eine Analyse von 1030 Operationen. In: *Zentralblatt für Neurochirurgie*, **64**, Heft 1, Seite 24–29.

SCUDERI, A C; PALADINO, G M; MARINO, C; TROMBETTA, F (2003): In vitro toxicity of netilmicin and ofloxacin on corneal epithelial cells. In: *Cornea*, **22**, Heft 5, Seite 468–472.

SEIBERT, G; KLESEL, N; LIMBERT, M; SCHRINNER, E; WINKLER, I (1984): Die antibakterielle Aktivität in vitro von Ofloxacin im Vergleich mit anderen oral verabreichbaren antimikrobiellen Substanzen bei Ampicillin-resistenten klinischen Isolaten. In: *Arzneimittel-Forschung*, **34**, Heft 11, Seite 1552–1554.

SEIBERT, G; LIMBERT, M; KLESEL, N (1983): Comparison of the anti bacterial in vitro and in vivo activity of ofloxacin (HOE 280 DL- 8280) and nalidixic acid analogies. In: *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, **2**, Heft 6, Seite 528–533.

SEROUR, F; DAN, M; GOREA, A; YELLIN, A; LIEBERMAN, Y; BERGER, S A (1991): Penetration of ofloxacin into human lung tissue following a single oral dose of 200 milligrams. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **35**, Heft 2, Seite 380–381.

SHARMA, S K; JONES, J O; ZEBALLOS, P P; IRWIN, S A; MARTIN, T W (2009): The prevention of discitis during discography. In: *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, **9**, Heft 11, Seite 936–943.

SKAF, G S; DOMLOJ, N T; FEHLINGS, M G; BOUCLAOUS, C H; SABBAGH, A S; KANAFANI, Z A; KANJ, S S (2010): Pyogenic spondylodiscitis: an overview. In: *Journal of infection and public health*, **3**, Heft 1, Seite 5–16.

SOBOTTKE, R; SEIFERT, H; FÄTKENHEUER, G; SCHMIDT, M; GOßMANN, A; EYSEL, P (2008): Aktuelle Diagnostik und Therapie der Spondylodiszitis. In: *Dtsch Ärztebl*, **105**, Heft 10, Seite 181–187.

SÖRCEL, F; BULITTA, J; KINZIG-SCHIPPERS, M (2001): Wie gut wirken die Gyrasehemmer? Pharmakokinetik der Chinolone. In: *Pharmazie in unserer Zeit*, **30**, Heft 5, Seite 418–427.

SÖRCEL, F; NABER, K; STEPHAN, U (1987): Pharmakokinetik und Analytik von Gyrasehemmern. In: Naber, K.G; Adam, D.; Grobecker, H. (Hg.): Gyrasehemmer II. Beiträge des 4. Symposiums der Reihe "Chemotherapeutika im Vergleich", gehalten in Straubing am 17.-19. April, 1986. Muenchen: Futuramed (Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie), Seite 1907–1961.

STAHLMANN, R; HÖFFLER, D (2000): Unerwünschte Wirkungen und Risiken von Flurochinolonen. In: *Deutsches Ärzteblatt*, **97**, Heft 45, Seite A3022-A3026.

STAHLMANN, R; FORSTER, C; SHAKIBAEI, M; VORMANN, J; GUNTHER, T; MERKER, H J (1995): Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **39**, Heft 9, Seite 2013–2018.

STAHLMANN, R; LODE, H (2010): Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. In: *Drugs & aging*, **27**, Heft 3, Seite 193–209.

STAMBOUGH, J L; BERINGER, D (1992): Postoperative wound infections complicating adult spine surgery. In: *Journal of spinal disorders*, **5**, Heft 3, Seite 277–285.

STATSOFT (HRSG.) (2010): Statistica für Windows, Computer-Programm zur statistischen Datenanalyse, Version 9.1. Tulsa, USA.

STILLE, W (1987): Entwicklungen der Gyrasehemmer. In: Naber, K.G; Adam, D.; Grobecker, H. (Hg.): Gyrase-Hemmer II. Beiträge des 4. Symposiums der Reihe "Chemotherapeutika im Vergleich", gehalten in Straubing am 17.-19. April, 1986. Muenchen: Futuramed (Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie), Bd. 6-10, Seite 1575–1583.

TAI, C C; WANT, S; QURASHI, N A; BATTEN, J; KALRA, M; HUGHES, S P (2002): Antibiotic prophylaxis in surgery of the intervertebral disc. A comparison between gentamicin and cefuroxime. In: *The Journal of bone and joint surgery*, **84**, Heft 7, Seite 1036–1039.

TAKAHASHI, H; WADA, A; IIDA, Y; YOKOYAMA, Y; KATORI, S; HASEGAWA, K; SHINTARO, T; SUGURO, T (2009): Antimicrobial prophylaxis for spinal surgery. In: *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*, **14**, Heft 1, Seite 40–44.

TAUCHWITZ, C; MIKSITZ, K (2009): Mikrobiell bedingte Arthritiden. In: Hahn, Helmut; Kaufmann, Stefan H. E.; Schulz, Thomas F.; Suerbaum, Sebastian (Hg.): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 6., komplett überarbeitete Auflage. Heidelberg: Springer , Seite 831–834.

UCHIBAYASHI, T; NAGANO, K; SHODA, R; HISAZUMI, H; SAWAKI, M; YAMAGUCHI, K; KAWAGUCHI, K; KOMATSU, K; KOBASHI, K; KOIZUMI, H; ET, A (1990): [Diffusion of ofloxacin (OFLX) into prostatic tissue in patients with benign prostatic hypertrophy]. In: *Hinyokika kyo*, **36**, Heft 6, Seite 741–745.

VELLER-FORNASA, C; TARANTELO, M; CIPRIANI, R; GUERRA, L; PESERICO, A (1987): Effect of ofloxacin on *Treponema pallidum* in incubating experimental syphilis. In: *Genitourinary medicine*, **63**, Heft 3, Seite 214.

VITTVÉR, V; KETTERL, R (1996): Chronic osteitis--modern therapy. In: *Antibiotiki i khimioterapiia*, **41**, Heft 9, Seite 57–59.

VON BAUM, H; BOTTCHEER, S; ABEL, R; GERNER, H J; SONNTAG, H G (2001): Tissue and serum concentrations of levofloxacin in orthopaedic patients. In: *International journal of antimicrobial agents*, **18**, Heft 4, Seite 335–340.

VYAS, H; KRISHNASWAMY, G (2007): Images in clinical medicine. Quinolone-associated rupture of the Achilles' tendon. In: *The New England journal of medicine*, **357**, Heft 20, Seite 2067.

WALTERS, R; RAHMAT, R; SHIMAMURA, Y; FRASER, R; MOORE, R (2006a): Prophylactic cephazolin to prevent discitis in an ovine model. In: *Spine*, **31**, Heft 4, Seite 391–396.

WALTERS, R; RAHMAT, R; FRASER, R; MOORE, R (2006b): Preventing and treating discitis: cephazolin penetration in ovine lumbar intervertebral disc. In: *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, **15**, Heft 9, Seite 1397–1403.

WARLICH, R; KORTING, H C; SCHAFER-KORTING, M; MUTSCHLER, E (1990): Multiple-dose pharmacokinetics of ofloxacin in serum, saliva, and skin blister fluid of healthy volunteers. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **34**, Heft 1, Seite 78–81.

WILLEMS, P C; JACOBS, W; DUINKERKE, E S; DE, K M (2004): Lumbar discography: should we use prophylactic antibiotics? A study of 435 consecutive discograms and a systematic review of the literature. In: *Journal of spinal disorders & techniques*, **17**, Heft 3, Seite 243–247.

WISE, R; LISTER, D; McNULTY, C A; GRIGGS, D; ANDREWS, J M (1986): The comparative pharmacokinetics of five quinolones. In: *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **18 Suppl D**, Seite 71–81.

WITTMANN, D H; KOTTHAUS, E (1986): Further methodological improvement in antibiotic bone concentration measurements: penetration of ofloxacin into bone and cartilage. In: *Infection*, **14 Suppl 4**, Seite S270-3.

YAMAGUCHI, K; OHNO, A; ISHII, Y; TATEDA, K; IWATA, M; KANDA, M; AKIZAWA, K; SHIMIZU, C; KON, S; NAKAMURA, K; MATSUDA, K; TOMINAGA, M; NAKAGAWA, T; SUGITA, A; ITO, T; KATO, J; SUWABE, A; YAMAHATA, K; KAWAMURA, C; TASHIRO, H; HORIUCHI, H; KATAYAMA, Y; KONDOU, S; MISAWA, S; MURATA, M; KOBAYASHI, Y; OKAMOTO, H; YAMAZAKI, K; OKADA, M; HARUKI, K; KANNO, H; AIHARA, M; MAESAKI, S; HASHIKITA, G; MIYAJIMA, E; SUMITOMO, M; SAITO, T; YAMANE, N; KAWASHIMA, C; AKIYAMA, T; IEIRI, T; YAMAMOTO, Y; OKAMOTO, Y; OKABE, H; MORO, K; SHIGETA, M; YOSHIDA, H; YAMASHITA, M; HIDA, Y; TAKUBO, T; KUSAKABE, T; MASAKI, H; HEIJYOU, H; NAKAYA, H; KAWAHARA, K; SANO, R; MATSUO, S; KONO, H; YUZUKI, Y; IKEDA, N; IDOMUKI, M; SOMA, M; YAMAMOTO, G; KINOSHITA, S; KAWANO, S; OKA, M; KUSANO, N; KANG, D; ONO, J; YASUJIMA, M; MIKI, M; HAYASHI, M; OKUBO, S; TOYOSHIMA, S; KAKU, M; SEKINE, I; SHIOTANI, J; HORIUCHI, H; TAZAWA, Y; YONEYAMA, A; KUMASAKA, K; KOIKE, K; TANIGUCHI, N; OZAKI, Y; UCHIDA, T; MURAKAMI, M; INUZUKA, K; GONDA, H; YAMAGUCHI, I; FUJIMOTO, Y; IRIYAMA, J; ASANO, Y; GENMA, H; MAEKAWA, M; YOSHIMURA, H; NAKATANI, K; BABA, H; ICHIYAMA, S; FUJITA, S; KUWABARA, M; OKAZAKI, T; FUJIWARA, H; OTA, H; NAGAI, A; FUJITA, J; NEGAYAMA, K; SUGIURA, T; KAMIOKA, M; MURASE, M; YAMANE, N; NAKASONE, I; OKAYAMA, A; AOKI, Y; KUSABA, K; NAKASHIMA, Y; MIYANOHARA, H; HIRAMATSU, K; SAIKAWA, T; YANAGIHARA, K; MATSUDA, J; KOHNO, S; MASHIBA, K (2009): [In vitro susceptibilities to levofloxacin and various antibacterial agents of 12,919 clinical isolates obtained from 72 centers in 2007]. In: *The Japanese journal of antibiotics*, **62**, Heft 4, Seite 346–370.

YAO, T W; ZENG, S; LI, X (2000): Glucuronidation metabolism of ofloxacin enantiomers in rat microsomes treated with different inducers. In: *Zhongguo yao li xue bao*, **14**, Heft 4, Seite 268–272.

ZARGHOONI, K; ROLLINGHOFF, M; SIEWE, J; FATKENHEUER, G; SEIFERT, H; EYSEL, P; SOBOTTKE, R (2010): Spondylodiszitis - eine interdisziplinäre Herausforderung. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, **135**, Heft 23, Seite 1182–1185.

ZEITLINGER, M A; TRAUNMULLER, F; ABRAHIM, A; MULLER, M R; ERDOGAN, Z; MULLER, M; JOUKHADAR, C (2007): A pilot study testing whether concentrations of levofloxacin in interstitial space fluid of soft tissues may serve as a surrogate for predicting its pharmacokinetics in lung. In: *International journal of antimicrobial agents*, **29**, Heft 1, Seite 44–50.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

DNA	Desoxyribonukleinsäure
iv.	intravenös
MIC	minimale inhibitorische Konzentration (minimal inhibitory concentration)
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus
TEP	Totale Endoprothese
ZNS	Zentrales Nervensystem



## 8.2 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

### Abbildungen

ABBILDUNG 1: SERUMKONZENTRATIONEN VON OFLOXACIN NACH EINMALIGER INTRAVENÖSER GABE VON 200 MG OFLOXACIN .....	30
ABBILDUNG 2: VERTEILUNG DES ABSTANDS ZWISCHEN DER INTRAVENÖSEN GABE VON 200 MG OFLOXACIN UND DEM OPERATIONSBEGINN, DEFINIERT ALS HAUTSCHNITT, IN MINUTEN .....	31
ABBILDUNG 3: VERTEILUNG DES ABSTANDS ZWISCHEN DER INTRAVENÖSEN GABE VON 200 MG OFLOXACIN UND DEM OPERATIONSSENDE IN MINUTEN (EIN PATIENT OHNE ANGABE) .....	32
ABBILDUNG 4: SERUMKONZENTRATION DES OFLOXACIN ( $\mu\text{G}/\text{ML}$ ) BEI OPERATIONSBEGINN (QUADRATE) UND OPERATIONSSENDE (DREIECKE) BEZOGEN AUF DIE ZEIT SEIT DER INTRAVENÖSEN GABE VON 200 MG OFLOXACIN (EIN PATIENT OHNE ZEITANGABE).....	35
ABBILDUNG 5: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER OFLOXACIN-KONZENTRATION IM LIGAMENTUM FLAVUM UND DER ZEIT SEIT DER MEDIKATION. ES BESTAND KEIN STATISTISCH SIGNIFIKANTER ZUSAMMENHANG (SPEARMANSCHER KORRELATIONSKOEFFIZIENT, $R = 0,150$ , $P = 0,565$ ). .....	38
ABBILDUNG 6: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER OFLOXACIN-KONZENTRATION IN DER BANDSCHEIBE UND DER ZEIT SEIT DER MEDIKATION. ES BESTAND KEIN STATISTISCH SIGNIFIKANTER ZUSAMMENHANG (SPEARMANSCHER KORRELATIONSKOEFFIZIENT, $R = -$ $0,280$ , $P = 0,405$ ). .....	40
ABBILDUNG 7: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER OFLOXACIN-KONZENTRATION IM LIQUOR UND DER ZEIT SEIT MEDIKATION. ES BESTAND KEIN STATISTISCH SIGNIFIKANTER ZUSAMMENHANG (SPEARMANSCHER KORRELATIONSKOEFFIZIENT, $R = 0,298$ , $P = 0,323$ ). .....	43
ABBILDUNG 8: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEN OFLOXACIN-KONZENTRATIONEN DER ERSTEN (OPERATIONSBEGINN) UND ZWEITEN (OPERATIONSSENDE) SERUMPROBE. DER ZUSAMMENHANG WAR DIREKT, STRAFF UND STATISTISCH SIGNIFIKANT	

(SPEARMANSCHER KORRELATIONSKOEFFIZIENT,  $R = 0,984$ ,  $P < 0,001$ ). DIE  
 AUSGLEICHSGERADE FOLGT DER GLEICHUNG  $PROBE2 = 0,1703 + 0,7214 * PROBE1$ ... 45

## Tabellen

TABELLE 1: EINTEILUNG DER FLUORCHINOLONE NACH IHRER ENTWICKLUNG. REIHENFOLGE INNERHALB EINER GRUPPE NACH AUFSTIEGENDER IN-VITRO-(MHK)-AKTIVITÄT), NACH (STAHLMANN UND HÖFFLER, 2000). .....	6
TABELLE 2: MINIMALE HEMMKONZENTRATIONEN (MHK) VON OFLOXACIN FÜR DIE HÄUFIGSTEN ISOLIERTEN ERREGER .....	10
TABELLE 3: OFLOXACIN-KONZENTRATION IM SERUM ( $\mu\text{G}/\text{ML}$ ) NACH EINMALIGER INTRAVENÖSER GABE VON 200 MG OFLOXACIN .....	28
TABELLE 4: ABSTAND ZWISCHEN DER INTRAVENÖSEN GABE VON 200 MG OFLOXACIN UND DEM OPERATIONSBEGINN (HAUTSCHNITT), DEM OPERATIONSSENDE SOWIE OPERATIONSDAUER (ALLE ANGABEN IN MINUTEN).....	30
TABELLE 5: SERUMKONZENTRATION DES OFLOXACIN ( $\mu\text{G}/\text{ML}$ ) NACH NTRAVENÖSER GABE VON 200 MG OFLOXACIN 3 STUNDEN VOR DEM GEPLANTEN OPERATIONSTERMIN IN DEN SERUMPROBEN ZU OPERATIONSBEGINN UND –ENDE SOWIE ABSTAND VON DER MEDIKATION (MINUTEN) .....	33
TABELLE 6: GEWEBEKONZENTRATION DES OFLOXACIN IM LIGAMENTUM FLAVUM (EIN PATIENT OHNE ZEITANGABE, EIN PATIENT MIT ZWEI PROBEN DES LIGAMENTUM FLAVUM)37	
TABELLE 7: GEWEBEKONZENTRATION DES OFLOXACIN IN DER BANDSCHEIBE (EIN PATIENT OHNE ZEITANGABE) .....	39
TABELLE 8: GEWEBEKONZENTRATION DES OFLOXACIN IM SEQUESTER .....	41
TABELLE 9: OFLOXACINKONZENTRATION IM LIQUOR (EIN PATIENT OHNE ZEITANGABE) .....	42
TABELLE 10: ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DEN GEMESSENEN PROBEN (SPEARMANSCHER KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN R, SIGNIFIKANZNIVEAU P) .....	44

## **9 Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Gradinger und Herrn Professor Dr. Dr. Rechl möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit herzlich danken.

Dem Team von Herrn Prof. Dr. K. Kuhn vom Institut für Medizinische Statistik des Klinikums rechts der Isar München möchte ich für die Unterstützung und Durchsicht des statistischen Teils der Arbeit danken.

Ebenso danke ich der Firma Sanovi Aventis, ehemals Firma Hoechst AG, die das Testpräparat zur Verfügung stellte und diese Studie unterstützte.

## **10 Lebenslauf**

Am 16. Februar 1964 wurde ich als 2. Kind des kaufmännischen Angestellten Helmut Fuchs und seiner Ehefrau Hella Fuchs, geb. Eckrich, in Ludwigshafen am Rhein geboren.

Aufgewachsen bin ich in Waldsee einem Dorf mit ca. 4000 Einwohnern , zwischen Ludwigshafen und Speyer gelegen, wo bis heute meine Eltern wohnen. Von 1969 bis 1973 besuchte ich in Waldsee die Grund-und Hauptschule und wechselte im Anschluss auf das Staatl. Friedrich-Magnus-Schwerd Gymnasium nach Speyer (1974- 1983). Nach meinem Abitur 1983 studierte ich an der Universität Mannheim bis 1985 Betriebswirtschaftslehre. Noch im selben Jahr begann ich das Studium der Humanmedizin an die Universität Heidelberg, wo ich im Mai 1991 erfolgreich das medizinische Staatsexamen ablegte und mir am 01.12.1992 die Approbation zum Arzt erteilt wurde.

Nach meinem Praktischen Jahr (Uniklinik Mannheim Fach Orthopädie, Kreuzspital Chur, Schweiz, Chirurgie und Theresienkrankenhaus Mannheim, Innere Medizin) absolvierte ich meine Zeit als Arzt im Praktikum am Kreiskrankenhaus Wörth an der Donau (Unfall- Gefäß-und Allgemein Chirurgie).

Von Januar 1993 bis März 1994 war ich als Zivildienstleistender Assistenzarzt in der Orthopädischen Abteilung des St. Johannis Krhs. in Landstuhl beschäftigt und wechselte dann im April 1994 als Assistenzarzt an die Rehaklinik Bad Wiessee. Dort war ich bis zu meinem Wechsel an die Fachklinik Bad Heilbrunn im Oktober 1997 als Assistenzarzt tätig.

Von Oktober 1997 bis Juni 1999 arbeitete ich in der Orthopädischen Abteilung der Fachklinik Bad Heilbrunn um dann im Juli 1999 als Praxisassistent in einer Orthopädischen Praxis in Grünwald bei München und ab Februar 2000 in der Privatklinik Josephinum in München als Assistenzarzt auf der Orthopädischen Abteilung tätig zu sein.

Im Februar 2001 begann ich als Assistenzarzt in der Orthopädischen Abteilung von Klinik&more Blumenhof in Bad Feilnbach und wurde dort im März 2002 zum Funktionsoberarzt der Abteilung ernannt.

Nach meiner erfolgreichen Facharztprüfung zum Orthopäden im April 2002 wurde ich Oberarzt bei Klinik&more Blumenhof (bis Juli 2010).

Seit August 2010 bin ich als Leitender Arzt der Orthopädischen Abteilung bei Klinik& more Reithofpark in Bad Feilnbach beschäftigt.

Verheiratet bin ich seit 1994 mit Irmtraud Fuchs, geb. Dillinger. Wir haben keine Kinder.