

Orale perioperative Infektionsprophylaxe mit dem
Gyrasehemmer Ofloxacin bei Kataraktoperationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Antje Kathrin Erençin geb. Breithaupt
aus Vaihingen/Enz

Giessen 2000

Aus dem Medizinischen Zentrum für Augenheilkunde
Leiter: Prof. Dr. med. K. W. Jacobi
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: Dr. med. Dipl.-Chem. H.-J. Krämer

Gutachter: Prof. Dr. med. F. Dreyer

Tag der Disputation: 06.07.2000

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG	9
1.1 Problemstellung	9
1.2 Bisherige perioperative Infektionsprophylaxe	11
1.3 Ofloxacin in der Ophthalmochirurgie	13
1.4 Zielsetzung der Arbeit	14
2. MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 Patientenauswahl und Handhabung der Proben	15
2.2 Anforderungen an die Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie	17
2.3 Aufbau des Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie-Systems	18
2.4 Optimierung der mobilen Phase	20
2.5 Optimierung der photometrischen Detektion	23
2.6 Externe Standardisierung	25
2.7 Vorsäulenextraktion	26
2.8 Interne Standardisierung	27
2.9 Wiederfindung und Reproduzierbarkeit	28

3. ERGEBNISSE	29
3.1 Auswertung der anamnestischen Daten	29
3.2 HPLC-Methodik	30
3.2.1 Bestimmung im Kammerwasser	30
3.2.2 Bestimmung im Plasma	33
3.2.2.1 Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie	33
3.2.2.2 Externe Standardisierung	34
3.2.2.3 Wiederfindung nach Vorsäulenextraktion	35
3.2.2.4 Interne Standardisierung	37
3.3.1 Ofloxacin	38
3.3.2 Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim	43
3.3.3 Einzeldaten bei Niereninsuffizienz bzw. erhöhtem intraokulären Druck	47
3.4 Eiweißkonzentration und Zellzahl in der Vorderkammer	48
4. DISKUSSION	51
4.1 Diskussion der Methode	51
4.1.1 HPLC	51
4.1.2 Vorsäulenextraktion	51
4.2 Diskussion der Ergebnisse	52
5. ZUSAMMENFASSUNG	64
6. LITERATURVERZEICHNIS	65
7. ANHANG	73

Verzeichnis der Abkürzungen

AU	=	Area Units (Flächeneinheiten)
AT	=	Augentropfen
EDTA	=	Ethylendiamintetraessigsäure
HPLC	=	High Pressure Liquid Chromatography (Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie)
IOD	=	intraokulärer Druck
i.v.	=	intravenös
k.A.	=	keine Angabe
KG	=	Körpergewicht
KHK	=	koronare Herzkrankheit
KW	=	Kammerwasser
Ln	=	Logarithmus naturalis
M	=	molar
MHK	=	minimale Hemmkonzentration
MHK ₉₀	=	minimale Hemmkonzentration, bei der 90% der Bakterien eines Bakterienstammes in ihrem Wachstum gehemmt werden
MRT	=	mean residence time (mittlere Verweildauer)
n.n.	=	nicht nachweisbar
OP	=	Operation
p.o.	=	per oral
SD	=	Standarddeviation (Standardabweichung der Einzelwerte)
SEM	=	Standarderror of the Mean (Standardabweichung des Mittelwertes)
Tabl.	=	Tablette
TBA	=	Tetrabutylammoniumbromid
\bar{x}	=	Mittelwert

Verzeichnis der Abbildungen

		Seite
Abb. 1	Strukturformeln von Ofloxacin und Ciprofloxacin	13
Abb. 2	HPLC-Apparatur	19
Abb. 3 a,b	Chromatographische Trennung in Abhängigkeit vom N,N-Dimethylformamid-Gehalt	21
Abb. 4	Strukturformel von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim	22
Abb. 5 a,b	Peakflächen und -höhen bei variierender UV-Detektorwellenlänge	24
Abb. 6	Chromatographische Trennung in wässriger Lösung	31
Abb. 7 a,b	Chromatographische Trennung im Kammerwasser	32
Abb. 8 a,b	Chromatographische Trennung im Plasma	34
Abb. 9	Mittlere Konzentrationen von Ofloxacin in Kammerwasser und Plasma	39
Abb. 10 a,b	Lineare Regression der logarithmierten Ofloxacinkonzentrationen im Plasma bezogen auf Zeitintervall und Körpergewicht	40
Abb. 11 a,b	Logarithmierte Ofloxacinkonzentrationen im Kammerwasser bezogen auf Zeitintervall und Körpergewicht	42
Abb. 12 a,b	Cefotaxim- und Desacetyl-Cefotaximkonzentrationen im Plasma	45
Abb. 13 a,b	Cefotaxim- und Desacetyl-Cefotaximkonzentrationen im Kammerwasser	46
Abb. 14 a,b	Eiweißkonzentration und Zellzahl in der Vorderkammer	49
Abb. 15 a,b	Ofloxacin- und Cefotaximkonzentrationen im Kammerwasser und MHK_{90} - Werte	59

Verzeichnis der Tabellen

		Seite
Tabelle 1	Inzidenz der postoperativen Endophthalmitis	10
Tabelle 2	Häufigste Erreger der postoperativen Endophthalmitis	11
Tabelle 3	Perioperative Standardmedikation bei Kataraktoperationen	15
Tabelle 4	Empfohlene Detektionswellenlängen in der Literatur	23
Tabelle 5	Patientendaten	29
Tabelle 6	Wiederfindung der Analysesubstanzen aus Plasma	36
Tabelle 7	Wiederfindung von Ciprofloxacin aus Plasma	37
Tabelle 8	Ofloxacinkonzentrationen in Plasma und Kammerwasser	38
Tabelle 9	Verhältnis der Ofloxacinkonzentrationen im Kammerwasser im Vergleich zum Plasma	43
Tabelle 10	Konzentrationen von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim in Kammerwasser und Plasma	43
Tabelle 11	Konzentrationen von Ofloxacin und Cefotaxim in Kammerwasser und Plasma bei Patienten mit Niereninsuffizienz	47
Tabelle 12	Literaturangaben zu Ofloxacinkonzentrationen in Plasma und Kammerwasser nach systemischer Applikation	54
Tabelle 13	Pharmakokinetik von Ofloxacin, Ciprofloxacin, Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim	55
Tabelle 14	Literaturangaben zu Ofloxacinkonzentrationen in Plasma und Kammerwasser nach topischer Applikation	56

Tabellen des Anhangs:	Seite
Tabelle 15 Patientendaten	73
Tabelle 16 Einzelmeßwerte in Plasma und Kammerwasser	80
Tabelle 17 Eiweißkonzentration in der Vorderkammer	84
Tabelle 18 Zellzahlen in der Vorderkammer	86
Tabelle 19 Opazität und intraokulärer Druck	88
Tabelle 20 Literaturangaben zu Ciprofloxacinkonzentrationen in Plasma und Kammerwasser nach systemischer Applikation	90
Tabelle 21 Literaturangaben zu Cefotaximkonzentrationen in Plasma und Kammerwasser nach systemischer Applikation	91
Tabelle 22 Literaturangaben zu Ofloxacin in Plasma und Tränenflüssigkeit nach topischer Applikation	92
Tabelle 23 Literaturangaben zu Ofloxacin in Plasma und Glaskörper nach topischer bzw. systemischer Applikation	92

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Bei jedem chirurgischen Eingriff am Auge muß mit einer infektiös bedingten intraokulären Entzündung mit der möglichen Folge eines Visusverlustes bis hin zur okulogenen Septikämie oder zum Verlust des Auges gerechnet werden.

Die Häufigkeit ophthalmochirurgischer Eingriffe ist in den letzten Jahrzehnten rapide gestiegen, wobei sich insbesondere die Zahl der elektiven Eingriffe vervielfacht hat. Mit der Einführung künstlicher intraokulärer Linsen entwickelte sich die Kataraktextraktion mit Kunstlinsenimplantation zu einem der am häufigsten vorgenommenen chirurgischen Eingriffe am Menschen. Jährlich erfolgen allein in den USA ca. 1,2 Millionen Kataraktextraktionen [1].

Ursache und Art der Linsentrübungen sind vielfältig. Von größter praktischer Bedeutung ist der Altersstar (Cataracta senilis), der nicht nur die häufigste Kataraktform darstellt, sondern auch zunehmend häufig und in früheren Stadien operativ behandelt wird. Patienten, die sich einer Kataraktextraktion mit Kunstlinsenimplantation unterziehen, sind meist in einem fortgeschrittenen Alter und weisen oft mehrere Krankheiten gleichzeitig auf.

Während noch vor wenigen Jahren stationäre Aufenthalte von 4-7 Tagen nach Kataraktextraktion üblich waren [2], haben sich die Liegezeiten heute auf 1-3 Tage verkürzt, zunehmend wird ambulant operiert.

Die Häufigkeit postoperativer Infektionen nach bulbuseröffnenden Operationen ist seit Jahren rückläufig. Verbesserte OP-Hygiene, bessere Instrumente und nicht zuletzt die prophylaktische Gabe von Antibiotika haben das Risiko postoperativer Infektionen deutlich gesenkt.

Eine relativ seltene, jedoch gefürchtete Komplikation ist die postoperative bakterielle Endophthalmitis. Ihre Inzidenz wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, liegt aber in der Regel unter 0,3 % (Tab.1).

Tab. 1: Inzidenz der postoperativen Endophthalmitis nach elektiven Eingriffen

Operationen	Infektionen	Inzidenz	Autoren
35093	111	0.32%	Salvanet-Bouccara et al., 1990 [3]
338141	507	0.15%	Javitt et al., 1991 [4]
257691	22	0.09%	Kattan et al., 1991 [5]
		0,05-0,5%	Elston und Chattopadhyay, 1991 [6]

Die Herkunft der Erreger ist meist endogen, z.B. durch bakterielle Besiedlung der Augenlider, Konjunktiven und der Nase des Patienten. Nur in 18 % ist die postoperative Endophthalmitis durch Bakterien aus exogenen Quellen verursacht, z.B. mangelhafte Operationshygiene, ungenügende Material- und Instrumentensterilisation, Kontamination von Spüllösungen und Intraokularlinsen sowie durch Übertragung der Bakterienflora des Chirurgen [7]. Eintrittspforte ist meist die Inzisionsstelle, seltener insuffiziente Nahtstellen oder Wundheilungsstörungen. Zu Bakterienabsiedlung auf hämatogenem Weg kommt es nur äußerst selten, und dann vor allem bei Risikopatienten wie Diabetikern und immunsupprimierten Patienten.

Bakterien der physiologischen Konjunktivalflora sind die häufigsten Erreger der postoperativen Endophthalmitis. Koagulase-negative Staphylokokken, insbesondere *Staphylococcus epidermidis*, werden in 40-50 % der Fälle nachgewiesen. Die virulenteren *Staphylococcus aureus* und β -hämolysierenden Streptokokken verursachen nur je 20 % der postoperativen Infektionen [7]. Ca. 10 % der postoperativen Endophthalmitiden werden durch gramnegative Erreger hervorgerufen, am häufigsten durch *Pseudomonas aeruginosa* und *Hämophilus influenzae* [8, 9]. Infektionen durch *Candida albicans* oder andere Pilze sind extrem selten und kommen fast ausschließlich bei immundefizienten Patienten vor [7, 9].

Tab. 2: Häufigste Erreger der postoperativen Endophthalmitis (% der kulturpositiven Fälle; [modifiziert nach 7-10])

Gram positive Erreger	Gram negative Erreger
-----------------------	-----------------------

Staphylococcus epidermidis (40-50%)	Hämophilus influenzae	} (10%)
Staphylococcus aureus (20%)	Pseudomonas aeruginosa	
Streptococcus species (20%)	Proteus species	
Propionibacterium acnes	Klebsiella species	
Bacillus species		

Intraokuläre Infektionen stellen auch heute noch, trotz erheblicher Fortschritte in der Entwicklung neuer Antibiotika, ein großes therapeutisches Problem dar. Ausschlaggebend sind zum einen die Entwicklung von Resistenzen gegenüber häufig angewandten Antibiotika, zum anderen Schwierigkeiten in der Penetration der Blut-Kammerwasserschranke bzw. Blut-Retina-Schranke mit der Folge ungenügender Konzentrationen des Antibiotikums am Ort der Entzündung. Bei 80 % der Patienten mit einer Endophthalmitis kommt es zu irreversiblen Schäden am Auge.

1.2 Bisherige perioperative Infektionsprophylaxe

Bisher gibt es kein einheitliches Schema zur Prophylaxe infektiöser Komplikationen bei bulbuseröffnenden Operationen wie z.B. Kataraktoperationen. Angesichts der enormen Zahl von Kataraktextraktionen ist die Entscheidung, ob und wie eine antiinfektiöse Prophylaxe durchgeführt werden soll, auch im Hinblick auf Kosten, Praktikabilität, Resistenzentwicklung und seltene unerwünschte Wirkungen zu treffen.

Eine übliche präoperative Prophylaxe ist die topische Applikation von Neomycin, Gentamicin oder Erythromycin ein oder mehrere Tage vor dem Eingriff. Zur Desinfektion der Konjunktiven wird eine gründliche Spülung des Bindehautsackes, der Lider, Wimpern und Lidhaut mit 5%igem Jodpovidon unmittelbar vor dem Eingriff empfohlen. In der Studie von Haut et al. [11] konnten trotz Desinfektion der Konjunktiven mit Jodpovidon bei 20% der Patienten noch kulturpositive Abstriche unmittelbar postoperativ nachgewiesen werden. Dickey et al. [12] fanden trotz topischer Applikation von Gentamicin und Desinfektion des Auges mit Chlorhexidin, Hexachlorophen und 5%igem Jodpovidon bei 43% der Patienten kulturpositive Vorderkammeraspirate nach unkomplizierter Kataraktextraktion. Klinische Zeichen einer Infektion traten bei keinem der Patienten auf.

Wegen des Risikos einer persistierenden bakteriellen Besiedlung trotz gründlicher lokaler Desinfektion und topischer Antibiotikaapplikation wird vielerorts zusätzlich eine systemische perioperative Antibiotikaprohylaxe durchgeführt. Hier hatte sich in den 80er Jahren die intravenöse präoperative Einmalgabe von Cephalosporinen (z.B. Ceftazidim oder Cefotaxim) in einigen Zentren etabliert.

Darüber, ob die systemische perioperative Infektionsprohylaxe nun generell oder nur bei Risikopatienten durchgeführt werden soll, besteht kein Konsens. In den meisten Universitäts-Augenkliniken wird jedoch seit 1984 eine intravenöse perioperative Prophylaxe bei Risikopatienten mit äußeren Augenerkrankungen durchgeführt, z.B. Ektropium, Keratoconjunctivitis sicca, Blepharitis, Infektionen des nasolakrimalen Systems, ferner bei einäugigen Patienten, insulinpflichtigen Diabetikern und bei Kontaktlinsenträgern.

Der Nutzen einer präoperativen Abstrichdiagnostik an der Bindehaut bei asymptomatischen Augen zur Verhütung postoperativer Infektionen ist fraglich. Die Konjunktivalflora variiert durch Schmierinfektionen von Tag zu Tag und kann sich bereits durch das Minimaltrauma beim Abstrich mit einem Wattestäbchen ändern [10, 13]. Präoperative Bindehaut-Abstrichkulturen sind daher bei asymptomatischen Augen wenig hilfreich bei der Auswahl des prophylaktisch zu verabreichendem Antibiotikums.

In der Universitäts-Augenklinik Giessen erhielten seit mehreren Jahren alle Patienten, bei denen elektiv eine Kataraktextraktion vorgenommen wurde, perioperativ Gentamicin-, Neomycin- und Polymyxin B-Augentropfen sowie präoperativ einmalig 2g Cefotaxim intravenös (s. Kapitel 2.1).

1.3 Ofloxacin in der Ophthalmochirurgie

Moderne Fluorochinolon-Antibiotika wie Ciprofloxacin und Ofloxacin sind aufgrund ihrer guten Gewebegängigkeit, niedrigen minimalen Hemmkonzentrationen und ihres breiten antibakteriellen Wirkungsspektrums für die Ophthalmochirurgie von Interesse.

Nalixidinsäure wurde 1962 als erster Gyrasehemmer eingesetzt. Später kamen die Fluorochinolone Norfloxacin (1978), Ofloxacin (1981), Ciprofloxacin (1983), Sparfloxacin (1986) und Fleroxacin (1992) hinzu.

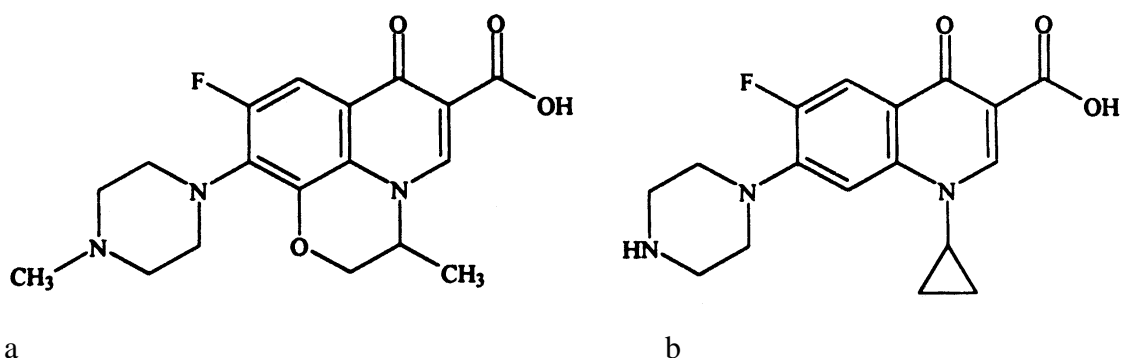


Abb. 1: Strukturformeln von (a) Ofloxacin und (b) Ciprofloxacin

Die Gyrase ist eine bakterielle Topoisomerase, die eine wichtige Funktion bei der Kontrolle der Konformation von DNA hat. Fluorochinolone binden an den intranukleären Komplex aus DNA und Gyrase. Die Bakterien sind dann nicht mehr teilungsfähig und sterben innerhalb kurzer Zeit ab. Der Zellstoffwechsel von Säugetierzellen wird dabei nicht beeinträchtigt. Fluorochinolone zeigen bakterizide Wirkung auf grampositive und gramnegative Erreger. Es gibt Hinweise auf einen weiteren Wirkungsmechanismus, der für einen bakteriostatischen Effekt in der stationären, nicht replikativen Phase von Bakterien verantwortlich sein soll. Bei Fluorochinolonen ist ein postantibiotischer Effekt nachweisbar, d.h. daß das Bakterienwachstum postexpositionell auch unterhalb der minimalen Hemmkonzentration noch für einige Stunden supprimiert ist. Das Wirkungsspektrum des Gyrasehemmers Ofloxacin umfaßt grampositive und gramnegative Aerobier, fakultative Anaerobier, Pseudomonaden sowie intrazelluläre Erreger wie z.B. Chlamydien.

Ofloxacin kann enteral oder parenteral appliziert werden. Bei oraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit bei 95%, so daß annähernd die gleichen Serumspiegel erreicht werden wie bei intravenöser Applikation. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 25-30%, das Verteilungsvolumen 1,0 l/kg [14]. Ofloxacin penetriert besser als andere Fluorochinolone in Tränen (50%), Speichel (90%) und Schweiß (28%) [15].

Diese günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften und seine gute bakterizide Wirkung gegenüber den üblichen Endophthalmitis-Erregern lassen Ofloxacin zur Infektionsprophylaxe in der bulbuseröffnenden Ophthalmochirurgie geeignet erscheinen.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie war es, bei Patienten, die sich einer Kataraktextraktion mit Kunstlinsenimplantation unterzogen, die Konzentrationen des Gyrasehemmers Ofloxacin (Tarivid®) im Kammerwasser zu untersuchen. Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Konzentrationen werden nach präoperativer oraler Einmalgabe von Ofloxacin im Kammerwasser erreicht?
2. Liegen die erreichten Konzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) für die üblichen Endophthalmitis-Erreger?
3. Welche Konzentrationen werden zeitgleich im Plasma erreicht?
4. Wann nach Einnahme von Tarivid® sind die Kammerwasserkonzentrationen am höchsten?
5. Welche Aussagen ergeben sich hinsichtlich Verträglichkeit, Akzeptanz, Praktikabilität und Kosten der Ofloxacin-Prophylaxe?
6. Welche Konzentrationen werden bei der bisherigen Prophylaxe mit Cefotaxim in Kammerwasser und Plasma erreicht?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurde eine hochdruckflüssigkeits-chromatographische Methode zur simultanen Bestimmung von Ofloxacin, Cefotaxim und seinem Hauptmetaboliten Desacetyl-Cefotaxim in Kammerwasser und Plasma entwickelt.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl und Handhabung der Proben

In die Studie wurden alle Patienten über 18 Jahre aufgenommen, die sich an der Universitäts-Augenklinik Giessen aus unterschiedlicher Indikation einer Kataraktextraktion unterzogen. Die Linsen-Opazitätswerte der Patienten betragen bis zu 77% (Mittelwert 38%, SD 13%). Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 (30 Patienten) erhielt die bisher übliche perioperative Infektionsprophylaxe mit 2 g Cefotaxim i.v. (Claforan[®]) als Kurzinfusion unmittelbar vor der Operation. Die 53 Patienten der Gruppe 2 erhielten zusätzlich zum Cefotaxim 400 mg Ofloxacin p.o. (2*200 mg Tarivid[®]) 1,7 bis 7,3 Stunden präoperativ. Des weiteren wurden Ophthalmika und Tabletten nach einem festen Plan routinemäßig verabreicht (Tab.3). Die Patienten wurden am Vortag über die Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Tab 3: Perioperative Standardmedikation bei Kataraktoperationen

Präparat	Wirkstoff(e)	Konzentration (pro ml)	Tropfen- bzw. Tablettenzahl		
			1 Tag vor OP	OP-Tag	1.Tag nach OP
Isopto-Max AT	Dexamethason	1 mg	}	3	6
	Neomycinsulfat	5 mg			
	Polymyxin-B-Sulfat	6000 IE			
Gentamytrex AT	Gentamicinsulfat	5 mg	3	3	
Ocufur AT	Flurbiprofen-Na	0,03 mg	4	2	4
Neosynephrin-POS 10% AT	Phenylephrin-HCl	100 mg	0-2	2	
Zyclolat-EDO sine AT	Cyclopentolat-HCl	10 mg	0-2	2	
Mydriatikum Stulln AT	Tropicamid	5 mg		0-3	
Urbason Tabletten	Methylprednisolon	40 mg		1x1	1x1
Diclofenamid Tabletten	Diclofenamid	50 mg		1x1	2x1/2
Maaloxan forte Kautabletten	Aluminiumhydroxid	400 mg	}	1x1*	3x1
	Magnesiumhydroxid	400 mg			
Kalinor Brausetabletten	K+-citrat	2 g	}	1x1	1x1
	K+-hydrogencarbonat	2 g			

* mindestens 2 Std. vor der Einnahme von Ofloxacin

Ausschlußkriterium waren ein Entzündungszustand am Auge, eine bekannte Allergie gegenüber Chinolonderivaten, psychiatrische Vorerkrankungen, zerebrale Anfallsleiden,

Schwangerschaft sowie ein Lebensalter unter 18 Jahren. Durch eine genaue Erfassung der Patientenanamnese und der individuellen Medikation sollten mögliche Einflußfaktoren auf die Ofloxacin-Kinetik (Resorption, Plasmaspiegel, Exkretion) der Patienten eruiert werden. Folgende Einflußfaktoren kommen hierbei vor allem in Betracht:

1. Kurzdarmsyndrom, Z. n. Magen- bzw. Magenteilresektion, gleichzeitige Einnahme von Aluminium- oder Magnesiumhydroxid-Antazida, Einnahme von Sucralfat sowie orale Eisen-, Zink- oder Multivitaminsubstitution mit möglichem Einfluß auf die enterale Resorption von Ofloxacin [16, 17].
2. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme mit der Folge einer verzögerten Resorption und Verringerung der maximal erreichbaren Konzentrationen [16].
3. Einschränkung der Nierenfunktion mit der Folge höherer Wirkspiegel, da Ofloxacin zu 95% renal ausgeschieden wird.
4. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten: Cimetidin führt z.B. zu einer Verminderung der hepatischen Clearance von Pefloxacin, nicht jedoch zu Änderungen der Ofloxacin-Plasmaspiegel [18]. Einige Fluorochinolone (Enoxacin, Ciprofloxacin, Pefloxacin) setzen die metabolische Clearance von Theophyllin, Coffein, Cyclosporin, Fenbrufen und Warfarin herab und können so eine Dosisreduktion dieser Substanzen erforderlich machen. Bei Ofloxacin sind relevante Wechselwirkungen nicht bekannt [16-19].

Die Patienten nahmen am Operationsmorgen 2 Tabletten Tarivid[®] nüchtern ein, so daß eine verzögerte Resorption durch Nahrungsmittel nicht in Frage kam. Die Ulcusprophylaxe mit Maaloxan forte[®] (1 Tablette enthält 400 mg Aluminiumhydroxid und 400 mg Magnesiumhydroxid) erfolgte in einem zeitlichen Abstand von zwei Stunden zur Ofloxacingabe. Weitere möglicherweise interagierende Medikamente wurden von den Patienten nicht eingenommen. Eisenpräparate wurden spätestens am Vortag der Operation abgesetzt.

Ein okulärer Entzündungszustand und ein erhöhter intraokulärer Druck sind Kontraindikationen der Kataraktoperation. Die okuläre Absorption der Fluorochinolone

im entzündeten Auge ist 2 bis 3 mal höher als im nicht-entzündeten Auge [20]. Zum Ausschluß eines okulären Entzündungszustandes wurde bei allen Patienten neben der klinisch-ophthalmologischen Untersuchung am Tag vor der Operation eine Eiweißkonzentrations- und Zellzahlmessung in der Vorderkammer durchgeführt. Ein erhöhter intraokulärer Druck (IOD) wurde bei allen Patienten präoperativ durch eine IOD-Messung (Applanationstonometrie nach Goldmann, Normwert 10-21 mmHg) ausgeschlossen (Tab. 17, 18 und 19 im Anhang).

Bei 77 Patienten wurde eine extrakapsuläre Katarakt-Extraktionstechnik angewandt, bei 7 Patienten wurde der Linsenkern durch Phakoemulsifikation entfernt. Bei Eröffnung der Vorderkammer zu Beginn der Operation wurde mit einer feinen Nadel (27G*1/2") Kammerwasser in eine Tuberkulinspritze abgezogen und dann in Eppendorfgefäße abgefüllt. Die Probenvolumina lagen zwischen 50 und 200 µl. Zeitgleich wurden 5 ml Blut in heparinisierte Probenröhrchen oder EDTA-Röhrchen abgenommen, anschließend bei 3000g 10 Minuten zentrifugiert. Die Plasma- und Kammerwasserproben wurden bei -20°C bis zur Analyse aufbewahrt.

2.2 Anforderungen an die Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (HPLC)

Die quantitative Bestimmung von Ofloxacin, Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim in Kammerwasser und Plasma sollte mit einer einzigen HPLC-Methode erfolgen. Die Bestimmung der Kammerwasserkonzentrationen wurde durch das zum Teil sehr geringe Probenvolumen (ca. 50 µl) erschwert. Es mußte daher eine Methode entwickelt werden, die eine direkte Bestimmung in der Kammerwasserprobe ohne vorherige Extraktion ermöglichte. Trotz der geringen Probenvolumina sollte mindestens eine Wiederholungsmessung möglich sein. Die Plasmaproben mußten zur Eliminierung von Störfaktoren durch eine Vorsäulenextraktion aufgereinigt werden.

Zur gleichzeitigen Bestimmung der Cephalosporine Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim sowie der Fluorochinolone Ofloxacin und Ciprofloxacin (interner Standard) war bisher keine Methode publiziert worden, so daß eine solche in Anlehnung an in der Literatur beschriebene Methoden erst entwickelt werden mußte.

Die Konzentrationen von Ofloxacin im Kammerwasser waren nach den bisherigen Literaturangaben in einem Bereich unter 1 mg/L zu erwarten, so daß die untere Nachweisgrenze möglichst unter 0,1 mg/L liegen sollte. Im Plasma waren wesentlich höhere Wirkstoffspiegel anzunehmen, so daß der lineare Meßbereich der zu entwickelnden Methode sich über einen großen Konzentrationsbereich erstrecken sollte.

2.3 Aufbau des Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie-Systems

Zur Förderung der mobilen Phase wurde eine Hochdruckpumpe (Gynkotheek High Precision Pump Model 300, Gynkotheek, München) bei einem Arbeitsdruck von ca. 180 bar auf einen konstanten Fluß von 1,0 ml/min. eingestellt. Die Injektion des Probenmaterials (10 µl) erfolgte automatisch durch einen Autosampler (HPLC Autosampler 465, Kontron Instruments, München). Zur chromatographischen Trennung wurde eine Trennsäule von 30 cm Länge und 4,6 mm Durchmesser (Hyperchrome, Bischoff Analysentechnik, Leonberg) verwendet. Die Stahlsäule wurde mit 3,4 g Octadecylsilica-Hypersil der Partikelgröße 5 µm (ODS-Hypersil endcapped, Merck, Darmstadt) als stationärer Phase gefüllt. Mit Hilfe eines pneumatischen Säulenpackgerätes konnten Trennsäulen gleichbleibender Qualität und Eigenschaften hergestellt werden. Eine kurze Vorsäule (1,5*4,6 mm, Gynkotheek, München) wurde zur Entfernung grober Probenpartikel der analytischen Säule vorgeschaltet. Ein Austausch der Vorsäule oder der analytischen Säule war während der Kammerwasseranalyse (ca. 250 Betriebsstunden) und während der Messung der Plasmaproben (ca. 450 Betriebsstunden) wegen der gleichbleibenden Trennqualität nicht erforderlich.

Zur Messung der Medikamentenkonzentrationen wurde ein Durchflußphotometer (Kratos Spectroflow 773 Photometer, Kratos, Ramsey, New York, USA) mit einer 8 µl-Zelle (Kratos) eingesetzt. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 285 nm. Mit Hilfe eines Intergrators (CR6a Integrator, Shimadzu, Kyoto, Japan) wurden bei einem Papiervorschub von 5 mm pro Minute und fest angesetzten Integratordaten die zu messenden Konzentrationen sowohl über die Integration der Peakflächen als auch über die Peakhöhen bestimmt.

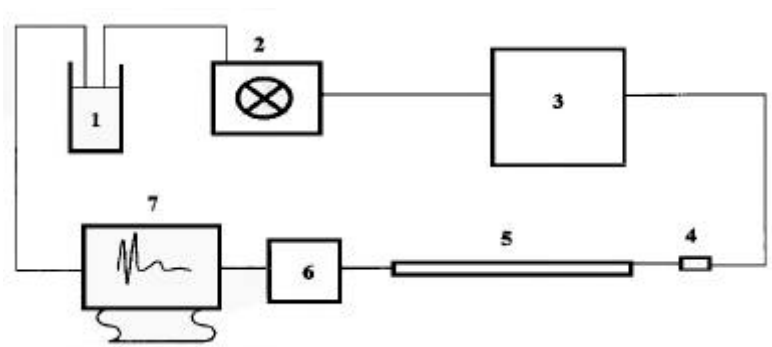


Abb.2: Die HPLC-Apparatur: (1) mobile Phase-Vorratsgefäß, (2) Hochdruckpumpe mit Manometer, (3) Autosampler, (4) kurze Vorsäule, (5) Trennsäule, (6) UV-Detektor, (7) Signalerfassung durch Integrator

Die mobile Phase setzte sich zusammen aus 150 ml Acetonitril (Merck, Darmstadt), 1,4g Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (Merck), 830 ml Wasser (Aqua ad injectabile, Pfrimmer, Darmstadt) und 60 ml N,N-Dimethylformamid (Merck) und wurde mit 85%iger Phosphorsäure (Merck) auf einen pH von 3,0 titriert. Die mobile Phase war mindestens 3 Wochen stabil. Sie konnte im Rückfluß fließen, da im Laufe der Analytik keine Verschiebung der Grundlinie und der Peakflächen festzustellen war. Die Entgasung der mobilen Phase erfolgte für 10 Minuten im Ultraschallbad (Bandelin, Berlin).

Zur Messung der Kammerwasser- und Plasmaproben wurde dasselbe HPLC-System verwendet. Die Kammerwasserproben wurden ohne weitere Vorbehandlung direkt vom Autosampler in das HPLC-System injiziert. Die Plasmaproben wurden einer Vorsäulenextraktion unterzogen. Hierzu wurden C-18 Extraktionsvorsäulen (3ml/200mg Bond Elut, Varian, Frankfurt/Main) verwendet. Zur Probenvorbereitung dienten zwei Vakuümgehäuse (Baker Vakuum Manifold for 10 columns, Baker Chemicals, Deventer, Niederlande) sowie eine Vakuumpumpe (Divac 2,4 l, Divatronic DT 1, Leybold Vakuum GmbH, Köln). Zur Bestimmung der Kammerwasserkonzentrationen wurde mit einem externen Standard, bei den Plasmaspiegelbestimmungen zusätzlich mit einem internen Standard gearbeitet.

Da die Kammerwasserproben sehr klein waren, wurden spezielle 50µl-Vials (Bischoff Analystechnik) unter Benutzung einer kleinen Metallspirale als Halterung in

Schraubgewindegläschen (Screw-Top-Vial Clear 1,5 ml, Bischoff Analystechnik) gesteckt und das Kammerwasser hineinpipettiert.

Für die interne und externe Standardisierung wurden folgende Reinsubstanzen verwendet: Cefotaxim, Desacetyl-Cefotaxim (Hoechst AG, Frankfurt/Main), Ofloxacin (Daichi Pharmaceutical, Tokio, Japan) und Ciprofloxacin (Bayer AG, Leverkusen).

2.4 Optimierung der mobilen Phase

Die Auftrennung der Substanzen Cefotaxim, Ofloxacin und Ciprofloxacin in wässriger Lösung erfolgte zunächst in einer mobilen Phase aus 150 ml Acetonitril, 828 ml Aqua ad injectabile und 1,4 g Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (pH 2,6). Die Variation des pH-Wertes von pH 2 bis pH 8,5 und auch die Zugabe von 1,5-3,5 mg Tetrabutylammoniumbromid (TBA) als Ionenpaarreagenz war ohne Einfluß auf das stark verzögerte Elutionsverhalten mit störender Peakverbreiterung (Peak-tailing) der Fluorochinolone. Erst der Zusatz eines Modifiers, hier N,N-Dimethylformamid, konnte die Elution verbessern und das Tailing unterdrücken (Abb.3 a, b).

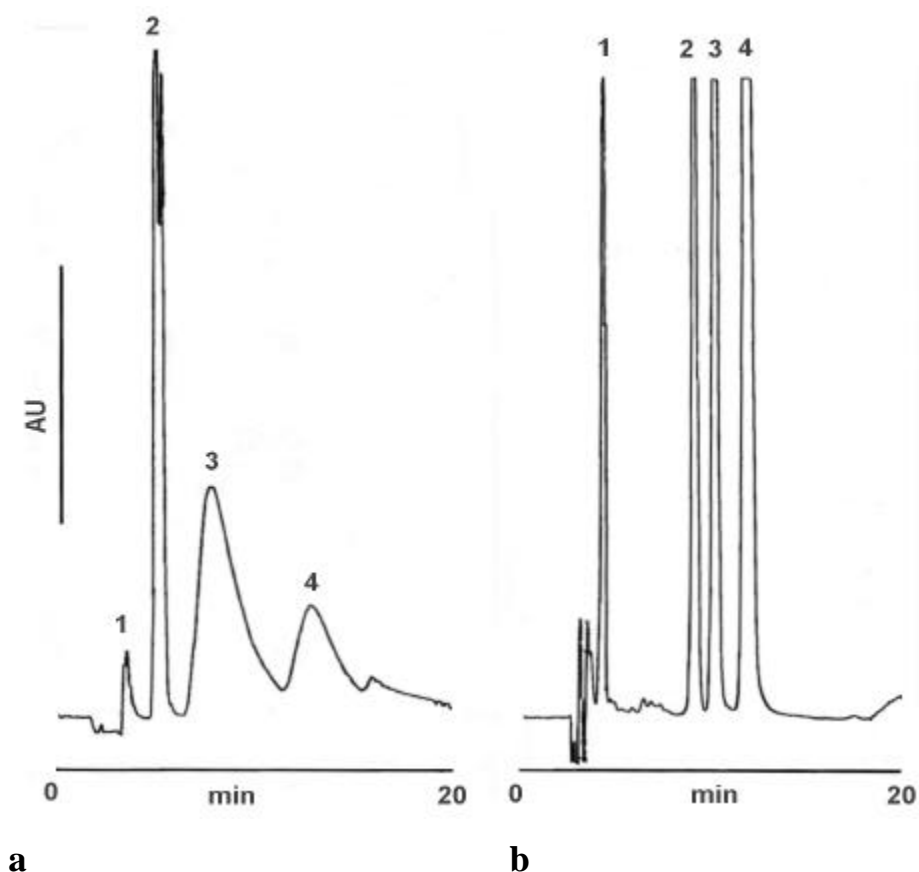


Abb. 3a,b: *Chromatographische Darstellung von (1) Desacetyl-Cefotaxim, (2) Cefotaxim, (3) Ofloxacin und (4) Ciprofloxacin in Konzentrationen von je 5 mg/L in wässriger Lösung unter Zusatz von **a** 20 ml N,N-Dimethylformamid und 1,5 mg TBA, pH 8,5 ; **b** 60 ml N,N-Dimethylformamid, ohne TBA, pH 3,0 zu 1 l der mobilen Phase*

Bei der Chromatographie von Cefotaxim fand sich, insbesondere bei Verwendung nicht frisch angesetzter wässriger Proben, ein zweiter früher Peak mit einer Retentionszeit von 3 Minuten. Dieser konnte als Desacetyl-Cefotaxim identifiziert werden, den Hauptmetaboliten des Cefotaxims, der auch *in vitro* durch Hydrolyse entsteht und der ebenfalls mikrobiologisch aktiv ist. Seine antibakterielle Aktivität ist zwar geringer als die des Cefotaxims, verstärkt jedoch durch synergistische Wirkung die seiner Muttersubstanz [21, 22]. Die zusätzliche Bestimmung des Desacetyl-Cefotaxims erschien daher sinnvoll, bereitete aber aufgrund seiner relativ polaren Struktur einige Schwierigkeiten (Abb.4).

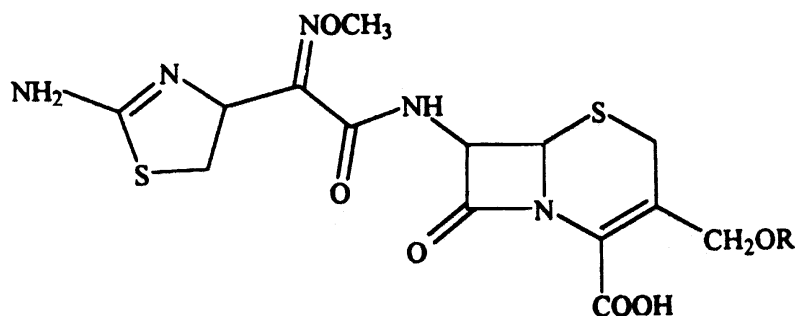


Abb.4: Strukturformel von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim,
 $R = H$: Desacetyl-Cefotaxim,
 $R = COCH_3$: Cefotaxim

Ofloxacin wird im Vergleich zu anderen Gyrasehemmern nur zu etwa 5 % metabolisiert, so daß auf eine Bestimmung seiner beiden wichtigsten Metabolite Ofloxacin-N-Oxid und Desmethyl-Ofloxacin verzichtet werden konnte.

Zur Trennung und Quantifizierung von Desacetyl-Cefotaxim, Cefotaxim, Ofloxacin und Ciprofloxacin wurde schließlich folgende mobile Phase unter Raumtemperatur verwendet:

- 830 ml Aqua ad injectabile,
- 150 ml Acetonitril (15% by vol.),
- 1,4 g Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (0.01 M),
- 60 ml N,N-Dimethylformamid (6% by vol.),
- mit 85%iger Phosphorsäure auf pH 3,0 titriert.

Bei gleichbleibenden Trennbedingungen wurden die Analysesubstanzen bei konstanten Retentionszeiten innerhalb von 15 Minuten in der Reihenfolge Desacetyl-Cefotaxim (4,0 min.), Cefotaxim (9,3 min.), Ofloxacin (12,0 min.) und Ciprofloxacin (14,5 min.) eluiert. Um interferierende Störpeaks durch die routinemäßig verabreichten Augentropfen (Tab.3) auszuschließen, wurden wässrige Lösungen dieser Ophthalmika in Konzentrationen von 5 mg/L hergestellt und auf mögliche Störungen im chromatographischen System geprüft. Keine Peaks ergaben Isopto-Max AT[®], Gentamytrex AT[®], Ocuflur AT[®] und Zyclolat-

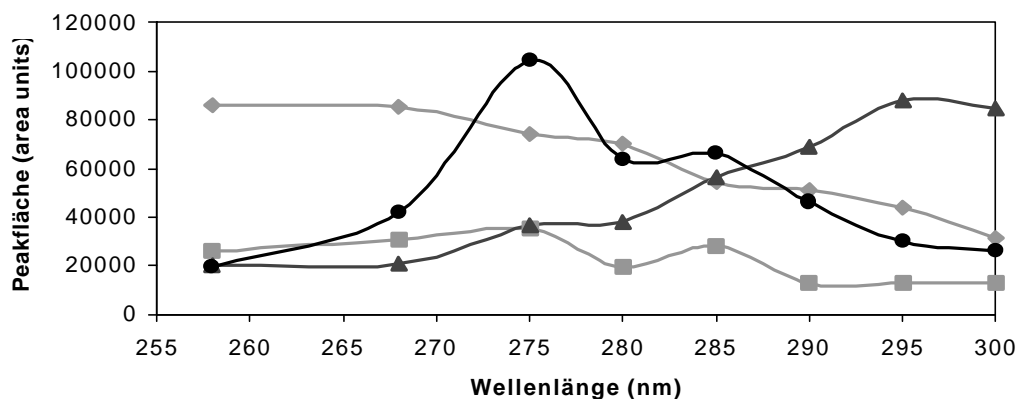
EDO sine AT[®]. Für Neosynephrin-POS 10% AT[®] fand sich ein Peak bei 3.29 min, für Mydriaticum Stulln AT[®] bei 9.05 min. Die Detektion von Desacetyl-Cefotaxim, Cefotaxim, Ofloxacin oder Ciprofloxacin wurde durch diese Substanzen deshalb nicht gestört.

2.5 Optimierung der photometrischen Detektion

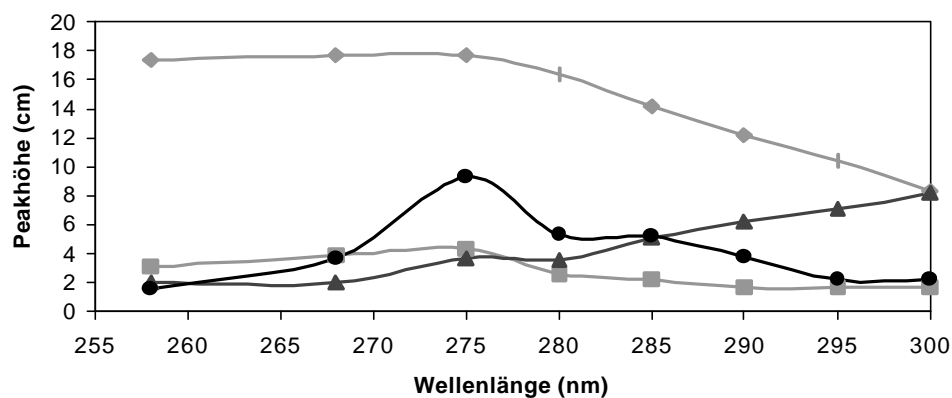
Zur Auffindung einer geeigneten Detektionswellenlänge wurde die UV-Absorption von Desacetyl-Cefotaxim, Cefotaxim, Ofloxacin und Ciprofloxacin im Wellenlängenbereich von 258 bis 300 nm untersucht. Die wässrige Testlösung enthielt alle vier Substanzen in einer Konzentration von je 1 mg/L. Unter schrittweise veränderter Detektionswellenlänge des Durchflußphotometers wurden chromatographisch die Peakflächen und -höhen bestimmt. Hierbei waren für den Gyrasehemmer Ciprofloxacin die Peakflächen und Peakhöhen bei 275 nm maximal, und für Ofloxacin bei 295 bis 300 nm. Desacetyl-Cefotaxim wies die größten Peakflächen und -höhen im kurzwelligen Bereich auf (258 bis 268 nm), Für Cefotaxim fanden sich im gesamten untersuchten Wellenlängenbereich annähernd konstante Peakflächen und -höhen mit einem leichten Maximum bei 275 nm (Abb.5a,b). In der Literatur wird für die Cephalosporine eine Detektion bei 254 nm empfohlen (Tab.4).

Tab. 4: *Empfohlene Detektionswellenlängen (nm) in der Literatur*

Desacetyl-Cefotaxim	Cefotaxim	Ofloxacin	Ciprofloxacin	Autor
254	254			Lecaillon et al., 1982 [23]
254	254			Rouan et al., 1983 [24]
280	280			Paap et al., 1989 [25]
	240			Carlhant et al., 1987 [26]
	234			Brisson et al., 1981[27]
		294	278	Griggs et al., 1989 [28]
		254		Notarianni et al., 1988 [29]
		300		Katagiri et al, 1988 [30]
		294	278	Groeneveld et al., 1986 [31]



a



b

Abb. 5 a,b: *a* Peakflächen und *b* Peakhöhen bei variierender UV-Detektorwellenlänge: ◆Desacetyl-Cefotaxim, ■Cefotaxim, ▲Ofloxacin, ●Ciprofloxacin, je 1 µg pro ml wässriger Lösung

Spektrophotometrisch konnten diese Ergebnisse durch die Bestimmung der UV-Absorptionsspektren der Reinsubstanzen bestätigt werden (Kontron Uvikon 860). Das Absorptionsmaximum von Ciprofloxacin lag bei 278 nm und von Ofloxacin bei 290 nm. Cefotaxim wies zwei Maxima auf (232 nm und < 200 nm).

Für die HPLC-Messungen wurde die Wellenlänge 285 nm zur Detektion ausgewählt. Dieser Bereich stellt einen „Kompromiß“ zwischen den vier simultan zu messenden Substanzen dar.

2.6 Externe Standardisierung

Bei der Analyse der Kammerwasser- und Plasmaproben wurde die externe Standardisierung mit Verdünnungsreihen aus Standardlösungen wie folgt durchgeführt:

Es wurden wäßrige Stammlösungen der Analysesubstanzen Cefotaxim, Desacetyl-Cefotaxim, Ofloxacin und Ciprofloxacin in Konzentrationen von 1 mg/ml hergestellt. Dabei enthielten 1000 mg der jeweiligen Reinsubstanz 917 mg Cefotaxim (Hoechst AG), 932 mg Desacetyl-Cefotaxim (Hoechst AG), 998 mg Ofloxacin (Daiichi Pharmaceutical) bzw. 873 mg Ciprofloxacin (Bayer Leverkusen). Die Stammlösungen wurden portioniert und unter Lichtschutz bei -30°C bis zum Gebrauch aufbewahrt.

Standardlösungen für die **Kammerwasseranalytik** wurden aus den Stammlösungen durch Verdünnung in Wasser in Konzentrationen von 0,08 - 5 mg/L hergestellt. Die Messung der Kammerwasserproben erfolgte alternierend zu Doppelbestimmungen wäßriger Standards. Die Konzentrationen in den Patientenproben wurden anhand der Regressionsgeraden der Standardlösungen errechnet.

Lineare Gleichung der Standardkurven:

$$Y = A + B \cdot X$$

Y = Peakfläche der Substanz im Kammerwasser

X = unbekannte Konzentration der Substanz im Kammerwasser

A = Schnittpunkt der Regessionsgeraden mit der Ordinate

B = Steigung der Regressionsgeraden

Standardlösungen für die **Plasmaanalytik** wurden in Konzentrationen von 0,31 - 20 mg/L in Trispuffer (0,1 M) hergestellt. Die Messung der intern standardisierten Plasmaproben erfolgte alternierend zu Doppelbestimmungen wäßriger Standards. Die Standardkurven der wässrigen Lösungen wurden zur Ermittlung der Wiederfindungsrate bei der Vorsäulenextraktion verwendet.

2.7 Vorsäulenextraktion

Vor der HPLC-Analyse der Plasmaproben mußten interferierende Störpeaks durch eine Vorsäulenextraktion entfernt werden. Hierzu wurde eine Methode von Kraemer et al. [32] übernommen, die aus vier Schritten bestand: Konditionierung der Extraktionsvorsäulen, Probenauftragung, Waschung und Elution.

C-18 Extraktionssäulen wurden zunächst mit 2*3ml 100%igem Acetonitril (Merck, Darmstadt) und anschließend mit 1*3ml Trispuffer (0,1 M) konditioniert. Der Trispuffer wurde hergestellt, indem 12,1 g Trishydroxymethylaminomethan (Baker Chemicals, Deventer, Niederlande) in 1000 ml Wasser gelöst und mit Salzsäure (5 mol/l, Merck) auf pH 5,0 eingestellt wurde. Trispuffer wurde zugesetzt, um den pH-Wert der Proben definieren und optimieren zu können. Trispuffer alleine führte nicht zu Peaks in der Chromatographie. Unmittelbar nach Konditionierung der Vorsäulen erfolgte die Probenauftragung. Hierzu wurden 2 ml Trispuffer mit 1,25µg Ciprofloxacin als internem Standard versetzt und 500 µl Patientenplasma hinzugefügt. Die so erhaltenen Plasmalösungen wurden maschinell 30 Sekunden geschüttelt (Typ Reax 1R, Heidolph Instruments, Schwabach) und danach auf die konditionierten Extraktionssäulen aufgetragen. Nach vollständigem Passieren der Lösungen wurden die Extraktionsvorsäulen mit 1 ml und anschließend mit 2 ml Trispuffer (0,1 M) gewaschen. Im Vakuumgehäuse, auf dem die Extraktionsvorsäulen aufgesteckt waren, wurde danach für 30 Sekunden ein Unterdruck von 200 mbar hergestellt und die Vorsäulen so trockengesaugt.

Die Substanzen Desacetyl-Cefotaxim, Cefotaxim, Ofloxacin und Ciprofloxacin werden infolge ihrer Wechselwirkungen mit der Octadecyl-Schicht der soliden Phase durch die Waschung mit Trispuffer nicht herausgespült. Erst durch Applikation von 2*500 µl 40%igem Acetonitril (25 ml Acetonitril 100% und 30 ml Trispuffer 0,1 M; pH 5,0) wurden die Analyte quantitativ eluiert und in Eppendorfgefäßen aufgefangen, zentrifugiert und ohne weitere Einengung direkt in das HPLC-System injiziert.

2.8 Interne Standardisierung

Das Plasmaextraktionsverfahren erfordert wegen schwankender Extraktionsraten für quantitative Bestimmungen eine interne Standardisierung. Da der interne Standard wie die Analyte den Extraktionsprozeß durchläuft, konnten durch Bestimmung der jeweiligen extraktiven Ausbeute des internen Standards die Schwankungen bei der Extraktion und Elution bei der HPLC-Bestimmung korrigiert werden.

Der interne Standard wurde allen Plasmaproben und gespikten Plasmalösungen mit Ausnahme der Kontrollplasmaproben (Leerplasma) zugesetzt. Auch die externen Standardlösungen, die nicht das Extraktionsverfahren durchliefen, wurden zum Vergleich der Peakflächen mit dem internen Standard versetzt. Die Kammerwasserproben wurden ohne ein vorausgehendes Extraktionsverfahren chromatographiert, weshalb keine interne Standardisierung erfolgte.

Als interner Standard kamen Substanzen in Betracht, die dem simultan bestimmten Ofloxacin physikochemisch ähnlich sind, jedoch während der chromatographischen Trennung nicht mit ihm interferieren. Hierzu wurden die Fluorochinolone Norfloxacin (Chibroxin-AT[®]), Pefloxacin (Peflacin[®] 400 mg Tabl.), Ciprofloxacin (Reinsubstanz der Bayer AG) und Nalidixinsäure (Nogram[®] 1000 mg Tabl.) auf ihre Eignung getestet. Ciprofloxacin zeigte bei der chromatographischen Detektion ein konstantes Elutionsverhalten und wurde 2 min. nach Ofloxacin ohne störende Peakverbreiterung eluiert. Für Ciprofloxacin konnte sowohl in wässriger Lösung als auch in Plasma nach Vorsäulenextraktion eine lineare Konzentrationsabhängigkeit der Peakflächen und-höhen im Meßbereich von 0,31 bis 20,0 mg/L nachgewiesen werden, so daß Ciprofloxacin als interner Standard gewählt wurde.

Die interne Standardisierung mit Ciprofloxacin wurde wie folgt durchgeführt:

Zunächst wurde eine Stammlösung mit einer Konzentration von 1 mg/ml hergestellt. 1000 mg Ciprofloxacin-Reinsubstanz (enthält 873 mg Ciprofloxacin) wurden in 873 ml Wasser ad injectabile gelöst, in Stammlösungen portioniert und unter Lichtschutz bei -30°C bis zum Gebrauch aufbewahrt. Vor der Vorsäulenextraktion wurde jeder Plasmaprobe 1,25µg der Ciprofloxacin-Stammlösung zugesetzt. Nach Plasmaextraktion

und HPLC-Analyse wurde der Quotient aus der Peakfläche des Desacetyl-Cefotaxims, Cefotaxims bzw. Ofloxacin und der Peakfläche des internen Standards Ciprofloxacin gebildet. Aus diesen Quotienten konnten nun die Standardkurven und die Regressionsgeraden für die einzelnen Substanzen ermittelt werden.

2.9 Wiederfindung und Reproduzierbarkeit

Für Konzentrationen von 0,31 bis 20,0 mg/L wurden die Wiederfindungsraten von Desacetyl-Cefotaxim, Cefotaxim, Ofloxacin und Ciprofloxacin nach Vorsäulenextraktion untersucht. Dazu wurde 500 µl gepooltes Spenderplasma mit einer bekannten Menge Standardlösung versetzt (gespikte Plasmalösungen), mit 2 ml Trispuffer 0,1 M aufgefüllt und auf die Extraktionssäulen aufgetragen. Anschließend wurden die Extrakte mittels HPLC quantifiziert. Bei jeder Meßreihe wurde eine Verdünnungsreihe von Standardlösungen mitgeführt, um durch den Vergleich der externen Standards mit den gespikten Plasmaproben Aufschluß über die Wiederfindung der Substanzen in verschiedenen Konzentrationen nach Vorsäulenextraktion zu erhalten. Jede extrahierte Probe wurde zweimal chromatographiert und der Mittelwert der Peakflächen ermittelt. Die Berechnung der Wiederfindungsrate erfolgte durch Vergleich der gemessenen Plasmakonzentrationen mit den Standardkurven der externen Standards. Die Reproduzierbarkeit der Wiederfindung für die verschiedenen Konzentrationen wurde durch Fünffach-Bestimmungen ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertung der anamnestischen Daten

Von 83 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden 30 der Gruppe 1 (Cefotaxim-Kontrollgruppe) und 53 der Gruppe 2 (zusätzliche Ofloxacin-Einnahme) zugeteilt. Hinsichtlich ihrer Geschlechts-, Alters- und Gewichtsverteilung bestanden zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt wurden 52 Frauen und 31 Männer mit einem mittleren Alter von 72,6 Jahren untersucht (jüngster Patient 30 Jahre, ältester Patient 90 Jahre). Das Körpergewicht lag im Mittel bei 70,2 kg. Hieraus ergibt sich bei Gabe von 2 g Cefotaxim i.v. eine mittlere Dosierung von 28,5 mg/kg Körpergewicht und bei Gabe von 400 mg Ofloxacin p.o. eine mittlere Dosierung von 5,7 mg/kg KG (Tab.5). Detaillierte Angaben zu den Patientendaten sind in Tabelle 15 im Anhang enthalten.

Tab. 5: Patientendaten

	Geschlecht	Alter	Gewicht	Serum-Kreatinin	Zeitintervall Ofloxacin-Einnahme bis OP-Beginn	Dosierung Cefotaxim	Dosierung Ofloxacin
	m/w	(Jahre)	(kg)	(mg/dl)	(Std)	(mg/kg)	(mg/kg)
	31/52						
Min./max.Wert		30-90	40-104	0,5-4,5	1,7-7,3	19,2-50	3,8-10
Mittelwert		72,6	70,2	1,0	4,0	28,5	5,7
SD		11,7	12,7	0,5	1,5	5,7	1,0
Anzahl	83	83	83	69	53	83	53

Bei 4 Patienten lag eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion vor, 5 Patienten wiesen erhöhte IOD-Werte von 22 mmHg (n=2), 23 mmHg (n=2) und 26 mmHg (n=1) auf (s.Kapitel 3.3.3).

Bei keinem der 53 Ofloxacin-Patienten traten nach der präoperativen Nüchterneinnahme der 2 Tabletten Tarivid® gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Auch andere für

Ofloxacin bekannte Nebenwirkungen wie Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Phototoxizität und insbesondere zentralnervöse Symptome wurden bei keinem Patienten beobachtet.

Von den 83 in die Studie aufgenommenen Patienten konnten bei 48 Patienten die Konzentrationen von Cefotaxim, Desacetyl-Cefotaxim und Ofloxacin in Plasma und Kammerwasser in Doppelbestimmungen durchgeführt werden. Bei 17 Patienten war aufgrund der geringen Kammerwasserprobenvolumina nur eine Einfachbestimmung möglich. Bei 11 Patienten waren die Daten unvollständig, da entweder kein Plasma oder kein Kammerwasser gewonnen worden war. Bei 3 Patienten wurde retrospektiv bei fehlendem Ofloxacinnachweis festgestellt, daß die Tarivid[®]-Einnahme nicht erfolgt war. 3 Patienten hatten eine Unverträglichkeit gegen Cephalosporine angegeben und anstelle von Cefotaxim Doxycylin (Vibravenös[®] i.v.) erhalten.

3.2 HPLC-Methodik

3.2.1 Bestimmung im Kammerwasser

Die beschriebene HPLC-Methode ermöglichte die gleichzeitige Bestimmung der Substanzen Desacetyl-Cefotaxim, Cefotaxim, Ofloxacin und Ciprofloxacin im Kammerwasser innerhalb von 15 Minuten. Die Retentionszeiten betragen 4,0 Minuten für Desacetyl-Cefotaxim, 9,3 Minuten für Cefotaxim, 12,0 Minuten für Ofloxacin und 14,5 Minuten für Ciprofloxacin (Abb.6).

Interferierende Störpeaks waren im Kammerwasser von Kontrollpatienten, die weder Tarivid[®] noch Claforan[®] erhalten hatten, nicht nachweisbar (Abb.7a, b).

Die Peakflächen der zur externen Standardisierung verwendeten wässrigen Standardlösungen erwiesen sich im Konzentrationsbereich von 0,08-5 mg/L als linear.

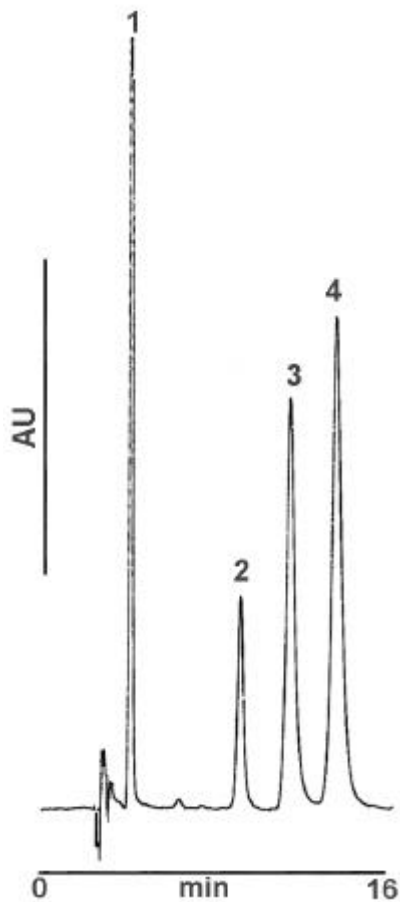


Abb. 6: Chromatogramm der Analysesubstanzen in wässriger Lösung (2,5 mg/L): (1) Desacetyl-Cefotaxim, (2) Cefotaxim, (3) Ofloxacin, (4) Ciprofloxacin

Um einen systematischen Fehler zu vermeiden, wurde die Standardverdünnungsreihe (Standardreihe 1) während der Analyse der 74 Kammerwasserproben einmal gegen eine frisch hergestellte (Standardreihe 2) verglichen und ausgetauscht, da die in Wasser gelösten Analysesubstanzen bei Raumtemperatur und unter Lichteinfluß möglicherweise einem spontanen Abbau unterliegen.

Die Berechnung der Konzentrationen der Analysesubstanzen in den Kammerwasserproben erfolgte mit Hilfe von Regressionsgeraden der jeweils zeitgleich alternierend gemessenen externen Standards. Jede Verdünnungsstufe der externen Standards wurde in 6-facher Wiederholung gemessen. Die Nachweisgrenzen für alle Analysesubstanzen lag bei 0,08 mg/L.

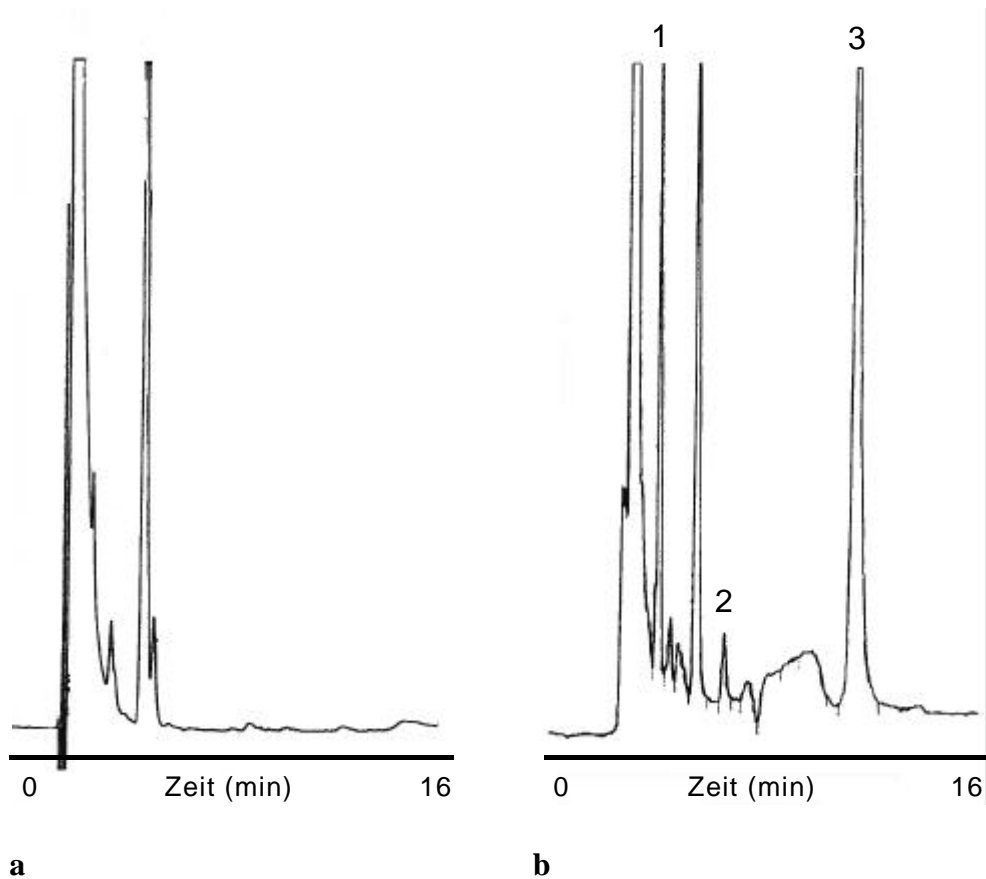


Abb. 7 a,b: Chromatogramme **a** einer Kontroll-Kammerwasserprobe (ohne Analysesubstanzen) und **b** einer Kammerwasserprobe eines Patienten, der Claforan[®] und Tarivid[®] erhalten hatte. (1) Desacetyl-Cefotaxim, (2) Cefotaxim, (3) Ofloxacin

Regressionsgeraden der wässrigen externen Standardreihe 1:

Desacetyl-Cefotaxim: $y=(22664\pm115)x + (1093\pm251)$,
($r=0,9999$);

Cefotaxim: $y=(28411\pm308)x + (345\pm672)$,
($r=0,9997$);

Ofloxacin: $y=(57594\pm1077)x - (6778\pm2351)$,
($r=0,9991$);

Ciprofloxacin: $y=(90931\pm2695)x - (14871\pm5883)$,
($r=0,9978$).

Regressionsgeraden der wässrigen externen Standardreihe 2:

Desacetyl-Cefotaxim:	$y=(32525\pm 83)x + (1100\pm 181),$ ($r=0,9999$);
Cefotaxim:	$y=(20889\pm 127)x - (333\pm 278),$ ($r=0,9999$);
Ofloxacin:	$y=(45993\pm 1053)x - (6059\pm 2299),$ ($r=0,9986$);
Ciprofloxacin:	$y=(80241\pm 2531)x - (8037\pm 5523),$ ($r=0,9975$).

3.2.2 Bestimmung im Plasma**3.2.2.1 Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie**

Die HPLC-Analyse der Plasmaproben erfolgte innerhalb von 14 Minuten. Die Retentionszeiten für Desacetyl-Cefotaxim, Cefotaxim, Ofloxacin und dem internen Standard Ciprofloxacin waren mit 3,6 min., 7,4 min., 10,2 min. und 12,0 Minuten etwas kürzer als die für Kammerwasser.

Interferierende Störpeaks im Bereich der Retentionszeiten der Analysesubstanzen waren in Kontrollplasmen nicht nachweisbar. Alle Plasmaproben wiesen einen Peak bei 5,1 min. auf, der aber keinen Einfluß auf die Peakintegration der zu untersuchenden Substanzen hatte. In wässrigen Lösungen trat dieser Peak nicht auf, so daß er vermutlich einem Plasmabestandteil entspricht.

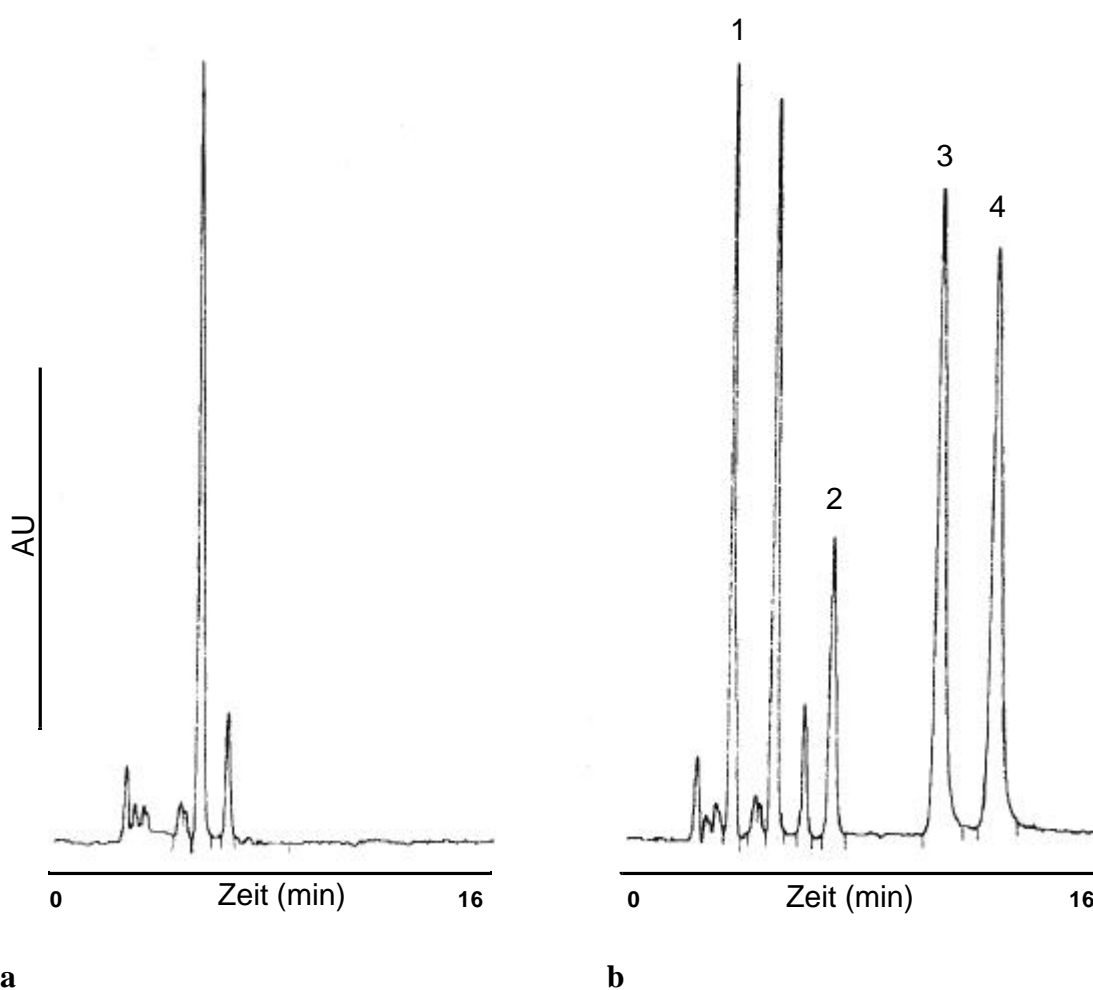


Abb. 8 a,b: Chromatogramm **a** einer Kontroll-Plasmaprobe (ohne Analysesubstanzen) und **b** einer Plasmaprobe eines Patienten, der Claforan[®] und Tarivid[®] erhalten hatte. (1) Desacetyl-Cefotaxim, (2) Cefotaxim, (3) Ofloxacin, (4) Ciprofloxacin (1,25 µg als interner Standard hinzugefügt)

3.2.2.2 Externe Standardisierung

Die Eichkurven der zur externen Standardisierung hergestellten Standardlösungen waren im Konzentrationsbereich von 0,31-20 mg/L linear. Die untere Nachweisgrenze für die Substanzen lag bei 0,08 mg/L. Der interne Standard Ciprofloxacin war den Verdünnungsstufen in einer konstanten Menge (1,25 µg) zugesetzt worden. Die Berechnung der Regressionsgeraden erfolgte, wie bei den wässrigen Standards der Kammerwasseranalysen, aus den gemessenen Peakflächen von Desacetyl-Cefotaxim,

Cefotaxim und Ofloxacin. Die Unterschiede zu den externen Standards in Wasser zeigen den Einfluß des zur Pufferung zugesetzten Trispuffers.

Regressionsgeraden der externen Standards (in Trispuffer 0,1M):

Desacetyl-Cefotaxim: $y=(9798\pm 57)x + (1262\pm 500)$,
($r=0,9999$);

Cefotaxim: $y=(9231\pm 43)x + (402\pm 378)$,
($r=0,9999$);

Ofloxacin: $y=(24481\pm 312)x - (6183\pm 2726)$,
($r=0,9996$).

3.2.2.3 Wiederfindung nach Vorsäulenextraktion

Kontrollplasmen wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen der Analysesubstanzen gespikt und anschließend dem Vorsäulenextraktionsverfahren und der HPLC-Analyse unterworfen.

Die Peakflächen von Desacetyl-Cefotaxim, Cefotaxim und Ofloxacin wurden mit der Peakfläche des internen Standards Ciprofloxacin in Bezug gesetzt und die Eichkurven gebildet, die sich im Konzentrationsbereich von 0,31-20 mg/L als streng linear erwiesen.

Die mittlere Wiederfindungsrate gibt Auskunft über die durchschnittlich wiedergefundenen Konzentrationen der Substanzen gespikter Plasmalösungen nach dem Analyseverfahren. Bei einer 100%igen gleichmäßigen Wiederfindungsrate (Recovery) sind die hinzugefügten und wiedergefundenen Konzentrationen identisch und die Steigung der linearen Funktion ist 1. Die Recovery von 10 Verdünnungsreihen gespikter Plasmalösungen ist in Tabelle 6 wiedergegeben (Doppelbestimmungen). Sie betrug für Desacetyl-Cefotaxim 80%, für Cefotaxim 95% und für Ofloxacin 100%. Die Daten sind übernommen von R. Gehrke (publiziert in [32]).

Wiederfindungsfunktionen gespikter Plasmaproben:

(gefundene vs. eingesetzte Konzentration)

Desacetyl-Cefotaxim: $y=(0,80\pm 0,005)x + (0,09\pm 0,05)$
($r=0,9999$);

Cefotaxim: $y=(0,95\pm 0,003)x - (0,07\pm 0,03)$,
($r=0,9999$);

Ofloxacin: $y=(1,00\pm 0,003)x + (0,14\pm 0,03)$,
($r=0,9999$).

Tab. 6: *Wiederfindungsrate von Desacetyl-Cefotaxim, Cefotaxim und Ofloxacin aus Plasma nach Vorsäulenextraktion und HPLC-Analyse (n=10; $\bar{x} \pm SEM$)*

Substanz	Konzentration (mg/L)		Wiederfindungsrate (%)
	zugegeben	wiedergefunden	
Desacetyl-Cefotaxim	0,31	0,70 ± 0,02	224 ± 11
	0,63	1,05 ± 0,08	167 ± 2,6
	1,25	1,82 ± 0,02	146 ± 1,3
	2,5	2,99 ± 0,08	120 ± 3,3
	5,0	4,75 ± 0,11	95 ± 2,3
	10	8,96 ± 0,21	90 ± 2,1
	20	16,67 ± 0,39	83 ± 2,0
Cefotaxim	0,31	0,19 ± 0,01	60 ± 2,1
	0,63	0,50 ± 0,02	80 ± 2,8
	1,25	1,09 ± 0,04	87 ± 3,2
	2,5	2,32 ± 0,08	93 ± 3,3
	5,0	4,76 ± 0,17	95 ± 3,3
	10	9,62 ± 0,26	96 ± 2,6
	20	18,93 ± 0,61	95 ± 3,0
Ofloxacin	0,31	0,29 ± 0,01	93 ± 4,3
	0,63	0,58 ± 0,02	92 ± 3,2
	1,25	1,15 ± 0,05	92 ± 3,6
	2,5	2,35 ± 0,09	94 ± 3,7
	5,0	4,78 ± 0,13	96 ± 2,1
	10	9,63 ± 0,16	96 ± 1,6
	20	20,09 ± 0,54	100 ± 2,7

3.2.2.4 Interne Standardisierung

Für den internen Standard Ciprofloxacin war sowohl in 0,1M Trispufferlösung als auch in Plasma für den untersuchten Bereich von 0,31-20 mg/L die Eichgerade linear. Die Recovery des internen Standards Ciprofloxacin im Vergleich zu externen Kontrollen betrug 109%. Die Ergebnisse zeigen einen nur minimalen Einfluß der Vorsäulenextraktion auf die Wiederfindung von Ciprofloxacin.

Regressionsgerade von Ciprofloxacin:

1. In Trispuffer (0,1M): $y=(48692\pm 523)x + (8343\pm 4562)$,
($r=0,9997$);
2. In Plasma nach Vorsäulenextraktion: $y=(52906\pm 360)x + (10083\pm 3142)$,
($r=0,9998$).

Tab. 7: *Wiederfindungsrate von Ciprofloxacin aus Plasma nach Vorsäulenextraktion und HPLC-Analyse (n=10; $\bar{x}\pm SEM$)*

Substanz	Konzentration (mg/L)		Wiederfindungsrate (%)
	zugegeben	wiedergefunden	
Ciprofloxacin	0,31	0,43 ± 0,02	138 ± 5,1
	0,63	0,71 ± 0,02	112 ± 2,7
	1,25	1,32 ± 0,02	105 ± 1,2
	2,5	2,64 ± 0,03	106 ± 1,4
	5,0	5,35 ± 0,05	107 ± 1,0
	10	10,61 ± 0,14	106 ± 1,4
	20	21,82 ± 0,38	109 ± 1,9

Daraus ergibt sich für Ciprofloxacin folgende Wiederfindungsfunktion:

$$y=(1,09\pm 0,006)x + (0,03\pm 0,05),$$

$$(r=0,9999).$$

Aus der Linearität aller Wiederfindungsfunktionen ergibt sich auch eine lineare Quotientenfunktion der Peakflächen der zu bestimmenden Substanzen zu den Peakflächen einer festen Ciprofloxacin-Konzentration. Dies konnte experimentell bestätigt werden und wurde zur Konzentrationsbestimmung im Plasma verwendet.

3.3 Patientenproben

3.3.1 Ofloxacin

Die Einzeldaten zu den gemessenen Ofloxacinkonzentrationen in Plasma und Kammerwasser sind in Tabelle 16 im Anhang zu dieser Arbeit aufgeführt.

Im Plasma lagen die gemessenen Ofloxacinkonzentrationen zwischen 0,78-8,42 mg/L, im Mittel bei 4,48 mg/L (bei einem Standardfehler von 1,78 mg/L). Die höchsten Ofloxacinspiegel wurden im Plasma 1,7 bis 2,0 Stunden nach Tabletteneinnahme gemessen ($6,21 \pm 1,40$ mg/L). Danach kam es zu einem langsamen Abfall der Ofloxacin-Plasmakonzentrationen (Tab.8; Abb.9).

Tab. 8: *Ofloxacinkonzentrationen in Plasma und Kammerwasser 1,7 bis 7,3 Stunden nach Einnahme von 400 mg Ofloxacin (2 Tabl. Tarivid[®] p.o.)*

Zeit (Std.)	Plasma				Kammerwasser			
	Anzahl (n)	\bar{x} (mg/L)	\pm SEM	min.-max. (mg/L)	Anzahl (n)	\bar{x} (mg/L)	\pm SEM	min.-max. (mg/L)
1,7-2,0	9	6.21	\pm 1.40	3,83-8,03	9	0.81	\pm 0.34	0,16-1,21
2,1-3,0	8	4.00	\pm 1.60	0,78-6,16	8	0.82	\pm 0.36	0,31-1,34
3,1-4,0	5	4.92	\pm 1.44	3,28-7,25	5	1.01	\pm 0.38	0,58-1,64
4,1-5,0	13	4.13	\pm 1.55	1,15-8,42	10	1.05	\pm 0.52	0,32-2,20
5,1-6,0	8	3.53	\pm 1.76	1,27-7,28	9	1.16	\pm 0.38	0,56-1,39
6,1-7,3	3	4.04	\pm 1.22	2,39-5,29	3	1.23	\pm 0.44	0,66-1,73
1,7-7,3	46	4.48	\pm 1.78	0,78-8,42	44	0.99	\pm 0.44	0,16-2,20

Es ist zu erwarten, daß die Ofloxacin-Plasmakonzentration von der Zeit abhängt, die seit der Einnahme bis zur Entnahme der Plasmaprobe verstrichen ist. Dieser Zusammenhang wurde durch lineare Regression der logarithmierten Plasmakonzentrationen und der Zeit überprüft. Aus der negativen Steigung der Regressionsgeraden wurde eine Halbwertszeit von 8.1 Stunden für die Gesamtheit aller Plasmakonzentrationen ermittelt (Abb.10 a).

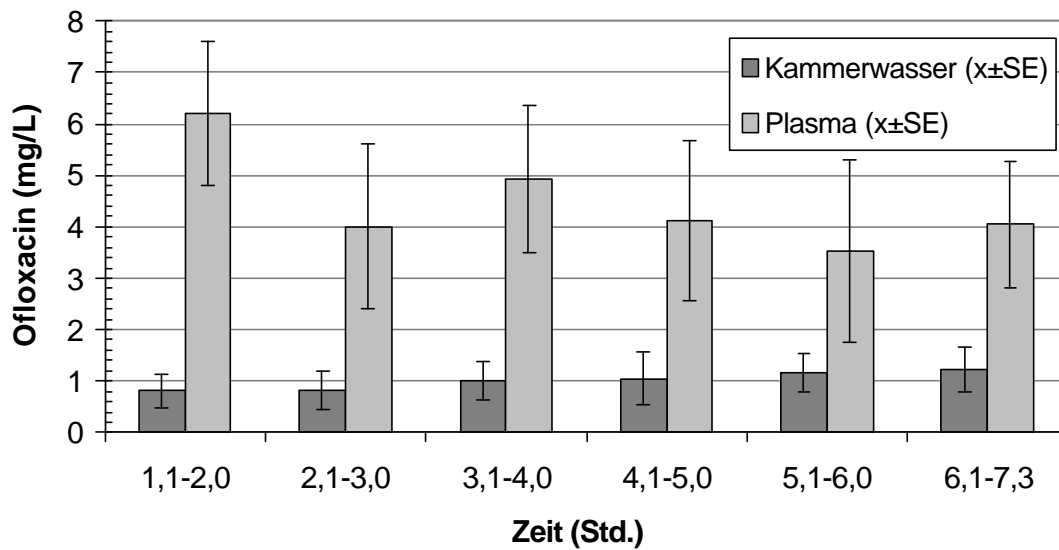


Abb. 9: *Ofloxacin*-Konzentrationen in Plasma und Kammerwasser 1,7 bis 7,3 Stunden nach Einnahme von 400 mg *Ofloxacin* (2 Tabl. Tarivid® p.o.)

Dieser Wert liegt im Bereich der Halbwertszeit, der in der Literatur für *Ofloxacin* angegeben wird (siehe Tabelle 13). Entgegen der Erwartung war die Regression im statistischen Sinne nicht signifikant ($p=0.066$). Außerdem ist ein Zusammenhang zwischen den *Ofloxacin*-Plasmakonzentrationen und dem Körpergewicht untersucht worden. Die lineare Regression der logarithmierten Plasmakonzentrationen und dem Körpergewicht war im statistischen Sinne signifikant ($p=0.016$) und weist darauf hin, daß das Verteilungsvolumen in dem zu erwartenden Sinne abhängig vom Körpergewicht ist; je größer das Körpergewicht, umso kleiner die *Ofloxacin*-Plasmakonzentration (Abb.10 b). Die multiple Regression mit der Zeit und dem Körpergewicht als Regressoren ergab ein nahezu identisches Ergebnis. Die Steigung gegen die Zeit verlief geringfügig flacher (Halbwertszeit 9.4 Stunden) und die partiellen p -Werte waren geringfügig größer (0.098 und 0.023).

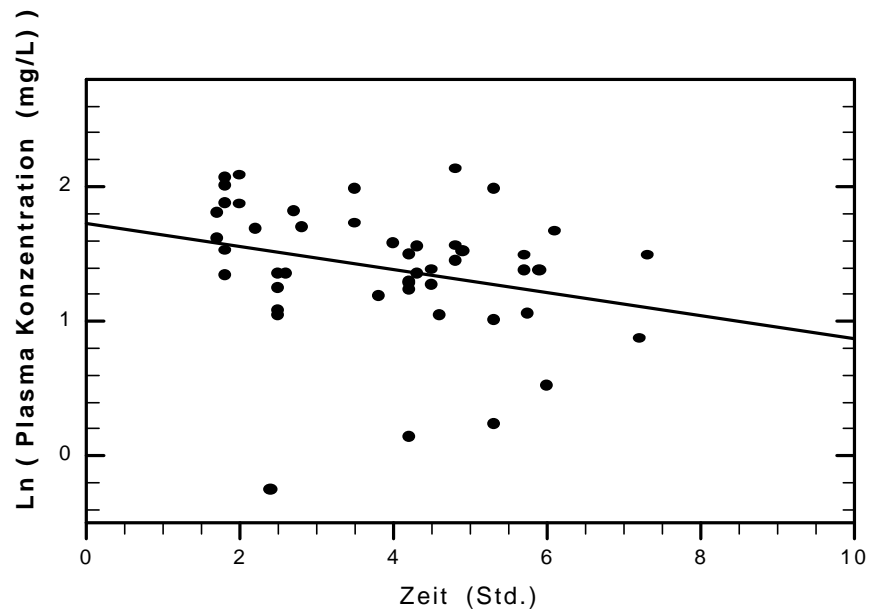
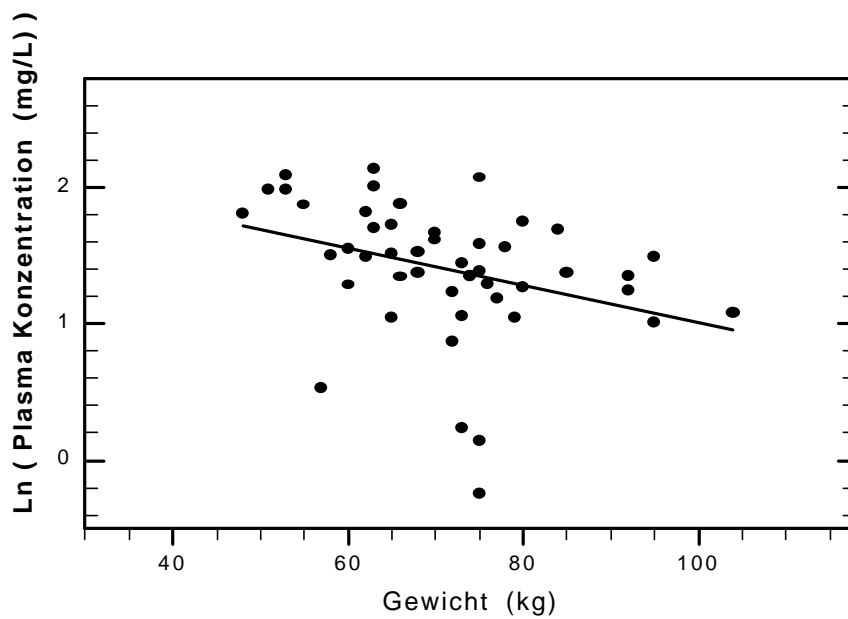
**a****b**

Abb. 10 a, b: Lineare Regression der logarithmierten Ofloxacinkonzentrationen im Plasma bezogen auf **a** das Zeitintervall zwischen Ofloxacineinnahme und Probenentnahme ($p=0,066$) und **b** auf das Körpergewicht ($p=0,016$)

Die im Kammerwasser von 44 Patienten gemessenen Ofloxacinkonzentrationen lagen nach oraler Einnahme von 400 mg Ofloxacin (2 Tabletten Tarivid®) im Mittel um 1,0 mg/L, bei einem Standardfehler von 0,44 mg/L (Tab.8). Der höchste gemessene Wert betrug 2,2 mg/L und der niedrigste 0,16 mg/L. Ein Zusammenhang zwischen den logarithmierten Ofloxacin-Kammerwasserkonzentrationen und der Zeit bzw. dem Körpergewicht konnte anhand der linearen Regression nicht nachgewiesen werden (Abb.11a, b). Durch verzögerte Diffusion ins Kammerwasser scheint die Konzentrations-Zeit-Kurve des Ofloxacins erst am Ende des Beobachtungszeitraums sein Maximum erreicht zu haben. Die graphische Darstellung der Konzentrations-Zeitverläufe bestätigt dies, die Kammerwasserkonzentrationen des Ofloxacins nehmen 1,7 bis 7,3 Stunden nach Einnahme von 2 Tabletten Tarivid® nur langsam zu (Abb.9). In dem beobachteten Zeitraum wurden die höchsten Ofloxacinkonzentrationen nach 6 bis 7,3 Stunden gemessen, ein signifikanter Unterschied zu den kürzeren Entnahmezeiten (1,7 bis 6 Stunden) war jedoch nicht nachweisbar. Schon 1,7 bis 2,0 Stunden nach Einnahme der 2 Tabletten Tarivid® lagen die gemessenen Kammerwasserkonzentrationen im Mittel bei 0,81 mg/L und nach 3 bis 6 Stunden wurden Ofloxacinkonzentrationen von 1,01 bis 1,16 mg/L festgestellt.

Bei 41 Patienten konnten die Ofloxacinkonzentrationen sowohl im Plasma als auch im Kammerwasser gemessen werden, so daß bei ihnen die Penetration des Ofloxacins ins Kammerwasser ermittelt werden konnte. Die im Kammerwasser erreichten Konzentrationen betragen im Mittel 26% der Plasmakonzentrationen. Die höchsten Penetrationswerte wurden mit 38% 5,1 bis 6,0 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht (Tab.9).

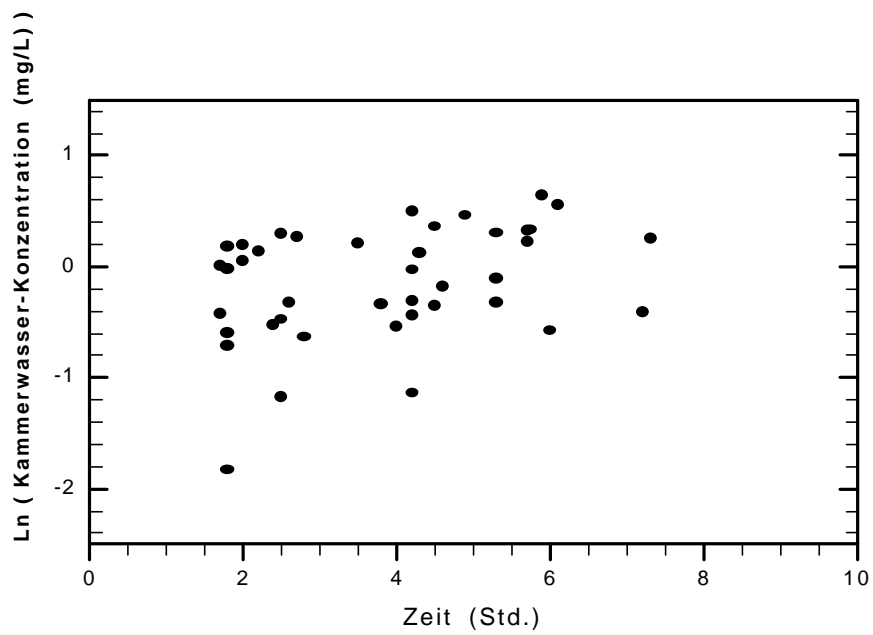
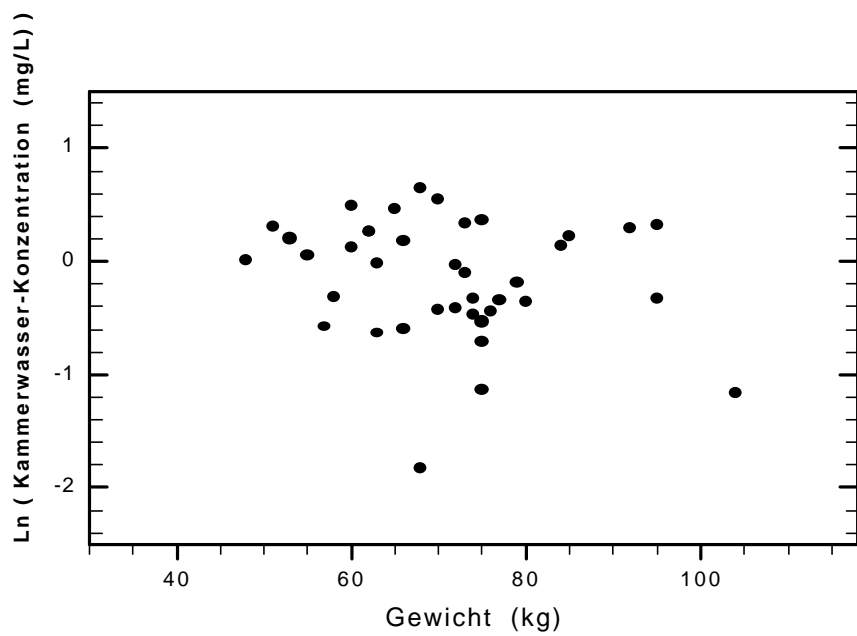
**a****b**

Abb. 11a, b: Darstellung der logarithmierten Ofloxacinkonzentrationen im Kammerwasser bezogen auf **a** das Zeitintervall zwischen Ofloxacineinnahme und Probenentnahme und **b** auf das Körpergewicht

Tab. 9: Ofloxacinkonzentrationen im Kammerwasser im Vergleich zum Plasma nach oraler Einnahme von 400 mg Ofloxacin

Zeit (Std.)	Anzahl (n)	Verhältnis der Konzentrationen im Kammerwasser im Vergleich zum Plasma (in %)		
		$\bar{x} \pm$	SEM	min.-max.
1,7-2,0	9	14 \pm	8	3-31
2,1-3,0	8	26 \pm	20	10-76
3,1-4,0	4	24 \pm	13	12-45
4,1-5,0	9	26 \pm	7	16-36
5,1-6,0	8	38 \pm	15	19-71
6,1-7,3	3	30 \pm	2	28-33
1,7-7,3	41	26 \pm	11	3-76

3.3.2 Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim

Die Einzeldaten zu den gemessenen Cefotaxim- und Desacetyl-Cefotaxim-Konzentrationen in Plasma und Kammerwasser sind in Tabelle 16 im Anhang zu dieser Arbeit aufgeführt. 83 Patienten erhielten unmittelbar vor Einleitung der Narkose eine Einmalgabe von 2g Cefotaxim (Claforan[®]) i.v.. Die Zeitspanne vom Ende der Kurzinfusion bis zur gleichzeitigen Probengewinnung von Kammerwasser und Plasma betrug bei allen Patienten zwischen 15-30 Minuten. Die in Plasma und Kammerwasser gemessenen Konzentrationen von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim sind in Tabelle 10 zusammenfassend dargestellt.

Tab.10: Konzentrationen von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim in Plasma und Kammerwasser 15 bis 30 Minuten nach i.v. Applikation von 2g Claforan[®] ($\bar{x} \pm SEM$)

Substanz	Plasma (n=71)			Kammerwasser(n=69)		
	(mg/L)			(mg/L)		
Cefotaxim	76.8	\pm	41.1	0.82	\pm	0.84
Desacetyl-Cefotaxim	25.2	\pm	21.1	1.17	\pm	0.97

Im Plasma lagen die Konzentrationen des Cefotaxims zwischen 18-180 mg/L ($\bar{x} \pm \text{SEM}$ 76,8 \pm 41,1 mg/L) und für Desacetyl-Cefotaxim zwischen 7-110 mg/L ($\bar{x} \pm \text{SEM}$ 25,2 \pm 21,1 mg/L). Die Plasmawerte von 3 Patienten waren extrem hoch (bis zu 6000 mg/L). Bei ihnen wurde vermutlich nach der Claforan[®]-Infusion über einen kontaminierten, unzureichend gespülten intravenösen Zugang Blut abgenommen. Diese Werte wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Die im Kammerwasser ermittelten Cefotaximkonzentrationen lagen zwischen 0,07-6,37 mg/L, bei einem Mittelwert von 0,82 mg/L (SEM 0,84 mg/L). Desacetyl-Cefotaxim erreichte Konzentrationen zwischen 0,02-4,52 mg/L, der Mittelwert betrug 1,17 mg/L (SEM 0,97 mg/L).

Die Streuung der in Plasma und Kammerwasser gemessenen Konzentrationen von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim war auch bei gewichtsbezogener Dosierung noch erheblich und ließ im Gegensatz zum Ofloxacin auch im Plasma eine Dosis-Konzentrationsbeziehung nicht erkennen (Abb.12 a, b und 13 a, b).

Bei 60 Patienten konnten die Konzentrationen von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim sowohl im Kammerwasser als auch in zeitgleich entnommenen Plasmaproben bestimmt werden. Die Penetration des Cefotaxims vom Blut ins Kammerwasser 15-30 Minuten nach der Claforan[®]-Kurzinfusion führte zu Kammerwasserkonzentrationen, die im Mittel 1,35% der Plasmakonzentrationen betrug (SEM 1,02%). Die Penetrationsrate des Desacetyl-Cefotaxims in das Kammerwasser betrug zu diesem Zeitpunkt 6,2 \pm 5,0% ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Die Höhe der Desacetyl-Cefotaximspiegel korrelierte weder im Kammerwasser noch im Plasma mit der Höhe der Cefotaximwerte, d.h. hohe Desacetyl-Cefotaximwerte fanden sich nicht nur bei hohen Cefotaximspiegeln und umgekehrt. Die Desacetyl-Cefotaximwerte lagen im Plasma jedoch meist unter den Cefotaximspiegeln (Verhältnis Desacetyl-Cefotaxim/Cefotaxim 0,34; SEM 0,22; n=67), im Kammerwasser meist darüber (Verhältnis Desacetyl-Cefotaxim/Cefotaxim 2,39; SEM 3,47; n=68).

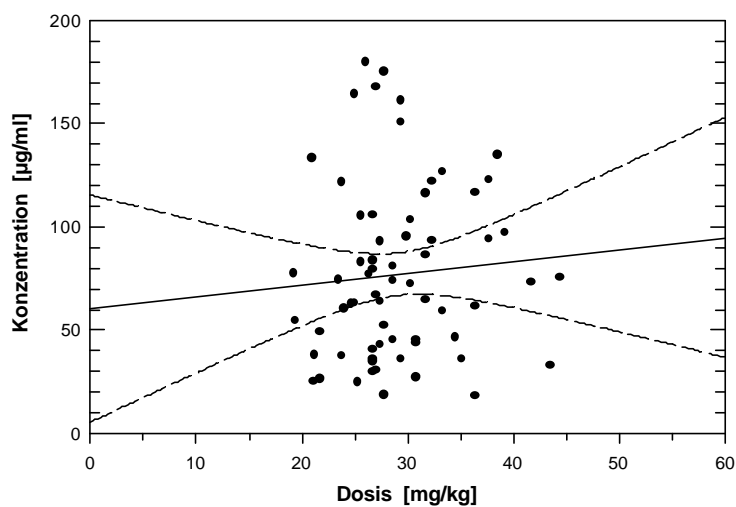
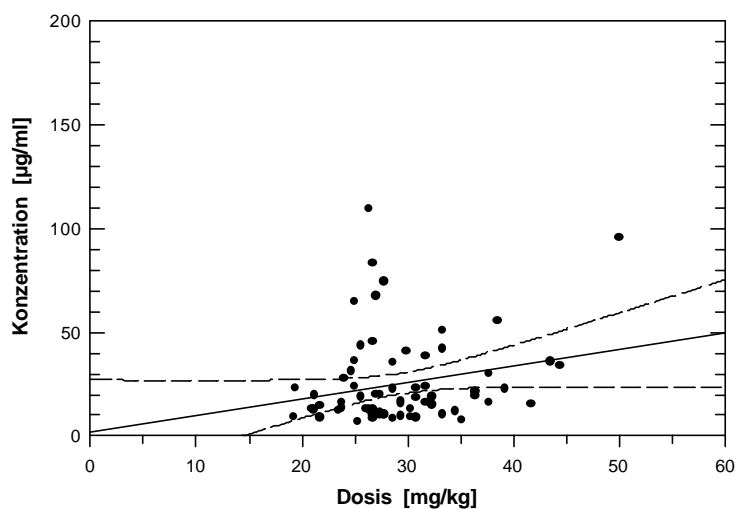
**a****b**

Abb. 12 a,b: Darstellung der Konzentrationen von a Cefotaxim ($r=0,077$) und b Desacetyl-Cefotaxim ($r=0,222$) im Plasma 15-30 Minuten nach i.v. Gabe von 2g Claforan[®]

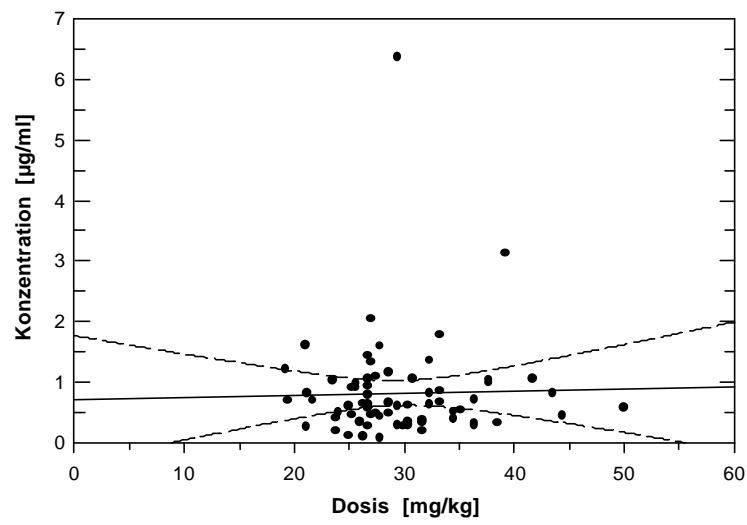
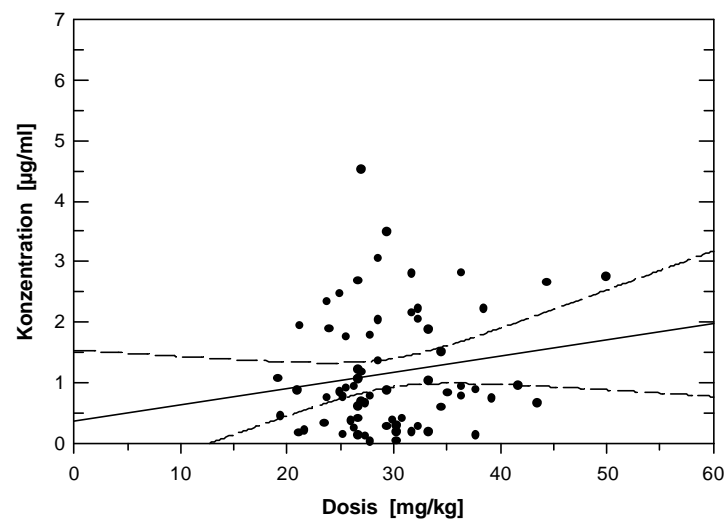
**a****b**

Abb. 13 a,b: Darstellung der Konzentrationen von **a** Cefotaxim ($r=0,025$) und **b** Desacetyl-Cefotaxim ($r=0,166$) im Kammerwasser 15-30 Minuten nach i.v. Gabe von 2g Claforan[®]

3.3.3 Einzeldaten bei Niereninsuffizienz bzw. erhöhtem intraokulärem Druck

Bei erhöhten intraokulären Drucken ist die Penetration von Substanzen aus dem Blut ins Kammerwasser erschwert. Bei 5 Patienten mit präoperativ erhöht gemessenen intraokulären Druckwerten (IOD > 21mmHg) war die Cefotaximkonzentration bei einem Patienten mit 0,28 mg/L auffällig niedrig, und bei einem weiteren Patienten mit erhöhtem IOD lag die Ofloxacinkonzentration im Kammerwasser mit 0,16 mg/L ebenfalls im unteren Bereich.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung von Ofloxacin und Cefotaxim verzögert. Dennoch waren die Ofloxacin- und Cefotaximkonzentrationen bei den 4 Patienten mit einer Niereninsuffizienz nicht auffällig hoch (Tab.11).

Tab.11: *Konzentrationen von Ofloxacin und Cefotaxim in Kammerwasser und Plasma bei Patienten mit Niereninsuffizienz*

Patient	Serum- Kreatinin (mg/dl)	Ofloxacin		Cefotaxim	
		Kammerwasser (mg/L)	Plasma (mg/L)	Kammerwasser (mg/L)	Plasma (mg/L)
11	1.8	1.13	4.72	1,78	59.23
47	1.7	0.53	5.46	0,37	67.74
50	2.6	1.14	5.42	0,20	121
51	4.5	0.90	1.27	1,09	93.1

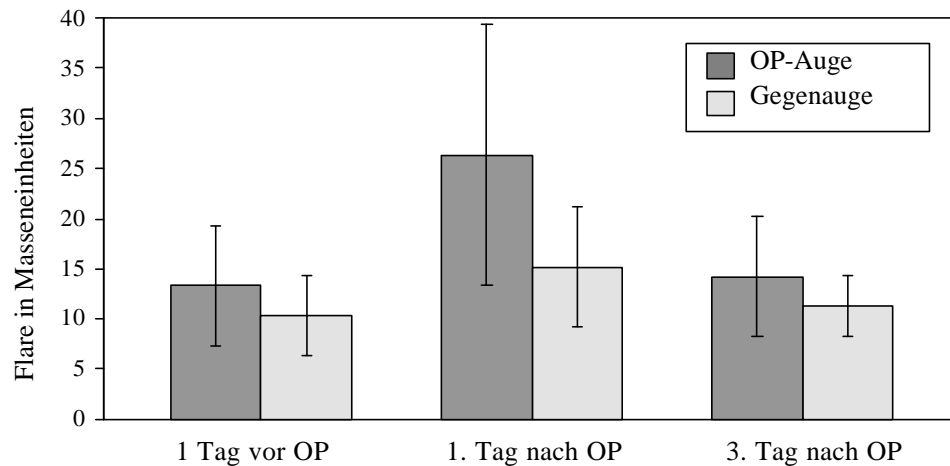
3.4 Eiweißkonzentration und Zellzahl in der Vorderkammer

Zur quantitativen Erfassung eines intraokulären Reizzustandes wurde präoperativ (n=71), am ersten postoperativen Tag (n=64) und, sofern der Patient noch nicht entlassen worden war, am dritten postoperativen Tag (n=10) eine Messung der Eiweißkonzentration und Zellzahl in der Vorderkammer durchgeführt (Tab.17 und 18 im Anhang). Hierzu wurde ein Laser Flare Cell Meter (Kowa FC-1000, Kowa Instrument Corp, Japan) eingesetzt. Die Messung wurde im Sitzen in je fünffacher Wiederholung am operierten und zur Kontrolle auch am nicht operiertem Auge durchgeführt. Die Messung erfolgte in Anlehnung an Strobel et al. [33] durch einen 20µm breiten Helium-Neon-Laserstrahl, der in einem Winkel von 45° seitlich in das Auge einstrahlte. Das Streulicht, das beim Auftreffen des Laserstrahls auf Proteine und Zellen in einem 0,075 mm³ großen Meßareal in der Vorderkammer entstand, wurde von einem Photomultiplier aufgenommen, und anhand der Streulichtmenge und Streulichtintensität konnte der Gehalt an Proteinen und Zellen differenziert und quantifiziert werden [33].

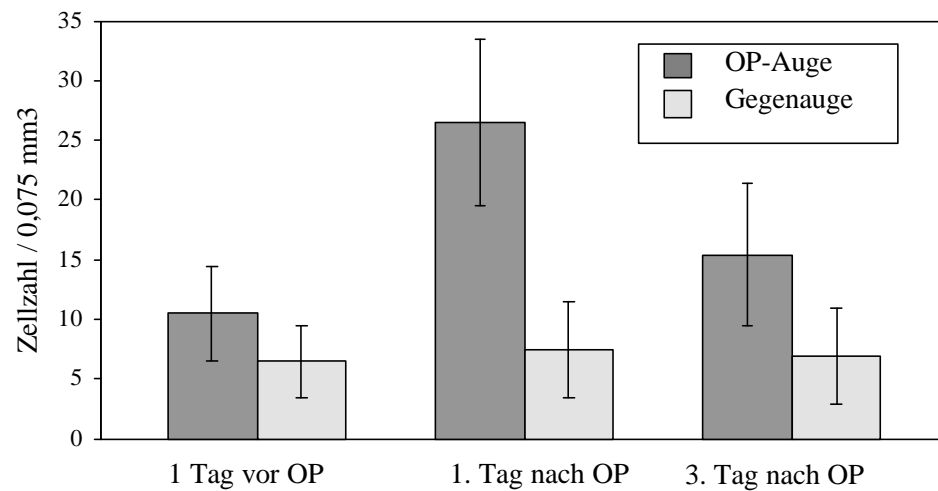
Die bei den Patienten gemessenen mittleren Eiweißkonzentrationen und Zellzahlen des operierten Auges und des GegenAuges sind in den Abbildungen 14 a und b dargestellt. Die präoperativ gemessenen Eiweißkonzentrationen und Zellzahlen entsprachen dem Normalbereich der Laser Flare Cell-Messung [33, 34]. Ein präoperativer intraokulärer Reizzustand konnte somit ausgeschlossen werden.

Die Veränderungen der Eiweißkonzentration und Zellzahl in der Vorderkammer am ersten und dritten postoperativen Tag im Vergleich zum Tag vor der Operation wurden durch gepaarte t-Tests statistisch ausgewertet. Die Erhöhungen der Eiweißkonzentration beider Augen (operierte Augen: p=0,00004; GegenAugen: p=0,00025) sowie der Zellzahl der operierten Augen (p=0,00001) am ersten postoperativen Tag waren hierbei statistisch signifikant, während am dritten Tag der Ausgangszustand wieder erreicht wurde (kein statistisch signifikanter Unterschied der verglichenen Daten). Diese Veränderungen sind in Übereinstimmung mit ähnlichen Befunden in der Literatur als Zeichen eines Reizzustandes anzusehen [33, 35, 36].

Die klinischen Symptome einer akuten postoperativen intraokulären Infektion sind davon abzugrenzen. Diese beginnen meist 12-48 Stunden nach Operationsende mit zunehmenden Schmerzen, Tränen, Photophobie und Abnahme des Sehvermögens. Klinisch bestand bei keinem der untersuchten Patienten ein Anhalt für eine postoperative intraokuläre Infektion.



a



b

Abb. 14 a,b: Bestimmung der **a** Eiweißkonzentration und **b** Zellzahl mit dem Laser Flare Cell Meter 1 Tag vor der Operation ($n=71$), am 1. postoperativen Tag ($n=64$) und 3. postoperativen Tag ($n=10$); $\bar{x} \pm SD$

Ein Unterschied zwischen den Patienten, die ausschließlich Cefotaxim als perioperative Infektionsprophylaxe erhalten hatten, und denen, die zusätzlich Ofloxacin eingenommen hatten, war bei den gemessenen Eiweißkonzentrationen und Zellzahlen nicht erkennbar.

Die Einzeldaten zur Opazität und dem intraokulären Druck sind in Tabelle 19 im Anhang zu dieser Arbeit zusammengestellt.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Die beschriebene HPLC-Methode ermöglicht die gleichzeitige Trennung und quantitative Bestimmung von Cefotaxim und dessen Hauptmetaboliten Desacetyl-Cefotaxim sowie der Fluorochinolone Ofloxacin und Ciprofloxacin in Kammerwasser und Plasma. Ciprofloxacin wurde in dieser Studie als interner Standard verwendet, kann mit der vorliegenden Methode aber auch als zu bestimmende Substanz analysiert werden.

4.1.1 HPLC

Die Fluorochinolone zeigten zunächst eine starke Peakverbreiterung, die durch Variation des pH-Wertes nicht verringert werden konnte (Abb.3 a). Ein saurer pH der mobilen Phase verminderte zwar das Tailing, was vermutlich auf eine Verringerung der Dissoziation der in allen vier Analyten vorhandenen Carboxylgruppen und dadurch der polaren Interaktion mit der stationären Phase zurückzuführen war. Bei pH-Werten unter 3,0 war jedoch die chromatographische Detektion von Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim stark gestört (kleine Peaks), wahrscheinlich durch spontanen Zerfall in andere Produkte. Die Detektion der Fluorochinolone war ebenfalls pH-abhängig, mit geringeren Peakflächen bei hohen pH-Werten und gleichen Konzentrationen. Erst der Zusatz von N,N-Dimethylformamid zur mobilen Phase unterdrückte die störenden Peakverbreiterungen. Der pH 3,0 erwies sich für die simultane Bestimmung der zu untersuchenden Antibiotika als optimal. Eine Interferenz mit endogenen Substanzen des Kammerwassers konnte ausgeschlossen werden.

4.1.2 Vorsäulenextraktion

Die Wiederfindung war für alle Substanzen im Plasma ausreichend und reproduzierbar, eine Interferenz mit endogenen Substanzen konnte ausgeschlossen werden. Die hohe Wiederfindung bei geringen Desacetyl-Cefotaxim-Konzentrationen konnte zurückgeführt werden auf das Entstehen einer unbekanntes zusätzlichen Substanz während der Vorsäulenextraktion, deren Peak nicht vom Desacetyl-Cefotaxim-Peak getrennt werden

konnte. Die Entstehung war unabhängig von Plasma, so daß eine enzymatische Umwandlung ausgeschlossen werden konnte. Eine Zuordnung zu bekannten Desacetyl-Cefotaxim-Derivaten war nicht möglich [32].

Die vorgestellte Methode ist für pharmakokinetische Untersuchungen ausreichend empfindlich. Sie ist gut reproduzierbar, einfach und für klinische Studien routinemäßig anwendbar. Die Methode ermöglicht die simultane Bestimmung von β -Laktamantibiotika und Fluorochinolone, vor allem auch in besonders kleinen Volumina, wie z.B. Kammerwasser.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Inzidenz postoperativer Endophthalmitiden ist sehr gering, bedeutet jedoch für den betroffenen Patienten meist den funktionellen oder sogar den physischen Verlust des Auges. Die konsequente Vermeidung einer derart gravierenden Komplikation ist deshalb unabdingbar. Von dem zur Infektionsprophylaxe verwendeten Antibiotikum wird verlangt, daß es eine gute Wirksamkeit gegen alle wichtigen Endophthalmitis-Erreger aufweist und verlässlich in wirksamer Konzentration intraokulär nachweisbar ist. Wünschenswert sind zudem eine gute Verträglichkeit, einfache Anwendbarkeit und möglichst geringe Kosten.

Angesichts des großen Spektrums potentieller Endophthalmitis-Erreger erscheinen Chinolon-Antibiotika mit ihrer Wirksamkeit im gramnegativen und grampositiven Bereich zur Endophthalmitis-Prophylaxe besonders geeignet. Ofloxacin weist unter den neueren Fluorochinolonen die beste Penetrationsfähigkeit in Gewebe und Körperflüssigkeiten auf [15, 37]. Aufgrund der hohen Bioverfügbarkeit bietet es zudem den Vorteil der oralen Applikation.

Nach einmaliger Einnahme von 400 mg Ofloxacin (2 Tabletten Tarivid®) wurden in der vorliegenden Studie Konzentrationen von $0,99 \pm 0,44$ mg/L ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) im Kammerwasser reizfreier Augen nachgewiesen. Die Penetration vom Blut ins Kammerwasser betrug bereits 1,7 bis 2,0 Stunden nach oraler Applikation durchschnittlich $14 \pm 8\%$ und nach 2,1 bis 7,3 Stunden 24-38% ($29\% \pm 11\%$) der zeitgleichen Plasmaspiegel. Das An- und Abfluten des Ofloxacins ins Kammerwasser scheint ein relativ langsamer Prozess zu sein

mit der Folge einer flachen Konzentrations-Zeit-Kurve und dem Eindruck einer gleichbleibenden Konzentration über den gesamten untersuchten Zeitraum. Die Ofloxacinspiegel waren im Plasma nach 1,7-2,0 Stunden am höchsten ($6,2 \pm 1,4$ mg/L); sie fielen in den folgenden Stunden aber nur langsam ab ($4,0 \pm 1,2$ mg/L nach 6,1 bis 7,3 Stunden).

Die hier erhobenen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen Kammerwasserkonzentrationen nach oraler Einmalgabe von 400 mg Ofloxacin überein, in denen ebenfalls von Konzentrationen um 1 mg/L berichtet wird (Tab.12). Nach oraler Einnahme von 200 mg Ofloxacin betrug die Spiegel nur 0,3 bis 0,6 mg/L [39-41]. Nach intravenöser Gabe von 2x200 mg Ofloxacin wurden ähnliche Werte wie nach oraler Applikation von 1x400mg gefunden [42]; nach intravenöser Gabe von 2x400 mg oder oraler Gabe von 3x400 mg lagen sie etwa doppelt bis dreifach so hoch [43, 44].

Die Fluorochinolone unterscheiden sich hinsichtlich ihrer pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften beträchtlich [19]. Ofloxacin weicht als Pyrido-Benzoxacin-Derivat in seiner chemischen Struktur am stärksten von den anderen Gyrasehemmern ab. Es wird fast vollständig im Magen-Darmtrakt resorbiert, seine Plasmaeiweißbindung ist gering, sein Verteilungsvolumen relativ groß. Es penetriert wesentlich mehr als Ciprofloxacin in Körperflüssigkeiten wie Speichel, Tränen, Schweiß, Nasen- oder Prostatasekret [19]. Ofloxacin wird kaum metabolisiert und überwiegend in unveränderter Form renal ausgeschieden (Tab.13).

Tabelle 12: Ofloxacin in Plasma und Kammerwasser nach systemischer Applikation

Ofloxacin (mg)	Applikations- modus	Applikations- zeitpunkte (Std. präop.)	Zahl der Patienten (n)	Konzentration		Nachweis- methode	Literatur
				Plasma (mg/L)	Kammerwasser (mg/L)		
1x200	p.o.	2 bis 2,5	12	3	0.29	micro	BRON et al., 1987 [39]
1x200	p.o.	2,5 bis 3,5	11	2.5	0.33		
1x200	p.o.	4,5 bis 6	5	2.6	0.6		
1x200		über 6	2	1.6	0.43		
1x200	p.o.	2	12	2.82	0.49	micro	v.GUNTEN et al.,1991 [40]
1x400	p.o.	2	6	4.01	0.72		
1x200	i.v.	2	6	2.49	0.33		
1x200	p.o.	12	12	1.09	0.55		
1x400	p.o.	2	5	5.2	0.91	HPLC	LAFAX et al., 1987 [38]
1x400	p.o.	6	5	3.3	1.03		
1x400	p.o.	12	5	2	1.14		
1x400	p.o.	24	5	0.75	0.27		
2x200	i.v.	13 und 1	4	2.4	0.7	micro	MOUNIER et al., 1993 [42]
2x200	i.v.	15 und 3	3	2.6	1.2		
2x200	i.v.	18 und 6	3	1.4	0.67		
2x200	i.v.	24 und 12	7	0.58	0.3		
2x400	i.v.	15 und 3	5	3	1.3	micro	GIAMARELLOU et al., 1993 [44]
2x400	i.v.	18 und 6	5	4.2	1.9		
2x400	i.v.	21 und 9	5	1.8	1.2		
2x400	i.v.	24 und 12	5	1.1	0.9		
1x200	p.o.	12	ca. 12	k.A.	0.38	HPLC	HANIOGLU-KARGI, 1998 [41]
1x200		2	ca. 12	k.A.	0.45		
3x400	p.o.	26, 14 und 2	10	k.A.	2.77		DONNENFELD et al., 1997 [43]

Tab. 13: *Pharmakokinetik von Ofloxacin, Ciprofloxacin, Cefotaxim und Desacetyl-Cefotaxim [19, 45-48].*

		Ofloxacin	Ciprofloxacin	Cefotaxim	Desacetyl-Cefotaxim
Orale Bioverfügbarkeit	(%)	>94	65	<1	
i.m.-Bioverfügbarkeit	(%)	85-95		80-90	
Halbwertszeit i. Plasma (Std.)		6,5	4	1,1	1,5
Metabolisierung	(%)	2-4	15	30	
Renale Ausscheidung	(%)	90	70	50-60	
Fäkale Ausscheidung	(%)	4	15	20-30	
Renale Clearance (ml/kg/Std.)		2,6	8.1	1,5	
Plasmaeiweißbindung	(%)	25	30	40	
Verteilungsvolumen	(l/kg)	1,2	2,8	0,24	

Ofloxacin ist besser wasserlöslich als die anderen Fluorochinolone. In Tränenflüssigkeit mit einem physiologischen pH von 7,4 präzipitiert Ofloxacin weniger als Ciprofloxacin oder Norfloxacin [49]. Da die intakte Cornealoberfläche dichte Interzellularspalten aufweist, müssen topisch applizierte Ophthalmika direkt durch die Epithelzellen penetrieren. Handelsübliche 0,3%ige Ofloxacin-Augentropfen enthalten als Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid (0,025mg/ml), das durch Benetzung der normalerweise hydrophoben Corneaoberfläche die Penetration vermutlich erleichtert [49]. In der Tränenflüssigkeit sind nach 2-4x1 Tropfen Ofloxacin 0,3%-AT über Stunden Ofloxacinkonzentrationen von 10 mg/L nachweisbar [50, 51]. Die nach topischer Applikation von Ofloxacin im Kammerwasser nachgewiesenen Konzentrationen sind abhängig von Faktoren wie korrekter Applikationstechnik, Tränenfluß (SchirmerTest!), Applikationsregime und ophthalmologischen Vorerkrankungen. In der Literatur finden sich deshalb nach topischer Applikation von Ofloxacin 0,3%-AT sehr unterschiedliche Angaben zu den ermittelten Kammerwasserkonzentrationen (Tab.14).

Tabelle 14: Ofloxacin in Plasma und Kammerwasser nach topischer Applikation bei reizlosen Augen

Dosis Ofloxacin-AT (0,3%)	Applikationszeitpunkte (präop.)	Zahl der Patienten (n)	Konzentration		Nachweis- methode	Literatur
			Plasma (mg/L)	Kammerwasser (mg/L)		
2x2 Trpf.	90 und 30 Min.	10	k.A.	0.34	mikrobiol.	DONNENFELD et al., 1994 [49]
8x2 Trpf.	alle 30 Min.	10	k.A.	1.34	?	DONNENFELD et al., 1997 [43]
6x1 Trpf.	alle 3 Std.	15	k.A.	0.53	mikrobiol.	VON GUNTEN et al., 1994 [52]
8x1 Trpf.	alle 15 Min.	ca. 35	k.A.	0.56	HPLC	v.KEYSERLINGK et al., 1997 [1]
4x1 Trpf.	alle 15 Min.	37	k.A.	0.89	HPLC	GRAYSON et al., 1995 [57]
6x1 Trpf.	alle 15 Min.	10	k.A.	0.96	mikrobiol.	DURMAZ et al., 1997 [55]
5x1 Trpf. 5x1 Trpf.	alle 2 Std. <u>oder</u> alle 5 Min.	ca. 18 ca. 18	k.A.	0.55 0.96	?	BOUCHARD et al., 1996 [53]
10x1 Trpf.	ca. alle 1-2 Std.	26	k.A.	0.41	?	KIRSCH et al., 1995 [56]
6x1 Trpf. 1x1 Trpf.	alle 1 Std. <u>oder</u> 90 und 30 Min.	ca. 10 ca. 10	k.A. k.A.	2.95 1.50	?	AKKAN et al., 1997 [54]
10x1 Trpf. 6x1 Trpf.	(unklar wann) (unklar wann)	ca. 12 ca. 12	k.A. k.A.	2.73 0.84	HPLC	HANIOGLU-KARGI et al., 1998 [41]

Je nach Intensität der Tropfschemata lagen die Kammerwasserkonzentrationen bei 0,3 bis maximal 2,9 mg/L [1, 41, 43, 49, 52-57]. Die topische Applikation von Ofloxacin zur perioperativen Infektionsprophylaxe führt demnach zu stark variierenden und meist insuffizienten Kammerwasserkonzentrationen.

Alle Fluorochinolone penetrieren in Zellen, was für die Prophylaxe und Behandlung von Infektionen mit intrazellulär vermehrungsfähigen Bakterien von großer Bedeutung ist. Die meisten Infektionen spielen sich jedoch im Extrazellulärraum ab, so daß die Konzentration des Antibiotikums im Interstitium entscheidend ist. Ofloxacin reichert sich vorwiegend extrazellulär an, Ciprofloxacin dagegen auch intrazellulär. Die überwiegend intrazelluläre Verteilung des Ciprofloxacins bewirkt sein hohes Verteilungsvolumen, was aber nicht mit einer hohen interstitiellen Konzentration gleichgesetzt werden darf [19]. Diese ist im Vergleich zu Ofloxacin eher gering. Da das Kammerwasser mit einigem Vorbehalt mit dem Gewebeinterstitium gleichgesetzt werden kann, verwundert es deshalb nicht, daß nach systemischer Applikation auch hoher Dosen Ciprofloxacin (bis 1000 mg) im Kammerwasser allenfalls Spiegel von 0,5 mg/L nachweisbar waren (Tab 20 im Anhang). Auch nach topischer Applikation von bis zu 8x1 Tropfen Ciprofloxacin 0,3%-AT wurden in den meisten Untersuchungen keine höheren Kammerwasserspiegel gefunden [1, 54, 55, 57].

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Kammerwasserkonzentrationen wurden in sog. primärem Kammerwasser bestimmt. Nach Abfließen des primären Kammerwassers nach Eröffnung der Vorderkammer kommt es zu einem schnellen Wiederauffüllen mit einer Flüssigkeit, die in ihrer Zusammensetzung dem Blutplasma ähnlich ist, dem sekundären Kammerwasser [69]. Stephan [69] berichtet über eine Vielzahl von Studien, in denen nach systemischer Antibiotikagabe ein zum Teil erheblicher Anstieg der intraokular erreichten Konzentrationen nach Parazentese nachgewiesen wurde. Es kann demnach auch für diese Studie angenommen werden, daß die Antibiotikakonzentrationen, die postoperativ im sekundären Kammerwasser enthalten sind, deutlich über den im primären Kammerwasser gemessenen Werten liegen.

Die akute bakterielle Endophthalmitis entwickelt sich innerhalb von 1 bis 4 Tagen nach einem chirurgischen Trauma, meist mit plötzlichem Beginn und raschem Fortschreiten von

klinischen Symptomen wie Visusverlust, vermehrtem Schmerz, Übelkeit, Chemosis sowie Lid- und Hornhautödem. *Staphylococcus aureus* verursacht in der Regel ein hyperakutes Bild, während die Symptome bei weniger virulenten Bakterienstämmen verzögert auftreten und milder sind. Chronische intraokuläre Infektionen manifestieren sich 2 Tage bis 8 Monate (Durchschnitt 8 Wochen) nach der Operation mit Symptomen wie langsam fortschreitendem Visusverlust, Photophobie und rezidivierendem „roten Auge“ bei nur geringen Schmerzen [10]. Häufige ophthalmologische Befunde sind konjunktivale Hyperämie, retrokorneale Präzipitate durch Makrophagenklumpen, Eiweißvermehrung in der Vorderkammer und sichelförmiges Hypopyon.

Die MKH_{90} , also die Konzentration, bei der 90% eines Bakterienstammes in vitro in seinem Wachstum gehemmt werden, ist ein sinnvolles Maß für die potentielle antibakterielle Wirksamkeit eines Antibiotikums. Ein Vergleich der aus der Literatur bekannten MHK_{90} -Werte für Ofloxacin [1, 16, 70-73] mit den in dieser Studie gemessenen Ofloxacin-Kammerwasserkonzentrationen zeigt, daß eine ausreichende antibakterielle Aktivität gegen gramnegative Enterobakterien (*E.coli*, *Shigella*, *Proteus species*, *Salmonella species*, *Yersinia*, *Serratia*, *Enterobacter*), sowie gegen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und viele gramnegative Stäbchen (*Hämophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae*) mit der oralen Einmalapplikation von 400 mg Tarivid[®] erreicht wurde (Abb. 15 a). Die erreichten Kammerwasserkonzentrationen von 1 mg/L sind für *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus pyogenes* (MHK_{90} 2mg/L) möglicherweise nicht ganz ausreichend. Enterokokken und *Pseudomonas aeruginosa* können aufgrund ihre MHK_{90} -Werte von 4 mg/L mit der oralen Einmalapplikation von 400 mg Ofloxacin im Kammerwasser nicht erreicht werden.

Auch mit Cefotaxim konnten in dieser Studie im Kammerwasser ausreichende Konzentrationen gegen gramnegative Enterobakterien und viele gramnegative Stäbchen erreicht werden (Abb.15 b).

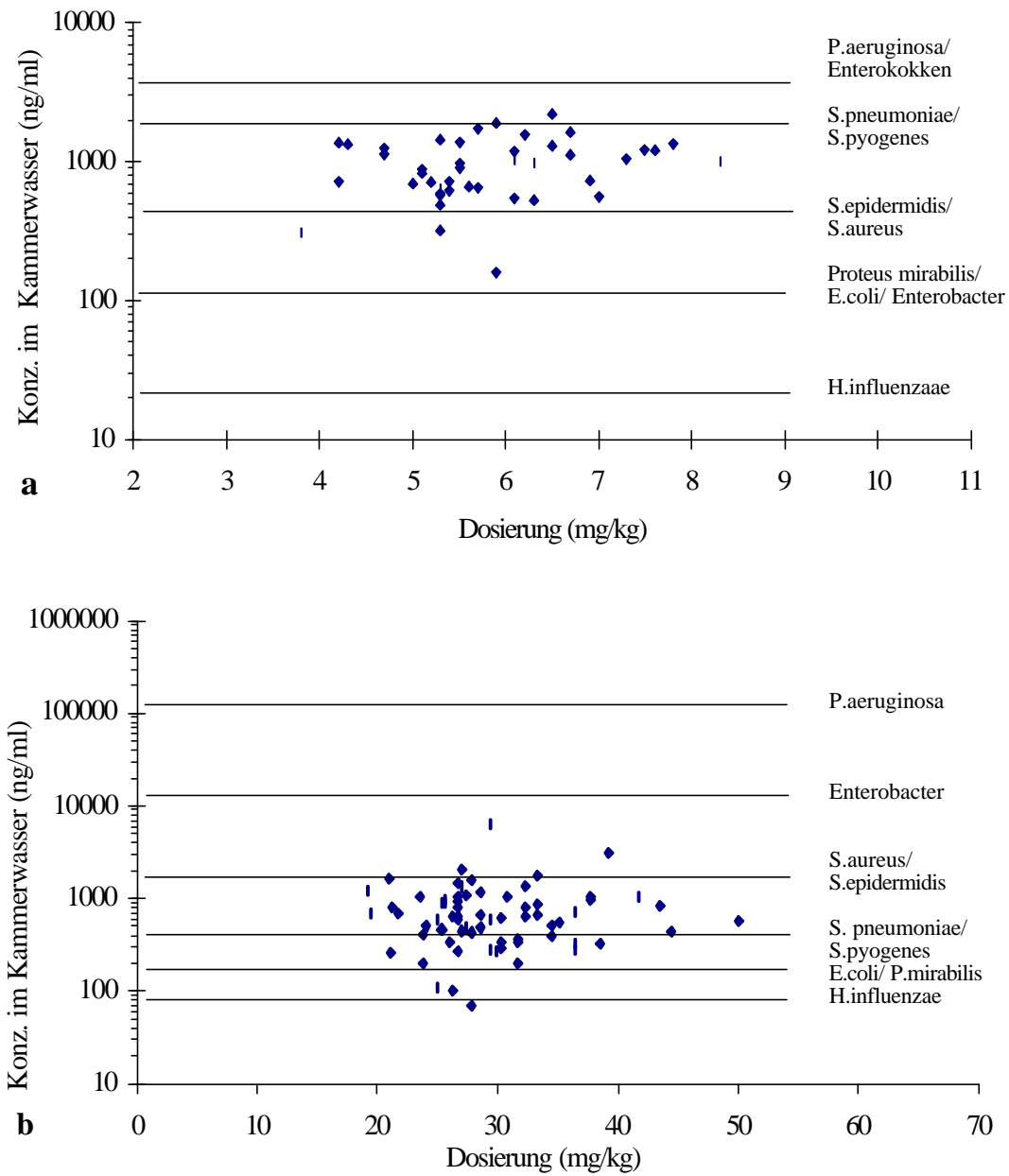


Abb.15 a,b: **a** Ofloxacin- und **b** Cefotaximkonzentrationen im Kammerwasser und MHK_{90} -Werte der wichtigsten Erreger.

Gegenüber Streptokokken (z.B. *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus pyogenes*) ist mit Cefotaxim eine bessere prophylaktische Wirkung zu erwarten. Gegenüber Staphylokokken ist Cefotaxim dem Ofloxacin jedoch deutlich unterlegen.

Nur 3 Patienten erreichten Kammerwasserkonzentrationen oberhalb der MHK_{90} -Werte von 1 mg/L [82-84], was bedenklich ist, wenn man davon ausgeht, daß *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* bei ca. 70% der postoperativen Endophthalmitiden als Erreger gefunden werden. Gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken (*Streptococcus faecialis* und *Streptococcus faecium*) und Enterobacter sind die ermittelten Cefotaxim-Kammerwasserkonzentrationen völlig unzureichend.

Cefotaxim wies 15 bis 30 Minuten nach intravenöser Infusion von 2g Claforan[®] zwar hohe Plasmaspiegel auf (77 ± 41 mg/L; $\bar{x} \pm SEM$), die Kammerwasserkonzentrationen hingegen betragen zu diesem frühen Zeitpunkt nur 0,82 mg/L ($1,4 \pm 1,0$ % der Plasmaspiegel) und zeigten eine wesentlich größere Streuung als die des Ofloxacin (SEM 0,84 mg/L).

Über ähnliche Plasma- und Kammerwasserkonzentrationen nach intravenöser Gabe von 2g Cefotaxim wird in der Literatur berichtet [66-69, Tab.21 im Anhang]. Maximale Plasmaspiegel um 100 mg/L wurden 0,5 bis 1 Stunde nach i.v.-Infusion von 2g Cefotaxim erreicht, während die Konzentrationen im Kammerwasser zu dieser Zeit 2 bis 3,7 mg/L betragen [66, 67]. Bereits 2 Stunden nach der Cefotaxim-Infusion war ein Abfall der Kammerwasserspiegel nachweisbar. Die Kammerwasserspiegel lagen in keiner der veröffentlichten 4 Studien über 10% der Plasmaspiegel. Die in dieser Studie für Cefotaxim ermittelte Kammerwasserkonzentration von $0,82 \pm 0,84$ mg/L ($\bar{x} \pm SEM$) 0,5 Stunden nach i.v.-Applikation von 2g Claforan[®] liegt noch unter der maximal erreichbaren Konzentration. Diese ist vielmehr erst nach 1 bis 2 Stunden zu erwarten, und nach 3 Stunden fallen die Spiegel bereits wieder rasch ab [66-68].

Desacetyl-Cefotaxim ist der Hauptmetabolit des Cefotaxims. Er entsteht primär in der Leber durch Desacetylierung, wird aber auch in vitro in hämolysiertem Blut gefunden. Die Desacetylierung von Cefotaxim zu Desacetyl-Cefotaxim kann in 10%ig hämolysiertem Blut schon nach 15 Minuten nachgewiesen werden; nach 1 Stunde beträgt das Ausmaß der Desacetylierung bereits 41% [74]. Da venöse Blutabnahmen oft mit einer leichten Hämolyse verbunden sind, empfehlen Welch et al. [74] zur Hemmung des Desacetylierungsschrittes die Benutzung von EDTA-Blutröhrchen. Desacetyl-Cefotaxim

wird in der Leber zu Desacetyl-Cefotaxim-Lacton und anschließend zu zwei weiteren Metaboliten verstoffwechselt. Diese drei Metabolite sind mikrobiologisch inaktiv [75]. Desacetyl-Cefotaxim weist hingegen wie Cefotaxim eine eigene antibakterielle Wirkung auf, die je nach Bakterienart bis zu 10% der antibakteriellen Aktivität des Cefotaxims beträgt [21]. Von zahlreichen Autoren wird eine synergistische Wirkung gegen eine Vielzahl von Bakterien angenommen. Diese Potenzierung der klinischen Wirkung des Cefotaxims sei ausgeprägter, als es von den in vitro-Testergebnissen zu erwarten wäre [76-78]. Desacetyl-Cefotaxim erreicht seine maximalen Plasmaspiegel später als Cefotaxim, und seine mittlere Verweildauer ist signifikant länger als die des Cefotaxims [79]. Sein Verteilungsvolumen ist größer, und es passiert die Blut-Liquor-Schranke besser als Cefotaxim [22, 79]. Daher wird vermutet, daß Desacetyl-Cefotaxim die antiinfektiöse Wirkung des Cefotaxims insbesondere in Liquor, Kammerwasser und Epithelzellen verstärkt und verlängert. Nach Jones [80] liegen die minimalen Hemmkonzentrationen des Cefotaxims zwei- bis vierfach niedriger, wenn Cefotaxim mit Desacetyl-Cefotaxim kombiniert wird. Entsprechend der Empfehlung zahlreicher Autoren [21, 22, 74, 79, 81] wurde deshalb Desacetyl-Cefotaxim in der vorliegenden Studie mitbestimmt. Nach vorschriftsgemäßer Auflösung handelsüblicher Cefotaxim-Trockensubstanz (Claforan[®]) in Lösungsmittel kann Desacetyl-Cefotaxim chromatographisch nicht nachgewiesen werden (eigene Untersuchungen). Im Plasma der Patienten wurden jedoch bereits 15 bis 30 Minuten nach i.v.-Applikation von 2g Claforan[®] Desacetyl-Cefotaximkonzentrationen in Höhe von einem Drittel der Cefotaxim-Plasmaspiegel gefunden. Die Desacetyl-Cefotaxim-Plasmakonzentrationen in makroskopisch erkennbar hämolysierten Blutproben (n=9) lagen nicht über den durchschnittlichen Desacetyl-Cefotaximkonzentrationen. Dies gilt auch für die Blutproben, die in Lithium-Heparinat-Röhrchen (n=68) statt in EDTA-Röhrchen (n=8) abgefüllt waren.

Im Kammerwasser lagen die Desacetyl-Cefotaximkonzentrationen etwas über denen des Cefotaxims. Möglicherweise ist ein Teil des Desacetyl-Cefotaxims in loco im Kammerwasser enzymatisch aus Cefotaxim entstanden. Entsprechende Hinweise waren in der Literatur jedoch nicht auffindbar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, daß mit 2 Tabletten Ofloxacin (400 mg) als präoperativer Einmalapplikation im Kammerwasser des Menschen ausreichende antimikrobielle Konzentrationen gegen die wichtigsten Erreger der postoperativen Endophthalmitis erreichbar sind. Es konnte gezeigt werden, daß Ofloxacin rasch ins Kammerwasser penetriert und dort über einen langen Zeitraum in hohen Konzentrationen nachweisbar ist. Die Durchführung einer präoperativen Infektionsprophylaxe mit Ofloxacin ist somit wenig zeitgebunden, und der operative Eingriff kann 1 bis 8 Stunden nach der oralen Applikation erfolgen, ohne daß ein relevanter Abfall der Kammerwasserkonzentrationen zu befürchten ist. Bei Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, da mit der Einmalgabe von 400 mg Ofloxacin toxische Konzentrationen nicht erreicht werden.

Die orale perioperative Infektionsprophylaxe mit Ofloxacin ist im Vergleich zur topischen Prophylaxe sicherer. Sie ist einfach durchführbar, so daß auch die Akzeptanz bei den Ärzten und beim Pflegepersonal garantiert ist. Die orale Prophylaxe mit Ofloxacin ist wesentlich billiger als eine intravenöse Antibiotikaapplikation. Im Vergleich zu der bisher in der Universitäts-Augenklinik Giessen durchgeführten intravenösen Claforan[®]-Gabe kostete sie pro Patient nur 8 DM anstelle von 61 DM. Des weiteren werden die Kosten für Infusionsmaterial und Arbeitsaufwand gespart.

Ofloxacin ist gut verträglich. Die Kontraindikationen müssen jedoch beachtet werden: Überempfindlichkeit gegenüber Ofloxacin oder anderen Fluorochinolonen, zerebrale Anfallsleiden, zerebrale Vorschäden mit erhöhter Krampfneigung, Kinder und Jugendliche, Schwangerschaft und Stillzeit.

Bei Verwendung von Tarivid[®] zur intraokulären Infektionsprophylaxe sollte auch die lokale Resistenzsituation gegenüber Gyrasehemmern und insbesondere gegenüber Ofloxacin beachtet werden. Im Gießener Klinikum waren in den letzten Jahren 5% der *Staphylococcus aureus*-Erstisolate, etwa 50% der koagulasenegativen Staphylokokken und 8% der Pseudomonas-Bakterien gegenüber Ofloxacin resistent. Bei topisch verabreichten Antibiotika und insbesondere bei antibiotikahaltigen Spüllösungen muß hingegen mit einer relevanten Zunahme der Resistenz gegenüber dem verwendeten Antibiotikum gerechnet werden. Gegen die Verwendung Aminoglykosid-haltiger

Spüllösungen, die jahrelang in der Ophthalmochirurgie verwendet wurden, sind wegen des Risikos von Resistenzentwicklungen erhebliche Bedenken erhoben worden [87]. Mit der oralen Infektionsprophylaxe mit 1x400 mg Tarivid[®] sollte es möglich sein, auf die bisherigen Maßnahmen wie präoperative Keimreduktion in Konjunktiven, Lidern und Tränenwegen durch antibiotikahaltige Ophthalmika und Spüllösungen zu verzichten, um so das Risiko der Ausbildung resistenter Bakterienstämme zu verringern.

In einer weiteren Studie [R. Gehrke, Dissertation in Vorbereitung] konnte nachgewiesen werden, daß bei zusätzlicher Einnahme von 400 mg Ofloxacin am Abend vor der Operation die intraoperativen Ofloxacin-Kammerwasserkonzentrationen etwa doppelt so hoch liegen, so daß mit 2x400 mg oralem Tarivid[®] Pneumokokken und Streptokokken ebenfalls sicher erfaßt sind. Mit Levofloxacin (Tavanic[®]), dem linksdrehenden Isomer des Ofloxacins, sollte mit halben Dosen ein annähernd gleicher Schutz erreichbar sein. Von dem vor kurzem zugelassenen Moxifloxacin (Avalox[®]) sind aufgrund seiner ähnlichen physikochemischen Eigenschaften ebenfalls ausreichende Kammerwasserkonzentrationen zu erwarten. Seine bessere Wirksamkeit auf Pneumokokken und Streptokokken wäre im Vergleich zu dem hier untersuchten Ofloxacin ein zusätzlicher Vorteil.

5. Zusammenfassung

Zur perioperativen Infektionsprophylaxe in der Ophthalmochirurgie werden in vielen Fällen topisch, subkonjunktival oder parenteral applizierbare Antibiotika –meist Aminoglykoside oder Cephalosporine- verwendet. In der hier durchgeführten Studie wurde geprüft, ob mit dem Gyrasehemmer Ofloxacin bei oraler Verabreichung eine ausreichende perioperative Infektionsprophylaxe bei Kataraktoperationen möglich ist.

Dazu erhielten 43 Patienten 1,7 bis 7,3 Stunden präoperativ eine orale Einmaldosis von 400mg Ofloxacin (2 Tabl. Tarivid®). Bezogen auf das Körpergewicht entsprach dies einem Dosisbereich von 4 bis 8 mg/kg. Die Konzentrationen des Ofloxacins und des bisher zu perioperativen Infektionsprophylaxe verwendeten Cefotaxims wurden mit einer selbst erarbeiteten Hochdruckflüssigkeit-Chromatographie-Methode sowohl im Kammerwasser als auch im Plasma bestimmt. Die Kammerwasserkonzentrationen des Ofloxacins betragen $0,99 \pm 0,44$ mg/L ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Ein signifikanter Einfluß des Körpergewichtes auf die gemessenen Konzentrationen war nicht nachweisbar. Die Ofloxacinkonzentrationen im Kammerwasser lagen 1 bis 7 Stunden nach der oralen Applikation in einem vergleichbaren Bereich.

Die erzielten Kammerwasserkonzentrationen stimmen mit den bisher publizierten Daten überein. Sie versprechen eine ausreichende antibakterielle Wirkung gegen die wichtigsten grampositiven und gramnegativen Erreger der postoperativen Endophthalmitis. Die orale Einmalgabe von 400 mg Ofloxacin wäre somit eine einfache, wirkungsvolle und kostengünstige perioperative Infektionsprophylaxe in der Ophthalmochirurgie.

6. Literaturverzeichnis

- [1] v. KEYSERLINGK J., BECK R, FISCHER U., HEHL E.M., GUTHOFF R., DREWELOW B.: Penetration of ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humor of patients by different topical application modes. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 251-5.
- [2] LEYDHECKER W.: Augenheilkunde, 24. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990, S.89.
- [3] SALVANET-BOUCCARA A.: Bacterial endophthalmitis: Ophthalmological results of a national multicenter prospective survey. *J Fr Ophthalmol* 1992; 15: 669-78.
- [4] JAVITT J.C., VITALE A., CANNER J.K.: National outcomes of cataract extraction: Endophthalmitis following in-patient-surgery. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1085-9.
- [5] KATTAN H.M., FLYNN H.W., PFLUGFELDER S.C.: Nosocomial endophthalmitis survey: Current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* 1991; 98: 227-38.
- [6] ELSTON R.A., CHATTOPADHYAY B.: Postoperative endophthalmitis. *J Hosp Inf* 1991; 17: 243-53.
- [7] SPEAKER M.G., MENIKOFF J.A.: Postoperative endophthalmitis: Pathogenesis, prophylaxis, and management. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 51-70.
- [8] IRVINE W.D., FLYNN H.W., MILLER J., PFLUGFELDER S.C.: Endophthalmitis caused by gram negative organism. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1450-4.
- [9] ELSTON R.A., CHATTOPADHYAY B.: Postoperative endophthalmitis. *J Hosp Inf* 1991; 17: 243-53.
- [10] HUGHES D.S., HILL R.J.: Infectious endophthalmitis after cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 227-32.
- [11] HAUT J., LIOTET S., QUESNOT S.: Role of antisepsis in the preventive chemo-antibiotic treatment of postoperative endophthalmitis. *J Fr Ophthalmol* 1993; 16: 595-601.
- [12] DICKEY J.B., THOMPSON K.D., JAY W.M.: Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 278.
- [13] MAUGER T.F.: Antibacterials. In: *Haverner's Ocular Pharmacology* (Mauger T.F., Craig E.L., Hrsg.), 6th ed., Mosby, 1994, S. 236-7.

- [14] NEUMANN M.: Comparative pharmacokinetic parameters of new systemic fluoroquinolones. *Int J Clin Pharm Res* 1987; 7: 173-79.
- [15] SÖRGEL F., MUTH P., MAHR G., MANOHARAN M.: Pharmakokinetik und Analytik von Gyrasehemmern. *Fortschr Antimikr Antineoplast Chemother* 1987, Bände 6-10: 1963-97.
- [16] BREYER S.: Sicher therapieren mit Chinolonen. *pm-Verlag, Kössen/Österreich, 1996, S.19.*
- [17] Rote Liste 1995: Gyrasehemmer G40, *Arzneimittelverzeichnis des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. und des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V., Editio Cantor, Aulendorf, 1995.*
- [18] JANKNEGT R.: Drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemoth* 1990; 26, (Suppl.D): 7-29.
- [19] SÖRGEL F., JAEDE U., NABER K., STEPHAN U.: Pharmacokinetic disposition of quinolones in human body fluids and tissues. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16 (Suppl.1): 5-24.
- [20] BEHRENS-BAUMANN W.: Absorption of topically administered ciprofloxacin, ofloxacin and gentamicin in the inflamed rabbit eye. *Ophthalmologica* 1996; 210: 119-22.
- [21] WISE R.: Pharmacology of cefotaxime and its desacetylmetabolite in renal and hepatic disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19: 526-31.
- [22] HOGAN K., WHITE R., GUDEMAN S., HENDERSON F.: Serum and cerebrospinal fluid (CSF) concentrations of cefotaxime and desacetylcefotaxime in patients with CSF shunt infections. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 163.
- [23] LECALLION J.B., ROUAN M.C., SOUPPART C., FEBVRE N., JUGE F.: Determination of cefsulodine, cefotiam, cephalaxine, cefotaxime, desacetylcefotaxime, cefuroxime and cefroxadine in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1982; 228: 257-67.
- [24] ROUAN M.C., ABADIE F., LECLERC A., JUDE F.: Systematic approach to the determination of cephalosporines in biological fluids by reversed phase liquid chromatography. *J Chromatogr* 1983; 275: 133-44.
- [25] PAAP C.M., NAHATA M.C.: A novel micromethod for the simultaneous analysis of cefotaxime and desacetylcefotaxime from plasma using high-performance liquid chromatography. *J Liquid Chromatogr* 1989; 12: 2385-95.

- [26] CARLHANT D., BONISSENT J.F., GUEDES Y., LE GARREC J., RAKOTOSEHNO J.C., COLIN J., RICHE C.: Comparison between penetration of cefotaxime and cefoperazone in the vitreous body. *Therapie* 1987; 42: 267-77.
- [27] BRISSON A.M., FOURTILLAN J.B.: Determination of cephalosporines in biological material by reversed-phase liquid column chromatography. *J Chromatogr* 1981; 223: 393-9.
- [28] GRIGGS D.J., WISE R.: A simple isocratic high-pressure liquid chromatographic assay of quinolones in serum. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 437-45.
- [29] NOTARIANNI L.J.: Method for the determination of ofloxacin, a quinolone carboxylic acid antimicrobial, by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1988; 431: 461-4.
- [30] KATAGIRI Y., NAORA K., ICHIKWA N., HAYASHIBARA M., IWAMOTO K.: Simultaneous determination of ofloxacin, fenbrufen and felbinac in rat plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1988; 431: 135-42.
- [31] GROENEVELD A.J., BROUWERS J.R.: Quantitative determination of ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin and pefloxacin in serum by high pressure liquid chromatography. *Pharmac Weekblad Scient Edit* 1986; 8: 79-84.
- [32] KRAEMER H.J., GEHRKE R., BREITHAUP T A., BREITHAUP T H.: Simultaneous quantification of cefotaxime, desacetylcefotaxime, ofloxacin and ciprofloxacin in ocular humor and plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1997; 700: 147-53.
- [33] STROBEL J., SEITZ W., TIETZE K.: Quantitative Untersuchung von Protein- und Zellkonzentrationen in der Vorderkammer bei Kataraktchirurgie unter Therapie von steroidalen und nichtsteroidalen Antiphlogistika. *Ophthalmologica* 1991; 202: 86-93.
- [34] SHAH S.M., SPALTON D.J., SMITH S.E.: Measurement of aqueous cells and flare in normal eyes. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 348-52.
- [35] SAWA M.: Clinical application of laser flare-cell meter. *Jap J Ophthalmol* 1990; 34: 346-63.
- [36] EL-MAGHRABY A., MARZOUKI A., MATHEEN T.M., SOUCHEK J., VAN DER KARR M.: Reproducibility and validity of laser flare-cell meter measurements as an objective method of assessing intraocular inflammation. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 960-2.
- [37] Fachinformation Tarivid®. Hoechst Aktiengesellschaft. Fachinfo-Service; (202231-Jan.91/035).

- [38] LAFAIX C., SALVANET A., FISCH A., FORESTIER F., MONTAY G., MEULEMANS A.: Penetration of fluoroquinolones in aqueous humor and lens. *Path Biol* 1987; 35: 768-71.
- [39] BRON A., TALON D., DELBOSC B., ESTAVOYER J.M., KAYA G., ROYER J.: The intraocular penetration of ofloxacin in man. *J Fr Ophthalmol* 1987; 10: 443-6.
- [40] v. GUNTEN S., PACCOLAT F., CALIN P., VAUDAUX P., LEW D.: Intraocular penetration of ofloxacin during cataract surgery. In: *Recent Advances in Chemotherapy*, (Adam D., Lode H., Rubinstein E., Hrsg.), Berlin 1991, S. 2240-1.
- [41] HANIOGLU-KARGI S.; BASCI N., SOYSAL H., BOZKURT A., GURSEL E., KAYAALP O.: The penetration of ofloxacin into human aqueous humor given by various routes. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8: 33-6.
- [42] MOUNIER M., CHAUVIN M., DENIS F., ADENIS J.P., PLOY M.C., MAES S.: Intraocular diffusion of i.v. ofloxacin in patients and rabbits. *Drugs* 1993; 45: 45.
- [43] DONNENFELD E.D., PERRY H.D., SNYDER R., MOADEL R., ELSKY M., JONES H.: Intracorneal, aqueous humor, and vitreous humor penetration of topical and oral ofloxacin. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 173-6.
- [44] GIAMARELLOU H., KANELLAS D., KAVOUKLIS E., PETRIKKOS G., GABRIEL L.: Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin in human aqueous humor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 293-7.
- [45] DINNENDAHL V., FRICKE U. (Hrsg.): Cefotaxim. In: *Arzneistoff-Profil, Basisinformation über arzneiliche Wirkstoffe*, Govi-Verlag/ Pharmazeutischer Verlag, Frankfurt/Main, 1990, S. 1-9.
- [46] PATEL K.B., NICOLAU D.P., NIGHTINGALE C.H., QUINTILIANI R.: Pharmacokinetics of cefotaxime in healthy volunteers and patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 49-55.
- [47] LODE H., HÖFFKEN G., OLSCHIEWSKI P., SIEVERS B., KIRCH A., BORNER K., KOEPPE P.: Comparative pharmacokinetics of intravenous ofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemoth* 1988; 22 (Suppl.C): 73-9.
- [48] ROHWEDDER R.W.: Transintestinal elimination of ciprofloxacin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990; 13:127-33.
- [49] DONNENFELD E.D., SCHRIER A., PERRY H.D., AULICINO T., GOMBERT M.E., SNYDER R.: Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin in the aqueous humor. *Ophthalmology* 1994; 101: 902-5.

- [50] BORRMANN L., TANG-LIU DDS., KANN J., NISTA J., LIN E.T., FRANK J.: Ofloxacin in human serum, urine, and tear film after topical application. *Cornea* 1992; 11: 226-30.
- [51] TANG-LIU D., SCHWOB D.L., USANSKY J.I., GORDON Y.J.: Comparative tear concentrations over time of ofloxacin and tobramycin in human beings. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 284-92.
- [52] v. GUNTEN S., LEW D., PACCOLAT F., VAUDAUX P., BRAZIKITOS D., LEUNENBERGER M.D.: Aqueous humor penetration of ofloxacin given by various routes. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 87-9.
- [53] BOUCHARD CS., KING KK., HOLMES JM.: The kinetics of anterior chamber ofloxacin penetration. *Cornea* 1996; 15: 72-5.
- [54] AKKAN A.G., MUTLU I., OZYAZGAN S., GOK A., YIGIT U., OZUNER Z., SENSES V., PEKEL H.: Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humor of the uninflamed human eye. *J Chemother* 1997; 9: 257-62.
- [55] DURMAZ B., MAROL S., DURMAZ R., ORAM O., HEPSEN F., GUNAL S.: Aqueous humor penetration of topically applied ciprofloxacin, ofloxacin and tobramycin. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 413-5.
- [56] KIRSCH LS., JACKSON WB., GOLDSTEIN DA., DISCEPOLA MJ.: Perioperative ofloxacin vs. tobramycin: efficacy in external ocular adnexal sterilization and anterior chamber penetration. *Can J Ophthalmol* 1995; 30: 11-20.
- [57] GRAYSON G., FLOWERS C., NASSARELLA B., DEWAN N., ESRAIL R., McDONNELL P.J.: Aqueous penetration of 0,3% ciprofloxacin and 0,3% ofloxacin after topical application and microbial analysis of pretreatment conjunctiva and post-treatment aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: S160, abs 783-691.
- [58] SKOUTELIS A.T., GARTAGANIS S.P., CHRYSANTHOPOULOS C.J., BEERMANN D., PAPACHRISTOU C., BASSARI H.P.: Aqueous humor penetration of ciprofloxacin in the human eye. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 404-5.
- [59] BEHRENS-BAUMANN W., MARTELL J.: Ciprofloxacin concentrations in human aqueous humor following intravenous administration. *Chemotherapy* 1987; 33: 328-30.
- [60] BRON A., TALON D., CELLIER T., ESTAVOYER J.M., DELBOSC B., ROYER J.: The intraocular penetration of ciprofloxacin in man. *Pathol Biol* 1989; 37: 730-3.
- [61] FERN A.I., SWEENEY G., DOIG M., LINDSAY G.: Penetration of ciprofloxacin into aqueous humor. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986; 105: 650-2.

- [62] LESK M.R., AMMANN H., MARCIL G., VINET B., LAMER L., SEBAG M.: The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous, and subretinal fluid of humans. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 623-8.
- [63] GULATI V.K., DESAI S., KHATRI P.K., JOSHI K.R.: Aqueous penetration of orally administered ciprofloxacin in humans. *Int Ophthalmol* 1995; 18: 221-4.
- [64] CHIPONT E., SANCHEZ S., PLANELLS C., CANTON E., DIAZ M.: Intraocular penetration of ciprofloxacin after oral administration in human. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 1993; 64: 161-8.
- [65] GÜMBEL H., SCHNAUDIGEL O.E., HEIDER W., SHAH P.M.: Penetration von Ciprofloxacin in das Kammerwasser nach parenteraler Anwendung. *Fortschr Antimikr Antineoplast Chemother* 1989; 8: 61-4.
- [66] QUENTIN C.D., ANSORG R.: Penetration of cefotaxime into the aqueous humor of the human eye after intravenous application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983; 220: 245-47.
- [67] AXELROD J.L., KOCHMAN R.S.: Cefotaxime levels in human aqueous humor. *13th Internat Congress of Chemotherapy, Vienna, 1983; PS 8.3/1, part 123.*
- [68] GIAMARELLOU H., KAVOUKLIS E., PETRIKKOS G., DAIKOS G.K.: Ceftazidime, moxalactam, cefotaxime, and cefuroxime kinetics into human aqueous humor. *Ocul Ther Surg* 1984; 3: 170-4.
- [69] STEPHAN G.: Penetration of the cephalosporine derivative cefotaxime into the aqueous humor of rabbits and humans. *Med Diss, Münster* 1985.
- [70] KUMADA T., NEU C.: In vitro activity of ofloxacin, a quinolone carboxylic acid compared to other quinolones and other antimicrobial agents. *Antimicrob Chemother* 1985; 16: 563-74.
- [71] TODD P., FAULDS D.: Ofloxacin. A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1991; 42: 825-76.
- [72] ASHBY J.P., ANDREWS J.M., WISE R.: The activity of ofloxacin against ocular pathogens. *2nd Int. Symp. on New Quinolones, Geneva, 1988.*
- [73] GRÜNEBERG R.N.: The comparative in-vitro activity of ofloxacin. *J Antimicrob Chemotherap* 1988; 22 (Suppl.C): 9-20.
- [74] WELCH D., BAWDON R.E.: Cefotaxime metabolism by hemolyzed blood: Quantification and inhibition of the desacetylation reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986; 4:119-24.

- [75] American Hospital Formulary Service 1998: Cefotaxime sodium: elimination. *In: Drug Information (McEvoy G.K., ed.) 1998; p. 157.*
- [76] JONES R.N.: A review of cephalosporine metabolism: a lesson to be learned for future chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis 1989; 12: 25-31.*
- [77] KOBAYASHI S., ARAI S., HAYASHI S., SAKAGUCHI T., KAWANA R.: In vitro synergy between cefotaxime and its main metabolite, desacetylcefotaxime. *Jpn J Antibiot 1988; 41: 594-601.*
- [78] AMICOSANTE G., PERILLI M., FELICI A., SEGATORE B., FRANCESCHINI N., BASANI F., DI-GIROLAMO M., ORATORE A.: Cefotaxime and its desacetyl derivate: interaction with some representative beta-lactamases and their related pattern of resistance to newer selected clinical isolates. *Drugs Exp Clin Res 1990; 16: 549-56.*
- [79] GARCIA M.J., VAZQUEZ M.A., LOPEZ F.G., LANO J.M., DOMINGUEZ-GIL A., VICENTE J., MURIEL C.: Biotransformation kinetics of cefotaxime in patients undergoing surgery. *18th Int Congr Chemother, Stockholm, Jun/Jul 1993.*
- [80] JONES R.N., BARRY A.L., PACKER R.R.: The activity of cefotaxime alone and in combination against anaerobes and staphylococci. *Diagn Microbiol Infect Dis 1984; 2: 37-46.*
- [81] GUAY D.R., MATZKE G.R., HEIM K.L., HALSTENSON C.E., ABRAHAM P.A., KEANE W.F.: Influence of gender on the disposition of cefotaxime and desacetylcefotaxime. *Therapeutic Drug Monitoring 1987; 9: 259-62.*
- [82] DOERN G.V.: The in vitro activity of cefotaxime versus bacteria involved in selected infections of hospitalized patients outside of the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis 1995; 22: 13-7.*
- [83] JONES R.N.: Cefotaxime and desacetyl-cefotaxime antimicrobial interactions. *Diagn Microbiol Infect Dis 1995; 22: 19-33.*
- [84] EMMERSON A.M., LAMPORT P.A., REEVES D.S., BYWATER M.J., HOLT H.A., WISE R.: The in vitro antibacterial activity of ceftriaxone in comparison with nine other antibiotics. *Curr Med Res Opin 1985; 9:480-92.*
- [85] FRISCELLA R.G., SHAPIRO M.J., SOLOMON M.J., KURTZ R.M., MUI S., LABIB S.: Ofloxacin penetration into the eye after intravenous and topical administration. *Retina 1997; 17: 535-9.*
- [86] VERBRAEKEN H., VERSTRAETE A., VAN-DE-VELDE E., VERSCHRAEGEN G.: Penetration of gentamicin and ofloxacin in human vitreous after systemic administration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1996; 234 (Suppl 1): 59-65.*

- [87] Anonymus: Stellungnahme zur "Intratrachealen Aminoglykosidgabe" in Zeitschrift für Chemotherapie 2/1981, 47. Z. Chemother. 1982; 3:15.

7. Anhang

Tabelle 15: Patientendaten

Patient Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Serum-Kreatinin (mg/dl)	Ophthalmologische Diagnose/n: (des operierten Auges)	Sonstige Diagnose/n:
T1	w	75	58	0.9	Cataracta corticalis provecta, feuchte hämorrhagische Makulopathie	AVK II-III, M. Ménétrier, Struma diffusa
T2	m	54	72	0.8	Cataracta complicata scutularis post. provecta	Atopische Dermatitis, Asthma bronchiale
T3	m	70	80	0.7	Cataracta corticalis et nuclearis et scutularis posterior provecta, Cornea guttata	Arterieller Hypertonus
T4	w	82	53		Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Pseudoexfoliationes lentis	Zerebrale Durchblutungsstörung, Z.n. rezidiv. Gastritiden, Angina pectoris
T5	m	83	75	0.9	Cataracta praematuria, sekundärer Strabismus divergens, Synchisis scintillans, Phakodonesis, Pseudoexfoliationes lentis	Arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, rezidiv. Synkopen, Nephrolithiasis
T6	m	74	68	0.88	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Glaucoma chronicum simplex, partielle Optikusatrophie, Pterygium	Z.n. Herzinfarkt '82, Z.n. Bypass-Operation '89
T7	w	35	57	0.66	Cataracta corticalis et scutularis posterior provecta, Exotropie, Schielamblyopie	
T8	w	86	53	1	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, trockene Makulopathie, Glaucoma chron.simplex	Arterielle Hypertonie, Z.n.Blasenoperation '92, degenerative Skeletterkrankung
T9	m	33	68	1.1	Z.n. perforierender Hornhaut-Iris-Linsen-Verletzung '72, Z.n. Argonlaserkoagulation '74/'94 bei Netzhautdegeneration	Hodenkarzinom '89, Z.n. 2x Chemotherapie
T10	w	86	55	0.74	Cataracta corticalis incipiens et nuclearis brunescens, feuchte Makulopathie	Arterielle Hypertonie, Z.n. Herzinfarkt
T11	w	89	60	1.84	Cataracta matura, Pseudoexfoliationsglaukom, Leukodonesis, Schielamblyopie	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus TypII, Polyneuropathie, Niereninsuffizienz
T12	m	76	75		Cataracta corticalis et nuclearis, asteroide Hyalose, Hornhautnarbe	

(Fortsetzung Tabelle 15)

Patient Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Serum-Kreatinin (mg/dl)	<u>Ophthalmologische Diagnose/n:</u> (des operierten Auges)	<u>Sonstige Diagnose/n:</u>
T13	w	71	95	0.85	Cataracta corticalis et nuclearis provecta	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus TypII, Cholezystektomie '66
T14	m	62	104	1.03	Cataracta matura	Adipositas, Varikosis
T15	w	74	62	0.9	Cataracta corticalis et nuclearis et scutellaris posterior provecta	Absolute Arrhythmie, Z.n. Herzinfarkt mit Lungenembolie, Struma diffusa
T16	w	73	66	1	Cataracta corticalis et nuclearis et scutellaris posterior provecta, Myopie	
T17	w	58	85	0.93	Cataracta corticalis et nuclearis provecta scutellaris anterior et posterior, nicht-proliferierende diabetische Retinopathie	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus TypII, AV-Block ^o I, diabet. Fuß li.
T18	m	65	76	1.01	Cataracta coronaria et coerulea et nuclearis provecta, Hornhautnarben und Ptosis nach Verletzung '49	Arterielle Hypertonie, KHK, Z.n. perkutaner transluminaler koronarer Angioplastik (PTCA) '93
T19	w	57	73	0.9	Cataracta nuclearis brunescens, Glaucoma chronicum simplex, Cornea guttata	Arterielle Hypertonie
T20	w	68	70	0.67	Cataracta nuclearis et corticalis provecta et scutellaris posterior provecta	Z. n. Hepatitis A '73
T21	m	61	79	1	Cataracta corticalis et nuclearis incipiens et scutellaris posterior provecta, Myopia maligna, myope Makulopathie	Hyperurikämie, malignes Melanom (OP '90)
T22	m	74	79	0.91	Cataracta corticalis et nuclearis et scutellaris posterior provecta	Arterielle Hypertonie, KHK, Gastritis
T23	m	84	65	1.13	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Cornea guttata, Hornhautnarben	Diabetes mellitus TypII
T24	w	82	65		Cataracta corticalis et nuclearis intumescens, basale Iridektomie '94, Hyperopie	Cholecystolithiasis, Z.n. Ileus '89
T25	m	84	71	0.99	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Drusenmakulopathie	Cholecystolithiasis, Nephrolithiasis, Polyposis coli

(Fortsetzung Tabelle 15)

Patient Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Serum-Kreatinin (mg/dl)	<u>Ophthalmologische Diagnose/n:</u> (des operierten Auges)	<u>Sonstige Diagnose/n:</u>
T26	w	82	63	0.79	Cataracta corticalis et nuclearis, Maculadegeneration	Arterielle Hypertonie, KHK, Linksherz-Insuffizienz, Cholecystektomie '67
T 27	w	76	48	0.8	Cataracta matura, Cornea guttata	Arterielle Hypertonie, KHK, intermit. Arrhythmie
T28	w	67	92	0.92	Cataracta scutularis posterior provecta et corticalis, hohe Myopie, Astigmatismus	Arterielle Hypertonie, Cholecystektomie '66, Varikosis
T29	w	72	66	0.9	Cataracta corticalis et nuclearis brunescens, Cornea guttata	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus TypII
T30	m	86	60	1	Cataracta corticalis et nuclearis provecta et scutularis posterior incipiens, Pseudoexfoliationsglaukom, Makuladegeneration	
T31	m	63	51	0.67	Cataracta matura (complicata) bei Kortisontherapie	Z.n. Chemotherapie bei Plasmozytom, obstr.Atemwegserkrankung, V.a. KHK
T32	m	80	70	1.25	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Pseudoexfoliationsglaukom, Pigmentblattatrophie	KHK, komp. Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt '87, Asthma bronchiale, chron. Emphysebronchitis, Nephrolithiasis
T33	w	73	78	1.41	Cataracta corticalis et nuclearis provecta et scutularis posterior, nicht-proliferierende diabetische Retinopathie	KHK mit Z. n. Ballondilatation'92, , Diabetes mellitus TypII, Lungenemphysem, Cholecystektomie '58
T34	w	79	62	0.66	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Z. n. gezielter Argonlaserkoagulation '94	Nephrektomie li '64 bei Nierentuberkulose
T35	w	80	74	1.33	Cataracta corticalis et nuclearis et scutularis posterior, Glaucoma chronicum simplex, Z.n. Trabekelktomie '91	Arterielle Hypertonie
T36	w	76	75	1	Cataracta corticalis et nuclearis provecta et scutularis, diabetische Makulopathie, nicht-proliferierende diabetische Retinopathie, Z.n. zentraler und disseminierter Argonlaserkoagulation '94	KHK, Herzrhythmusstörungen, Z.n. Herzinfarkt, Diabetes mellitus TypII, Hypothyreose

(Fortsetzung Tabelle 15)

Patient Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Serum-Kreatinin (mg/dl)	<u>Ophthalmologische Diagnose/n:</u> (des operierten Auges)	<u>Sonstige Diagnose/n:</u>
T37	m	85	72	1.27	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, trockene Makulopathie, Z.n. Kalkverätzung	Z.n. Herzinfarkt '93
T38	w	75	63	1	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Cornea guttata	Depressive Psychose
T39	m	67	77	1.1	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Argonlaserkoagulation '94, Argonlaserkoagulationsergänzung '94	
T40	w	70	92	0.88	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Strabismus divergens alternans	Myocardinfarkt, KHK, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz
T41	w	79	65	0.81	Cataracta corticalis et nuclearis provecta brunescens	Weichteilrheumatismus
T42	m	54	95	0.96	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Cornes guttata, Netzhaut-Degeneration	Z.n. Ulcus ventriculi, Nephrolithiasis
T43	m	75	66	1.11	Cataracta corticalis et nuclearis provecta	
T44	m	61	74	1.34	Cataracta nuclearis provecta et scutellaris posterior	Z.n. Ulcus ventriculi
T45	w	56	78	0.97	Cataracta corticalis et nuclearis provecta	Z.n. gynäkologischer Totaloperation
T46	m	87	75	1.1	Cataracta corticalis et nuclearis et scutellaris posterior provecta, trockene beginnende Makulopathie	Z. n. Schrittmacherimplantation wegen bradykarder Rhythmusstörung
T47	w	77	63	1.7	Cataracta corticalis et nuclearis	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus TypII, Z.n. Radiojodtherapie bei Hyperthyreose, Niereninsuffizienz
T48	w	73	62	0.51	Cataracta corticalis et nuclearis, Hyperopie	Z. n. Hepatitis B, Nephrolithiasis, Cholecystolithiasis, Rheuma
T49	m	83	68	0.89	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, nicht-proliferierende diabetische Retinopathie, perforierende Hornhautverletzung '74	Diabetes mellitus TypII
T50	m	74	84	2.56	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, nicht-proliferierende diabetische Retinopathie	Arterielle Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus TypII, Niereninsuffizienz

(Fortsetzung Tabelle 15)

Patient Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Serum-Kreatinin (mg/dl)	<u>Ophthalmologische Diagnose/n:</u> (des operierten Auges)	<u>Sonstige Diagnose/n:</u>
T51	m	72	73	4.5	Cataracta corticalis et nuclearis et scut post. provecta, nicht-proliferierende diabetische Retinopathie, panretinale Argonlaserkoagulation '88	Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern, Diabetes mellitus TypII, Niereninsuffizienz
T52	m	69	75		Cataracta corticalis et nuclearis et scut post. provecta, Glaucoma chronicum simplex	Varikosis
T53	w	83	53		Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Glaucoma chronicum simplex, Unterlidektropium	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus TypII, Hyperthyreose
C1	w	86	68		Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Pseudoexfoliationes lentis, trockene Makulopathie	Bradykarde Rhythmusstörung, Z.n. Pneumothorax, Z.n. Cholecystektomie '58
C2	w	90	80	0.82	Cataracta matura, Hornhautnarben nach Keratitis	Z.n. Gastritis
C3	w	73	73	0.78	Cataracta corticalis provecta	Arterielle Hypertonie, Nephrektomie li'80, Cholecystektomie '64, Parotidektomie '90
C4	w	72	60	0.8	Cataracta matura	Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Myocardinfarkt '84, Diabetes mellitus TypII, Hyperurikämie.
C5	m	53	80		Cataracta nuclearis et scutularis posterior	Arterielle Hypertonie, AV-Block I°, Alkoholabusus, chronische Bronchitis
C6	w	77	75	1	Cataracta praematura intumescens, Pseudoexfoliationes lentis	Z. n. Hepatitis
C7	w	82	74		Cataracta corticalis et nuclearis brunescens, trockene Makulopathie, Glaucoma chronicum simplex	Arterielle Hypertonie, Z.n. Darmoperation bei malignem Tumor, Z.n. Cholecystektomie
C8	w	80	78	1	Cataracta nuclearis brunescens et corticalis provecta, Pseudoexfoliationsglaukom, Phakodonesis	Arterielle Hypertonie, Myocardinfarkt '64, kompensierte Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus TypII

(Fortsetzung Tabelle 15)

Patient Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Serum-Kreatinin (mg/dl)	<u>Ophthalmologische Diagnose/n:</u> (des operierten Auges)	<u>Sonstige Diagnose/n:</u>
C9	w	84	52	0.87	Cataracta corticalis et nuclearis provecta	Diabetes mellitus TypII
C10	m					
C11	m	65	75	1.23	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Glaucoma chronicum simplex	KHK, Asthma bronchiale, Z.n. tiefer Beinvenenthrombose '94
C12	w	68	81	0.57	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, chronisches Engwinkelglaukom, Hyperopie, Z.n. Iridektomie'88	
C13	w	83	40	0.49	Cataracta corticalis et nuclearis provecta	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus TypII
C14	w	61	84	0.65	Cataracta corticalis provecta	Arterielle Hypertonie
C15	m	77	76		Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Hyperopie, Argonlaserkoagulation '94 bei Retinoschisis	Arterielle Hypertonie, chronisch rezidivierende Bronchitis, Z.n. Ulcus ventriculi
C16	w	75	76	0.55	Cataracta nuclearis provecta et corticalis scutularis provecta, Pseudoexfoliationes lentis	Arterielle Hypertonie, kompensierte Herzinsuffizienz, M. Basedow,
C17	w	82	58		Cataracta corticalis et nuclearis incipiens, prophylaktische Iridektomie'90 bei Winkelblockdisposition, Hyperopie	Arterielle Hypertonie, Aorteninsuffizienz I-II°, AVK, Fettstoffwechselstörung, obstruktive Atemwegserkrankung
C18	w	75	72	0.8	Cataracta corticalis et nuclearis et scutularis posterior provecta, Cornea guttata, Blepharochalasis	Arterielle Hypertonie
C19	w	77	45	0.93	Cataracta corticalis et nuclearis provecta	Lungenemphysem, Z.n. Darmoperation, inkompletter Rechtsschenkelblock
C20	m	80	95	1.03	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Retinoschisis, Blepharochalasis, Nahexophorie	Arterielle Hypertonie, chronische Bronchitis, Fettstoffwechselstörung, Prostataadenom
C21	m	70	70	0.65	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Glaucoma chronicum simplex, Trabekelektomie '93, Lasertrabekuloplastik'85, hintere zirkuläre Synechie	Arterielle Hypertonie
C22	w	61	67	0.88	Cataracta matura, Lentodonesis	Chronische Gastritis, V.a. Ulcus ventriculi, KHK, obstruktive Atemwegserkrankung

(Fortsetzung Tabelle 15)

Patient Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Serum-Kreatinin (mg/dl)	<u>Ophthalmologische Diagnose/n:</u> (des operierten Auges)	<u>Sonstige Diagnose/n:</u>
C23	w	69	103	1	Cataracta matura intumescens, Iridolentodonesis, Cornea guttata	Arterielle Hypertonie, Aortensklerose, KHK, kompletter Rechtsschenkelblock, Adipositas permagna
C24	w	85	55	0.86	Cataracta corticalis provecta et nuclearis	Arterielle Hypertonie
C25	w	74	63		Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Glaucoma chronicum simplex, Cornea guttata	Asthma bronchiale
C26	w	79	63	0.95	Cataracta corticalis et nuclearis, Glaucoma chronicum simplex	Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz bei Linksherzhypertrophie, Struma diffusa
C27	w	30	55	0.89	Cataracta scutellaris posterior provecta, Heterochromie-Iridozyklitis, Anisomyopie	
C28	w	66	83	0.89	Cataracta corticalis et nuclearis provecta, Myopie	
C29	w	79	46		Cataracta corticalis et nuclearis provecta	Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus TypII, Osteoporose
C30	w	73	67		Cataracta corticalis et nuclearis provecta	

Tabelle 16: Einzelmesswerte in Plasma und Kammerwasser

Patient Nr.	Ofloxacin:					Cefotaxim:				Desacetyl-Cefotaxim:		
	Zeit nach Einnahme (Std)	Dosierung: (mg/kg)	Konzentration: Plasma (mg/L)	Konzentration: KW (mg/L)	Quotient: KW/Plasma (%)	Dosierung: (mg/kg)	Konzentration: Plasma (mg/L)	Konzentration: KW (mg/L)	Quotient: KW/Plasma (%)	Konzentration: Plasma (mg/L)	Konzentration: KW (mg/L)	Quotient: KW/Plasma (%)
T1	4.2	6.9	4.48	0.73	16%	34.5	46.46	0.39	0.8%	11.89	1.50	12.6%
T2	7.2	5.6	2.39	0.66	28%	27.8	18.50	0.43	2.3%	10.25	0.77	7.5%
T3	4.5	5.0	3.55	0.70	20%	25.0		0.60		36.18	0.84	2.3%
T4	3.5	7.5	7.25	1.23	17%	37.7						
T5	1.8	5.3	7.92	0.49	6%	26.7	83.59	1.43	1.7%	83.42	1.21	1.5%
T6	4.2	5.9				29.4	36.02	0.60	1.7%	9.59	0.87	9.1%
T7	6.0	7.0	1.69	0.56	33%	35.1	36.01	0.54	1.5%	7.74	0.83	10.7%
T8	4.7	7.5				37.7	122.79	0.99	0.8%	30.20	0.88	2.9%
T9	1.8	5.9	4.59	0.16	3%	29.4	150.67	0.28	0.2%	16.71	0.27	1.6%
T10	2.0	7.3	6.49	1.05	16%	36.4	116.51	0.28	0.2%	19.37	0.78	4.0%
T11	4.3	6.7	4.72	1.13	24%	33.3	59.23	1.78	3.0%	10.47	1.87	17.9%
T12	4.0	5.3	4.85	0.58	12%	26.7	40.69	0.58	1.4%	8.22	1.07	13.0%
T13	5.7	4.2	4.44	1.38	31%	21.0	133.18	1.61	1.2%	12.97	0.87	6.7%
T14	2.5	3.8	2.95	0.31	11%	19.2	77.42	1.21	1.6%	9.38	1.07	11.4%
T15	7.3	6.5	4.43	1.29	29%	32.3	93.13	1.35	1.4%	14.86	2.22	14.9%
T16	1.8	6.1	6.51	0.55	8%	30.3	103.50	0.34	0.3%	13.12	0.04	0.3%
T17	5.7	4.7	3.96	1.25	32%	23.5	74.31	1.03	1.4%	12.09	0.33	2.7%
T18	4.2	5.3	3.65	0.64	18%	26.3	77.00	0.64	0.8%	12.64	0.25	2.0%
T19	4.8	5.5	4.25			27.4	63.58			9.93		
T20	1.7	5.7	5.01	0.65	13%	28.6	73.95	0.48	0.6%	8.41	1.35	16.1%
T21	3.3	5.1		0.88		25.3		0.46			0.14	
T22	4.6	5.1	2.84	0.83	29%	25.3	24.74	0.91	3.7%	6.96	0.76	10.9%
T23	2.5	6.2	2.85			30.8	45.46			23.05		
T24	3.5	6.2	5.62			30.8	27.11			18.52		

(Fortsetzung Tabelle 16)

Patient Nr.	Ofloxacin:					Cefotaxim:				Desacetyl-Cefotaxim:		
	Zeit nach Einnahme (Std)	Dosierung: (mg/kg)	Konzentration: Plasma KW (mg/L) (mg/L)		Quotient: KW/Plasma (%)	Dosierung: (mg/kg)	Konzentration: Plasma KW (mg/L) (mg/L)	Quotient: KW/Plasma (%)	Konzentration: Plasma KW (mg/L) (mg/L)	Quotient: KW/Plasma (%)		
T25	7.1	5.6				28.2						
T26	4.8	6.3	8.42			31.7						
T27	1.7	8.3	6.10	1.01	17%	41.7	72.94	1.05	1.4%	15.39	0.95	6.2%
T28	2.5	4.3	3.47	1.34	39%	21.7	48.87	0.70	1.4%	8.70	0.21	2.4%
T29	5.6	6.1		1.03		30.3		0.29			0.18	
T30	4.2	6.7	3.61	1.64	45%	33.3		0.86		41.95	0.18	0.4%
T31	5.3	7.8	7.28	1.35	19%	39.2	97.41	3.13	3.2%	22.85	0.73	3.2%
T32	6.1	5.7	5.29	1.73	33%	28.6	45.41	1.16	2.6%	22.84	2.03	8.9%
T33	4.8	5.1	4.76			25.6	82.76			18.80		
T34	2.7	6.5	6.16	1.30	21%	32.3	122.09	0.81	0.7%	18.80	0.27	1.4%
T35	2.6	5.4	3.87	0.72	19%	27.0	67.06	2.04	3.0%	19.77	1.17	5.9%
T36	4.2	5.3	1.15	0.32	28%	26.7	34.61	1.05	3.0%	13.17	0.40	3.0%
T37	4.2	5.5	3.44	0.97	28%	27.8	52.12	1.59	3.1%	9.81	1.78	18.1%
T38	1.8	6.3	7.41	0.98	13%	31.7	116.24	0.34	0.3%	16.22	0.18	1.1%
T39	3.8	5.2	3.28	0.71	22%	26.0	179.76	0.34	0.2%	13.32	0.36	2.7%
T40	4.3	4.3	3.86			21.7	26.23			14.40		
T41	4.9	6.2	4.56	1.58	35%	30.8	43.57	1.05	2.4%	8.89	0.41	4.6%
T42	5.3	4.2	2.75	0.72	26%	21.1	24.95	0.26	1.0%	12.62	0.17	1.3%
T43	1.8	6.1	3.83	1.19	31%	30.3	72.15	0.61	0.8%	9.32	0.29	3.1%
T44	2.5	5.4	3.86	0.62	16%	27.0	30.61	0.45	1.5%	9.86	0.68	6.9%
T45	3.9	5.1				25.6		0.91			0.90	
T46	4.5	5.3	3.99	1.43	36%	26.7	79.38	0.27	0.3%	11.78	0.60	5.1%
T47	2.8	6.3	5.46	0.53	10%	31.7	64.74	0.37	0.6%	23.83	2.15	9.0%
T48	4.6	6.5		2.20		32.3		0.63			2.04	
T49	5.9	5.9	3.95	1.90	48%	29.4	161.09	6.37	4.0%	15.74	3.48	22.1%
T50	2.2	4.7	5.42	1.14	21%	23.8	121.58	0.20	0.2%	13.56	0.75	5.5%

(Fortsetzung Tabelle 16)

Patient Nr.	Ofloxacin:					Cefotaxim:				Desacetyl-Cefotaxim:		
	Zeit nach Einnahme (Std)	Dosierung: (mg/kg)	Konzentration: Plasma KW (mg/L) (mg/L)		Quotient: KW/Plasma (%)	Dosierung: (mg/kg)	Plasma (mg/L)	KW (mg/L)	Quotient: KW/Plasma (%)	Plasma (mg/L)	KW (mg/L)	Quotient: KW/Plasma (%)
T51	5.3	5.5	1.27	0.90	71%	27.4	93.05	1.09	1.2%	11.26	0.11	1.0%
T52	2.4	5.3	0.78	0.59	76%	26.7	36.15	0.79	2.2%	9.96	0.13	1.3%
T53	2.0	7.6	8.03	1.21	15%	37.7	94.32	1.04	1.1%	16.02	0.13	0.8%
C1	4.6					29.4						
C2		5.0	5.75			25.0	164.37			64.52		
C3	5.8	5.5	2.88	1.39	48%	27.4	42.99	0.48	1.1%	19.95	0.65	3.3%
C4						33.3	126.87	0.67	0.5%	50.88	1.02	2.0%
C5						25.0	63.04	0.11	0.2%	23.77	2.46	10.3%
C6						26.7	29.65	0.63	2.1%	12.26	1.05	8.6%
C7						27.0	167.87	1.33	0.8%	67.59	4.52	6.7%
C8						25.6	105.34	0.97	0.9%	43.49	1.75	4.0%
C9						38.5	134.81	0.32	0.2%	55.53	2.22	4.0%
C10							57.96	0.71	1.2%	19.28	1.97	10.2%
C11						26.7	105.64	0.93	0.9%	45.62	2.68	5.9%
C12						24.7	62.65			31.05		
C13						50.0		0.57		95.78	2.74	2.9%
C14						23.8	37.39	0.41	1.1%	16.34	2.34	14.3%
C15						26.3		0.10		109.81	0.93	0.8%
C16						26.3						
C17						34.5		0.51			0.59	
C18						27.8	175.08	0.07	0.0%	74.29	0.02	0.0%
C19						44.4	75.49	0.44	0.6%	33.86	2.65	7.8%
C20						21.2	37.86	0.81	2.1%	19.59	1.93	9.9%
C21						28.6	81.04	0.65	0.8%	35.31	3.05	8.6%
C22						29.9	95.23	0.27	0.3%	41.01	0.38	0.9%

(Fortsetzung Tabelle 16)

Patient Nr.	Ofloxacin:				Cefotaxim:				Desacetyl-Cefotaxim:		
	<u>Zeit nach Einnahme</u> (Std)	<u>Dosierung:</u> (mg/kg)	<u>Konzentration:</u> Plasma KW (mg/L) (mg/L)		<u>Dosierung:</u> (mg/kg)	<u>Konzentration:</u> Plasma KW (mg/L) (mg/L)		<u>Quotient:</u> KW/Plasma (%)	<u>Konzentration:</u> Plasma KW (mg/L) (mg/L)		<u>Quotient:</u> KW/Plasma (%)
C23					19.4	54.42	0.70	1.3%	23.14	0.44	1.9%
C24					36.4	61.48	0.33	0.5%	21.12	2.81	13.3%
C25					31.7						
C26					31.7	86.48	0.20	0.2%	38.52	2.79	7.2%
C27					36.4	18.13	0.71	3.9%	21.32	0.93	4.4%
C28					24.0	60.43	0.50	0.8%	27.72	1.89	6.8%
C29					43.5	32.71	0.82	2.5%	35.87	0.65	1.8%
C30					29.9						

Tabelle 17: Eiweißkonzentrationen in der Vorderkammer (Flare in Masseneinheit; $\bar{x} \pm SD$)

Patient. Nr.	OP-Auge:		Gegenauge:			
	präop.	1.Tag	3.Tag	präop.	1.Tag	3.Tag
T1	20.5 ± 19. 4	27.8 ± 51. 4		5.0 ± 2.5	17.3	13.2
T2	17.9 ± 13. 4	14.6 ± 4.8		5.6 ± 1.8	15.2 ± 6.9	
T3	1.3 ± 0.3	8.6 ± 1.1	3.8 ± 1.4	18.2 ± 2.2	27.2 ± 11. 9	8.2 ± 4.7
T4	16.6 ± 2.1	18.9 ± 8.2	9.5 ± 1.7	9.3 ± 6.9	5.1 ± 2.0	9.3 ± 2.4
T5	24.3 ± 14. 6	34.0 ± 15. 1				
T6	16.5 ± 4.0	22.0 ± 3.4				
T7	7.6 ± 5.2	5.8 ± 6.1		7.1 ± 0.0	7.4 ± 3.7	
T8	15.7 ± 8.3	21.8 ± 6.4	10.7 ± 4.6	10.0 ± 5.2		2.3 ± 0.6
T9	4.7 ± 1.1	11.6 ± 4.7	11.3 ± 3.5			
T10	21.7 ± 8.5	40.3 ± 13. 2		3.8 ± 3.5	1.1 ± 0.7	
T11	9.8 ± 4.1	23.5 ± 11. 8		12.2 ± 2.9	10.6 ± 4.2	
T12	11.9 ± 5.8	25.5 ± 12. 1		16.7 ± 13. 0	26.8 ± 9.3	
T13	7.6 ± 1.8	34.1 ± 15. 6		6.2 ± 3.4		
T14	32.0 ± 4.3	33.5 ± 32. 9		6.8 ± 1.7	22.5 ± 9.2	
T15	2.8 ± 1.6	23.3 ± 8.8		8.2 ± 1.8	17.0 ± 9.1	
T16	4.8 ± 0.7	44.4 ± 10. 3		8.3 ± 4.8	11.7 ± 7.0	
T17	6.8 ± 0.9	29.1 ± 9.1	14.5 ± 3.5	2.6 ± 0.9	18.7 ± 7.6	
T18	2.9 ± 1.4			3.0 ± 1.0		
T19	10.5 ± 2.5	18.9 ± 7.9	21.1 ± 11.6	7.2 ± 3.8	8.4 ± 4.8	
T20	11.0 ± 4.2	0.4 ± 0.5		23.7 ± 10. 0	12.7 ± 5.0	
T21	6.4 ± 3.2	6.9 ± 3.3		20.3 ± 10. 6	20.4 ± 7.1	
T22	5.9 ± 0.9	26.5 ± 11. 9		7.5 ± 2.3	8.0 ± 2.9	
T23	7.9 ± 2.3	27.3 ± 11. 4		8.6 ± 4.1	12.5 ± 5.5	
T24	59.1 ± 17. 6	32.7 ± 13. 6	17.9 ± 5.2			
T25	5.0 ± 1.9	25.1 ± 3.8			21.8 ± 15. 0	
T26	13.0 ± 2.1	16.7 ± 7.4	15.5 ± 4.1	16.7 ± 0.8		12.2 ± 3.2
T27	8.0 ± 4.3	16.5 ± 5.9			8.5 ± 5.1	

T28	6.5 ± 2.0	17.6 ± 5.1	22.9 ± 4.9	4.3 ± 2.2	9.3	24.7 ± 4.5
T29	5.1 ± 2.1	47.5 ± 19.9		4.9 ± 1.3	16.4 ± 9.1	
T30	3.6 ± 2.5					
T31	1.7 ± 1.4			2.3 ± 0.0		
T32	10.1 ± 6.8					
T33	4.7 ± 3.7	37.1 ± 17.9		4.0 ± 1.2	26.1 ± 13.8	
T34	3.0 ± 1.5	5.1 ± 2.5		5.0 ± 2.9	14.1 ± 0.0	
T35	21.3 ± 11.8	21.4 ± 2.7				
T36	6.9 ± 0.8	12.5 ± 2.9		7.1 ± 1.7	14.8 ± 1.3	
T37	3.5 ± 0.9	4.0 ± 1.8		7.2 ± 3.0	11.0 ± 3.2	
T38	10.8 ± 2.3	14.2 ± 2.1		32.4 ± 5.4	15.6 ± 3.5	
T39	14.5 ± 1.6	64.7 ± 7		17.5 ± 3.3	17.8 ± 8.0	
T40	4.6 ± 1.5	11.4 ± 7.4		4.1 ± 2.7	8.1 ± 4.0	
T41	3.4 ± 1.7	3.5 ± 1.9		3.5 ± 1.8		
T42	4.8 ± 1.4	13.1 ± 5.2		2.0 ± 1.0	4.0 ± 0.0	

(Fortsetzung Tabelle 17)

Patient. Nr.	OP-Auge:			Gegenauge:		
	präop.	1.Tag	3.Tag	präop.	1.Tag	3.Tag
T43	24.0 ± 8.7	11.1 ± 4.0		12.8 ± 1.3	10.3 ± 0.0	
T44	19.9 ± 11.1			7.2 ± 0.0		
T45	6.3 ± 1.1	16.3 ± 6.9		10.3 ± 3.3	3.6 ± 2.4	
T46	8.0 ± 4.5	31.2 ± 9.7		0.3 ± 0.1	4.5 ± 2.0	
T47	4.4 ± 1.9			5.6 ± 2.9		
T48	3.7 ± 1.9	18.8 ± 7.0		6.0 ± 1.7	17.1 ± 3.6	
T49	7.4 ± 2.6	25.6 ± 6.1				
T50	4.9 ± 0.7	69 ± 6.9		6.7 ± 2.1	15.6 ± 3.8	
T51	14.7 ± 4.8			8.0 ± 2.9		
T52	7.1 ± 2.1	14.8 ± 10		10.2 ± 7.3	2.5 ± 1.0	
T53	22.3 ± 11.7	36.4 ± 17.5		12.5 ± 5.8	26.4 ± 1.1	
C1	19.1 ± 6.6	97.6 ± 121				
C2						
C3	7.7 ± 6.3	29.2 ± 33.4	14.3 ± 18.6	10.8	11.7 ± 8.3	
C4	16.7 ± 9.2	23.8 ± 6.7			10.5 ± 5.0	
C5	2.2 ± 0.4	45.1 ± 53.6		2.7 ± 1.2		
C6						
C7						
C8	31.9 ± 12.5	46.8 ± 36.9		13.7 ± 12.4	32.8 ± 10.8	

C9		16.4 ± 3.0		5.4 ± 1.6	10.6 ± 3.1
C10					
C11	82.3 ± 37. 3	17.9 ± 6.8		97.5 ± 27. 6	
C12					
C13	21.1 ± 14. 6	27.9 ± 15. 2		8.4 ± 6.4	2.4 ± 1.0
C14	7.8 ± 1.9	11.1 ± 6.4		9.2 ± 8.8	9.7 ± 4.5
C15					
C16					
C17					
C18	9.8 ± 5.1	49.3 ± 19. 1		5.1 ± 3.7	21.9 ± 18. 3
C19	6.9 ± 2.7	36.3 ± 22		10.5 ± 2.5	7.6 ± 2.6
C20	6.6 ± 3.5	99.9 ± 28. 2		14.1 ± 4.1	26.6 ± 14. 0
C21	16.4 ± 6.6	13.8 ± 4.6		13.1 ± 4.8	15.0 ± 7.9
C22					
C23	46.0 ± 26. 5	34.0 ± 4.9		7.0 ± 1.9	33.2 ± 17. 1
C24					
C25	41.7 ± 13. 6	28.6 ± 18. 4		10.9 ± 2.5	23.7 ± 13. 3
C26	23.6 ± 16. 7	16.3 ± 9.7		7.0 ± 5.5	20.0 ± 9.3
C27	5.0 ± 2.0	16.9 ± 12. 5		3.9 ± 1.6	4.2 ± 1.0
C28	7.8 ± 4.0	13.4 ± 10. 0		10.6 ± 3.8	57.6 ± 19. 4
C29					
C30					

Tabelle 18: Zellzahlen in der Vorderkammer (Zellzahl/0,075mm; $\bar{x} \pm SD$)

Patient. Nr.	<u>OP-Auge:</u>			<u>Gegenauge:</u>		
	präop.	1.Tag	3.Tag	präop.	1.Tag	3.Tag
T1	9.6 ± 11. 1	14.6 ± 20. 8		0.3 ± 0.6	14.0 ± 22.1	
T2	2.4 ± 3.0	25.0 ± 5.0		0.0 ± 0.0	3.6 ± 3.9	
T3	0.2 ± 0.4	14.0 ± 2.8	8.4 ± 2.4	1.3 ± 1.0	16.4 ± 4.1	10.2 ± 4.7
T4	11.3 ± 6.4	12.3 ± 4.6	6.2 ± 1.9	4.3 ± 5.3	0.0 ± 0.0	0.8 ± 2.4
T5	15.6 ± 15. 1	36.0 ± 7.2				
T6	6.0 ± 0.0	41.8 ± 9.0				
T7	0.6 ± 0.9	4.0 ± 1.2		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	

T8	33.0 ± 6.0	11.2 ± 4.4	14.6 ± 13.1	10.8 ± 2.6		4.4 ± 0.6
T9	0.0 ± 0.0	47.0 ± 2.9	36.5 ± 7.7			
T10	53.8 ± 6.8	37.0 ± 16.		7.6 ± 8.6	0.0 ± 0.0	
		2				
T11	0.0 ± 0.0	11.7 ± 8.5		0.8 ± 0.8	0.6 ± 0.9	
T12	11.0 ± 7.4	26.0 ± 9.0		3.2 ± 3.5	14.0 ± 2.6	
T13	4.4 ± 2.7	42.5 ± 6.0		0.2 ± 0.4		
T14	18.0 ± 13	22.8 ± 5.0		4.0 ± 4.2	5.7 ± 2.5	
T15	0.4 ± 0.5	14.6 ± 10.		0.4 ± 0.5	9.3 ± 10	
		3				
T16	5.6 ± 1.1	49.3 ± 4.6		2.4 ± 1.7	1.0 ± 1.4	
T17	0.0 ± 0.0	44.2 ± 7.6	25.6 ± 6.8	0.2 ± 0.4	13.8 ± 9.1	
T18	1.4 ± 1.5			0.0 ± 0.0		
T19	15.8 ± 1.8	24.4 ± 23.	9.0 ± 3.2	6.8 ± 4.1	5.4 ± 3.4	
		6				
T20	4.2 ± 2.8	0.0 ± 0.0		19.3 ± 7.3	6.6 ± 4.8	
T21	3.3 ± 3.1	24.0 ± 3.0		8.3 ± 4.5	4.0 ± 3.5	
T22	2.8 ± 1.8	25.2 ± 1.6		1.8 ± 1.5	13.5 ± 9.2	
T23	9.6 ± 2.3	57.8 ± 10.		12.8 ± 3.1	17.0 ± 2.4	
		7				
T24	39.6 ± 6.9	17.5 ± 7.7	10.8 ± 5.1			
T25	0.3 ± 0.6	50.4 ± 5.8			12.8 ± 12.4	
T26	22.8 ± 3.3	10.2 ± 4.7	15.8 ± 5.8	0.0 ± 0.0		1.8 ± 3.2
T27	14.5 ± 2.5	31.0 ± 3.5			3.0 ± 1.0	
T28	7.0 ± 1.9	11.0 ± 2.9	17.4 ± 3.3	10.0 ± 2.8	0.0 ± 0.0	17.5 ± 4.5
T29	1.8 ± 2.2	57.0 ± 5.8		6.4 ± 1.5	7.2 ± 3.9	
T30	0.3 ± 0.8					
T31	0.0 ± 0.0			0.0 ± 0.0		
T32	1.5 ± 2.4					
T33	0.0 ± 0.0	25.6 ± 5.9		6.6 ± 3.4	12.8 ± 12.8	
T34	1.6 ± 1.1	4.0 ± 3.1		18.3 ± 6.0	13.0 ± 0.0	
T35	9.3 ± 4.0	16.5 ± 6.9				
T36	8.6 ± 2.2	3.4 ± 2.7		0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	
T37	0.0 ± 0.0	3.8 ± 1.6		1.2 ± 1.6	3.0 ± 2.4	
T38	0.0 ± 0.0	57.6 ± 3.8		6.0 ± 7.1	2.6 ± 3.1	
T39	1.4 ± 1.1	63.6 ± 6.9		1.8 ± 1.6	9.8 ± 3.4	
T40	21.6 ± 5.0	28.2 ± 22.		1.0 ± 1.0	1.2 ± 1.3	
		6				
T41	0.2 ± 0.4	7.2 ± 3.5		32.2 ± 2.3		
T42	3.8 ± 1.8	4.4 ± 1.5		2.8 ± 1.3	0.0 ± 0.0	

(Fortsetzung Tabelle 18)

Patient. Nr.	OP-Auge:		Gegenauge:			
	präop.	1.Tag	3.Tag	präop.	1.Tag	3.Tag
T43	43.0 ± 1.9	2.0 ± 1.6		30.4 ± 4.3	9.0 ± 0.0	

T44	13.0 ± 11. 5			3.0 ± 0.0	
T45	0.6 ± 0.9	35.6 ± 6.7		0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.9
T46	26.4 ± 3.0	48.2 ± 10. 2		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
T47	1.0 ± 1.4			7.2 ± 3.6	
T48	3.0 ± 1.2	15.8 ± 9.3		0.4 ± 0.5	8.5 ± 4.9
T49	12.8 ± 4.0	34.7 ± 2.9			
T50	2.4 ± 1.1	26.4 ± 6.9		0.6 ± 0.9	5.6 ± 10.4
T51	1.2 ± 1.3			0.4 ± 0.9	
T52	0.4 ± 0.5	30.8 ± 4.3		1.5 ± 2.1	0.0 ± 0.0
T53	6.3 ± 3.9	34.0 ± 9.0		11.4 ± 9.3	18.0 ± 4.2
C1	22.4 ± 12. 0	38.6 ± 20. 5			
C2					
C3	21.4 ± 31. 9	17.2 ± 19. 6	9.4 ± 6.1	9.0	1.0 ± 1.5
C4	14.3 ± 6.1	48.4 ± 6.8			1.7
C5	0.0 ± 0.0	16.2 ± 21. 3		0.0 ± 0.0	
C6					
C7					
C8	15.6 ± 7.1	28.5 ± 3.9		8.0 ± 6.9	20.0 ± 8.9
C9	24.6 8.8	18.4 ± 3.4		0.0 ± 0.0	8.0 ± 3.9
C10					
C11	64.2 ± 6.4	46.2 ± 1.9		56.2 ± 6.5	
C12					
C13	21.5 ± 9.0	15.4 ± 1.3		2.5 ± 5.0	0.0 ± 0.0
C14	4.4 ± 3.1	18.2 ± 4.7		1.2 ± 1.1	4.0 ± 2.4
C15					
C16					
C17					
C18	4.8 ± 6.7	27.6 ± 13. 4		0.4 ± 0.5	33.0 ± 19.8
C19	6.2 ± 2.8	20.2 ± 5.0		3.3 ± 1.5	6.4 ± 11.7
C20	11.4 ± 2.6	64.8 ± 10. 0		34.2 ± 12	9.2 ± 5.1
C21	10.6 ± 7.2	21.4 ± 5.5		11.8 ± 2.0	7.6 ± 5.1
C22					
C23	12.3 ± 5.9	39.0 ± 5.1		0.8 ± 1.1	12.8 ± 7.5
C24					
C25	16.6 ± 8.6	20.4 ± 7.5		9.3 ± 7.5	9.2 ± 5.0
C26	40.5 ± 6.6	11.4 ± 2.3		19.7 ± 7.5	14.0 ± 4.4
C27	0.2 ± 0.4	8.8 ± 2.2		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
C28	0.8 ± 0.8	28.5 ± 4.7		1.6 ± 2.1	25.4 ± 10.7
C29					
C30					

Tabelle 19: Opazität und intraokulärer Druck

Patient Nr.	Opazität (%)		IOD (mmHg)			
	OP-Auge ($\bar{x} \pm SD$)	Gegenauge ($\bar{x} \pm SD$)	OP-Auge präop.	1.Tag	Gegenauge präop.	1.Tag
T1	35.6 ± 0.9	46.2 ± 3.4	15	17	14	15
T2	21.0 ± 0.0	0.8 ± 0.0	11	5	11	13
T3	44.8 ± 1.3	73.2	9	12	10	12
T4	39.2 ± 2.5	8.2 ± 0.5	13	10	10	12
T5	65.2 ± 6.1	41.2 ± 5.5	19	15	13	16
T6	34.2 ± 1.1	27.4 ± 0.6	26		17	
T7	17.2 ± 1.1	18.0 ± 0.0	18		14	
T8	41.2 ± 1.3	41.8 ± 0.8	14	13	24	23
T9	8.6 ± 0.6	11.0 ± 0.0	23	12	15	15
T10	59.2 ± 2.8	24.8 ± 1.1	18	17	13	17
T11		14.2 ± 0.5	12	15	16	
T12	29.7 ± 1.7	21.0 ± 0.0	12	16	16	16
T13	40.8 ± 1.3	12.4 ± 0.6	16	9	16	11
T14	77.2 ± 2.8	17.6 ± 0.6	15	17	15	16
T15	29.0 ± 0.0	29.0 ± 1.2	19	14	19	13
T16	32.8 ± 0.5	10.0 ± 0.0	15	16	15	17
T17	41.6 ± 0.6	9.2 ± 0.5	16		16	
T18	31.8 ± 0.5	9.0 ± 0.0	17	18	16	10
T19	51.4 ± 2.0	43.2 ± 0.5	23	17	21	17
T20	61.4 ± 2.4	15.8 ± 0.8	13	17	15	15
T21	20.0 ± 0.0	17.0 ± 0.0	13	8	13	8
T22	32.0 ± 0.0	60.6 ± 5.7	15	10	15	13
T23	38.0 ± 0.0	35.2 ± 0.5	16	10	16	10
T24			59	18	61	18
T25	34.6 ± 1.7	39.0 ± 2.3	15	13	16	12
T26	51.6 ± 0.9	19.4 ± 0.6	8		8	
T 27		12.8 ± 1.3	16	15	18	17
T28	34.0 ± 0.7	36.8 ± 1.5	18	18	18	
T29	39.8 ± 1.9	27.2 ± 0.5	17	16	15	16
T30	24.4 ± 1.1	40.4 ± 3.4	13	16	12	17
T31	69.8 ± 1.9	19.8 ± 0.8	18		18	
T32	36.4 ± 2.0	14.4 ± 0.6	11	17	10	16
T33	31.4 ± 0.6	21.0 ± 0.0	19	19	21	19
T34	22.8 ± 1.6	25.8 ± 0.5	17	12	18	12
T35	27.6 ± 1.5	16.4 ± 0.6	16	2	27	20
T36	35.8 ± 0.5	11.8 ± 0.5	9	14	9	11
T37	26.4 ± 0.6	24.4 ± 1.7	17	26	15	16
T38	27.2 ± 0.8	8.8 ± 0.8	15	8	15	12
T39	55.2 ± 0.8	9.0 ± 0.0	14	15	16	15
T40	32.6 ± 1.1	8.0 ± 0.0		14		14

(Fortsetzung Tabelle 19)

Patient Nr.	Opazität (%)		IOD (mmHg)			
	OP-Auge ($\bar{x} \pm SD$)	Gegenauge ($\bar{x} \pm SD$)	OP-Auge präop.	1.Tag	Gegenauge präop.	1.Tag
T41	59.8 ± 0.8	61.0 ± 0.7	18	10	19	12
T42	43.0 ± 7.0	21.0 ± 0.0	14	20	14	19
T43	45.0 ± 0.0	44.6 ± 0.9	11	18	10	18
T44	35.8 ± 1.5	24.0 ± 0.7	17	15	19	18
T45	43.6 ± 0.6	24.0 ± 1.2	15		16	
T46	45.2 ± 1.5	44.8 ± 5.4	16	10	16	10
T47	37.0 ± 2.8	22.6 ± 12	16	18	16	17
T48	32.4 ± 0.9	13.8 ± 0.5	17	18	16	
T49	40.6 ± 0.9	40.0 ± 4.5	15	9	13	10
T50	28.2 ± 0.8	10.6 ± 0.9	15	10	15	16
T51	39.6 ± 4.2	26.8 ± 1.5	15	14	15	14
T52	49.6 ± 0.6	56.6 ± 2.6	18	17	18	18
T53	31.4 ± 3.8	18.2 ± 0.9	20	22	20	21
C1	35.0 ± 1.6	15.0 ± 3.2	14		13	
C2			10		10	
C3	28.8 ± 2.1	31.4 ± 4.0	14	11	14	13
C4			16	15	13	18
C5	32.8 ± 0.8	34.6 ± 1.5	14	15	12	15
C6	13.0 ± 0.0	26.8 ± 1.1	12		12	
C7			18		18	
C8	64.8 ± 1.5	21.2 ± 0.5	14	19	15	
C9	45.0 ± 1.0	15.6 ± 0.6	14	15	15	11
C10						
C11	41.4 ± 0.6	44.4 ± 0.6	22	22	20	17
C12			20	13	20	12
C13	32.8 ± 2.3	15.4 ± 0.6	10	11	11	10
C14	40.6 ± 0.9	35.2 ± 0.5	11	10	10	14
C15			10		9	
C16	23.6 ± 0.6	23.8 ± 0.5	19	27	15	16
C17			22		23	
C18	47.8 ± 0.5	17.6 ± 0.6	14	15	14	12
C19	49.4 ± 0.6	48.8 ± 3.1	14	17	12	15
C20	31.0 ± 0.0	36.0 ± 1.2	21	23	19	19
C21	34.0 ± 1.9	14.0 ± 0.0	19	14	13	13
C22			14	13	14	13
C23			19	13	11	16
C24			17	18	19	18
C25	28.4 ± 3.4	58.4 ± 7.3	19	19	20	18
C26	36.6 ± 2.2	35.4 ± 1.1	17	19	18	17
C27	33.2 ± 1.1	11.8 ± 1.3	17	15	16	13
C28	25.6 ± 0.6	20.6 ± 0.6	13	17	14	17
C29			17		21	
C30			14		15	

Tabelle 20: Ciprofloxacin in Plasma und Kammerwasser nach systemischer Applikation

Dosis (mg)	Applikations- modus	Applikations- zeitpunkte (Std. präop.)	Entnahmezeitpunkt nach letzter Applikation (Std.)	Zahl der Patienten (n)	Konzentration		Nachweis- methode	Literatur
					Plasma (mg/L)	Kammerwasser (mg/L)		
2x200	i.v.	12 und 0	2	3	0.45	0.05	mikrobiol.	GIAMARELLOU, 1993 [44]
2x200	i.v.	12 und 0	4	3	0.47	0.09		
2x200	i.v.	12 und 0	6	3	0.3	0.02		
2x300	i.v.	12 und 0	2	ca. 7	1.1	0.15		
2x300	i.v.	12 und 0	4	ca. 7	0.8	0.09		
2x300	i.v.	12 und 0	6	ca. 7	0.55	0.1		
2x400	i.v.	12 und 0	2	2	1.55	0.39		
2x400	i.v.	12 und 0	4	2	1.5	0.5		
2x400	i.v.	12 und 0	6	2	0.72	0.11		
2x200	i.v.	12 und 0	1 9	25	k.A. k.A.	0.21 0.05	HPLC	SKOUTELIS et al., 1988 [58]
1x200	i.v.	1	1	4	1.76	0.16	HPLC	BEHRENS-BAUMANN et al. 1987 [59]
1x200	i.v.	2	2	4	1.29	0.15		
1x200	i.v.	3	3	4	0.85	0.13		
1x200	i.v.	6	6	4	0.6	0.09		
1x1000	p.o.	1,5-5	1,5-5	30	2.21	0.73	mikrobiol.	BRON et al., 1989 [60]
1x1000	p.o.	1	1	25	7.36	0.56	?	FERN et al., 1986 [61]
2x750	p.o.	12 und 3	2-4	11	3.7	0.53	HPLC	LESK et al., 1993 [62]
1x250	p.o.	12	12	7	k.A.	n.n.	mikrobiol.	GULATI et al., 1995 [63]
2x250	p.o.	24 und 12	12	7	k.A.	0.15		
3x250	p.o.	36, 24 und 12	12	7	k.A.	2.49		
2x500	p.o.	23 und 11	9-12	22	k.A.	0.17	mikrobiol.	CHIPONT et al., 1993 [64]

(Fortsetzung Tabelle 20)

Dosis (mg)	Applikations- modus	Applikations- zeitpunkte (Std. präop.)	Entnahmezeitpunkt nach letzter Applikation (Std.)	Zahl der Patienten (n)	Konzentration		Nachweis- methode	Literatur
					Plasma (mg/L)	Kammerwasser (mg/L)		
1x200	i.v.	1	1	8	2.22	0.25	mikrobiol.	GÜMBEL et al., 1989 [65]
1x200	i.v.	2	2	8	1.89	0.19		
1x200	i.v.	3	3	2	0.83	0.13		
1x200	i.v.	5	5	4	0.74	0.05		

Tabelle 21: Cefotaxim in Plasma und Kammerwasser nach systemischer Applikation

Dosis (mg)	Applikations- modus	Applikations- zeitpunkte (Std. präop.)	Zahl der Patienten (n)	Konzentration		Nachweis- Methode	Literatur
				Plasma (mg/L)	Kammerwasser (mg/L)		
1x2000	i.v.	0,5 bis 1	6	98	3.7	mikrobiol.	QUENTIN et al., 1983 [66]
1x2000	i.v.	1 bis 2	10	100	1.9		
1x2000	i.v.	3 bis 4	3	30	1.1		
1x2000	i.v.	0,5 bis 1	8	106	2	mikrobiol.	AXELROD et al., 1983 [67]
1x2000	i.v.	2	3	26	2.3		
1x2000	i.v.	4	5	7.2	1.2		
1x2000	i.v.	2 bis 6	8	5.3	0.5	mikrobiol.	GIAMARELLOU et al., 1984 [68]
1x2000	i.v.	1	10	25	1	mikrobiol.	STEPHAN, 1985 [69]

Tabelle 22: Ofloxacin in Plasma und Tränenflüssigkeit nach topischer Applikation

Dosis Ofloxacin-AT (0,3%)	Applikations- zeitpunkte (präop.)	Zahl der Patienten (n)	Konzentration		Nachweis- methode	Literatur
			Plasma (mg/L)	Tränenflüssigkeit (mg/L)		
4x1 Trpf.	täglich über 10,5 Tage, (zuletzt 4 Std. präop.)	30	0.0019	9.16	HPLC	BORRMANN et al., 1992 [50]
2x1 Trpf. 4x1 Trpf.	an Tag 1 und 4 an Tag 2 und 3 (zuletzt 10 Min.-6 Std. präop.)	~80	k.A.	10.6	?	TANG-LIU et al., 1994 [51]

Tabelle 23: Ofloxacin in Plasma und Glaskörper nach topischer bzw. systemischer Applikation

Dosis (Tabl. bzw. 0,3% AT)	Applikations- modus	Applikations- zeitpunkte (präop.)	Zahl der Patienten (n)	Konzentration		Nachweis- methode	Literatur
				Plasma (mg/L)	Glaskörper (mg/L)		
2 Trpf. und 400mg	topisch und i.v.	1 Std. präop. 1 Std. präop.	?	k.A.	0.35	?	FRISCELLA et al., 1997 [85]
8x2 Trpf. 8x2 Trpf. und 3x400mg	topisch topisch und i.v.	alle 30 Min. präop alle 30 Min. präop und 26, 14 und 2 Std. präop	10 10	k.A. k.A.	0.37 2.55	?	DONNENFELD, 1997 [43]
2x200mg	i.v.	13 und 1 Std. präop.	1	2.4	0.42	mikrobiol.	MOUNIER et al., 1993 [42]
2x200mg	i.v.	15 und 3 Std. präop.	2	2.6	0.43		
2x200mg	i.v.	24 und 12 Std. präop.	1	0.6	0.27		
2x200mg	p.o.	13 und 1 Std. präop.	24	2.2	0,62	HPLC	VERBRAEKEN, 1996 [86]
2x400mg	p.o.	13 und 1 Std. präop.	5	5.2	1,75	HPLC	

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. H.-J. Kraemer für die außerordentlich gute Unterstützung bei allen Labortätigkeiten. Er war maßgeblich am Gelingen dieser Arbeit beteiligt.

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. K.-G. Schmidt, Universitäts-Augenklinik Giessen, für die Ermöglichung dieser Arbeit und Hilfe bei allen ophthalmologischen Fragen.

Desweiteren möchte ich danken:

Herrn R. Gehrke für die hilfreiche Zusammenarbeit im Labor,

Herrn Prof. Dr. D. Brockmeier für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung,
den beteiligten Ärztinnen und Ärzten der Universitäts-Augenklinik,

den beteiligten Anästhesistinnen und Anästhesisten

und dem kooperativen und freundlichen Pflegepersonal der Stationen III und IV sowie dem OP-Personal.

Und meinen Eltern allergrößten Dank für alles!

Lebenslauf

Name Antje Kathrin Erençin, geb. Breithaupt
Geburtstag 27.03.1970
Geburtsort Vaihingen/ Enz, Baden-Württemberg
Familienstand verheiratet
Kinder Camilla Sophie Erençin, geb. 10.08.1994
Raul Manuel Erençin, geb. 26.02.1999

Schulischer Werdegang:

1976-1980 Grundschule Giessen-Kleinlinden
1980-1986 Förderstufe und Gymnasiale Mittelstufe Giessen-Kleinlinden
1986-1989 Gymnasiale Oberstufe, Liebigschule, Giessen
22.05.1989 Allgemeine Hochschulreife

Beruflicher Werdegang:

1989-1991 Vorklinisches Studium der Humanmedizin,
Ruhruniversität Bochum
1991-1996 Klinisches Studium der Humanmedizin,
Justus-Liebig-Universität Giessen
2/97-7/98 Ärztin im Praktikum im Medizinischen Zentrum für
Kinderheilkunde der Philipps-Universität Marburg
27.08.1998 Approbation als Ärztin
10/98-2/99 Assistenzärztin in der kinderärztlichen Gemeinschaftspraxis
Dr. W. Rohlfing/ Dr. C. Mench-Bauer, Giessen
3/99-4/00 Erziehungsurlaub
seit Mai 2000 Assistenzärztin in der Kinderabteilung der Dill-Kliniken,
Dillenburg