

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie im Zentrum für Pharmakologie und  
Toxikologie

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Drewelow

***In vitro Untersuchungen zur Elimination von Levofloxacin während der  
kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse***

**- Band 1: Dissertation -**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizinwissenschaften  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Saskia Siewert, geb. am 28.05.1979 in Anklam  
aus Hamburg  
Rostock, 2010

Dekan: Prof. Dr. med. E. C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Drewelow  
Direktor des Institutes für Klinische Pharmakologie  
Medizinische Fakultät der Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. B. Hinz  
Direktor des Institutes für Toxikologie und Pharmakologie  
Medizinische Fakultät der Universität Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. W. Zidek  
Direktor der Medizinischen Klinik IV (Schwerpunkt Nephrologie)  
CharitéCentrum für Magen-, Darm-, Nieren- und  
Stoffwechselmedizin  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

Ort und Datum der Verteidigung: Rostock, den 30.11.2010

Für

Dagmar Siewert & Jörg Metzner

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Extrakorporale Nierenersatztherapie</b>	<b>1</b>
1.1.1 Physikalische Grundlagen der Nierenersatztherapie	4
1.1.2 Verfahren der Nierenersatztherapie	4
1.1.2.1 Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse	6
<b>1.2 Pharmakokinetik von Arzneistoffen bei Niereninsuffizienz und unter kontinuierlichen Nierenersatzverfahren</b>	<b>9</b>
1.2.1 Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz	9
1.2.2 Pharmakokinetik bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren	11
1.2.3 Dosierungsstrategien bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren	12
<b>1.3 Optimierung der Antibiotikatherapie - Pharmakokinetische/ Pharmakodynamische Parameter</b>	<b>15</b>
<b>1.4 Pharmakologische Eigenschaften von Levofloxacin</b>	<b>18</b>
<b>1.5 Zielstellung</b>	<b>20</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Bestimmung von Levofloxacin im Plasma und in SH</b>	<b>04</b>
<b>Substitutionslösung</b>	<b>22</b>
2.1.1 Reagenzien und Geräte	22
2.1.2 HPLC System	22
2.1.3 Chromatographische Bedingungen	23
2.1.4 HPLC Methode zum quantitativen Nachweis von Levofloxacin - Probenaufarbeitung und Analyse der Proben	24
2.1.5 HPLC Methode zum quantitativen Nachweis von Levofloxacin - Validierung der Methode	24
<b>2.2 In vitro Untersuchungen</b>	<b>28</b>
2.2.1 Reagenzien und Materialien	28
2.2.2 <i>In vitro</i> Modell der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse	29
2.2.3 Versuchsansatz 1 - Untersuchungen zum Einfluss der Dialysatflussrate	32
2.2.4 Versuchsansatz 2 - Untersuchungen zum Einfluss des Membranmaterials	33
2.2.5 Auswertung der Untersuchungen	34
<b>2.3 Pharmakokinetische Analyse</b>	<b>35</b>
2.3.1 Variation der Creatinin-Clearance	37
2.3.2 Variation des Dosisregimes	37

2.3.3 Variation des Verteilungsvolumens und des Gewichtes	38
<b>3. Bestimmung von Creatinin, Harnstoff und Levofloxacin im Plasma und in SH 04 Substitutionslösung</b>	<b>39</b>
<b>3.1 Ergebnisse</b>	<b>39</b>
3.1.1 Bestimmung von Harnstoff und Creatinin im Plasma und in SH 04 Substitutionslösung	39
3.1.2 Bestimmung von Levofloxacin im Plasma und in SH 04 Substitutionslösung - Validierung der HPLC Methode	40
<b>3.2 Diskussion der analytischen Methoden</b>	<b>46</b>
<b>4. In vitro Untersuchungen</b>	<b>50</b>
<b>4.1 Ergebnisse</b>	<b>50</b>
4.1.1 Versuchsansatz 1 - Untersuchungen zum Einfluss der Dialysatflussrate	53
4.1.1.1 Versuchsansatz 1a - FX 50 S	53
4.1.1.2 Versuchsansatz 1b - Multiflow 100	59
4.1.2 Versuchsansatz 2 - Untersuchungen zum Einfluss des Membranmaterials	64
<b>4.2 Diskussion</b>	<b>66</b>
4.2.1 <i>In vitro</i> Modell der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD)	67
4.2.2 <i>In vitro</i> Untersuchungen Harnstoff und Creatinin	73
4.2.3 <i>In vitro</i> Untersuchungen Levofloxacin	75
4.2.3.1 Versuchsansatz 1 - Untersuchungen zum Einfluss der Dialysatflussrate	76
4.2.3.2 Versuchsansatz 2 - Untersuchungen zum Einfluss des Membranmaterials	79
<b>5. Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der <i>in vitro</i> ermittelten CVVHD-Clearances</b>	<b>83</b>
<b>5.1 Ergebnisse</b>	<b>83</b>
5.1.1 Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der <i>in vitro</i> ermittelten CVVHD-Clearances - Sättigungsdosis	83
5.1.2 Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der <i>in vitro</i> ermittelten CVVHD-Clearances - 1. Erhaltungsdosis	84
5.1.3 Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der <i>in vitro</i> ermittelten CVVHD-Clearances - Steady State Bedingungen	86
<b>5.2 Diskussion</b>	<b>95</b>
5.2.1 Auswahl des Kompartiment-Modells und Simulation der AUC/MIC Ratio	95
5.2.2 Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der <i>in vitro</i> ermittelten CVVHD-Clearances - Sättigungsdosis und 1. Erhaltungsdosis	100

5.2.3   Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der <i>in vitro</i> ermittelten CVVHD-Clearances - Steady State Bedingungen	103
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>107</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>111</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>125</b>



## 1. Einleitung

### 1.1 Extrakorporale Nierenersatztherapie

Im Gesamtorganismus erfüllen die Nieren zahlreiche Funktionen und stellen die wichtigsten Kontrollorgane zur Erhaltung der Homöostase (konstante Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit) dar. Eine gesunde Niere hat im Organismus die folgenden Aufgaben (1, 2):

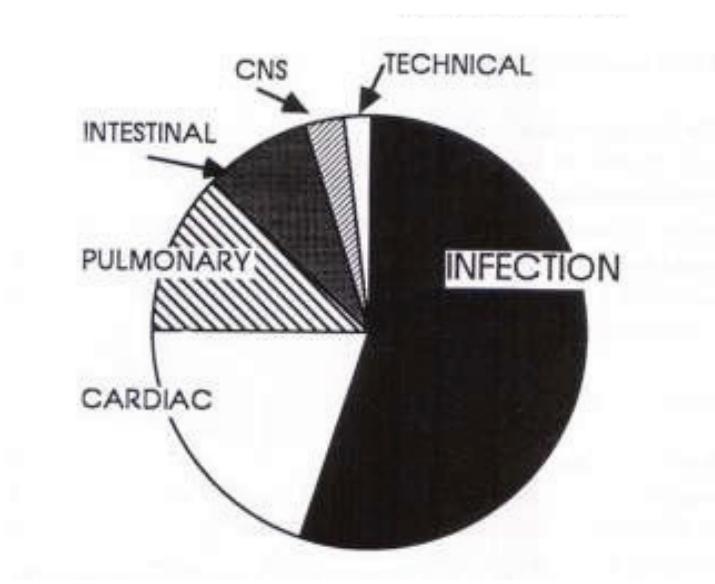
- Elimination der Endprodukte des Stoffwechsels,
- Regulation des Wasser-, Elektrolyt-, sowie des Säure- und Basehaushaltes,
- Osmoregulation durch Kontrolle des extrazellulären Flüssigkeitshaushaltes sowie des arteriellen Blutdrucks,
- endokrine Sekretion von Gewebehormonen (Erythropoetin),
- Beteiligung am Intermediärstoffwechsel, z. B. bei Calcium und Phosphat (Hydroxylierung von 25-Hydroxycolecalciferol).

Die ersten drei Funktionen sind unmittelbar an die Harnbildung geknüpft, welche durch die Prozesse der glomerulären Filtration, der tubulären Sekretion und der tubulären Rückresorption gekennzeichnet ist (3). Die glomeruläre Filtration ist eine direkte Funktion des Blutflusses (der Filtrationsdruck wird durch den Blutdruck bestimmt) und wird durch die Basalmembran des Glomerulum begrenzt, welche für Moleküle bis 10000 Dalton (Da) durchlässig ist. Stoffe mit einem Molekulargewicht > 15000 Da werden kaum noch durch die glomeruläre Filtration eliminiert. Plasmaproteine sowie der proteingebundene Anteil der Arzneistoffe gelangen daher nicht in den Primärharn. Die tubuläre Reabsorption ist ein passiver Diffusionsprozess, der v. a. lipidlösliche Stoffe betrifft (4). Neben dem Konzentrationsgradienten ist der pH Wert des Urins entscheidend, da viele Arzneistoffe als schwache Elektrolyte in ihrer Löslichkeit durch diesen beeinflusst werden (5, 6). Die tubuläre Sekretion ist ein aktiver Prozess entgegen dem Konzentrationsgefälle, der sättigbar (Michaelis-Menten Kinetik) verläuft und auch proteingebundene Arzneistoffe erfasst.

Die Charakterisierung der Nierenfunktion erfolgt anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR), die dem pro Minute gebildeten Primärharn entspricht (7, 8, 9). Der Primärharn als Ultrafiltrat enthält nur Stoffe, die gelöst bzw. ungelöst mit dem

abgepressten Plasmawasser transportiert werden. Somit lässt die GFR nur bedingt Rückschlüsse über die Elimination von körpereigenen Substanzen oder von Arzneistoffen zu, da die Stoffe je nach ihren physikochemischen Eigenschaften auch aktiv sezerniert bzw. tubulär rückresorbiert werden können. Zur weiteren Charakterisierung der Nierenleistung wird die Clearance (Cl) als Blutvolumen, das pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz (z. B. Harnstoff, Creatinin, Arzneistoff) befreit wird, herangezogen.

Nierenerkrankungen sind gekennzeichnet durch eine Einschränkung der Eliminationsleistung der Niere, was zu einer Akkumulation von Stoffwechselendprodukten sowie Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes führt. Generell werden Nierenerkrankungen in die chronische Niereninsuffizienz und das akute Nierenversagen (ANV) unterteilt. Die chronische Niereninsuffizienz ist definiert als eine strukturelle oder funktionelle Störung der Nieren bzw. als eine eingeschränkte Nierenfunktion ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ ), die länger als drei Monate besteht (10). Das ANV ist charakterisiert als ein klinisches Syndrom, das im Rahmen verschiedenster Grunderkrankungen auftritt und das durch die akute meist reversible Einschränkung der exkretorischen Nierenfunktion gekennzeichnet ist (3, 10). Das ANV tritt v. a. als Komplikation bei der akut-nekrotisierenden Pankreatitis, dem Tumor Lysis Syndrom, dem Polytrauma, dem septischem Schock sowie der Sepsis selbst auf, häufig auch in Kombination mit anderen Organinsuffizienzen. Das ANV ist ein nosokomiales Krankheitsbild und betrifft ca. 4 % aller Krankenhauspatienten (10). Auf der Intensivstation ist die Inzidenz mit bis zu 25 % bzw. bis zu 30 % um ein Vielfaches höher (11, 12). Trotz Therapiemöglichkeiten ist die Prognose des Patienten bei einer Letalität von 50-70 %, im Rahmen eines Multiorganversagens von bis zu 90 %, extrem schlecht (13-17). Die Sterblichkeit ist meist nicht im ANV selbst begründet, sondern wie die Abbildung 1-1 demonstriert, in Koerkrankungen, bspw. des kardiovaskulären oder respiratorischen Systems. Hauptursache aber sind Infektionen (18-20).



**Abbildung 1-1 Ursachen der Letalität der Patienten im akuten Nierenversagen (21)**

Die Therapie des ANV basiert auf dem Grad der Einschränkung der Nierenfunktion, der mit Hilfe der GFR beurteilt wird. Sinkt diese auf einen Wert  $< 15 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$  ist eine Nierenersatztherapie indiziert (22, 23). Dies gilt auch für die chronische Niereninsuffizienz. Des Weiteren bestimmt das individuelle Krankheitsbild des Patienten (z. B. Koerkrankungen, Alter, Laborparameter) die Indikationsstellung einer Nierenersatztherapie (22, 23). Die Ziele der Therapie orientieren sich an den von der Niere im Zusammenhang mit der Harnbildung wahrgenommenen Aufgaben und können wie folgt zusammengefasst werden (2):

- Korrektur der Gesamtosmolarität, der Elektrolytkonzentrationen und des Gesamtkörperwassers (zumindest temporär) auf normale Werte,
- Sicherstellung einer ausreichenden Korrektur des Säure-Base-Haushaltes,
- adäquate Elimination von Stoffwechselendprodukten durch eine ausreichend hohe Clearance,
- Bereitstellung einer Membran, die der Permeabilität der glomerulären Membran zumindest nahe kommt.

Begleittherapien wie die Substitution von Erythropoetin oder Vitamin-D-Derivaten sollen die weiteren Funktionen der Nieren im Stoffwechsel ersetzen.

### 1.1.1 Physikalische Grundlagen der Nierenersatztherapie

Die Nierenersatztherapie kann mittels verschiedener Verfahren durchgeführt werden. Allen Verfahren ist gemeinsam, dass der während einer Nierenersatztherapie erzielte Stoffaustausch über eine semipermeable Membran erfolgt. Die für den Austausch verantwortlichen Transportmechanismen sind für die jeweiligen Verfahren verschieden, basieren in erster Linie aber auf drei Prozessen: Diffusion, Ultrafiltration und Konvektion (2, 24).

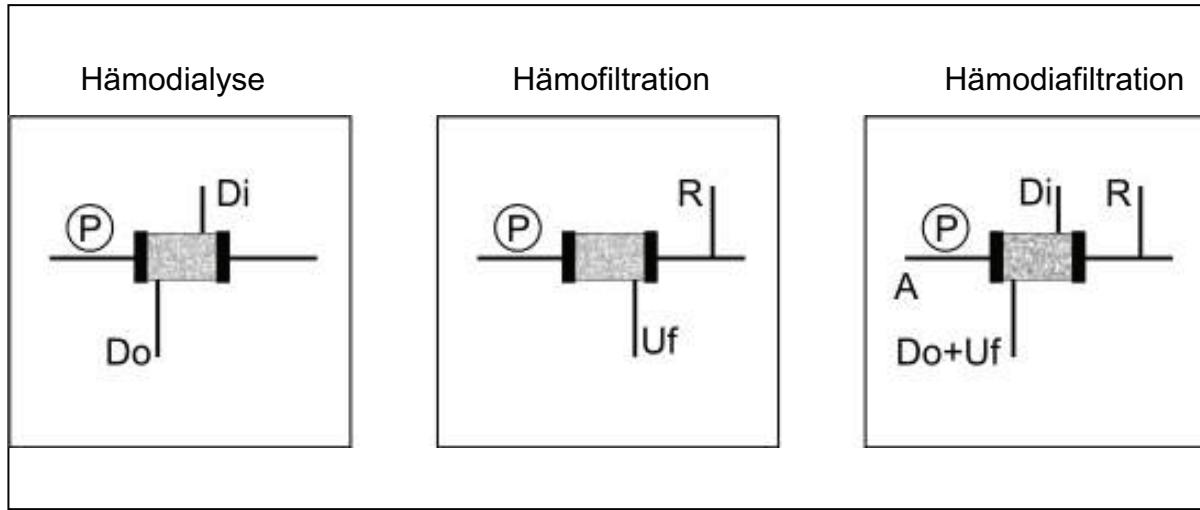
Die Diffusion beruht auf der Brownschen-Molekularbewegung und beschreibt die gleichmäßige Verteilung gelöster Stoffe von höher konzentrierten in weniger konzentrierte Bereiche. Die treibende Kraft ist somit der Konzentrationsgradient. Je größer der Gradient umso höher ist auch der Nettomassentransfer pro Zeiteinheit. Weitere Einflussfaktoren sind Molekulargewicht und die Ladung sowie der Diffusionsweg. Im Rahmen der Nierenersatztherapie, wie auch der Urinbildung, kommt es zu einer selektiven Diffusion, d. h. der Stofftransport erfolgt aufgrund der semipermeablen Membran nur in eine Richtung.

Die Ultrafiltration ist definiert als Transport eines Lösungsmittels durch eine semipermeable Membran aufgrund einer hydrostatischen Druckdifferenz (= osmotische Druckdifferenz beider Lösungen). Die Ultrafiltration steht daher in direkter Proportionalität zum Transmembrandruck.

Im Rahmen der Ultrafiltration tritt auch die Konvektion auf. Gelöste sowie ungelöste Stoffe werden mit dem Lösungsmittel transportiert. Das Ausmaß der Konvektion wird durch die Menge des transportierten Lösungsmittels sowie der Konzentration des zu transportierenden Stoffes im Lösungsmittel bestimmt. Der Konzentrationsgradient hat keinen Einfluss auf die Konvektion.

### 1.1.2 Verfahren der Nierenersatztherapie

Für die Therapie der Niereninsuffizienz stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung: Hämodialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration. Der Aufbau dieser Verfahren ist schematisch in Abbildung 1-2 dargestellt.



**Abbildung 1-2 Aufbau kontinuierlicher Nierenersatzverfahren - schematische Darstellung (25)**

Di = Dialysateingang; Do = Dialysatausgang; P = Pumpe; Uf = Ultrafiltration; R = Ersatzflüssigkeit

Die Stoffelimination in den Verfahren basiert auf unterschiedlichen Prinzipien, so dass ist die Permeation von Substanzen in Abhängigkeit von ihrem Molekulargewicht unterschiedlich hoch ist. Die Hämodialyse, die v. a. auf dem Prinzip der Diffusion beruht, ist besser geeignet zur Elimination kleinmolekularer Stoffe (< 300 Da), während der Entzug mittelgroßer Moleküle (500-5000 Da) durch die Hämofiltration, welche die Stoffelimination durch Konvektion gewährleistet, effektiver ist (2, 23, 24, 26, 27). Eine Kombination beider Verfahren stellt die Hämodiafiltration dar (28). Die Gesamteliminationsrate harnpflichtiger Substanzen ist bei der Hämodiafiltration am größten, entspricht aber nicht der Summe der Clearances aus Dialyse und Filtration. Grund hierfür ist die gegenseitige Beeinflussung der beiden Transportmechanismen Diffusion und Konvektion, die während der Hämodiafiltration parallel ablaufen. Die Verfahren sind in Tabelle 1-1 nochmals charakterisiert.

Alle Verfahren können sowohl intermittierend als auch kontinuierlich eingesetzt werden. Als Standardtherapie der chronischen Niereninsuffizienz hat sich die intermittierende Dialyse, welche in der Regel drei Mal pro Woche über 4-6 Stunden durchgeführt wird, etabliert (29, 30).

**Tabelle 1-1 Charakterisierung kontinuierlicher Nierenersatzverfahren (25)**  
 0 = nicht erforderlich/nicht vorhanden; + = vernachlässigbar; ++ = kaum;  
 +++ = relevant; ++++ = stark

Verfahren	Mechanismus Stoffelimination		Substitution von Flüssigkeit
	Konvektion	Diffusion	
Hämodialyse	+	++++	0/+
Hämofiltration	++++	0	+++
Hämodiafiltration	+++	+++	++

Es gibt keine verbindlichen Leitlinien oder Empfehlungen, welches der Verfahren zur Therapie des akuten Nierenversagens indiziert ist (31, 32). Meist erfolgt die Behandlung kontinuierlich, insbesondere wenn zusätzliche Komplikationen wie Schock, Multiorganversagen, Bewusstlosigkeit oder schwere Herzinsuffizienz auftreten (33-35). Weitere Indikationen sind Hyperkaliämie und Azidose bei überwässerten, Diuretika resistenten Patienten. Kontinuierliche Verfahren werden in diesen Indikationen bevorzugt eingesetzt, da sie im Vergleich zur intermittierenden Behandlungsweise kreislaufschonender sind. Eine Überlegenheit bzgl. der Letalität der Patienten mit ANV konnte weder für die kontinuierliche noch für die intermittierende Behandlung nachgewiesen werden (11, 36, 37). Dies gilt auch für die drei zur Verfügung stehenden Verfahrensarten: Hämodialyse, Hämofiltration bzw. Hämodiafiltration (38). In der klinischen Praxis ist die Entscheidung für ein Therapieverfahren oft von anderen Faktoren geprägt (z. B. der bisherigen Verfahrensweise, dem Ausbildungsstand des Personals oder verfügbaren Materialien und Geräten) und somit regional sehr verschieden (31).

### 1.1.2.1 Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse

Alle kontinuierlichen Nierenersatzverfahren können sowohl arteriovenös als auch venovenös durchgeführt werden. Die zuerst beschriebenen arteriovenösen Methoden sind einfach anwendbar, haben aber den Nachteil, dass die Effizienz des Verfahrens vom Blutdruck des Patienten abhängt (39). Daher sind die venovenösen Methoden weiter verbreitet (40).

Aufbau und Eigenschaften der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) entsprechen Tabelle 1-1 bzw. Abbildung 1-2 (25). Blut- und Dialysatkreislauf bewegen sich entgegengesetzt im single pass Modus zueinander. Die Einstellung und Aufrechterhaltung eines konstanten Blut- und Dialysatflusses erfolgt durch Pumpen. Die Verfahrensbedingungen der CVVHD (eingesetzte Dialysatormembran bzw. Blut-/Dialysatfluss) variieren aufgrund nicht vorhandener Leitlinien stark (12, 38, 40).

Die Höhe der Flussraten ist von der Dialysedauer abhängig. Die intermittierende Dialyse wird mit Blutflüssen zwischen 200 und 300 ml/min und einem Dialysatfluss von 500 ml/min betrieben (30). Die kontinuierliche Verfahrensweise nutzt wegen der längeren Dialysedauer niedrigere Flussraten. Die Blutflussrate liegt bei 100-150 ml/min, die Dialysatflussrate QD bei 10-40 ml/min (23, 25, 34). Die Höhe der Flussraten hat direkte Auswirkungen auf die Dialyseleistung.

Die Clearance harnpflichtiger Substanzen korreliert zunächst linear mit dem Blutfluss bis ein bestimmter Grenzwert erreicht wird. Danach wird trotz Erhöhung des Blutflusses keine Steigerung der Clearance mehr beobachtet. Es ergibt sich eine Sättigungskurve, deren Verlauf abhängig vom Molekulargewicht der dialysierten Substanz ist. Bei großmolekularen Stoffen ist der lineare Anstieg der Clearance mit dem Blutfluss deutlich geringer und eine Sättigung ist bei ~ 100 ml/min erreicht. Die Elimination kleinmolekularer Substanzen korreliert stärker mit dem Blutfluss. Ab einem Wert von 300 ml/min ist aber auch die Clearance kleinmolekularer Stoffe kaum noch steigerbar (30). Die Dialyseleistung während der intermittierenden Dialyse wird daher durch den Blutfluss limitiert. Im Gegensatz dazu ist der limitierende Faktor bei der kontinuierlichen Verfahrensweise der Dialysatfluss (41, 42). Auch für den Dialysatfluss gilt, dass die Stoffelimination zunächst mit der Flussrate wächst, ab einem bestimmten Grenzwert aber nicht mehr steigerbar ist. Im Rahmen der in der Klinik für die CVVHD angewandten Flussraten korreliert die Elimination kleinmolekularer Substanzen mit dem Dialysatfluss (42, 43).

Neben den verwendeten Flussraten wird die Stoffelimination während der CVVHD durch die gewählte Dialysatormembran beeinflusst. Die auf dem Markt befindlichen Membranmaterialien werden nach ihrer chemischen Herkunft unterteilt in Membranen aus regenerierter Cellulose, Membranen aus modifizierter regenerierter Cellulose sowie synthetische Membranen (21, 44, 45). Die synthetischen Membranen stellen den größten Marktanteil. Die chemische Zusammensetzung und Ladung des Membranmaterials sowie die Struktur der Membran bestimmen deren

Eliminationsfähigkeit (45-47) und die Interaktionen zwischen Membran und Blut des Patienten, wie z. B. die Adsorption von Proteinen (47-49). Des Weiteren kann jede Membran durch bestimmte physikalische Eigenschaften, wie die Porengröße, die Membranoberfläche und die Wandstärke charakterisiert werden (21, 45).

Die Porengröße der Membran ist nicht einheitlich sondern folgt der Gausschen Normalverteilung. Entsprechend den Filtrationseigenschaften der Nierenglomeruli sollte die Porengröße eine vom Molekulargewicht möglichst unabhängige Stoffelimination erlauben und gleichzeitig proteinundurchlässig sein. Cellulosemembranen besitzen schmale Poren und eliminieren daher Substanzen < 1000 Da, während substituierte Cellulosemembranen und synthetische Membranen auch Substanzen mit einem höheren Molekulargewicht eliminieren.

Die Membranoberfläche ist eine Funktion des inneren Durchmesser, der Länge und der Anzahl der Kapillaren eines Dialysators. Schmale Kapillaren haben den Vorteil, dass die Bildung einer Sekundärmembran (Anlagerung korpuskulärer Blutbestandteile an die Kapillare) erschwert ist. Andererseits ist ein höherer Druck nötig um das Blut durch die Kapillaren zu pressen und das Thromboserisiko steigt. Als optimal wird ein Kapillarlumen von 180-220 µm erachtet.

Die Wandstärke der Kapillaren steht in umgekehrter Proportionalität zur Eliminationsleistung des Dialysators. Die geringste Wandstärke weisen substituierte Cellulosemembranen auf (~ 8 µm). Eine Möglichkeit zur Reduktion der Wandstärke sind asymmetrische Membranen. Sie bestehen aus zwei Schichten: einer „dünneren Wand“ die mit dem Blut in Kontakt kommt und einer „dickeren Wand“ (Stützschicht), welche die Kapillare stabilisiert. Die Poren der Stützschicht sind erheblich größer als die Poren der inneren Membran, an der Diffusion bzw. Konvektion stattfinden. Bei Stoffen mit einem hohen Molekulargewicht kann die Stützschicht aber eine Transportbarriere darstellen.

Klinisch wird die Dialyseleistung einer Membran durch die Effizienz, die Permeabilität und den Ultrafiltrationskoeffizienten  $K_{UF}$  definiert (45). Die Effizienz entspricht der Fähigkeit der Membran niedermolekulare Stoffe (< 300 Da) zu eliminieren. Die Permeabilität beschreibt die Kapazität der Membran, Substanzen mittlerer molekularer Größe zu entfernen (2). Für jeden Stoff kann die Fähigkeit einer Membran diesen zu eliminieren durch den Massentransfer-Oberflächen-Koeffizient  $KoA$  angegeben werden (50-52). Zur Charakterisierung einer Membran wird meist der  $KoA$  für Harnstoff angegeben. Die Unterteilung in Permeabilität und Effizienz

charakterisiert die Dialyseleistung einer Membran nur unzureichend, da die Clearance einer Substanz neben der Molekülgröße auch von anderen physikochemischen Eigenschaften des Stoffes abhängig ist (z. B. Ladung). Die Klassifizierung der Dialysemembranen beruht daher auf dem  $K_{UF}$ . Dieser wird berechnet als Milliliter Ultrafiltrat pro Stunde pro mm Quecksilber des Transmembrandruckes. Dialysatoren mit  $K_{UF}$  Werten von > 12 ml/min werden als high flux Dialysatoren, Membranen mit  $K_{UF}$  Werten < 12 ml/min als low flux Dialysatoren bezeichnet (53).

## 1.2 Pharmakokinetik von Arzneistoffen bei Niereninsuffizienz und unter kontinuierlichen Nierenersatzverfahren

### 1.2.1 Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz

Das Krankheitsbild der Niereninsuffizienz hat nicht nur Auswirkungen auf die renale Elimination von Arzneistoffen. Da Nierenerkrankungen sich auf andere Organsysteme auswirken und mit einer Vielzahl an Begleiterkrankungen einhergehen bzw. diese verursachen, sind alle pharmakokinetischen Parameter betroffen.

Komplikationen des schweren Nierenversagens, wie Erbrechen und Durchfall können die Bioverfügbarkeit beeinflussen, ebenso wie ein durch die Niereninsuffizienz bedingter geringerer First pass Effekt (54). Eine erhöhte Bioverfügbarkeit wurde z. B. für  $\beta$ -Rezeptorantagonisten sowie Dihydrocodein beobachtet.

Veränderungen des totalen Anteils des Körperwassers an dem Gesamtkörpergewicht spiegeln sich im Verteilungsvolumen  $V_D$  wider. Da die Niereninsuffizienz oft mit einem Abfall der Albuminfaktion bei gleichzeitig höherem Anteil des  $\alpha_1$ -sauren Glykoproteins einhergeht, ändert sich auch die Plasmaproteinbindung vieler Arzneistoffe. Tendenziell sinkt die Proteinbindung saurer Arzneistoffe, wodurch sich deren Verteilungsvolumen erhöht, während die Proteinbindung basischer Arzneistoffe meist unbeeinflusst bleibt (54, 55).

Die Metabolisierung findet sowohl in der Leber als auch in der Niere statt (56). Vor allem die chronische Niereninsuffizienz beeinflusst die Enzymaktivität in beiden Organen. Die hepatische Clearance kann aufgrund der veränderten Enzymaktivität in Abhängigkeit vom Arzneistoff sowohl erhöht (z. B. Nifedipin, Phenytoin), erniedrigt (z. B. Captopril, Verapamil, Procainamid, Hydrocortison) aber auch unverändert (z. B. Metoprolol, Theophyllin, Morphin) sein (5, 54).

Die Gesamtclearance eines Stoffes setzt sich aus mehreren Teilclearances zusammen, vereinfacht dargestellt ergibt sie sich aus der renalen und der nonrenalen Clearance. Unter der nonrenalen Clearance wird v. a. die hepatische Clearance verstanden, ein Arzneimittel kann aber auch pulmonal, über die Muttermilch oder durch extrakorporale Verfahren dem Blut entzogen werden. Diese Eliminationswege sind ebenfalls zur nonrenalen Clearance zu rechnen (5, 6). Der Beitrag der jeweiligen Teilclearance zur Gesamtclearance ist v. a. von den physiko-chemischen Eigenschaften des Stoffes abhängig.

Etwa die Hälfte aller Arzneistoffe wird unverändert renal ausgeschieden (8, 57). Die Exkretionsfunktion der Niere ist, wie bereits dargelegt, durch die glomeruläre Filtration, die tubuläre Sekretion und die tubuläre Reabsorption gekennzeichnet (3). Nierenerkrankungen, resultieren aus pathologischen Veränderungen der Glomeruli und Tubuli. Ursache und Verlauf der Erkrankung sind sehr verschieden. Jede Form des Nierenversagens führt allerdings zu einem Rückgang der GFR verbunden mit einem Konzentrationsanstieg der Stoffwechselendprodukte im Blut. Die GFR wird in der klinischen Praxis anhand des Serum-Creatinins ( $C_{Cr}$ ) oder der endogene Creatinin-Clearance ( $Cl_{Cr}$ ) bestimmt. Die beste Korrelation ergibt sich dabei für die nachfolgend aufgeführte Formel (Modification Renal Disease-2-Formel; 58).

$$GFR = 186 * (C_{Cr}^{-1.154}) * (Alter^{-0.203}) * (0.742 \text{ bei Frauen}) \quad (1)$$

Die renale Clearance  $Cl_R$  eines Arzneistoffes verhält sich trotz Veränderungen der Pharmakokinetik durch die Niereninsuffizienz proportional zur Creatinin-Clearance. Ein Ausnahme zu der in Gleichung 2 dargestellten Beziehung bilden stark tubulär sezernierte Arzneistoffe (9, 59).

$$Cl_R = a * Cl_{Cr} \quad (2)$$

Da die Niereninsuffizienz durch einen Abfall der Creatinin-Clearance charakterisiert ist, ergibt sich für Arzneistoffe mit vorwiegend renaler Elimination bzw. deren Metaboliten eine verminderte renale Clearance. Dies führt zu einer Kumulation des Arzneistoffes und einer höheren Nebenwirkungswahrscheinlichkeit. Daher sollte v. a. bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite und schwerwiegenden

Nebenwirkungen eine Anpassung der Dosis an die eingeschränkte Nierenfunktion erfolgen (59-62).

### **1.2.2 Pharmakokinetik bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren**

Mit Indikationsstellung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie ergibt sich ein weiterer Eliminationsweg, d. h. neben der evtl. noch vorhandenen körpereigenen Clearance (renal + nonrenal) muss auch die extrakorporale Clearance  $Cl_D$  berücksichtigt werden. Diese betrifft nicht nur die zu eliminierenden Stoffwechselendprodukte, sondern auch die, dem Patienten im Rahmen der Therapie verabreichten, Arzneistoffe. Die Elimination der Pharmaka durch die Nierenersatztherapie hängt sowohl von den Eigenschaften der Arzneistoffe als auch von der Art bzw. Durchführung des Verfahrens ab (23, 25, 55). Alle Einflussfaktoren sind miteinander verknüpft und sollten gemeinsam berücksichtigt werden. Tabelle 1-2 gibt, in Anlehnung an die Arbeiten von Davies et al. (26) die Parameter wieder, die sich auf die Elimination von Arzneistoffen während der CVVHD auswirken. Die Tabelle ist nach Systemvariablen (CVVHD-assoziierte Faktoren) und Arzneistoffeigenschaften, unterteilt. Die verfahrensbedingten Einflussfaktoren wurden bereits im Kapitel 1.1.2.1 vorgestellt.

Eine hohe extrakorporale Clearance ist für Substanzen wahrscheinlich, deren Molekulargewicht, Verteilungsvolumen sowie Plasmaproteinbindung gering sind und die bei normaler Nierenfunktion zu mehr als 30 % renal ausgeschieden werden (63). Bei Einsatz der CVVHD oder anderer kontinuierlicher Nierenersatzverfahren können aufgrund der niedrigeren Dialysatflussrate und der längeren Verfahrensdauer auch Stoffe signifikant eliminiert werden, welche unter der intermittierenden Dialyse nicht erfasst werden. Die Höhe des Verteilungsvolumens hat bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren z. B. nur bedingt Auswirkungen auf die Clearance (23, 61). Zwar kann nur der im Blut befindliche Anteil eliminiert werden, aber wegen der niedrigen Dialysatfluss-/Ultrafiltrationsraten erfolgt die Umverteilung des Arzneistoffes zwischen den tiefen Kompartimenten und dem zentralem Kompartiment Blut schneller als dessen Elimination (61, 62, 64). Der Arzneistoff kann also während der CVVHD aus den tieferen Kompartimenten ins Blut diffundieren und eliminiert werden.

**Tabelle 1-2 Einflussfaktoren auf die extrakorporale Clearance eines Arzneistoffes während der CVVHD, basierend auf Davies et al. (26)**

CVVHD assoziierte Faktoren	Arzneistoff assoziierte Faktoren
Systolischer Blutdruck	Molekulargewicht
Blutfluss durch die Membran	Verteilungsvolumen
Ort des Gefäßzugangs	Stereochemie
Plasmaprotein-Membran-Interaktionen	Konzentration des Arzneistoffes
Konditionierung der Membran	Polarität des Arzneistoffes
Membranpolarität	Proteinbindung
Dialysatflussrate	Lipophilie
Porengröße	
Membrandicke und –länge	

Inwieweit die extrakorporale Clearance eines Arzneistoffes bei der Dosierung berücksichtigt werden muss, hängt vom Anteil dieser an der Gesamtclearance ab. Klinisch relevant ist die Elimination eines Arzneistoffes durch ein Nierenersatzverfahren nur, wenn der Anteil der extrakorporalen Clearance an der Gesamtclearance  $> 25\text{-}30\%$  ist (55, 63, 64). Im Gegensatz zu Arzneistoffen mit vorwiegend renaler Elimination erhöht sich für Substanzen mit einer hohen nonrenalen Clearance die Elimination durch den Einsatz einer extrakorporalen Nierenersatztherapie nur geringfügig. Dosisanpassungen sind für diese Pharmaka daher meist nur erforderlich, wenn die Niereninsuffizienz mit einem Multiorganversagen assoziiert ist.

### 1.2.3 Dosierungsstrategien bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren

Zahlreiche Studien belegen die Notwendigkeit die extrakorporale Clearance bei der Dosierung bestimmter Arzneistoffe zu berücksichtigen (8, 9, 41, 63, 65-67). Dabei wird zwischen der Sättigungsdosis und der Erhaltungsdosis im Steady State unterschieden. Da eine evtl. verabreichte Sättigungsdosis vom Verteilungsvolumen abhängig ist, sollte eine Anpassung dieser nur in Erwägung gezogen werden, wenn das Verteilungsvolumen durch die Grunderkrankung stark vergrößert ist (55, 62, 67). Im Steady State hingegen kann der Einsatz einer Nierenersatztherapie eine Dosisanpassung notwendig machen. Es existieren verschiedene Modelle, um eine adäquate

Modifizierung der Erhaltungsdosis unabhängig vom Arzneistoff zu gewährleisten. Eine Möglichkeit ist die Abschätzung der  $Cl_D$ , in diesem Fall während CVVHD, auf Basis des Sättigungskoeffizienten SA (68).

$$Cl_D = QD * SA \quad (3)$$

$$SA = \frac{C_{DA}}{C_{PE}} \quad (4)$$

$C_{DA}$  Konzentration der Substanz im Dialysat [mmol/l bzw. ng/ml]

$C_{PE}$  Konzentration der Substanz im Plasma [mmol/l bzw. ng/ml]

Basierend auf der Dosierung des Arzneistoffes bei eingeschränkter Nierenfunktion (die Erhaltungsdosis vorwiegend renal eliminiert Stoffe sollte trotz Nierenersatztherapie an die reduzierte Nierenfunktion angepasst werden; 55) und der berechneten  $Cl_D$  kann die modifizierte Erhaltungsdosis D errechnet werden (69).

$$D = D_{Anur} * \left[ 1 + \frac{\frac{Cl_D}{Cl_{Res}}}{2^{\frac{\tau}{t_{1/2}}}} \right] \quad (5)$$

$D_{Anur}$  Dosierung der Substanz bei Anurie

$Cl_{Res}$  residuale Clearance der Substanz im Körper (renal + nonrenal)

$\tau$  Dosierungsintervall

$t_{1/2}$  Halbwertszeit

Diese Berechnungen unterliegen verschiedenen Beschränkungen, da der Einfluss der Verfahrensbedingungen auf die Dialysatsättigung schwer vorhersagbar ist (69). Ein Wechsel der Membran oder eine Variation der Dialysatflussrate können zu einem veränderten Sättigungskoeffizienten und somit zu unterschiedlichen  $Cl_D$  führen. Dies wurde bereits für verschiedene Antibiotika demonstriert. Für die Glykopeptide Vancomycin und Teicoplanin wurde z. B. sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine Abhängigkeit der Dialysatsättigung von der verwendeten Membran bzw. der gewählten Dialysatflussrate nachgewiesen (70-72), welche bei der intermittierenden Dialyse nicht beobachtet wurde (73). Der Sättigungskoeffizient von Cefepim (74) und

Cefpirom (75) war von dem Membranmaterial abhängig, nicht aber von der Flussrate (nur Cefpirom). Für Linezolid hingegen wurde *in vitro* nur ein Einfluss der Dialysatflussrate auf die Sättigung beobachtet, während das Membranmaterial keine Rolle spielte (76). Diese Beispiele verdeutlichen, dass die für einen bestimmten Patienten unter definierten Bedingungen (Membran, Dialysatflussrate s. a. Tab. 1-2) anhand der Gleichungen (3)-(5) berechnete Dosis nicht ohne weiteres auf andere Patienten übertragen werden kann.

Auch der Ansatz die Elimination des Arzneistoffes auf Basis der Creatinin-Clearance abzuschätzen, ist nicht allgemein gültig, da die Dialysatsättigung für Arzneistoff und Creatinin nicht vergleichbar sein muss (9, 54, 63). Die hohe interindividuelle Variabilität zwischen den Patienten, ein weiteres Problem bei der Anpassung der Arzneistoffdosis, kann aber auf Basis der Creatinin-Clearance evtl. besser wieder gegeben werden. Diese Variabilität basiert auf der Schwere des ANV als Krankheitsbild, das oft mit einem Multiorganversagen assoziiert ist und in der Regel Intensivpatienten betrifft (54, 63, 77, 78). Die pharmakokinetischen Eigenschaften innerhalb dieser Patientenpopulation unterscheiden sich stark von denen gesunder Probanden, aber auch von Patienten mit stabilen Krankheitsverlauf (55, 77, 79, 80). Durchgeführte *in vivo* Studien zur Elimination von Arzneistoffen während extrakorporaler Nierenersatzverfahren (oft im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen) bestätigen dies. Die Aussagekraft dieser Studien wird v. a. durch drei Faktoren beeinträchtigt:

- kleines heterogenes Patientenkollektiv,
- nicht vergleichbare Verfahrensbedingungen hinsichtlich der kontinuierlichen Nierenersatztherapie zwischen den Patienten sowie
- hohe Variabilität der ermittelten pharmakokinetischen Parameter.

Hier ergibt sich der Ansatz für ein *in vitro* Modell, das die gezielte Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Parametern der CVVHD und der Elimination einer Substanz erlaubt (4, 74).

### 1.3 Optimierung der Antibiotikatherapie - Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Parameter

Im Rahmen der Antibiotikatherapie ist eine adäquate Dosierung oft schwierig, da für diese Arzneistoffklasse die Wirksamkeit nicht unmittelbar nachgewiesen werden kann. Die Erstellung eines Antibiogramms für einen aus dem Patienten isolierten Erreger erlaubt keine zeitnahe Beurteilung der Wirksamkeit (81).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Variabilität des Arzneistoffes beim Patienten (pharmakokinetische Eigenschaften PK) und der antimikrobiellen Empfindlichkeit des Pathogen (pharmakodynamische Eigenschaften PD) die Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie anhand von PK/PD Parametern als Surrogatmarker abgeschätzt werden kann (82-86). Als pharmakodynamische Parameter wird die minimale Hemmkonzentration (MHK, englisch: minimal inhibitory concentration MIC) verwendet. Diese ist definiert als die kleinste Konzentration eines antimikrobiellen Wirkstoffes, die die Keimvermehrung im Kulturansatz noch verhindert (4). In Abhängigkeit vom Antibiotikum werden verschiedene pharmakokinetische Parameter in Relation zur minimalen Hemmkonzentration gesetzt. Die folgenden PK/PD Parameter sind etabliert (87-89):

- $t > \text{MIC}$

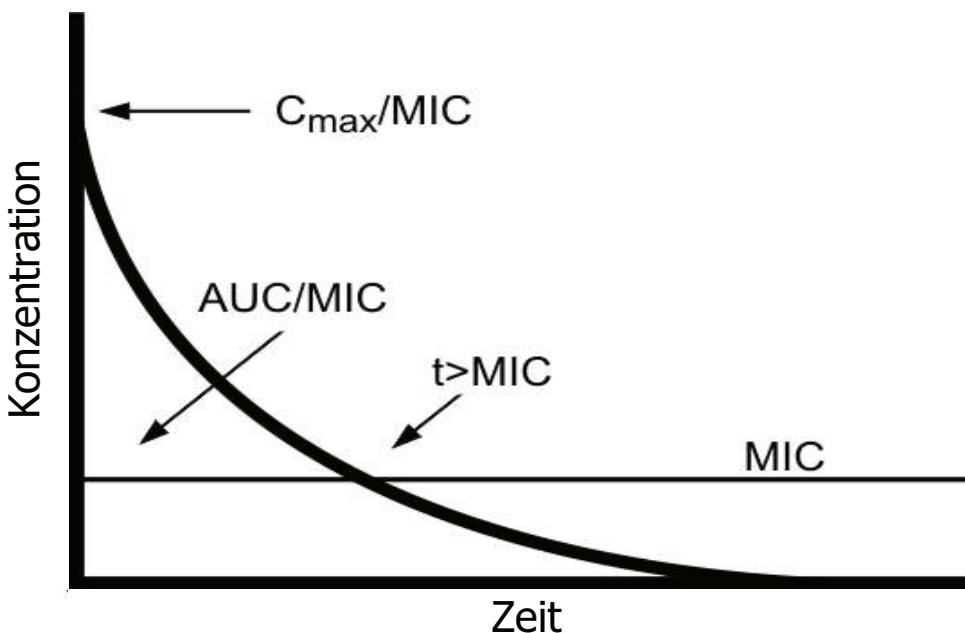
(time  $>$  minimal inhibitory concentration) → der Zeitraum, in dem die Arzneistoffkonzentration unter Steady State Bedingungen höher ist als die MHK des Pathogens, wieder gegeben als prozentualer Anteil über 24 h bzw. als prozentualer Anteil über das Dosierungsintervalls,

- $\text{AUC}/\text{MIC}$

(area under the concentration-time curve/minimal inhibitory concentration) → der Quotient aus der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, welche unter Steady State Bedingungen über 24 h ermittelt wurde, und der MHK,

- $\text{C}_{\max}/\text{MIC}$

(maximal concentration/minimal inhibitory concentration) → der Quotient aus der höchsten im Referenzkompartiment erreichten Konzentration und der MHK.



**Abbildung 1-3** schematische Darstellung der PK/PD Parameter im Konzentrations-Zeit-Diagramm (88)

Die derzeit verfügbaren Antibiotika können anhand der Beziehung zwischen Konzentration des Antibiotikums und dessen Aktivität als konzentrationsunabhängige (zeitabhängige) bzw. konzentrationsabhängige (zeitunabhängige) Wirkstoffe (81, 90, 91) klassifiziert werden.

Für konzentrationsunabhängige (zeitabhängige) Antibiotika, wie z. B.  $\beta$ -Laktame, Makrolide und Clindamycin korreliert die Erhöhung der Konzentration des Antibiotikums mit der Wirksamkeit nur bis zu einem bestimmten Schwellenwert. Jenseits dieses Schwellenwertes ist der antibiotische Effekt trotz höherer Arzneistoffkonzentrationen nicht mehr steigerbar. Auch ein postantibiotischer Effekt kann durch eine höhere Konzentration weder erzielt noch verlängert werden (87). Für die Wirksamkeit dieser Antibiotika ist somit der Zeitraum in dem die Konzentration über der MHK liegt ( $t > MIC$ ) ausschlaggebend (87, 92). Anhand von Tiermodellen wurde gezeigt, dass bei Atemwegsinfektionen der bakteriostatische Effekt von Meropenem mit einer  $t > MIC = 20\%$  (bezogen auf  $\tau$ ) assoziiert war bzw. mit  $t > MIC = 30\%$  für Amoxycillin/Clavulansäure und mit  $t > MIC = 40\%$  für Cephalosporine. Ein bakterizider Effekt wurde bei  $t > MIC$  Werten  $> 40\%$  für Meropenem, bzw.  $> 50\%$  für Penicilline und  $> 66\%$  für Cephalosporine nachgewiesen (86, 93).

Im Gegensatz zu den zeitabhängig wirkenden Antibiotika ist die Wirksamkeit der konzentrationsabhängigen Substanzen, wie Fluorochinolone, Aminoglykoside und Metronidazol über einen weiten Bereich direkt proportional zur Spitzenkonzentration (79, 81, 87, 94). Der postantibiotische Effekt korreliert ebenfalls mit der Arzneistoffkonzentration (81). Der limitierende Faktor ist Toxizität des Arzneistoffes. Für diese Antibiotika erlaubt der Quotient aus AUC/MIC bzw.  $C_{max}/MIC$  die genaueste Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit. Beide Parameter sind miteinander verknüpft, da eine Dosiserhöhung zu einem Anstieg der  $C_{max}$  und der AUC führt (95). Bei Erregern mit einer MHK = 1 mg/l wurde z. B. für Aminoglykoside bei einer  $C_{max} = 1 \text{ mg/l}$  eine klinische Wirksamkeit bei 55 % der Patienten nachgewiesen, während 91 % der Patienten bei einer  $C_{max} = 9 \text{ mg/l}$  ansprachen (96).

*In vitro* Modelle zeigten, dass für Fluorochinolone bei einer  $C_{max}/MIC$  Ratio < 8 innerhalb von 24 h ein erneutes Wachstum bei *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* Stämmen zu beobachten war (81). Eine  $C_{max}/MIC$  Ratio > 10 korrelierte im Falle von Ciprofloxacin mit einer bakteriellen Eradikation (79). Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Resistenzen und einer geringen  $C_{max}/MIC$  konnte auch für andere Fluorochinolone, wie Levofloxacin oder Trovafloxacin nachgewiesen werden (97). Der für Aussagen bzgl. eines Therapieerfolges häufiger verwendete Surrogatmarker ist die AUC/MIC Ratio. Firsov et al. wiesen *in vitro* an verschiedenen *Staphylococcus aureus* Stämmen nach, dass dieser Parameter am besten mit einem bakteriziden Effekt der Fluorochinolone korrelierte (98).

In klinischen Studien konnte auch *in vivo* eine Korrelation zwischen einem Therapieerfolg und der AUC/MIC Ratio nachgewiesen werden (91, 94, 95). Bei Atemwegsinfektionen, welche durch grampositive Bakterienstämme ausgelöst wurden, ist ein ausreichender antibiotischer Effekt für Levofloxacin mit einer AUC/MIC Ratio > 40 assoziiert (88, 99). Eine AUC/MIC Ratio > 125 ist der klinische Richtwert für gramnegative Bakterien, z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* (87, 88, 94, 100). AUC/MIC Ratio's < 30 (grampositive Bakterienstämme) bzw. < 100 (gramnegative Bakterienstämme) begünstigen hingegen die Resistenzentwicklung (101).

## 1.4 Pharmakologische Eigenschaften von Levofloxacin

Levofloxacin, (S)-(-)-9-Fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyridol[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxylsäure, gehört, wie bereits im Kapitel 1.3 vorgestellt, zur Antibiotikaklasse der Fluorochinolone (Abb.1-4). Chinolone sind aufgrund der Basizität des Amid-N<sub>1</sub> Atoms sowie der sauren Carboxylgruppe amphiphile Substanzen. Levofloxacin weist zwei Säureexponenten auf ( $pK_{a1} = 6.05$ ;  $pK_{a2} = 8.22$ ) und ist über einen weiten pH Bereich im wässrigen Medium löslich, wobei die Löslichkeit im sauren Bereich höher ist. Bei physiologischem pH Wert liegt Levofloxacin in einer neutralen Form vor (102).

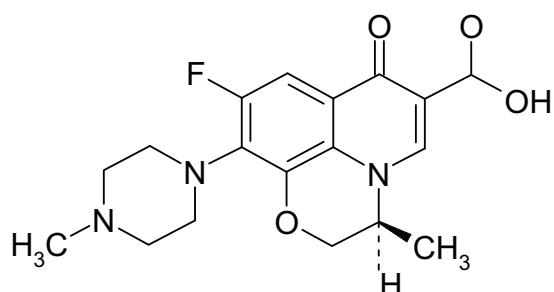


Abbildung 1-4 Chemische Struktur von Levofloxacin ( $M_R = 377.42$ )

Der Wirkmechanismus von Levofloxacin beruht wie bei allen Fluorochinolonen (Gyrasehemmer) auf der Bindung des Arzneistoffes an dem DNS/DNS-Gyrase Komplex. Die DNS-Gyrase gehört zu den Topoisomerasen II. Diese Enzymgruppe ist in den Prozess der Verdrillung der DNS nach Beendigung der Bakterienteilung im Übergang zur Ruhephase involviert (103). Fluorochinolone verhindern die Verdrillung der DNS, was eine Stress-Reaktion (z. B. SOS Antwort, Hitzeschockantwort) des Bakteriums auslöst. Die dauerhafte Induktion dieser Stressreaktion führt zu einem Zusammenbruch der Membranintegrität. Fluorochinolone wirken daher bakterizid (104).

Levofloxacin ist eine chirale Substanz (Abb.1-4) und stellt das (-)-S-Enantiomer des Racemates Ofloxacin eines ebenfalls zugelassenen Fluorochinolons dar. Gegenüber dem Racemat weist Levofloxacin *in vitro* eine zweifach höhere Aktivität gegen grampositive und atypische Erreger auf (105). Gegen gramnegative Bakterien ist die

Aktivität, mit Ausnahme von *Pseudomonas aeruginosa* Stämmen, welche tendenziell besser auf Ofloxacin ansprechen, vergleichbar (106, 107). Das Wirkspektrum von Levofloxacin umfasst aerobe grampositive (z. B. *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) und gramnegative (z. B. *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae/parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) Mikroorganismen sowie Anaerobier (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*), Chlamydien und Legionellen (108-110). Die Empfindlichkeit der Erreger kann in Abhängigkeit von der MHK wie folgt eingeteilt werden: sensible Erreger  $MHK \leq 2 \text{ mg/l}$ , intermediär sensible Erreger  $> 2 \text{ bis } < 8 \text{ mg/l}$ , resistente Erreger  $\geq 8 \text{ mg/l}$  (108). Aufgrund des Wirkspektrums ist Levofloxacin als Infusionslösung und Filmtablette für die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie, Haut- und Weichteilinfektionen sowie komplizierten Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis) zugelassen. Im „off label“ Bereich erfolgt der Einsatz bei septischen Infektionen (111).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levofloxacin sind an gesunden sowie älteren Probanden gut untersucht und zeigen, dass die Pharmakokinetik unabhängig von Alter, Geschlecht oder Rasse für beide Darreichungsformen vergleichbar ist und bis zu einer Dosis von 1000 mg (Einminalgabe) linear (112-115). Die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Levofloxacin beträgt fast 100 %, die  $C_{max}$  wird nach  $\sim 1 \text{ h}$  erreicht. Bei einem Verteilungsvolumen von  $1 \text{ l/kg}$  im Steady State ist die Penetration in Gewebe oder Körperflüssigkeiten (z. B. Lungengewebe, Hautbläschenflüssigkeit) gut. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 30-40 %. Die Substanz wird bei einer Eliminationshalbwertszeit von 6-8 h zu mehr als 85 % renal unverändert ausgeschieden ( $Cl_R = 120 \text{ ml/min}$ ). Desmethyllevofloxacin und Levofloxacin-N-Oxid, die Hauptmetaboliten im Urin entsprechen weniger als 2 % der verabreichten Dosis (116). Eine reduzierte Nierenfunktion resultiert in einer verlängerten Halbwertszeit ( $Cl_{Cr} = 50-80 \text{ ml/min}$ ,  $t_{1/2} = 9 \text{ h}$ ;  $Cl_{Cr} = < 20 \text{ ml/min}$ ,  $t_{1/2} = 35 \text{ h}$ ), wobei die Levofloxacin-Clearance mit der Creatinin-Clearance sowohl bei Gesunden als auch bei Intensivpatienten korreliert (112, 113, 117-119). Die Dosierungsempfehlungen des Herstellers erfolgen daher auf Basis der Creatinin-Clearance (s. a. Tab. 2-3, Kap. 2.3.2).

Die Dosierung bei intermittierender Dialyse entspricht der Dosierung anurischer Patienten, da aufgrund des relativ hohen Verteilungsvolumens von Levofloxacin von keiner relevanten Erhöhung der totalen Clearance durch die extrakorporale

Clearance ausgegangen wird (108). Keine Dosierungsempfehlungen gibt es für Patienten unter kontinuierlicher extrakorporaler Nierenersatztherapie. Die Elimination durch Levofloxacin während kontinuierlicher Nierenersatzverfahren wurde nur in wenigen Studien untersucht (120-124). Alle Studien demonstrierten eine hohe Elimination von Levofloxacin während der kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration (CVVH) bzw. Hämodiafiltration (CVVHDF). Die Vergleichbarkeit der Studien ist allerdings eingeschränkt. Da keine der Studien darauf ausgelegt war den Einfluss der Verfahrensbedingungen auf die Elimination von Levofloxacin zu untersuchen, kamen nicht nur unterschiedliche Nierenersatzverfahren zum Einsatz (CVVH; CVVHDF), sondern auch die verwendeten Membranen und die angewandten Dialysat- bzw. Ultrafiltratflussraten waren verschieden. Dementsprechend variieren die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren. Basierend auf den Ergebnissen empfehlen Guenter et al. eine Dosisanpassung von Levofloxacin während CRRT, Hansen et al. nicht (121, 122). *In vitro* Studien zeigten, dass die Elimination von Levofloxacin während CVVH von der verwendeten Membran, der Art der Substitution des entzogenen Körperwassers und der Konzentration des Arzneistoffes selbst abhing (125, 126).

## 1.5 Zielstellung

Extrakorporale kontinuierliche Nierenersatzverfahren sind in der Therapie des akuten Nierenversagens indiziert. Bei den meisten Patienten ist eine zusätzliche Arzneimitteltherapie unumgänglich. Die Dosierung der Arzneistoffe ist schwierig. Zum einen bestehen bei Intensivpatienten erhebliche interindividuelle Unterschiede, zum anderen stellt die Nierenersatztherapie einen weiteren Eliminationsweg dar. Die Effektivität der Therapie kann für viele Arzneimittel am klinischen Erscheinungsbild des Patienten bzw. anhand von einfach bestimmmbaren Laborparametern (z. B. Blutzuckerspiegel) beurteilt werden. Für Antibiotika, die zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln bei Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie zählen, ist dies nicht der Fall. Eine Abschätzung der zusätzlichen Elimination durch das Nierenersatzverfahren ist daher für die Dosierung wichtig. Bestimmend für diesen Parameter sind die physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes sowie die Art der Durchführung der Nierenersatztherapie.

Die CVVHD ist neben der CVVH die am häufigsten angewandte Form kontinuierlicher Nierenersatzverfahren. Die Durchführung variiert v. a. hinsichtlich der Dialysatflussrate sowie der verwendeten Membran. Levofloxacin wird wegen der zugelassenen Indikationen (ambulant erworbene Pneumonie, komplizierte Harnwegsinfektionen, Haut- und Weichteilinfektionen) häufig bei CVVHD-pflichtigen Patienten verordnet. Basierend auf den in Kapitel 1.4 beschriebenen Eigenschaften und Studienergebnissen für die CVVH ist davon auszugehen, dass Levofloxacin während der CVVHD eliminiert wird. Klinische Studien zur Elimination von Arzneistoffen während der CVVHD durchzuführen ist schwierig, da die Heterogenität des Patientenkollektivs (verschiedene Grunderkrankungen, anurisch/Restnierenfunktion) die Rekrutierung einer ausreichenden Zahl vergleichbarer Patienten sowie einheitliche CVVHD Bedingungen für diese meist nicht erlaubt.

Ziel der Arbeit war es daher anhand eines *in vitro* Modells die Elimination von Levofloxacin unter verschiedenen CVVHD Bedingungen zu untersuchen und ggf. Empfehlungen für die Dosierung zu erarbeiten. Zum Erreichen dieses Ziels wurden die folgenden Arbeiten durchgeführt:

- Aufbau und Validierung einer HPLC Methode, welche die Bestimmung von Levofloxacin im Plasma und im Dialysat erlaubt und für das Therapeutische Drug Monitoring der Substanz geeignet ist,
- Etablierung eines *in vitro* Modells der CVVHD am Bsp. von Levofloxacin,
- Evaluierung der Auswirkungen unterschiedlicher Verfahrensbedingungen auf die Clearance von Levofloxacin,
- Ermittlung evtl. Korrelationen zwischen der Clearance von Levofloxacin und den gewählten Bedingungen der CVVHD bzw. den Clearances der endogenen Surrogatmarker Harnstoff und Creatinin,
- Evaluierung der praktischen Relevanz der gefundenen Ergebnisse im Hinblick auf die empfohlene Dosierung von Levofloxacin.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Bestimmung von Levofloxacin im Plasma und in SH 04 Substitutionslösung

#### 2.1.1 Reagenzien und Geräte

##### Reagenzien

Levofloxacin	Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main
Moxifloxacin	Bayer Pharma AG, Leverkusen
Ammoniumacetat	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
Essigsäure 99.99 %	Mallinckrodt Baker B.V., Deventer Niederlande
Methanol, HPLC Gradient	Merck KGaA, Darmstadt
Trifluoressigsäure 99.95 %	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Buchs Schweiz
Wasser, HPLC Gradient	Merck KGaA, Darmstadt

##### Geräte

Feinwaage Research R160 P	Sartorius AG, Göttingen
Ultraschallbad HR 30/1	ATP Messtechnik GmbH, Ettenheim
Mikroprozessor pH-Meter 537	Wissenschaftl.-Techn. Werkstätten GmbH, Weilheim
Vortex Reax top	Heildolph-Elektro GmbH & Co. KG, Kelheim
Zentrifuge Megafuge 1.0 R	Kendro Laboratory Products GmbH, Langenselbold

#### 2.1.2 HPLC System

HPLC	Shimadzu Europe GmbH, Duisburg (Hersteller nachfolgend aufgeführter Geräte)
System Controller	SCL 10 A System Controller
Degaser	DGU 14-3 Dreikammer-Durchflussdegaser
Pumpe	LC 10 A-AD VP Hochdruckpumpe
Autosampler	SIL-10 A Autosampler
Säulenofen	CTO-10 A
Detektion	RF-10 A Fluoreszenzdetektor
Integration	Class-LC 10® Software

### 2.1.3 Chromatographische Bedingungen

#### Stationäre Phase

Säule	YMC Pro C18 (Edelstahlsäule 150*2 mm (L*ID), 5 µm, 120A), YMC Europe GmbH, Dinslaken
Vorsäule	YMC Pro C18 VS (Edelstahlsäule 10*2 mm (L*ID), 5 µm, 120A), YMC Europe GmbH, Dinslaken

#### Mobile Phase

Methanol/Ammoniumacetat/Wasser (MeOH/NH<sub>4</sub>AC/H<sub>2</sub>O [V/V/V])

Die Zusammensetzung der mobilen Phase ist unter dem Punkt Elution angegeben.  
Die Mischung der jeweiligen Anteile wurde vor Benutzung 15 min im Ultraschallbad entgast. Die Einstellung des pH-Wertes auf 3.51 erfolgte mit Essigsäure.

Elution	Gradientenbedingungen: A MeOH/NH <sub>4</sub> AC/H <sub>2</sub> O (10/5/85) B MeOH/NH <sub>4</sub> AC/H <sub>2</sub> O (40/5/55)
---------	---

Zeit (min)	Konzentration B %
0.01	22
1	22
1.01	25
2.01	32
20	32
20.01	22
30	Stopp

Flussrate	0.25 ml/min
Konditionierung	Slope test < 1000
Temperatur Säulenofen	20 °C
Temperatur Autosampler	6 °C
Einspritzvolumen	20 µl
Emissionswellenlänge	504 nm
Extinktionswellenlänge	296 nm
Interner Standard	Moxifloxacin

## 2.1.4 HPLC Methode zum quantitativen Nachweis von Levofloxacin - Probenaufarbeitung und Analyse der Proben

### Probenaufarbeitung Plasma und SH 04 Substitutionslösung

50 µl der Plasmaprobe wurden mit 10 µl Wasser und 60 µl des internen Standards (IST) Moxifloxacin ( $C = 6000 \text{ ng/ml}$ ) versetzt und gevortextet. Dieser Ansatz ist mit 25 µl einer frisch hergestellten 50 %igen Trifluoressigsäurelösung zur Fällung der Plasmaproteine versetzt und für vier Minuten bei  $10800 \times g$  zentrifugiert worden. Nach Zugabe von 100 µl des Überstandes zu 26 µl einer 5 Molaren Ammoniumacetatlösung erfolgte die Analyse der Probe. Für die Aufarbeitung der SH 04 Proben wurden 50 µl der Probe mit 50 µl IST ( $C = 3000 \text{ ng/ml}$ ) versetzt und direkt eingespritzt.

Proben, deren Konzentration bei der ersten Messung über dem linearen Bereich lag, sind 1:1 verdünnt worden. Die Verdünnung im Plasma erfolgte durch Mischung von 50 µl der Probe mit 10 µl Wasser und 60 µl Blank Plasma. Nach dem Vortexen wurden 60 µl dieses Gemisches entnommen und mit 60 µl des IST versetzt. Dies galt auch für die verbleibenden 60 µl der Mischung. Die weitere Aufbereitung beider Aliquots erfolgte wie bereits beschrieben. Die Dialysatproben wurden durch Zugabe von 50 µl SH 04 Lösung zu 50 µl der jeweiligen Probe verdünnt. Im Anschluss sind 50 µl dieses Gemisches mit 50 µl IST versetzt und direkt eingespritzt worden. Während jeder Verdünnung wurde eine Qualitätskontrolle mitgeführt, deren Konzentration auf 8000 ng/ml (Plasma) bzw. 7000 ng/ml (Dialysat) festgelegt war.

### Analyse der Proben

Die Analyse der Proben erfolgte für beide Matrices mit dem in Kapitel 2.1.2. beschriebenen HPLC System unter Anwendung der in 2.1.3 aufgeführten chromatographischen Bedingungen.

## 2.1.5 HPLC Methode zum quantitativen Nachweis von Levofloxacin - Validierung der Methode

Die Validierung der Analytik wurde in Anlehnung an den Richtlinienentwurf „Bioanalytical Methods Validation for Human Studies - Draft Guidance“ der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde vorgenommen (127). Die bei der Validierung untersuchten Parameter sind nachfolgend aufgeführt.

Als Matrix für die Validierung diente humanes Mischplasma, welches vom Institut für Transfusionsmedizin der Universität Rostock bezogen und auch für die *in vitro* Untersuchungen verwendet wurde bzw. die ebenfalls in den Versuchen genutzte SH 04 Lösung.

### Stocklösung

Die Stocklösung enthielt Levofloxacin bzw. Moxifloxacin in einer Konzentration von 1 g/ml gelöst in Wasser und wurde kühl (2-8 °C) gelagert. Für Levofloxacin wurden zwei Stocklösungen verwendet, von denen eine zur Erstellung der Kalibrierfunktion und die andere für die Herstellung der Kontrollproben herangezogen wurde. Die Konzentration von Levofloxacin war in beiden Lösungen gleich. Für die Validierung wurden 50 µl Blank Plasma/SH 04 Lösung mit 10 µl einer wässrigen Verdünnung der Stocklösung versetzt und dann analog zu der bereits beschriebenen Probenvorbereitung aufgearbeitet.

### Selektivität

Die Bestimmung der Selektivität erfolgte zunächst unter Verwendung verschiedener Chargen von Blank Plasma und Blank SH 04 Lösung. Im zweiten Schritt wurde die Selektivität im Plasma anhand von Patientenproben ermittelt, die im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring dem Institut vorlagen. Die Arzneimittel, welche Patienten erhielten, sind in Tabelle A-1 des Anhanges wieder gegeben.

### Kalibrierfunktion und Linearität

Die Linearität der Kalibrierfunktion ist über 5 Tage anhand von mindestens 6 Konzentrationsstufen ermittelt worden. Jeder Kalibrierpunkt wurde doppelt aufgearbeitet. Für die Kalibrierfunktion im Plasma betrugen die verwendeten Konzentrationen 100, 250, 500, 1000, 2500, 4000 und 6000 ng/ml während die Kalibrierpunkte im Dialysat auf 100, 250, 500, 1000, 2500, 4000, 5000 ng/ml festgelegt waren. Zur Bestimmung der Linearität wurde der Quotient aus der Fläche des fluorometrischen Signals von Levofloxacin und der Fläche des fluorometrischen Signals von Moxifloxacin ermittelt und gegen die Konzentrationsstufen von Levofloxacin aufgetragen. Die Erstellung der Kalibriergerade erfolgte mittels linearer Regression. Linearität galt als erwiesen wenn der Regressionskoeffizient > 0.99 betrug.

### Bestimmungsgrenze

Die Bestimmungsgrenze oder das Limit of Quantitation (LOQ) wurde definiert als die Konzentration der Kalibriergeraden, die noch mit ausreichender Präzision und Richtigkeit (s. a. nachfolgendes Unterkapitel) bestimmt werden konnte und ein Signal-Rausch-Verhältnis  $> 3$  aufwies. Das Signal-Rausch Verhältnis wurde durch den Vergleich von Blank Analysen mit Kalibrierstandards steigender Konzentration (20 ng/ml, 50 ng/ml, 100 ng/ml) ermittelt.

### Präzision und Richtigkeit

Die Bestimmung von Präzision und Richtigkeit erfolgte für vier Konzentrationsstufen, welche den Kalibrierbereich abdeckten (Bestimmungsgrenze, niedrige, mittlere, hohe Konzentration). Die Präzision wurde durch den Variationskoeffizienten (CV [%]) beschrieben, die Richtigkeit als prozentuale relative Abweichung (RE [%]) der aus der Kalibrierfunktion errechneten Konzentration zum wahren Wert. Es wurden sowohl die Intra- als auch die Interday-Präzision und -Richtigkeit bestimmt. Die siebenfache Analyse einer Probe diente zur Ermittlung der Intraday-Präzision, während für die Intraday-Richtigkeit 7 Proben je Konzentrationsstufe analysiert worden sind. Die Untersuchungen zur Interday-Präzision und -Richtigkeit umfassten die dreifache Analyse einer Probe bzw. die Analyse dreier Proben an 5 Tagen.

### Wiederfindung

Die Bestimmung der Wiederfindung erfolgte im Plasma und in SH 04 Lösung für drei Konzentrationsstufen (LOQ, mittel, hoch), die den linearen Bereich wieder gaben. Dabei wurden für jede Konzentrationsstufe die Peakflächen, welche aus den Kontrollen nach der Probenaufbereitung resultierten, mit denen verglichen, die beim direkten Einspritzen einer wässrigen Lösung von Levofloxacin bzw. Moxifloxacin erhalten worden waren.

### Stabilität

Die Stabilität von Levofloxacin im Plasma bzw. in SH 04 Lösung wurde für je drei Kontrollproben im niedrigen und hohen Konzentrationsbereich (200 ng/ml; 5000 ng/ml) nach drei Einfrier-/Auftau-Zyklen (Gefrier-/Taustabilität), sechs Monaten Lagerung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  (Langzeitstabilität), 24 h Lagerung bei Raumtemperatur (Kurzzeitstabilität) und 15 h Lagerung der aufbereiteten Probe im Autosampler

(Autosamplerstabilität) bestimmt. Die Stocklösungen (St I, II) sind nach 14 Tagen Kühl Lagerung bei 2-8 °C und anschließender achtstündiger Aufbewahrung bei Raumtemperatur auf Stabilität untersucht worden.

Für den IST Moxifloxacin erfolgte die Ermittlung der Kurzzeit- und der Autosamplerstabilität über 8 h bzw. 15 h, sowie die Bestimmung der Stabilität der Stocklösung (St III) nach mind. 7 Tagen Kühl Lagerung. Die Moxifloxacin-Qualitätskontrollen enthielten kein Levofloxacin. Die Konzentration betrug 6000 ng/ml (Plasma) bzw. 3000 ng/ml (SH 04).

### Bewertung der Validierungsparameter

Die Bewertung der Validierungsparameter bzw. die Überprüfung von Richtigkeit und Präzision während der Probenanalytik erfolgte durch Bestimmung des Variationskoeffizienten (CV [%]) und des relativen Standardfehlers (RE [%]) mittels Excel® XP (Microsoft), der der relativen Abweichung vom Nominalwert entsprach. Der Variationskoeffizient wurde für jeden Konzentrationsbereich wie folgt berechnet:

$$CV = \frac{SD}{C_{MW}} * 100 \quad (6)$$

$C_{MW}$  Mittelwert der einzelnen Messungen ( $n = 3$  bzw.  $n = 7$ )

SD Standardabweichung

Die relative Abweichung vom Nominalwert wurde bestimmt nach:

$$RE = \frac{C_{MW} - C_{Nom}}{C_{Nom}} * 100 \quad (7)$$

$C_{MW}$  Mittelwert der einzelnen Messungen ( $n = 3$  bzw.  $n = 7$ )

$C_{Nom}$  Nominalkonzentration

Die relative Abweichung wurde auch für die Beurteilung der Stabilität herangezogen.

### Akzeptanzkriterien

Variationskoeffizienten von  $\pm 15\%$  ( $\pm 20\%$  an der Bestimmungsgrenze) bzw. relative Abweichungen  $\pm 15\%$  ( $\pm 20\%$  an der Bestimmungsgrenze) wurden als akzeptabel bewertet. Für die Probenverdünnung sind Abweichungen von  $\pm 10\%$  von der Nominalkonzentration toleriert worden. Diese Akzeptanzkriterien entsprechen den Anforderungen für die Validierung bioanalytischer Methoden, sind allerdings für die Probenverdünnung enger gefasst worden (127).

## 2.2 *In vitro* Untersuchungen

### 2.2.1 Reagenzien und Materialien

#### Reagenzien

Humanes Mischplasma	Institut für Transfusionsmedizin, Universität Rostock
Harnstoff	Serva, Feinbiochemica GmbH & Co.KG, Heidelberg
Creatinin	Serva, Feinbiochemica GmbH & Co.KG, Heidelberg
Levofloxacin	Tavanic 5 mg/ml Infusionslösung, Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main
Heparin	Liquemin N 5000 Fertigspritzen, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen
Substitutionslösung SH 04	B. Braun Medizintechnologie, Melsungen

Elektrolyte	Ladung	mmol/l
Natrium	+	138
Kalium	+	2
Calcium	++	2
Magnesium	++	0.75
Chlorid	-	112
Lactat	-	34

#### Materialien

Pumpen	Peristaltikpumpen	Typ	BV-GE,	Ismatec
			Laboratoriumstechnik GmbH, Wertheim-Mondfeld	
Blutkonservenflasche 1.5 Liter	Zentralapotheke, Universitätsklinikum Rostock			
Blutset A/V FMC	Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, Bad Homburg			

Schlauchset Online-HF	Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, Bad Homburg
HMF-Set	Gambro Hospal GmbH, Gröbenzell
Singucan G 17 x 20 mm	B. Braun Melsungen AG, Melsungen
FX 50 S	Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, Bad Homburg
Allwall GFS 12 plus	Gambro Hospal GmbH, Gröbenzell
Nephral ST 300	Gambro Hospal GmbH, Gröbenzell
Polyflux 14 L	Gambro Hospal GmbH, Gröbenzell
Multiflow 100	Gambro Hospal GmbH, Gröbenzell
Lithium-Heparin S Monovetten 7.5 ml	Sarstedt Aktiengesellschaft & Co, Nümbrecht
BD 2 ml Spritzen	Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc. Sandy Utah, USA
BD Microlance TM 3/21 x 1	Becton Dickinson Infusion Therapy Systems Inc. Sandy Utah, USA

## 2.2.2 *In vitro Modell der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse*

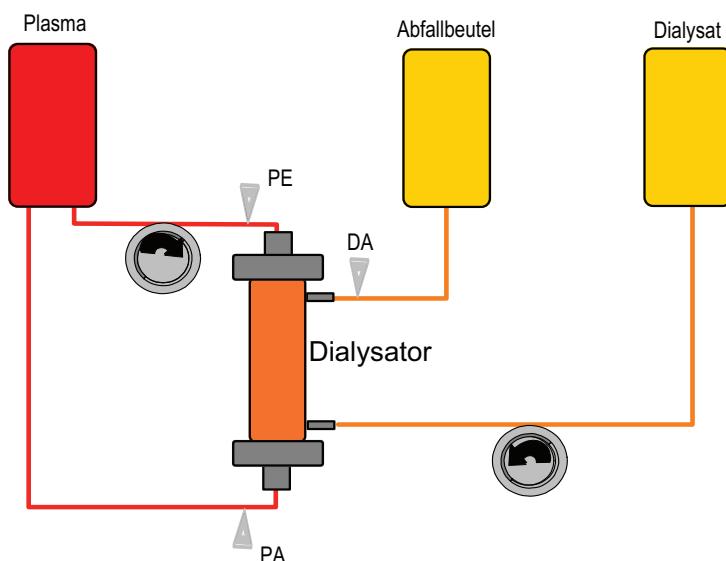
Die Untersuchungen wurden unter Verwendung des in Abbildung 2-1 dargestellten Modells durchgeführt.

### Aufbau des Modells

Als Plasmareservoir wurde eine 1.5 Liter Blutkonservenflasche verwendet. Blutkonservenflasche und plasmaseitiger Kreislauf (Plasmakreislauf; Blutset A/V FMC) waren mittels zweier Singucan Dialysenadeln (Plasmaeingang/Plasmaausgang) miteinander verbunden. Der dialysatseitige Kreislauf (Dialysatkreislauf; Schlauchset HMF online) wurde im Gegenstrom zum Plasmakreislauf betrieben. Der Aufbau des Modells entsprach dem single pass Verfahren, d. h. nach Passage der Membran ist die als Dialysat verwendete SH 04 Substitutionslösung aufgefangen und dem System entzogen worden. Dadurch wurde gewährleistet, dass immer frische SH 04 Lösung die Membran passierte. Der Plasmakreislauf stellte im Gegensatz dazu ein geschlossenes System dar.

Vor Beginn des Versuches sind sowohl Plasma- als auch Dialysatkreislauf mit frisch zubereiteter SH 04 Lösung gefüllt und der Dialysator entlüftet worden. Parallel dazu

wurde 1 Liter gepooltes, humanes Zitratplasma mit Heparin, Levofloxacin, Harnstoff und Creatinin gespikt (s. a. Vorbereitung Plasma). Nach Einstellung der Flussraten (s. a. Einstellung der Plasma- und Dialysatflussrate) wurde das Plasma in den Kreislauf gepumpt. Um eine Verdünnung des Plasmas mit der im Kreislauf befindlichen SH 04 zu vermeiden, war die Blutkonservenflasche zunächst nur einseitig verbunden. Die Schließung des Kreislaufs erfolgte erst nachdem das Plasma den Dialysator passiert hatte. Die verdrängte SH 04 wurde aufgefangen und verworfen.



**Abbildung 2-1 Modell *in vitro* Untersuchungen CVVHD**

#### Einstellung der Plasma- und Dialysatflussrate

Die Einstellung der Plasma- und Dialysatflussrate (QB/QD) erfolgte mit SH 04 Lösung unter Bestimmung des Outflow Volumens. Die Flussrate galt als eingestellt, wenn bei dreimaliger Bestimmung des Outflow Volumens die Abweichung von der angestrebten Flussrate  $\leq 2$  ml pro Zeitintervall (QB = 30 s, QD = 60 s) betrug. Für alle Untersuchungen wurde eine QB von 150 ml/min verwendet. Diese wurde vor Beginn des Versuches eingestellt und durch eine zwischen Plasmareservoir und Membran befindliche Pumpe (s. a. Abb. 2-1) aufrechterhalten.

Die Dialysatflussrate variierte zwischen den durchgeföhrten Experimenten (s. a. Tab. 2-1). Zur Einstellung und Aufrechterhaltung der Flussrate, wurde hinter dem Dialy-

sator eine verstellbare Schlauchklemme für die gesamte Dauer des Versuches angebracht. Für alle Experimente wurde der Dialysatfluss parallel zur Probenentnahme kontrolliert.

### Vorbereitung Plasma

Die Lagerung des Plasmas erfolgte bei -20 °C. Vor Beginn der Untersuchungen wurde 1 Liter Plasma aufgetaut, in die Blutkonservenflasche überführt und Heparin (500 Internationale Einheiten) hinzugegeben. Da es sich um Plasma von gesunden Spendern handelte, wurden 150 µmol Creatinin und 10 mmol Harnstoff hinzugefügt, um die Konzentration der Stoffe den Werten anzupassen, die bei Patienten mit Niereninsuffizienz gefunden werden. Beide Substanzen sind getrennt voneinander eingewogen (Creatinin 16.98 mg = 150 µmol; Harnstoff 600.6 mg = 10 mmol) und direkt ins Plasma gegeben worden. Die Einstellung der Levofloxacin-Konzentration im Plasma erfolgte durch Zugabe von 1.6 ml Levofloxacin ( $C = 5 \text{ mg/ml}$ ). Dies entsprach dem in der Fachinformation angegebenen Spitzenspiegel von 8 mg/l (108).

### Entnahme der Proben

Die Konzentration von Levofloxacin wurde direkt vor sowie 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 und 120 min nach Versuchsbeginn bestimmt. Mit Hilfe von 2 ml Spritzen sind 0.5 ml Plasma vor (Plasmaeingang PE) und nach (Plasmaausgang PA) Passage der Membran dem Kreislauf entzogen worden. Die Plasmaproben wurden in Kryoröhrchen überführt und nach Beendigung des Versuches bis zur Analyse mittels HPLC bei -20 °C eingefroren. Korrespondierend zu den Plasmaproben wurde 1 ml SH 04 Lösung am Dialysatausgang (DA) aufgefangen und ebenfalls bei -20 °C eingefroren.

Harnstoff und Creatinin Proben wurden mit Lithium-Heparin Monovetten am PE und am DA zu den Zeitpunkten 0, 15, 30, 45, 60, 90 und 120 min entnommen. Die Proben sind direkt im Anschluss an den Versuch im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (Medizinische Fakultät, Universität Rostock, Direktor: Prof. Dr. med. Schuff-Werner) analysiert worden.

### 2.2.3 Versuchsansatz 1 - Untersuchungen zum Einfluss der Dialysatflussrate

Der Einfluss der Dialysatflussrate auf die Clearance von Levofloxacin, Harnstoff und Creatinin wurde anhand von zwei Membranen und jeweils fünf Dialysatflüssen untersucht (s. a. Tab. 2-1). In Versuchsansatz 1a wurde die Helixone FX 50 S, in Versuchsansatz 1b die Multiflow 100 verwendet. Beide Membranen besaßen eine vergleichbare Oberfläche ( $1.0 \text{ m}^2$  versus  $0.9 \text{ m}^2$ ), unterschieden sich aber hinsichtlich des Membranmaterials sowie des  $K_{UF}$ . Aufbau und Durchführung der Experimente entsprachen Kapitel 2.2.2 und waren für alle Untersuchungen vergleichbar. Die ausgewählten Flussraten 8, 16, 25, 33 und 41 ml/min spiegelten die in der Literatur angegebene Spannbreite des Dialysatflusses bei Durchführung einer CVVHD wider (32, 71).

**Tabelle 2-1 Versuchsbedingungen der Experimente**

Versuchsbezeichnung	Membran	Material	Oberfläche	QD [ml/min]
<b>Versuchsansatz 1a</b>				
L I	FX 50 S	Helixone®	1.0	8
L II	FX 50 S	Helixone®	1.0	16
L III	FX 50 S	Helixone®	1.0	25
L IV	FX 50 S	Helixone®	1.0	33
L X	FX 50 S	Helixone®	1.0	41
<b>Versuchsansatz 1b</b>				
L XI	Multiflow 100	AN 69 HF	0.9	8
L XII	Multiflow 100	AN 69 HF	0.9	16
L VIII	Multiflow 100	AN 69 HF	0.9	25
L IX	Multiflow 100	AN 69 HF	0.9	33
L XIII	Multiflow 100	AN 69 HF	0.9	41
<b>Versuchsansatz 2</b>				
L III	FX 50 S	Helixone®	1.0	25
L V	Nephral ST 300	AN 69 ST	1.3	25
L VI	Allwall GFS 12 plus	Hemophan®	1.3	25
L VII	Polyflux 14 L	Polyamix	1.4	25
L VIII	Multiflow 100	AN 69 HF	0.9	25

## 2.2.4 Versuchsansatz 2 - Untersuchungen zum Einfluss des Membranmaterials

In Versuchsansatz 2 wurde der Einfluss der gewählten Membran auf die Clearance untersucht. Verwendet wurden sowohl low als auch high flux Membranen (Tab. 2-2 low flux: Allwall GFS 12 plus, Polyflux 14 L; high flux: FX 50 S, Nephral ST 300, Multiflow 100). Das Membranmaterial war mit Ausnahme der Multiflow 100 und der Nephral ST 300 (beide AN 69) bei allen Membranen verschieden. Neben der Allwall GFS 12 plus (Hemophan<sup>®</sup> = mit Diethylaminoethyl veresterte Cellulose) wurden v. a. synthetische Materialien auf Polyester-Basis analysiert: Helixone<sup>®</sup> ein Polysulfon Derivat (FX 50 S), Polyamix = Polyarylethersulphon/Polyvinylpyrrolidon/Polyamid (Polyflux 14L) und AN 69 = Acrylonitril/Natriummethalsulfonat (Multiflow 100, Nephral ST 300). Multiflow 100 und die Nephral ST 300 bestanden aus dem gleichen Material, welches aber unterschiedlich aufbereitet wurde. Die aktive Oberfläche der verwendeten Membranen betrug entweder ~ 1 oder ~ 1.3 m<sup>2</sup> (s. a. Tab. 2-2). Die Dialysatflussrate wurde für alle Experimente auf 25 ml/min festgelegt. Aufbau und Durchführung entsprachen Kapitel 2.2.2 und waren für alle Experimente vergleichbar.

**Tabelle 2-2 Eigenschaften der verwendeten Membranen**

Membran	FX 50 S	Multiflow 100	Nephral ST 300	Allwall GFS 12 plus	Polyflux 14 L
Membranmaterial	Helixone <sup>®</sup>	AN 69 HF	AN 69 ST	Hemophan <sup>®</sup>	Polyamix
aktive Oberfläche [m <sup>2</sup> ]	1.0	0.9	1.3	1.3	1.4
Kapillarlumen [μm]	200	240	230	210	200
Wandstärke [μm]	40	50	42	8	50
K <sub>UF</sub> [ml/h*mmHg]	33	22 ± 4	40	6.8	9.5
Sterilisationsart	Dampf	Ethylenoxid	γ-Strahlen	Dampf	Dampf

## 2.2.5 Auswertung der Untersuchungen

Zur Beurteilung der Elimination von Levofloxacin, Harnstoff und Creatinin durch die CVVHD wurde basierend auf der in Kapitel 1.2.3 wieder gegebenen Gleichung (4) für alle drei Substanzen der SA errechnet (Glg. 8).

$$SA = \frac{C_{DA}}{C_{PE}} \quad (8)$$

Die extrakorporale CVVHD Clearance  $Cl_D$  wurde definiert als das Plasmavolumen, welches pro min durch die CVVHD von Levofloxacin, Harnstoff bzw. Creatinin befreit wird, und entsprach demzufolge dem Produkt aus dem Sättigungskoeffizienten und der gewählten Dialysatflussrate. Die Berechnung erfolgte analog zu Gleichung (3) des Kapitels 1.2.3.

Der Sättigungskoeffizient und die extrakorporale Clearance der drei Substanzen wurden für jeden Entnahmepunkt eines Versuches einzeln bestimmt und anschließend gemittelt. Für die Auswertung der Versuche im Hinblick auf die Auswirkungen der Dialysatflussrate und der Dialysemembran auf die Elimination von Harnstoff, Creatinin und Levofloxacin wurde der Mittelwert aller in einer Versuchsreihe bestimmten extrakorporalen Clearances herangezogen.

### Statistische Auswertung

Jede Versuchsreihe (L I - L XIII) bestand aus mindestens drei voneinander unabhängigen Experimenten. Der Sättigungskoeffizient und die Clearance wurden für jedes Experiment bestimmt. Die Daten für die jeweiligen Versuche wurden als Mittelwerte aus den errechneten Sättigungskoeffizienten bzw. Clearances mit den dazugehörigen Standardabweichungen angegeben (Excel® Windows XP).

Die Clearances von Levofloxacin, Harnstoff und Creatinin, die in den einzelnen Experimenten aus Ansatz 1 ermittelt worden sind, wurden unter Anwendung von Microsoft ORIGIN® 5.0 auf eine mögliche Korrelation mit der Dialysatflussrate sowie auf eine mögliche Korrelation untereinander getestet. Die in Versuchsansatz 2 für die jeweiligen Membranen bestimmten extrakorporalen Clearances wurden unter Verwendung von SPSS 12.0 für Windows (SPSS, Chicago, III) mittels ANOVA

(Analysis of significances) auf Signifikanz untersucht, die bei  $p \leq 0.05$  als erwiesen galt.

## 2.3 Pharmakokinetische Analyse

Die pharmakokinetische Auswertung der Versuche erfolgte nur für Levofloxacin. Anhand eines Ein-Kompartiment-Modells wurde die  $AUC_{0-24}$  für einen hypothetischen Patienten simuliert. Das Modell war durch die folgenden Parameter charakterisiert:

- Dosis  $D$  [mg],
- Infusionsdauer  $IT$  [h],
- Verteilungsvolumen  $V_D$  [l],
- Levofloxacin-Clearance CVVHD  $Cl_D$  [l/h] sowie
- Creatinin-Clearance  $Cl_{Cr}$  [l/h].

Basierend auf einer Elimination erster Ordnung, wurden anhand der nachfolgenden Gleichungen (Glg. 9-12), die Plasmakonzentrationen nach 1 h ( $= C_{max}$ , entspricht Ende der Infusion) und nach 24 h ( $= C_{min}$ ) ermittelt. Die Simulation erfolgte nach Verabreichung einer Sättigungsdoxis, nach der ersten Gabe der Erhaltungsdosis (1. Gabe) sowie im Steady State. Aus den Konzentrationen  $C_{max}$  und  $C_{min}$  wurde die  $AUC_{0-24}$  für Levofloxacin bei einem hypothetischen Patienten während einer CVVHD Behandlung berechnet.

Die Eliminationskonstante  $k_{el}$  wurde gemäß Gleichung (9) als Quotient aus der Clearance und dem Verteilungsvolumen definiert. Die Clearance setzte sich aus der *in vitro* bestimmten  $Cl_D$  von Levofloxacin und der noch vorhandenen Restnierenfunktion des Patienten (ausgedrückt als Creatinin-Clearance  $Cl_{Cr}$ ) zusammen. Das Verteilungsvolumen von Levofloxacin sowie die Creatinin-Clearance bei niereninsuffizienten Patienten wurden der Literatur entnommen und entsprechend der unterschiedlichen Angaben in den verschiedenen Quellen variiert.

$$k_{el} = \frac{Cl_D + Cl_{Cr}}{V_D} \quad (9)$$

Bei Verwendung eines Ein-Kompartiment-Modells kann  $C(t)$  als Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit aus der Anfangskonzentration  $C(0)$  und der Eliminationskonstanten kalkuliert werden (Glg. 10).

$$C(t) = C(0) * e^{-k_{el} * t} \quad (10)$$

Basierend auf diesem Zusammenhang wurde die Konzentration von Levofloxacin nach einmaliger Gabe unter Berücksichtigung der IT gemäß Gleichung (11) bestimmt (41). Die Infusionsrate  $R_0$  entspricht dem Quotienten aus Dosis und Infusionsdauer. Die eingesetzten Dosierungen wurde der Fachinformation entnommen (s. a. Kap. 2.3.2).

$$C(t) = \frac{R_0}{V_D * k_{el}} * 1 - e^{(-k_{el} * IT)} * e^{(-k_{el} * (t - IT))} \quad (11)$$

Die Berechnung der Levofloxacin-Konzentration nach Verabreichung der ersten Erhaltungsdosis (= 1. Gabe) erfolgte, basierend auf Gleichung (11) unter Addition der  $C_{min}$ , die sich für die einmalige Verabreichung der Erhaltungsdosis ergab. Die Konzentration im Steady State ergab sich aus der Multiplikation dieser Konzentrationen mit dem in Gleichung (12) dargestellten Akkumulationsfaktor AK, der die Kumulation von Levofloxacin nach wiederholter Gabe in Abhängigkeit vom  $\tau$  berücksichtigt (41).

$$AK = \frac{1}{1 - e^{-k_{el} * \tau}} \quad (12)$$

Die erhaltenen  $AUC_{0-24}$  Werte wurden in Relation zur minimalen Hemmkonzentration gesetzt (AUC/MIC Ratio). Die verwendeten minimalen Hemmkonzentrationen basierten auf verschiedenen Studien zur Resistenzsituation in Deutschland (128-131). Levofloxacin sensible Stämme weisen eine MHK  $\leq 2$ ; intermediär sensible Stämme eine MHK im Bereich  $> 2 - < 8$  auf. Die AUC/MIC Ratio wurde daher für MHK Werte von 0.5, 1, 2, 4 und 6 gebildet. Ein Therapieerfolg galt als wahrscheinlich wenn die AUC/MIC Ratio im Falle von grampositiven Bakterienstämmen einen Wert von  $> 40$  bzw. für gramnegative Bakterienstämme Werte  $> 125$  annahm. Ergab sich eine AUC/MIC Ratio  $< 30$  (grampositive Stämme) bzw.  $< 100$  (gramnegative Stämme) so wurde von einem Therapieversagen ausgegangen. Der dazwischenliegende Bereich erlaubte keine genaue Aussage.

### 2.3.1 Variation der Creatinin-Clearance

Die Indikation einer CVVHD ist nicht an das Vorliegen einer Anurie bzw. den Totalverlust der Nierenfunktion gebunden. In der klinischen Praxis erfolgt der Therapiebeginn auch wenn noch eine Restnierenfunktion vorhanden ist (10, 31, 35). Zwar existieren Laborparameter wie die GFR, die als Indikator für die Beurteilung der Nierenfunktion genutzt werden können, aber es gibt keine verbindlichen Richtwerte, ab wann der Behandlungsbeginn indiziert ist. Daher wurde anhand von Literatur ermittelt, welche Creatinin-Clearances Patienten unter einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren aufwiesen (74, 120-122, 132). Basierend darauf sowie auf den Dosierungsempfehlungen des Herstellers (s. a. Tab. 2-3) wurde die AUC<sub>0-24</sub> für Creatinin-Clearances von 0 (= anurisch), 10 und 20 ml/min kalkuliert.

### 2.3.2 Variation des Dosisregimes

In Abhängigkeit von der Indikationsstellung ergeben sich verschiedene Dosierungen für Levofloxacin, die wegen der vorwiegend renalen Ausscheidung des Arzneistoffes an die Creatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (108). Bei Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion ( $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50 \text{ ml/min}$ ) entspricht die Erhaltungsdosis über den gesamten Behandlungszeitraum der Sättigungsdosis. Mit sinkender  $\text{Cl}_{\text{Cr}}$  wird die Erhaltungsdosis in Abhängigkeit von der Indikation reduziert (Tab. 2-3). Die Behandlung mit extrakorporalen Nierenersatzverfahren wird bei der Dosierung nicht berücksichtigt. Die Dosisempfehlungen für Levofloxacin bei Patienten mit einer  $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 10 \text{ ml/min}$  gelten laut Fachinformation auch bei Anwendung der Hämo- oder Peritonealdialyse (108). Für die Simulation der AUC<sub>0-24</sub> aus  $C_{\text{max}}$  und  $C_{\text{min}}$  wurden die drei Dosisregime basierend auf der Creatinin-Clearance verwendet.

**Tabelle 2-3 Dosierung von Levofloxacin in Abhängigkeit von der Creatinin-Clearance (108)**  
LD = Sättigungsdoxis (Loading dose)

Restnierenfunktion		Dosierungsschema		
$\text{Cl}_{\text{Cr}}$ [ml/min]	komplizierte Harnwegsinfektionen	Haut- und Weichteilinfektionen		
		ambulant erworbene Pneumonie		
50-20	LD = 250 mg	LD = 500 mg	LD = 500 mg	
	125 mg/24 h	250 mg/24 h	250 mg/12 h	
	125 mg/48 h	125 mg/24 h	125 mg/12 h	
< 10	125 mg/48 h	125 mg/24 h	125 mg/24 h	

### 2.3.3 Variation des Verteilungsvolumens und des Gewichtes

Entsprechend der hohen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter bei Intensivpatienten wurden für das Verteilungsvolumen unterschiedliche Werte eingesetzt. Die im Rahmen der Simulation verwendeten Verteilvolumina von  $V_D = 0.72 \text{ l/kg}$ ,  $V_D = 1.2 \text{ l/kg}$  sowie  $V_D = 1.6 \text{ l/kg}$  wurden der Publikation von Hansen et al. entnommen. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Elimination von Levofloxacin während CVVH bei sechs Patienten (122). Die Autoren fanden nach einmaliger Gabe von 500 mg ein Verteilungsvolumen von 1.2 l/kg im Mittel mit den oben angegebenen Werten als Spannbreite. Andere Arbeitsgruppen gaben vergleichbare Verteilvolumina bei Intensivpatienten bzw. bei Patienten unter extrakorporalen Nierenersatzverfahren an (78, 118, 121).

Entsprechend der Gewichtsverteilung in der Bevölkerung wurden ebenfalls drei verschiedene Patientengewichte eingesetzt: 50, 70, 100 kg (133). In den Simulationen wurde jeweils das Produkt aus dem Verteilungsvolumen und dem Gewicht verwendet.

### **3. Bestimmung von Creatinin, Harnstoff und Levofloxacin im Plasma und in SH 04 Substitutionslösung**

#### **3.1 Ergebnisse**

##### **3.1.1 Bestimmung von Harnstoff und Creatinin im Plasma und in SH 04 Substitutionslösung**

Creatinin und Harnstoff wurden direkt nach dem Versuch im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Rostock bestimmt (134). Die Proben wurden bis zur Vermessung bei Raumtemperatur gelagert. Die Probenentnahme beider Substanzen erfolgte, nach Rücksprache mit der Klinischen Chemie, im Plasma zunächst durch mit Lithium-Heparin gefüllte Blutentnahmehröhrchen (Lithium-Heparin S Monovetten) bzw. im Dialysat durch Sarstedt Urinmonovetten. Nach zwei Versuchen (L IV a und L IV b) zeigte sich, dass eine Analyse von Creatinin im Dialysat in den Urinmonovetten aus labortechnischen Gründen nicht möglich war. Daher wurde während des L IV c Versuches SH 04 Lösung sowohl mit Urin- als auch mit Lithium-Heparin S Monovetten entnommen und analysiert. Da beide Substanzen in den Lithium-Heparin S Monovetten bestimmt werden konnten, erfolgte für die weiteren Versuche die Verwendung dieser Monovetten. Des Weiteren wurden für Creatinin und Harnstoff Qualitätskontrollen im Dialysat erstellt und verblindet ins Institut für Klinische Chemie zur Messung gesandt. Ermittelt wurden Intraday- und Interday-Präzision und -Richtigkeit. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3-1 dargestellt. Aufgrund der starken Verdünnung ist für die Qualitätskontrollen mit niedrigen Konzentrationen an Harnstoff (1.43 mmol/l) und Creatinin (32.18 µmol/l) eine Abweichung von der Nominalkonzentration von  $\leq 30\%$  akzeptiert worden. Für die Qualitätskontrollen im mittleren und hohen Konzentrationsbereich (5, 10 mmol/l Harnstoff; 100, 150 µmol/l Creatinin) wurden analog zur Richtlinie „Bioanalytical Methods Validation for Human Studies“ Abweichungen in Präzision (CV) und Richtigkeit (RE) von  $< 15\%$  festgelegt (127).

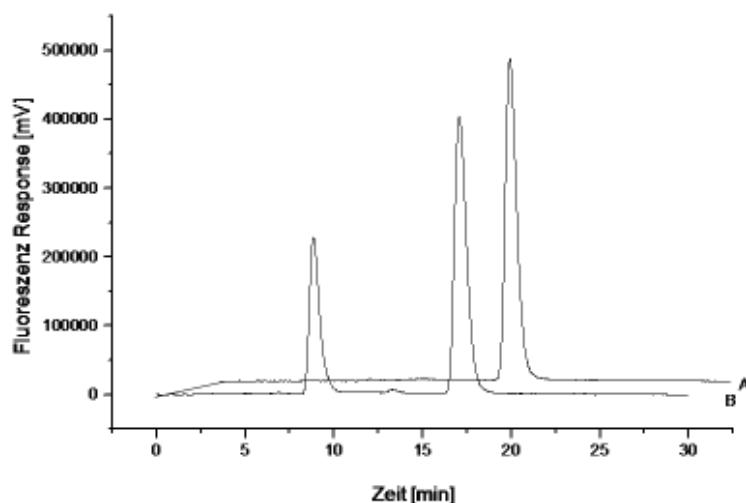
**Tabelle 3-1 Intraday- und Interday-Präzision [CV] und -Richtigkeit [RE] von Harnstoff und Creatinin im Dialysat**

Konzentration Analyt	Intraday (n=9)		Interday (n=9)	
	CV [%]	RE [%]	CV [%]	RE [%]
<b>Harnstoff [mmol/l]</b>				
1.43	3.74	22.20	6.90	24.73
5.00	1.88	4.32	3.46	4.63
10.00	0.52	4.13	3.41	2.42
<b>Creatinin [<math>\mu</math>mol/l]</b>				
32.18	1.62	25.60	2.41	26.42
100.00	1.36	5.67	1.78	7.13
150.00	0.66	9.11	1.51	8.36

### 3.1.2 Bestimmung von Levofloxacin im Plasma und in SH 04 Substitutionslösung - Validierung der HPLC Methode

#### Selektivität

Die Analyse der Blank Aliquots von Plasma und SH 04 ergab eine Baseline. Peaks, welche die Detektion von Levofloxacin oder Moxifloxacin beeinträchtigen könnten, wurden nicht nachgewiesen. Die Analyse der Patientenproben (s. a. Anhang Tabelle A-1) zeigte bei 14 der 15 Patienten an den Retentionszeiten von Levofloxacin und Moxifloxacin keine interferierenden Peaks. Ciprofloxacin wurde in einer Patientenprobe detektiert (Retentionszeit = 10.1 min). Die Identifikation erfolgte durch Spiken von Blank Plasma mit Ciprofloxacin Reinsubstanz und anschließendem Vergleich der Retentionszeiten und Fluoreszenzspektren. Da der Unterschied zwischen den Retentionszeiten von Levo- und Ciprofloxacin zwei Minuten betrug, störte Ciprofloxacin die Analyse von Levofloxacin nicht. Zudem ist nicht davon auszugehen, dass beide Substanzen zusammen in einer Probe auftauchen, da keine Indikation für eine gemeinsame Gabe vorliegt. Patient 3 erhielt im Verlauf seines Krankenhausaufenthaltes Levofloxacin. Abbildung 3-1 gibt das Chromatogramm einer Plasmaprobe vor (A) bzw. nach Gabe von Levofloxacin (B) wieder. Beide Proben wurden mit Moxifloxacin als internen Standard versetzt.



**Abbildung 3-1 Plasmaprobe vor (A) und nach (B) Gabe von Levofloxacin**  
Medikation: Digitoxin, Spironolacton, Furosemid, Celecoxib, Metoprolol

### Kalibrierfunktion und Linearität

Im Plasma lag der Kalibrierbereich für Levofloxacin bei 100 ng/ml-6000 ng/ml, im Dialysat bei 100 ng/ml-5000 ng/ml. Für beide Matrices wurde über den gesamten Konzentrationsbereich Linearität nachgewiesen. Der Regressionskoeffizient der jeweiligen Kalibrierfunktionen betrug sowohl für Plasma als auch für Dialysat 0.9997. Die Regressionsparameter (Steigung, Achsenabschnitt, Regressionskoeffizient) der Kalibrierfunktion sind für beide Matrices in Tabelle A-2 des Anhanges dargestellt.

### Bestimmungsgrenze

Das LOQ entsprach der untersten Konzentration der für Plasma und Dialysat angegebenen Kalibrierbereiche. Für diesen Kalibrierpunkt (100 ng/ml) lag das Signal-Rausch Verhältnis im Plasma bei > 4, im Dialysat betrug es > 5. Präzision und Richtigkeit lagen innerhalb des festgelegten Akzeptanzkriteriums von < 20 % und sind in Tabelle 3-2 wieder gegeben.

### Präzision und Richtigkeit

CV und RE als Maß für Präzision und Richtigkeit waren über den gesamten Konzentrationsbereich mit Ausnahme des LOQ sowohl für die Intraday- als auch für die Interday-Bestimmung < 15 %. Für die Präzision ergaben sich Abweichungen von

0.36-5.38 %, für die Richtigkeit von -3.60-8.71 %. Tabelle 3-2 zeigt die Variationskoeffizienten bzw. die relativen Fehler für die jeweiligen Konzentrationsstufen im Plasma und im Dialysat. Die gemessenen Einzelwerte sind in den Tabellen A-3 und A-4 des Anhanges dargestellt.

**Tabelle 3-2 Intraday- und Interday-Richtigkeit [RE] und -Präzision [CV] von Levofloxacin im Plasma und im Dialysat**

Präzision				
Plasma		Intraday (n=7)		Interday (n=15)
C <sub>Nom</sub> [ng/ml]	C <sub>Ist</sub> [ng/ml]	CV [%]	C <sub>Ist</sub> [ng/ml]	CV [%]
100	94.72	2.83	107.49	8.35
200	217.32	1.50	205.46	4.86
2500	3341.70	0.93	3149.47	4.39
5000	5202.63	0.25	5147.35	3.97
Dialysat		Intraday (n=7)		Interday (n=15)
100	107.11	2.88	101.65	12.27
200	183.60	2.31	202.49	5.38
2500	2685.28	0.52	2473.89	2.62
5000	4919.91	0.36	4930.22	2.28

Richtigkeit				
Plasma		Intraday (n=7)		Interday (n=15)
C <sub>Nom</sub> [ng/ml]	C <sub>Ist</sub> [ng/ml]	RE [%]	C <sub>Ist</sub> [ng/ml]	RE [%]
100	106.02	6.02	109.96	9.96
200	217.42	8.71	208.06	4.03
2500	3023.93	0.80	3053.24	1.78
5000	4819.83	-3.60	5109.68	2.19
Dialysat		Intraday (n=7)		Interday (n=15)
100	119.79	19.79	111.66	11.66
200	209.64	4.82	200.34	0.17
2500	2599.79	3.99	2569.60	2.78
5000	4854.45	-2.91	5113.74	2.28

### Wiederfindung

Die Bestimmung der Wiederfindung erfolgte analog zu den Konzentrationsstufen, für die Präzision und die Richtigkeit ermittelt wurden. Die mittlere Wiederfindung (%) im Plasma betrug in Abhängigkeit von der Konzentration für Levofloxacin:

- o 100 ng/ml      97.21 ± 2.63 %,

- o 3000 ng/ml       $104.78 \pm 8.97 \%$ ,
- o 5000 ng/ml       $102.83 \pm 3.33 \%$ .

Im Dialysat ergaben sich für die Levofloxacin Wiederfindungsraten von:

- o 100 ng/ml       $109.12 \pm 9.94 \%$ ,
- o 3000 ng/ml       $100.44 \pm 0.44 \%$ ,
- o 5000 ng/ml       $99.53 \pm 2.88 \%$ .

### Stabilität Levofloxacin

Beide Stocklösungen St I-II sind über 14 Tage im Kühlschrank (Temperatur 4 °C) und anschließend über 8 h bei Raumtemperatur gelagert worden. Nach diesem Zeitraum wurden die Qualitätskontrollen erstellt (s. a. Kap. 2.1.5) und analysiert. Die Rückkalkulation ergab für Levofloxacin im Plasma und in SH 04 Lösung vergleichbare Werte (s. a. Tab. 3-3).

**Tabelle 3-3      Stabilität der Levofloxacin Stocklösungen im Plasma und Dialysat**  
Lagerung über 14 Tage bei 4 °C sowie über 8 h bei 21 °C; MW ± SD (n=3)

Stabilität	Messung	C <sub>Nom</sub> [ng/ml]	C <sub>Ist</sub> [ng/ ml]	CV [%]	RE [%]
<b>Plasma</b>					
Stocklösung I	1	200	$188.35 \pm 3.95$	2.10	-5.82
	2	200	$190.61 \pm 3.09$	1.62	-4.69
	1	5000	$4509.03 \pm 117.91$	2.61	-9.82
	2	5000	$4517.24 \pm 35.18$	0.78	-9.66
Stocklösung II	1	200	$192.71 \pm 2.88$	1.49	-3.64
	2	200	$196.74 \pm 13.64$	6.93	-1.63
	1	5000	$5421.78 \pm 126.20$	2.33	8.44
	2	5000	$5126.88 \pm 12.68$	0.24	2.54
<b>Dialysat</b>					
Stocklösung I	1	200	$228.14 \pm 8.82$	3.87	14.07
	2	200	$219.04 \pm 3.37$	1.54	9.51
	1	5000	$4960.00 \pm 54.54$	1.10	-0.79
	2	5000	$5101.75 \pm 2.99$	0.06	2.03
Stocklösung II	1	200	$205.15 \pm 4.24$	2.07	2.58
	2	200	$199.52 \pm 16.97$	8.50	-0.24
	1	5000	$5033.12 \pm 64.30$	1.28	0.66
	2	5000	$4964.01 \pm 30.37$	0.61	-0.72

Die Analyse der Levofloxacin Qualitätskontrollen zeigte hinsichtlich der Gefrier-/Taustabilität, der Kurzzeitstabilität über 24 h bei Raumtemperatur sowie der Autosamplerstabilität über 15 h keine Unterschiede für beide Matrices. Die Prüfung der Langzeitstabilität nach Lagerung über 3 und 6 Monaten bei -20 °C ergab im Plasma eine mindestens sechsmonatige Stabilität. Die ermittelten Levofloxacin-Konzentrationen sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

**Tabelle 3-4 Stabilität von Levofloxacin im Plasma**  
PS = Probe Stabilität, PF = Probe Frisch, MW (n = 3)

Stabilität	Messung	C <sub>Nom</sub> [ng/ml]	C <sub>Ist</sub> [ng/ml] PS	C <sub>Ist</sub> [ng/ml] PF	C <sub>Ist</sub> PS/ C <sub>Ist</sub> PF
Gefrier-/Taustabilität -20 °C	1	200	199.27	195.31	102.02
	2	200	206.61	195.31	105.78
	3	200	220.58	223.43	98.72
	1	5000	5012.76	5459.95	91.81
	2	5000	5009.67	5459.95	91.75
	3	5000	4836.73	5251.90	92.09
Autosamplerstabilität 6 °C	1	200	188.86	193.87	102.65
	2	200	189.19	193.87	102.47
	1	5000	4868.17	4852.83	99.68
	2	5000	4868.89	4852.83	99.67
Kurzzeitstabilität 21 °C	1	200	202.89	193.87	104.65
	2	200	197.17	193.87	101.70
	1	5000	4882.20	4852.83	100.60
	2	5000	4814.79	4852.83	99.22
Langzeitstabilität (6 Monate) -20 °C	1	200	212.04	203.88	104.00
	2	200	220.59	203.88	108.19
	1	5000	5210.91	5614.04	92.82
	2	5000	5057.61	5614.04	90.09

Im Dialysat zeigte sich, dass bei Lagerung der Proben bei -20 °C eine Stabilität für Levofloxacin nur über 3 Monate garantiert werden konnte. Bei Analyse der Dialysat Qualitätskontrollen nach 6 Monaten betrug für eine Konzentration von 200 ng/ml der RE = 23.92 % (MW = 247.84 ng/ml). Im hohen Konzentrationsbereich (5000 ng/ml) war die Wiederfindung mit einem RE = 0.54 % zwar gut, die ermittelten Werte wiesen aber eine schlechte Präzision auf (CV = 14.79 %). Die Langzeitstabilität von Levofloxacin bei -20 °C in SH 04 Lösung wurde daher auf 3 Monate festgelegt und dieser Zeitraum bei der Analyse nicht überschritten.

**Tabelle 3-5 Stabilität von Levofloxacin im Dialysat**  
PS = Probe Stabilität, PF = Probe Frisch, MW (n = 3)

Stabilität	Messung	C <sub>Nom</sub> [ng/ml]	C <sub>Ist</sub> [ng/ml] PS	C <sub>Ist</sub> [ng/ml] PF	C <sub>Ist</sub> PS/ C <sub>Ist</sub> PF
Gefrier-/Taustabilität -20 °C	1	200	201.53	216.73	92.99
	2	200	218.21	216.73	100.68
	3	200	212.55	206.99	102.68
	1	5000	5292.64	5324.75	99.40
	2	5000	5323.92	5324.76	99.98
	3	5000	5156.38	5137.52	100.37
Autosamplerstabilität 6 °C	1	200	203.51	202.51	99.51
	2	200	202.30	202.51	100.10
	1	5000	5028.21	5027.68	99.98
	2	5000	5012.52	5027.68	100.30
Kurzzeitstabilität 21 °C	1	200	220.77	206.99	93.76
	2	200	204.66	206.99	101.14
	1	5000	5193.50	5137.52	98.92
	2	5000	5140.60	5137.52	99.94
Langzeitstabilität (3 Monate) -20 °C	1	200	230.11	210.81	109.16
	2	200	216.08	210.81	102.50
	1	5000	4649.86	5009.46	92.80
	2	5000	5066.58	5009.46	101.11

### Stabilität Moxifloxacin

Analog zu Levofloxacin wurde die Stabilität des internen Standards Moxifloxacin in beiden Matrices untersucht. Bestimmt wurden die Stabilität der Stocklösung nach siebentägiger Lagerung im Kühlschrank sowie die Autosampler- und die Kurzzeitstabilität über 15 bzw. 24 h. Die Konzentration der Moxifloxacin Proben (n=7) im Plasma betrug 6000 ng/ml. Für die Stocklösung wurde (bezogen auf eine frisch hergestellte Probe) eine Stabilität von 102.30 % gefunden, während die ermittelte Autosamplerstabilität bei 99.34 % und die Kurzzeitstabilität bei 105.75 % lagen. Im Dialysat ergaben sich bei einer Konzentration von 3000 ng/ml vergleichbare Werte von 99.68 % (Stabilität Stocklösung), 98.93 % (Autosamplerstabilität) sowie 101.82 % (Kurzzeitstabilität).

### 3.2 Diskussion der analytischen Methoden

#### Bestimmung von Harnstoff und Creatinin im Plasma und in SH 04 Substitutionslösung

Die Analyse beider Substanzen im Plasma erfolgte in Lithium-Heparin S Monovetten durch eine zertifizierte Methode des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universität Rostock. Die Auswahl der Monovetten basierte auf den Angaben des Institutes, in welchen Abnahmesystemen eine Bestimmung von Harnstoff und Creatinin im Plasma möglich ist (134). Für die Konzentrationsbestimmung im Dialysat lag keine zertifizierte Methode vor. Daher wurden Qualitätskontrollen im Dialysat erstellt. Die Bestimmung der Intraday- und Interday-Richtigkeit sowie -Präzision erfüllte die festgesetzten Akzeptanzkriterien (niedrige Konzentrationsstufe < 30 %; mittlere/hohe Konzentrationsstufe < 15 %). Die Methode des Institutes war damit für die Bestimmung von Harnstoff und Creatinin sowohl im Plasma als auch im Dialysat einsetzbar, wenn Lithium-Heparin S Monovetten verwendet wurden. In den Sarstedt Urinmonovetten war die Bestimmung von Creatinin im Dialysat nicht möglich. Es können im Rahmen dieser Arbeit keine Aussagen getroffen werden, inwieweit andere Abnahmesysteme für die Analyse der beiden Substanzen im Dialysat verwendbar sind.

#### Bestimmung von Levofloxacin im Plasma und in SH 04 Substitutionslösung

In der Literatur sind zahlreiche Methoden zur Bestimmung von Levofloxacin in verschiedenen Matrices publiziert, wobei die Anwendung der HPLC am weitesten verbreitet ist. Die Verwendung anderer analytischer Verfahren wurde für diese Arbeit nicht in Betracht gezogen, da z. B. die Präzision und Selektivität eines mikrobiologischen Assay als unzureichend eingeschätzt wurde (135) bzw. der instrumentelle Aufwand für eine Bestimmung mittels Chemilumineszenz (136) oder Kapillarelektrophorese (137) zu hoch war. Die Bestimmung von Levofloxacin ist v. a. im Plasma und im Urin bzw. untergeordnet im Serum, im Weichtalgewebe, in Knochen/Knochenmark sowie bronchoalveolärer Flüssigkeit beschrieben (135, 138-140). Die HPLC Methoden, in denen Plasma/Blut als Matrix verwendet wurde, waren im Hinblick auf die Probenaufbereitung oftmals durch die Nutzung von Flüssig/Flüssig-Extraktionen oder langen Zentrifugierschritten zeitintensiv bzw. durch automatisiertes Aufarbeiten der Proben instrumentell aufwändig (116, 138-142). Die

Bestimmung von Levofloxacin im Dialysat mittels HPLC wurde bisher nicht beschrieben. Für die Planung der Analyse von Levofloxacin in SH 04 Lösung wurden jedoch die Arbeiten von Wright et al. (Matrix: Wachstumsmedium) bzw. Cheng et al. (Matrix: Mikrodialysat) herangezogen, da die jeweiligen Matrices in Bezug auf die hohe Konzentration an Kat- und Anionen als ähnlich erachtet wurden (143, 144). Ziel war es mit einer bioanalytischen Methode ohne Veränderungen am HPLC System Levofloxacin sowohl im Plasma als auch im Dialysat bestimmen zu können.

Dies ist mit der in dieser Arbeit verwendeten HPLC Methode, welche auf den chromatographischen Bedingungen (stationäre Phase, Zusammensetzung mobile Phase, Emissions-/Extinktionswellenlängen) eines bereits beschriebenen Assay zur Bestimmung von Moxifloxacin im Serum und in Pankreasgewebe basierte, möglich (145). Moxifloxacin wurde in beiden Matrices als interner Standard genutzt. Für eine Analyse wurde ein Probenvolumen von 50 µl benötigt. Dieses im Vergleich zu 500 µl (Wright et al., Liang et al.) bzw. 250 µl (Wong et al.) deutlich verringerte Probenvolumen reduziert *in vivo* die Belastung der Patienten (116, 141, 143). Auch der Zeitaufwand zum Aufarbeiten der Plasmaproben nach Proteinfällung war mit einer vierminütigen Dauer der Zentrifugation gering im Vergleich zu einer Zentrifugationszeit von 30 min bei Liang et al. (141). Das Dialysat konnte nach dem Spiken mit dem internen Standard direkt eingespritzt werden, so dass eine weitere Aufarbeitung entfiel. Dies hatte allerdings den Nachteil, dass die Belastung der HPLC Pumpen und der stationären Phase durch die im Dialysat vorhandenen Elektrolyte hoch war. Durch Spülung des HPLC Systems nach Vermessung von 30 Proben wurde einem Aussalzen der Elektrolyte vorgebeugt.

Die einfache und schnell durchführbare Probenaufbereitung ist eine der Anforderungen für den Einsatz einer Methode im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring bzw. in pharmakokinetischen Studien. Weitere Anforderungen sind z. B. eine ausreichend hohe Selektivität und Reproduzierbarkeit sowie eine nachgewiesene Stabilität der Probe vom Zeitpunkt der Entnahme bis zur Vermessung (146-148). Daher erfolgte die Validierung der Methode nach der Richtlinie „Bioanalytical Methods Validation for Human Studies“ (127). Diese Richtlinie gilt für analytische Methoden, die im Rahmen von Bioverfügbarkeits-, Bioäquivalenz- bzw. pharmakokinetischen Studien eingesetzt werden.

Die Selektivität des Verfahrens im Plasma war hoch, da mit Ausnahme von Ciprofloxacin keiner der in den Patientenproben vorhandenen Arzneistoffe detektiert

werden konnte. Es ist davon auszugehen, dass mit der gewählten Methode auch andere Fluorochinolone bestimmt werden können. Da eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Fluorochinolonen nicht durchgeführt wird, ergaben sich für die Anwendung der Methode dadurch aber keine Einschränkungen. Im Dialysat wurde die Selektivität der Methode in Gegenwart anderer Arzneistoffe nicht untersucht. Eine, im Vergleich zum Plasma, niedrigere Selektivität kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Arzneistoffe, welche aufgrund ihrer Struktur per se nicht fluoreszieren, könnten durch Komplexbildung mit den im Dialysat vorhandenen Elektrolyten detektierbar werden. Die Bildung von stärker fluoreszierenden Komplexen im Dialysat ließ sich auch für Levofloxacin und Moxifloxacin vermuten, da die als Dialysat verwendete SH 04 Lösung Calcium- und Magnesium-Ionen enthält. Für alle Fluorochinolone ist die Chelatbildung mit zweifach bzw. dreifach geladenen Kationen beschrieben (104, 105). Die Qualitätskontrollen, welche in den Untersuchungen zur Langzeitstabilität nach 6 Monaten bestimmt wurden, entsprachen nicht mehr den Anforderungen. Alle ermittelten Abweichungen befanden sich im falsch positiven Bereich. Die im Vergleich zu Plasma niedrigere Konzentration von Moxifloxacin als internen Standard sowie der engere Kalibrierbereich (Plasma 100-6000 ng/ml vs. Dialysat 100-5000 ng/ml) könnten auch Hinweise einer Komplexbildung sein, die evtl. im geringen Ausmaß bereits während der Analyse stattfindet.

Der lineare Bereich entsprach mit Ausnahme der Maximalkonzentration zu Beginn der *in vitro* Versuche den Konzentrationen, welche bei Patienten nach oraler oder intravenöser Gabe von Levofloxacin zu erwarten waren. Die Maximalkonzentration konnte nach der in Kapitel 2.1.4 beschriebenen Verdünnung bestimmt werden. Das LOQ lag unter den für Levofloxacin angegebenen MHK Werten (128-130). Der lineare Bereich der Kalibrierfunktion stimmte mit den Arbeiten von Wong et al. (80-5180 ng/ml) sowie Nguyen et al. (125-4000 ng/ml) überein (116, 139), während Djabarouti et al. (250-25000 ng/ml) und Liang et al. (50-10000 ng/ml) über einen größeren Konzentrationsbereich hinweg Linearität erzielten (138, 141). Beide Arbeitsgruppen verwendeten zur Detektion von Levofloxacin UV/VIS Spektrophotometer. Deren geringere Sensitivität erlaubt die Detektion von Levofloxacin über einen größeren linearen Bereich (148, 149). Präzision und Richtigkeit der vorgestellten Methode entsprachen den publizierten Werten anderer Arbeitsgruppen (139-141, 143).

Die Stabilität von Levofloxacin war, mit Ausnahme der Lagerung der Dialysatproben bei -20 °C über 6 Monate, unter allen Bedingungen gewährleistet. Da Levofloxacin sowohl über 24 h bei Raumtemperatur als auch in Form der aufgearbeiteten Proben über 15 h im Autosampler stabil war, waren besondere Transportbedingungen, wie z. B. eine Kühlkette nicht notwendig. Des Weiteren konnten mehrere Proben aufbereitet und nacheinander vermessen werden. Ein Unterschied zwischen den beiden untersuchten Matrices bestand nicht. Eine hohe Stabilität von Levofloxacin im Plasma wurde schon von mehreren Autoren beschrieben, während sich über die Stabilität der Proben nach Aufarbeitung keine Angaben finden lassen (116, 139, 141). Hinsichtlich der Stabilität von Levofloxacin im Dialysat ist kein Vergleich mit anderen Methoden möglich, da bisher keine Arbeiten zur Analyse der Substanz im Dialysat veröffentlicht wurden. In den Arbeiten von Wright et al. und Cheng et al. wurde die Stabilität von Levo- bzw. Ofloxacin im Mikrodialysat bzw. in Wachstumsmedien nicht untersucht (143, 144). Wright et al. postulierten aber basierend auf den Daten einer Studie mit Trovafloxacin, dass Fluorochinolone bei einer Lagerung von -20 °C in Wachstumsmedien 12 Monate stabil sind (143). Dieser Zeitraum ist deutlich länger als die im Dialysat bestimmte Langzeitstabilität von 3 Monaten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass für die Bestimmung von Levofloxacin im Plasma und im Dialysat eine den Anforderungen internationaler Richtlinien entsprechende HPLC Methode etabliert wurde. Sie zeichnete sich durch die Verwendung minimaler Probenvolumina, eine schnelle und einfache Probenaufarbeitung sowie einen geringen apparativen Aufwand aus. Die validierte bioanalytische Methode erfüllt alle Voraussetzungen, um im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring bzw. klinischer Studien eingesetzt zu werden.

## 4. *In vitro* Untersuchungen

### 4.1 Ergebnisse

Alle Versuche wurden unter identischen Bedingungen durchgeführt. Für den Plasmakreislauf wurde in allen Versuchen das Blutset A/V FMC® von Fresenius angewandt. Im dialysatseitigen Kreislauf wurde das Schlauchsystem HMF Set® Gambro Hospital (Multiflow 100, Allwall GFS 12 plus, Polyflux 14 L, Nephral ST 300) sowie das Fresenius Medical Care Schlauchset Online HF® (FX 50 S) genutzt.

Je Versuch wurden vier Plasmakonserven a 250 ml in die Blutkonservenflasche überführt. Abhängig vom Füllstand der Konserven schwankte die Plasmamenge in den einzelnen Versuchen zwischen 940-1080 ml. Da der Albumingehalt des Plasma direkte Auswirkungen auf den onkotischen Druck (und dadurch evtl. auf die Diffusion während der CVVHD) sowie auf die Plasmaproteinbindung hat, wurde der Albumingehalt des Plasma sowie des Dialysats während der ersten drei Versuche der Reihe L IV (FX 50 S, QD = 33 ml/min) bestimmt.

**Tabelle 4-1**      **Albumingehalt des Plasmas [g/l]**  
Versuche L IV a-c, Membran FX 50 S, QD = 33 ml/min

t [min]	L IV a		t [min]	L IV b		L IV c	
	PE	DA		PE	DA	PE	DA
0	29.3	/	0	28.7	/	29.6	/
30	29.6	5.4	30	27.5	3.7	27.8	3.8
120	26.8	3.1	60	27.3	4.2	26.1	< 2.0
240	27.0	< 2.0	120	27.4	3.4	27.2	3.2

Die in Tabelle 4-1 wieder gegebenen unterschiedlichen Zeiten für die Bestimmung von Albumin sind in der Verkürzung der Versuchsdauer begründet. Die Versuchsdauer von LIV a, dem ersten Versuch, belief sich auf 240 min. Die zeitnahe Bestimmung von Creatinin und Harnstoff zeigte allerdings, dass die Konzentration beider Analyten bereits bei dem Messpunkt 120 min unterhalb der Bestimmungsgrenze lag. Somit war für diesen und alle darauf folgenden Messpunkte eine Auswertung des

Experimentes nicht möglich. Ein ähnliches Ergebnis wurde bei der Bestimmung von Levofloxacin beobachtet. Die Levofloxacin-Konzentration in den Plasma- und Dialysatproben, welche nach 120 min abgenommen wurden, lag ebenfalls im Bereich der Bestimmungsgrenze. Daher wurde die Versuchsdauer auf 120 min verkürzt.

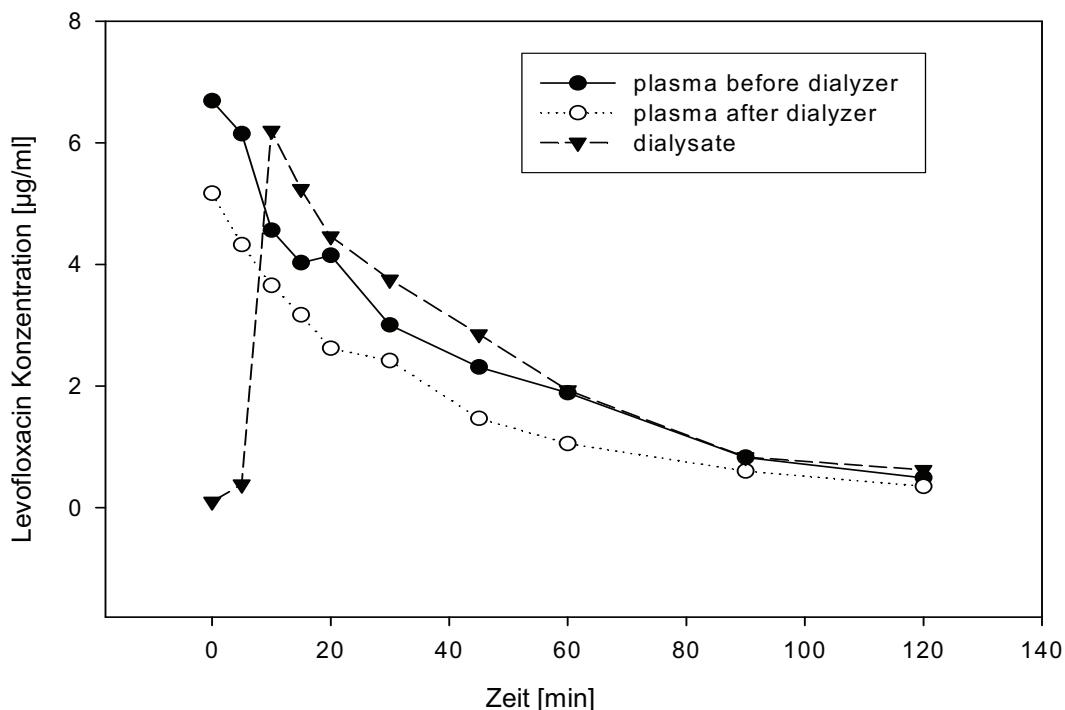
Die mittlere Konzentration der Substanzen im Plasma war am Versuchsbeginn für alle Untersuchungen vergleichbar und lag bei:

- o Levofloxacin  $6.62 \pm 1.09 \text{ mg/l}$ ,
- o Harnstoff  $12.66 \pm 1.08 \text{ mmol/l}$ ,
- o Creatinin  $222.28 \pm 30.24 \text{ } \mu\text{mol/l}$ .

Der typische Verlauf der Levofloxacin-Konzentration während der CVVHD für die Entnahmepunkte Plasmaeingang (PE), Plasmaausgang (PA) und Dialysatausgang (DA) ist für Versuch L III b in Abbildung 4-1 dargestellt. Die halblogarithmische Darstellung ergab für alle Versuche einen linearen Abfall der Levofloxacin-Konzentrationen mit einem Bestimmtsheitsmaß  $R^2 > 0.9$ . Der Konzentrationsverlauf war auch für Harnstoff und Creatinin charakteristisch. Das Dialysat wies im Vergleich zum Plasma eine höhere Konzentration an Levofloxacin, Harnstoff und Creatinin auf. Diese Beobachtung kann auf den Effekt der Rückfiltration zurückgeführt werden. Die Rückfiltration ist in der entgegengesetzten Bewegung des Plasma- und Dialysatkreislaufes zueinander begründet. Für beide Matrices tritt bei Passage der Membran ein Druckverlust von „Membraneingang“ zu „Membranausgang“ hin auf. Daher herrscht am Ort des geringsten Plasmadruckes gleichzeitig der höchste Dialysatdruck, was zu einem Zurückströmen von Flüssigkeit vom Dialysat ins Blut bzw. während der Versuche ins Plasma (= Rückfiltration) führen kann (150). Das Ausmaß dieses Effektes war von der Höhe des Transmembrandruckes abhängig, variierte zwischen den untersuchten Bedingungen und ist somit in den Kapiteln 4.1.1 bzw. 4.1.2 für die jeweiligen Versuchsansätze dargestellt.

Wie Abbildung 4-1 zu entnehmen ist, stellte sich ein Fließgleichgewicht zwischen der Levofloxacin-Konzentration im Plasma und im Dialysat nach ca. 10 min ein. Dieser Zeitraum, die Äquilibrierungszeit, lag für alle Untersuchungen bei 10-15 min und war unabhängig von der verwendeten Membran bzw. der eingestellten Flussrate.

Schwankungen in der Äquilibrierungszeit ergaben sich aus der nach Start des Versuches teilweise notwendigen Nachkorrektur der Dialysatflussrate.



**Abbildung 4-1 Levofloxacin-Konzentration während CVVHD, Versuch L III B**  
Membran: FX 50 S, QD = 25 ml/min  
PE (•), PA (○), DA (▲)

Die Auswertung der Versuche durch Berechnung der Sättigungskoeffizienten von Harnstoff, Creatinin und Levofloxacin wurde für alle Untersuchungen durchgeführt. Mit Ausnahme der während der Äquilibrierungszeit entnommenen Proben war der Sättigungskoeffizient aller drei Substanzen über den gesamten Versuchsverlauf nahezu konstant. Die Elimination von Harnstoff, Creatinin und Levofloxacin während der CVVHD war somit unabhängig von der Konzentration der Substanz. Dies galt auch für die zu späteren Messpunkten bestimmten niedrigeren Konzentrationen. Schwankungen des Sättigungskoeffizienten waren methodikbedingt. Hauptursache war der Wechsel des SH 04 Dialysatreservoirs. Je nach Füllstand dieses Reservoirs kam es zu nicht vermeidbaren geringfügigen Schwankungen in der Dialysatflussrate, welche auch der Sättigungskoeffizient reflektierte.

Ergab sich innerhalb eines Versuches für den Sättigungskoeffizienten von Levofloxacin, Harnstoff oder Creatinin ein Variationskoeffizient > 20 %, wurde dieser

Versuch nicht mehr in die weiterführende Auswertung miteinbezogen. Variationskoeffizienten > 20 % resultierten z. B. aus undichten Blut- und Dialysatschlauchsystemen bzw. undichten Membranen.

Jede Versuchsreihe (L I, L II,..., L XIII) bestand aus mindestens drei separaten auswertbaren Versuchen. In zwei Fällen (L II b: FX 50 S, QD = 16 ml/min und L XII a: Multiflow 100, QD = 33 ml/min) wurden auch Untersuchungen ausgewertet, welche nicht über die volle Versuchsdauer von 120 min durchgeführt wurden. Die Versuche L II b und L XII a wurden nach jeweils 90 min abgebrochen. Grund war in beiden Fällen ein Leck im dialysatseitigen Schlauchsystem. Da die Sättigungskoeffizienten der Messpunkte bis 90 min für alle drei Substanzen konstant waren, wurden beide Versuche in die Auswertung einbezogen.

Die Tabellen B-1 bis B-3 des Anhanges geben für den Sättigungskoeffizienten und die daraus resultierende Clearance den Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung pro Versuchsreihe an. Generell war die Standardabweichung für Levofloxacin höher als für Harnstoff und Creatinin. Aussagen zum Ausmaß der Standardabweichung werden, analog zu dem Effekt der Rückfiltration, in Abhängigkeit von den gewählten CVVHD Bedingungen in Kapitel 4.1.1 sowie Kapitel 4.1.2 getroffen.

#### **4.1.1 Versuchsansatz 1 - Untersuchungen zum Einfluss der Dialysatflussrate**

##### **4.1.1.1 Versuchsansatz 1a - FX 50 S**

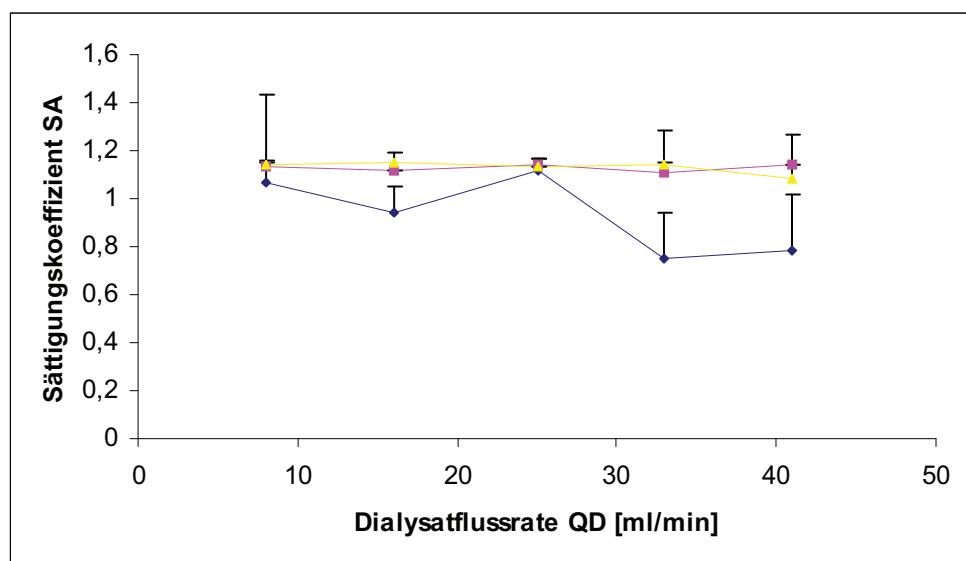
Die stufenweise Erhöhung der Dialysatflussrate von 8 ml/min bis 41 ml/min, wirkte sich auf die Elimination von Creatinin (Crea), Harnstoff (Hst) und Levofloxacin (Levo) unterschiedlich aus. Creatinin und Harnstoff waren unter allen Bedingungen vollständig dialysierbar. Die in den Versuchen ermittelten Sättigungskoeffizienten waren für beide Substanzen vergleichbar und lagen, unabhängig von dem eingestellten Dialysatfluss, im Bereich von 1 (Crea 1.11-1.15; Hst 1.11-1.15). Für Creatinin waren bei einer Flussrate = 33 ml/min nur zwei Versuche auswertbar. Für die weiteren Experimente der Versuchsreihe lagen aufgrund der bereits beschriebenen Probleme bzgl. der Bestimmung von Creatinin im Dialysat keine Werte vor.

Die Elimination von Levofloxacin war von der gewählten Dialysatflussrate abhängig. Bei niedrigen Flüssen bis 25 ml/min wurde eine vollständige Sättigung des Dialysats

beobachtet. Der Sättigungskoeffizient entsprach einem Wert von 1.0 (0.94-1.12). Die Erhöhung des Dialysatflusses auf 33 ml/min resultierte in einer reduzierten Dialysierbarkeit von Levofloxacin (L IV a-d, SA =  $0.75 \pm 0.19$ ). Die Steigerung der Dialysatflussrate auf 41 ml/min hatte keine weiteren Auswirkungen auf die Dialysierbarkeit (L X a-d, SA =  $0.78 \pm 0.23$ ).

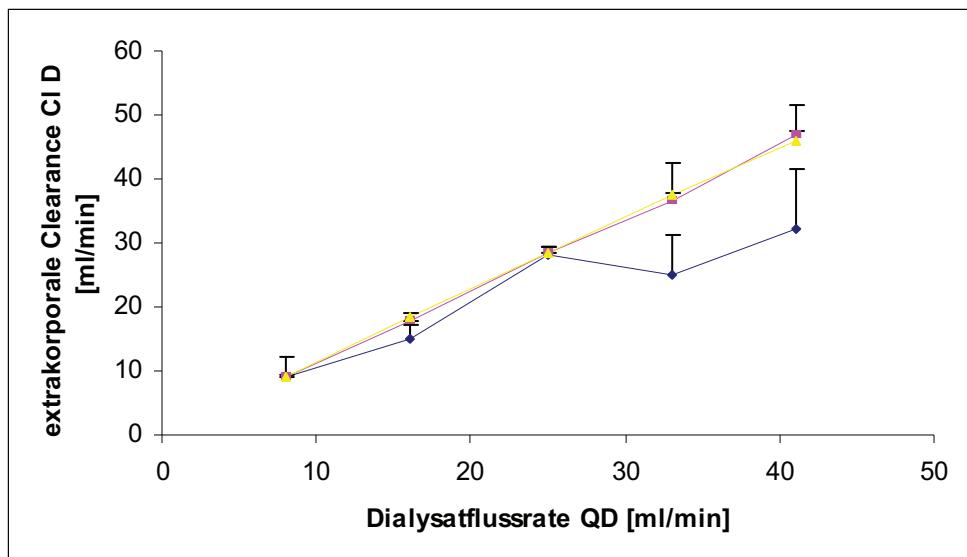
Die Sättigungskoeffizienten (MW ± SD) von Levofloxacin, Creatinin und Harnstoff sind für die jeweiligen Versuchsreihen in Abbildung 4-2 bzw. in Tabelle B-1 des Anhangs wieder gegeben. Die Darstellung der Standardabweichung des Sättigungskoeffizienten erfolgte in Abbildung 4-2 nur für den positiven Bereich um die Übersichtlichkeit der Grafiken zu erhöhen. Dies gilt auch für die weiteren Abbildungen in Kapitel 4.1.

Die höchsten Standardabweichungen wiesen die Sättigungskoeffizienten von Harnstoff und Creatinin bei Dialysatflüssen von 33 ml/min (L IV a-d; QD = 33 ml/min; Hst SD = 0.17; Crea = 0.01 s. o.) bzw. 41 ml/min (L X a-d; QD = 41 ml/min Hst SD = 0.13; Crea SD = 0.06) auf. Für Levofloxacin wurde die höchste Variabilität des Sättigungskoeffizienten bei den Versuchen L I a-c (QD = 8 ml/min; SD = 0.36) bzw. L X a-d (QD = 41 ml/min; SD = 0.23) beobachtet.



**Abbildung 4-2 FX 50 S - Sättigungskoeffizient SA (MW + SD) in Abhängigkeit von der Dialysatflussrate QD [ml/min]**  
 QD 8-25 ml/min, n = 3; QD 33-41 ml/min, n = 4  
 Levo(♦), Hst(■), Crea(▲)

Die extrakorporale Clearance stieg für Creatinin und Harnstoff linear an und spiegelte über den gesamten untersuchten Bereich von 8-41 ml/min den Dialysatfluss wider. Abbildung 4-3 veranschaulicht dies graphisch. Ebenfalls in Abbildung 4-3 wieder gegeben ist die Levofloxacin-Clearance. Diese verläuft, vergleichbar zu den Clearances von Harnstoff und Creatinin, linear über einen Flussbereich von 8-25 ml/min. Bei einer Dialysatflussrate von 25 ml/min betrug die extrakorporale Clearance von Levofloxacin  $28.05 \text{ ml/min} \pm 1.30$  im Vergleich zu  $28.41 \text{ ml/min} \pm 0.10$  für Creatinin bzw.  $28.43 \text{ ml/min} \pm 0.86$  für Harnstoff. Bei höheren Flussraten (33 und 41 ml/min) sind die Clearances der drei Substanzen nicht mehr vergleichbar. Eine Erhöhung des Dialysatflusses auf 33 ml/min führte zu einem Abfall der Levofloxacin-Clearance auf  $24.85 \text{ ml/min} \pm 6.33$  während die extrakorporalen Clearances von Creatinin ( $37.57 \text{ ml/min} \pm 0.17$ ) und Harnstoff ( $36.71 \text{ ml/min} \pm 5.67$ ) weiter anstiegen. Der Dialysatfluss von 41 ml/min kompensierte den Abfall des Sättigungskoeffizienten. Daraus resultierte ein erneuter Anstieg der Levofloxacin-Clearance ( $32.09 \text{ ml/min} \pm 9.41$ ), der die Dialysatflussrate bzw. die Harnstoff- und Creatinin-Clearance aber nicht mehr reflektierte. Tabelle B-1 des Anhangs gibt die extrakorporale Clearance (MW  $\pm$  SD) für alle Substanzen wieder. Aufgrund der Berechnungsart ( $Cl_D = SA * QD$ ) ergaben sich die größten Standardabweichungen für Dialysatflussraten von 33 bzw. 41 ml/min.



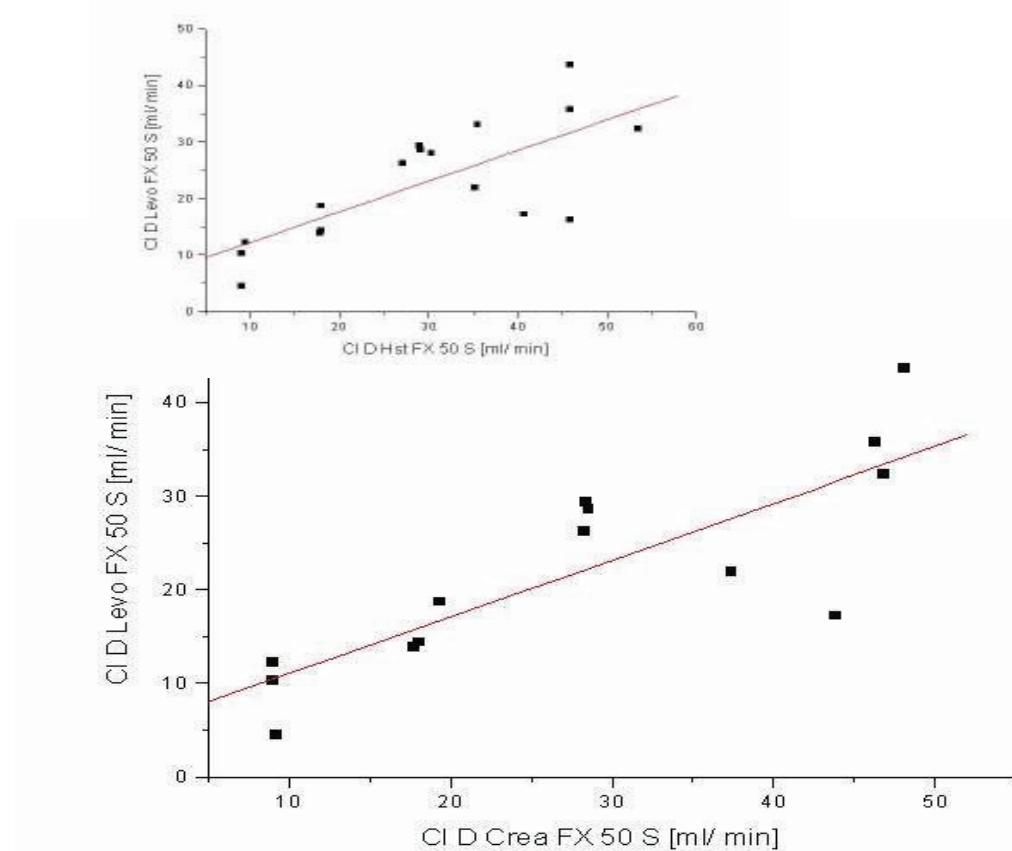
**Abbildung 4-3 FX 50 S - extrakorporale Clearance  $Cl_D$  (MW + SD) in Abhängigkeit von der Dialysatflussrate  $QD$  [ml/min]**  
 QD 8-25 ml/min, n = 3; QD 33-41 ml/min, n = 4  
 Levo(♦), Hst(■), Crea(▲)

In der weiteren Ergebnisauswertung wurden die in der Tabelle B-1 wieder gegebenen Clearances von Harnstoff und Creatinin einer linearen Regressionsanalyse unterzogen. Die ermittelten Geradengleichungen ergaben ein Bestimmtheitsmaß  $> 0.983$  (s. a. Tab. 4-2). Da die Levofloxacin-Clearance nicht linear mit der Dialysatflussrate anstieg und die Werte im Vergleich zu Harnstoff und Creatinin eine höhere Standardabweichung aufwiesen, wurden im Falle von Levofloxacin mehrere Analyseverfahren angewandt (linear, exponentiell, logarithmisch). Die Mittelwerte der Clearances der jeweiligen Versuchsreihen konnten durch eine logarithmische Funktion mit einem hohen Bestimmtheitsmaß wieder gegeben werden ( $R^2 = 0.909$ , s. a. Tab. 4-2). Dagegen ergab sich bei Betrachtung der Levofloxacin-Clearances der einzelnen Versuche keine eindeutige Beziehung zwischen Dialysatflussrate und Clearance. Sowohl die lineare Regression ( $R^2 = 0.544$ ) als auch die logarithmische ( $R^2 = 0.612$ ) und die exponentielle ( $R^2 = 0.593$ ) Datenanalyse wiesen ein ähnliches Bestimmtheitsmaß auf.

<b>Tabelle 4-2</b>	<b>FX 50 S - Regressionsanalyse</b>
	extrakorporale Clearances $Cl_D$ von Levo, Hst, und Crea versus Dialysatflussrate QD
	extrakorporale Clearance $Cl_D$ von Levo versus $Cl_D$ von Hst bzw. Crea
	* nur die Mittelwerte der $Cl_D$ je Versuchsreihe wurden verwendet
	** Angabe nur für lineare Regressionsanalyse möglich

<b><math>Cl_D</math> Substanz vs. QD</b>	<b>Regressionsgleichung</b>	<b>Bestimmtheitsmaß <math>R^2</math></b>	<b>P**</b>
Hst	$y = 2.91 + 0.92x$	0.983	0.003
Crea	$y = 1.14 + 1.054x$	0.999	0.001
Levo*	$y = 13.84 \ln x - 20.376$	0.909	
Levo	$y = 13.75 \ln x - 20.198$	0.612	
Levo	$y = 7.91 \cdot e^{0.0356 \cdot x}$	0.593	
Levo	$y = 11.28 x + 0.342$	0.544	0.343
Levo (QD 8-25 ml/min)	$y = -0.04 + 1.088x$	0.963	0.173
<b><math>Cl_D</math> Levo vs. <math>Cl_D</math> Hst/Crea</b>			
Levo vs. Hst	$y = 6.73 + 0.995x$	0.735	<0.001
Levo vs. Crea	$y = 5.01 + 0.606x$	0.804	<0.001

Zusätzlich wurden die extrakorporalen Clearances von Levofloxacin und Harnstoff bzw. von Levofloxacin und Creatinin gegeneinander aufgetragen und einer linearen Regressionsanalyse unterzogen. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 4-2 bzw. Abbildung 4-4 illustriert. Die Beziehung zwischen den Clearances von Levofloxacin und Harnstoff bzw. Creatinin ist signifikant ( $p < 0.001$ ). Allerdings kann die Levofloxacin-Clearance besser anhand der Creatinin-Clearance beschrieben werden. Dies zeigte sich sowohl graphisch (Abb. 4-4), als auch anhand des höheren Bestimmtheitsmaßes ( $Cl_D$  Levo-Crea  $R^2 = 0.8042$  vs.  $Cl_D$  Levo-Hst  $R^2 = 0.735$ ). Die Wiedergabe der Levofloxacin-Clearance durch die Harnstoff- bzw. Creatinin-Clearance war im Vergleich zur Dialysatflussrate besser, da für alle Substanzen eine vergleichbare Variabilität der Clearances zu beobachten war. Die ermittelten linearen Regressionen erlaubten aber keine Vorhersage der Levofloxacin-Clearance über den gesamten untersuchten Dialysatflussbereich.



**Abbildung 4-4 FX 50 S - lineare Regressionsanalyse  $\text{Cl}_D$  von Levo versus  $\text{Cl}_D$  von Hst bzw. Crea**

Diagramm unten:  $\text{Cl}_D$  von Levo vs.  $\text{Cl}_D$  von Crea

Diagramm oben links:  $\text{Cl}_D$  von Levo vs.  $\text{Cl}_D$  von Hst

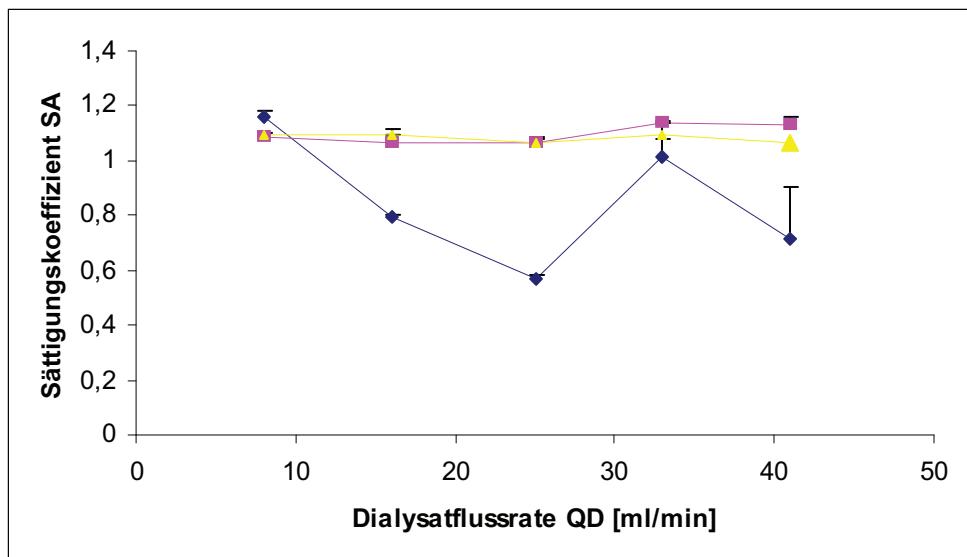
In allen Untersuchungen wurde ein Rückfiltrationseffekt beobachtet. Dieser zeigte sich in Sättigungskoeffizienten  $> 1.0$ , die für alle Substanzen beobachtet werden konnten. Des Weiteren war der einmalige Anstieg des Plasmaspiegels in den Blutkonservenflaschen nach Beginn des Versuches ein Hinweis auf eine auftretende Rückfiltration. Der Anstieg des Plasmaspiegels erfolgte während der Äquilibrierungsphase des Modells und ging mit einer Erhöhung des Druckes im dialysatseitigen Kreislauf einher. Dies machte ggf. eine Nachjustierung der Einstellungen des Dialysatkreislaufes erforderlich. Damit verbunden war eine Korrektur der Dialysatflussrate. Diese Eingriffe in das Modell veränderten die Äquilibrierungszeit der Versuche, bei denen eine Korrektur nötig war, im Vergleich zu den Versuchen ohne Korrektur nicht. Mit Ausnahme der Versuchsreihe L I a-c ( $QD = 8 \text{ ml/min}$ ) waren diese Beob-

achtungen unabhängig von dem angewandten Dialysatfluss. Für die Versuche der L I Reihe war immer eine Nachjustierung (teilweise auch während des Versuches) nötig, da die Einstellung der niedrigen Flussrate problematisch war und zu stärkeren Druckunterschieden führte.

#### 4.1.1.2 Versuchsansatz 1b - Multiflow 100

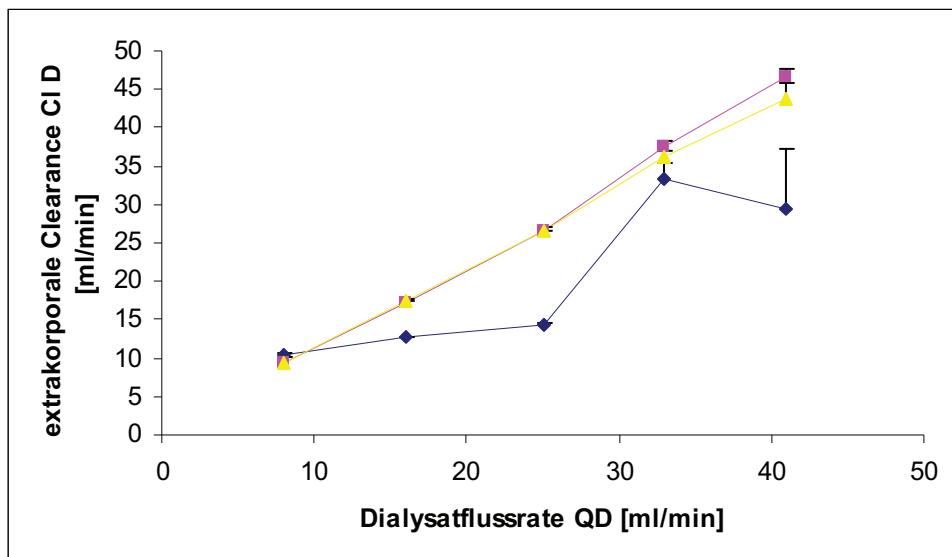
Analog zu den für die FX 50 S beobachteten Ergebnissen wirkte sich die schrittweise Erhöhung der Dialysatflussrate auf die Elimination der drei Substanzen unterschiedlich aus. Der Sättigungskoeffizient von Harnstoff lag, unabhängig von der Flussrate, im Bereich von 1.06-1.14. Für Creatinin ergaben sich vergleichbare Werte von 1.06-1.10. Im Gegensatz zu diesen beiden Substanzen war die Elimination von Levofloxacin von dem gewählten Dialysatfluss abhängig. Unter Verwendung der niedrigsten Flussrate von 8 ml/min wurde eine vollständige Sättigung des Dialysats ermittelt ( $SA = 1.16 \pm 0.02$ ). Die Erhöhung der Dialysatflussrate auf 16 ml/min resultierte in einer geringeren Dialysierbarkeit von Levofloxacin ( $SA = 0.79 \pm 0.01$ ). Der niedrigste Sättigungskoeffizient von  $0.57 \pm 0.01$  war bei 25 ml/min Dialysatfluss zu beobachten. Bei einer weiteren Erhöhung der Flussrate auf 33 ml/min wurde Levofloxacin wieder vollständig dialysiert (L IX a-c,  $SA = 1.01 \pm 0.07$ ). Die Anwendung eines Dialysatflusses von 41 ml/min führte zu einem Sättigungskoeffizienten von  $0.76 \pm 0.19$ .

Die graphische Darstellung der Sättigungskoeffizienten (MW + SD je Versuchsreihe) in Abhängigkeit von der Dialysatflussrate erfolgt für alle drei Substanzen in Abbildung 4-5. Die Werte sind auch in Tabelle B-2 des Anhanges wieder gegeben. Analog zu den Untersuchungen mit der FX 50 S (s. a. Kap 4.1.1.1) wurde die größte Standardabweichung des Sättigungskoeffizienten von Levofloxacin und Creatinin bei einer Dialysatflussrate von 41 ml/min beobachtet (L XIII a-c; Levo SD = 0.19; Crea SD = 0.05). Der Sättigungskoeffizient von Harnstoff zeigte in allen Versuchen eine vergleichbare Standardabweichung. Generell war die Standardabweichung des Sättigungskoeffizienten, innerhalb einer Versuchsreihe sowie über den Verlauf eines Versuches betrachtet, unter Verwendung der Multiflow 100 geringer als unter Verwendung der FX 50 S.



**Abbildung 4-5 Multiflow 100 - Sättigungskoeffizient SA (MW + SD) in Abhängigkeit von der Dialysatflussrate QD [ml/min]**  
 QD 8-41 ml/min, n = 3  
 Levo (◆), Hst (■) und Crea (▲)

Die extrakorporale Clearance von Harnstoff und Creatinin reflektierte die Dialysatflussrate unter allen Versuchsbedingungen (Abb. 4-6). Dagegen war die Levofloxacin-Clearance von dem angewendeten Dialysatfluss abhängig. In dem Bereich von 8-25 ml/min wurde konträr zu dem abfallenden Sättigungskoeffizienten ein geringer Anstieg der Levofloxacin-Clearance von  $10.47 \text{ ml/min} \pm 0.15$  (LXI a-c, QD = 8 ml/min) auf  $14.28 \text{ ml/min} \pm 0.39$  (LVIII a-c, QD = 25 ml/min) ermittelt, da die höhere Flussrate die sinkende Dialysatsättigung kompensierte. Bei einem Dialysatfluss von 33 ml/min verdoppelte sich die Levofloxacin-Clearance (L IX a-c,  $\text{Cl}_D = 33.30 \text{ ml/min} \pm 2.22$ ) und entsprach der Harnstoff- und Creatinin-Clearance (Hst,  $\text{Cl}_D = 37.52 \text{ ml/min} \pm 0.78$ ; Crea,  $\text{Cl}_D = 36.18 \text{ ml/min} \pm 0.75$ ) sowie der Dialysatflussrate. Die weitere Erhöhung des Dialysatflusses auf 41 ml/min führte zu vergleichbaren Clearance-Werten (L XIII a-c,  $\text{Cl}_D = 31.19 \text{ ml/min} \pm 7.99$ ). Die Clearances aller Versuche sind mit den dazugehörigen Standardabweichungen für Levofloxacin, Harnstoff und Creatinin in Tabelle B-2 des Anhanges wieder gegeben.



**Abbildung 4-6 Multiflow 100 - extrakorporale Clearance  $Cl_D$  (MW + SD) in Abhängigkeit von der Dialysatflussrate  $QD$  [ml/min]**  
 QD 8-41 ml/min, n = 3  
 Levo (♦), Hst (■) und Crea (▲)

Analog zu Versuchsansatz 1a wurde eine lineare Regressionsanalyse zwischen der Harnstoff- bzw. Creatinin-Clearance und der Dialysatflussrate durchgeführt. Die für beide Substanzen erhaltenen Geradengleichungen besaßen ein Bestimmtheitsmaß  $R^2$  von 0.998 (s. a. Tab 4-3). Die Levofloxacin-Clearances wurden wiederum verschiedenen Analyseverfahren unterzogen. Dabei wurden sowohl die Mittelwerte der Clearances je Versuchsreihe als auch Clearances, die aus den einzelnen ausgewerteten Versuchen (Einzelwerte) resultierten, verwendet. Sowohl die Mittelwerte als auch die Einzelwerte konnten mathematisch anhand einer Exponentialfunktion beschrieben werden ( $Cl_D$  Levo-QD Mittelwerte:  $R^2 = 0.84$  vs.  $Cl_D$  Levo-QD Einzelwerte:  $R^2 = 0.81$ ; s. a. Tab. 4-3). Der Verlauf der Funktion gab jedoch weder die niedrigen Clearance Werte bei 25 ml/min noch den Anstieg der Levofloxacin-Clearance bei Anwendung einer Flussrate von 33 ml/min wieder. Dies galt auch bei Verwendung der linearen Regressionsanalyse, welche mathematisch die Beziehung zwischen dem Dialysatfluss und der Levofloxacin-Clearance ebenfalls mit einem hohen Bestimmtheitsmaß ( $R^2 = 0.85$ ) reflektierte (s. a. Tab 4-3). Für den Bereich von 8 bis 25 ml/min erlaubte, vergleichbar zu den Ergebnissen des Kapitels 4.1.1.1, die lineare Regressionsanalyse eine Abschätzung der Levofloxacin-

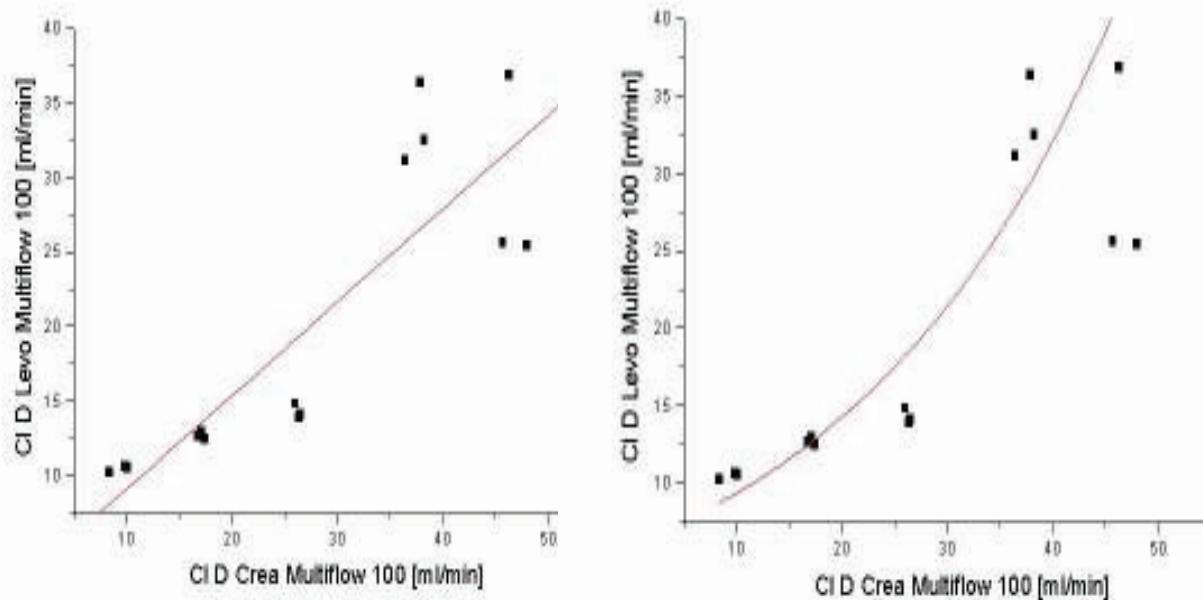
Clearance anhand der Dialysatflussrate ( $R^2 = 0.992$ ). Im Unterschied zur FX 50 S entsprach die Levofloxacin-Clearance allerdings nicht dem Dialysatfluss.

**Tabelle 4-3 Multiflow 100 - Regressionsanalyse**  
extrakorporale Clearances  $Cl_D$  von Levo, Hst, und Crea versus Dialysatflussrate QD  
extrakorporale Clearance  $Cl_D$  von Levo versus  $Cl_D$  von Hst bzw. Crea  
\* nur die Mittelwerte der  $Cl_D$  je Versuchsreihe wurden verwendet  
\*\* Angabe nur für lineare Regressionsanalyse möglich

$Cl_D$ Substanz vs. QD	Regressionsgleichung	Bestimmtheitsmaß $R^2$	P**
Hst	$y = 0.392 + 1.08x$	0.998	<0.001
Crea	$y = -0.07 + 1.101x$	0.998	0.001
Levo*	$y = 7.325e^{0.0364x}$	0.840	
Levo	$y = 7.205e^{0.0374x}$	0.810	
Levo	$y = 4.48 + 0.583x$	0.850	0.068
Levo (QD 8-25 ml/min)	$y = 9.12 + 0.205x$	0.992	0.082
<b><math>Cl_D</math> Levo vs. <math>Cl_D</math> Hst/Crea</b>			
Levo vs. Hst	$y = 4.737 + 1.097x$	0.864	<0.001
Levo vs. Hst	$y = 7.302e^{0.0331x}$	0.835	
Levo vs. Crea	$y = 3.48 + 1.195x$	0.864	<0.001
Levo vs. Crea	$y = 6.893e^{0.0361x}$	0.864	<0.001

Die Beziehung zwischen der Levofloxacin-Clearance und der Clearance von Harnstoff bzw. Creatinin war wiederum signifikant. Dies entsprach den, für die FX 50 S beobachteten Ergebnissen. Die Anwendung der linearen bzw. exponentiellen Regressionsanalyse führte zu vergleichbaren Ergebnissen (exponentiell:  $Cl_D$  Levo vs.  $Cl_D$  Crea  $R^2 = 0.86$ ,  $Cl_D$  Levo vs.  $Cl_D$  Hst  $R^2 = 0.83$ ; linear:  $Cl_D$  Levo vs.  $Cl_D$  Crea  $R^2 = 0.86$ ,  $Cl_D$  Levo vs.  $Cl_D$  Hst  $R^2 = 0.86$ ). Abbildung 4-7 veranschaulicht dies am Beispiel der Regressionsanalyse zwischen der Levofloxacin- und der Creatinin-Clearance graphisch. Die Beziehung zwischen der Levofloxacin- und der Harnstoff-Clearance wurde nicht dargestellt, da sich für die Multiflow 100 keine Unterschiede für die Harnstoff- und Creatinin-Clearance in der Regressionsanalyse ergaben (s. a. Tab. 4-3). Keiner der untersuchten Parameter (Dialysatflussrate, Harnstoff-Clearance,

Creatinin-Clearance) erwies sich als geeignet die Levofloxacin-Clearance über den gesamten untersuchten Flussbereich zu beschreiben.



**Abbildung 4-7 Multiflow 100 - Regressionsanalyse der Cl<sub>D</sub> von Levo vs. Cl<sub>D</sub> von Crea**  
 Diagramm links: lineare Regressionsanalyse  
 Diagramm rechts: exponentielle Regressionsanalyse

Ein Anstieg des Plasmaspiegels in der Blutkonservenflasche wurde für keinen der Versuche beobachtet. Die Korrektur der Dialysatflussrate im Hinblick auf eine Reduzierung des Druckes im Dialysatkreislauf nach Versuchsbeginn war nur für die L XI a-c Versuchsreihe ( $QD = 8 \text{ ml/min}$ ) notwendig. Allerdings ergaben sich sowohl für Harnstoff und Creatinin als auch für Levofloxacin Sättigungskoeffizienten  $> 1$ , so dass vergleichbar zur FX 50 S ein Rückfiltrationseffekt wahrscheinlich ist. Ein Zusammenhang zwischen der Dialysatflussrate und dem Ausmaß der Rückfiltration konnte nicht hergestellt werden.

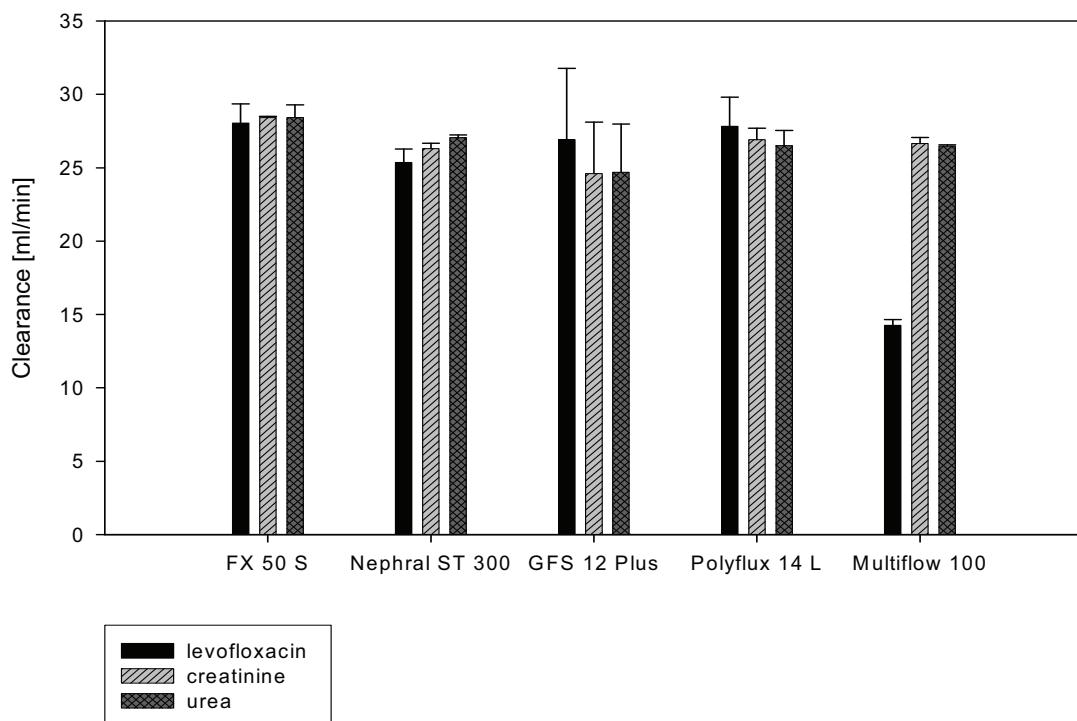
#### 4.1.2 Versuchsansatz 2 - Untersuchungen zum Einfluss des Membranmaterials

Analog zu Kapitel 4.1.1 wurden Creatinin und Harnstoff in allen Versuchen vollständig dialysiert. Der Sättigungskoeffizient lag im Bereich von 0.98-1.14 für Harnstoff bzw. von 0.98-1.13 für Creatinin und war unabhängig vom untersuchten Dialysator. Für Levofloxacin wurde eine vollständige Sättigung des Dialysats für vier der fünf untersuchten Membranen festgestellt. Bei Anwendung der FX 50 S, der Nephral ST 300, der Allwall GFS 12 plus und der Polyflux 14 L entsprach der Sättigungskoeffizient von Levofloxacin einem Wert von 1.0 (1.01-1.12) und korrelierte mit dem für Harnstoff und Creatinin bestimmten Wert (Tabelle B-3 Anhang). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde in den Versuchen mit der Multiflow 100 (LVIII a-c) ein niedrigerer Sättigungskoeffizient von  $0.57 \pm 0.01$  ermittelt.

Für alle Membranen mit Ausnahme der Multiflow 100 spiegelte die Levofloxacin-Clearance die angewandte Dialysatflussrate wider und korrelierte mit der Creatinin- bzw. Harnstoff-Clearance. Abbildung 4-8 bzw. Tabelle B-3 des Anhanges geben die extrakorporalen Clearances aller drei Substanzen mit den dazugehörigen Standardabweichungen in Abhängigkeit von den untersuchten Membranen wieder. Anhand der Levofloxacin-Clearance ließ sich unter den getesteten Bedingungen kein Unterschied hinsichtlich der Konditionierung des Dialysators als high oder low flux Membran ausmachen. Bei vergleichbarer aktiver Oberfläche von  $\sim 1.3 \text{ m}^2$  ergab die high flux Membran Nephral ST 300 ( $25.36 \text{ ml/min} \pm 0.92$ ) ähnliche Levofloxacin-Clearance Werte wie die low flux Membranen Allwall GFS 12 plus ( $26.91 \text{ ml/min} \pm 4.85$ ) und Polyflux 14 L ( $27.83 \text{ ml/min} \pm 1.98$ ). Trotz kleinerer Oberfläche der Membran ( $1.0 \text{ m}^2$  vs.  $\sim 1.3 \text{ m}^2$ ) lag auch die, für die FX 50 S ermittelte, extrakorporale Clearance mit  $28.05 \text{ ml/min} \pm 1.30$  in diesem Bereich. Die Verwendung der Multiflow 100 mit einer Oberfläche von  $0.9 \text{ m}^2$  führte hingegen zu einer signifikant niedrigeren Clearance von  $14.28 \text{ ml/min} \pm 0.39$  ( $p \leq 0.05$ ). Die Multiflow 100 und die Nephral ST 300 bestehen beide aus mit Methalylsulfonat co-polymerisierten Acrylonitril (AN 69) unterschiedlicher Konditionierung.

Die höchsten Standardabweichungen des Sättigungskoeffizienten bzw. der extrakorporalen Clearance wurden für alle drei Substanzen bei Anwendung der Allwall GFS 12 plus beobachtet. Diese besteht aus Cellulose, deren Alkoholgruppen mit Diethylaminoethyl verestert wurden (Hemophan<sup>®</sup>). Die geringsten Standardab-

weichungen wiesen die beiden AN 69 Membranen Multiflow 100 und Nephral ST 300 auf.



**Abbildung 4-8 Dialysatflussrate QD = 25 ml/min - extrakorporale Clearance  $Cl_D$  (MW + SD) von Levo, Hst und Crea**  
Membran: FX 50 S, Nephral ST 300, Polyflux 14 L, Multiflow 100 ( $n = 3$ )  
Allwall GFS 12 plus ( $n = 4$ )

Der in Kap. 4.1.1.1 für die FX 50 S beschriebene Anstieg des Plasmaspiegels während der Äquilibrierungsphase ließ sich auch unter Verwendung der Allwall GFS 12 plus beobachten. Damit einhergehend stieg auch der Druck im Dialysatkreislauf und Korrekturen an den Einstellungen des Dialysatkreislaufes waren notwendig. Für die Nephral ST 300, die Multiflow 100 (s. a. Kap. 4.1.1.2) sowie die Polyflux 14 L ergab sich kein Anstieg des Plasmaspiegels. Die Sättigungskoeffizienten von Harnstoff, Creatinin und Levofloxacin waren mit Ausnahme der Multiflow 100 (nur Levofloxacin) für alle Membranen  $> 1$ . Ein Rückfiltrationseffekt ist deshalb unabhängig vom Anstieg des Plasmaspiegels, bei allen Membranen wahrscheinlich.

## 4.2 Diskussion

Die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) ist ein Standardverfahren der Nierenersatztherapie, dessen Einsatz in der Intensivtherapie weit verbreitet ist. Analog zu anderen Nierenersatzverfahren existieren keine Leitlinien, wann eine CVVHD indiziert ist und wie sie durchgeführt werden sollte (22, 23, 38). Die publizierten Studien sind in dieser Hinsicht wenig aussagekräftig (11, 36, 37), da ihnen meist andere Fragestellungen zu Grunde lagen, z. B. Überlebensvorteil gegenüber intermittierend.

Die Dosierung von Arzneistoffen bei Patienten unter CVVHD ist schwierig, da die Pharmakokinetik der Substanz durch die Variabilität von drei „Systemen“ beeinflusst wird (26, 66, 67, 69, 79):

- Patient (Gesamtkörperwasser, pH Wert Blut, Organfunktion z. B. Niere, Leber, Herz),
- CVVHD (Membran, Dialysatflussrate, Ort des Gefäßzugangs),
- Arzneistoff (Molekulargewicht, Eliminierungsweg, Ladung).

In klinischen Studien lässt sich schlecht überprüfen, ob Änderungen in der Pharmakokinetik des Arzneistoffes auf einem sich ändernden Patientenzustand beruhen oder auf dem Einsatz eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens bzw. unterschiedlichen Verfahrensbedingungen.

Ziel der Untersuchungen war es daher, am Beispiel von Levofloxacin ein *in vitro* Modell der CVVHD zu etablieren. Das Modell sollte es ermöglichen die Elimination von Arzneistoffen während der CVVHD zu charakterisieren und den Einfluss der gewählten Verfahrensbedingungen auf eine evtl. vorhandene extrakorporale Clearance zu evaluieren (s. a. Kap. 4.2.1). Im zweiten Schritt sollte untersucht werden, inwieweit die Clearance von Levofloxacin von den verwendeten Verfahrensbedingungen abhängig war bzw. durch die Clearance der endogenen Surrogatmarkern, wie z. B. Harnstoff und Creatinin, wieder gegeben und somit vorhergesagt werden konnte (s. a. Kap. 4.2.2).

#### 4.2.1 ***In vitro* Modell der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD)**

##### *In vitro* CVVHD Modell

Das CVVHD Modell entsprach in Aufbau und Durchführung der klinischen Praxis. Die Blutflussrate beträgt bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren 100-200 ml/min (34). Der in den Untersuchungen verwendete Blutfluss (150 ml/min) gab daher diesen Bereich wieder. Die Dialysatflussraten wurden basierend auf den Arbeiten von Joy et al. gewählt, die für *in vivo* Studien mit Flüssen von 8.3, 16.7, 25 und 33.3 ml/min arbeiteten (71). Flussraten im Bereich von 8-50 ml/min sind auch bei anderen *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen verwendet worden (43, 74-76, 151, 152).

Als ein zweiter Einflussfaktor bzgl. der Elimination von Substanzen während der CVVHD wurde die verwendete Membran identifiziert (45, 46, 52, 53). Der Einsatz der Dialysatormembranen ist in der Praxis stark von dem jeweiligen Krankenhaus abhängig. Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Membranmaterialien wurden mit Ausnahme der Multiflow 100 im Universitätsklinikum Rostock für die Behandlung des akuten Nierenersatzverfahrens mittels CVVHD eingesetzt. Die Untersuchungen an der Multiflow 100 erfolgten aufgrund der häufigen Zitierung dieser Membran in der Literatur (71, 74, 121, 122, 152-154). Die Membranen wurden nach jedem Versuch verworfen. Eine in der Literatur beschriebene Wiederverwendung der Membranen war nicht vorgesehen, da die Möglichkeit fehlte die Membranen entsprechend aufzubereiten (29, 44). Der mehrmalige Einsatz einer Membran ist in Westeuropa (Westeuropa 9 %, USA 73 %, Osteuropa 95 %) zudem unüblich (44). Studien, inwieweit sich die Wiederverwendung einer Membran auf die extrakorporale Clearance einzelner Substanzen auswirkt, wurden bisher nicht publiziert. Eine Abklärung dieser Fragestellung ist auch im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich.

Die Menge an verwendetem Plasma/Blut in anderen *in vitro* Modellen schwankte zwischen 500 (153) - 2000 ml (75). Ein Plasmareservoir von 500 ml erschien als zu klein, da wegen der zu erwartenden raschen Stoffelimination weniger Abnahmezeiten möglich gewesen wären und weniger Werte für die Berechnung des Sättigungskoeffizienten und der extrakorporalen Clearance zur Verfügung gestanden hätten. Die Verwendung von 2000 ml erlaubte die vorhandene Menge an Plasma nicht. Basierend auf den Arbeiten von Schroeder et al. zur Elimination von Linezolid, das ein zu Levofloxacin vergleichbares Molekulargewicht aufweist, wurde ein Plasmareservoir von 1000 ml ausgewählt (76).

Der Albumingehalt des Plasmas wurde während drei Versuchen bestimmt und war sowohl zwischen den einzelnen Chargen vergleichbar als auch über den gesamten Versuchsverlauf nahezu konstant. Die ins Dialysat diffundierende Menge an Albumin war vernachlässigbar. Unterschiede in der Dialysatsättigung konnten somit auf Veränderungen der Versuchsbedingungen zurückgeführt werden und lagen nicht in (durch den Albumingehalt) variierenden Transmembrandrücken begründet. Untersuchungen von Günther et al. wiesen zudem darauf hin, dass der Einfluss unterschiedlicher Albuminkonzentrationen auf die extrakorporale Clearance von Levofloxacin bei Intensivpatienten zu vernachlässigen ist (121). Die Autoren erklärten dieses Ergebnis mit der geringen Stärke der Plasmaproteinbindung und der im Vergleich zur intermittierenden Dialyse längeren Kontaktzeit von Levofloxacin mit dem Membranmaterial.

Die Äquilibrierungszeit des Modells (max 15 min) lag zwischen den von Lau et al. (48) und Ittner et al. berichteten Zeiten (155). Während der Äquilibrierungsphase war abhängig von den gewählten CVVHD Bedingungen ein Anstieg des Plasmaspiegels in der Blutkonservenflasche zu beobachten. Diese Beobachtung ließ ebenso wie der für alle Substanzen ermittelte Sättigungskoeffizient  $> 1$  darauf schließen, dass eine Rückfiltration während der Versuche auftrat. Das Ausmaß der Rückfiltration scheint von der gewählten Membran abhängig zu sein. Anhand des Modells jedoch konnten keine Untersuchungen zur Rückfiltration oder eine Messung dieser durchgeführt werden.

### Auswahl der Surrogatmarker

Die Ermittlung der Harnstoff- und Creatinin-Clearances parallel zur Levofloxacin-Clearance hatte zwei Ziele. Sowohl die Indikation als auch die Dosierung der CVVHD erfolgt auf Basis der Konzentration beider Substanzen im Blut des Patienten (22, 25, 27). Der KoA von Harnstoff wird als Maß für die Dialyseeffizienz herangezogen (50-52). Die Beurteilung der Nierenfunktion anhand der Creatinin-Konzentration bzw. der Creatinin-Clearance ist etabliert (58). Beide Substanzen werden also in der relevanten Patientenpopulation bestimmt und stehen klinisch als Basis für die Abschätzung der Levofloxacin-Clearance zur Verfügung (2, 3, 8, 27). Des Weiteren erfolgt bei eingeschränkter Nierenfunktion, die noch keine Dialyse erfordert, die Anpassung der Dosierung von Arzneimitteln mit vorwiegend renaler Ausscheidung anhand der Creatinin-Clearance. Vor diesem Hintergrund wird in klinischen Studien

im Rahmen der Arzneistoffentwicklung versucht, eine Korrelation zwischen Arzneimittel- und Creatinin-Clearance zu finden. Dies gilt auch für Levofloxacin. Aufgrund der geringen Molekularmassen von 60.06 Da (Harnstoff) bzw. 113.12 Da (Creatinin) war zu erwarten, dass die Dialysatsättigung beider Substanzen für die gewählten CVVHD Bedingungen vergleichbar ist (42, 43, 47, 68). Die Bestimmung der Clearance diente somit auch als interne Qualitätskontrolle.

Vitamin B12 (MW 1355 Da) bzw.  $\beta$ 2 Mikroglobulin (MW 11.800 Da), welche häufig als Surrogatmarker für die Elimination mittelgroßer Moleküle (z. B. Glykopeptide) verwendet werden, schienen im Rahmen dieser Arbeit nicht geeignet (27, 43, 45). Der große Unterschied zwischen dem Molekulargewicht der Substanzen und Levofloxacin erlaubte nicht von einer vergleichbaren Elimination während der CVVHD auszugehen.

### Auswahl des Arzneistoffes

Die Untersuchungen wurden an einem Antibiotikum durchgeführt, da Infektionen im Rahmen der Nierenersatztherapie häufig auftreten und zu den Hauptfaktoren bzgl. der Patientenletalität gehören (18-21). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient unter CVVHD ein Antibiotikum erhält, ist sehr hoch. Levofloxacin wird auf Intensivstationen eingesetzt (78, 118, 120, 156). Im Gegensatz zu der guten Datenlage bzgl. der Pharmakokinetik der Substanz bei gesunden Probanden (112-114) sowie bei einigen speziellen Patientenpopulationen (HIV Patienten [119], Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und anderen Atemwegsinfektionen [157]), gibt es bislang nur wenige Studien an Patienten unter kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (120-124). Aufgrund der Eigenschaften von Levofloxacin, wie z. B. der vorwiegend renalen Elimination ohne vorhergehende Metabolisierung oder des geringen Molekulargewichts (377 Da), ist eine Elimination während der CVVHD wahrscheinlich (108, 156). Derzeit wird in der Fachinformation diese Elimination nicht berücksichtigt und für anurische Patienten und Patienten unter CVVHD die gleiche reduzierte Dosis empfohlen.

Publizierte Untersuchungen, welche die Elimination von Levofloxacin während der kontinuierlichen venovenösen Hämodialfiltration bzw. Hämodiafiltration beschreiben, demonstrierten eine gute Elimination von Levofloxacin (120-124). Allerdings ist umstritten, ob die extrakorporale Levofloxacin-Clearance Auswirkungen auf die

Therapie hat. Dies hat verschiedene Gründe. Zum einen unterscheiden sich die angewendeten Nierenersatzverfahren als auch die eingesetzten Flussraten und Membranen. Des Weiteren wurden die Studien unterschiedlich ausgewertet. Die Berechnung des Sättigungs- bzw. Siebkoeffizienten erfolgte bspw. bei Günther et al. (121) analog zu dieser Arbeit unter Verwendung der im Dialysat und Plasma ermittelten Levofloxacin-Konzentrationen, während Malone et al. (124) und Hansen et al. (122) den Siebkoeffizienten auf Basis der AUC berechneten.

Die Ergebnisse innerhalb der jeweiligen Studien zeigten eine hohe Standardabweichung. Diese lag in der geringen Patientenzahl (Minimum: n = 4, Bellmann et al.; Maximum: n = 12, Traunmüller et al.) sowie in der Anpassung der Nierenersatztherapie an das Krankheitsbild des Patienten begründet (120, 123). Die Bedingungen des Nierenersatzverfahrens waren daher nicht für alle Patienten einer Studie vergleichbar (120, 121, 124). Dies trifft besonders auf die Dialysatflussrate zu, welche die unterschiedliche Nierenfunktion der Patienten wiedergibt (Restnierenfunktion vs. anurisch).

Keine Studien existieren hingegen zur Elimination von Levofloxacin während der CVVHD, einer neben der CVVH gängigen Variante der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (38, 68). Bisherige für die CVVH gewonnene Erkenntnisse können, aufgrund unterschiedlicher Transportmechanismen und Verfahrensbedingungen nur bedingt auf die CVVHD übertragen werden. Dies gilt auch für Studien, die die Elimination von Levofloxacin während der intermittierenden Dialyse beschreiben (158). Ein *in vitro* CVVHD-Modell für Levofloxacin wurde bislang nicht publiziert. Somit lagen zu Beginn dieser Arbeit keine Anhaltspunkte über die Elimination von Levofloxacin während der CVVHD vor.

Eine *in vitro* Studie kann die Verhältnisse *in vivo* nicht komplett widerspiegeln. Dies gilt vor allem für das Verteilungsvolumen und stellt eine Einschränkung der Versuche dar. Damit zusammenhängend ist auch die Verwendung von Plasma anstelle von Vollblut sowie das im Vergleich zum Blutvolumen des Körpers geringere Volumen des Plasmakreislaufes zu berücksichtigen.

Das Verteilungsvolumen von Levofloxacin bei gesunden Probanden beträgt 1l/kg (112-114). Die Verteilung erfolgt schnell und reversibel. Bei Intensivpatienten ist das Verteilungsvolumen mit MW = 1.2 l/kg (0.72-1.6 l/kg) höher, unterliegt aber stärkeren

Schwankungen (78, 118, 122). Basierend auf dem Verteilungsvolumen ist für Levofloxacin unter intermittierender Dialyse ein Reboundeffekt wahrscheinlich (159). Die intermittierende Dialyse nutzt hohe Flussraten. Eine Dialysatflussrate von 500 ml/min kann als Standard angesehen werden (29). Damit einhergehend erfolgt die Elimination des Arzneistoffes aus dem Blut oft schneller als dieser aus tieferen Kompartimenten nachdiffundieren kann. Dies führt zu einem einseitig verschobenen Verteilungsgleichgewicht. Dadurch ergeben sich zwar hohe Clearances, nach Beendigung der Behandlung wird aber ein Reboundeffekt beobachtet, welcher durch den erneuten Anstieg der Plasmakonzentration des Arzneistoffes gekennzeichnet ist (57). Da der Reboundeffekt bei einem höheren Verteilungsvolumen stärker ausgeprägt ist, wird für Arzneistoffe mit einem hohen Verteilungsvolumen selten eine Supplementärdosis nach Ende der Dialyse empfohlen. Im Gegensatz zur intermittierenden Dialyse werden bei der CVVHD sehr viel niedrigere Flussraten angewandt. Die pro Zeiteinheit eliminierte Menge, die Clearance, ist daher bei der kontinuierlichen Dialyse geringer. Der Arzneistoff wird also langsamer eliminiert. Aufgrund der längeren Verlaufsduer wird aber effektiv mehr Substanz entfernt. Die langsamere Elimination während der CVVHD ermöglicht eine Rückdiffusion des Arzneistoffes aus den tieferen Kompartimenten und damit die Ausbildung eines Konzentrationsgleichgewichtes zwischen den Kompartimenten. Der primäre Parameter der Auswertung der *in vitro* Untersuchungen, die Clearance  $Cl_D$ , ist daher unabhängig von dem Verteilungsvolumen, solange die Elimination des Arzneistoffes nicht höher ist als die Redistribution aus den tieferen Gewebekompartimenten. Eine Auswertung hinsichtlich der absolut eliminierten Menge bzw. des prozentual eliminierten Anteils der verabreichten Dosis ist auf Basis des vorgestellten *in vitro* Modells nicht möglich.

Die Verwendung von Plasma anstelle von Vollblut wurde bereits für andere *in vitro* Modelle beschrieben (74, 153). Alternativ sind auch *in vitro* Modelle publiziert, die Rinderblut bzw. humanes Vollblut versetzt mit Ringerlösung nutzen (48, 125, 126). Es existieren nur wenige Studien, welche die Dialysatsättigung eines Arzneistoffes für verschiedene den „Patienten“ simulierende Matrices untersuchten. Schröder et al. fanden auf Basis der Siebkoeffizienten *in vitro* keinen Unterschied zwischen der Elimination von Linezolid aus 0.9 % Natriumchloridlösung oder Vollblut (76). Kroh et al. ermittelten hingegen *in vitro* eine unterschiedliche Arzneistoffelimination beim Vergleich von Vollblut und Plasma (160). Die Auswertung der Experimente basierte

auf der Bestimmung des Verteilungsvolumens sowie nachfolgend der absolut eliminierten Menge des Arzneistoffes (in mg) anhand eines Ein-Kompartiment Modells. Diese Art der Auswertung muss zu unterschiedlichen Ergebnissen zwischen Vollblut und Plasma führen. Die Penetration eines Arzneistoffes in die korpuskulären Blutbestandteile erhöht, vergleichbar zu der Diffusion in tiefere Kompartimente, das Verteilungsvolumen. Mit Erhöhung des Verteilungsvolumens wird, bezogen auf die absolute Menge, bei gleich bleibender extrakorporaler Clearance eine geringere Menge an Arzneistoff pro Zeiteinheit eliminiert.

Levofloxacin penetriert in zelluläre Blutbestandteile, z. B. Erythrozyten oder Phagozyten. Die Penetration in die korpuskulären Blutbestandteile ist ebenfalls schnell, sättigbar und reversibel (161, 162). Vergleichbar zu den Überlegungen bzgl. des Verteilungsvolumens ist davon auszugehen, dass die Rückdiffusion von Levofloxacin aus den zellulären Blutbestandteilen schneller erfolgt als die Elimination durch die CVVHD und keine Auswirkungen auf die extrakorporale Clearance hat. Daher wurde der Einfluss der Verwendung von Plasma anstelle von Vollblut auf die Aussagekraft des *in vitro* Modells als gering erachtet.

#### Schlussfolgerungen *in vitro* CVVHD Modell

Das angewandte *in vitro* CVVHD Modell spiegelt die Situation in der klinischen Praxis wider. Die Durchführung der Untersuchungen orientierte sich an bereits publizierten *in vitro* Modellen. Dialysatflussrate und Membranmaterial als die beiden in den Untersuchungen variierten Faktoren haben von Seiten des CVVHD Verfahrens einen großen Einfluss auf die Clearance eines Stoffes (26, 42, 43, 45). Die Spannbreite der verwendeten Flussraten entsprach dem Bereich, in dem klinisch gearbeitet wird. Die Kontrolle der Dialysatflussrate war über den gesamten Versuchsverlauf möglich. Eine veränderte Elimination aufgrund von Schwankungen in der Dialysatflussrate konnte somit ausgeschlossen werden. Der Aufbau des Modells erlaubte eine Bestimmung von Levofloxacin, Harnstoff und Creatinin sowohl im Plasma als auch im Dialysat. Die Harnstoff- und Creatinin-Clearances waren eine zusätzliche während des Versuches durchgeführte Qualitätskontrolle. Des Weiteren gibt ein möglicher Zusammenhang zwischen der Levofloxacin-Clearance und der Harnstoff- bzw. Creatinin-Clearance wichtige Hinweise für die Dosierung bei Patienten unter CVVHD. Die Auswertung der Versuche erfolgte auf Basis der Clearance als einen pharmakokinetischen Parameter, der von dem Verteilungsvolumen unabhängig ist. Die Ergeb-

nisse der *in vitro* Untersuchungen können somit für die Beurteilung der Elimination von Levofloxacin während der CVVHD herangezogen werden.

Das beschriebene Modell war einfach zu handhaben und lieferte reproduzierbare Ergebnisse. Die benötigten Materialien und Geräte sind in jedem Krankenhaus verfügbar. Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen können daher für andere Arzneistoffe adaptiert werden.

#### **4.2.2     *In vitro* Untersuchungen Harnstoff und Creatinin**

Die Sättigung des Dialysats mit Harnstoff und Creatinin war unabhängig von den untersuchten Bedingungen. Alle ermittelten Sättigungskoeffizienten lagen im Bereich von 1. Die vollständige Sättigung des Dialysats führte für beide Substanzen zu Clearances, welche die verwendete Dialysatflussrate reflektierten. Die lineare Regressionsanalyse von Dialysatflussrate und CVVHD Clearance der Analyten ergab für die untersuchten Membranen ein hohes Bestimmtheitsmaß. Dieses lag für die FX 50 S bei 0.983 (Hst) und 0.999 (Crea) sowie bei 0.998 (Hst/Crea) für die Multiflow 100. Die Ergebnisse waren signifikant.

Vergleichbare Ergebnisse wurden für Harnstoff und Creatinin bereits für verschiedene Dialysatflüsse und Membranen in der Literatur beschrieben (42, 43, 68, 163). Allerdings demonstrierten Relton et al. und Bonnardeaux et al. für beide Substanzen über einen Bereich von 8-33.3 ml/min bzw. 0-66.7 ml/min eine Abhängigkeit von der Dialysatflussrate (42, 163). Beide Arbeitsgruppen beobachteten mit steigenden Flussraten eine geringere Membranpermeabilität hinsichtlich der zwei Substanzen, d. h. einen Abfall des Sättigungskoeffizienten. Dieser Effekt war aufgrund des höheren Molekulargewichtes für Creatinin stärker ausgeprägt (42, 163). Der Abfall des Sättigungskoeffizienten war bis zu einer Dialysatflussrate = 33.3 ml/min nicht signifikant und so gering, dass die extrakorporale Clearance weiter linear anstieg und die verwendete Flussrate widerspiegelte. Dialysatflüsse > 33.3 ml/min resultierten in einer stagnierenden Harnstoff- bzw. Creatinin-Clearance, welche die Flussrate nicht länger reflektierte.

Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Relton et al. und Bonnardeaux et al. benutzten für ihre Untersuchungen Membranen mit einer Oberfläche von ~ 0.6 m<sup>2</sup> (u. a. Multiflow 60). Die in Versuchsansatz 1 verwendeten Membranen FX 50 S und Multiflow 100 wiesen eine aktive Oberfläche

von 0.9 bzw. 1.0 m<sup>2</sup> auf. Die größere Oberfläche der Membranen kann ein Grund sein, dass, im Unterschied zu den Ergebnissen der beiden Publikationen, in dieser Arbeit kein Abfall der Harnstoff- bzw. Creatinin-Clearance über den untersuchten Flussbereich von 8-41 ml/min ermittelt wurde. Die Studien von Brunet et al. unterstützen diese Vermutung (43). Untersuchungen an der Multiflow 60 und 100 zeigten, dass bei einer Dialysatflussrate von 33.3 ml/min bzw. 41 ml/min die Creatinin-Clearance für die Multiflow 60 nicht der Flussrate entsprach, während dies bei Verwendung der Multiflow 100 der Fall war. Die größere Oberfläche der Membran erlaubte also bei Anstieg des Dialysatflusses eine bessere Elimination von Creatinin. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine Experimente für Dialysatflussraten > 41 ml/min durchgeführt. Daher kann nicht abgeklärt werden, ob höhere Dialysatflüsse zu einer geringeren Harnstoff- oder Creatinin-Clearance geführt hätten.

Die Standardabweichung der Sättigungskoeffizienten nahm mit höherem Dialysatfluss zu. Diese Beobachtung kann in dem Modell begründet sein. Die höheren Flussraten führten zu stärkeren Schwankungen des Füllstandes des Dialysatreservoirs und einem häufigeren Wechsel dieses Reservoirs. Damit verbunden ergaben sich Schwankungen im Druck des Dialysatkreislaufes sowie in der Flussrate, welche sich ggf. in den Sättigungskoeffizienten widerspiegeln. Die steigenden Standardabweichungen könnten aber auch ein Hinweis dafür sein, dass die Elimination beider Substanzen bei höheren Dialysatflussraten nicht mehr so vollständig und einheitlich war, wie die Sättigungskoeffizienten von ~ 1 implizierten. Im Bezug auf die untersuchten Membranmaterialien zeigte sich für die Standardabweichung folgende Abhängigkeit: SD Acrylonitril/Natriummethalylsulfonat (Multiflow 100/Nephral ST 300) < SD Polysulfon Helixone®/Polyamid (FX 50 S/Polyflux 14 L) < SD substituierte Cellulose Hemophan® (Allwall GFS 12 plus). Die Multiflow 100 und die Nephral ST 300 sind symmetrische Membranen, d. h. die Struktur der Membranwand ist homogen während für asymmetrische Membranen (FX 50 S/Polyflux 14 L) die Membranwand aus zwei Schichten besteht (2, 44, 45). Die innere Schicht ist sehr dünn (1-3 µm). Ihre Eigenschaften bestimmen die Stoffelimination durch die Membran. Die äußere dickere Stützschicht stellt keine selektive Barriere für den Stofftransport dar, kann aber ein Diffusionshindernis sein (45). Die Allwall GFS 12 plus besitzt zwar ebenfalls eine homogene Struktur, ist aber die

Membran mit der höchsten Anzahl an Hohlfasern, wobei die einzelnen Fasern die geringste Wandstärke aufweisen (8 µm). Die dadurch bedingte schwierige Entlüftung der Membran, die wahrscheinlich zu Beginn des Versuches nicht abgeschlossen war, könnte der Grund für die ermittelten vergleichsweise hohen Standardabweichungen der Sättigungskoeffizienten von Harnstoff und Creatinin bei dieser Membran sein.

#### Schlussfolgerungen - *In vitro* Untersuchungen Harnstoff und Creatinin

Für alle Versuchsbedingungen war eine vollständige Sättigung des Dialysats zu beobachten. Dies resultierte in einer maximalen extrakorporalen Clearance von Harnstoff und Creatinin, die für alle untersuchten Membranen und Dialysatflussraten die verwendete Flussrate widerspiegelte. Die Variabilität der ermittelten Clearances innerhalb einer Versuchsreihe (L I a-c, L II a-c,..., LXIII a-c) war abhängig von den Verfahrensbedingungen, allerdings für alle angewandten Bedingungen vergleichbar zu bereits publizierten Untersuchungen (42, 43, 68, 163). Das angewandte CVVHD *in vitro* Modell kann somit als valide angesehen werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die nachfolgend diskutierten divergierenden Sättigungskoeffizienten von Levofloxacin auf den unterschiedlichen Verfahrensbedingungen basierten und nicht durch das Modell an sich begründet waren.

Bezugnehmend auf den Einsatz der CVVHD in der klinischen Praxis ergibt sich die Schlussfolgerung, dass bei Anwendung von Dialysatflussraten im Bereich von 8-41 ml/min sowie von Membranen mit einer Oberfläche  $\geq 1.0 \text{ m}^2$  von einer Harnstoff- bzw. Creatinin-Clearance ausgegangen werden kann, welche der Dialysatflussrate entspricht.

#### **4.2.3 *In vitro* Untersuchungen Levofloxacin**

Eine Elimination von Levofloxacin war für alle *in vitro* Untersuchungen zu beobachten. Dies war basierend auf Ergebnissen einer *in vivo* Studie zur Levofloxacin Gabe während intermittierender Dialyse sowie aufgrund von *in vitro* CVVHD Untersuchungen an Substanzen mit einem ähnlichen Molekulargewicht zu erwarten (75, 76, 158). Die Dialysatsättigung lag mit einem Sättigungskoeffizienten von 0.57-1.16 in einem vergleichbaren Bereich zu den *in vivo* unter CVVH (122, 123) berichteten Siebkoeffizienten (SC 0.47-0.96). Wie die Variabilität des Sättigungskoeffizienten.

fizienten demonstriert, war im Gegensatz zu Harnstoff und Creatinin, das Ausmaß der Dialysatsättigung an Levofloxacin von den verwendeten CVVHD Bedingungen abhängig. In den nachfolgenden Kapiteln sollen daher die Auswirkungen der verschiedenen CVVHD Bedingungen auf den Sättigungskoeffizienten und die extrakorporalen Clearance von Levofloxacin diskutiert werden.

#### **4.2.3.1 Versuchsansatz 1 - Untersuchungen zum Einfluss der Dialysatflussrate**

Die schrittweise Erhöhung der Dialysatflussrate hatte für die beiden untersuchten Membranen unterschiedliche Auswirkungen auf die Dialysatsättigung und damit einhergehend auf die Levofloxacin-Clearance.

Für die FX 50 S ließ sich bis 25 ml/min ein Sättigungskoeffizient von 1 ( $0.94 \pm 0.11$  -  $1.12 \pm 0.05$ ) beobachten, welcher ab einer Dialysatflussrate von 33 ml/min auf 0.75 bzw. 0.78 (41 ml/min) absank. Der Effekt, dass die Membranpermeabilität für eine Substanz ab einem bestimmten Dialysatfluss sinkt und somit die optimale Diffusion dieser nicht mehr möglich ist, wurde im Zusammenhang mit anderen Membranen für Harnstoff und Creatinin bereits beschrieben. Die Höhe der Flussrate, ab der die Membranpermeabilität (und somit der SA) sinkt, scheint vom Molekulargewicht der Substanz und der aktiven Oberfläche des Dialysators abzuhängen. Da Levofloxacin mit 377 Da ein höheres Molekulargewicht als Creatinin und Harnstoff besitzt, zeigte sich unter den Versuchsbedingungen ein Abfall der Dialysatsättigung. Auch für andere Arzneistoffe wurde bei steigendem Dialysatfluss eine geringere Dialysatsättigung beobachtet. In einer *in vitro* Untersuchung zur Elimination von Meropenem, welches ein höheres Molekulargewicht als Levofloxacin besitzt, ist ein Abfall des Sättigungskoeffizienten ab einer Dialysatflussrate  $> 10$  ml/min feststellbar (164). Die verwendete Membran entsprach bzgl. Material und Oberfläche der FX 50 S. Vergleichbare Ergebnisse wurden für Cefpirom unter CVVH berichtet (75). Die Beziehung zwischen dem Molekulargewicht einer Substanz, der Dialysatflussrate und dem Sättigungskoeffizienten scheint für Stoffe mit einem Molekulargewicht im Grenzbereich der Eliminationsfähigkeit der Dialyse (MW  $> 1000$  Da) an Bedeutung zu verlieren. Für Vancomycin (MW = 1400 Da) lässt sich bspw. eine niedrigere, aber von der verwendeten Flussrate, unabhängige Dialysatsättigung beobachten (71). Basierend auf dem ermittelten Sättigungskoeffizienten stieg die Levofloxacin-Clearance bis zu einer Flussrate von 25 ml/min linear an ( $R^2 = 0.963$ ). In dem

Bereich von 8-25 ml/min kann daher von der Flussrate auf die Clearance geschlossen werden. Bei Verwendung eines Dialysatflusses von 33 bzw. 41 ml/min ist dies nicht mehr der Fall. Zwar steigt die Clearance weiter an (Ausnahme QD = 33 ml/min), spiegelt aber nicht mehr die eingesetzte Flussrate wider.

Für den untersuchten Bereich von 8-41 ml/min konnte auf Basis der Levofloxacin-Clearances der einzelnen Versuche keine eindeutige Beziehung zu der verwendeten Dialysatflussrate gezeigt werden (lineare Regression  $R^2 = 0.544$ , exponentielle Datenanalyse  $R^2 = 0.599$ , logarithmische Datenanalyse  $R^2 = 0.6121$ ). Bei Betrachtung der Mittelwerte einer Versuchsreihe (LI a-c; LII a-c; ...; LXIII a-c) ließ sich die Beziehung zwischen Levofloxacin-Clearance und Dialysatfluss mit einer logarithmischen Funktion wieder geben ( $R^2 = 0.909$ ).

Die lineare Regressionsanalyse zwischen der Levofloxacin-Clearance und der Harnstoff- bzw. Creatinin-Clearance demonstrierte eine signifikante Beziehung mit einem im Vergleich zur Dialysatflussrate höheren Bestimmtheitsmaß (Hst  $R^2 = 0.735$ , Crea  $R^2 = 0.804$ ). Dieses basierte auf der mit der Flussrate steigenden Standardabweichung der Clearances aller drei Substanzen. Die Beobachtung ist zwar teilweise modellbedingt (s. a. Kap. 2.2.2/4.2.1) aber auch ein Hinweis, dass die Stoffelimination bei steigender Dialysatflussrate generell stärker variiert und somit schlechter vorhersagbar ist. Die Variabilität einiger Charakteristika der Membran (z. B. Porengröße, Porendichte), welche produktionsbedingt nicht homogen für die gesamte Membran sind, sondern der Gausschen Normalverteilung folgen, könnte bei höheren Flussraten stärker ins Gewicht fallen (45). Die bessere Korrelation zwischen der Levofloxacin- und der Creatinin-Clearance ist methodikbedingt, da bei 33 ml/min nur ein Wert für die Creatinin-Clearance ermittelt wurde. Die nominellen Unterschiede zwischen den Clearances der beiden Substanzen fallen somit im Vergleich zu Harnstoff weniger ins Gewicht.

Für die Multiflow 100 hatten Veränderungen des Dialysatflusses andere Auswirkungen auf die Elimination von Levofloxacin als für die FX 50 S. Die Dialysatsättigung sank zunächst von  $1.16 \pm 0.02$  (QD = 8 ml/min) auf  $0.57 \pm 0.01$  (QD = 25 ml/min). Konträr zu diesem Ergebnis wurde bei einer Dialysatflussrate = 33 ml/min ein Anstieg des Sättigungskoeffizienten ( $1.01 \pm 0.07$ ) sowie bei 41 ml/min ein erneuter Abfall ( $0.76 \pm 0.19$ ) beobachtet. Die Untersuchungen sind als aussagekräftig anzusehen, da im Vergleich zu den anderen durchgeführten Versuchen die

Standardabweichung der Sättigungskoeffizienten für alle Substanzen bei der Multiflow 100 am geringsten war.

Eine Ursache für die Entwicklung der Dialysatsättigung könnten die hohen adsorptiven Eigenschaften der Multiflow 100 sein. Die Adsorption von Plasmaproteinen aber auch Immunmodulatoren (z. B. Interleukin 6/8) durch Dialysatoren ist für alle Membranen beschrieben (25, 48, 49). Einhergehend damit lässt sich die Ausbildung einer Sekundärmembran beobachten, welche zu einer Reduktion des Sättigungskoeffizienten führt. Diese Eigenschaft ist aufgrund der negativen Ladung bei Acrylonitril/Natriummethalylsulfonat Membranen, wie der Multiflow 100, besonders stark ausgeprägt (48). Vergleichbar zur Dialysatsättigung wäre es denkbar, dass die Bindungskapazität der Membran mit einer höheren Flussrate sinkt. Eine schwächere Ausprägung der Sekundärmembran bei höheren Dialysatflüssen könnte den Anstieg des Sättigungskoeffizienten bei 33 ml/min erklären, welcher wegen der sinkenden Membranpermeabilität gegen Levofloxacin bei höheren Flussraten nicht konstant bleibt. Studien zum Ausmaß der Bindekapazität in Abhängigkeit von der Dialysatflussrate existieren bisher allerdings nicht.

Die Levofloxacin-Clearance stieg im Bereich von 8-25 ml/min erneut linear an ( $R^2=0.992$ ). Im Gegensatz zur FX 50 S kann aber von der Dialysatflussrate nicht direkt auf die Levofloxacin-Clearance geschlossen werden, da diese niedriger als der eingesetzte Dialysatfluss war. Ab einer Flussrate von 33 ml/min war ein Anstieg der Levofloxacin-Clearance um mehr als das zweifache von  $14.28 \text{ ml/min} \pm 0.39$  ( $QD = 25 \text{ ml/min}$ ) auf  $33.30 \text{ ml/min} \pm 2.22$  ( $QD = 33 \text{ ml/min}$ ) zu beobachten. Danach blieb die Clearance konstant, reflektierte aber wiederum nicht den verwendeten Dialysatfluss.

Mathematisch konnte die Beziehung zwischen der extrakorporalen Levofloxacin-Clearance und der Dialysatflussrate mit einem hohen Bestimmtheitsmaß beschrieben werden (exponentielle Datenanalyse  $R^2 = 0.819$ , lineare Datenanalyse  $R^2 = 0.854$ ). Die mit Hilfe der Datenanalyse erstellten Funktionen reflektierten jedoch nicht die Clearance-Werte, welche für einen Dialysatfluss von 25 ml/min bzw. 33 ml/min erhalten wurden. Dies galt auch für die Datenanalyse der Levofloxacin- und Creatinin- bzw. Harnstoff-Clearance. Die Abschätzung der Levofloxacin-Clearance auf Basis der Surrogatmarker kann daher nicht empfohlen werden. In der klinischen Praxis wäre ein möglicher Ansatz bei Verwendung der Multiflow 100 von einem Sättigungskoeffizienten = 0.75 auszugehen. Die Multiplikation der eingesetzten

Dialysatflussrate mit diesem Wert führt zu einer Levofloxacin-Clearance, welche die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse besser wieder gibt. Dieses Vorgehen kann allerdings nur für den untersuchten Dialysatflussbereich von 8-41 ml/min empfohlen werden.

#### **4.2.3.2 Versuchsansatz 2 - Untersuchungen zum Einfluss des Membranmaterials**

Der Einfluss des Membranmaterials auf die Elimination von Levofloxacin während CVVHD erschien für die untersuchten Bedingungen ( $QD = 25 \text{ ml/min}$  in allen Versuchen) untergeordnet. Mit Ausnahme der Multiflow 100 (Acrylonitril/Natrium-methalylsulfonat) wurde für die Membranen FX 50 S (Helixone<sup>®</sup> = Polysulfon), Nephral ST 300 (Acrylonitril/Natriummethylsulfonat), Polyflux 14 L (Polyamix) und Allwall GFS 12 plus (Hemophan<sup>®</sup> = mit Diethylaminoethyl veresterte Cellulose) eine Levofloxacin-Clearance beobachtet, die den Dialysatfluss reflektierte. Für die Multiflow 100 ergab sich eine signifikant niedrigere Clearance von 14.28 ml/min ( $p > 0.05$ ).

Multiflow 100 und Nephral ST 300 bestehen aus demselben Material, welches aber unterschiedlich aufgearbeitet wurde. Auch die Oberfläche der Membranen ist verschieden (Multiflow 100 =  $1.0 \text{ m}^2$ ; Nephral ST 300 =  $1.3 \text{ m}^2$ ). Da vergleichende Studien über die Stoffelimination bei Einsatz verschiedener Membranen, die auf demselben Material basieren, fehlen, kann nicht geklärt werden, ob der signifikante Unterschied in der Elimination auf der unterschiedlichen Aufarbeitung des Materials beruht oder auf der Oberfläche. Die Multiflow 100 weist bei einem Dialysatfluss von 33 ml/min eine zur Nephral ST 300 vergleichbare Dialysatsättigung für Levofloxacin auf (s. a Kap. 4.1.1.2 und 4.1.2). Daher wäre es möglich dass die Konditionierung des Dialysators die Membranpermeabilität in Abhängigkeit von der Flussrate beeinflusst. Für die anderen untersuchten Membranen wirkten sich die Unterschiede in der Oberfläche ( $1.0 \text{ m}^2$  bis  $1.4 \text{ m}^2$ ) nicht auf die Levofloxacin-Clearance aus. Im Gegensatz zu Glykopeptiden, Aminoglykosiden oder  $\beta 2$  Mikroglobulin, für die eine Abhängigkeit der Elimination von der Konditionierung als low bzw. high flux Membran berichtet ist, war für Levofloxacin kein Unterschied in der Dialysatsättigung hinsichtlich dieses Parameters zu beobachten (73, 165). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Choi et al., welche in einem *in vitro* Modell der CVVH für Levofloxacin bei low flux Membranen einen Siebkoeffizienten von 0.93 beobachteten

(125). Unterschiede zwischen low und high flux Membran zeigen sich eher bei der CVVH, da die Unterteilung auf dem  $K_{UF}$  basiert. Dieser ist ein Maß für die Fähigkeit zur Ultrafiltration, welche für die CVVH der vorherrschende Mechanismus der Stoffelimination ist, während die CVVHD diffusionsgesteuert ist (2, 21, 23, 24).

Ein Vergleich aller fünf Membranen ist nur bei einer Flussrate möglich. Aussagen, inwieweit sich bei variierenden Dialysatflussraten Unterschiede in Material oder Oberfläche bemerkbar machen, können nur für die FX 50 S und die Multiflow 100 getroffen werden. Die Ergebnisse aus Versuchsansatz 1 demonstrierten, dass die Elimination von Levofloxacin über den Dialysatflussbereich von 8-41 ml/min vom Membranmaterial abhängig ist. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine maximale Elimination von Levofloxacin ( $SA = 1$ ) nur für bestimmte Dialysatflüsse beobachtet wurde, die für die jeweilige verwendete Membran unterschiedlich sein können. Für Harnstoff und Creatinin hingegen wurde unter allen untersuchten Bedingungen eine maximale Elimination gezeigt.

Analog zu der berichteten Adsorption von Plasmaproteinen und Immunmodulatoren (22, 25, 48, 49) wurde auch für einige Arzneistoffe eine Adsorption an die Membran nachgewiesen. Das Ausmaß der Adsorption ist abhängig vom Membranmaterial. Menth et al. (70) untersuchten die Elimination von Teicoplanin an verschiedenen Dialysatoren. Die höchste adsorptive Kapazität wiesen Polysulfon und Acrylonitril/Natriummethalylsulfonat Membranen auf, welche auch im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden. Auch für Aminoglykoside und Vancomycin wurde eine mögliche Adsorption an diese Membranmaterialien berichtet (63, 73). Für Levofloxacin sind zwei Studien publiziert, in denen eine Adsorption der Substanz beobachtet wurde. Bellmann et al. untersuchten bei zwei Patienten die während der CVVH Behandlung genutzten Membranen (Polysulfon) und fanden korrespondierend zu niedrigen Plasmaspiegeln bei einem Patienten eine signifikante Adsorption von Levofloxacin (120). In den Membranen, welche für die Behandlung des zweiten Patienten verwendet wurden, war Levofloxacin hingegen nur in geringen Konzentrationen nachzuweisen. Aussagekräftiger sind die *in vitro* Untersuchungen von Choi et al., welche für die Multiflow 60 (Acrylonitril/ Natriummethalylsulfonat) eine Adsorption von Levofloxacin demonstrierten, die bei einer ebenfalls untersuchten Polyamid Membran nicht auftrat (125). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurde in der vorliegenden Arbeit unabhängig von den untersuchten Membranen keine Adsorption beobachtet. Der Unterschied in der Levofloxacin-Konzentration zwischen Plasmaeingang und

Plasmaausgang war für alle durchgeführten Untersuchungen vergleichbar und lag bei 10 %. Dies galt sowohl für Versuche mit einer vollständigen Dialysatsättigung (SA ~1) als auch für Versuche mit einem Sättigungskoeffizienten < 1. Eine Adsorption von Levofloxacin ist somit nicht wahrscheinlich. Der Grund könnte die in dem Modell verwendete Levofloxacin-Konzentration sein. Basierend auf den Arbeiten von Choi et al. wiesen Tian et al. eine Abhängigkeit der Adsorption von Levofloxacin von der Höhe der Konzentration nach (126). Eine signifikante Adsorption von Levofloxacin wurde erst bei einer Konzentration von 20 mg/l gefunden, welche deutlich über der für diese Untersuchungen verwendeten Konzentration von 8 mg/l lag. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass eine Adsorption von Levofloxacin bei therapeutischen Konzentrationen nicht wahrscheinlich ist bzw. in einem nicht relevanten Ausmaß auftritt. Diese Erkenntnis wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt.

#### Schlussfolgerungen *in vitro* Untersuchungen Levofloxacin

Levofloxacin wurde in allen *in vitro* Untersuchungen eliminiert. Das Ausmaß der Elimination war abhängig von den gewählten Bedingungen. Eine höhere Dialysatflussrate war generell mit einer höheren Clearance assoziiert, welche jedoch nicht über den gesamten untersuchten Flussbereich linear anstieg.

Für Dialysatflussraten von 8, 16 und 25 ml/min ließ sich ein linearer Anstieg der Levofloxacin-Clearance für beide Membranen beobachten. In diesem Bereich entsprach bei Verwendung der FX 50 S die Levofloxacin-Clearance dem eingesetzten Dialysatfluss während für die Multiflow 100 die Clearance geringer war als die Dialysatflussrate. Bei Dialysatflüssen von 33 ml/min bzw. 41 ml/min entsprach die Levofloxacin-Clearance beider Membranen ca. 75 % der eingesetzten Flussrate. Die weiteren untersuchten Membranmaterialien verhielten sich bei 25 ml/min wie die FX 50 S. Eine Adsorption von Levofloxacin konnte für die untersuchten Bedingungen ausgeschlossen werden.

Die Abschätzung der Elimination von Levofloxacin auf Basis der Dialysatflussrate bzw. Harnstoff- und Creatinin-Clearance ist unter bestimmten Bedingungen möglich und sollte auf Basis der Creatinin-Clearance erfolgen. Zum einen wird durch die Creatinin-Clearance die noch vorhandene renale Funktion des Patienten wieder gegeben, zum anderen kommt das Molekulargewicht von Creatinin im Vergleich zu den anderen möglichen endogenen Surrogatmarkern dem Molekulargewicht von Levofloxacin am nächsten.

Für die FX 50 S kann bis zu einem Dialysatfluss von 25 ml/min von einer Levofloxacin-Clearance ausgegangen werden, welche der Creatinin-Clearance entspricht. In dem Bereich von > 25 ml/min bis 41 ml/min sollte die Creatinin-Clearance mit dem Faktor 0.75 multipliziert werden. Bei Einsatz der Multiflow 100 ist eine Abschätzung der Levofloxacin-Clearance ebenfalls durch Multiplikation der Creatinin-Clearance mit dem Faktor 0.75 möglich. Die Berechnung ist unabhängig von der verwendeten Dialysatflussrate. Die anderen untersuchten Membranmaterialien führten bei einer QD = 25 ml/min zu Levofloxacin-Clearances, die der Creatinin-Clearance entsprachen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Beziehung zwischen Creatinin- und Levofloxacin-Clearance sowohl durch die Dialysatflussrate als auch durch die Membran geprägt ist. Eine Extrapolation der Ergebnisse dieser Arbeit auf andere Membranen bzw. Flussraten ist daher nicht möglich.

## 5. Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der *in vitro* ermittelten CVVHD-Clearances

### 5.1 Ergebnisse

#### 5.1.1 Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der *in vitro* ermittelten CVVHD-Clearances - Sättigungsdosis

Entsprechend der Fachinformation wurde für die Kalkulation eine Sättigungsdosis von 250 mg (komplizierte Harnwegsinfektionen) bzw. 500 mg (Haut- und Weichteilinfektionen, ambulant erworbene Pneumonie) eingesetzt (108). Die aus diesen Dosen resultierenden AUC<sub>0-24</sub> waren aufgrund des verwendeten Berechnungsansatzes nur vom Verteilungsvolumen abhängig.

Die Kalkulation der AUC<sub>0-24</sub> nach Gabe einer Sättigungsdosis von 500 mg führte für einen anurischen Patienten ( $\text{Cl}_{\text{Cr}} = 0 \text{ ml/min}$ ) mit einem Verteilungsvolumen von 1.2 l/kg und einem Körpergewicht von 50 kg für die in Versuchsansatz 1a (FX 50 S) ermittelten extrakorporalen Clearances zu einer AUC<sub>0-24</sub> von 121.94-140.00 mg\*l/h. Für die weiteren Versuchsansätze wurden vergleichbare AUC<sub>0-24</sub> Werte ermittelt (Multiflow 100: 121.21-138.58 mg\*l/h; Membranmaterialien: 124.47-135.04 mg\*l/h). Ein durch die Erhöhung des Körpergewichtes auf 100 kg vergrößertes Verteilungsvolumen resultierte für dieselben Clearances hingegen in deutlich reduzierten AUC<sub>0-24</sub> Werten von 66.74-72.37 mg\*l/h (FX 50 S) bzw. 66.49-71.98 mg\*l/h (Multiflow 100) und 67.64-69.21 mg\*l/h (Membranmaterialien).

Eine deutliche Erhöhung der Gesamtclearance durch die Berücksichtigung der Restnierenfunktion beeinflusste die AUC<sub>0-24</sub> kaum. Eine Creatinin-Clearance von 20 ml/min führte bei ansonsten gleichen Simulationsbedingungen (LD = 500 mg;  $V_D = 1.2 \text{ l/kg}$ ) für die FX 50 S bei einem 50 kg schweren Patienten zu AUC<sub>0-24</sub> Werten von 112.15 mg\*l/h ( $\text{Cl}_D + \text{Cl}_{\text{Cr}} = 52.09 \text{ ml/min}$ )-123.85 mg\*l/h ( $\text{Cl}_D + \text{Cl}_{\text{Cr}} = 29.02 \text{ ml/min}$ ) bzw. bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 100 kg zu Werten von 62.92-67.42 mg\*l/h. Die AUC<sub>0-24</sub> der beiden weiteren Versuchsansätze lagen im Bereich der für die FX 50 S erhaltenen Werte. Alle für die Sättigungsdosis simulierten AUC<sub>0-24</sub> sind unterteilt nach den jeweiligen Versuchsansätzen in den Tabellen C-1-1 bis C-1-3 des Anhanges dargestellt.

Die Tabellen geben auch die aus den AUC<sub>0-24</sub> und variierenden MHK Werten (0.5; 1; 2; 4; 6) gebildeten AUC/MIC Ratio's wieder. Diese lagen nicht für alle Bedingungen über den mit einer erfolgreichen Therapie korrelierenden AUC/MIC Werten von > 40 (grampositive Bakterienstämme) bzw. > 125 (gramnegative Bakterienstämme). Für grampositive Bakterienstämme mit einer MHK ≤ 1 wurden bei Verabreichung von 500 mg ausreichend hohe AUC/MIC Ratio's ermittelt. MHK Werte von 4 und 6 (intermediär sensible Bakterienstämme) führten zu AUC/MIC Ratio's < 40. Für eine MHK = 2 war es von den Simulationsbedingungen abhängig, ob eine ausreichend hohe AUC/MIC Ratio beobachtet wurde. Bspw. war ein Verteilungsvolumen > 84 l (KG = 70 kg \* V<sub>D</sub> = 1.2 l/kg) mit einer AUC/MIC Ratio < 40 assoziiert. Dies galt bei einer Sättigungsdosis = 250 mg schon für eine MHK = 1. Bei Infektionen, die durch gramnegative Erreger mit einer MHK von 0.5 verursacht wurden, war für eine Sättigungsdosis = 500 mg eine AUC/MIC Ratio > 125 gegeben, während für eine Dosis von 250 mg die AUC/MIC Ratio nur bis zu einem Verteilungsvolumen ≤ 50.4 l (KG = 70 kg \* V<sub>D</sub> = 0.72 l/kg) ausreichend war. Bei einer MHK = 1 ergab sich eine AUC/MIC Ratio > 125 nur für eine Sättigungsdosis = 500 mg und ein berechnetes Verteilungsvolumen < 84 l (KG = 70 kg \* V<sub>D</sub> = 1.2 l/kg). Alle anderen Bedingungen sowie MHK Werte von 2, 4, und 6 waren mit einer AUC/MIC Ratio < 125 assoziiert.

### **5.1.2 Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der *in vitro* ermittelten CVVHD-Clearances - 1. Erhaltungsdosis**

Die Maximal- und die Minimalkonzentration sowie die sich daraus resultierenden AUC<sub>0-24</sub> wurden nach Gabe der ersten Erhaltungsdosis ED (= erste Gabe) erneut ermittelt. Die erste Erhaltungsdosis war auf 125 mg bzw. im Falle einer Sättigungsdosis von 500 mg und einer Creatinin-Clearance von 20 ml/min auf 250 mg festgelegt. Tabelle 5-1 zeigt die AUC<sub>0-24</sub>, welche nach Verabreichung der ersten Erhaltungsdosis berechnet wurden. Die Ergebnisse basieren auf den Kalkulationsbedingungen: LD = 500 mg + ED = 125 mg (Cl<sub>Cr</sub> = 0 ml/min) bzw. = 250 mg (Cl<sub>Cr</sub> = 20 ml/min), Verteilungsvolumen = 1.2 l/kg und Körpergewicht = 50 bzw. 100 kg. Alle nach der ersten Gabe der Erhaltungsdosis berechneten AUC<sub>0-24</sub> sind in den Tabellen C-2-1 bis C-2-3 des Anhangs dargestellt.

Auch nach der ersten Gabe war die AUC<sub>0-24</sub> von dem Verteilungsvolumen abhängig. Wie Tabelle 5-1 zu entnehmen ist, führte die Erhöhung des Verteilungsvolumens

durch Verdopplung des Gewichtes zu deutlich reduzierten AUC<sub>0-24</sub> Werten. Allerdings beeinflusste auch die Clearance die Höhe der AUC<sub>0-24</sub>. Dies wird in der größeren Spannbreite der AUC<sub>0-24</sub> Werte für die einzelnen Versuchsansätze sichtbar. Für die FX 50 S (Versuchsansatz 1a) differenzierten die Werte am stärksten, da für diese Membran die ermittelten Levofloxacin-Clearances am meisten variierten. Die Auswirkungen der extrakorporalen Clearance auf die AUC<sub>0-24</sub> wurden unter Berücksichtigung einer Restnierenfunktion (Cl<sub>Cr</sub>) geringer.

**Tabelle 5-1 AUC<sub>0-24</sub> [mg\*I/h] nach der ersten Gabe der Erhaltungsdosis**  
Kalkulationsbedingungen: LD = 500 mg, ED = 125 mg bzw. 250 mg,  
V<sub>D</sub> = 1.2 l/kg

Versuchsansatz	KG [kg]	Cl <sub>Cr</sub> [ml/min]	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	AUC <sub>0-24</sub> [mg*I/h]
1a FX 50 S	50	0	9.02	206.92
			32.09	130.46
			9.02	175.68
			32.09	122.24
	100	0	9.02	113.65
			32.09	89.57
			9.02	113.70
			32.09	92.46
1b Multiflow 100	50	0	10.47	200.81
			33.30	127.48
			10.47	171.43
			33.30	120.14
	100	0	10.47	111.95
			33.30	88.46
			10.47	112.19
			33.30	91.49
2 Membranmaterialien	50	0	14.28	185.52
			28.05	141.04
			14.28	160.25
			28.05	129.64
	100	0	14.28	107.54
			28.05	93.32
			14.28	108.17
			28.05	95.77

Obwohl die AUC<sub>0-24</sub> nach erster Gabe im Vergleich zu den für die Sättigungsdosis erhaltenen Werten deutlich erhöht waren, unterschieden sich die AUC/MIC Ratio's kaum. Eine AUC/MIC Ratio > 40 ergab sich, wenn von grampositiven Bakterienstämmen mit einer MHK ≤ 1 ausgegangen wurde. Für eine MHK = 2 wurden

bei einer Sättigungsdosis von 500 mg nach Verabreichung der ersten Erhaltungsdosis ausreichend hohe AUC/MIC Ratio's ermittelt, während dies bei einer Sättigungsdosis von 250 mg ab einem Verteilungsvolumen > 84 l nicht mehr der Fall war. Letzteres galt insbesondere wenn die Levofloxacin-Clearance > 20 ml/min war. Eine AUC/MIC Ratio > 125, welche für durch gramnegative Bakterien verursachte Infektionen in Korrelation zu einem Therapieerfolg steht, wurde für eine MHK von 0.5 beobachtet. Eine MHK = 1 führte, analog zu den für die Sättigungsdosis wieder gegebenen Ergebnissen, nur unter bestimmten Bedingungen zu einer AUC/MIC Ratio > 125 (z. B. LD = 500 mg; ED = 125 mg bzw. 250 mg; KG = 50 kg;  $V_D$  = 0.72 bzw. 1.2 l/kg). Höhere Verteilvolumina ergaben v. a. bei Levofloxacin-Clearances > 20 ml/min wiederum AUC/MIC Ratio's < 125. Für alle MHK Werte > 1 lag die AUC/MIC Ratio unter dem Schwellenwert von 125.

### **5.1.3 Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der *in vitro* ermittelten CVVHD-Clearances - Steady State Bedingungen**

Die für Steady State Bedingungen berechneten AUC<sub>0-24</sub> wurden v. a. durch die Clearance (sowohl durch die Cl<sub>Cr</sub> als auch durch die Cl<sub>D</sub>) beeinflusst. Unterschiede in der extrakorporalen Clearance, welche in den jeweiligen Versuchsansätzen festgestellt wurden, spiegelten sich auch in der AUC<sub>0-24</sub> wider. Die Höhe der AUC<sub>0-24</sub> war somit abhängig von den Verfahrensbedingungen der CVVHD. Inwieweit die extrakorporale Clearance (aber auch andere Parameter wie Körpergewicht und Verteilungsvolumen) Auswirkungen auf die AUC<sub>0-24</sub> hatten, war auch durch die Creatinin-Clearance bestimmt, da diese die Basis der Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation ist. Die in Abhängigkeit von der Creatinin-Clearance verwendeten Erhaltungsdosen führten unter Steady State Bedingungen zu stark variierenden AUC<sub>0-24</sub> Werten. Die Ergebnisse sind daher unterteilt nach der Restnierenfunktion dargestellt. Aussagen über den Einfluss der extrakorporalen Clearance auf die AUC<sub>0-24</sub> im Steady State, die unabhängig von der Creatinin-Clearance getroffen werden können, sind am Ende des Kapitels aufgeführt.

#### Creatinin-Clearance = 0 ml/min (anurischer Patient)

Für einen anurischen Patienten ergaben sich in Abhängigkeit von der Indikation zwei verschiedene Dosisregime: LD = 250 mg + ED = 125 mg alle 48 h (komplizierte Harnwegsinfektionen) bzw. LD = 500 mg + ED = 125 mg alle 24 h (ambulant/nosoko-

mial erworbene Pneumonie/Haut- und Weichteilinfektionen). Die für beide Dosierungen kalkulierten AUC<sub>0-24</sub> sind am Bsp. eines 70 kg schweren Patienten in Tabelle 5-2 dargestellt. Die tabellarische Auflistung aller ermittelten AUC<sub>0-24</sub> erfolgt in Abhängigkeit von den Versuchsansätzen im Anhang C-3-1 bis C-3-3.

Für beide Dosierungen zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der AUC<sub>0-24</sub> von den für Levofloxacin *in vitro* ermittelten CVVHD Clearances. Diese Abhängigkeit war besonders für niedrige Werte sichtbar. Bei einer extrakorporalen Levofloxacin-Clearance von 9.02 ml/min (FX 50 S, QD = 8 ml/min) und einer Erhaltungsdosis von 125 mg alle 24 h ergaben sich für einen 70 kg schweren Patienten AUC<sub>0-24</sub> Werte im Bereich von 1046.38-1104.64 mg\*I/h. Die für die Multiflow 100 festgestellte Levofloxacin-Clearance von 10.47 ml/min führte unter den gleichen Kalkulationsbedingungen zu AUC<sub>0-24</sub> Werten von 887.67-945.20 mg\*I/h. Geringe Schwankungen in der extrakorporalen Clearance resultierten bis zu einem Wert  $\leq$  15 ml/min in deutlich variierenden AUC<sub>0-24</sub>. Dies entsprach für Versuchsansatz 1a allen Untersuchungen, die bei einer Dialysatflussrate von 8 bzw. 16 ml/min durchgeführt wurden. Bei Verwendung der Multiflow 100 (Versuchsansatz 1b) galt dies für alle Versuche mit einem Dialysatfluss  $\leq$  25 ml/min. Mit Anstieg der extrakorporalen Clearance waren die Auswirkungen auf die AUC<sub>0-24</sub> geringer. Levofloxacin-Clearances von 32.09 ml/min (FX 50 S, QD = 41 ml/min) bzw. 33.30 ml/min (Multiflow 100, QD = 33 ml/min) führten für die o. g. Bedingungen zu AUC<sub>0-24</sub> Werten, die sich nur noch unwesentlich voneinander unterschieden (FX 50 S: AUC<sub>0-24</sub> = 230.73-277.63 mg\*I/h; Multiflow 100: AUC<sub>0-24</sub> = 219.44-256.69 mg\*I/h). Mit Verlängerung des Dosierungsintervalls wirkte sich die Variabilität der Levofloxacin-Clearance ebenfalls geringer auf die AUC<sub>0-24</sub> aus. Für die untersuchten Membranmaterialien (Versuchsansatz 2) ergaben sich mit Ausnahme der Multiflow 100 vergleichbare AUC<sub>0-24</sub> (Anhang C-3-3).

Die Variation des Verteilungsvolumens bzw. des Körpergewichtes hatte für beide Dosisregime kaum Auswirkungen auf die AUC<sub>0-24</sub>, wie auch aus Tabelle 5-2 ersichtlich wird.

**Tabelle 5-2 AUC<sub>0-24</sub> [mg\*l/h] unter Steady State Bedingungen bei einer Cl<sub>Cr</sub> = 0 ml/min**  
 Körpergewicht = 70 kg  
 Unterstrichene AUC<sub>0-24</sub> Werte: AUC/MIC Ratio < 125 für eine MHK = 2

<b>Versuch</b>		<b>Erhaltungsdosis = 125 mg/24 h</b>			<b>Erhaltungsdosis = 125 mg/48 h</b>		
<b>Nr.</b>	<b>Cl<sub>D</sub>[ml/min]</b>	<b>Verteilungsvolumen</b>			<b>Verteilungsvolumen</b>		
		<b>0.72 l/kg</b>	<b>1.2 l/kg</b>	<b>1.6 l/kg</b>	<b>0.72 l/kg</b>	<b>1.2 l/kg</b>	<b>1.6 l/kg</b>
<b>Versuchsansatz 1a FX 50 S</b>							
LI	9.02	1046.38	1088.42	1104.64	359.60	354.83	352.88
LII	15.65	561.30	600.67	616.23	<u>211.39</u>	<u>207.53</u>	<u>205.79</u>
LIII	28.05	274.79	309.24	323.59	<u>120.65</u>	<u>118.27</u>	<u>116.98</u>
LIV	24.85	320.69	356.41	371.07	<u>135.61</u>	<u>132.89</u>	<u>131.48</u>
LX	32.09	<u>230.73</u>	263.66	277.63	<u>105.92</u>	<u>103.97</u>	<u>102.78</u>
<b>Versuchsansatz 1b Multiflow 100</b>							
LXI	10.47	887.67	929.11	945.20	311.40	306.83	304.92
LXII	12.68	715.13	755.69	771.55	258.73	254.47	252.64
LVIII	14.28	623.67	663.84	679.20	<u>230.84</u>	<u>226.79</u>	<u>225.02</u>
LIX	33.30	<u>219.44</u>	251.86	256.69	<u>102.17</u>	<u>100.32</u>	<u>99.17</u>
LXIII	31.19	238.66	272.16	286.30	<u>108.87</u>	<u>106.83</u>	<u>105.62</u>
<b>Versuchsansatz 2 Membranmaterialien</b>							
LIII	28.05	274.79	309.24	323.59	<u>120.65</u>	<u>118.27</u>	<u>116.98</u>
LV	25.36	312.52	348.04	362.65	<u>132.92</u>	<u>130.31</u>	<u>128.92</u>
LVI	26.91	289.70	324.60	338.58	<u>125.54</u>	<u>123.05</u>	<u>121.70</u>
LVII	27.83	276.92	311.73	326.20	<u>122.13</u>	<u>119.54</u>	<u>118.14</u>
LVIII	14.28	623.67	663.84	679.20	<u>230.84</u>	<u>226.79</u>	<u>225.02</u>

Analog zur Sättigungsdosis bzw. der ersten Gabe der Erhaltungsdosis konnten unter Steady State Bedingungen keine allgemein gültigen Aussagen hinsichtlich des Therapieerfolges getroffen werden. Nur bei einer MHK = 0.5 war sowohl für grampositive als auch für gramnegative Erreger ein Therapieerfolg unabhängig von der Levofloxacin-Clearance bzw. der verwendeten Dosierung wahrscheinlich.

Im Falle einer durch sensible grampositive Keime verursachten Infektion (MHK ≤ 2) führte die simulierte AUC<sub>0-24</sub> unabhängig von der extrakorporalen Clearance zu einer AUC/MIC Ratio > 40. Dies galt bei einer Dosierung von 125 mg alle 24 h auch für intermediär sensible grampositive Keime (MHK = 4 bzw. 6). Bei einer

Erhaltungsdosis von 125 mg alle 48 h und einer Levofloxacin-Clearance > 20 ml/min wurde dieser Schwellenwert für MHK Werte von 4 bzw. 6 dagegen nicht mehr erreicht. Dies entsprach den *in vitro* Untersuchungen, die bei einer Dialysatflussrate  $\geq$  25 ml/min (FX 50 S, Alwall GFS 12 plus, Polyflux 14 L, Nephral ST 300) bzw.  $\geq$  33 ml/min (Multiflow 100) durchgeführt wurden.

Für gramnegative Erreger mit einer MHK  $\leq$  1 war bei Verabreichung der Erhaltungsdosis alle 24 h die AUC/MIC Ratio  $>$  125. Bei einer Dosierung von 125 mg alle 48 h war dies für Levofloxacin-Clearances  $>$  30 ml/min (FX 50 S: QD = 41 ml/min; Multiflow 100: QD = 33 ml/min) nicht mehr der Fall. Für eine MHK = 2 ergaben sich bei dieser Dosis schon bei extrakorporalen Clearances  $>$  13 ml/min AUC/MIC Ratio  $<$  125. Die betroffenen  $AUC_{0-24}$  Werte sind in Tabelle 5-2 unterstrichen.

#### Creatinin-Clearance = 10 ml/min

Die für einen anurischen Patienten beschriebenen Dosisregime gelten auch bei einer noch vorhandenen Creatinin-Clearance von 10 ml/min. Bei Haut- und Weichteilinfektionen sowie in schweren Fällen der ambulant/nosokomial erworbenen Pneumonie wird aber die Verkürzung des Dosierungsintervalls der Erhaltungsdosis (125 mg) von 24 h auf 12 h empfohlen. Die  $AUC_{0-24}$ , die für alle drei Dosierungsrichtlinien ermittelt wurden, sind wiederum für einen 70 kg schweren Patienten in Tabelle 5-3 dargestellt bzw. für alle Simulationsbedingungen in den Tabellen C-3-1 bis C-3-3 des Anhangs aufgeführt.

Die Berücksichtigung einer noch vorhandenen Creatinin-Clearance führte zu deutlich niedrigeren  $AUC_{0-24}$  Werten. Die größten Auswirkungen hatte das Einbeziehen der Creatinin-Clearance auf die  $AUC_{0-24}$  Werte, welche für niedrige Levofloxacin-Clearances ermittelt wurden. Im Vergleich zum anurischen Patienten sank, bezogen auf dasselbe Dosierungsintervall, bei einer Levofloxacin-Clearance  $<$  15 ml/min die  $AUC_{0-24}$  im Durchschnitt um 50 %, während bei Werten  $>$  25 ml/min die  $AUC_{0-24}$  nur um ca. 30 % erniedrigt war. Vergleichbar zu den für einen anurischen Patienten dargestellten Ergebnissen war der Einfluss der verschiedenen Levofloxacin-Clearances auf die  $AUC_{0-24}$  ab Clearance Werten  $>$  25 ml/min geringer. Des Weiteren wurde die Variabilität der Levofloxacin-Clearance durch die Berücksichtigung der Creatinin-Clearance relativiert. Der Einfluss auf die  $AUC_{0-24}$  war somit kleiner.

Mit Verlängerung des Dosierungsintervalls (12 h → 24 h → 48 h) wurden die Auswirkungen der verschiedenen Levofloxacin-Clearances und damit der variierenden CVVHD Bedingungen auf die AUC<sub>0-24</sub> ebenfalls geringer. Für einen 70 kg schweren Patienten ergaben sich bei einer Erhaltungsdosis von 125 mg alle 12 h über den untersuchten Dialysatflussbereich AUC<sub>0-24</sub> Werte von 246.91-940.07 mg\*l/h für die FX 50 S, während für eine Erhaltungsdosis von 125 mg alle 48 h AUC<sub>0-24</sub> Werte von 79.21-175.30 mg\*l/h berechnet wurden (s. a. Tab. 5-3 bzw. Anhang Tab. C-3-1). Eine ähnliche Variabilität der AUC<sub>0-24</sub> zeigte sich für die Multiflow 100. Da die ermittelten CVVHD-Clearances für die verschiedenen Membranmaterialien vergleichbar waren (Ausnahme Multiflow 100), variierten die für Versuchsansatz 2 berechneten AUC<sub>0-24</sub> Werte kaum.

Analog zu den, für eine Creatinin-Clearance = 0 ml/min (Anurie) ermittelten Ergebnissen, war bei einer MHK = 0.5 der Therapieerfolg für grampositive und gramnegative Erreger wahrscheinlich, unabhängig von der Höhe der Levofloxacin-Clearance bzw. der verwendeten Dosierung. Für grampositive Keime mit einer MHK ≤ 2 war die AUC/MIC Ratio wiederum unter allen Kalkulationsbedingungen > 40. Dies galt bei Gabe der Erhaltungsdosis im Abstand von 12 h auch für MHK Werte > 2. Bei Verabreichung der Erhaltungsdosis alle 24 h war bei MHK Werten = 6 nur im Falle einer Levofloxacin-Clearance < 20 ml/min eine AUC/MIC Ratio > 40 zu beobachten. Ein Dosierungsintervall von 48 h führte bei einer MHK > 2 zu ausreichend hohen AUC/MIC Ratio's wenn die Levofloxacin-Clearances ≤ 10 ml/min betrug. Im Falle von gramnegativen Bakterienstämmen mit einer MHK = 1 wurde für ein Dosierungsintervall von 48 h eine AUC/MIC Ratio > 125 nur für Levofloxacin-Clearances < 20 ml/min ermittelt. Höhere MHK Werte führten für diese Dosierung unabhängig von den Kalkulationsbedingungen zu AUC/MIC Ratio's < 125. Eine Levofloxacin-Clearance < 20 ml/min war auch bei kürzeren Dosierungsintervallen die Voraussetzung um bei gramnegativen Erregern mit einer MHK = 2 (ED = 125 mg/24 h) bzw. = 4 (ED = 125 mg/12 h) den AUC/MIC Schwellenwert von 125 zu gewährleisten.

**Tabelle 5-3 AUC<sub>0-24</sub> [mg\*l/h] unter Steady State Bedingungen bei einer Cl<sub>cr</sub> = 10 ml/min**  
 Körpergewicht = 70 kg  
 Unterstrichene AUC<sub>0-24</sub> Werte: AUC/MIC Ratio < 125 für eine MHK = 2

Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	Erhaltungsdosis = 125 mg/12 h			Erhaltungsdosis = 125 mg/24 h			Erhaltungsdosis = 125 mg/48 h		
		Verteilungsvolumen 0.72 l/kg	Verteilungsvolumen 1.2 l/kg	Verteilungsvolumen 1.6 l/kg	Verteilungsvolumen 0.72 l/kg	Verteilungsvolumen 1.2 l/kg	Verteilungsvolumen 1.6 l/kg	Verteilungsvolumen 0.72 l/kg	Verteilungsvolumen 1.2 l/kg	Verteilungsvolumen 1.6 l/kg
<b>Versuchsansatz 1a FX 50 S</b>										
LI	9.02	784.94	894.25	940.07	445.46	483.49	498.73	175.30	171.88	170.27
LII	15.65	521.56	619.07	661.61	308.03	343.43	358.02	131.51	128.89	127.50
LIII	28.05	289.72	368.21	405.17	183.29	213.86	227.24	89.71	88.27	87.25
LIV	24.85	331.99	415.04	453.37	206.48	238.28	251.96	97.75	96.04	94.93
LX	32.09	246.91	319.97	355.25	159.48	188.52	201.50	81.29	80.10	79.21
<b>Versuchsansatz 1b Multiflow 100</b>										
LXI	10.47	711.96	818.59	863.68	407.66	445.10	460.21	163.38	160.14	158.58
LXII	12.68	619.15	721.79	765.77	359.30	395.87	410.75	148.03	145.06	143.57
LVIII	14.28	562.35	662.61	705.96	329.45	365.65	380.47	138.65	135.86	134.43
LIX	33.30	235.81	307.31	342.11	153.25	181.85	194.71	79.03	77.94	77.08
LXIII	31.19	254.49	329.12	364.93	163.64	193.31	206.48	83.01	81.78	80.86
<b>Versuchsansatz 2 Membranmaterialien</b>										
LIII	28.05	289.72	368.21	405.17	183.29	213.86	227.24	89.71	88.27	87.25
LV	25.36	324.49	406.99	445.10	202.50	234.10	247.74	96.37	94.70	93.62
LVI	26.91	303.73	383.81	421.25	191.02	222.01	235.50	92.41	90.86	89.82
LVII	27.83	291.30	370.50	407.71	184.08	215.02	228.52	90.23	88.76	87.74
LVIII	14.28	562.35	662.61	705.96	329.45	365.65	380.47	138.65	135.86	134.43

#### Creatinin-Clearance = 20 ml/min

Bei einer noch vorhandenen Creatinin-Clearance von 20 ml/min ergeben sich laut Fachinformation drei verschiedene Erhaltungsdosen (108). Unter Beibehaltung der Sättigungsdosis von 500 mg erhöht sich die Erhaltungsdosis für Haut- und Weichteilinfektionen auf 250 mg alle 12 Stunden sowie für ambulant erworbene Pneumonien auf 250 mg alle 24 h. Die Erhaltungsdosis bei Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen beträgt weiterhin 125 mg, das Dosierungsintervall wird jedoch auf 24 Stunden verkürzt. Tabelle 5-4 gibt die AUC<sub>0-24</sub> wieder, die für einen 70 kg

schweren Patienten für die jeweiligen Dosierungen ermittelt wurden. Alle weiteren kalkulierten AUC<sub>0-24</sub> befinden sich in den Tabellen C-3-1 bis C-3-3 des Anhanges.

Die verschiedenen Dosierungen erlaubten keinen Vergleich zwischen den AUC<sub>0-24</sub> Werten, die für alle Creatinin-Clearances ( $Cl_{Cr} = 0, 10$  bzw.  $20 \text{ ml/min}$ ) ermittelt wurden. Bezogen auf dasselbe Dosierungsintervall waren die für eine Creatinin-Clearance =  $20 \text{ ml/min}$  berechneten AUC<sub>0-24</sub> niedriger als die bei einer Creatinin-Clearance von  $10 \text{ ml/min}$  bzw.  $0 \text{ ml/min}$  erhaltenen Werte (s. a. Tab. 5-2 bis 5-4). Die Erhöhung der Dosis kompensierte daher nicht die höhere Clearance ( $Cl_D + Cl_{Cr}$ ). Dies galt mit Ausnahmen (z. B. Levofloxacin-Clearances  $> 20 \text{ ml/min}$ ) auch bei Verkürzung des Dosierungsintervalls. Der Abfall der AUC<sub>0-24</sub> war wiederum am deutlichsten für Levofloxacin-Clearances  $< 15 \text{ ml/min}$ . Im Vergleich zu den Ergebnissen, die für Creatinin-Clearances von  $10 \text{ ml/min}$  erhalten wurden, war der Abfall der AUC<sub>0-24</sub> allerdings nicht so stark ausgeprägt. Generell fielen Unterschiede in der Levofloxacin-Clearance, die durch die Dialysatflussrate bzw. das Membranmaterial bedingt waren, weniger ins Gewicht. Auch Unterschiede im Verteilungsvolumen sowie die Verkürzung des Dosierungsintervalls ( $24 \text{ h} \rightarrow 12 \text{ h}$ ) beeinflussten die AUC<sub>0-24</sub> weniger stark.

Bei einer Erhaltungsdosis =  $250 \text{ mg}$  wurden unabhängig vom Dosierungsintervall AUC/MIC Ratio's  $> 40$  für alle MHK Werte beobachtet. Ausnahmen ergaben sich für die Simulationsbedingungen:  $Cl_D > 20 \text{ ml/min}$  und  $MHK = 6$ . Eine Erhaltungsdosis von  $125 \text{ mg}$  führte nur für sensible Erreger zu einer AUC/MIC Ratio's  $> 40$  bzw. für Bakterienstämme mit einer  $MHK = 4$ , wenn die Levofloxacin-Clearance  $< 10 \text{ ml/min}$  war. Alle anderen Simulationsbedingungen waren mit AUC/MIC Ratio's  $< 40$  assoziiert. Im Falle von gramnegativen Bakterienstämmen stellte, analog zu den für eine Creatinin-Clearance von  $10 \text{ ml/min}$  getroffenen Beobachtungen, eine extrakorporale Levofloxacin-Clearance  $> 20 \text{ ml/min}$  wiederum den Grenzwert für eine AUC/MIC Ratio  $> 125$  dar. Dies galt bei einer Dosierung von  $125 \text{ mg}$  alle 24 Stunden für eine  $MHK = 1$ , bei einer Dosis von  $250 \text{ mg}$  alle 24 h bei einer  $MHK = 2$  bzw. bei einer Erhaltungsdosis von  $250 \text{ mg}$  alle 12 h für eine  $MHK = 4$  (Ausnahme  $V_D < 84 \text{ l}$ ). Höhere MHK Werte ergaben für die jeweiligen Dosierungen auch bei Levofloxacin-Clearances  $< 20 \text{ ml/min}$  ungenügende AUC/MIC Ratio's.

**Tabelle 5-4 AUC<sub>0-24</sub> [mg\*l/h] unter Steady State Bedingungen bei einer Cl<sub>cr</sub> = 20 ml/min**  
 Körpergewicht = 70 kg  
 Unterstrichene AUC Werte: AUC/MIC Ratio < 125 für eine MHK = 2

Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	Erhaltungsdosis = 125 mg/12 h			Erhaltungsdosis = 125 mg/24 h			Erhaltungsdosis = 125 mg/48 h		
		Verteilungsvolumen 0.72 l/kg	Verteilungsvolumen 1.2 l/kg	Verteilungsvolumen 1.6 l/kg	Verteilungsvolumen 0.72 l/kg	Verteilungsvolumen 1.2 l/kg	Verteilungsvolumen 1.6 l/kg	Verteilungsvolumen 0.72 l/kg	Verteilungsvolumen 1.2 l/kg	Verteilungsvolumen 1.6 l/kg
<b>Versuchsansatz 1a FX 50 S</b>										
LI	9.02	561.80	658.70	702.28	338.32	370.10	383.80	167.70	184.09	191.15
LII	15.65	421.14	506.74	546.98	263.06	291.78	304.68	130.13	144.95	151.62
LIII	28.05	272.78	340.14	374.75	181.43	206.23	216.08	89.41	101.42	107.34
LIV	24.85	301.92	373.68	409.67	197.74	222.24	234.16	97.55	110.26	116.38
LX	32.09	242.08	304.25	337.18	164.09	185.53	196.55	80.77	91.91	97.58
<b>Versuchsansatz 1b Multiflow 100</b>										
LXI	10.47	525.30	619.63	662.47	318.91	350.04	363.56	158.00	174.06	181.04
LXII	12.68	476.23	566.76	608.47	292.70	322.81	336.07	144.94	160.46	167.30
LVIII	14.28	443.11	531.77	572.99	274.74	304.67	317.94	136.63	151.76	158.52
LIX	33.30	233.93	294.60	327.02	159.46	180.37	191.26	78.47	89.33	94.94
LXIII	31.19	246.25	310.37	343.97	166.24	194.05	200.03	82.56	93.87	139.71
<b>Versuchsansatz 2 Membranmaterialien</b>										
LIII	28.05	272.78	340.14	374.75	181.43	206.23	216.08	89.41	101.42	107.34
LV	25.36	296.96	368.02	403.79	194.98	219.32	231.12	96.17	108.77	114.86
LVI	26.91	282.55	351.46	386.54	186.91	210.59	222.20	92.16	104.40	110.41
LVII	27.83	272.51	340.99	379.60	181.07	204.96	216.68	89.94	101.99	107.93
LVIII	14.28	443.11	531.77	572.99	274.74	304.67	317.94	136.63	151.76	158.52

### Für alle Creatinin-Clearances geltende Ergebnisse

Unabhängig von den verschiedenen Erhaltungsdosen, die sich aus den jeweiligen Creatinin-Clearances ergeben, konnten für die AUC<sub>0-24</sub> unter Steady State Bedingungen die folgenden Aussagen getroffen werden:

- Die Höhe der AUC<sub>0-24</sub> war umgekehrt proportional zur Clearance ( $Cl_D$  und  $Cl_{Cr}$ ). Dies galt auch für die mit der Restnierenfunktion ( $Cl_{Cr}$ ) steigenden Erhaltungsdosen von Levofloxacin (s. a. Tabellen 5-2 bis 5-4, sowie Anhang Tabellen C-3).
- Für Levofloxacin-Clearances < 15 ml/min hatten geringe Schwankungen in der extrakorporalen Clearance starke Auswirkungen auf die AUC<sub>0-24</sub>. Bei höheren Werten relativierte sich der Einfluss, den die Variabilität der Levofloxacin-Clearance auf die AUC<sub>0-24</sub> hatte. Levofloxacin-Clearances < 15 ml/min wurden in den durchgeföhrten *in vitro* Untersuchungen für die FX 50 S bei einer Dialysatflussrate von 8 bzw. 16 ml/min sowie für die Multiflow 100 bei einem Dialysatfluss von 8-25 ml/min ermittelt.
- Der Einfluss der extrakorporalen Clearance und damit der verschiedenen Versuchsbedingungen auf die AUC<sub>0-24</sub> sank mit steigender Creatinin-Clearance bzw. untergeordnet mit dem Verteilungsvolumen sowie mit einem verlängerten Dosierungsintervall.

Auf Basis der ermittelten AUC/MIC Ratio's zeigte sich, dass mit Ausnahme vereinzelter Kalkulationsbedingungen für sensible grampositive Bakterienstämme ein Therapieerfolg wahrscheinlich war. Dies galt auch für gramnegative Erreger mit einer MHK = 0.5. Inwieweit eine ausreichende AUC/MIC Ratio bei MHK Werten > 2 (grampositiv) bzw. > 0.5 (gramnegativ) gegeben war, bestimmten die gewählten Kalkulationsbedingungen. Ein Therapieerfolg war generell bei Patienten mit einer geringeren Restnierenfunktion wahrscheinlicher. Die extrakorporale Levofloxacin-Clearance wirkte sich erst bei Werten > 20 ml/min auf den Therapieerfolg aus. Dieser Einfluss war für alle eingesetzten Dosierungen und Creatinin-Clearances zu beobachten, wobei von der Kombination aus Dosierung und Creatinin-Clearance abhängig war, bis zu welcher MHK eine  $Cl_D$  > 20 ml/min mit einem wahrscheinlichen Therapieerfolg korrelierte.

## 5.2 Diskussion

Im vorherigen Teil der Arbeit wurde anhand der durchgeführten *in vitro* Untersuchungen die Elimination von Levofloxacin für verschiedene CVVHD Bedingungen beschrieben und Einflussfaktoren auf die extrakorporale Levofloxacin-Clearance ermittelt. Diese Charakterisierung der Levofloxacin-Clearance liefert keine Anhaltspunkte, ob die Elimination von Levofloxacin Auswirkungen auf die Dosierung des Antibiotikums während der CVVHD hat. Die Klärung dieser Frage wäre am ehesten mit Hilfe einer klinischen Studie möglich. Allerdings ist, wie bereits in der Einleitung sowie Teil 4 der Arbeit diskutiert, die Durchführung einer klinischen Studie bei Patienten unter CVVHD Behandlung schwierig und somit die Möglichkeit aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten gering. Daher wurde unter Verwendung eines Ein-Kompartiment-Modells für einen hypothetischen Patienten die AUC von Levofloxacin über 24 h ermittelt und in Bezug zur minimalen Hemmkonzentration MHK gesetzt (AUC/MIC Ratio). Ziel der Simulation war es, Aussagen über die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Therapie treffen zu können. Neben der Fragestellung, ob die Elimination von Levofloxacin während der CVVHD Auswirkungen auf die Dosierung haben könnte, sollte auch geklärt werden, inwieweit die unterschiedlichen Levofloxacin-Clearances, die sich durch die variierenden CVVHD Bedingungen ergeben, auch verschiedene Dosierungen erfordern könnten.

### 5.2.1 Auswahl des Kompartiment-Modells und Simulation der AUC/MIC Ratio

Die Beschreibung der Pharmakokinetik von Levofloxacin *in vivo* kann durch verschiedene Kompartiment-Modelle erfolgen. Da Levofloxacin ein relativ hohes Verteilungsvolumen und damit eine gute Gewebegängigkeit besitzt, sollte die Pharmakokinetik am besten durch ein Zwei-Kompartiment-Modell mit einer Elimination erster Ordnung wieder gegeben werden können, wie *in vivo* auch in mehreren Studien demonstriert wurde (118, 157, 166). Jedoch ergab auch die Verwendung anderer Kompartiment-Modelle in der Auswertung pharmakokinetischer Studien vergleichbare Ergebnisse (112, 113, 167). Die Verteilung von Levofloxacin verläuft sehr schnell. Die Wahl des Kompartiment-Modells kann daher von der Geschwindigkeit der Elimination abhängen. Ist die Distribution der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, sollte ein Zwei-Kompartiment-Modell gewählt werden. Bei Patienten unter CVVHD ist aber

davon auszugehen, dass die Distribution von Levofloxacin in das Gewebe ( $k_D$ ) sowie die Redistribution ( $k_{RD}$ ) in das Blutkompartiment schneller erfolgen als die Elimination ( $k_{el}$ ) bei eingeschränkter Nierenfunktion bzw. unter CVVHD. Bezuglich der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  gilt also der folgende Sachverhalt  $k_D = k_{RD} \geq k_{el}$ . In diesem Fall ist davon auszugehen, dass die Disposition der Levofloxacin-Konzentration zwischen den Kompartimenten homogen ist und allein durch die Elimination bestimmt wird (168). Somit ist ein Ein-Kompartiment-Modell für die Beschreibung der Pharmakokinetik von Levofloxacin während der Nierenersatztherapie adäquat. Des Weiteren sollte insbesondere zur Dosisfindung das Kompartiment-Modell so einfach wie möglich gewählt werden (41).

Für die Simulation der Maximal- ( $C_{max}$ ) bzw. Minimalkonzentration ( $C_{min}$ ) sowie weiterführend der  $AUC_{0-24}$  wurde daher ein Ein-Kompartiment-Modell auf Grundlage der Arbeiten von Atkinson et al. gewählt (41). Das Modell basierte auf der Beziehung zwischen Clearance, Verteilungsvolumen und Eliminationskonstante, in welcher die Clearance als Produkt aus den beiden anderen Faktoren beschrieben werden kann (s. a. Kap. 2.3). Die Konzentration des Arzneistoffes kann in einem Ein-Kompartiment-Modell in Abhängigkeit von der Zeit aus der Eliminationskonstanten und der Anfangskonzentration  $C(0)$  ermittelt werden. Für die Auswertung der *in vitro* Untersuchungen wurde die Gleichung (10) des Kapitels 2.3 hinsichtlich der folgenden Punkte modifiziert:

- a) die Clearance wurde durch die *in vitro* ermittelte extrakorporale Levofloxacin-Clearance bzw. durch die Summe aus Levofloxacin-Clearance und Restnierenfunktion ( $Cl_{Cr}$ ) beschrieben,
- b) die Infusionsdauer IT von Levofloxacin wurde berücksichtigt, da davon auszugehen war, dass Levofloxacin in der relevanten Patientenpopulation intravenös verabreicht wird.

Auf eine Adaption der Gleichung hinsichtlich einer möglichen oralen Gabe (Berücksichtigung der Adsorption) wurde verzichtet. Die Ermittlung einer „klassischen“  $C(0)$ , definiert als Quotient aus Dosis und Verteilungsvolumen, ist mit diesem Modell nicht möglich, da während der Infusion bereits eine Elimination auftritt. Eine Bestimmung der Konzentration konnte mit dem verwendeten Modell erst ab einem Zeitpunkt ( $t$ ) durchgeführt werden, für den  $t = IT$  galt. Da die Infusionsdauer

= 1 h festgelegt war, entsprach dieser Wert der Maximalkonzentration und im Hinblick auf die Berechnung der AUC<sub>0-24</sub> der C(0). Die Minimalkonzentration war unabhängig vom Dosierungsintervall auf t = 24 h festgelegt (41).

Neben den *in vitro* ermittelten Clearances wurden drei weitere Faktoren in dem Ein-Kompartiment-Modell variiert, um den Einfluss der extrakorporalen Clearance auf die AUC<sub>0-24</sub> unter verschiedenen Bedingungen zu evaluieren:

- das Verteilungsvolumen (Produkt aus V<sub>D</sub> = 0.72, 1.2 ,1.6 l/kg und KG = 50, 70, 100 kg),
- die Creatinin-Clearance (0, 10, 20 ml/min) sowie darauf basierend
- die Dosierung.

Die für das Verteilungsvolumen und die Creatinin-Clearance eingesetzten Werte entsprachen den publizierten Daten (78, 118, 120-122). Die Auswahl der im Modell verwendeten Verteilvolumina erfolgte nur anhand von Studien, welche das Verteilungsvolumen bezogen auf das Körpergewicht (l/kg) angaben, da in anderen Arbeiten nicht ersichtlich war, ob höhere Volumina auf das Gewicht des Patienten oder eine stärkere Verteilung von Levofloxacin im Körper zurückzuführen waren. Die auf Basis der Arbeiten von Hansen et al. in der Simulation eingesetzten Verteilvolumina lagen mit einem MW = 1.2 l/kg höher als die bei Nicht-Intensivpatienten berichteten Werte (MW = 1.0 l/kg), stimmten aber mit den Angaben anderer Studien (0.6-1.78 l/kg) gut überein (109, 113, 117, 122). Da auch das Körpergewicht variiert wurde (133), ergibt sich für die Berechnungen eine hohe Spannbreite des Verteilungsvolumens, die der Variabilität des Parameters bei der Patientenpopulation entspricht (41, 54, 78).

Als Surrogatmarker für die Elimination von Levofloxacin bei einer noch vorhandenen Restnierenfunktion wurde die Creatinin-Clearance eingesetzt, da die Levofloxacin-Clearance sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz durch die Creatinin-Clearance beschrieben werden kann (78, 115, 117, 170). Die Auswahl der Dosierungsregimes basiert ebenfalls auf der Creatinin-Clearance. Die eingesetzten Werte von 0, 10 bzw. 20 ml/min entsprachen jeweils den Grenzwerten für eine Dosiserhöhung (108). Höhere Creatinin-Clearances wurden in der Kalkulation nicht verwendet, da bei höheren Werten die Indikation für eine CVVHD nicht mehr wahrscheinlich war (15). Die verwendeten Dosierungen wurden unabhängig von der

*in vitro* bestimmten extrakorporalen Levofloxacin-Clearance variiert, da in den bestehenden Dosierungsempfehlungen die während der extrakorporalen Nierener-satztherapie auftretende Elimination von Levofloxacin nicht berücksichtigt wird.

Im zweiten Schritt wurde der Quotient aus AUC<sub>0-24</sub> und MHK (AUC/MIC Ratio) gebildet, um Aussagen über die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges treffen zu können. Weil im Unterschied zu anderen Arzneimittelgruppen die Wirksamkeit der antibiotischen Therapie nicht zeitnah anhand klinischer Parameter beurteilt werden kann, hat sich die Verwendung pharmakokinetisch/pharmakodynamischer Parameter als Surrogatmarker für den Therapieerfolg etabliert (s. a. Kap. 1.3). Ergebnisse von *in vitro* und *in vivo* Studien legen nahe, dass die AUC/MIC Ratio für Fluorochinolone die höchste prädiktive Aussagekraft besitzt (88, 94, 123, 171, 172). In dieser Arbeit wurde ein Therapieerfolg als wahrscheinlich eingeschätzt, wenn die AUC/MIC Ratio Werte > 40 (grampositiv) bzw. > 125 (gramnegativ) annahm. Für diese Schwellen-werte konnte in klinischen Studien an verschiedenen Patientenkollektiven eine Korrelation zwischen Therapieerfolg und AUC/MIC Ratio hergestellt werden (88, 99-101, 169, 170, 173). Die für die MHK eingesetzten Werte (0.5, 1, 2, 4, 6) entsprachen den im Antibiogramm zur Bestimmung dieses Parameters verwendeten Levofloxacin-Konzentrationen. Diese liegen nach DIN 58940 im Bereich von 0.0625-64 mg/l, wobei ab einer MHK ≥ 8 mg/l der Bakterienstamm als Levofloxacin resistent eingestuft wird (128-130). In die Kalkulation wurden nur MHK Werte von 0.5-6 mit einbezogen, da bei MHK Werten > 6 auch bei ausreichender Dosierung ein Ansprechen der Therapie als unwahrscheinlich galt.

Das Modell erlaubte die Ermittlung der AUC<sub>0-24</sub> bzw. weiterführend der AUC/MIC Ratio nach Verabreichung der Sättigungs-dosis bzw. der ersten Erhaltungsdosis sowie unter Steady State Bedingungen. Die Bestimmung der AUC/MIC Ratio für diese drei Zeitpunkte hatte verschiedene Gründe. Zum einen wurde nachgewiesen, dass für eine erfolgreiche Therapie und die Vermeidung von Resistenzen eine ausreichend hohe Konzentration des Antibiotikums gerade zu Beginn der Therapie, also eine adäquate Sättigungs-dosis, von hoher Bedeutung ist (83, 84, 90). Zum anderen sind bei einer zu niedrigen Sättigungs-dosis auch unzureichende Steady State Konzentrationen wahrscheinlicher, da die Grundkonzentration von Levofloxacin auf deren Basis die Verabreichung weiterer Dosen erfolgt, zu gering ist. Die Bestim-

mung der AUC/MIC Ratio nach der ersten Erhaltungsdosis sollte Anhaltspunkte geben, inwieweit bereits vor Erreichen des Steady State eine ausreichend hohe AUC<sub>0-24</sub> vorhanden ist. Die Simulation nach der ersten Gabe erfolgt aber auch vor dem Hintergrund, dass nicht für alle Intensivpatienten davon ausgegangen werden kann, dass diese sich im Steady State befinden. Ein Teil der Patienten erreicht wahrscheinlich trotz wiederholter Verabreichung von Levofloxacin den Steady State nicht, da die Grunderkrankung die Pharmakokinetik der Substanz beeinflusst (78, 79, 111, 118, 156). Die AUC/MIC Ratio's, welche für die Verabreichung der ersten Erhaltungsdosis von Levofloxacin erhalten wurden, sind für diese Patienten aussagekräftiger. Für die generelle Beurteilung, ob die Elimination von Levofloxacin während der CVVHD in der Dosierung berücksichtigt werden muss, erfolgt die Ermittlung der AUC/MIC Ratio im Steady State (82, 84, 156, 159).

#### Schlussfolgerungen Auswahl des Kompartiment-Modells

Die Simulation der AUC<sub>0-24</sub> sowie weiterführend der AUC/MIC Ratio hatte das Ziel, die klinische Relevanz der *in vitro* ermittelten Levofloxacin-Clearances anhand eines hypothetischen Patienten abzuschätzen. Unter Berücksichtigung dieser Zielstellung und der relevanten Patientenpopulation (Intensivpatienten unter CVVHD) kann das verwendete Ein-Kompartiment-Modell als adäquat angesehen werden. Pharmakokinetische Eigenschaften, die für Intensivpatienten charakteristisch waren, wie z. B. reduzierte/nicht vorhandene Nierenfunktion oder hohe Variabilität des Verteilungsvolumens konnten mit dem gewählten Modell wieder gegeben werden. Die Simulation der AUC<sub>0-24</sub> nach der Sättigungsdosis, der ersten Gabe und unter Steady State Bedingungen erlaubte es, Aussagen über die Auswirkungen der extrakorporalen Levofloxacin-Clearance für verschiedene Zeitpunkte der Therapie zu treffen. Mit dem Verteilungsvolumen und der Restnierenfunktion wurden die zwei Parameter variiert, die auf die Höhe der AUC<sub>0-24</sub> nach der Verabreichung der Sättigungsdosis ( $V_D$ ) bzw. unter Steady State Bedingungen ( $Cl_{Cr}$ ) den größten Einfluss haben. Eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges war nach Berechnung der AUC/MIC Ratio aus den simulierten AUC<sub>0-24</sub> und verschiedenen MHK Werten möglich. Die AUC/MIC Ratio war anhand verschiedener Studien als der pharmakokinetisch/pharmakodynamische Surrogatmarker mit der höchsten prädiktiven Aussagekraft für den Erfolg einer Fluorochinolon-Therapie identifiziert worden.

## **5.2.2 Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der *in vitro* ermittelten CVVHD-Clearances - Sättigungsdosis und 1. Erhaltungsdosis**

Die Kalkulation der AUC/MIC Ratio erfolgte für eine Sättigungsdosis von 500 bzw. 250 mg. Dies entsprach der Dosierung von Levofloxacin bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung. In der Intensivmedizin ist eine Dosierung von 500 mg bei Therapiebeginn häufiger, da in der relevanten Patientenpopulation eine auf die ableitenden Harnwege lokalisierte Infektion als Indikation für die niedrigere Dosierung von 250 mg selten vorkommt. In der Studie von Rebuck et al. zur Pharmakokinetik von Levofloxacin bei Intensivpatienten erhielten bspw. von 30 Patienten nur zwei eine Startdosis von 250 mg (118).

Dem pharmakokinetischen Grundsatz, dass die Höhe der Sättigungsdosis v. a. durch das Verteilungsvolumen bestimmt ist, wurde durch das angewandte Ein-Kompartiment-Modell Rechnung getragen (41, 61, 64). Während die Creatinin-Clearance und die extrakorporale CVVHD Clearance vernachlässigbare Auswirkungen auf die  $AUC_{0-24}$  hatten, beeinflusste das Verteilungsvolumen diese signifikant. Inwieweit ausreichend hohe AUC/MIC Ratio's beobachtet wurden, war hingegen kaum von der Variation des Verteilungsvolumens abhängig. Für Levofloxacin sensible grampositive Keime ( $MHK \leq 1$ ) war bei Gabe von 500 mg eine AUC/MIC Ratio  $> 40$  gegeben. Eine  $MHK > 2$  führte unabhängig vom Verteilungsvolumen zu einer AUC/MIC Ratio  $< 40$ . Nur bei einer  $MHK = 2$  hatte das Verteilungsvolumen Auswirkungen auf die AUC/MIC Ratio. Werte von  $> 84 \text{ l} (VD \geq 1.2 \text{ l/kg} * KG \geq 70 \text{ kg})$  führten bezogen auf eine Sättigungsdosis von 500 mg zu nicht ausreichenden AUC/MIC Ratio's. Für gramnegative Keime zeichnete sich ein identisches Bild ab, ein Therapieerfolg war allerdings nur bis zu einer  $MHK \leq 1$  gegeben, während bei höheren MHK Werten die AUC/MIC Ratio  $< 125$  war. Bei einer Sättigungsdosis = 250 mg lag die AUC/MIC Ratio ab einem Verteilungsvolumen von  $> 60 \text{ l} (VD \geq 1.2 \text{ l/kg} * KG \geq 50 \text{ kg})$  unter dem Schwellenwert von 40 ( $MHK = 2$ ) bzw. 125 ( $MHK = 0.5$ ).

Diese Ergebnisse werden durch Studien von Rebuck et al. sowie Sanchez Navarro et al., welche die Pharmakokinetik von Levofloxacin bei Intensivpatienten untersuchten, bestätigt (78, 118). Beide Autorengruppen kamen zu dem Schluss, dass bei Intensivpatienten eine Levofloxacindosis  $> 500 \text{ mg}$  erforderlich sein könnte, wenn aufgrund des Krankheitsbildes oder der Patientenanamnese von:

- einem erhöhten Verteilungsvolumen (Adipositas, Ödeme, ausgeprägte Aszites) bzw.
- von Erregern mit einer MHK > 1 mg/l

ausgegangen werden kann. Ein erhöhtes Verteilungsvolumen kann vor allem zu Beginn einer extrakorporalen Nierenersatztherapie gegeben sein, da mit der Abnahme der Nierenfunktion die Ausbildung von Ödemen einhergeht und die Regulierung des Flüssigkeitshaushalts ein Therapieziel der Nierenersatzverfahren ist (10, 23-25). Der extrakorporale Zugang, die längere Liegedauer im Krankenhaus sowie das Organversagen selbst erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass Intensivpatienten unter CRRT Behandlung Infektionen entwickeln, die durch Erreger mit höheren MHK Werten ausgelöst werden (4, 20, 111). Klinische Studien bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie, febriler Neutropenie oder Sepsis zeigten, dass die Gabe höherer Levofloxacin Dosen (750 mg) bei vergleichbarer Verträglichkeit zu 500 mg, mit einem erhöhten klinischen Ansprechen der Patienten und einer geringeren Resistenzentwicklung einherging (167, 173-175). Daher sollte eine Erhöhung der Sättigungsdosis auf 750 mg bei Patienten unter kontinuierlichen Nierenersatzverfahren erwogen werden, wenn die o. g. Bedingungen vorliegen oder zu vermuten sind.

Bisher wurden nur zwei Studien veröffentlicht, welche Angaben zum Verteilungsvolumen, der Halbwertszeit, der extrakorporalen Clearance und der AUC<sub>0-24</sub> nach Gabe einer Sättigungsdosis von 500 mg Levofloxacin bei Patienten unter CRRT beinhalten (120, 123). In beiden Studien wurde im Vergleich zu dieser Arbeit ein höheres Verteilungsvolumen (MW) einhergehend mit einer niedrigeren AUC<sub>0-24</sub> (MW) ermittelt (Thraunmüller et al.:  $V_D = 4.3 \text{ l/kg}$ ,  $AUC_{0-24} = 20.9 \text{ mg}^*\text{h/l}$ ; Bellmann et al.:  $V_D = 5.47 \text{ l/kg}$ ,  $AUC_{0-24} = 14.2 \text{ mg}^*\text{h/l}$ ). Die Schlussfolgerung beider Untersuchungen ist eine Erhöhung der Sättigungsdosis auf bis zu 1000 mg. Angaben zu der AUC<sub>0-24</sub> nach Verabreichung einer Sättigungsdosis von 250 mg Levofloxacin existieren nicht. Bellmann et al. (120) verfolgten im Rahmen ihrer Arbeiten die pharmakokinetischen Parameter von Levofloxacin auch nach Erreichen des Steady State's weiter und fanden unter diesen Bedingungen ein niedrigeres Verteilungsvolumen (2.47 l/kg). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich das Verteilungsvolumen von Levofloxacin, vergleichbar zu anderen Antibiotika, wie Aminoglykosiden, Vancomycin oder  $\beta$ -Laktamen, bei Intensivpatienten im Krankheitsverlauf ändert und insbesondere zu Beginn der Behandlung größer ist als im Steady State (176-178).

Da die in dieser Arbeit verwendeten Verteilvolumina auf verschiedenen Studien, welche die Pharmakokinetik von Levofloxacin unter Steady State Bedingungen untersuchten, beruhen, könnten die AUC<sub>0-24</sub> Werte, die für die Verabreichung der Sättigungsdosis kalkuliert wurden, zu hoch sein.

Die simulierte AUC<sub>0-24</sub> war nach Gabe der ersten Erhaltungsdosis (= 1. Gabe) höher als nach Verabreichung der Sättigungsdosis, was sich aber kaum auf die AUC/MIC Ratio auswirkte. Für nahezu alle Bedingungen, unter denen die Sättigungsdosis mit unzureichenden AUC<sub>0-24</sub> assoziiert war, wurden auch nach Verabreichung der ersten Erhaltungsdosis zu niedrige AUC<sub>0-24</sub> Werte beobachtet. Die ungenügende Aufsättigung begründete also die unter den Schwellenwerten von 40 bzw. 125 liegenden AUC/MIC Ratio's mit. Inwieweit die Erhaltungsdosis im Rahmen der untersuchten CVVHD Bedingungen ausreichend war, ließ sich zu diesem Zeitpunkt noch nicht abschätzen.

Im Unterschied zur Sättigungsdosis hatten sowohl das Verteilungsvolumen als auch die extrakorporale Levofloxacin-Clearance Auswirkungen auf die Höhe der AUC/MIC Ratio. Dies zeigte sich bspw. in der höheren Spannbreite der AUC<sub>0-24</sub> Werte der einzelnen Versuchsansätze. Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass unter bestimmten Kalkulationsbedingungen eine Levofloxacin-Clearance = 20 ml/min den Grenzwert für das Erreichen einer AUC/MIC Ratio > 40 bzw. > 125 bildete (z. B. LD = 500 mg + ED = 125 mg, Cl<sub>Cr</sub> = 10 ml/min, V<sub>D</sub> < 84 l/kg). Die Vergleichbarkeit der AUC<sub>0-24</sub>, die für die verschiedenen Creatinin-Clearances erhalten wurden, ist jedoch eingeschränkt. Generell ging, unabhängig von der eingesetzten Dosierung, eine höhere Creatinin-Clearance mit niedrigeren AUC<sub>0-24</sub> Werten einher. Der Trend war nicht signifikant, kann aber ein Hinweis darauf sein, dass eine alleinige Dosierung auf Basis der Creatinin-Clearance zu einer Unterversorgung des Patienten führen kann. Publikationen zur Pharmakokinetik von Levofloxacin unter CRRT nach Verabreichung der ersten Erhaltungsdosis existieren nicht. Ursache kann die bereits mehrfach diskutierte Problematik der Durchführbarkeit klinischer Studien bei der relevanten Patientenpopulation sein (25, 26, 41, 54).

### **5.2.3 Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der *in vitro* ermittelten CVVHD-Clearances - Steady State Bedingungen**

Die Höhe der unter Steady State Bedingungen ermittelten  $AUC_{0-24}$  war durch die Clearance (sowohl  $Cl_D$  als auch  $Cl_{Cr}$ ) bestimmt und variierte aufgrund der großen Spannbreite der in der Simulation verwendeten Parameter sowie der verschiedenen Dosierungsregime stark. Nachfolgend werden v. a. die Ergebnisse diskutiert, für die ein Einfluss der extrakorporalen Levofloxacin-Clearance auf die AUC/MIC Ratio beobachtet wurde.

Erwartungsgemäß sanken mit Anstieg der extrakorporalen Clearance bei gleichbleibender Dosierung die  $AUC_{0-24}$  Werte (54, 61, 64). Bei gleichbleibendem Dosierungsintervall war die  $AUC_{0-24}$  auch bei einer Erhöhung der Dosierung auf Basis der Creatinin-Clearance niedriger als die für einen anurischen Patienten ermittelten Werte. Die zusätzliche Elimination von Levofloxacin durch die CVVHD muss somit auch bei Patienten mit einer Restnierenfunktion bei der Dosierung berücksichtigt werden. Eine Dosierung die nur auf der Restnierenfunktion basiert, ist vermutlich unzureichend. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits für die Elimination von Vancomycin beschrieben. Joy et al. beobachteten, dass der Beitrag der extrakorporalen Clearance zur Gesamtkörperclearance mit Anstieg der renalen Clearance geringer wurde. Die Notwendigkeit, die Dosis anzupassen, blieb hingegen bestehen (71). Isla et al. kamen bei Untersuchungen zur Elimination von Enoxaparin während CVVH bzw. CVVHDF zu vergleichbaren Ergebnissen (153).

Die Levofloxacin-Clearances hatten nicht für alle Simulationsbedingungen einen Einfluss darauf, ob die AUC/MIC Ratio über den Schwellenwerten von 40 bzw. 125 lag (z. B. MHK = 0.5; AUC/MIC Ratio immer  $> 40$  bzw.  $> 125$ ). Für die Kalkulationsbedingungen, in denen die extrakorporale Clearance die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolges beeinflusste, war festzustellen, dass unzureichende AUC/MIC Ratio's erst ab Werten  $> 20$  ml/min zu beobachten waren. Die PK/PD Simulationen zeigten, dass bei einer extrakorporalen Levofloxacin-Clearance von  $\sim 15$  ml/min ausreichende AUC/MIC Ratio erreicht wurden, während Clearance Werte von  $\sim 25$  ml/min mit AUC/MIC Ratio's  $< 40$  bzw.  $< 125$  assoziiert waren. Der Mittelwert von 20 ml/min kann als Richtlinie angesehen werden, die unabhängig von der Creatinin-Clearance für alle angewendeten Dosierungen galt.

Die Tatsache, dass die extrakorporale Levofloxacin-Clearance erst ab einem bestimmten Wert einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges

hatte, könnte auch eine Erklärung für die unterschiedlichen Rückschlüsse sein, welche aus verschiedenen *in vivo* Studien gezogen wurden. Hansen et al. untersuchten die Elimination von Levofloxacin während einer CVVH bei 6 Patienten unter Verwendung der Multiflow 100 (122). Die Dosierung von Levofloxacin betrug 250 mg alle 24 h (LD = 500 mg), da die Patienten eine Restnierenfunktion aufwiesen. Die ermittelte extrakorporale Clearance lag bei 20 ml/min. Auf Basis der ermittelten AUC<sub>0-24</sub> wurde die angewendete Dosierung als adäquat erachtet. Günther et al. untersuchten ebenfalls an 6 Patienten bei einer Dosierung von 500 mg/d die Elimination von Levofloxacin sowohl unter CVVHDF als auch unter CVVH (121). Die Multiflow 100 diente wiederum als Filter, die extrakorporale Clearance betrug aber ~ 26.5 ml/min. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die verwendete Dosierung nicht unter allen Umständen ausreichend war und ein Teil der Patienten eine höhere Dosierung benötigte. Da kein Zusammenhang zwischen der extrakorporalen Clearance und dem Alter der Patienten, der Schwere der Erkrankung, dem Hämatokrit bzw. dem Albumingehalt hergestellt werden konnte, schlussfolgerten Günter et al., dass die höhere extrakorporale Clearance auch eine höhere Dosierung bedingte. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Vermutung. Die Aussagen von Günther et al. bzw. Hansen et al. können jedoch nicht ohne weiteres auf die in Kapitel 5.1.3 vorgestellten Ergebnisse bezogen werden. Zum einen wurden die zitierten Studien *in vivo* durchgeführt, während im Rahmen dieser Arbeit *in vitro* Untersuchungen ausgewertet wurden. Des Weiteren waren die angewandten Verfahren der extrakorporalen Nierenersatztherapie in den einzelnen Studien verschieden, so dass die Elimination von Levofloxacin verfahrensbedingt unterschiedlich sein kann. Beide Studien stehen allerdings im Einklang mit dem Ergebnis dieser Arbeit.

### Schlussfolgerungen Evaluierung Dosierungserfordernisse

Gemäß dem verwendeten Modell waren die nach Verabreichung der Sättigungsdoxis erhaltenen AUC/MIC Ratio's unabhängig von der extrakorporalen CVVHD Clearance. Zu niedrige AUC/MIC Ratio's wurden beobachtet, wenn das Verteilungsvolumen Werte > 84 l ( $VD \geq 1.2 \text{ l/kg} * KG \geq 70 \text{ kg}$ ) annahm und die MHK > 2 (grampositive Bakterienstämme) bzw. > 1 (gramnegative Bakterienstämme) war. Hohe Verteilvolumina bzw. Erreger mit einer MHK > 1 wurden auch in zwei Studien, welche die Pharmakokinetik von Levofloxacin bei Intensivpatienten untersuchten, als

Gründe für eine unzureichende AUC/MIC Ratio beobachtet (78, 118). Für die Simulationsbedingungen unter denen die Sättigungsdosierung mit zu niedrigen AUC/MIC Ratio's assoziiert war, ergaben sich auch nach Verabreichung der ersten Erhaltungsdosis meist keine ausreichend hohen AUC/MIC Ratio's.

Die extrakorporale Levofloxacin-Clearance hatte nach Verabreichung der ersten Erhaltungsdosis einen Einfluss auf die Höhe der AUC/MIC Ratio. Der im Steady State für die Levofloxacin-Clearance beobachtete Richtwert von 20 ml/min galt bereits nach Verabreichung der ersten Erhaltungsdosis. Ebenfalls trifft die Beobachtung zu, dass die Auswirkungen der extrakorporalen Clearance auf die AUC/MIC Ratio unabhängig von der (als noch vorhandene Restnierenfunktion) eingesetzten Creatinin-Clearance waren.

Basierend auf diesen Ergebnissen können mehrere Rückschlüsse gezogen werden. Da für die jeweiligen Dosierungen erst ab Levofloxacin-Clearances > 20 ml/min (bei ansonsten gleichbleibenden Simulationsbedingungen) AUC/MIC Ratio's < 40 bzw. 125 beobachtet werden, kann die Elimination von Levofloxacin in Versuchsansatz 1 für die FX 50 S bei Dialysatflüssen von 8 bzw. 16 ml/min wahrscheinlich vernachlässigt werden. Im Falle der Multiflow 100 gilt dies bis zu einer Dialysatflussrate  $\leq$  25 ml/min. Die für diese Versuchsbedingungen beobachtete starke Abhängigkeit der AUC<sub>0-24</sub> von Veränderungen in der Dialysatflussrate (s. a. Kap. 5.1.3), scheint daher keine hohe Relevanz zu besitzen, da sich diese Abhängigkeit nicht in der AUC/MIC Ratio widerspiegelt.

Die Anwendung eines Dialysatflusses > 16 ml/min (FX 50 S) bzw.  $\geq$  25 ml/min (Multiflow 100/Membranen Versuchsansatz 2) führte hingegen zu Levofloxacin-Clearances, die bei der Dosierung des Antibiotikums berücksichtigt werden sollten. Außerdem zeigte sich bei Dialysatflussraten von 33 bzw. 41 ml/min eine hohe Variabilität der Harnstoff-, Creatinin-, und Levofloxacin-Clearance. Es ist davon auszugehen, dass diese Variabilität auch *in vivo* zu beobachten ist. In Studien, welche die Elimination von Cefepim bzw. Enoxaparin unter CRRT *in vitro* und *in vivo* verfolgten, wurde trotz vergleichbarer Mittelwerte *in vivo* eine höhere Variabilität der Clearances ermittelt (74, 153). Des Weiteren kann für Dialysatflussraten > 25 ml/min die extrakorporale Levofloxacin-Clearance anhand des Dialysatflusses bzw. der Harnstoff- oder Creatinin-Clearance nur eingeschränkt vorhergesagt werden. Dies bedeutet, dass insbesondere für die evtl. dosisrelevanten Clearances das Ausmaß

der Elimination schlechter abgeschätzt werden kann, als für die niedrigeren Levofloxacin-Clearances ( $\text{Cl}_D < 20 \text{ ml/min}$ ).

Daher sollte für Patienten, bei denen parallel zur CVVHD eine Behandlung mit Levofloxacin indiziert ist, die Anwendung des Therapeutischen Drug Monitoring zur Kontrolle der Levofloxacin-Konzentration in Erwägung gezogen werden. Dies gilt v. a. wenn die CVVHD mit einer Dialysatflussrate  $> 25 \text{ ml/min}$  durchgeführt wird bzw. aufgrund der Patientenanamnese intermediär sensible Bakterienstämme (v. a. gramnegativ) als Infektionsursache vermutet werden.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Elimination von Levofloxacin, Harnstoff und Creatinin während der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) anhand eines *in vitro* Modells untersucht. Ziel der Untersuchungen war es den Einfluss verschiedener Verfahrensbedingungen der CVVHD auf die Elimination des Antibiotikums zu ermitteln und Aussagen über eine mögliche Korrelation zwischen der Clearance von Levofloxacin und den Bedingungen der CVVHD bzw. den Clearances der Referenzsubstanzen Harnstoff und Creatinin zu treffen. Im zweiten Schritt sollte die Frage geklärt werden, inwieweit die Elimination von Levofloxacin während der CVVHD im Rahmen der Antibiotikatherapie berücksichtigt werden muss. Mit Hilfe eines Ein-Kompartiment-Modells wurde daher die AUC<sub>0-24</sub> sowie weiterführend die AUC/MIC Ratio bestimmt. Voraussetzung für Bearbeitung dieser Zielstellungen war die Analyse von Levofloxacin in den gewonnenen Plasma- und Dialysatproben. Daher sollte im Rahmen der Arbeit auch eine HPLC Methode, die sowohl für die durchgeführten *in vitro* Untersuchungen als auch im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitoring bzw. pharmakokinetischer Studien angewendet werden kann, etabliert werden.

Die beschriebene HPLC Methode erfüllt diese Anforderungen. Die Validierung erfolgte basierend auf den Richtlinien, die für bioanalytische Methoden in klinischen Studien gelten und zeigte, dass der Assay über den relevanten Messbereich linear war und eine gute Präzision, Richtigkeit sowie Selektivität aufwies. Die Stabilität von Levofloxacin konnte in beiden Matrices für alle Stufen der Analyse nachgewiesen werden. Der erforderliche apparative Aufwand sowie die benötigten Probenvolumina sind gering. Im Unterschied zu publizierten Methoden, wie der, Flüssig/Flüssig-Extraktion bzw. Zentrifugierschritten > 20 min, bestand die Aufarbeitung der Plasmaproben in der Kombination einer Proteinfällung mit einer vierminütigen Zentrifugation. Dialysatproben wurden direkt analysiert. Dies ermöglichte das parallele Aufarbeiten und Vermessen einer großen Probenzahl.

Die Durchführung der *in vitro* Untersuchungen erfolgte in zwei Versuchsansätzen. In Versuchsansatz 1 wurde für die Membranen FX 50 S (1a) und Multiflow 100 (1b) die Auswirkungen variierender Dialysatflussraten auf die Clearances von Levofloxacin,

Harnstoff und Creatinin in einem Bereich von 8-41 ml/min untersucht. In Versuchsansatz 2 wurde bei einer festgelegten Dialysatflussrate von 25 ml/min der Einfluss des Membranmaterials auf die Clearance der Substanzen bestimmt. Die verwendeten Membranen bestanden aus Polysulfon (FX 50 S), Acrylonitril/Natrium-methalsulfonat = AN 69 (Multiflow 100, Nephral ST 300), Polyamix (Polyflux 14 L) sowie aus mit Diethylaminoethyl veresterter Cellulose (Allwall GFS 12 plus). Für die beiden untersuchten Parameter Dialysatflussrate und Membranmaterial war bekannt, dass sie regional sehr verschieden eingesetzt werden und einen Einfluss auf die Elimination der Stoffwechselendprodukte bzw. der Arzneistoffe haben können.

Die Elimination der Surrogatmarker Harnstoff und Creatinin war von den verschiedenen Verfahrensbedingungen unabhängig. In allen Untersuchungen der Versuchsansätze 1 und 2 ergab sich eine vollständige Sättigung des Dialysats mit beiden Stoffen. Die ermittelte Clearance entsprach der eingesetzten Dialysatflussrate.

Levofloxacin wurde unter allen angewandten Bedingungen eliminiert. Im Unterschied zu Harnstoff und Creatinin war das Ausmaß der Elimination jedoch von den gewählten Bedingungen abhängig. Für die beiden untersuchten Membranen FX 50 S und Multiflow 100 stieg die Levofloxacin-Clearance mit der Dialysatflussrate. Dieser Anstieg war in einem Bereich von 8-25 ml/min linear, entsprach dem Dialysatfluss aber nur für die FX 50 S. Im Falle der Multiflow 100 wurden niedrigere Clearances beobachtet, die durch die Multiplikation der Dialysatflussrate mit dem Faktor 0.75 wieder gegeben werden konnten. Die Anwendung höherer Flussraten (33 bzw. 41 ml/min) führte für beide Membranen zu Clearances, in Höhe von ca. 75 % des eingesetzten Dialysatflusses (Ausnahme Multiflow 100 bei einer QD = 33 ml/min).

Eine Vorhersage der Levofloxacin-Clearance anhand der Dialysatflussrate bzw. der Harnstoff-/Creatinin-Clearance über den gesamten untersuchten Flussbereich war somit nicht möglich. Bis zu einer Dialysatflussrate von 25 ml/min konnte die Beziehung mit einem hohen Bestimmtheitsmaß mittels linearer Regressionsanalyse beschrieben werden. Bei Berücksichtigung der höheren Flussraten 33 ml/min und 41 ml/min war das Ergebnis der Datenanalyse (lineare Regressionsanalyse) nur für die Beziehung zwischen der Levofloxacin- und der Harnstoff- bzw. der Creatinin-Clearance signifikant. Eine Abschätzung der Levofloxacin-Clearance kann basierend auf der Elimination beider Surrogatmarker erfolgen. Aufgrund des höheren Molekulargewichtes sollte, falls möglich, auf die Creatinin-Clearance Bezug genommen werden. Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit kann bei

Anwendung der FX 50 S und einer Dialysatflussrate  $\leq 25$  ml/min davon ausgegangen werden, dass die Levofloxacin-Clearance der Creatinin-Clearance entspricht, während bei höheren Flussraten bzw. bei Verwendung der Multiflow 100 die beste Annäherung bei Multiplikation der Creatinin-Clearance mit dem Faktor 0.75 erreicht wird.

Die Abhängigkeit der Elimination von Levofloxacin vom Membranmaterial (Versuchsansatz 2) war im Vergleich zu der Flussrate für die untersuchten Dialysestoren geringer. Mit Ausnahme der Multiflow 100 entsprach die Levofloxacin-Clearance in allen Untersuchungen dem verwendeten Dialysatfluss von 25 ml/min. Für die Multiflow 100 wurden hingegen signifikant niedrigere Werte ermittelt. Ein Grund könnte die geladene und im Vergleich zur Nephral ST 300 kleinere Oberfläche der Membran sein.

Im dritten Teil der Arbeit sollten anhand der Simulation der AUC/MIC Ratio bei einem hypothetischen Patienten die Auswirkungen der extrakorporalen Clearance auf die Dosierung von Levofloxacin ermittelt werden. Die simulierten AUC/MIC Ratio's zeigten, dass unabhängig von einer Restnierenfunktion des Patienten bei einer extrakorporalen Clearance  $> 20$  ml/min die in der Fachinformation empfohlene Dosierung von Levofloxacin zu niedrig war. Eine adäquate Antibiotikatherapie konnte nicht mehr als gegeben betrachtet werden. Basierend auf den durchgeführten *in vitro* Untersuchungen ist die Elimination von Levofloxacin ab einer Dialysatflussrate von 25 ml/min bzw. im Falle der Multiflow 100 von 33 ml/min in der Dosierung zu berücksichtigen. In diesen Fällen sollte die Levofloxacin-Clearance ermittelt bzw. basierend auf der Creatinin-Clearance abgeschätzt werden.

Zusammenfassend konnte in der Arbeit gezeigt werden, dass Levofloxacin während der CVVHD gut eliminiert wird. Das Ausmaß der Elimination hängt von den gewählten CVVHD Bedingungen ab. Die Clearance von Levofloxacin korreliert mit Clearances von Harnstoff und Creatinin, entspricht diesen allerdings nicht unter allen Umständen. Insbesondere bei höheren Flussraten kann es zu einer Überschätzung der Levofloxacin-Clearance kommen. Die Kalkulation der AUC/MIC Ratio, basierend auf den extrakorporalen Clearances zeigte, dass ab Werten  $> 20$  ml/min höhere Dosierungen erforderlich waren als empfohlen, um eine adäquate Antibiotika Therapie zu gewährleisten.

Die durchgeföhrten *in vitro* Untersuchungen können die *in vivo* Situation bei Intensivpatienten nicht komplett wieder geben. Zudem konnten in der vorliegenden Arbeit nicht alle möglichen Modalitäten der CVVHD untersucht werden. Daher sollte eine Verifizierung der Ergebnisse im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung, deren Design auf den Untersuchungen dieser Arbeit basiert, erfolgen. Generell sollte bei Intensivpatienten unter CVVHD Behandlung ein Therapeutisches Drug Monitoring erwogen werden. Die vorgestellte HPLC Methode kann dafür verwendet werden.

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Ruth, P. & Schäfer-Korting, M. (2008). Niere und ableitende Harnwege; Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt. In: Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie., 9. Aufl., 675-719. wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, Stuttgart.
- (2) Reinhardt, B. & Krick, G. (1997). Verfahrenstechnische Aspekte. In: Blutreinigungsverfahren: Technik und Klinik, 5. Aufl. (Franz, H. E. & Hörl, W. H., Eds), 20-42. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- (3) Dietel, M., Harrison, T. R., Isselbacher, K. J. & Fauci, A. S. (2005) Harrisons Innere Medizin, 16. Aufl. (Isselbacher, K. J. & Fauci A. S., Eds), ABW Wissenschaftlicher Verlag,Berlin.
- (4) Rohde, B. (1996). Untersuchungen zur Pharmakokinetik antimikrobieller Chemotherapeutika bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen unter kontinuierlicher veno-venöser Hämodialyse (CVVHD). Dissertation. Medizinische Fakultät, Universität Rostock.
- (5) Atkinson, A. J. (2001). Effects of Renal Disease on Pharmacokinetics. In: Principles of Clinical Pharmacology, (Atkinson, Jr., A. J., Daniels, C. E., Dedrick, R. L., Grudzinskas, C. V. & Markey, S. P., Eds), 43-50. Academic Press, San Diego.
- (6) Rowland, M. & Tozer, T. N. (1995). Physiologic Concepts and Kinetics In: Clinical Pharmacokinetics-Concepts and Applications, 3. Aufl. (Rowland, M. & Tozer, T. N., Eds), 119-184. Wilkins & Wilkins, New York
- (7) Psychremble, W. (2004). Klinisches Wörterbuch, 260. Aufl. de Gruyter Verlag, Berlin.
- (8) Aymanns, C. & Keller, F. (2004). Drug dosage in renal failure. Med Klin (Munich) 99, 613-624; quiz 625.
- (9) Keller, F., Bohler, J., Czock, D., Zellner, D. & Mertz, A. K. (1999). Individualized drug dosage in patients treated with continuous hemofiltration. Kidney Int Suppl (72) 29-31.
- (10) Winkelmayr, W. C., Kramar, R., Druml, W., Wanner, C. & Hoerl, W. H. (2004). Klinische Grundlagen. In: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, 6. Aufl. (Wanner, C. & Hörl, W. H., Eds), 1-34. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- (11) Kumar, V. A., Yeun, J. Y., Depner, T. A. & Don, B. R. (2004). Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. Int J Artif Organs 27, 371-379.
- (12) Bellomo, R., Kellum, J. A., Mehta, R., Palevsky, P. M. & Ronco, C. (2002). Acute Dialysis Quality Initiative II: the Vicenza conference. Curr Opin Crit Care 8, 505-508.

- (13) Liangos, O., Rao, M., Ruthazer, R., Balakrishnan, V. B., Modi, G., Pereira, B. J. G. et al. (2004). Factors Associated with Urea Reduction Ratio in Acute Renal Failure. *Artif Organs* 28, 1076-1081.
- (14) Hilton, R. (2006). Acute renal failure. *BMJ* 333 (7572), 786-790.
- (15) Chacko, J. (2008). Renal Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med.* 12(4), 174-180.
- (16) Gopal, I., Bhonagiri, S., Ronco, C. & Bellomo, R. (1997). Out of hospital outcome and quality of life in survivors of combined acute multiple organ and renal failure treated with continuous venovenous hemofiltration/hemodiafiltration. *Intensive Care Med.* 23, 766-72.
- (17) Stegmayr, B. (1999). Apheresis of plasma compounds as a therapeutic principle in severe sepsis and multiorgan dysfunction syndrome. *Clin Chem Lab Med* 37, 327-332.
- (18) Stevenson, K. B., Hannah, E. L., Lowder, C. A., Adcox, M. J., Davidson, R. L., Mallea, M. C. et al. (2002). Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal infection surveillance data: predicting the impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 39, 549-555.
- (19) Tokars, J. I., Light, P., Anderson, J., Miller, E. R., Parrish, J., Armistead, N. et al. (2001). A prospective study of vascular access infections at seven outpatient hemodialysis centers. *Am J Kidney Dis* 37, 1232-1240.
- (20) Berns, J. S. & Tokars, J. I. (2002). Preventing bacterial infections and antimicrobial resistance in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40, 886-898.
- (21) Henrich, W. L. (2004). Principles and practice of Dialysis., 3. Aufl., Lipincott, Williams and Wilkins, Philadelphia.
- (22) Clark, W. R., Mueller, B. A., Kraus, M. A. & Macias, W. L. (1997). Extracorporeal therapy requirements for patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8, 804-812.
- (23) Briglia, A. & Paganini, E. P. (1999). Acute renal failure in the intensive care unit. Therapy overview, patient risk stratification, complications of renal replacement, and special circumstances. *Clin Chest Med* 20, 347-366, viii.
- (24) Barenbrock, M. & Schäfer, R. M. (2004). Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration. In: *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*, 6. Aufl. (Wanner, C. & Hörl, W. H., Eds), S. 37-49. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- (25) Joy, M. S., Matzke, G. R., Armstrong, D. K., Marx, M. A. & Zarowitz, B. J. (1998). A primer on continuous renal replacement therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother* 32, 362-375.

- (26) Davies, J. G., Kingswood, J. C., Sharpstone, P. & Street, M. K. (1995). Drug removal in continuous haemofiltration and haemodialysis. *Br J Hosp Med* 54, 524-528.
- (27) Clark, W. R. & Ronco, C. (1998). Renal replacement therapy in acute renal failure: solute removal mechanisms and dose quantification. *Kidney Int Suppl* 66, 133-137.
- (28) Lebedo, I. (1999). On-line hemodiafiltration-technique and therapy. *Adv Ren Replace Ther* 6, 195-208.
- (29) Ellwell, J. R. & Foote, E. F. (2005). Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. In: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 6. Aufl. (DiPiro, J. T., Ed), 851-871. McGraw-Hill, New York.
- (30). Becker, F. F. & Bundschuh, D. (1997). Technik der Hämodialyse und Antikoagulation. In: *Blutreinigungsverfahren: Technik und Klinik*, 5. Aufl. (Franz, H. E. & Hörl, W. H., Eds), 125-140. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- (31) Ronco, C., Kellum, J. A. & Mehta, R. (2002). Acute Dialysis Quality Initiative: the New York conference. *Curr Opin Crit Care* 8, 502-504.
- (32) Hymann, A. & Mendelson, D. C. (2002). Current Canadian approaches to dialysis for acute renal failure. *Nephrol* 22, 29-34.
- (33) Schaefer, R. M., Barenbrock, M., Teschner, M. & Bahner, U. (2000). Extracorporeal renal replacement therapies in acute renal failure. *Med Klin (Munich)* 95, 273-278.
- (34) Sieberth, H. G. & Kierdorf, H. (1997). Kontinuierliche Hämofiltration. In: *Blutreinigungsverfahren: Technik und Klinik*, 5. Aufl. (Franz, H. E. & Hörl, W. H., Eds), 473-482. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- (35) Manns, M., Sigler, M. H. & Teehan, B. P. (1998). Continuous renal replacement therapies: an update. *Am J Kidney Dis* 32, 185-207.
- (36) Guerin, C., Girard, R., Selli, J. M. & Ayzac, L. (2002). Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 28, 1411-1418.
- (37) Mehta, R. L., McDonald, B., Gabbai, F. B., Pahl, M., Pascual, M. T., Farkas, A. et al. (2001). A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60, 1154-1163.
- (38) Palevsky, P. M., Bunchman, T. & Tetta, C. (2002). The Acute Dialysis Quality Initiative Part V: operational characteristics of CRRT. *Adv Ren Replace Ther* 9, 268-272.

- (39) Kramer, P., Wigger, R., Rieger, J., Mathei, D. & Scheler, F. (1977). Arteriovenous haemofiltration: A new method for treatment of overhydrated patients resistant to diuresis. *Klin. Wochenschr.* 55, 1121-1122.
- (40) Kellum, J. A., Palevsky, P., Mehta, R., Bellomo, R. & Ronco, C. (2002). Acute Dialysis Quality Initiative: methodology. *Curr Opin Crit Care* 8, 500-501.
- (41) Atkinson, A. J. & Susla, G. M. (2001). Pharmacokinetics in Patients Requiring Renal Replacement Therapy. In: *Principles Of Clinical Pharmacology*, (Atkinson, Jr., A. J., Daniels, C. E., Dedrick, R. L., Grudzinskas, C. V. & Markey, S. P., Eds), 51-62. Academic Press, San Diego.
- (42) Relton, S., Greenberg, A. & Palevsky, P. M. (1992). Dialysate and blood flow dependence of diffusive solute clearance during CVVHD. *Asaio J* 38, 691-696.
- (43) Brunet, S., Leblanc, M., Geadah, D., Parent, D., Courteau, S. & Cardinal, J. (1999). Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 34, 486-492.
- (44) Schaefer, R. M. & Hoerl, W. H. (1997). Design, Leistung, Biokompatibilität und Wiederverwendung von Hämodialysatoren und Wirkung auf den Proteinkatabolismus. In: *Blutreinigungsverfahren: Technik und Klinik*, 5. Aufl. (Franz, H. E. & Hörl, W. H., Eds), 20-41. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- (45) Chelamcharla, M., Leypoldt, J. K. & Cheung, A. K. (2005). Dialyzer membranes as determinants of the adequacy of dialysis. *Semin Nephrol* 25, 81-89.
- (46) Kulz, M., Nederlof, B. & Schneider, H. (2002). In vitro and in vivo evaluation of a new dialyzer. *Nephrol Dial Transplant* 17, 1475-1479.
- (47) Ifediora, O. C., Teehan, B. P. & Sigler, M. H. (1992). Solute clearance in continuous venovenous hemodialysis. A comparison of cuprophane, polyacrylonitrile, and polysulfone membranes. *Asaio J* 38, 697-701.
- (48) Lau, A. H. & Kronfol, N. O. (1994). Determinants of drug removal by continuous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 17, 373-378.
- (49) Cole, L., Bellomo, R., Davenport, P., Tipping, P. & Ronco, C. (2004). Cytokine removal during continuous renal replacement therapy. An ex vivo comparison of convection and diffusion. *Int J Artif Organs* 27, 388-397.
- (50) Leypoldt, J. K. & Cheung, A. K. (2001). Increases in mass transfer-area coefficients and urea Kt/V with increasing dialysate flow rate are greater for high-flux dialyzers. *Am J Kidney Dis* 38, 575-579.
- (51) Clark, W. R., Leypoldt, J. K., Henderson, L. W., Mueller, B. A., Scott, M. K. & Vonesh, E. F. (1999). Quantifying the effect of changes in the hemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 10, 601-609.

- (52) Kuhlmann, M. K. & Riegel, W. (2004). Quantifizierung von Blutreinigungsverfahren. In: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, 6. Aufl. (Wanner, C. & Hörl, W. H., Eds), 202-212. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- (53) Guidance for the Content of Premarket Notifications for Conventional and High Permeability Hemodialyzers. (1998). [www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidance Documents/ucm080166.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080166.pdf)
- (54) Frye, R. F. & Matzke, G. R. (2005). Drug Therapy Individualization for Patients with Renal Insufficiency. In: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 6. Aufl. (DiPiro, J. T., Ed), 919-937. McGraw-Hill, New York.
- (55) Schetz, M., Ferdinand, P., Van den Berghe, G., Verwaest, C. & Lauwers, P. (1995). Pharmacokinetics of continuous renal replacement therapy. Intensive Care Med 21, 612-620.
- (56) Lohr, J. W., Willsky, G. R. & Acara, M. A. (1998). Renal drug metabolism. Pharmacol Rev 50, 107-141.
- (57) Keller, F., Czock, D., Rasche, M., Boesler, B., Lukas, R. & Keller, E. (2004). Pharmakotherapie bei terminaler Niereninsuffizienz. In: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, 6. Aufl. (Wanner, C. & Hörl, W. H., Eds), 304-314. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- (58) Lin, J., Knight, E. L., Hogan, M. L. & Singh, A. K. (2003). A Comparison of Prediction Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults Without Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 14, 2573-2580.
- (59) Dettli, L. (1976). Drug Dosage in Renal Disease. Clin Pharmacokinet 1, 126-134.
- (60) Kunin, C. M. (1981). Dosage schedules of antimicrobial agents: a historical review. Rev Infect Dis 3, 4-11.
- (61) Holford, N. H. G. (1998). Clearance and Volume Method of Dose Prediction. In: Drug Data Handbook, 3. Aufl. (Holford, N. H. G., Ed), 233-244. Adis International, Auckland.
- (62) Bennett, W. M. (1998). Drug Dosage in Renal Failure. In: Drug Data Handbook, 3. Aufl. (Holford, N. H. G., Ed), 49-113. Adis International, Auckland.
- (63) Golper, T. A. & Marx, M. A. (1998). Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. Kidney Int Suppl 66, 165-168.
- (64) Ritschel, W. A. & Kearns, G. L. (1999). Determination of Rate constants. In: Handbook of Basic Pharmacokinetics, 5. Aufl. (Ritschel, W. A. & Kearns, G. L., Eds), 167-178.
- (65) Reetze-Bonorden, P., Bohler, J. & Keller, E. (1993). Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. Pharmacokinetic and therapeutic considerations. Clin Pharmacokinet 24, 362-379.

- (66) Langgartner, J., Klebl, F. & Schölmerich, J. (2002). Antibiotika unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie. *Intensivmedizin* 39, 622-628.
- (67) Subach, R. A. & Marx, M. A. (1998). Drug dosing in acute renal failure: the role of renal replacement therapy in altering drug pharmacokinetics. *Adv Ren Replace Ther* 5, 141-147.
- (68) Parakininkas, D. & Greenbaum, L. A. (2004). Comparison of solute clearance in three modes of continuous renal replacement therapy. *Pediatr Crit Care Med* 5, 269-274.
- (69) Boehler, J., Donauer, J. & Keller, F. (1999). Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: Drugs and dosage. *Kidney Int Suppl* 72, 24-28.
- (70) Menth, M. & Fiegel, P. (1992). Elimination of teicoplanin via different dialysis membranes: in-vitro investigation. *Int J Antimicrob Agents Suppl.* 1, 45-48.
- (71) Joy, M. S., Matzke, G. R., Frye, R. F. & Palevsky, P. M. (1998). Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 31, 1019-1027.
- (72) Papaioannou, M. G., Marinaki, S., Pappas, M., Stamatiadis, D., Giambarellos-Bourboulis, E. J., Giambarellou, H. et al. (2002). Pharmacokinetics of teicoplanin in patients undergoing chronic haemodialysis. *Int J Antimicrob Agents* 19, 233-236.
- (73) DeSoi, C. A., Sahm, D. F. & Umans, J. G. (1992). Vancomycin elimination during high-flux hemodialysis: kinetic model and comparison of four membranes. *Am J Kidney Dis* 20, 354-360.
- (74) Isla, A., Gascon, A., Maynar, J., Arzuaga, A., Toral, D. & Pedraz, J. L. (2005). Cefepime and Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT): In Vitro Permeability of Two CRRT Membranes and Pharmacokinetics in Four Critically Ill Patients. *Clin.Ther* 5, 599-607.
- (75) Phillips, G. J., Davies, J. G., Olliff, C. J., Kingswood, C. & Street, M. (1998). Use of in vitro models of haemofiltration and haemodiafiltration to estimate dosage regimens for critically ill patients prescribed cefpirome. *J Clin Pharm Ther* 23, 353-359.
- (76) Schroeder, T. H., Hansen, M., Stephan, M., Hoffmann, E., Unertl, K. & Krueger, W. A. (2004). Elimination of linezolid by an in vitro extracorporeal circuit model. *Int J Artif Organs* 27, 473-479.
- (77) De Paepe, P., Belpaire, F. M. & Buylaert, W. A. (2002). Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet* 41, 1135-1151.
- (78) Sanchez Navarro, A., Colino Gandarillas, C. I., Alvarez Lerma, F., Menacho, Y. A. & Dominguez-Gil, A. (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in intensive care patients. *Clin Pharmacokinet* 44, 627-635.

- (79) Roberts, J. A. & Lipman, J. (2006). Antibacterial Dosing in Intensive Care. *Clin Pharmacokinet* 45 (8), 755-773.
- (80) Dufour, G. & Montravers, P. (2009). Pharmacokinetics of antibiotics or antifungal drugs in intensive care units. *Curr Infect Dis Rep* 11(1), 14-20.
- (81) Wright, D. H., Brown, G. H., Peterson, M. L. & Rotschafer, J. C. (2000). Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother* 46, 669-683.
- (82) Sanchez Navarro, A. & Sanchez Recio, M. M. (1999). Basis of anti-infective therapy: pharmacokinetic-pharmacodynamic criteria and methodology for dual dosage individualisation. *Clin Pharmacokinet* 37, 289-304.
- (83) Craig, W. A. (1998). Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. *Clin Infect Dis* 26, 1-12.
- (84) Hyatt, J. M., McKinnon, P. S. & Zimmer, G. S. (1995). The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 28, 143-160.
- (85) Hyatt, J. M. & Schentag, J. J. (2000). Potential role of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and computerized databases in controlling bacterial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21, 18-21.
- (86) Drusano, G. L. & Craig, W. A. (1997). Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother* 9 Suppl 3, 38-44.
- (87) Craig, W. A. (2001). Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 33 Suppl 3, 233-237.
- (88) Nicholau, D. P. (1999). Using pharmacodynamic and pharmacokinetic surrogate markers in clinical practice: optimising antimicrobial therapy in respiratory-tract infections. *Am J Health-Syst Pharm* 56, Suppl 3, 16-20.
- (89) Mouton, J. W., Dudley, M. N., Cars, O., Derendorf, H. & Drusano, G. L. (2005). Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother* 55, 601-607.
- (90) Ebert, S. C. & Craig, W. A. (1990). Pharmacodynamic properties of antibiotics: application to drug monitoring and dosage regimen design. *Infect Control Hosp Epidemiol* 11, 319-326.
- (91) Schentag, J. J., Gilliland, K. K. & Paladino, J. A. (2001). What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? *Clin Infect Dis* 32 Suppl 1, 39-46.
- (92) Rybak, M. J. (2006). Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Infect Control* 34 (5) Suppl 1, 38-45.

- (93) Craig, W. A. (1996). Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn. Microbiol Infect Dis* 25, 213-217.
- (94) Schentag, J. J. (2000). Clinical pharmacology of the fluoroquinolones: studies in human dynamic/kinetic models. *Clin Infect Dis* 31 Suppl 2, 40-44.
- (95) Rodvold, K. A. & Neuhauser, M. (2001). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* 21, 233 S-252 S.
- (96) Czock, D., Giehl, M. & Keller, F. (2000). A concept for pharmacokinetic-pharmacodynamic dosage adjustment in renal impairment: the case of aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet* 38, 367-375.
- (97) Mac Gowan, A., Rogers, C. & Bowker, K. (2000). The use of in vitro pharmacodynamic models of infection to optimize fluoroquinolone dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 46, 163-170.
- (98) Firsov, A. A., Zinner, S. H., Vostrov, S. N., Portnoy, Y. A. & Lubenko, I. Y. (2002). AUC/MIC relationships to different endpoints of the antimicrobial effect: multiple-dose in vitro simulations with moxifloxacin and levofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 50, 533-539.
- (99) Aminimanizani, A., Beringer, P. & Jelliffe, R. (2001). Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 40, 169-187.
- (100) Montgomery, M. J., Beringer, P. M., Aminimanizani, A., Louie, S. G., Shapiro, B. J., Jelliffe, R. et al. (2001). Population pharmacokinetics and use of Monte Carlo simulation to evaluate currently recommended dosing regimens of ciprofloxacin in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 45, 3468-3473.
- (101) Ambrose, P. G., Grasela, D. M., Grasela, T. H., Passarell, J., Mayer, H. B. & Pierce, P. F. (2001). Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 45, 2793-2797.
- (102) Soergel, F. & Kinzig, M. (1993). Pharmacokinetics of Gyrase Inhibitors Part 1: Basic Chemistry and Gastrointestinal Disposition. *Amer. J. Med.* 94, Suppl. 3A, 44S-55S.
- (103) Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Ruth, P. & Schäfer-Korting, M. (2008). Antibakteriell wirksame Pharmaka. In: Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie., 9. Aufl., 803-857. wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart, Stuttgart.
- (104) Heisig, P. & Wiedemann, B. (2001). Wirkungs- und Resistenzmechanismen der Chinolone. *Pharm Unserer Zeit* 5, 382-393.
- (105) Soergel, F., Bulitta, J. & Kinzig Schippers, M. (2001). Pharmakokinetik der Chinolone. *Pharm in Zeit* 5, 418-427.

- (106) Kresken, M. & Lode, H. (2005). Gehört Levofloxacin zu den Fluorochinolonen der Gruppe II oder III? *Chemother J* 14, 22-26.
- (107) Vogel, F. & Bodmann, K. F. (2004). Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J* 13, 47-93.
- (108) Tavanic® 5 mg/ml Infusionslösung. Fachinformation. (2007). Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main.
- (109) Fu, K. P., Lafredo, S. C., Foleno, B., Isaacson, D. M., Barrett, J. F., Tobia, A. J. et al. (1992). In vitro and in vivo antibacterial activities of levofloxacin (l-ofloxacin), an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 36, 860-866.
- (110) Geddes, A., Thaler, M., Schonwald, S., Harkonen, M., Jacobs, F. & Nowotny, I. (1999). Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 44, 799-810.
- (111) Graninger, W. & Zeitlinger, M. (2004). Clinical applications of levofloxacin for severe infections. *Cancer Chemotherapy* 50 Suppl 1, 16-21.
- (112) Chien, S. C., Rogge, M. C., Gisclon, L. G., Curtin, C., Wong, F., Natarajan, J. et al. (1997). Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* 41, 2256-2260.
- (113) Chien, S. C., Wong, F. A., Fowler, C. L., Callery-D'Amico, S. V., Williams, R. R., Nayak, R. et al. (1998). Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 42, 885-888.
- (114) Chien, S. C., Chow, A. T., Natarajan, J., Williams, R. R., Wong, F. A., Rogge, M. C. et al. (1997). Absence of age and gender effects on the pharmacokinetics of a single 500-milligram oral dose of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 41, 1562-1565.
- (115) Nicolle, L. E. (1998). Quinolones in the aged. *Drugs* 58, Suppl. 2, 49-51.
- (116) Wong, F. A., Juzwin, S. J. & Flor S. C. (1997). Rapid stereospecific high-performance liquid chromatographic determination of levofloxacin in human plasma and urine. *Journ of Pharm and Biomed Anal* 15, 765-771.
- (117) Fish, D. N. & Chow, A. T. (1997). The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 32(2), 101-109.
- (118) Re buck, J. A., Fish, D. N. & Abraham, E. (2002). Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Levofloxacin in Critically Ill Adults in a Medical Intensive Care Unit. *Pharmacother* 10, 1216-1225.

- (119) Goodwin, S. D., Gallis, H. A., Chow, A. T., Wong, F. A., Flor, S. C. & Bartlett, J. A. (1994). Pharmacokinetics and safety of levofloxacin in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 38, 799-804.
- (120) Bellmann, R., Egger, P., Gritsch, W., Bellmann-Weiler, R., Joannidis, M., Dunzendorfer, S. et al. (2002). Elimination of levofloxacin in critically ill patients with renal failure: influence of continuous veno-venous hemofiltration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 40, 142-149.
- (121) Guenter, S. G., Iven, H., Boos, C., Bruch, H. P. & Muhl, E. (2002). Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous venovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 22, 175-183.
- (122) Hansen, E., Bucher, M., Jakob, W., Lemberger, P. & Kees, F. (2001). Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med* 27, 371-375.
- (123) Traunmuller, F., Thalhammer-Scherrer, R., Locker, G. J., Losert, H., Schmid, R., Staudinger, T. et al. (2001). Single-dose pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous haemofiltration in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 47, 229-231.
- (124) Malone, R. S., Fish, D. N., Abraham, E. & Teitelbaum, I. (2001). Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 45, 2949-2954.
- (125) Choi, G., Gomersall, C. D., Lipman, J., Wong, A., Joynt, G. M., Leung, P. et al. (2004). The effect of adsorption, filter material and point of dilution on antibiotic elimination by haemofiltration an in vitro study of levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 24, 468-472.
- (126) Tian, Q., Gomersall, C. D., Wong, A., Leung, P., Choi, G., Joynt, G. M. et al (2006). Effect of drug concentration on adsorption of levofloxacin by polyacrylonitrile haemofilters. *Int J Antimicrob Agents* 28, 147-150.
- (127) Guidance for Industry: Bioanalytical Methods Validation. (2001). [www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070107.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070107.pdf)
- (128) Schmitz, F.-J., Mayer, S., Boos, M., Verhoef, J. & Fluit, A. C. (2001). Resistenzmechanismen und in vitro Aktivitäten verschiedener Antibiotika bei *Streptococcus-pneumoniae*-Isolaten aus verschiedenen europäischen Universitätskliniken. *Chemotherapie Journal* 6, 203-212.
- (129) Eiring, P., Manncke, B. & Werner, H. (2000). Levofloxacin-Empfindlichkeit von *Prevotella*-, *Porphyromonas*-, *Fusobacterium*- und *Peptostreptococcus*-Arten sowie weiteren Spezies grampositiver und gramnegativer sporenloser Anaerobier. *Chemother J* 1, 29-34.

- (130) Hummel, H. (1999). Untersuchungen zum Postantibiotischen Effekt bei *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten einer Intensivstation. Dissertation. <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/medizin/hummel-heike/PDF/Hummel.pdf>
- (131) [www.p-e-g.org/ag\\_resistenz/main.html](http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.html)
- (132) Muhl, E., Martens, T., Iven, H., Rob, P. & Bruch, H. P. (2000). Influence of continuous veno-venous haemodiafiltration and continuous veno-venous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 56, 671-678.
- (133) Körpermaße nach Altersgruppen. (2005). <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/GesundheitszustandRisiken/Tabellen/Content50/Koerpermasse,templateld=renderPrint.psml>
- (134) Analysespektrum/ Laborkatalog. (2009). [www.ilab.med.uni-rostock.de](http://www.ilab.med.uni-rostock.de)
- (135) Böttcher, S., von Baum, H., Hoppe-Tichy, T., Benz, C. & Sonntag, H. G. (2001). An HPLC assay and a microbiological assay to determine levofloxacin in soft tissue, bone, bile and serum. *J Pharm Biomed Anal* 25, 197-203.
- (136) Ocana, J. A., Callejon, M. & Barragan, F. J. (2000). Terbium-sensitized luminescence determination of levofloxacin in tablets and human urine and serum. *Analyst* 125, 1851-1854.
- (137) Hernandez, M., Borrull, F. & Calull, M. (2002). Using nonaqueous capillary electrophoresis to analyze several quinolones in pig kidney samples. *Electrophoresis* 23, 506-511.
- (138) Djabarouti, S., Boselli, E., Allaouchiche, B., Ba, B., Nguyen, A. T., Gordien, J. B. et al. (2004). Determination of levofloxacin in plasma, bronchoalveolar lavage and bone tissues by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection using a fully automated extraction method. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 799, 165-172.
- (139) Nguyen, H. A., Grellet, J., Ba, B. B., Quentin, C. & Saux, M. C. (2004). Simultaneous determination of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in serum by liquid chromatography with column switching. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 810, 77-83.
- (140) Immanuel C. & Hemanth Kumar, A. K. (2001). A simple and rapid high-performance liquid chromatography method for the determination of ofloxacin concentrations in plasma and urine. *Journal of Chromatogr B Biomed Sci Appl* 760; 91-95.
- (141) Liang, H., Kays, M. B. & Sowinski, K. M. (2002). Separation of levofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, trovafloxacin and cinoxacin by high-performance liquid chromatography: application to levofloxacin determination in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 772, 53-63.

- (142) Samanidou, V. F., Christodoulou, E. A. & Papadoyannis, I. N. (2005). Direct determination of five fluoroquinolones in chicken whole blood and in veterinary drugs by HPLC. *J Sep Sci* 28, 325-331.
- (143) Wright, D. H., Konstantinides, F. N. & Rotschafer, J. C. (1998). Determination of quinolone antibiotics in growth media by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatogr B Biomed Sci Appl* 709, 97-104.
- (144) Cheng, F. C., Tsai, T. R., Chen, Y. F., Hung, L. C. & Tsai, T. H. (2002). Pharmacokinetic study of levofloxacin in rat blood and bile by microdialysis and high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 961, 131-136.
- (145) Wacke, R., Park, S., Mundkowski, R. G., Block, N., Kuhn-Thiel, A. & Drewelow, B. (2003). The penetration of moxifloxacin into the pancreas of male rats in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Cancer Chemotherapy* 49, 167-171.
- (146) Buick, A. R., Doig, M. V., Jeal, S. C., Land, G. S. & McDowall, R. D. (1990). Method validation in the bioanalytical laboratory. *J Pharm Biomed Anal* 8, 629-637.
- (147) Shah, V. P., Midha, K. K., Findlay, J. W., Hill, H. M., Hulse, J. D., McGilveray, I. J. et al. (2000). Bioanalytical method validation-a revisit with a decade of progress. *Pharm Res* 17, 1551-1557.
- (148) Mehta, A. C. (1989). The validation criteria for analytical methods used in pharmacy practice research. *J Clin Pharm Ther* 14, 465-473.
- (149) Jehl, F., Gallion, C. & Monteil, H. (1999). Review: HPLC Of Antibiotics. *Journal of Chromatogr B Biomed Sci Appl* 531, 509-548.
- (150) Leypoldt, J. K., Schmidt, B. & Gurland, H. J. (1991). Measurement of backfiltration rates during hemodialysis with highly permeable membranes. *Blood Purif* 9, 74-84.
- (151) Fuhrmann, V., Schenk, P., Mittermayer, C., El Menyawi, I., Ratheiser, K. & Thalhammer, F. (2003). Single-dose pharmacokinetics of ofloxacin during continuous venovenous hemofiltration in critical care patients. *Am J Kidney Dis* 42, 310-314.
- (152) Robatel, C., Decosterd, L. A., Biollaz, J., Eckert, P., Schaller, M. D. & Buclin, T. (2003). Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *J Clin Pharmacol* 43, 1329-1340.
- (153) Isla, A., Gascon, A., Maynar, J., Arzuaga, A., Corral, E., Martin, A. et al. (2005). In vitro and In Vivo Evaluation of Enoxaparin Removal by Continuous Renal Replacement Replacement Therapies with Acrylonitrile and Polysulfone Membranes. *Clin.Ther* 9, 1444-1451.
- (154) Wallis, S. C., Mullany, D. V., Lipman, J., Rickard, C. M. & Daley, P. J. (2001). Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 27, 665-672.

- (155) Ittner, K. P., Roth, G., Gruber, M., Pawlik, M. & Taeger, K. (2005). Clearance of Moxifloxacin during continuous haemofiltration (CVVHF) in vitro. *J. Antimic Chem* 56, 360-364.
- (156) Trotman, R. L., Williamson, J. C., Shoemaker, M. D. & Salzer W. L. (2005). Antibiotic Dosing in Critically Ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Clin Pract CID* 41, 1159-1166.
- (157) Preston, S. L., Drusano, G. L., Berman, A. L., Fowler, C. L., Chow, A. T., Dornseif, B. et al. (1998). Levofloxacin population pharmacokinetics and creation of a demographic model for prediction of individual drug clearance in patients with serious community-acquired infection. *Antimicrob Agents Chemother* 42, 1098-1104.
- (158) Sowinski, K. M., Lucksiri, A., Kays, M. B., Scott, M. K., Mueller, B. A. & Hamburger, R. J. (2003). Levofloxacin pharmacokinetics in ESRD and removal by the cellulose acetate high performance-210 hemodialyzer. *Am J Kidney Dis* 42, 342-349.
- (159) Bugge J. F. (2001). Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 45, 929-934.
- (160) Kroh, U. F., Dinges, G. K., Lukasewitz, P., Steinhäuser, W. U., Holl, T. J. & Lennartz, H. (1998). Elimination of Drugs by the new Polyamide Hemofilter FH77 during various in vitro Conditions. *Blood Purif* 16, 49-56.
- (161) Colino C. L., Garcia Turino, A. & Sanchez Navarro, A. (1998). A comparative study of ofloxacin and ciprofloxacin erythrocyte distribution. *Biopharm Drug Dispos.* 19 (2), 71-77.
- (162) Garcia, I., Pascual, A. & Ballesta, S. (2000). Uptake and intracellular activity of ofloxacin isomers in human phagocytic and non phagocytic cells. *Int J Antimicrob Agents* 15 (3), 201-205.
- (163) Bonnardeaux, A., Pichette, V., Ouimet, D., Geadah, D., Habel, F. & Cardinal, J. (1992). Solute clearances with high dialysate flow rates and glucose absorption from the dialysate in continuous arteriovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 19, 31-38.
- (164) Schroeder, T. H., Krueger, W. A., Hansen, M., Hoffmann, E., Dieterich, H. J. & Unertl, K. (1999). Elimination of meropenem by continuous hemo(dia)filtration: an in vitro one-compartment model. *Int J Artif Organs* 22, 307-312.
- (165) Scott, M. K., Mueller, B. A. & Clark, W. R. (1997). Vancomycin mass transfer characteristics of high-flux cellulosic dialysers. *Nephrol Dial Transplant* 12, 2647-2653.
- (166) Preston, S. L., Drusano, G. L., Berman, A. L., Fowler, C. L., Chow, A. T., Dornseif, B. et al. (1998). Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *Jama* 279, 125-129.

- (167) Sprandel, K. A., Schriever, C. A., Pendland, S. L., Quinn, J. P., Gotfried, M. H., Hackett, S. et al. (2004). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous levofloxacin at 750 milligrams and various doses of metronidazole in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 48, 4597-4605.
- (168) Gibaldi, M. & Perrier, D. (1992). Multicompartment Models. In: *Pharmacokinetics*, (Gibaldi, M., Ed), 45-113. Marcel Dekker Inc.
- (169) Booker, B. M., Smith, P. F., Forrest, A., Bullock, J., Kelchlin, P., Bhavnani, S. M. et al. (2005). Application of an in vitro infection model and simulation for reevaluation of fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype typhi. *Antimicrob Agents Chemother* 49, 1775-1781.
- (170) Pea, F., Di Qual, E., Cusenza, A., Brollo, L., Baldassarre, M. & Furlanut, M. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous levofloxacin in patients with early-onset ventilator-associated pneumonia. *Clin Pharmacokinet* 42, 589-598.
- (171) Firsov, A. A., Shevchenko, A. A., Vostrov, S. N. & Zinner, S. H. (1998). Inter- and intraquinolone predictors of antimicrobial effect in an in vitro dynamic model: new insight into a widely used concept. *Antimicrob Agents Chemother* 42, 659-665.
- (172) Lister, P. D. & Sanders, C. C. (1999). Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 43, 79-86.
- (173) Lister, P. D. (2002). Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 44, 43-49.
- (174) Oross, M., Wiesinger, B., Wu, S. C., Reichl, V., Tennenberg, A. & Kahn, J. (2002). A multicenter randomized, open-label study to compare the safety and efficacy of levofloxacin with that of imipenem/cilastatin in the treatment of nosocomial pneumonia. *10<sup>th</sup> ICID Singapore*.
- (175) Conte Jr., J. E., Golden, J. A., McIver, M. & Zurlinden, E. (2006). Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in healthy volunteer subjects. *Int J Antimicrob Agents* 28, 114-121.
- (176) Buijk, S. E., Mouton, J. W., Gyussen, I. C. et al. (2002). Altered aminoglycoside pharmacokinetics in critically ill. *Intensive Care Med* 28, 936-942.
- (177) Mac Gowan, A. P. (1998). Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. *Ther Drug Monit* 20, 473-477.
- (178) Mouton, J. W., Vinks, A. A. & Punt, N. C. (1997). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of activity of ceftazidime during continuous and intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 41, 733-738.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

Die nachfolgend angegebenen Abkürzungen werden im Rahmen der Arbeit mehrmals verwendet. Abkürzungen, welche nur einmal benutzt wurden (z. B. in Abbildungen), sind im Text erklärt.

AK	Akkumulationsfaktor
ANV	akutes Nierenversagen
AUC <sub>0-24</sub>	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the concentration-time-curve), bezogen auf 24 h
C(0)	Anfangskonzentration
C <sub>Ist</sub>	tatsächliche „Ist“ Konzentration
C <sub>Nom</sub>	Nominalkonzentration
C <sub>max</sub>	Maximalkonzentration
C <sub>min</sub>	Minimalkonzentration
Cl	Clearance
Cl <sub>D</sub>	extrakorporale Clearance (während der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse)
Cl <sub>R</sub>	renale Clearance
Cl <sub>Cr</sub>	Creatinin-Clearance
Crea	Creatinin
CV	Variationskoeffizient
CRRT	kontinuierliche Nierenersatzverfahren (continuous renal replacement therapy)
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (continuous venovenous haemofiltration)
CVVHD	kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (continuous venovenous haemodialysis)
CVVHDF	kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (continuous venovenous haemodiafiltration)
D	Dosis
Da	Dalton

DA	Dialysatausgang
ED	Erhaltungsdosis
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hst	Harnstoff
IST	Interner Standard
IT	Infusionsdauer
$k_{el}$	Eliminationskonstante
KG	Körpergewicht
KoA	Massentransfer-Oberflächen-Koeffizient
$K_{UF}$	Ultrafiltrationskoeffizient
LD	Sättigungsdosis (loading dose)
Levo	Levofloxacin
LOQ	Bestimmungsgrenze (limit of quantitation)
MHK (MIC)	minimale Hemmkonzentration (minimal inhibitory concentration)
$M_R$	relative Molare Masse
MW	Mittelwert
PA	Plasmaausgang
PD	pharmakodynamische Eigenschaften
PE	Plasmaeingang
PK	pharmakokinetische Eigenschaften
QB	Blut- bzw. Plasmaflussrate
QD	Dialysatflussrate
RE	relativer Standardfehler
SA	Sättigungs koeffizient
SD	Standardabweichung
t	Zeit
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
T	Dosierungsintervall
$V_D$	Verteilungsvolumen

## **Danksagungen**

Die Fertigstellung dieser Arbeit wäre nicht ohne die Unterstützung meiner Kollegen und Freunde möglich gewesen. Herzlich danken möchte ich daher:

Prof. Dr. Bernd Drewelow und den Kolleginnen und Kollegen des Institutes für Klinische Pharmakologie der Universität Rostock für die interessante und lehrreiche Zeit und dass Sie mir die Möglichkeit gegeben haben selbstständig zu arbeiten, aber immer hilfreich zur Seite standen,

Oberärztin Dr. Silke Müller für ihre fachliche und menschliche Unterstützung über den gesamten Zeitraum der Promotion,

Frau Jana Spaller für ihre organisatorische Unterstützung,

Kersten Ziesemer für seine Hilfe bei allen technischen Problemen,

meinen Eltern für ihre andauernde Unterstützung und ihren Glauben an mich.

**Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:**

*Publikationen:*

Siewert, S., Drewelow, B. & Mueller, S. C. (2007). Clearance of levofloxacin by continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) *in vitro*. Int. J. Artif. Organs 30 (10), 889-895.

Siewert, S. (2006). Validation of a levofloxacin HPLC assay in plasma and dialysate for pharmacokinetic studies. J Pharm Biomed Anal 41 (4), 1360-02.

*Tagungsbeiträge:*

11/2005      7. Jahrestagung für Klinische Pharmakologie, Dresden  
Posterpräsentation: A rapid and simple method for the determination of levofloxacin in pharmacokinetic studies.

10/2005      Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Mainz  
Posterpräsentation: Einfluss von Modalitäten der kontinuierlichen veno-venösen Dialyse (CVVHD) auf die Clearance von Levofloxacin.

11/2004      6. Jahrestagung für Klinische Pharmakologie, Stuttgart  
Posterpräsentation und freier Vortrag: Einfluss von Modalitäten der kontinuierlichen venösen Hämodialyse auf die Clearance von Levofloxacin.

09/2004      WCDA World Conference on Dosing of Antiinfectives, Nürnberg  
Posterpräsentation: Clearance of Levofloxacin by Continuous-Veno-Venous Hemodialysis (CVVHD) Influence of Dialyser Membrane and Dialysate Flow Rate - Implication for Dosing?

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie im Zentrum für Pharmakologie und  
Toxikologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Drewelow

***In vitro Untersuchungen zur Elimination von Levofloxacin während der  
kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse***

**- Band 2: Anhang -**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizinwissenschaften  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Saskia Siewert, geb. am 28.05.1979 in Anklam  
aus Hamburg  
Rostock, 2010

**9. Anhang zur Dissertation „*In vitro* Untersuchungen zur Elimination von Levofloxacin während der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse“ A1**

Anhang A HPLC Methode zum quantitativen Nachweis von Levofloxacin im Plasma und in SH 04 Substitutionslösung A1

Anhang B *In vitro* Untersuchungen A4

Anhang C Evaluierung der Dosierungserfordernisse unter Berücksichtigung der ermittelten CVVHD-Clearances A7

## 9. Anhang

### Anhang A HPLC Methode zum quantitativen Nachweis von Levofloxacin im Plasma und in SH 04 Substitutionslösung

**Tabelle A-1 Selektivität der HPLC Methode im Plasma  
Medikation der Patientenproben**

Patient	Medikation
1	Cyclosporin A, Itraconazol, Ataquavon
2	Xipamid, Spironolacton, Hydoyzin, Celecoxib, Ciprofloxacin, Digitoxin
3	Digitoxin, Metoprolol, Ramipril, Torasemid, Glibenclamid, Acetylsalicylsäure, Metformin, Repaglinid, Falithrom
4	Digitoxin, Furosemid, Spironolacton
5	Gentamicin, Carvediol, Clonidin, Pantoprozol, Amlodipin, Risperidon, Haloperidol
6	Gentamicin, Vancomycin, Rifampicin, Furosemid, Clonidin, Metoclopramid
7	Carbamazepin, Valproinsäure, Fluphenazin, Quetiapin
8	Valproinsäure, Lamotrigin, Benztiamin, Diazepam, Propanolol
9	Vancomycin, Cefotaxim, Metoclopramid, Pantoprozol, Lamotrigin, Digitoxin
10	Valproinsäure, Olanzapin, Levopromazin
11	Topiramat, Primidon, Sultiam
12	Gentamicin, Ampicillin, Ceftriaxon
13	Valproinsäure, Amisulprid, Mirtazapin
14	Isotretionin, Ethinylestradiol, Chlormadinonacetat
15	Digitoxin, Spironolacton, Furosemid, Celecoxib, Metoprolol

**Tabelle A-2 Parameter der Kalibrierfunktion von Levofloxacin in Plasma und Dialysat**

Matrix	Tag	Anstieg	Achsenabschnitt	R <sup>2</sup>
Plasma	1	0.0003	0.0032	0.9998
	2	0.0004	0.0281	0.9997
	3	0.0005	0.0032	0.9998
	4	0.0005	0.0066	0.9993
	5	0.0005	0.0037	0.9997
Dialysat	1	0.0006	-0.0922	0.9994
	2	0.0006	0.0042	0.9999
	3	0.0006	0.0114	0.9997
	4	0.0006	-0.0031	0.9997
	5	0.0006	-0.0116	0.9999

**Tabelle A-3 Interday-Präzision und -Richtigkeit von Levofloxacin im Plasma und im Dialysat**

C <sub>nom</sub> [ng/ml]	Tag (n=3)	Plasma				Dialysat			
		C <sub>lst</sub> [ng/ml]	CV [%]	C <sub>lst</sub> [ng/ml]	RE [%]	C <sub>lst</sub> [ng/ml]	CV [%]	C <sub>lst</sub> [ng/ml]	RE [%]
100	1	94.98	2.82	99.93	-0.08	116.37	1.16	102.94	2.94
	2	117.30	3.65	114.21	14.21	114.71	4.67	128.03	28.03
	3	109.45	2.31	113.76	13.76	89.23	1.05	95.32	-4.68
	4	106.20	1.12	108.76	8.76	104.48	0.97	113.65	13.65
	5	116.88	2.24	113.17	13.17	83.47	1.52	118.37	18.37
200	1	216.63	1.11	223.61	11.80	201.20	2.07	197.16	-1.42
	2	216.77	1.84	212.17	6.08	202.51	1.98	210.30	5.15
	3	202.00	2.15	203.47	1.74	216.59	0.59	211.32	5.66
	4	206.16	0.90	205.73	2.86	184.44	2.33	184.79	-7.60
	5	191.20	0.58	195.32	-2.34	210.23	2.17	198.15	-0.92
Plasma 3000/ Dialysat 2500	1	3306.92	0.77	3204.68	6.82	2464.68	0.31	2598.49	3.93
	2	3318.61	0.18	2904.94	-3.17	2525.97	2.48	2746.21	9.84
	3	3088.46	0.38	2939.01	-2.03	2473.53	0.71	2689.14	7.56
	4	3159.65	0.27	3123.47	4.12	2359.70	0.52	2320.37	-7.18
	5	3023.20	0.77	3094.09	3.14	2545.54	0.19	2493.77	-0.25
5000	1	5298.80	0.28	5583.96	11.68	4800.40	0.15	5061.04	1.22
	2	4832.50	0.11	4794.55	-4.11	5099.38	0.24	5543.90	10.88
	3	5191.95	0.15	4906.80	-1.86	4849.75	0.68	5272.46	5.45
	4	5163.69	0.49	4821.34	-3.57	4879.15	0.76	4773.58	-4.52
	5	5397.16	0.28	5441.74	8.83	5022.43	0.39	4917.74	-1.64

**Tabelle A-4 Intraday-Präzision und -Richtigkeit von Levofloxacin im Plasma und im Dialysat**  
MW = Mittelwert

$C_{nom}$ [ng/ml]	Messung	Plasma				Dialysat			
		$C_{lst}$ [ng/ml]	CV [%]	$C_{lst}$ [ng/ml]	RE [%]	$C_{lst}$ [ng/ml]	CV [%]	$C_{lst}$ [ng/ml]	RE [%]
100	1	91.79		91.79	-8.21	114.14		117.66	17.66
	2	98.18		90.97	-9.04	104.44		120.77	20.77
	3	96.32		117.03	17.03	106.41		121.76	21.76
	4	92.20		122.49	22.49	106.24		120.34	20.34
	5	98.30		107.55	7.55	104.68		120.40	20.40
	6	91.92		106.32	6.32	108.11		121.91	21.91
	7	94.33				105.73		115.75	15.75
	MW	94.72	-2.83	106.02	6.02	107.11	2.88	119.79	19.79
200	1	215.85		215.85	7.93	191.07		215.50	7.75
	2	212.42		208.49	4.24	185.94		218.48	9.24
	3	222.05		208.61	4.31	180.88		217.08	8.54
	4	215.32		215.59	7.79	179.69		204.95	2.48
	5	217.62		240.05	20.02	181.32		203.75	1.88
	6	221.84		215.96	7.98	182.73		203.21	1.60
	7	216.11						204.50	2.25
	MW	217.32	1.50	217.42	8.71	183.60	2.31	209.64	4.82
Plasma 3000/ Dialysat 2500	1	3324.55		3324.55	10.82	2680.82		2679.87	7.19
	2	3331.37		3222.07	7.40	2663.98		2626.23	5.05
	3	3393.72		2797.41	-6.75	2679.95		2554.00	2.16
	4	3386.47		2874.12	-4.20	2671.74		2610.86	4.43
	5	3323.79		2922.36	-2.59	2699.05		2536.69	1.47
	6	3310.46		3059.09	1.97	2696.81		2625.26	5.01
	7	3321.57		2967.93	-1.07	2704.58		2565.65	2.62
	MW	3341.70	0.93	3023.93	0.80	2685.28	0.52	2599.79	3.99
5000	1	5198.53		5198.59	3.97	4931.39		5490.45	9.81
	2	5196.36		4778.87	-4.42	4911.72		4988.94	-0.22
	3	5180.96		4742.96	-5.14	4895.72		4666.66	-6.67
	4	5217.21		5036.27	0.72	4942.71		4484.98	-10.30
	5	5193.27		4742.00	-5.16	4914.80		4776.84	-4.46
	6	5211.40		4759.52	-4.81	4941.98		4704.02	-5.92
	7	5220.68		4480.58	-10.39	4901.07		4869.27	-2.61
	MW	5202.63	0.25	4819.83	-3.60	4919.91	0.36	4854.45	-2.91

## Anhang B *In vitro* Untersuchungen

**Tabelle B-1 Versuchsansatz 1a Membran FX 50 S**

Sättigungskoeffizienten SA und extrakorporale Clearance  $Cl_D$  für Levofloxacin,

Harnstoff und Creatinin

Einzelwerte, Mittelwert MW ± Standardabweichungen SD (n=3; \*n=4);

n. b. nicht bestimmbar

Versuch	QD [ml/min]	Sättigungskoeffizient SA			Clearance $Cl_D$		
		Levofloxacin	Harnstoff	Creatinin	Levofloxacin	Harnstoff	Creatinin
LI	8	1.28	1.13	1.14	10.25	9.02	9.02
		0.57	1.13	1.15	4.55	9.05	9.19
		1.36	1.18	1.13	12.27	9.45	9.01
	Mittelwert	1.07	1.13	1.14	9.02	9.17	9.07
L II	16	0.85	1.12	1.13	14.39	17.90	18.08
		1.10	1.12	1.21	18.69	17.93	19.35
		0.87	1.11	1.11	13.87	17.83	17.74
	Mittelwert	0.94	1.12	1.15	15.65	17.89	18.39
L III	25	1.14	1.16	1.14	28.56	29.12	28.54
		1.17	1.16	1.13	29.33	28.95	28.39
		1.05	1.09	1.13	26.26	27.21	28.31
	Mittelwert	1.12	1.14	1.13	28.05	28.43	28.41
L IV*	33	0.85	0.92	n. b.	28.02	30.32	n. b.
		1.00	1.07	n. b.	33.12	35.47	n. b.
		0.49	1.38	1.14	16.28	45.86	37.73
	Mittelwert	0.75	1.11	1.14	24.85	36.71	37.57
L X*	41	0.42	0.99	1.01	17.22	40.73	43.82
		0.79	1.31	1.14	32.38	53.51	46.84
		0.87	1.12	1.11	35.74	45.82	45.31
	Mittelwert	0.78	1.15	1.11	32.09	46.99	46.02
	SD	0.23	0.13	0.06	9.41	4.58	1.62

**Tabelle B-2 Versuchsansatz 1b Membran Multiflow 100**

Sättigungskoeffizienten SA und extrakorporale Clearance  $Cl_D$  für Levofloxacin, Harnstoff und Creatinin  
Einzelwerte, Mittelwert MW ± Standardabweichungen SD (n=3)

Versuch	QD [ml/min]	Sättigungskoeffizient SA			Clearance $Cl_D$		
		Levofloxacin	Harnstoff	Creatinin	Levofloxacin	Harnstoff	Creatinin
LXI	8	1.18	1.09	1.08	10.62	9.83	9.74
		1.17	1.12	1.12	10.54	10.06	10.10
		1.14	1.04	1.07	10.26	8.32	8.58
Mittelwert		1.16	1.08	1.09	10.47	9.40	9.47
SD		0.02	0.03	0.02	0.15	0.77	0.65
L XII	16	0.79	1.05	1.09	12.66	16.74	17.47
		0.78	1.09	1.08	12.46	17.41	17.25
		0.81	1.07	1.11	12.93	17.08	17.76
Mittelwert		0.79	1.07	1.09	12.68	17.07	17.49
SD		0.01	0.02	0.01	0.19	0.27	0.21
LVIII	25	0.57	1.06	1.05	14.13	26.44	26.13
		0.59	1.06	1.07	14.81	26.60	26.70
		0.56	1.06	1.09	13.89	26.38	27.13
Mittelwert		0.57	1.06	1.07	14.28	26.47	26.65
SD		0.01	0.00	0.02	0.39	0.09	0.41
L IX	33	0.94	1.10	1.10	31.10	36.44	36.23
		1.10	1.15	1.07	36.34	37.87	35.24
		0.98	1.16	1.12	32.47	38.25	37.07
Mittelwert		1.01	1.14	1.10	33.30	37.52	36.18
SD		0.07	0.03	0.02	2.22	0.78	0.75
L XIII	41	0.63	1.12	1.10	25.63	45.72	45.20
		0.62	1.14	0.99	25.44	47.97	40.69
		1.04	1.13	1.10	42.49	46.26	45.14
Mittelwert		0.76	1.13	1.06	31.19	46.65	43.68
SD		0.19	0.01	0.05	7.99	0.96	2.11

**Tabelle B-3 Versuchsansatz 2 Membranmaterial**Sättigungskoeffizienten SA und extrakorporale Clearance Cl<sub>D</sub> für Levofloxacin,

Harnstoff und Creatinin

QD = 25 ml/min

Einzelwerte, Mittelwert MW ± Standardabweichungen SD (n=3; \*n=4)

Versuch	Membran	Sättigungskoeffizient SA			Clearance Cl <sub>D</sub>		
		Levofloxacin	Harnstoff	Creatinin	Levofloxacin	Harnstoff	Creatinin
L III	FX 50 S	1.14	1.16	1.14	28.56	29.12	28.54
		1.17	1.16	1.13	29.33	28.95	28.39
		1.05	1.09	1.13	26.26	27.21	28.31
Mittelwert		1.12	1.14	1.13	28.05	28.43	28.41
SD		0.05	0.03	0.00	1.30	0.86	0.10
L V	Nephral ST 300	1.05	1.08	1.06	26.34	26.88	26.56
		1.03	1.09	1.03	25.61	27.31	25.77
		0.97	1.08	1.06	24.12	26.90	26.56
Mittelwert		1.01	1.08	1.05	25.36	27.03	26.30
SD		0.04	0.01	0.01	0.92	0.20	0.37
L VI	Allwall GFS 12 plus	1.21	1.07	1.03	30.16	27.13	25.81
		1.29	1.03	1.10	32.24	25.60	27.44
		0.78	0.76	0.74	19.59	19.06	18.56
		1.05	1.07	1.06	25.67	26.92	26.57
Mittelwert		1.08	0.98	0.98	26.91	24.68	24.59
SD		0.19	0.13	0.14	4.85	3.30	3.53
L VII	Polyflux 14 L	1.00	1.12	1.05	25.18	27.96	26.21
		1.14	1.02	1.12	28.40	25.58	28.00
		1.20	1.05	1.06	29.92	25.96	26.50
Mittelwert		1.11	1.06	1.08	27.83	26.50	26.90
SD		0.08	0.04	0.03	1.98	1.04	0.78
LVIII	Multiflow 100	0.57	1.06	1.05	14.13	26.44	26.13
		0.59	1.06	1.07	14.81	26.60	26.70
		0.56	1.06	1.09	13.89	26.38	27.13
Mittelwert		0.57	1.06	1.07	14.28	26.47	26.65
SD		0.01	0.00	0.02	0.39	0.09	0.41

## Anhang C Evaluierung der Dosierungsergebnisse unter Berücksichtigung der ermittelten CVVHD-Clearances

### C-1 Sättigungsdosisis LD

#### C-1-1 Versuchssatz 1a FX 50 S

##### C-1-1-1 FX 50 S; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 500 mg

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/*h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg									
			MIC			AUC [mg/*h]			MIC			AUC [mg/*h]			MIC			AUC [mg/*h]			MIC			
			0.5	1	2	4	6		0.5	1	2	4	6		0.5	1	2	4	6		0.5	1	2	4
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																								
L1	9.02	223.95	447.90	223.95	111.98	55.99	37.33	164.66	329.32	164.66	82.33	41.17	27.44	117.94	235.87	117.94	58.97	29.48	19.66					
LII	15.65	209.65	419.30	209.65	104.83	52.41	34.94	156.35	312.71	156.35	78.18	39.09	26.06	113.45	226.91	113.45	56.73	28.36	18.91					
LIII	28.05	190.61	381.22	190.61	95.30	47.65	31.77	144.24	288.48	144.24	72.12	36.06	24.04	106.42	212.84	106.42	53.21	26.61	17.74					
LIV	24.85	194.75	389.50	194.75	97.37	48.69	32.46	147.01	294.02	147.01	73.51	36.75	24.50	108.09	216.18	108.09	54.05	27.02	18.02					
UX	32.09	186.01	372.02	186.01	93.01	46.50	31.00	141.05	282.10	141.05	70.52	35.26	23.51	104.45	208.91	104.45	52.23	26.11	17.41					
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																								
L1	9.02	140.00	280.01	140.00	70.00	35.00	23.33	101.89	203.79	101.89	50.95	25.47	16.98	72.37	144.74	72.37	36.19	18.09	12.06					
LII	15.65	133.83	267.66	133.83	66.92	33.46	22.31	98.49	196.98	98.49	49.25	24.62	16.42	70.61	141.23	70.61	35.31	17.65	11.77					
LIII	28.05	124.47	248.94	124.47	62.24	31.12	20.75	93.02	186.04	93.02	46.51	23.26	15.50	67.64	135.28	67.64	33.82	16.91	11.27					
LIV	24.85	126.65	253.31	126.65	63.33	31.66	21.11	94.34	188.67	94.34	47.17	23.58	15.72	68.36	136.73	68.36	34.18	17.09	11.39					
UX	32.09	121.94	243.88	121.94	60.97	30.48	20.32	91.46	182.93	91.46	45.73	22.56	15.24	66.74	133.49	66.74	33.37	16.69	11.12					
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																								
L1	9.02	106.73	213.47	106.73	53.37	26.68	17.79	77.35	154.71	77.35	38.68	19.34	12.89	54.76	109.51	54.76	27.38	13.69	9.13					
LII	15.65	103.01	206.03	103.01	51.51	25.75	17.17	75.34	150.69	75.34	37.67	18.84	12.56	53.72	107.45	53.72	26.86	13.43	8.95					
LIII	28.05	97.09	194.18	97.09	48.55	24.27	16.18	71.99	143.98	71.99	35.99	18.00	12.00	51.95	103.91	51.95	25.98	12.99	8.66					
LIV	24.85	98.50	197.00	98.50	49.25	24.63	16.42	72.81	145.62	72.81	36.41	18.20	12.14	52.38	104.76	52.38	26.19	13.10	8.73					
UX	32.09	95.41	190.81	95.41	47.70	23.85	15.90	70.99	141.98	70.99	35.11	17.56	11.70	51.40	102.80	51.40	25.70	12.85	8.57					

## C-1-1-2 FX 50 S; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 250 mg

Nr. [ml/min]	$\text{Cl}_{\text{D}}$	AUC [mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC		
			0.5	1	2	4	6	AUC [mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	AUC [mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	
L I	9.02	111.92	223.84	111.92	55.96	27.98	18.65	82.10	164.21	82.10	41.05	20.53	13.68	58.86	117.72	58.86	29.43	14.72	9.81	
L II	15.65	104.15	208.30	104.15	52.07	26.04	17.36	77.83	155.65	77.83	38.91	19.46	12.97	56.54	113.08	56.54	28.27	14.13	9.42	
L III	28.05	94.19	188.38	94.19	47.09	23.55	15.70	71.52	143.04	71.52	35.76	17.88	11.92	52.90	105.80	52.90	26.45	13.23	8.82	
L IV	24.85	96.37	192.73	96.37	48.18	24.09	16.06	72.97	145.93	72.97	36.48	18.24	12.16	53.77	107.53	53.77	26.88	13.44	8.96	
L X	32.09	91.76	183.53	91.76	45.88	22.94	15.29	69.85	139.70	69.85	34.93	17.46	11.64	51.88	103.75	51.88	25.94	12.97	8.65	
			$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$					
L I	9.02	69.85	139.69	69.85	34.92	17.46	11.64	50.87	101.74	50.87	25.43	12.72	8.48	36.14	72.29	36.14	18.07	9.04	6.02	
L II	15.65	67.49	134.99	67.49	33.75	16.87	11.25	49.10	98.21	49.10	24.55	12.28	8.18	35.23	70.46	35.23	17.62	8.81	5.87	
L III	28.05	61.80	123.60	61.80	30.90	15.45	10.30	46.28	92.56	46.28	23.14	11.57	7.71	33.70	67.40	33.70	16.85	8.43	5.62	
L IV	24.85	62.94	125.88	62.94	31.47	15.74	10.49	46.96	93.92	46.96	23.48	11.74	7.83	34.07	68.15	34.07	17.04	8.52	5.68	
L X	32.09	60.49	120.97	60.49	30.24	15.12	10.08	45.47	90.95	45.47	22.74	11.37	7.58	33.23	66.47	33.23	16.62	8.31	5.54	
			$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$					
L I	9.02	53.27	106.55	53.27	26.64	13.32	8.88	38.63	77.26	38.63	19.31	9.66	6.44	27.35	54.70	27.35	13.67	6.84	4.56	
L II	15.65	51.37	102.73	51.37	25.68	12.84	8.56	37.59	75.18	37.59	18.80	9.40	6.27	26.83	53.65	26.83	13.41	6.71	4.47	
L III	28.05	48.29	96.58	48.29	24.14	12.07	8.05	35.86	71.71	35.86	17.93	8.96	5.98	25.90	51.80	25.90	12.95	6.48	4.32	
L IV	24.85	49.01	98.03	49.01	24.51	12.25	8.17	36.28	72.56	36.28	18.14	9.07	6.05	26.14	52.27	26.14	13.07	6.53	4.36	
L X	32.09	47.42	94.84	47.42	23.71	11.85	7.90	35.34	70.68	35.34	17.67	8.84	5.89	25.62	51.24	25.62	12.81	6.41	4.27	
			$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$					

**C-1-1-3      FX 50 S; Creatinin-Clearance 10 ml/min, LD = 500 mg**

Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC		
			0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
L <sub>I</sub>	9.02	203.62	407.23	203.62	101.81	50.90	33.94	152.67	305.34	152.67	76.34	38.17	25.45	111.39	222.78	111.39	55.70	27.85	18.57	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
L <sub>II</sub>	15.65	193.67	387.34	193.67	96.83	48.42	32.28	146.30	292.60	146.30	73.15	36.57	24.38	107.66	215.33	107.66	53.83	26.92	17.94	
L <sub>III</sub>	28.05	180.26	360.53	180.26	90.13	45.07	30.04	136.92	273.84	136.92	68.46	34.23	22.82	101.80	203.59	101.80	50.90	25.45	16.97	
L <sub>IV</sub>	24.85	183.20	366.41	183.20	91.60	45.80	30.53	139.07	278.14	139.07	69.53	34.77	23.18	103.20	206.40	103.20	51.60	25.80	17.20	
L <sub>X</sub>	32.09	176.99	353.98	176.99	88.49	44.25	29.50	134.45	268.91	134.45	67.23	33.61	22.41	100.16	200.33	100.16	50.08	25.04	16.69	
								V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
L <sub>I</sub>	9.02	131.04	262.08	131.04	65.52	32.76	21.84	97.12	194.23	97.12	48.56	24.28	16.19	69.76	139.51	69.76	34.88	17.44	11.63	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
L <sub>II</sub>	15.65	126.09	252.18	126.09	63.05	31.52	21.02	94.00	187.99	94.00	47.00	23.50	15.67	68.17	136.34	68.17	34.09	17.04	11.36	
L <sub>III</sub>	28.05	118.57	237.14	118.57	59.29	29.64	19.76	89.32	178.64	89.32	44.66	22.33	14.89	65.51	131.03	65.51	32.76	16.38	10.92	
L <sub>IV</sub>	24.85	120.32	240.65	120.32	60.16	30.08	20.05	90.44	180.89	90.44	45.22	22.61	15.07	66.17	132.35	66.17	33.09	16.54	11.03	
L <sub>X</sub>	32.09	116.52	233.04	116.52	58.26	29.13	19.42	87.99	175.98	87.99	44.00	22.00	14.67	64.72	129.44	64.72	32.36	16.18	10.79	
								V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
L <sub>I</sub>	9.02	101.28	202.56	101.28	50.64	25.32	16.88	74.39	148.78	74.39	37.19	18.60	12.40	53.23	106.45	53.23	26.61	13.31	8.87	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
L <sub>II</sub>	15.65	98.14	196.28	98.14	49.07	24.54	16.36	72.60	145.20	72.60	36.30	18.15	12.10	52.28	104.56	52.28	26.14	13.07	8.71	
L <sub>III</sub>	28.05	93.12	186.24	93.12	46.56	23.28	15.52	69.62	139.24	69.62	34.81	17.40	11.60	50.65	101.29	50.65	25.32	12.66	8.44	
L <sub>IV</sub>	24.85	94.32	188.64	94.32	47.16	23.58	15.72	70.35	140.70	70.35	35.18	17.59	11.73	51.05	102.11	51.05	25.53	12.76	8.51	
L <sub>X</sub>	32.09	91.69	183.37	91.69	45.84	22.92	15.28	68.74	137.47	68.74	34.37	17.18	11.46	50.14	100.28	50.14	25.07	12.54	8.36	

**C-1-1-4 FX 50 S; Creatinin-Clearance = 10 ml/min, LD = 250 mg**

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/*h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			AUC [mg/*h]			AUC [mg/*h]			MIC		
			0.5	1	2	4	6	AUC [mg/*h]	0.5	1	2	4	6	AUC [mg/*h]	0.5	1	2	4	6	
L1	9.02	101.00	202.00	101.00	50.50	25.25	16.83	75.91	151.81	75.91	37.95	18.98	12.65	55.47	110.94	55.47	27.74	13.87	9.25	
LII	15.65	96.07	192.13	96.07	48.03	24.02	16.01	72.59	145.18	72.59	36.29	18.15	12.10	53.54	107.09	53.54	26.77	13.39	8.92	
LIII	28.05	88.70	177.41	88.70	44.35	22.18	14.78	67.69	135.38	67.69	33.85	16.92	11.28	50.50	101.00	50.50	25.25	12.63	8.42	
LIV	24.85	90.26	180.53	90.26	45.13	22.57	15.04	68.81	137.62	68.81	34.40	17.20	11.47	51.22	102.43	51.22	25.61	12.80	8.54	
LX	32.09	86.95	173.89	86.95	43.47	21.74	14.49	66.39	132.78	66.39	33.20	16.60	11.07	49.64	99.29	49.64	24.82	12.41	8.27	
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																				
L1	9.02	65.21	130.42	65.21	32.60	16.30	10.87	48.28	96.56	48.28	24.14	12.07	8.05	34.79	69.58	34.79	17.39	8.70	5.80	
LII	15.65	62.64	125.28	62.64	31.32	15.66	10.44	46.79	93.58	46.79	23.39	11.70	7.80	33.97	67.94	33.97	16.99	8.49	5.66	
LIII	28.05	58.72	117.44	58.72	29.36	14.68	9.79	44.36	88.72	44.36	22.18	11.09	7.39	32.60	65.21	32.60	16.30	8.15	5.43	
LIV	24.85	59.63	119.27	59.63	29.82	14.91	9.94	44.94	89.88	44.94	22.47	11.24	7.49	32.93	65.87	32.93	16.47	8.23	5.49	
LX	32.09	57.65	115.30	57.65	28.82	14.41	9.61	43.66	87.32	43.66	21.83	10.92	7.28	32.20	64.39	32.20	16.10	8.05	5.37	
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																				
L1	9.02	50.47	100.93	50.47	25.23	12.62	8.41	37.09	74.18	37.09	18.55	9.27	6.18	26.56	53.12	26.56	13.28	6.64	4.43	
LII	15.65	48.83	97.67	48.83	24.42	12.21	8.14	36.17	72.35	36.17	18.09	9.04	6.03	26.07	52.14	26.07	13.04	6.52	4.35	
LIII	28.05	46.23	92.46	46.23	23.12	11.56	7.71	34.63	69.25	34.63	17.31	8.66	5.77	25.23	50.46	25.23	12.62	6.31	4.21	
LIV	24.85	46.85	93.70	46.85	23.42	11.71	7.81	35.01	70.02	35.01	17.51	8.75	5.84	25.43	50.87	25.43	12.72	6.36	4.24	
LX	32.09	45.49	90.97	45.49	22.74	11.37	7.58	34.18	68.36	34.18	17.09	8.55	5.70	25.62	51.24	25.62	12.81	6.41	4.27	
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																				

**C-1-1-5      FX 50 S; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg**

Nr.	$\text{Cl}_\text{D}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC		
			0.5	1	2	4	6	$V_\text{D} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_\text{D} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_\text{D} = 0.72 \text{ l/kg}$
L <sub>I</sub>	9.02	189.80	379.60	189.80	94.90	47.45	31.63	143.44	286.88	143.44	71.72	35.86	23.91	105.94	211.87	105.94	52.97	26.48	17.66	$V_\text{D} = 0.72 \text{ l/kg}$
L <sub>II</sub>	15.65	182.44	364.87	182.44	91.22	45.61	30.41	138.52	277.03	138.52	69.26	34.63	23.09	102.83	205.67	102.83	51.42	25.71	17.14	$V_\text{D} = 0.72 \text{ l/kg}$
L <sub>III</sub>	28.05	172.86	345.72	172.86	86.43	43.22	28.81	131.23	262.45	131.23	65.61	32.81	21.87	97.94	195.89	97.94	48.97	24.49	16.32	$V_\text{D} = 0.72 \text{ l/kg}$
L <sub>IV</sub>	24.85	174.97	349.94	174.97	87.49	43.74	29.16	132.89	265.79	132.89	66.45	33.22	22.15	99.10	198.20	99.10	49.55	24.78	16.52	$V_\text{D} = 0.72 \text{ l/kg}$
L <sub>X</sub>	32.09	170.48	340.96	170.48	85.24	42.62	28.41	129.29	258.59	129.29	64.65	32.32	21.55	96.58	193.15	96.58	48.29	24.14	16.10	$V_\text{D} = 0.72 \text{ l/kg}$
$V_\text{D} = 1.2 \text{ l/kg}$																				$V_\text{D} = 1.2 \text{ l/kg}$
L <sub>I</sub>	9.02	123.85	247.70	123.85	61.93	30.96	20.64	92.63	185.27	92.63	46.32	23.16	15.44	67.42	134.84	67.42	33.71	16.86	11.24	$V_\text{D} = 1.2 \text{ l/kg}$
L <sub>II</sub>	15.65	119.87	239.74	119.87	59.93	29.97	19.98	90.16	180.31	90.16	45.08	22.54	15.03	66.01	132.01	66.01	33.00	16.50	11.00	$V_\text{D} = 1.2 \text{ l/kg}$
L <sub>III</sub>	28.05	113.80	227.59	113.80	56.90	28.45	18.97	86.15	172.31	86.15	43.08	21.54	14.36	63.62	127.24	63.62	31.81	15.90	10.60	$V_\text{D} = 1.2 \text{ l/kg}$
L <sub>IV</sub>	24.85	115.22	230.44	115.22	57.61	28.80	19.20	87.12	174.24	87.12	43.56	21.78	14.52	64.20	128.40	64.20	32.10	16.05	10.70	$V_\text{D} = 1.2 \text{ l/kg}$
L <sub>X</sub>	32.09	112.15	224.29	112.15	56.07	28.04	18.69	85.01	170.03	85.01	42.51	21.25	14.17	62.92	125.83	62.92	31.46	15.73	10.49	$V_\text{D} = 1.2 \text{ l/kg}$
$V_\text{D} = 1.6 \text{ l/kg}$																				$V_\text{D} = 1.6 \text{ l/kg}$
L <sub>I</sub>	9.02	96.67	193.34	96.67	48.34	24.17	16.11	72.38	144.77	72.38	36.19	18.10	12.06	51.82	103.63	51.82	25.91	12.95	8.64	$V_\text{D} = 1.6 \text{ l/kg}$
L <sub>II</sub>	15.65	94.01	188.02	94.01	47.00	23.50	15.67	70.16	140.33	70.16	35.08	17.54	11.69	50.94	101.88	50.94	25.47	12.74	8.49	$V_\text{D} = 1.6 \text{ l/kg}$
L <sub>III</sub>	28.05	89.75	179.50	89.75	44.87	22.44	14.96	67.51	135.02	67.51	33.76	16.88	11.25	49.44	98.88	49.44	24.72	12.36	8.24	$V_\text{D} = 1.6 \text{ l/kg}$
L <sub>IV</sub>	24.85	90.76	181.52	90.76	45.38	22.69	15.13	68.16	136.32	68.16	34.08	17.04	11.36	49.82	99.64	49.82	24.91	12.45	8.30	$V_\text{D} = 1.6 \text{ l/kg}$
L <sub>X</sub>	32.09	88.54	177.07	88.54	44.27	22.13	14.76	66.74	133.48	66.74	33.37	16.68	11.12	48.99	97.98	48.99	24.50	12.25	8.17	$V_\text{D} = 1.6 \text{ l/kg}$

**C-1-1-6      FX 50 S; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 250 mg**

Nr.	$\text{Cl}_{\text{b}}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC		
			0.5	1	2	4	6	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	
L1	9.02	93.58	187.15	93.58	46.79	23.39	15.60	71.10	142.20	71.10	35.55	17.78	11.85	52.65	105.30	52.65	26.33	13.16	8.78	
LII	15.65	89.86	179.72	89.86	44.93	22.47	14.98	68.52	137.04	68.52	34.26	17.13	11.42	51.04	102.08	51.04	25.52	12.76	8.51	
LIII	28.05	84.70	169.40	84.70	42.35	21.18	14.12	64.67	129.35	64.67	32.34	16.17	10.78	48.48	96.96	48.48	24.24	12.12	8.08	
LIV	24.85	85.85	171.71	85.85	42.93	21.46	14.31	65.57	131.14	65.57	32.78	16.39	10.93	49.09	98.17	49.09	24.54	12.27	8.18	
LX	32.09	83.39	166.78	83.39	41.69	20.85	13.90	63.65	127.30	63.65	31.82	15.91	10.61	47.77	95.53	47.77	23.88	11.94	7.96	
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																				
L1	9.02	61.48	122.95	61.48	30.74	15.37	10.25	46.07	92.15	46.07	23.04	11.52	7.68	33.59	67.18	33.59	16.79	8.40	5.60	
LII	15.65	59.42	118.84	59.42	29.71	14.85	9.90	44.80	89.59	44.80	22.40	11.20	7.47	32.86	65.71	32.86	16.43	8.21	5.48	
LIII	28.05	56.21	112.43	56.21	28.11	14.05	9.37	42.70	85.40	42.70	21.35	10.68	7.12	31.61	63.23	31.61	15.81	7.90	5.27	
LIV	24.85	56.96	113.93	56.96	28.48	14.24	9.49	43.22	86.44	43.22	21.61	10.80	7.20	31.93	63.85	31.93	15.96	7.98	5.32	
LX	32.09	55.34	110.68	55.34	27.67	13.83	9.22	42.11	84.22	42.11	21.05	10.53	7.02	31.25	62.50	31.25	15.62	7.81	5.21	
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																				
L1	9.02	48.07	96.14	48.07	24.04	12.02	8.01	35.73	71.46	35.73	17.87	8.93	5.96	25.84	51.68	25.84	12.92	6.46	4.31	
LII	15.65	46.69	93.38	46.69	23.35	11.67	7.78	34.91	69.82	34.91	17.45	8.73	5.82	25.39	50.77	25.39	12.69	6.35	4.23	
LIII	28.05	44.47	88.94	44.47	22.24	11.12	7.41	33.53	67.07	33.53	16.77	8.38	5.59	24.61	49.22	24.61	12.31	6.15	4.10	
LIV	24.85	45.00	90.00	45.00	22.50	11.25	7.50	33.88	67.75	33.88	16.94	8.47	5.65	24.80	49.61	24.80	12.40	6.20	4.13	
LX	32.09	43.84	87.67	43.84	21.92	10.96	7.31	33.14	66.28	33.14	16.57	8.28	5.52	25.62	51.24	25.62	12.81	6.41	4.27	
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																				

## C-1-2 Versuchsansatz 1 b Multiflow 100

Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 500 mg

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/*h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC		
			0.5	1	2	4	6	[mg/*h]	AUC	0.5	1	2	4	6	[mg/*h]	AUC	0.5	1	2	4
LXI	10.47	220.52	441.05	220.52	110.26	55.13	36.75	162.72	325.44	162.72	81.36	40.68	27.12	116.91	233.82	116.91	58.46	29.23	19.49	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXII	12.68	215.62	431.24	215.62	107.81	53.91	35.94	159.89	319.79	159.89	79.95	39.97	26.65	115.40	230.80	115.40	57.70	28.85	19.23	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LVIII	14.28	212.33	424.27	212.33	106.17	53.08	35.39	157.96	315.92	157.96	78.98	39.49	26.33	114.34	228.68	114.34	57.17	28.59	19.06	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LIX	33.30	184.42	368.84	184.42	92.21	46.11	30.74	140.17	280.34	140.17	70.09	35.04	23.36	103.90	207.79	103.90	51.95	25.97	17.32	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXIII	31.19	186.97	373.95	186.97	93.49	46.74	31.16	141.74	283.48	141.74	70.87	35.44	23.62	104.88	209.76	104.88	52.44	26.22	17.48	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
			V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg					
LXI	10.47	138.58	277.15	138.58	69.29	34.64	23.10	101.12	202.24	101.12	50.56	25.28	16.85	71.98	143.95	71.98	35.99	17.99	12.00	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LXII	12.68	136.49	272.98	136.49	68.24	34.12	22.75	99.97	199.94	99.97	49.99	24.99	16.66	71.38	142.75	71.38	35.69	17.84	11.90	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LVIII	14.28	135.04	270.07	135.04	67.52	33.76	22.51	99.17	198.34	99.17	49.58	24.79	16.53	69.21	138.42	69.21	34.60	17.30	11.53	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LIX	33.30	121.21	242.42	121.21	60.61	30.30	20.20	91.01	182.02	91.01	45.50	22.75	15.17	66.49	132.98	66.49	33.25	16.62	11.08	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LXIII	31.19	123.56	247.13	123.56	61.78	30.89	20.59	91.80	183.59	91.80	45.90	22.95	15.30	66.94	133.88	66.94	33.47	16.74	11.16	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
			V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg					
LXI	10.47	105.88	211.76	105.88	52.94	26.47	17.65	76.90	153.80	76.90	38.45	19.23	12.82	54.53	109.06	54.53	27.26	13.63	9.09	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LXII	12.68	104.63	209.26	104.63	52.31	26.16	17.44	76.22	152.44	76.22	38.11	19.05	12.70	54.80	108.36	54.18	27.09	13.55	9.03	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVIII	14.28	103.76	207.51	103.76	51.88	25.94	17.29	75.75	151.49	75.75	37.87	18.94	12.62	53.93	107.87	53.93	26.97	13.48	8.99	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LIX	33.30	94.93	189.85	94.93	47.46	23.73	15.82	70.72	141.43	70.72	35.36	17.68	11.79	51.25	102.50	51.25	25.63	12.81	8.54	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LXIII	31.19	95.77	283.48	95.77	47.89	23.94	15.96	71.21	142.43	71.21	35.61	17.80	11.87	51.29	102.57	51.29	25.64	12.82	8.55	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg

**C-1-2-2 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 250 mg**

Nr.	$\text{Cl}_\text{D}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC		
			0.5	1	2	4	6		0.5	1	2	4	6		0.5	1	2	4	6	
LXI	10.47	109.78	219.56	109.78	54.89	27.45	18.30	81.11	162.22	81.11	40.56	20.28	13.52	58.33	116.66	58.33	29.17	14.58	9.72	
LXII	12.68	107.24	214.48	107.24	53.62	26.81	17.87	79.64	159.29	79.64	39.82	19.91	13.27	57.55	115.09	57.55	28.77	14.39	9.59	
LVIII	14.28	210.54	211.08	105.54	52.77	26.38	17.59	78.65	157.29	78.65	39.32	19.66	13.11	57.00	114.00	57.00	28.50	14.25	9.50	
LIX	33.30	91.10	182.20	91.10	45.55	22.77	15.18	69.39	138.78	69.39	34.70	17.35	11.57	51.59	103.18	51.59	25.79	12.90	8.60	
LXIII	31.19	92.27	184.54	92.27	46.14	23.07	15.38	66.61	133.23	66.91	33.31	16.65	11.10	52.10	104.20	52.10	26.05	13.02	8.68	
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																				
LXI	10.47	69.11	138.22	69.11	34.55	17.28	11.52	50.47	100.94	50.47	25.24	12.62	8.41	35.94	71.88	35.94	17.97	8.99	5.99	
LXII	12.68	68.02	136.04	68.02	34.01	17.01	11.34	49.87	99.74	49.87	24.94	12.47	8.31	35.63	71.26	35.63	17.81	8.91	5.94	
LVIII	14.28	67.28	134.55	67.28	33.64	16.82	11.21	49.46	98.91	49.46	24.73	12.36	8.24	35.42	70.83	35.42	17.71	8.85	5.90	
LIX	33.30	60.10	120.20	60.10	30.05	15.03	10.02	45.29	90.58	45.29	22.65	11.32	7.55	33.10	66.20	33.10	16.55	8.28	5.52	
LXIII	31.19	60.76	121.53	60.76	30.38	15.19	10.13	45.64	91.29	45.64	22.82	11.41	7.61	33.34	66.68	33.34	16.67	8.33	5.56	
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																				
LXI	10.47	52.84	105.68	52.84	26.42	13.21	8.81	38.40	76.80	38.40	19.20	9.60	6.40	27.23	54.47	27.23	13.62	6.81	4.54	
LXII	12.68	52.19	104.39	52.19	26.10	13.05	8.70	38.05	76.10	38.05	19.03	9.51	6.34	27.06	54.12	27.06	13.53	6.77	4.51	
LVIII	14.28	51.74	103.48	51.74	25.87	12.93	8.62	37.80	75.60	37.80	18.90	9.45	6.30	26.93	53.86	26.93	13.46	6.73	4.49	
LIX	33.30	47.17	94.33	47.17	23.58	11.79	7.86	35.19	70.38	35.19	17.60	8.80	5.87	25.55	51.10	25.55	12.77	6.39	4.26	
LXIII	31.19	47.61	95.21	47.61	23.80	11.90	7.93	35.46	70.92	35.46	17.73	8.86	5.91	25.69	51.37	25.69	12.84	6.42	4.28	
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																				

**C-1-2-3 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 500 mg**

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC		
		0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXI	10.47	201.25	402.49	201.25	100.62	50.31	33.54	151.19	302.38	151.19	75.59	37.80	25.20	110.54	221.08	110.54	55.27	27.63	18.42
LXII	12.68	197.84	395.68	197.84	98.92	49.46	32.97	149.02	298.03	149.02	74.51	37.25	24.84	109.27	218.54	109.27	54.64	27.32	18.21
LVIII	14.28	195.54	391.08	195.54	97.77	48.89	32.69	147.52	295.05	147.52	73.76	36.88	24.59	108.40	216.79	108.40	54.20	27.10	18.07
LIX	33.30	175.37	350.74	175.37	87.68	43.84	29.23	133.75	267.50	133.75	66.88	33.44	22.29	99.70	199.39	99.70	49.85	24.92	16.62
LXIII	31.19	177.68	355.36	177.68	88.84	44.42	29.61	134.98	269.96	134.98	67.49	33.75	22.50	100.52	201.04	100.52	50.26	25.13	16.75
							V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LXI	10.47	129.90	259.80	129.90	64.95	32.48	21.65	96.24	192.48	96.24	48.12	24.06	16.04	69.40	138.79	69.40	34.70	17.35	11.57
LXII	12.68	128.22	256.44	128.22	64.11	32.06	21.37	95.26	190.51	95.26	47.63	23.81	15.88	68.87	137.74	68.87	34.43	17.22	11.48
LVIII	14.28	127.06	254.12	127.06	63.53	31.77	21.18	94.57	189.15	94.57	47.29	23.64	15.76	68.49	136.99	68.49	34.25	17.12	11.42
LIX	33.30	115.93	231.86	115.93	57.97	28.98	19.32	87.60	175.20	87.60	43.80	21.90	14.60	64.49	128.99	64.49	32.25	16.12	10.75
LXIII	31.19	116.96	233.93	116.96	58.48	29.24	19.49	88.28	176.55	88.28	44.14	22.07	14.71	64.90	129.80	64.90	32.45	16.22	10.82
							V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LXI	10.47	100.57	201.13	100.57	50.28	25.14	16.76	73.98	147.96	73.98	36.99	18.50	12.33	53.01	106.02	53.01	26.51	13.25	8.84
LXII	12.68	99.50	199.01	99.50	49.75	24.88	16.58	74.54	149.09	74.54	37.27	18.64	12.42	52.70	105.40	52.70	26.35	13.17	8.78
LVIII	14.28	98.77	197.53	98.77	49.38	24.69	16.46	72.95	145.91	72.96	36.48	18.24	12.16	52.47	104.94	52.47	26.23	13.12	8.74
LIX	33.30	91.28	182.57	91.28	45.64	22.82	15.21	68.48	136.97	68.48	34.24	17.12	11.41	50.00	100.01	50.00	25.00	12.50	8.33
LXIII	31.19	92.00	184.00	92.00	46.00	23.00	15.33	68.93	137.87	68.93	34.47	17.23	11.49	50.25	100.51	50.25	25.13	12.56	8.38

**C-1-2-4 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 250 mg**

Nr.	$\text{Cl}_{\text{D}}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg						
			MIC			MIC			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			
			0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4
LXI	10.47	99.76	199.52	99.76	49.88	24.94	16.63	75.13	150.25	75.13	37.56	18.78	12.52	55.03	110.06	55.03	27.52	13.76	9.17	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
LXII	12.68	97.97	195.95	97.97	48.99	24.49	16.33	74.00	148.01	74.00	37.00	18.50	12.33	54.37	108.74	54.37	27.19	13.59	9.06	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
LVIII	14.28	96.78	193.56	96.78	48.39	24.20	16.13	73.23	146.46	73.23	36.61	18.31	12.20	53.92	107.85	53.92	26.96	13.48	8.99	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
LIX	33.30	86.45	172.91	86.45	43.23	21.61	14.41	66.01	132.02	66.01	33.01	16.50	11.00	49.40	98.81	49.40	24.70	12.35	8.23	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
LXIII	31.19	87.32	174.63	87.32	43.66	21.83	14.55	66.66	133.33	66.66	33.33	16.67	11.11	50.27	100.45	50.27	25.11	12.56	8.37	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$																					
LXI	10.47	64.61	129.23	64.61	32.31	16.15	10.77	47.95	95.89	47.95	23.97	11.99	7.99	34.61	69.22	34.61	17.30	8.65	5.77	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
LXII	12.68	63.74	127.48	63.74	31.87	15.93	10.62	47.43	94.86	47.43	23.72	11.86	7.91	34.39	68.68	34.39	17.17	8.58	5.72	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
LVIII	14.28	63.14	126.29	63.14	31.57	15.79	10.52	47.08	94.19	47.08	23.54	11.77	7.85	34.14	68.29	34.14	17.07	8.54	5.69	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
LIX	33.30	57.35	114.70	57.35	28.67	14.34	9.56	43.46	86.93	43.46	21.73	10.87	7.24	32.08	64.15	32.08	16.04	8.02	5.35	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
LXIII	31.19	57.88	115.76	57.88	28.94	14.47	9.65	43.81	87.63	43.81	21.91	10.95	7.30	32.28	64.56	32.28	16.14	8.07	5.38	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$																					
LXI	10.47	50.09	100.18	50.09	25.04	12.52	8.35	36.89	73.78	36.89	18.44	9.22	6.15	26.45	52.90	26.45	13.22	6.61	4.41	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
LXII	12.68	49.54	99.07	49.54	24.77	12.38	8.26	36.58	73.15	36.58	18.29	9.14	6.10	26.29	52.57	26.29	13.14	6.57	4.38	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
LVIII	14.28	49.16	98.32	49.16	24.58	12.29	8.19	36.36	72.72	36.36	18.18	9.09	6.06	26.18	52.35	26.18	13.09	6.54	4.36	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
LIX	33.30	45.27	90.54	45.27	22.64	11.32	7.55	34.05	68.10	34.05	17.03	8.51	5.68	24.91	49.82	24.91	12.46	6.23	4.15	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
LXIII	31.19	45.64	91.29	45.64	22.82	11.41	7.61	34.28	68,55	34.28	17.14	8.67	5.71	25.03	50.06	25.03	12.52	6.26	4.17	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	

**C-1-2-5 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg**

Nr. [ml/min]	$\text{Cl}_{\text{D}}$ [mg/l*h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		MIC			AUC [mg/l*h]			MIC			AUC [mg/l*h]			MIC					
		0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	
LXI	10.47	187.78	375.55	187.78	93.89	46.94	31.30	142.30	284.59	142.30	71.15	35.57	23.72	105.23	210.46	105.23	52.61	26.31	17.54
LXII	12.68	185.38	370.75	185.38	92.69	46.34	30.90	140.62	281.23	140.62	70.31	35.15	23.44	104.18	208.37	104.18	52.09	26.05	17.36
LVIII	14.28	183.76	367.53	183.76	91.88	45.94	30.63	139.47	278.93	139.47	69.73	34.87	23.24	103.45	206.89	103.45	51.72	25.86	17.23
LIX	33.30	169.81	339.62	169.81	84.91	42.45	28.30	128.75	257.50	128.75	64.37	32.19	21.46	96.17	192.35	96.17	48.09	24.04	16.03
LXIII	31.19	170.98	341.96	170.98	85.9	42.75	28.50	129.71	259.42	129.71	64.86	32.43	21.62	96.87	193.75	96.87	48.44	24.22	16.15
							V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg				V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg		
LXI	10.47	122.93	245.87	122.93	61.47	30.73	20.49	92.07	184.14	92.07	46.04	23.02	15.35	67.09	134.18	67.09	33.55	16.77	11.18
LXII	12.68	121.58	243.17	121.58	60.79	30.40	20.26	91.23	182.46	91.23	45.62	22.81	15.21	66.62	133.25	66.62	33.31	16.66	11.10
LVIII	14.28	120.65	241.30	120.65	60.32	30.16	20.11	90.65	181.30	90.65	45.32	22.66	15.11	66.29	132.57	66.29	33.14	16.57	11.05
LIX	33.30	111.67	223.34	111.67	55.84	27.92	18.61	84.68	169.36	84.68	42.34	21.17	14.11	62.69	125.39	62.69	31.35	15.67	10.45
LXIII	31.19	112.50	225.00	112.50	56.25	28.13	18.75	85.27	170.53	85.26	42.63	21.32	14.21	63.07	126.13	63.07	31.53	15.77	10.51
							V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg				V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg		
LXI	10.47	96.07	192.13	96.07	48.03	24.02	16.01	71.39	142.78	71.39	35.69	17.85	11.90	51.62	103.24	51.62	25.81	12.90	8.60
LXII	12.68	95.17	190.33	95.17	47.58	23.79	15.86	70.85	141.70	70.85	35.42	17.71	11.81	51.33	102.66	51.33	25.67	12.83	8.56
LVIII	14.28	94.54	189.08	94.54	47.27	23.64	15.76	70.48	140.96	70.48	35.24	17.62	11.75	51.12	102.24	51.12	25.56	12.78	8.52
LIX	33.30	88.18	176.36	88.18	44.09	22.05	14.70	66.50	133.01	66.50	33.25	16.63	11.08	48.85	97.70	48.85	24.43	12.21	8.14
LXIII	31.19	88.79	177.59	88.79	44.40	22.20	14.80	66.91	133.814	66.91	33.45	16.73	11.15	49.08	98.17	49.08	24.54	12.27	8.18

**C-1-2-6 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 250 mg**

Nr.	$\text{Cl}_{\text{D}}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg						
			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC						
			0.5	1	2	4	6	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	
LXI	10.47	92.69	185.39	92.69	46.35	23.17	15.45	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	70.50	141.00	70.50	35.25	17.63	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	11.75	52.28	104.57	52.28	26.14	13.07	8.71
LXII	12.68	91.43	182.86	91.43	45.71	22.86	15.24	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	69.63	139.26	69.63	34.82	17.41	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	11.61	51.73	103.46	51.73	25.87	12.93	8.62
LVIII	14.28	90.57	181.14	90.57	45.28	22.64	15.09	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	69.02	138.04	69.02	34.51	17.26	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	11.50	51.36	102.71	51.36	25.68	12.84	8.56
LIX	33.30	83.02	166.03	83.02	41.51	20.75	13.84	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	63.35	126.71	63.35	31.68	15.84	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	10.56	47.55	95.10	47.55	23.78	11.89	7.93
LXIII	31.19	83.67	167.33	83.67	41.83	20.92	13.94	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	63.87	127.73	63.87	31.93	15.97	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	10.64	47.92	95.84	47.92	23.96	11.98	7.99
								$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$	
LXI	10.47	61.00	122.00	61.00	30.50	15.25	10.17	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$	45.79	91.57	45.79	22.89	11.45	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$	7.63	33.43	66.85	33.43	16.71	8.36	5.57
LXII	12.68	60.29	120.59	60.29	30.15	15.07	10.05	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$	45.34	90.68	45.34	22.67	11.34	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$	7.56	33.17	66.35	33.17	16.59	8.29	5.53
LVIII	14.28	59.81	119.61	59.81	29.90	14.95	9.97	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$	44.90	89.81	44.90	22.45	11.23	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$	7.48	33.00	66.00	33.00	16.50	8.25	5.50
LIX	33.30	55.09	110.17	55.09	27.54	13.77	9.18	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$	41.93	83.87	41.93	20.97	10.48	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$	6.99	31.14	62.28	31.14	15.57	7.79	5.19
LXIII	31.19	55.53	111.06	55.53	27.77	13.88	9.26	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$	42.24	84.48	42.24	21.12	10.56	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$	7.04	31.33	62.66	31.33	15.67	7.83	5.22
								$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$	
LXI	10.47	47.76	95.52	47.76	23.88	11.94	7.96	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$	35.55	71.10	35.55	17.78	8.89	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$	5.93	25.73	51.47	25.73	12.87	6.43	4.29
LXII	12.68	47.29	94.58	47.29	23.65	11.82	7.88	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$	35.27	70.55	35.27	17.64	8.82	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$	5.88	25.58	51.17	25.58	12.79	6.40	4.26
LVIII	14.28	46.96	93.92	46.96	23.48	11.74	7.83	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$	35.08	70.17	35.08	17.54	8.77	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$	5.85	25.48	50.95	25.48	12.74	6.37	4.25
LIX	33.30	43.65	87.30	43.65	21.83	10.91	7.28	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$	33.02	66.04	33.02	16.51	8.25	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$	5.50	24.30	48.60	24.30	12.15	6.08	4.05
LXIII	31.19	43.97	87.94	43.97	21.99	10.99	7.33	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$	33.22	66.45	33.22	16.61	8.31	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$	5.54	24.42	48.85	24.42	12.21	6.11	4.07

### C-1-3

### Versuchsansatz 2 Membranmaterial

**Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 500 mg**

Nr.	$\text{Cl}_D$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]		
			0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$
LIII	28.05	190.61	381.22	190.61	95.30	47.65	31.77	144.24	288.48	144.24	72.12	36.06	24.04	106.42	212.84	106.42	53.21	26.61	17.74	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$
LV	25.36	192.47	384.94	192.47	96.23	48.12	32.08	146.54	293.09	146.54	73.27	36.64	24.42	107.82	215.64	107.82	53.91	26.96	17.97	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$
LVI	26.91	191.02	382.03	191.02	95.51	47.75	31.84	145.19	290.38	145.19	72.59	36.30	24.20	107.00	214.00	107.00	53.50	26.75	17.83	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$
LVII	27.83	190.88	381.76	190.88	95.44	47.72	31.81	144.42	288.85	144.42	72.21	36.11	24.07	106.54	213.07	106.54	53.27	26.63	17.76	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$
LVIII	14.28	212.33	424.67	212.33	106.17	53.08	35.39	157.96	315.92	157.96	78.98	39.49	26.33	114.34	228.68	114.34	57.12	28.59	19.06	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																				$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$
LIII	28.05	124.47	248.94	124.47	62.24	31.12	20.75	93.02	186.04	93.02	46.51	23.26	15.50	67.64	135.28	67.64	33.82	16.91	11.27	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$
LV	25.36	126.30	252.60	126.30	63.15	31.58	21.05	94.12	188.24	94.12	47.06	23.53	15.69	68.24	136.48	68.24	34.12	17.06	11.37	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$
LVI	26.91	125.23	250.45	125.23	62.61	31.31	20.87	93.48	186.96	93.48	46.74	23.37	15.58	67.89	135.78	67.89	33.95	16.97	11.32	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$
LVII	27.83	124.62	249.24	124.62	62.31	31.16	20.77	93.11	186.22	93.11	46.55	23.28	15.52	67.68	135.36	67.68	33.84	16.92	11.28	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$
LVIII	14.28	135.04	270.07	135.04	37.52	33.76	22.51	99.17	198.34	99.17	49.58	24.79	16.53	69.21	138.42	69.21	34.60	17.30	11.53	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																				$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$
LIII	28.05	97.09	194.18	97.09	48.55	24.27	16.18	71.99	143.98	71.99	35.99	18.00	12.00	51.95	103.91	51.95	25.98	12.99	8.66	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$
LV	25.36	98.28	196.56	98.28	49.14	24.57	16.38	72.67	145.34	72.67	36.34	18.17	12.11	52.31	104.63	52.31	26.16	13.08	8.72	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$
LVI	26.91	97.58	195.16	97.58	48.79	24.39	16.26	72.27	144.54	72.27	36.14	18.07	12.05	52.10	104.20	52.10	26.05	13.02	8.68	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$
LVII	27.83	97.19	194.37	97.19	48.59	24.30	16.20	71.86	143.73	71.86	35.93	17.97	11.98	51.98	103.96	51.98	25.99	12.99	8.66	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$
LVIII	14.28	103.76	207.51	103.76	51.88	25.94	17.29	75.75	151.49	75.75	37.87	18.94	12.62	53.93	107.87	53.93	26.97	13.48	8.99	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$

**C-1-3-2 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 250 mg**

Nr.	$\text{Cl}_{\text{D}}$ [ml/min]	AUC [mg/ $\text{l}^{\ast}\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100kg					
			MIC			MIC			MIC			AUC [mg/ $\text{l}^{\ast}\text{h}$ ]			AUC [mg/ $\text{l}^{\ast}\text{h}$ ]			MIC		
			0.5	1	2	4	6	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$
L <sub>III</sub>	28.05	94.19	188.38	94.19	47.09	23.55	15.70	71.52	143.04	71.52	35.76	17.88	11.92	52.90	105.80	52.90	26.45	13.23	8.82	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$
LV	25.36	99.00	198.00	99.00	49.50	24.75	16.50	72.72	145.44	72.72	36.36	18.18	12.12	53.63	107.26	53.63	26.81	13.41	8.94	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$
L <sub>VI</sub>	26.91	94.66	189.31	94.66	47.33	23.66	15.78	72.02	144.04	72.02	36.01	18.00	12.00	53.20	106.39	53.20	26.60	13.30	8.87	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$
L <sub>VII</sub>	27.83	95.44	190.88	95.44	47.72	23.86	15.91	72.21	144.42	72.21	36.11	18.05	12.04	53.27	106.54	53.27	26.63	13.32	8.88	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$
L <sub>VIII</sub>	14.28	105.54	211.07	105.54	52.77	26.38	17.59	78.65	157.29	78.65	39.32	19.66	13.11	57.00	114.00	57.00	28.50	14.25	9.50	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$
$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$																				$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$
L <sub>III</sub>	28.05	61.80	123.60	61.80	30.90	15.45	10.30	46.28	92.56	46.28	23.14	11.57	7.71	33.70	67.40	33.70	16.85	8.43	5.62	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$
LV	25.36	64.24	128.48	64.24	32.12	16.06	10.71	46.85	93.70	46.85	23.42	11.71	7.81	34.02	68.04	34.02	17.01	8.51	5.67	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$
L <sub>VI</sub>	26.91	62.05	124.09	62.05	31.02	15.51	10.34	46.51	93.01	46.51	23.25	11.63	7.75	33.82	67.64	33.82	16.91	8.46	5.64	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$
L <sub>VII</sub>	27.83	62.31	124.61	62.31	31.15	15.58	10.38	46.55	93.11	46.55	23.28	11.64	7.76	33.84	67.68	33.84	16.92	8.46	5.64	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$
L <sub>VIII</sub>	14.28	67.28	134.55	67.28	33.64	16.82	11.21	49.46	98.91	49.46	24.73	12.36	8.24	35.42	70.83	35.42	17.71	8.85	5.90	$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$
$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$																				$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$
L <sub>III</sub>	28.05	48.29	96.58	48.29	24.14	12.07	8.05	35.86	71.71	35.86	17.93	8.96	5.98	25.90	51.80	25.90	12.95	6.48	4.32	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$
LV	25.36	49.85	99.71	49.85	24.93	12.46	8.31	36.22	72.44	36.22	18.11	9.06	6.04	26.09	52.19	26.09	13.05	6.52	4.35	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$
L <sub>VI</sub>	26.91	48.44	96.89	48.44	24.22	12.11	8.07	36.01	72.01	36.01	18.00	9.00	6.00	25.99	51.97	25.99	12.99	6.50	4.33	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$
L <sub>VII</sub>	27.83	48.59	97.18	48.59	24.30	12.15	8.10	36.02	72.04	36.02	18.01	9.01	6.00	25.99	51.98	25.99	12.99	6.50	4.33	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$
L <sub>VIII</sub>	14.28	51.74	103.48	51.74	25.87	12.93	8.62	37.80	75.60	37.80	18.90	9.45	6.30	26.93	53.86	26.93	13.46	6.73	4.49	$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$

**C-1-3-3 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 500 mg**

Nr.	$C_{lb}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\eta$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]	MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]	MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]	MIC					
			0.5	1	2		0.5	1	2		0.5	1	2		0.5	1	2	4	6	
LIII	28.05	180.26	360.53	180.26	90.13	45.07	30.04	136.92	273.84	136.92	68.46	34.23	22.82	101.80	203.59	101.80	50.90	25.45	16.97	
LV	25.36	182.72	365.45	182.72	91.36	45.68	30.45	138.72	277.44	138.72	69.36	34.68	23.12	102.97	205.93	102.97	51.48	25.74	17.16	
LVI	26.91	181.27	362.54	181.27	90.64	45.32	30.21	137.66	275.33	137.66	68.83	34.42	22.94	102.29	204.58	102.29	51.14	25.57	17.05	
LVII	27.83	180.46	360.93	180.46	90.23	45.12	30.08	137.07	274.14	137.07	68.54	34.27	22.85	101.90	203.79	101.90	50.95	25.47	16.98	
LVIII	14.28	195.54	391.08	195.54	97.77	48.89	32.59	147.52	295.05	147.52	73.76	36.88	24.59	108.40	216.79	108.40	54.20	27.10	18.07	
			$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$					
LIII	28.05	118.57	237.14	118.57	59.29	29.64	19.76	89.32	178.64	89.32	44.66	22.33	14.89	65.51	131.03	65.51	32.76	16.38	10.92	
LV	25.36	120.04	240.07	120.04	30.02	30.01	20.01	90.26	180.53	90.26	45.13	22.57	15.04	66.06	132.12	66.06	33.03	16.52	11.01	
LVI	26.91	119.17	238.34	119.17	59.59	29.79	19.86	89.72	179.44	89.72	44.86	22.43	14.95	65.74	131.47	65.74	32.87	16.43	10.96	
LVII	27.83	118.69	237.37	118.69	59.34	29.67	19.78	89.40	178.80	89.40	44.70	22.35	14.90	65.56	131.12	65.56	32.78	16.39	10.93	
LVIII	14.28	127.06	254.12	127.06	63.53	31.77	21.18	94.57	189.15	94.57	47.29	23.64	15.76	68.49	136.99	68.49	34.25	17.12	11.42	
			$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$					
LIII	28.05	93.12	186.24	93.12	46.56	23.28	15.52	69.62	139.24	69.62	34.81	17.40	11.60	50.65	101.29	50.65	25.32	12.66	8.44	
LV	25.36	94.13	188.26	94.13	47.06	23.53	15.69	70.22	140.45	70.22	35.11	17.56	11.70	54.55	109.10	54.55	27.28	13.64	9.09	
LVI	26.91	93.53	187.07	93.53	46.77	23.38	15.59	69.87	139.74	69.87	34.94	17.47	11.65	50.78	101.56	50.78	25.39	12.69	8.46	
LVII	27.83	93.20	186.40	93.20	46.60	23.30	15.53	69.67	139.34	69.67	34.83	17.42	11.61	50.67	101.34	50.67	25.34	12.67	8.45	
LVIII	14.28	98.77	197.53	98.77	49.38	24.69	16.46	72.96	145.91	72.96	36.48	18.24	12.16	52.47	104.94	52.47	26.23	13.12	8.74	
			$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$					

**C-1-3-4 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 250 mg**

Nr.	$\text{Cl}_{\text{D}}$ [ml/min]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC		
		0.5	1	2	4	6	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$
L <sub>III</sub>	28.05	88.70	177.41	88.70	44.35	22.18	14.78	67.69	135.38	67.69	33.85	16.92	11.28	50.50	101.00	50.50	25.25	12.63	8.42
LV	25.36	90.01	180.01	90.01	45.00	22.50	15.00	68.62	137.24	68.62	34.31	17.16	11.44	51.10	102.20	51.10	25.55	12.78	8.52
LVI	26.91	89.25	178.50	89.25	44.63	22.31	14.88	68.08	136.16	68.08	34.04	17.02	11.35	50.75	101.50	50.75	25.37	12.69	8.46
LVII	27.83	88.81	177.62	88.81	44.40	22.20	14.80	67.76	135.53	67.76	33.88	16.94	11.29	50.55	101.09	50.55	25.27	12.64	8.42
LVIII	14.28	96.78	193.56	96.78	48.39	24.20	16.13	73.23	146.46	73.23	36.61	18.31	12.20	53.92	107.85	53.92	26.96	13.48	8.99
							$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$
L <sub>III</sub>	28.05	58.72	117.44	58.72	29.36	14.68	9.79	44.36	88.72	44.36	22.18	11.09	7.39	32.60	65.21	32.60	16.30	8.15	5.43
LV	25.36	59.49	118.98	59.49	29.75	14.87	9.92	44.36	89.69	44.84	22.42	11.21	7.47	32.89	65.77	32.89	16.44	8.22	5.48
LVI	26.91	59.04	118.08	59.04	29.52	14.76	9.84	44.56	89.12	44.56	22.28	11.14	7.43	32.72	65.45	32.72	16.36	8.18	5.45
LVII	27.83	58.78	117.57	58.78	29.39	14.70	9.80	44.40	88.80	44.40	22.20	11.10	7.40	32.62	65.25	32.62	16.31	8.16	5.44
LVIII	14.28	63.14	126.29	63.14	31.57	15.79	10.52	47.08	94.16	47.08	23.54	11.77	7.85	34.14	68.29	34.14	17.07	8.54	5.69
							$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$
L <sub>III</sub>	28.05	46.23	92.46	46.23	23.12	11.56	7.71	34.63	69.25	34.63	17.31	8.66	5.77	25.23	50.46	25.23	12.62	6.31	4.21
LV	25.36	46.75	93.49	46.75	23.37	11.69	7.79	34.95	69.90	34.95	17.48	8.74	5.83	25.40	50.81	25.40	12.70	6.35	4.23
LVI	26.91	46.45	92.89	46.45	23.22	11.61	7.74	34.76	69.53	34.76	17.38	8.69	5.79	25.30	50.60	25.30	12.65	6.33	4.22
LVII	27.83	46.27	92.54	46.27	23.13	11.57	7.71	34.66	69.32	34.66	17.33	8.66	5.78	25.25	50.49	25.25	12.62	6.31	4.21
LVIII	14.28	49.16	98.32	49.16	24.58	12.29	8.19	36.36	72.72	36.36	18.18	9.09	6.06	26.18	52.35	26.18	13.09	6.54	4.36

**C-1-3-5 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg**

Nr.	$C_{lb}$ [ml/min]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]			MIC					
		0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	
L <sub>III</sub>	28.05	172.86	345.72	172.86	86.43	43.22	28.81	131.23	262.45	131.23	65.61	32.81	21.87	97.94	195.89	97.94	48.97	24.49	16.32
LV	25.36	174.63	349.26	174.63	87.32	43.66	29.11	132.63	265.26	132.63	66.32	33.16	22.11	98.92	197.84	98.92	49.46	24.73	16.49
LVI	26.91	173.59	347.18	173.59	86.80	43.40	28.93	131.81	263.62	131.81	65.90	32.95	21.97	98.35	196.69	98.35	49.17	24.59	16.39
LVII	27.83	173.00	346.01	173.00	86.50	43.25	28.83	131.34	262.68	131.34	65.67	32.84	21.89	98.03	196.05	98.03	49.01	24.51	16.34
LVIII	14.28	183.76	367.53	183.76	91.88	45.94	30.63	139.47	278.93	139.47	69.73	34.87	23.24	103.45	206.89	103.45	51.72	25.86	17.23
							$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$				$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$		
L <sub>III</sub>	28.05	113.80	227.59	113.80	56.90	28.45	18.97	86.15	172.31	86.15	43.08	21.54	14.36	63.62	127.24	63.62	31.81	15.90	10.60
LV	25.36	114.98	229.97	114.98	57.49	28.75	19.16	86.96	173.93	86.96	43.48	21.74	14.49	64.11	128.22	64.11	32.06	16.03	10.69
LVI	26.91	114.29	228.59	114.29	57.15	28.57	19.05	86.50	172.99	86.50	43.25	21.62	14.42	63.82	127.64	63.82	31.91	15.96	10.64
LVII	27.83	113.90	227.79	113.90	56.95	28.47	18.98	86.22	172.45	86.22	43.11	21.56	14.37	63.66	127.32	63.66	31.83	15.91	10.61
LVIII	14.28	120.65	241.30	120.65	60.32	30.16	20.11	90.65	181.30	90.65	45.32	22.66	15.11	66.29	132.57	66.29	33.14	16.57	11.05
							$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$				$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$		
L <sub>III</sub>	28.05	89.75	179.50	89.75	44.87	22.44	14.96	67.51	135.02	67.51	33.76	16.88	11.25	49.44	98.88	49.44	24.72	12.36	8.24
LV	25.36	90.60	181.20	90.60	45.30	22.65	15.10	68.05	136.10	68.05	34.03	17.01	11.34	49.75	99.49	49.75	24.87	12.44	8.29
LVI	26.91	90.10	180.19	90.10	45.05	22.52	15.02	67.75	135.49	67.75	33.87	16.94	11.29	49.58	99.16	49.58	24.79	12.39	8.26
LVII	27.83	89.81	179.63	89.81	44.91	22.45	14.97	67.56	135.12	67.56	33.78	16.89	11.26	49.47	98.94	49.47	24.73	12.37	8.24
LVIII	14.28	94.54	189.08	94.54	47.27	23.64	15.76	70.48	140.96	70.48	35.24	17.62	11.75	51.12	102.24	51.12	25.56	12.78	8.52

**C-1-3-6 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 250 mg**

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/l*η]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg							
			MIC			MIC			MIC			AUC [mg/l*η]			AUC [mg/l*η]			MIC				
			0.5	1	2	4	6	[mg/l*η]	0.5	1	2	4	6	[mg/l*η]	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LIII	28.05	84.70	169.40	84.70	42.35	21.18	14.12	64.67	129.35	64.67	32.34	16.17	10.78	48.48	96.96	48.48	24.24	12.12	8.08	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LV	25.36	85.66	171.32	85.66	42.83	21.42	14.28	65.42	130.85	65.42	32.71	16.36	10.90	48.99	97.98	48.99	24.50	12.25	8.17	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVI	26.91	85.09	170.18	85.09	42.55	21.27	14.18	64.98	129.96	64.98	32.49	16.25	10.83	48.70	97.39	48.70	24.35	12.17	8.12	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVII	27.83	84.78	169.55	84.78	42.39	21.19	14.13	64.74	129.47	64.74	32.37	16.18	10.79	48.52	97.05	48.52	24.26	12.13	8.09	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVIII	14.28	90.57	181.14	90.57	45.28	22.64	15.09	69.02	138.02	69.02	34.51	17.26	11.50	51.36	102.71	51.36	25.68	12.84	8.56	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
																				V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LIII	28.05	56.21	112.43	56.21	28.11	14.05	9.37	42.70	85.40	42.70	21.35	10.68	7.12	31.61	63.23	31.61	15.81	7.90	5.27	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LV	25.36	56.84	113.68	56.84	28.42	14.21	9.47	43.13	86.27	43.13	21.57	10.78	7.19	31.87	63.74	31.87	15.94	7.97	5.31	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVI	26.91	56.48	112.96	56.48	28.24	14.12	9.41	42.88	85.76	42.88	21.44	10.72	7.15	31.72	63.44	31.72	15.86	7.93	5.29	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVII	27.83	56.27	112.54	56.27	28.13	14.07	9.38	42.74	85.49	42.74	21.37	10.69	7.12	31.64	63.28	31.64	15.82	7.91	5.27	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVIII	14.28	59.81	119.61	59.81	29.90	14.95	9.97	44.90	89.81	44.90	22.45	11.23	7.48	33.00	66.00	33.00	16.50	8.25	5.50	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
																				V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LIII	28.05	44.47	88.94	44.47	22.24	11.12	7.41	33.53	67.07	33.53	16.77	8.38	5.59	24.61	49.22	24.61	12.31	6.15	4.10	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LV	25.36	44.91	89.82	44.91	22.46	11.23	7.49	33.82	67.64	33.82	19.91	8.46	5.64	24.77	49.55	24.77	12.39	6.19	4.13	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVI	26.91	44.66	89.32	44.66	22.33	11.16	7.44	33.65	67.31	33.65	16.83	8.41	5.61	24.68	49.36	24.68	12.34	6.17	4.11	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVII	27.83	44.50	89.01	44.50	22.25	11.13	7.42	33.56	67.13	33.56	16.78	8.39	5.59	24.62	49.24	24.62	12.31	6.16	4.10	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVIII	14.28	46.96	93.92	46.96	23.48	11.74	7.83	35.08	70.17	35.08	17.54	8.77	5.85	25.48	50.95	25.48	12.74	6.37	4.25	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
																				V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg

**C-2**      **Erste Gabe Erhaltungsdosis ED**
**C-2-1**      **Versuchssatz 1a FX 50 S**
**C-2-1-1**      **FX 50 S; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg**

Nr. [ml/min]	$\text{Cl}_{\text{D}}$ [mg/l/*h]	AUC [mg/l/*h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l/*h]	MIC			AUC [mg/l/*h]	MIC			AUC [mg/l/*h]	MIC					
			0.5	1	2		4	6	0.5		1	2	4		6					
LJ	9.02	304.74	609.48	304.74	152.37	76.19	50.79	237.72	475.44	237.72	118.86	59.43	39.62	177.90	355.80	177.90	88.95	44.48	29.65	
LII	15.65	244.30	488.59	244.30	122.15	61.07	40.72	202.38	404.75	202.38	101.19	50.59	33.73	158.70	317.40	158.70	79.35	39.68	26.45	
LIII	28.05	165.71	331.42	165.71	82.85	41.43	27.62	151.49	302.98	151.49	75.75	37.87	25.25	128.84	257.69	128.84	64.42	32.21	21.47	
LIV	24.85	182.51	365.02	182.51	91.25	45.63	30.42	163.00	326.00	163.00	81.50	40.75	27.17	135.88	271.75	135.88	67.94	33.97	22.65	
LX	32.09	147.31	294.62	147.31	73.66	36.83	24.55	138.38	276.77	138.38	69.19	34.60	23.06	120.59	241.18	120.59	60.29	30.15	20.10	
			$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$					
LJ	9.02	206.92	413.83	206.92	103.46	51.73	34.49	155.93	311.86	155.93	77.96	38.98	25.99	113.65	227.30	113.65	56.83	28.41	18.94	
LII	15.65	180.56	361.13	180.56	90.28	45.14	30.09	141.34	282.69	141.34	70.67	35.34	23.56	106.04	212.09	106.04	53.02	26.51	17.67	
LIII	28.05	141.04	282.07	141.04	70.52	35.26	23.51	118.05	236.09	118.05	59.02	29.51	19.67	93.32	186.65	93.32	46.66	23.33	15.55	
LIV	24.85	150.17	300.34	150.17	75.08	37.54	25.03	123.61	247.22	123.61	61.81	30.90	20.60	96.44	192.89	96.44	48.22	24.11	16.07	
LX	32.09	130.46	260.93	130.46	65.23	32.62	21.74	111.46	222.91	111.46	55.73	27.86	18.58	89.57	179.14	89.57	44.78	22.39	14.93	
			$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$					
LJ	9.02	162.64	325.27	162.64	81.32	40.66	27.11	120.95	241.91	120.95	60.48	30.24	20.16	87.29	174.58	87.29	43.64	21.82	14.55	
LII	15.65	146.71	293.42	146.71	73.36	36.68	24.45	112.32	224.64	112.32	56.16	28.08	18.72	82.85	165.70	82.85	41.42	20.71	13.81	
LIII	28.05	121.48	242.95	121.48	60.74	30.37	20.25	97.97	195.94	97.97	48.99	24.49	16.33	75.23	150.46	75.23	37.61	18.81	12.54	
LIV	24.85	127.48	254.95	127.48	63.74	31.87	21.25	101.47	202.93	101.47	50.73	25.37	16.91	77.11	154.22	77.11	38.56	19.28	12.85	
LX	32.09	114.38	228.77	114.38	57.19	28.60	19.06	93.76	187.51	93.76	46.88	23.44	15.63	72.91	145.82	72.91	36.46	18.23	12.15	
			$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$					

**C-2-1-2      FX 50 S; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg**

Nr.	$\text{Cl}_{\text{D}}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC					
			0.5	1	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$
LJ	9.02	186.98	373.97	186.98	93.49	46.75	31.16	144.84	289.68	144.84	72.42	36.21	24.14	107.86	215.71	107.86	53.93	26.96	17.98	
LII	15.65	152.99	305.98	152.99	76.49	38.25	25.50	124.94	249.89	124.94	62.47	31.24	20.82	97.06	194.11	97.06	48.53	24.26	16.18	
LIII	28.05	108.88	217.75	108.88	54.44	27.22	18.15	96.36	192.72	96.36	48.18	24.09	16.06	80.27	160.54	80.27	40.13	20.07	13.38	
LIV	24.85	118.32	236.64	118.32	59.16	29.58	19.72	102.83	205.66	102.83	51.41	25.71	17.14	84.22	168.43	84.22	42.11	21.05	14.04	
LX	32.09	98.54	197.09	98.54	49.27	24.64	16.42	89.00	178.01	89.00	44.50	22.25	14.83	75.62	151.25	75.62	37.81	18.91	12.60	
			$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$					
LJ	9.02	125.72	251.45	125.72	62.86	31.43	20.95	94.39	188.78	94.39	47.20	23.60	15.73	82.82	165.65	82.82	41.41	20.71	13.80	
LII	15.65	110.90	221.81	110.90	55.45	27.73	18.48	86.17	172.34	86.17	43.09	21.54	14.36	75.76	151.51	75.76	37.88	18.94	12.63	
LIII	28.05	88.68	177.36	88.68	44.34	22.17	14.78	73.07	146.14	73.07	36.53	18.27	12.18	57.17	114.34	57.17	28.58	14.29	9.53	
LIV	24.85	93.82	187.63	93.82	46.91	23.45	15.64	76.20	152.40	76.20	38.10	19.05	12.70	67.13	134.26	67.13	33.56	16.78	11.19	
LX	32.09	82.76	165.53	82.76	41.38	20.69	13.79	69.36	138.72	69.36	34.68	17.34	11.56	55.04	110.09	55.04	27.52	13.76	9.17	
			$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$					
LJ	9.02	98.52	197.04	98.52	49.26	24.63	16.42	73.04	146.09	73.04	36.52	18.26	12.17	52.61	105.22	52.61	26.30	13.15	8.77	
LII	15.65	89.53	179.06	89.53	44.77	22.38	14.92	68.18	136.35	68.18	34.09	17.04	11.36	50.11	100.22	50.11	25.06	12.53	8.35	
LIII	28.05	76.04	152.09	76.04	38.02	19.01	12.67	60.11	120.22	60.11	30.05	15.03	10.02	45.82	91.63	45.82	22.91	11.45	7.64	
LIV	24.85	78.71	157.42	78.71	39.35	19.68	13.12	62.08	124.15	62.08	31.04	15.52	10.35	46.87	93.74	46.87	23.44	11.72	7.81	
LX	32.09	71.35	142.70	71.35	35.68	17.84	11.89	57.76	115.51	57.76	28.88	14.44	9.63	44.51	89.02	44.51	22.25	11.13	7.42	

**C-2-1-3      FX 50 S; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg**

Nr.	$C_{lb}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC					
			0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	
LJ	9.02	219.06	438.12	219.06	109.53	54.77	36.51	186.76	373.51	186.76	93.38	46.69	31.13	149.86	299.71	149.86	74.93	37.46	24.98	
LII	15.65	178.16	356.23	178.12	89.06	44.53	29.69	160.01	320.02	160.01	80.00	40.00	26.67	134.08	268.15	134.08	67.04	33.52	22.35	
LIII	28.05	124.87	249.74	124.87	62.44	31.22	20.81	121.49	242.98	121.49	60.74	30.37	20.25	109.50	219.00	109.50	54.75	27.38	18.25	
LIV	24.85	136.26	272.52	136.26	68.13	34.07	22.71	130.20	260.40	130.20	65.10	32.55	21.70	115.30	230.59	115.30	57.65	28.82	19.22	
LX	32.09	112.40	224.81	112.40	56.20	28.10	18.73	111.56	223.13	111.56	55.78	27.89	18.59	102.72	205.44	102.72	51.36	25.68	17.12	
			$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$					
LJ	9.02	168.66	337.32	168.66	84.33	42.17	28.11	134.53	269.06	134.53	67.27	33.63	22.42	102.41	204.82	102.41	51.20	25.60	17.07	
LII	15.65	147.82	295.63	147.82	73.91	36.95	24.64	122.17	244.34	122.17	61.09	30.54	20.36	95.65	191.30	95.65	47.83	23.91	15.94	
LIII	28.05	116.54	233.09	116.54	58.27	29.14	19.42	102.47	204.94	102.47	51.23	25.62	17.08	84.32	168.65	84.32	42.16	21.08	14.05	
LIV	24.85	123.78	247.56	123.78	61.89	30.95	20.63	107.17	214.34	107.17	53.59	26.79	17.86	87.08	174.17	87.08	43.54	21.77	14.51	
LX	32.09	108.18	216.36	108.18	54.09	27.05	18.03	96.89	193.78	96.89	48.44	24.22	16.15	80.98	161.95	80.98	40.49	20.24	13.50	
			$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$					
LJ	9.02	139.30	278.59	139.30	69.65	34.82	23.22	114.67	229.34	114.67	57.34	28.67	19.11	80.69	161.38	80.69	40.34	20.17	13.45	
LII	15.65	125.94	251.88	125.94	62.97	31.49	20.99	100.57	201.14	100.57	50.29	25.14	16.76	76.63	153.26	76.63	38.32	19.16	12.77	
LIII	28.05	104.78	209.57	104.78	52.39	26.20	17.46	87.91	175.82	87.91	43.96	21.98	14.65	69.64	139.27	69.64	34.82	17.41	11.61	
LIV	24.85	109.81	219.62	109.81	54.91	27.45	18.30	91.00	181.99	91.00	45.50	22.75	15.17	71.32	142.63	71.32	35.66	17.83	11.89	
LX	32.09	98.83	197.66	98.83	49.42	24.71	16.47	84.20	168.41	84.20	42.10	21.05	14.03	79.54	159.07	79.54	39.77	19.88	13.26	

## C-2-1-4 FX 50 S; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/*h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/*h]			MIC			AUC [mg/*h]			MIC			AUC [mg/*h]		
			0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LJ	9.02	138.10	276.19	138.10	69.05	34.52	23.02	116.18	232.37	116.18	58.09	29.05	19.36	92.08	184.15	92.08	46.04	23.02	15.35	
LII	15.65	115.84	231.67	115.84	57.92	28.96	19.31	101.15	202.30	101.15	50.57	25.29	16.86	83.20	166.39	83.20	41.60	20.80	13.87	
LIII	28.05	85.93	171.86	85.93	42.97	21.48	14.32	79.51	159.02	79.51	39.76	19.88	13.25	69.40	138.79	69.40	34.70	17.35	11.57	
LIV	24.85	92.33	184.66	92.33	46.16	23.08	15.39	84.41	168.82	84.41	42.20	21.10	14.07	72.65	145.30	72.65	36.32	18.16	12.11	
LX	32.09	78.91	157.82	78.91	39.46	19.73	13.15	73.94	147.89	73.94	36.97	18.49	12.32	65.58	131.16	65.58	32.79	16.40	10.93	
			V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg					
LJ	9.02	104.21	208.42	104.21	52.10	26.05	17.37	82.33	164.66	82.33	41.17	20.58	13.72	62.27	124.54	62.27	31.13	15.57	10.38	
LII	15.65	92.50	184.99	92.50	46.25	23.12	15.42	75.40	150.79	75.40	37.70	18.85	12.57	58.46	116.93	58.46	29.23	14.62	9.74	
LIII	28.05	74.93	149.86	74.93	37.46	18.73	12.49	64.32	128.64	64.32	32.16	16.08	10.72	52.10	104.21	52.10	26.05	13.03	8.68	
LIV	24.85	79.00	157.99	79.00	39.50	19.75	13.17	66.96	133.92	66.96	33.48	16.74	11.16	53.65	107.30	53.65	26.83	13.41	8.94	
LX	32.09	70.22	140.45	70.22	35.11	17.56	11.70	52.54	105.07	52.54	26.27	13.13	8.76	50.22	100.44	50.22	25.11	12.56	8.37	
			V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg					
LJ	9.02	85.36	170.71	85.36	42.68	21.34	14.23	65.86	131.71	65.86	32.93	16.46	10.98	48.89	97.78	48.89	24.44	12.22	8.15	
LII	15.65	77.84	155.69	77.84	38.92	19.46	12.97	61.57	123.14	61.57	30.79	15.39	10.26	46.61	93.22	46.61	23.30	11.65	7.77	
LIII	28.05	65.95	131.90	65.95	32.98	16.49	10.99	54.46	108.91	54.46	27.23	13.61	9.08	42.67	85.34	42.67	21.34	10.67	7.11	
LIV	24.85	68.78	137.57	68.78	34.39	17.20	11.46	56.18	112.37	56.18	28.09	14.05	9.36	43.64	87.29	43.64	21.82	10.91	7.27	
LX	32.09	62.62	125.23	62.62	31.31	15.65	10.44	52.37	104.74	52.37	26.18	13.09	8.73	41.48	82.97	41.48	20.74	10.37	6.91	

## C-2-1-5 FX 50 S; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg + ED = 250 mg

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg						
			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			
			0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
LJ	9.02	215.06	430.13	215.06	107.53	53.77	35.84	190.67	381.34	190.67	95.34	47.67	31.78	159.18	381.36	159.18	79.59	39.80	26.53	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
LII	15.65	184.04	368.09	184.04	92.02	46.01	30.67	168.06	336.10	168.06	84.03	42.02	28.01	144.70	289.39	144.70	72.35	36.17	24.12	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
LIII	28.05	143.54	287.09	143.54	71.77	35.89	23.92	135.46	270.91	135.46	67.73	33.86	22.58	122.15	244.30	122.15	61.07	30.54	20.36	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
LIV	24.85	152.24	304.49	152.54	76.12	38.06	25.37	142.82	285.64	142.82	71.41	35.71	23.80	127.46	254.93	127.46	63.73	31.87	21.24	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
LX	32.09	134.02	268.03	134.02	67.01	33.50	22.34	127.04	254.08	127.04	63.52	31.76	21.17	115.91	231.82	115.91	57.95	28.98	19.32	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
<hr/>																					
<hr/>																					
Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						
			0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
			9.02	175.68	351.36	175.68	87.84	43.92	29.28	145.07	290.14	145.07	72.54	36.27	24.18	113.70	227.40	113.70	56.85	28.43	18.95
LII	15.65	157.30	314.59	157.30	78.65	39.32	26.22	133.43	266.86	133.43	66.72	33.36	22.24	107.00	214.01	107.00	53.50	26.75	17.83	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
LIII	28.05	129.64	259.27	129.64	64.82	32.41	21.61	114.96	229.92	114.96	57.48	28.74	19.16	95.77	191.54	95.77	47.89	23.94	15.96	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
LIV	24.85	136.03	272.06	136.03	68.02	34.01	22.67	119.27	238.54	119.27	59.64	29.82	19.88	98.52	197.04	98.52	49.26	24.63	16.42	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
LX	32.09	122.24	244.49	122.24	61.12	30.56	20.37	109.56	219.12	109.56	54.78	27.39	18.26	92.46	184.92	92.46	46.23	23.12	15.41	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
<hr/>																					
Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						
			0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
LJ	9.02	149.52	299.04	149.52	74.76	37.38	24.92	119.52	239.04	119.52	59.76	29.88	19.92	91.25	182.50	91.25	45.62	22.81	15.21	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
LII	15.65	137.06	274.13	137.06	68.53	34.27	22.84	112.03	224.06	112.03	56.02	28.01	18.67	87.10	174.19	87.10	43.55	21.77	14.52	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
LIII	28.05	117.24	234.48	117.24	58.62	29.31	19.54	99.69	199.18	99.59	49.79	24.90	16.60	79.96	159.91	79.96	39.98	19.99	13.33	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
LIV	24.85	121.93	243.86	121.93	60.97	30.48	20.32	102.61	205.22	102.61	51.31	25.65	17.10	81.73	163.46	81.73	40.87	20.43	13.62	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
LX	32.09	111.60	223.20	111.60	55.80	27.90	18.60	95.94	191.88	95.94	47.97	23.99	15.99	77.81	155.62	77.81	38.90	19.45	13.97	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	

## C-2-1-6 FX 50 S; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg

Nr. [ml/min]	$C_{lb}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC		
			0.5	1	2	4	6	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	
LJ	9.02	106.24	212.47	106.24	53.12	26.56	17.71	94.50	189.00	94.50	47.25	23.63	15.75	79.12	158.23	79.12	39.56	19.78	13.19	
LII	15.65	90.65	181.30	90.65	45.32	22.66	15.11	83.15	166.30	83.15	41.57	20.79	13.86	71.81	143.62	71.81	35.90	17.95	11.97	
LIII	28.05	70.34	140.69	70.34	35.17	17.59	11.72	66.76	133.51	66.76	33.38	16.69	11.13	60.46	120.91	60.46	30.23	15.11	10.08	
LIV	24.85	74.70	149.40	74.70	37.35	18.68	12.45	70.46	140.93	70.46	35.23	17.62	11.74	63.13	126.26	63.13	31.57	15.78	10.52	
LX	32.09	65.56	131.11	65.56	32.78	16.39	10.93	62.53	125.06	62.53	31.27	15.63	10.42	57.32	114.65	57.32	28.66	14.33	9.55	
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																				
LJ	9.02	87.20	174.41	87.20	43.60	21.80	14.53	72.16	144.31	72.16	36.08	18.04	12.03	56.64	113.28	56.64	28.32	14.16	9.44	
LII	15.65	77.94	155.88	77.94	38.97	19.49	12.99	66.29	132.58	66.29	33.14	16.57	11.05	53.26	106.51	53.26	26.63	13.31	8.88	
LIII	28.05	64.04	128.09	64.04	32.02	16.01	10.67	56.93	113.86	56.93	28.46	14.23	9.49	47.59	95.18	47.59	23.80	11.90	7.93	
LIV	24.85	67.26	134.52	67.26	33.63	16.82	11.21	59.15	118.30	59.15	29.57	14.79	9.86	48.98	97.97	48.98	24.49	12.25	8.16	
LX	32.09	60.32	120.65	60.32	30.16	15.08	10.05	54.26	108.53	54.26	27.13	13.57	9.04	45.92	91.85	45.92	22.96	11.48	7.65	
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																				
LJ	9.02	74.35	148.70	74.35	37.18	18.59	12.39	59.54	119.09	59.54	29.77	14.89	9.92	45.50	91.01	45.50	22.75	11.38	7.58	
LII	15.65	68.05	136.10	68.05	34.03	17.01	11.34	55.74	111.48	55.74	27.87	13.94	9.29	43.40	86.81	43.40	21.70	10.85	7.23	
LIII	28.05	58.09	116.18	58.09	29.05	14.52	9.68	49.48	98.95	49.48	24.74	12.37	8.25	39.80	79.61	39.80	19.90	9.95	6.63	
LIV	24.85	60.44	120.89	60.44	30.22	15.11	10.07	51.00	102.00	51.00	25.50	12.75	8.50	40.69	81.38	40.69	20.35	10.17	6.78	
LX	32.09	55.28	110.57	55.28	27.64	13.82	9.21	47.64	95.28	47.64	23.82	11.91	7.94	38.71	77.42	38.71	19.36	9.68	6.45	
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																				

## C-2-2-2 Versuchsansatz 1b Multiflow 100

### C-2-2-1 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg

Nr.	$C_{lb}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\eta$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]			MIC			$V_D = 0.72$ l/kg		
			0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72$ l/kg	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72$ l/kg	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72$ l/kg
LXI	10.47	290.18	580.37	290.18	145.09	72.55	48.36	229.44	458.88	229.44	114.72	57.36	38.24	173.50	346.99	173.50	86.75	43.37	28.92	
LXII	12.68	269.41	538.82	269.41	134.71	67.35	44.90	217.39	434.77	217.39	108.69	54.35	36.23	166.98	333.96	166.98	83.49	41.75	27.83	
LVIII	14.28	255.14	510.29	255.14	127.57	63.79	42.52	208.94	417.89	208.94	104.47	52.24	34.82	162.36	324.72	162.36	81.18	40.59	27.06	
LIX	33.30	145.52	291.04	145.52	72.76	36.38	24.25	134.70	269.40	134.70	67.35	33.68	22.45	118.22	236.45	118.22	59.11	29.56	19.70	
LXIII	31.19	150.45	300.91	150.45	75.23	37.61	25.08	140.76	281.53	140.77	70.38	35.19	23.46	122.16	244.32	122.16	61.08	30.54	20.36	
			$V_D = 1.2$ l/kg						$V_D = 1.2$ l/kg						$V_D = 1.2$ l/kg					
LXI	10.47	200.81	401.62	200.81	100.40	50.20	33.47	152.61	305.22	152.61	76.31	38.15	25.44	111.95	223.90	111.95	55.97	27.99	18.66	
LXII	12.68	191.86	383.71	191.86	95.93	47.96	31.98	147.67	295.35	147.67	73.84	36.92	24.61	109.38	218.76	109.38	54.69	27.35	18.23	
LVIII	14.28	185.52	371.04	185.52	92.76	46.38	30.92	144.14	288.29	144.15	72.07	36.04	24.02	107.54	215.08	107.54	53.77	26.88	17.92	
LIX	33.30	127.48	254.95	127.48	63.74	31.87	21.25	109.55	219.10	109.55	54.77	27.39	18.26	88.46	176.93	88.46	44.23	22.12	14.74	
LXIII	31.19	132.44	264.88	132.44	66.22	33.11	22.07	112.71	225.43	112.71	56.36	28.18	18.79	90.30	180.61	90.30	45.15	22.58	15.05	
			$V_D = 1.6$ l/kg						$V_D = 1.6$ l/kg						$V_D = 1.6$ l/kg					
LXI	10.47	159.00	318.00	159.00	79.50	39.75	26.50	119.00	238.01	119.00	59.50	29.75	19.83	86.29	172.58	86.29	43.15	21.57	14.38	
LXII	12.68	153.60	307.20	153.60	76.80	38.40	25.60	116.10	232.19	116.10	58.05	29.02	19.35	84.80	169.61	84.80	42.40	21.20	14.13	
LVIII	14.28	149.76	299.52	149.76	74.88	37.44	24.96	114.00	228.00	114.00	57.00	28.50	19.00	83.73	167.45	83.73	41.86	20.93	13.95	
LIX	33.30	112.34	224.69	112.34	56.17	28.09	18.72	92.53	185.06	92.53	46.27	23.13	15.42	72.24	144.48	72.24	36.12	18.06	12.04	
LXIII	31.19	115.75	231.50	115.75	57.88	28.94	19.29	94.58	189.17	94.58	47.29	23.65	15.76	73.37	146.74	73.37	36.69	18.34	12.23	

**C-2-2-2 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg**

Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC					
			0.5	1	2		0.5	1	2		0.5	1	2		0.5	1	2	4	6	
LXI	10.47	178.79	357.58	178.79	89.39	44.70	29.80	140.17	280.34	140.17	70.09	35.04	23.36	105.37	210.74	105.37	52.69	26.34	17.56	
LXII	12.68	167.11	334.22	167.11	83.56	41.78	27.85	133.39	266.78	133.39	66.70	33.35	22.23	101.71	203.42	101.71	50.86	25.43	16.95	
LVIII	14.28	159.31	318.62	159.31	79.65	39.83	26.55	128.76	257.52	128.76	64.38	32.19	21.46	99.17	198.34	99.17	49.58	24.79	16.53	
LIX	33.30	95.72	191.45	95.72	47.86	23.93	15.95	86.93	173.86	86.93	43.46	21.73	14.49	74.29	148.58	74.29	37.15	18.57	12.38	
LXIII	31.19	100.69	201.38	100.69	50.35	25.17	16.78	90.56	181.11	90.56	45.28	22.64	15.09	76.62	153.24	76.62	38.31	19.15	12.77	
			$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$					
LXI	10.47	122.29	244.58	122.29	61.15	30.57	20.38	92.52	185.04	92.52	46.26	23.13	15.42	67.64	135.29	67.64	33.82	16.91	11.27	
LXII	12.68	117.24	234.48	117.24	58.62	29.31	19.54	89.74	179.47	89.74	44.87	22.43	14.96	66.11	132.22	66.11	33.05	16.53	11.02	
LVIII	14.28	113.78	227.56	113.78	59.89	28.45	18.96	87.80	175.60	87.80	43.90	21.95	14.63	72.72	145.43	72.72	36.36	18.18	12.12	
LIX	33.30	81.06	162.12	81.06	40.53	20.27	13.51	68.30	136.61	68.30	34.15	17.08	11.38	54.43	108.86	54.43	27.22	13.61	9.07	
LXIII	31.19	84.02	168.03	84.02	42.01	21.00	14.00	70.16	140.32	70.16	35.08	17.54	11.69	55.51	111.02	55.51	27.75	13.88	9.25	
			$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$					
LXI	10.47	96.44	192.89	96.44	48.22	24.11	16.07	78.97	157.94	78.97	39.49	19.74	13.16	52.04	104.09	52.04	26.02	13.01	8.67	
LXII	12.68	93.41	186.82	93.41	46.70	23.35	15.57	70.20	140.40	70.20	35.10	17.55	11.70	51.20	102.41	51.20	25.60	12.80	8.53	
LVIII	14.28	91.30	182.59	91.30	45.65	22.82	15.22	69.16	138.31	69.19	34.58	17.29	11.53	50.61	101.23	50.61	25.31	12.65	8.44	
LIX	33.30	70.20	140.40	70.20	35.10	17.55	11.70	59.98	119.95	59.98	29.99	14.99	10.00	44.12	88.25	44.12	22.06	11.03	7.35	
LXIII	31.19	72.21	144.42	72.21	36.11	18.05	12.04	58.26	116.51	58.26	29.13	14.56	9.71	44.80	89.60	44.80	22.40	11.20	7.47	
			$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$					

**C-2-2-3 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg**

Nr.	$C_{lb}$ [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			AUC [mg/g/*h]	MIC			AUC [mg/g/*h]	MIC					
			0.5	1	2		0.5	1	2		4	6	0.5		1	2	4	6		
LXI	10.47	209.20	418.39	209.20	104.60	52.30	34.87	180.49	360.98	180.49	90.25	45.12	30.08	146.24	292.49	146.24	73.12	36.56	24.37	
LXII	12.68	195.13	390.26	195.13	97.57	48.78	32.52	171.36	342.72	171.36	85.68	42.84	28.56	140.88	281.76	140.88	70.44	35.22	23.48	
LVIII	14.28	185.16	370.32	185.16	92.58	46.29	30.86	164.82	329.65	164.82	82.41	41.21	27.47	137.00	274.01	137.00	68.50	34.25	22.83	
LIX	33.30	109.00	217.99	109.00	54.50	27.25	18.17	108.78	217.56	108.78	54.39	27.20	18.13	100.78	201.55	100.78	50.39	25.19	16.80	
LXIII	31.19	114.16	228.32	114.16	57.08	28.54	19.03	113.21	226.42	113.21	56.60	28.30	18.87	103.92	207.84	103.92	51.96	95.98	17.32	
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																				
LXI	10.47	163.78	327.55	163.78	81.89	40.94	27.30	131.71	263.42	131.71	65.86	32.93	21.95	100.88	201.77	100.88	50.44	25.22	16.81	
LXII	12.68	156.76	313.51	156.76	78.38	39.19	26.13	127.54	255.07	127.54	63.77	31.88	21.26	98.62	197.23	98.62	49.31	24.65	16.44	
LVIII	14.28	151.63	303.27	151.64	75.82	37.91	25.27	124.50	248.99	124.50	62.25	31.12	20.75	96.94	193.87	96.94	48.47	24.23	16.16	
LIX	33.30	105.80	211.61	105.80	52.90	26.45	17.63	95.28	190.56	95.28	47.64	23.82	15.88	80.00	160.01	80.00	40.00	20.00	13.33	
LXIII	31.19	109.62	219.23	109.62	54.81	27.40	18.27	97.90	195.80	97.90	48.95	24.48	16.32	81.61	163.21	81.61	40.80	20.40	13.30	
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																				
LXI	10.47	136.26	272.52	136.26	68.13	34.07	22.71	106.48	212.95	106.48	53.24	26.62	17.75	79.79	159.58	79.79	39.89	19.95	13.30	
LXII	12.68	131.74	263.47	131.74	65.87	32.93	21.96	103.91	207.82	103.91	51.95	25.98	17.32	78.42	156.84	78.42	39.21	19.61	13.07	
LVIII	14.28	128.44	256.89	128.44	64.22	32.11	21.41	102.02	204.04	102.02	51.01	25.51	17.00	77.42	154.83	77.42	38.71	19.35	12.90	
LIX	33.30	94.96	189.91	94.96	47.48	23.74	15.83	83.12	166.25	83.12	41.56	20.78	13.85	66.91	133.82	66.91	33.46	16.73	11.15	
LXIII	31.19	99.90	199.81	99.90	49.95	24.98	16.65	84.90	169.79	84.90	42.45	21.22	14.15	67.93	135.87	67.93	33.97	16.98	11.32	
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																				

**C-2-2-4 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg**

Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	AUC [mg/*h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			AUC [mg/*h]			AUC [mg/*h]			MIC		
			0.5	1	2	4	6	AUC [mg/*h]	0.5	1	2	4	6	[mg/*h]	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXI	10.47	133.27	266.54	133.27	66.64	33.32	22.21	112.64	225.29	112.64	56.32	28.16	18.77	90.05	180.10	90.05	45.02	22.51	15.01	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXII	12.68	125.38	250.75	125.38	62.69	31.34	20.90	107.52	215.04	107.52	53.76	26.88	17.92	87.02	174.05	87.02	43.51	21.76	14.50	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LVIII	14.28	120.11	240.21	120.11	60.05	30.03	20.02	104.03	208.05	104.03	52.01	26.01	17.34	84.94	169.88	84.94	42.47	21.24	14.16	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LIX	33.30	76.99	153.98	76.99	38.50	19.25	12.83	84.37	168.74	84.37	42.19	21.09	14.06	64.50	129.00	64.50	32.25	16.13	10.75	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXIII	31.19	80.38	160.76	80.38	40.19	20.09	13.40	75.12	150.25	75.12	37.56	18.78	12.52	66.40	132.80	66.40	33.20	16.60	11.07	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
<i>V<sub>D</sub> = 1.2 l/kg</i>																				
LXI	10.47	101.50	202.99	101.50	50.75	25.37	16.92	80.76	161.52	80.76	40.38	20.19	13.46	61.42	122.83	61.42	30.71	15.35	10.24	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LXII	12.68	97.51	195.02	97.51	48.76	24.38	16.25	78.41	156.82	78.41	39.20	19.60	13.07	60.13	120.26	60.13	30.07	15.03	10.02	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LVIII	14.28	94.77	189.54	94.77	47.39	23.69	15.80	76.77	153.54	76.77	38.38	19.19	12.79	59.23	118.46	59.23	29.62	14.81	9.87	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LIX	33.30	68.90	137.81	68.90	34.45	17.23	11.48	60.29	120.58	60.29	30.14	15.07	10.05	49.68	99.36	49.68	24.84	12.42	8.28	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LXIII	31.19	71.24	142.47	71.24	35.62	17.81	11.87	61.77	123.54	61.77	30.88	15.44	10.29	50.63	101.26	50.63	25.32	12.66	8.44	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
<i>V<sub>D</sub> = 1.6 l/kg</i>																				
LXI	10.47	92.09	184.18	92.09	46.04	23.02	15.35	78.97	157.94	78.97	39.49	19.74	13.16	48.38	96.77	48.38	24.19	12.10	8.06	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LXII	12.68	81.10	162.19	81.10	40.55	20.27	13.52	70.20	140.40	70.20	35.10	17.55	11.70	47.62	95.23	47.62	23.81	11.90	7.94	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVIII	14.28	79.33	158.66	79.33	39.66	19.83	13.22	62.43	124.85	62.43	31.21	15.61	10.40	47.07	94.14	47.07	23.54	11.77	7.85	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LIX	33.30	61.66	123.31	61.66	30.83	15.41	10.28	59.98	119.95	59.98	29.99	14.99	10.00	41.14	82.27	41.14	20.57	10.28	6.86	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LXIII	31.19	63.33	126.67	63.33	31.67	15.83	10.56	52.82	105.64	52.82	26.41	13.20	8.80	41.75	83.49	41.75	20.87	10.44	6.96	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg

**C-2-2-5 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg + ED = 250 mg**

Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]			MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]			MIC			MIC		
			0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXI	10.47	154.34	308.69	154.34	77.17	38.59	25.72	185.38	370.75	185.38	92.69	46.34	30.90	155.87	311.34	155.87	77.93	38.97	25.98	
LXII	12.68	144.82	289.63	144.82	72.41	36.20	24.14	177.66	355.32	177.66	88.83	44.42	29.61	150.96	301.92	150.96	75.48	37.74	25.16	
LVIII	14.28	188.36	376.72	188.36	94.18	47.09	31.39	171.57	343.15	171.57	85.79	42.89	28.60	147.10	294.20	147.10	73.55	36.78	24.52	
LIX	33.30	86.38	172.75	86.38	43.19	21.59	14.40	124.68	249.36	124.68	62.34	31.17	20.78	114.12	228.24	114.12	57.06	28.53	19.02	
LXIII	31.19	134.06	268.12	134.06	97.03	33.51	22.34	127.73	255.47	127.74	63.87	31.93	21.29	116.65	233.29	116.65	58.32	29.16	19.44	
<i>V<sub>D</sub> = 1.2 l/kg</i>																				
LXI	10.47	171.43	342.86	171.43	85.72	42.86	28.57	142.40	284.81	142.40	71.20	35.60	23.73	112.19	224.38	112.19	56.09	28.05	18.70	
LXII	12.68	165.17	330.34	165.17	82.58	41.29	27.53	138.48	276.96	138.48	69.24	34.62	23.08	109.93	219.86	109.93	54.97	27.48	18.32	
LVIII	14.28	160.25	320.51	160.25	80.13	40.06	26.71	135.39	270.77	135.39	67.69	33.85	22.56	108.17	216.33	108.17	54.08	27.04	18.03	
LIX	33.30	120.14	240.29	120.14	60.07	30.04	20.02	108.04	216.07	108.04	54.02	27.01	18.01	91.49	182.98	91.49	45.74	22.87	15.25	
LXIII	31.19	123.01	246.02	123.01	61.51	30.75	20.50	110.24	220.48	110.24	55.12	27.56	18.37	92.94	185.88	92.94	46.47	23.23	15.49	
<i>V<sub>D</sub> = 1.6 l/kg</i>																				
LXI	10.47	146.68	293.35	146.68	73.34	36.67	24.45	117.83	235.66	117.83	58.91	29.45	19.64	90.32	180.65	90.32	45.16	22.58	15.05	
LXII	12.68	142.44	284.88	142.44	71.22	35.61	23.74	115.31	230.62	115.31	57.65	28.83	19.22	88.97	177.94	88.97	44.48	22.24	14.83	
LVIII	14.28	139.13	278.26	139.13	69.59	34.78	23.19	113.34	226.68	113.34	56.67	28.33	18.89	87.83	175.67	87.83	43.92	21.96	14.64	
LIX	33.30	109.99	219.98	109.99	55.00	27.50	18.33	94.87	189.74	94.87	47.44	23.72	15.81	77.18	154.37	77.18	38.59	19.30	12.86	
LXIII	31.19	112.36	224.71	112.36	56.18	28.09	18.73	96.45	192.90	96.45	48.23	24.11	16.08	78.14	156.27	78.14	39.07	19.53	13.02	

**C-2-2-6 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg**

Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]			MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]			MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]		
			0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXI	10.47	102.48	204.96	102.48	51.24	25.62	17.08	91.85	183.70	91.85	45.92	22.96	15.31	77.44	154.87	77.44	38.72	19.36	12.91	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXII	12.68	97.16	194.33	97.16	48.58	24.29	16.19	87.97	175.94	87.97	43.99	21.99	14.66	74.96	149.93	74.96	37.48	18.74	12.49	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LVIII	14.28	93.55	187.12	93.56	46.78	23.39	15.59	85.32	170.64	85.32	42.66	21.33	14.22	73.24	146.49	73.25	36.62	18.31	12.21	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LIX	33.30	64.25	128.50	64.25	32.12	16.06	10.71	61.36	122.71	61.36	30.68	15.34	10.23	56.42	112.85	56.42	28.21	14.11	9.40	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXIII	31.19	66.55	133.11	66.55	33.28	16.64	11.09	63.43	126.87	63.43	31.72	15.86	10.57	58.00	116.00	58.00	29.00	14.50	9.67	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
<i>V<sub>D</sub> = 1.2 l/kg</i>			<i>V<sub>D</sub> = 1.2 l/kg</i>						<i>V<sub>D</sub> = 1.2 l/kg</i>						<i>V<sub>D</sub> = 1.2 l/kg</i>					
LXI	10.47	85.06	170.11	85.06	42.53	21.26	14.18	70.81	141.62	70.81	35.41	17.70	11.80	55.88	111.77	55.88	27.94	13.97	9.31	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LXII	12.68	81.91	163.82	81.91	40.96	20.48	13.65	68.83	137.66	68.83	34.42	17.21	11.47	54.74	109.49	54.74	27.37	13.69	9.12	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LVIII	14.28	79.74	159.49	79.74	39.87	19.94	13.29	67.44	134.89	67.44	33.72	16.86	11.24	53.92	107.83	53.92	26.96	13.48	8.99	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LIX	33.30	59.27	118.54	59.27	29.63	14.82	9.88	53.50	106.99	53.50	26.75	13.37	8.92	45.43	90.86	45.43	22.72	11.36	7.57	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LXIII	31.19	61.12	122.24	61.12	30.56	15.28	10.19	54.84	109.68	54.84	27.42	13.71	9.14	46.29	92.59	46.29	23.15	11.57	7.72	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
<i>V<sub>D</sub> = 1.6 l/kg</i>			<i>V<sub>D</sub> = 1.6 l/kg</i>						<i>V<sub>D</sub> = 1.6 l/kg</i>						<i>V<sub>D</sub> = 1.6 l/kg</i>					
LXI	10.47	72.91	145.82	72.91	36.46	18.23	12.15	58.67	117.34	58.67	29.33	14.67	9.78	45.04	90.07	45.04	22.52	11.26	7.51	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LXII	12.68	70.79	141.58	70.79	35.39	17.70	11.80	57.40	114.79	57.40	28.70	14.35	9.57	44.33	88.66	44.33	22.16	11.08	7.39	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LVIII	14.28	69.30	138.60	69.30	34.65	17.33	11.55	56.50	113.01	56.50	28.25	14.13	9.42	43.83	87.66	43.83	21.91	10.96	7.30	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LIX	33.30	54.48	108.96	54.48	27.24	13.62	9.08	47.09	94.18	47.09	23.54	11.77	7.85	38.40	76.80	38.40	19.20	9.60	6.40	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LXIII	31.19	55.89	111.17	55.89	27.94	13.97	9.31	49.80	99.60	49.80	24.90	12.45	8.30	38.95	77.91	38.95	19.48	9.74	6.49	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg

### C-2-3 Versuchsansatz 2 Membranmaterial

**Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg**

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/*h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg						
			MIC			AUC [mg/*h]	MIC			AUC [mg/*h]	MIC			AUC [mg/*h]	MIC			AUC [mg/*h]	MIC		
			0.5	1	2		4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg		0.5	1	2		4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg		0.5	1	2
LIII	28.05	165.71	331.42	165.71	82.85	41.43	27.62	151.49	302.98	151.49	75.75	37.87	25.25	128.84	257.69	128.84	64.42	32.21	21.47		
LV	25.36	179.70	359.40	179.70	89.85	44.93	29.95	161.08	322.15	161.08	80.54	40.27	26.85	134.72	269.45	134.72	67.36	33.68	22.45		
LVI	26.91	171.43	342.86	171.43	85.72	42.86	28.57	155.44	310.87	155.44	77.72	38.86	25.91	131.28	262.56	131.28	65.64	32.82	21.88		
LVII	27.83	166.17	332.34	166.17	83.09	41.54	27.70	151.89	303.77	151.89	75.94	37.97	25.31	129.13	258.25	129.13	64.56	32.28	21.52		
LVIII	14.28	510.29	255.14	127.57	63.79	42.52	208.94	417.89	208.94	104.47	52.24	34.82	162.36	324.72	162.36	81.18	40.59	27.06			
			V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						
LIII	28.05	141.04	282.07	141.04	70.52	35.26	23.51	118.05	236.09	118.05	59.02	29.51	19.67	93.32	186.65	93.32	46.66	23.33	15.55		
LV	25.36	148.67	297.34	148.67	74.33	37.17	24.78	122.70	245.40	122.70	61.35	30.68	20.45	95.93	191.86	95.93	47.96	23.98	15.99		
LVI	26.91	144.19	288.38	144.19	72.10	36.05	24.03	119.98	239.95	119.98	59.99	29.99	20.00	94.42	188.83	94.42	47.21	23.60	15.74		
LVII	27.83	141.39	282.78	141.39	70.69	35.35	23.56	118.27	236.54	118.27	59.14	29.57	19.71	93.46	186.92	93.46	46.73	23.37	15.58		
LVIII	14.28	185.52	371.04	185.52	92.76	46.38	30.92	144.15	288.29	144.15	72.07	36.04	24.02	107.54	215.08	107.54	53.77	26.88	17.92		
			V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						
LIII	28.05	121.48	242.95	121.48	60.74	30.37	20.25	97.97	195.94	97.97	48.99	24.49	16.33	75.23	150.46	75.23	37.61	18.81	12.54		
LV	25.36	126.49	252.98	126.49	63.25	31.62	21.08	100.90	201.79	100.90	50.45	25.22	16.82	76.76	153.53	76.76	38.38	19.19	12.79		
LVI	26.91	123.56	247.13	123.56	61.78	30.89	20.59	99.18	198.36	99.18	49.59	24.80	16.53	83.40	166.81	83.40	41.70	20.85	13.90		
LVII	27.83	121.73	243.46	121.73	60.86	30.43	20.29	98.12	196.24	98.12	49.06	24.53	16.35	75.31	150.61	75.31	37.65	18.83	12.55		
LVIII	14.28	149.76	299.52	149.76	74.88	37.44	24.96	114.00	228.00	114.00	57.00	28.50	19.00	83.73	167.45	83.73	41.86	20.93	13.95		

**C-2-3-2 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg**

Nr.	$C_{lb}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\eta$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg						
			MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]	MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]	MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]	MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]	MIC		
			0.5	1	2		4	6	0.5		1	2	4		6	0.5	1	2	4	6	
LIII	28.05	108.88	217.75	108.88	54.44	27.22	18.15	96.36	192.72	96.36	48.18	24.09	16.06	80.27	160.54	80.27	40.13	20.07	13.38		
LV	25.36	116.72	233.45	116.72	58.36	29.18	19.45	101.92	203.83	101.92	50.96	25.48	16.99	83.56	167.11	83.56	41.78	20.89	13.93		
LVI	26.91	112.07	224.14	112.07	56.03	28.02	18.68	98.58	197.16	98.58	49.29	24.65	16.43	81.62	163.25	81.62	40.81	20.41	13.60		
LVII	27.83	110.12	220.25	110.12	55.06	27.53	18.35	97.23	194.47	97.23	48.62	24.31	16.21	80.81	161.61	80.81	40.40	20.20	13.47		
LVIII	14.28	159.31	318.62	159.31	79.65	39.83	26.55	128.76	257.52	128.76	64.38	32.19	21.46	99.17	198.34	99.17	49.58	24.79	16.53		
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																					
LIII	28.05	88.68	177.36	88.68	44.34	22.17	14.78	73.07	146.14	73.07	36.53	18.27	12.18	57.17	114.34	57.17	28.58	14.29	9.53		
LV	25.36	92.98	185.95	92.98	46.49	23.24	15.50	75.70	151.39	75.70	37.85	18.92	12.62	58.62	117.24	58.62	29.31	14.66	9.77		
LVI	26.91	90.46	180.91	90.46	45.23	22.61	15.08	74.16	148.32	74.16	37.08	18.54	12.36	57.79	115.58	57.79	28.90	14.45	9.63		
LVII	27.83	89.39	178.78	89.39	44.70	22.35	14.90	73.50	147.00	73.50	36.75	18.38	12.25	57.41	114.81	57.41	28.70	14.35	9.57		
LVIII	14.28	113.78	227.56	113.78	56.89	28.45	18.96	87.80	175.60	87.80	43.90	21.95	14.63	72.72	145.43	72.72	36.36	18.18	12.12		
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																					
LIII	28.05	76.04	152.09	76.04	38.02	19.01	12.67	60.11	120.22	60.11	30.05	15.03	10.02	45.82	91.63	45.82	22.91	11.45	7.64		
LV	25.36	78.17	156.34	78.17	39.08	19.54	13.03	61.69	123.38	61.69	30.85	15.42	10.28	46.68	93.36	46.68	23.34	11.67	7.78		
LVI	26.91	76.51	153.02	76.51	38.26	19.13	12.75	60.79	121.58	60.79	30.40	15.20	10.13	46.19	92.38	46.19	23.09	11.55	7.70		
LVII	27.83	75.81	151.61	75.81	37.90	18.95	12.63	60.38	120.76	60.38	30.19	15.10	10.06	45.96	91.92	45.96	22.98	11.49	7.66		
LVIII	14.28	91.30	182.59	91.30	45.65	22.82	15.22	69.16	138.31	69.16	34.58	17.29	11.53	50.61	101.23	50.61	25.31	12.65	8.44		
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																					

**C-2-3-3 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg**

Nr.	C <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]	MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]	MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]	MIC					
			0.5	1	2		0.5	1	2		0.5	1	2		0.5	1	2	4	6	
LIII	28.05	124.87	249.74	124.87	62.44	31.22	20.81	121.49	242.98	121.49	60.74	30.37	20.25	109.50	219.00	109.50	54.75	27.38	18.25	
LV	25.36	134.36	268.73	134.36	67.18	33.59	22.39	128.76	257.52	128.76	64.38	32.19	21.46	114.35	228.70	114.35	57.17	28.59	19.06	
LVI	26.91	128.75	257.50	128.75	64.37	32.19	21.46	124.49	248.98	124.49	62.24	31.12	20.75	111.52	223.03	111.52	55.76	27.88	18.59	
LVII	27.83	124.83	249.66	124.83	62.42	31.21	20.81	121.62	243.24	121.62	60.81	30.41	20.27	109.66	219.31	109.66	54.83	27.41	18.28	
LVIII	14.28	185.16	370.32	185.16	92.58	46.29	30.86	164.82	329.65	164.82	82.41	41.21	27.47	137.00	274.01	137.00	68.50	34.25	22.83	
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																				
LIII	28.05	116.54	233.09	116.54	58.27	29.14	19.42	102.47	204.94	102.47	51.23	25.62	17.08	84.32	168.65	84.32	42.16	21.08	14.05	
LV	25.36	122.59	245.18	122.59	61.30	30.65	20.43	106.42	212.83	106.42	53.21	26.60	17.74	86.65	173.30	86.65	43.33	21.66	14.44	
LVI	26.91	119.04	238.08	119.04	59.52	29.76	19.84	104.11	208.22	104.11	52.06	26.03	17.35	85.28	170.57	85.28	42.64	21.32	14.21	
LVII	27.83	116.15	232.30	116.15	58.07	29.04	19.36	102.61	205.21	102.61	51.30	25.65	17.10	84.42	168.83	84.42	42.21	21.10	14.07	
LVIII	14.28	151.64	303.27	151.64	75.82	37.91	25.27	124.50	248.99	124.50	62.25	31.12	20.75	96.94	193.87	96.94	48.47	24.23	16.16	
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																				
LIII	28.05	104.78	209.57	104.78	52.39	26.20	17.46	87.91	175.82	87.91	43.96	21.98	14.65	69.64	139.27	69.64	34.82	17.41	11.61	
LV	25.36	108.98	217.97	108.98	54.49	27.25	18.16	90.50	181.01	90.50	45.25	22.63	15.08	71.09	142.18	71.09	35.54	17.77	11.85	
LVI	26.91	106.54	213.07	106.54	53.27	26.63	17.76	88.99	177.98	88.99	44.50	22.25	14.83	70.25	140.50	70.25	35.12	17.56	11.71	
LVII	27.83	104.92	209.84	104.92	52.46	26.23	17.49	88.02	176.03	88.02	44.01	22.00	14.67	71.01	142.03	71.01	35.51	17.75	11.84	
LVIII	14.28	128.44	256.89	128.44	64.22	32.11	21.41	102.02	204.04	102.02	51.01	25.51	17.00	77.42	154.83	77.42	38.71	19.35	12.90	
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																				

**C-2-3-4 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg**

Nr.	$\text{Cl}_{\text{D}}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC		
			0.5	1	2	4	6	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	
LIII	28.05	85.93	171.86	85.93	42.97	21.48	14.32	79.51	159.02	79.51	39.76	19.88	13.25	69.40	138.79	69.40	34.70	17.35	11.57	
LV	25.36	91.26	182.52	91.26	45.63	22.82	15.21	83.59	167.18	83.59	41.80	20.90	13.93	72.12	144.24	72.12	36.06	18.03	12.02	
LVI	26.91	88.10	176.21	88.10	44.05	22.03	14.68	81.19	162.38	81.19	40.60	20.30	13.53	70.52	141.05	70.52	35.26	17.63	11.75	
LVII	27.83	86.35	172.70	86.35	43.18	21.59	14.39	79.84	159.68	79.84	39.92	19.96	13.31	69.61	139.23	69.61	34.81	17.40	11.60	
LVIII	14.28	120.11	240.21	120.11	60.05	30.03	20.02	104.03	208.05	104.03	52.01	26.01	17.34	84.94	169.88	84.94	42.47	21.24	14.16	
$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$					
LIII	28.05	74.93	149.86	74.93	37.46	18.73	12.49	64.32	128.64	64.32	32.16	16.08	10.72	52.10	104.21	52.10	26.05	13.03	8.68	
LV	25.36	78.32	156.65	78.32	39.16	19.58	13.05	66.53	133.06	66.53	33.26	16.63	11.09	53.40	106.80	53.40	26.70	13.35	8.90	
LVI	26.91	76.44	152.88	76.44	38.22	19.11	12.74	65.16	130.32	65.16	32.58	16.29	10.86	52.64	105.29	52.64	26.32	13.16	8.77	
LVII	27.83	75.20	150.40	75.20	37.60	18.80	12.53	64.50	128.99	64.50	32.25	16.12	10.75	52.21	104.41	52.21	26.10	13.05	8.70	
LVIII	14.28	94.77	189.54	94.77	47.39	23.69	15.80	76.77	153.54	76.77	38.38	19.19	12.79	59.23	118.46	59.23	29.62	14.81	9.87	
$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$					
LIII	28.05	65.95	131.90	65.95	32.98	16.49	10.99	54.46	108.91	54.46	27.23	13.61	9.08	42.67	85.34	42.67	21.34	10.67	7.11	
LV	25.36	68.32	136.63	68.32	34.16	17.08	11.39	55.91	111.82	55.91	27.95	13.98	9.32	43.50	87.00	43.50	21.75	10.88	7.25	
LVI	26.91	66.95	133.90	66.95	33.47	16.74	11.16	55.06	110.11	55.06	27.53	13.76	9.18	43.02	86.04	43.02	21.51	10.76	7.17	
LVII	27.83	66.14	132.29	66.14	33.07	16.54	11.02	54.57	109.15	54.57	27.29	13.64	9.10	42.74	85.49	42.74	21.37	10.69	7.12	
LVIII	14.28	79.33	158.66	79.33	39.66	19.83	13.22	62.43	124.85	62.43	31.21	15.61	10.40	47.07	94.14	47.07	23.54	11.77	7.85	
$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$			$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$					

**C-2-3-5 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg + ED = 250 mg**

Nr.	$C_{lb}$ [ml/min]	AUC [mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg							
			MIC			MIC			MIC			AUC [mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]			AUC [mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]			MIC				
			0.5	1	2	4	6	[mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	[mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$
LIII	28.05	143.54	287.09	143.54	71.77	35.89	23.92	135.46	270.91	135.46	67.73	33.86	22.85	122.15	244.30	122.15	61.07	30.54	20.36	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$
LV	25.36	150.79	301.58	150.79	75.40	37.70	25.13	141.62	283.25	141.62	70.81	35.41	23.60	126.59	253.18	126.59	63.29	31.65	21.10			
LVI	26.91	146.51	293.02	146.51	73.25	36.63	24.42	130.00	276.00	138.00	69.00	34.50	23.00	123.98	249.97	123.98	61.99	31.00	20.66			
LVII	27.83	142.27	284.54	142.27	71.13	35.57	23.71	134.90	269.81	134.90	67.45	33.73	22.48	121.94	243.87	121.94	60.97	30.48	20.32			
LVIII	14.28	188.36	376.72	188.36	94.18	47.09	31.19	171.57	343.15	171.57	85.79	42.89	28.60	147.10	294.20	147.10	73.55	36.78	24.52			
								$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$
LIII	28.05	129.64	259.27	129.64	64.82	32.41	21.61	114.96	229.92	114.96	57.48	28.74	19.16	95.77	191.54	95.77	47.89	23.94	15.96			
LV	25.36	134.98	269.95	134.98	67.49	33.74	22.50	118.54	237.07	118.54	59.27	29.63	19.76	98.06	196.13	98.06	49.03	24.52	16.34			
LVI	26.91	131.85	263.70	131.85	65.93	32.96	21.98	116.36	232.73	116.36	58.18	29.09	19.39	96.73	193.46	96.73	48.37	24.18	16.12			
LVII	27.83	129.30	258.60	129.30	64.65	32.32	21.55	114.69	229.37	114.69	57.34	28.67	19.11	95.73	191.46	95.73	47.87	23.93	15.96			
LVIII	14.28	160.25	320.51	160.25	80.13	40.06	26.71	135.39	270.77	135.39	67.69	33.85	22.56	108.17	216.33	108.17	54.08	27.04	18.03			
								$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$
LIII	28.05	117.24	234.48	117.24	58.62	29.31	19.54	99.59	199.18	99.59	49.79	24.90	16.60	79.96	159.91	79.96	39.98	19.99	13.33			
LV	25.36	121.16	242.33	121.16	60.52	30.29	20.19	102.12	204.24	102.12	51.06	25.53	17.02	81.46	162.91	81.46	40.73	20.36	13.58			
LVI	26.91	118.86	237.72	118.86	59.43	29.72	19.81	100.64	201.29	100.64	50.32	25.16	16.77	80.58	161.16	80.58	40.23	20.15	13.43			
LVII	27.83	117.07	234.14	117.07	58.53	29.27	19.51	99.53	199.06	99.53	49.76	24.88	16.59	80.04	160.07	80.04	40.02	20.01	13.34			
LVIII	14.28	139.13	278.26	139.13	69.56	34.78	23.19	113.34	226.68	113.34	56.67	28.33	18.89	87.83	175.67	87.83	43.92	21.96	14.64			

**C-2-3-6 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg**

Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg						
			MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC		
			0.5	1	2		0.5	1	2		4	6	0.5		1	2	4	6			
L <sub>III</sub>	28.05	70.34	140.69	70.34	35.17	17.59	11.72	66.76	133.51	66.76	33.38	16.69	11.13	60.46	120.91	60.46	30.23	15.11	10.08	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
L <sub>V</sub>	25.36	78.74	157.49	78.74	39.37	19.69	13.12	69.86	139.73	69.86	34.93	17.47	11.64	62.69	125.38	62.69	31.34	15.67	10.45	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
L <sub>VI</sub>	26.91	76.92	153.84	76.92	38.46	19.23	12.82	68.04	136.08	68.04	34.02	17.01	11.34	61.39	122.78	61.39	30.70	15.35	10.23	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
L <sub>VII</sub>	27.83	70.62	141.25	70.62	35.31	17.66	11.77	67.01	134.03	67.01	33.51	16.75	11.17	60.64	121.28	60.64	30.32	15.16	10.11	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
L <sub>VIII</sub>	14.28	93.56	187.12	93.56	46.78	23.39	15.59	85.32	170.64	85.32	42.66	21.33	14.22	73.25	146.49	73.25	36.62	18.31	12.21	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	
<hr/>																					
L <sub>III</sub>	28.05	64.04	128.09	64.04	32.02	16.01	10.67	56.93	113.86	56.93	28.46	14.23	9.49	47.59	95.18	47.59	23.80	11.90	7.93	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
L <sub>V</sub>	25.36	66.73	133.46	66.73	33.37	16.68	11.12	58.79	117.58	58.79	29.39	14.70	9.80	48.76	97.51	48.76	24.38	12.19	8.13	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
L <sub>VI</sub>	26.91	65.16	130.32	65.16	32.58	16.29	10.86	57.70	115.39	57.70	28.85	14.42	9.62	48.08	96.17	48.08	24.04	12.02	8.01	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
L <sub>VII</sub>	27.83	64.26	128.52	64.26	32.13	16.07	10.71	57.07	114.15	57.07	28.54	14.27	9.51	47.69	95.39	47.69	23.85	11.92	7.95	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
L <sub>VIII</sub>	14.28	79.74	159.49	79.74	39.87	19.94	13.29	67.44	134.89	67.44	33.72	16.86	11.24	53.92	107.83	53.92	26.96	13.48	8.99	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	
<hr/>																					
L <sub>III</sub>	28.05	58.09	116.18	58.09	29.05	14.52	9.68	49.48	98.95	49.48	24.74	12.37	8.25	39.80	79.61	39.80	19.90	9.95	6.63	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
L <sub>V</sub>	25.36	60.07	120.14	60.07	30.04	15.02	10.01	50.75	101.50	50.75	25.37	12.69	8.46	40.55	81.10	40.55	20.27	10.14	6.76	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
L <sub>VI</sub>	26.91	58.91	117.82	58.91	29.45	14.73	9.82	50.00	100.01	50.00	25.00	12.50	8.33	40.12	80.23	40.12	20.06	10.03	6.69	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
L <sub>VII</sub>	27.83	58.24	116.49	58.24	29.12	14.56	9.71	49.57	99.15	49.57	24.79	12.39	8.26	39.86	79.73	39.86	19.93	9.97	6.64	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	
L <sub>VIII</sub>	14.28	69.30	138.60	69.30	34.65	17.33	11.55	56.50	113.01	56.50	28.25	14.13	9.42	43.83	87.66	43.83	21.91	10.96	7.30	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	

## Anhang C Evaluierung der Dosierungsergebnisse unter Berücksichtigung der ermittelten CVWHD-Clearances

### C-3 Steady State-Bedingungen

#### C-3-1 Versuchssatz 1a FX 50 S

**FX 50 S; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg alle 24 h**

Nr. [ml/min]	Cl <sub>D</sub> [mg/l*min]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\eta$ ]		
		0.5	1	2	4	6	[mg/l* $\eta$ ]	0.5	1	2	4	6	[mg/l* $\eta$ ]	0.5	1	2	4	6	[mg/l* $\eta$ ]
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																			
L I	9.02	1006.16	2012.32	1006.16	503.08	251.54	167.69	1046.38	2092.76	1046.38	523.19	261.60	174.40	1077.74	2155.48	1077.74	538.87	269.43	179.62
L II	15.65	523.96	1047.92	523.96	261.98	130.99	87.33	561.30	1122.60	561.30	280.65	140.32	93.55	590.53	1181.06	590.53	295.26	147.63	98.42
L III	28.05	245.74	491.48	245.74	122.87	61.44	40.96	274.79	549.58	274.79	137.40	68.70	45.80	300.10	600.20	300.10	150.05	75.02	50.02
L IV	24.85	289.74	579.48	289.74	144.87	72.44	48.29	320.69	641.38	320.69	160.34	80.17	53.45	346.93	693.86	346.93	173.46	86.73	57.82
L X	32.09	207.02	414.05	207.02	103.60	51.80	34.50	230.73	461.46	230.73	115.36	57.68	38.45	254.63	509.26	254.63	127.32	63.66	42.44
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																			
L I	9.02	1062.98	2125.96	1062.98	531.49	265.74	177.16	1088.42	2176.84	1088.42	554.21	272.10	181.40	1107.91	2215.82	1107.91	553.96	276.98	184.65
L II	15.65	576.67	1153.34	576.67	288.35	144.17	96.11	600.67	1201.34	600.67	300.33	150.17	100.11	619.42	1238.84	619.42	309.71	154.85	103.24
L III	28.05	287.88	575.76	287.88	143.94	71.97	47.98	309.24	618.48	309.24	154.62	77.31	51.54	326.53	653.06	326.53	163.26	81.63	54.42
L IV	24.85	334.30	668.60	334.30	167.15	83.58	55.72	356.41	712.82	356.41	178.20	89.10	59.40	374.00	748.00	374.00	187.00	93.50	62.33
L X	32.09	242.96	485.92	242.96	121.48	60.74	40.49	263.66	527.32	263.66	131.83	65.91	43.94	280.30	560.60	280.30	140.15	70.07	46.72
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																			
L I	9.02	1085.20	2170.40	1085.20	542.60	271.30	108.87	1104.64	2209.93	1104.64	552.32	276.16	184.11	1119.46	2238.92	1119.46	559.73	279.86	186.58
L II	15.65	597.61	1195.22	597.61	298.80	149.40	99.60	616.23	1232.46	616.23	308.12	154.06	102.70	630.64	1261.28	630.64	315.32	157.66	105.11
L III	28.05	306.43	612.86	306.43	153.22	76.61	51.07	323.59	647.18	323.59	161.80	80.90	53.93	337.16	674.32	337.16	168.58	84.29	56.19
L IV	24.85	353.45	176.25	353.45	176.25	83.58	55.72	371.07	742.14	371.07	185.53	92.77	61.84	384.78	769.56	384.78	192.39	96.20	48.10
L X	32.09	260.76	521.52	260.76	130.38	65.19	43.46	277.63	555.26	277.63	138.82	69.41	46.27	290.72	581.44	290.72	145.36	72.68	48.45

## C-3-1-2 FX 50 S, Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg alle 48 h

Nr. [ml/min]	$C_{D0}$	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		MIC			AUC [mg/*h]	0.5	1	2	4	6	AUC [mg/*h]	0.5	1	2	4	6	MIC		
		$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																	
L1	9.02	363.76	727.51	363.76	181.88	90.94	60.63	359.60	719.21	359.60	179.80	89.90	59.93	356.08	712.15	356.08	178.04	89.02	59.35
LII	15.65	214.26	428.52	214.26	107.13	53.57	35.71	211.39	422.78	211.39	105.70	52.85	35.23	208.58	417.17	208.58	104.29	52.15	34.76
LIII	28.05	121.79	243.58	121.79	60.89	30.45	20.30	120.65	241.30	120.65	60.32	30.16	20.11	119.02	238.03	119.02	59.51	29.75	19.84
LIV	24.85	137.10	274.20	137.10	68.55	34.28	22.85	135.61	271.22	135.61	67.81	33.90	22.60	133.68	267.36	133.68	66.84	33.42	22.28
LX	32.09	106.74	213.48	106.74	53.37	26.69	17.79	105.92	211.85	105.92	52.96	26.48	17.65	104.60	209.21	104.60	52.30	26.15	17.43
					$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$		
L1	9.02	357.78	715.56	357.78	178.89	89.45	59.63	354.83	709.66	354.83	177.41	88.71	59.14	352.48	704.95	352.48	176.24	88.12	58.75
LII	15.65	209.96	419.93	209.96	104.98	52.49	34.99	207.53	415.06	207.53	103.76	51.88	34.59	205.44	410.88	205.44	102.72	51.36	34.24
LIII	28.05	119.89	239.78	119.89	59.95	29.97	19.98	118.27	236.54	118.27	59.14	29.57	19.71	116.69	233.38	116.69	58.34	29.17	19.45
LIV	24.85	134.70	269.40	134.70	67.35	33.68	22.45	132.89	265.78	132.89	66.44	33.22	22.15	131.04	262.08	131.04	65.52	32.76	21.84
LX	32.09	105.32	210.65	105.32	52.66	26.33	17.55	103.97	207.94	103.97	51.98	25.99	17.33	102.52	205.03	102.52	51.26	25.63	17.09
					$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$		
L1	9.02	355.21	710.42	355.21	177.61	88.80	59.20	352.88	705.76	352.88	176.44	88.22	58.81	351.04	702.07	351.04	175.52	87.76	58.51
LII	15.65	207.85	415.70	207.85	103.93	51.96	34.64	205.79	411.58	205.79	102.89	51.45	34.30	204.12	408.24	204.12	102.06	51.03	34.02
LIII	28.05	118.51	237.02	118.51	59.26	29.63	19.75	116.98	233.95	116.98	58.49	29.24	19.50	115.56	231.12	115.56	57.78	28.89	19.26
LIV	24.85	133.15	266.30	133.15	66.58	33.29	22.19	131.48	262.97	131.48	65.74	32.87	21.91	129.97	259.94	129.97	64.99	32.49	21.66
LX	32.09	104.17	208.34	104.17	52.09	26.04	17.36	102.78	205.56	102.78	51.39	25.70	17.13	101.46	202.92	101.46	50.73	25.37	16.91

## C-3-1-3 FX 50 S; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg alle 12 h

Nr. [ml/min]	$C_{lb}$ AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]		
		0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$
LJ	9.02	692.30	1384.61	692.30	346.15	173.08	115.38	784.94	1569.89	784.94	392.47	196.24	130.82	865.22	1730.45	865.22	432.61	216.31	144.20
LII	15.65	443.84	887.69	443.84	221.92	110.96	73.97	521.56	1043.11	521.56	260.78	130.39	86.93	592.61	1185.22	592.61	296.30	148.15	98.77
LIII	28.05	234.38	468.77	234.38	117.19	58.60	39.06	289.72	579.43	289.72	144.86	72.43	48.29	346.02	692.04	346.02	173.01	86.51	57.67
LIV	24.85	271.49	542.98	271.49	135.74	67.87	45.25	331.99	663.98	331.99	166.00	83.00	55.33	391.81	783.62	391.81	195.91	97.95	65.30
LX	32.09	197.53	395.06	197.53	98.77	49.38	32.92	246.91	493.82	246.91	123.46	61.73	41.15	299.03	598.06	299.03	149.51	74.76	49.84
LJ	9.02	826.52	1653.05	826.52	413.26	206.63	137.75	894.25	1788.50	894.25	447.13	223.56	149.04	949.57	1899.14	949.57	474.79	237.39	158.26
LII	15.65	557.95	1115.90	557.95	278.98	139.49	92.99	619.07	1238.14	619.07	309.53	154.77	103.18	670.54	1341.07	670.54	335.27	167.63	111.76
LIII	28.05	317.95	635.90	317.95	158.98	79.49	52.99	368.21	736.42	368.21	184.10	92.05	61.37	413.12	826.25	413.12	206.56	103.28	68.85
LIV	24.85	362.15	724.30	362.15	181.07	90.54	60.36	415.04	830.09	415.04	207.52	103.76	69.17	461.57	923.14	461.57	230.78	115.39	76.93
LX	32.09	272.84	545.69	272.84	136.42	68.21	45.47	319.97	639.94	319.97	159.98	79.99	53.33	362.92	725.83	362.92	181.46	90.73	60.49
LJ	9.02	885.42	1770.84	885.42	442.71	221.36	147.57	940.07	1880.14	940.07	470.03	235.02	156.68	983.74	1967.47	983.74	491.87	245.93	163.96
LII	15.65	610.98	1221.96	610.98	305.49	152.75	101.83	661.61	1323.22	661.61	330.80	165.40	110.27	703.00	1405.99	703.00	351.50	175.75	117.17
LIII	28.05	361.36	722.71	361.36	180.68	90.34	60.23	405.17	810.34	405.17	202.58	101.29	67.53	442.57	885.14	442.57	221.29	110.64	73.76
LIV	24.85	407.88	815.76	407.88	203.94	101.97	67.98	453.37	906.74	453.37	226.69	113.34	75.56	491.76	983.52	491.76	245.88	122.94	81.96
LX	32.09	313.49	626.98	313.49	156.74	78.37	52.25	355.25	710.50	355.25	177.62	88.81	59.21	391.44	782.88	391.44	195.72	97.86	65.24

## C-3-1-4 FX 50 S; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg alle 24 h

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		MIC			AUC [mg/l/*h]			MIC			AUC [mg/l/*h]			MIC					
		0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6			
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																			
L <sub>I</sub>	9.02	411.20	822.40	411.20	205.60	102.80	68.53	445.46	890.92	445.46	222.73	111.37	74.24	473.63	947.26	473.63	236.82	118.41	78.94
L <sub>II</sub>	15.65	277.63	555.26	277.63	138.82	69.41	46.27	308.03	616.06	308.03	154.02	77.01	51.34	343.82	687.64	343.82	171.91	85.96	57.30
L <sub>III</sub>	28.05	159.73	319.46	159.73	79.87	39.93	26.62	183.29	366.58	183.29	91.64	45.82	30.55	205.54	411.08	205.54	102.77	51.38	34.26
L <sub>IV</sub>	24.85	181.21	362.42	181.21	90.61	45.30	30.20	206.48	412.96	206.48	103.24	51.62	34.41	229.69	459.38	229.69	114.85	57.42	38.28
L <sub>X</sub>	32.09	138.04	276.08	138.04	69.02	34.51	23.01	159.48	318.96	159.48	79.74	39.87	26.58	180.53	361.06	180.53	90.27	45.13	30.08
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																			
L <sub>I</sub>	9.02	460.22	920.44	460.22	230.11	115.06	76.70	483.49	966.98	483.49	241.75	120.87	80.58	501.84	1003.68	501.84	250.92	125.46	83.64
L <sub>II</sub>	15.65	201.58	403.16	201.58	100.79	50.40	33.60	343.43	686.86	343.43	171.72	85.86	57.24	361.01	722.02	361.01	180.51	90.25	60.17
L <sub>III</sub>	28.05	194.65	389.30	194.65	97.33	48.66	32.44	213.86	427.72	213.86	106.93	53.47	35.64	230.04	460.08	230.04	115.02	57.51	38.34
L <sub>IV</sub>	24.85	218.40	436.80	218.40	109.20	54.60	36.40	238.28	476.56	238.28	119.14	59.57	39.71	254.82	509.64	254.82	127.41	63.71	42.47
L <sub>X</sub>	32.09	170.15	340.30	170.15	85.08	42.54	28.36	188.52	377.04	188.52	94.26	47.13	31.42	204.25	408.50	204.25	102.13	51.06	34.04
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																			
L <sub>I</sub>	9.02	480.52	961.04	480.52	240.26	120.13	80.09	498.73	997.46	498.73	249.37	124.68	83.12	512.92	1025.84	512.92	256.46	128.23	85.49
L <sub>II</sub>	15.65	340.56	681.12	340.56	170.28	85.14	56.76	358.02	716.04	358.02	179.01	89.51	59.67	371.76	743.52	371.76	185.88	92.94	61.96
L <sub>III</sub>	28.05	211.31	422.62	211.31	105.65	52.88	35.22	227.24	454.48	227.24	113.62	56.81	37.87	240.18	480.36	240.18	120.09	60.05	40.03
L <sub>IV</sub>	24.85	235.67	471.34	235.67	117.84	58.18	39.28	251.96	503.92	251.96	125.98	62.99	41.99	265.12	530.24	265.12	132.56	66.28	44.19
L <sub>X</sub>	32.09	186.07	372.14	186.07	93.04	46.52	31.01	201.50	403.00	201.50	100.75	50.38	33.58	214.20	428.40	214.20	107.10	53.55	35.70

## C-3-1-5      FX 50 S; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg alle 48 h

Nr.	$\text{Cl}_{\text{D}}$ [ml/min]	AUC [mg/ $\text{l}^{\ast}\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/ $\text{l}^{\ast}\text{h}$ ]	MIC			AUC [mg/ $\text{l}^{\ast}\text{h}$ ]	MIC			AUC [mg/ $\text{l}^{\ast}\text{h}$ ]	MIC					
			0.5	1	2		4	6	0.5		1	2	4	6	0.5	1	2	4	6	
L I	9.02	177.60	355.20	177.60	88.80	44.40	29.60	175.30	350.59	175.30	87.65	43.82	29.22	172.85	345.70	172.85	86.42	43.21	28.81	
L II	15.65	132.90	265.80	132.90	66.45	33.23	22.15	131.51	263.02	131.51	65.75	32.88	21.92	129.68	259.37	129.68	64.84	32.42	21.61	
L III	28.05	90.24	180.48	90.24	45.12	22.56	15.04	89.71	179.42	89.71	44.86	22.43	14.95	88.76	177.53	88.76	44.38	22.19	14.79	
L IV	24.85	98.39	196.78	98.39	49.19	24.60	16.40	97.75	195.50	97.75	48.88	24.44	16.29	96.61	193.22	96.61	48.31	24.15	16.10	
L X	32.09	81.74	163.49	81.74	40.87	20.44	13.62	81.29	162.58	81.29	40.64	20.32	13.55	80.54	161.09	80.54	40.27	20.14	13.42	
			$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$					
L I	9.02	174.07	348.14	174.07	87.04	43.52	29.01	171.88	343.75	171.88	85.94	42.97	28.65	169.92	339.84	169.92	84.96	42.48	28.32	
L II	15.65	130.63	261.26	130.63	65.32	32.66	21.77	128.89	257.78	128.89	64.45	32.22	21.48	127.19	254.38	127.19	63.59	31.80	21.20	
L III	28.05	89.32	178.63	89.32	44.66	22.33	14.89	88.27	176.54	88.27	44.14	22.07	14.71	87.02	174.05	87.02	43.51	21.76	14.50	
L IV	24.85	97.25	194.50	97.25	48.62	24.31	16.21	96.04	192.07	96.04	48.02	24.01	16.01	94.67	189.34	94.67	47.33	23.67	15.78	
L X	32.09	80.95	161.90	80.95	40.48	20.24	13.49	80.10	160.20	80.10	40.05	20.03	13.35	79.00	157.99	79.00	39.50	19.75	13.17	
			$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$					
L I	9.02	172.18	344.35	172.18	86.09	43.04	28.70	170.27	340.54	170.27	85.13	42.57	28.38	168.66	337.32	168.66	84.33	42.17	28.11	
L II	15.65	129.13	258.26	129.13	64.57	32.28	21.52	127.50	255.00	127.50	63.75	31.88	21.25	126.05	252.10	126.05	63.02	31.51	21.01	
L III	28.05	88.43	176.86	88.43	44.21	22.11	14.74	87.25	174.50	87.25	43.63	21.81	14.54	86.06	172.13	86.06	43.03	21.52	14.34	
L IV	24.85	96.22	192.43	96.22	48.11	24.05	16.04	94.93	189.86	94.93	47.47	23.73	15.82	93.68	187.37	93.68	46.84	23.42	15.61	
L X	32.09	80.26	160.51	80.26	40.13	20.06	13.38	79.21	158.42	79.21	39.61	19.80	13.20	78.11	156.22	78.11	39.05	19.53	13.02	
			$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$					

## C-3-1-6 FX 50 S; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg + ED = 250 mg alle 12 h

Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg							
			MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			
			0.5	1	2		0.5	1	2		4	6	0.5		1	2	4	6	0.5	1	2	
L I	9.02	488.44	976.87	488.44	244.22	122.11	81.41	561.80	1123.61	561.80	280.90	140.45	93.63	631.98	1263.96	631.98	315.99	158.00	105.33	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
L II	15.65	361.01	722.02	361.01	180.50	90.25	60.17	421.14	842.28	421.14	210.57	105.29	70.19	482.54	965.09	482.54	241.27	120.64	80.42			
L III	28.05	232.48	464.95	232.48	116.24	58.12	38.75	272.78	545.57	272.78	136.39	68.20	45.46	320.16	640.32	320.16	160.08	80.04	53.36			
L IV	24.85	257.06	514.13	257.06	128.53	64.27	42.84	301.92	603.84	301.92	150.96	75.48	50.32	352.68	705.36	352.68	176.34	88.17	58.78			
L X	32.09	207.10	414.19	207.10	103.55	51.77	34.52	242.08	484.15	242.08	121.04	60.52	40.35	285.50	571.01	285.50	142.75	71.38	47.58			
																				V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
L I	9.02	597.44	1194.89	597.44	298.72	149.36	99.57	658.70	1317.41	658.70	329.35	164.68	109.78	711.52	1423.03	711.52	355.76	177.88	118.59			
L II	15.65	451.92	903.84	451.92	225.96	112.98	75.32	506.74	1013.47	506.74	253.37	126.68	84.46	555.65	1111.30	555.65	277.82	138.91	92.61			
L III	28.05	295.87	591.74	295.87	147.94	73.97	49.31	340.14	680.28	340.14	170.07	85.04	56.69	382.40	764.81	382.40	191.20	95.60	63.73			
L IV	24.85	326.86	653.71	326.86	163.43	81.71	54.48	373.68	747.36	373.68	186.84	93.42	62.28	417.58	835.15	417.58	203.79	104.39	69.60			
L X	32.09	263.04	526.08	263.04	131.52	65.76	43.84	304.25	608.50	304.25	152.12	76.06	50.71	344.53	689.06	344.53	172.27	86.13	57.42			
																				V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg	V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
L I	9.02	650.51	1301.02	650.51	325.25	162.63	108.42	702.28	1404.55	702.28	351.14	175.57	117.05	745.31	1490.62	745.31	372.65	186.33	124.22			
L II	15.65	499.27	998.54	499.27	249.64	124.82	83.21	546.98	1093.97	546.98	273.49	136.75	91.16	587.64	1175.28	587.64	293.82	146.91	97.94			
L III	28.05	333.91	667.82	333.91	166.96	83.48	55.65	374.75	749.50	374.75	187.37	93.69	62.46	411.26	822.53	411.26	205.63	102.82	68.54			
L IV	24.85	367.14	734.28	367.14	183.57	91.79	61.19	409.67	819.34	409.67	204.83	102.42	68.28	447.23	894.46	447.23	223.61	111.81	74.54			
L X	32.09	298.38	596.76	298.38	149.19	74.60	49.73	337.18	674.35	337.18	168.59	84.29	56.20	372.41	744.82	372.41	186.20	93.10	62.07			

## C-3-1-7 FX 50 S; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg + ED = 250 mg alle 24 h

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC		
		0.5	1	2	4	6		0.5	1	2	4	6		0.5	1	2	4	6	
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																			
L I	9.02	313.16	626.33	313.16	156.58	78.29	52.19	338.32	676.63	338.32	169.16	84.58	56.39	361.51	723.02	361.51	180.76	90.38	60.25
L II	15.65	241.54	483.07	241.54	120.77	60.38	40.26	263.06	526.13	263.06	131.53	65.77	43.84	283.82	567.65	283.82	141.91	70.96	47.30
L III	28.05	168.16	336.31	168.16	84.08	42.04	28.03	181.43	362.86	181.43	90.71	45.36	30.24	197.82	395.64	197.82	98.91	49.46	32.97
L IV	24.85	182.60	365.21	182.60	91.30	45.65	30.43	197.74	395.47	197.74	98.87	49.43	32.96	215.22	430.44	215.22	107.61	53.81	35.87
L X	32.09	153.07	306.14	153.07	76.54	38.27	25.51	164.09	328.18	164.09	82.04	41.02	27.35	179.11	358.22	179.11	89.56	44.78	29.85
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																			
L I	9.02	350.22	700.44	350.22	175.11	87.56	58.37	370.10	740.21	370.10	185.05	92.53	61.68	386.64	773.28	386.64	193.32	96.66	64.44
L II	15.65	273.56	547.13	273.56	136.78	68.39	45.59	291.78	583.56	291.78	145.89	72.95	48.63	307.43	614.86	307.43	153.71	76.86	51.24
L III	28.05	189.43	378.86	189.43	94.72	47.36	31.57	206.23	412.46	206.23	103.12	51.56	34.37	218.57	437.14	218.57	109.28	54.64	36.43
L IV	24.85	206.38	412.75	206.38	103.19	51.59	34.40	222.24	444.48	222.24	111.12	55.56	37.04	236.71	473.42	236.71	118.36	59.18	39.45
L X	32.09	171.32	342.65	171.32	85.66	42.83	28.55	185.53	371.06	185.53	92.77	46.38	30.92	198.96	397.92	198.96	99.48	49.74	33.16
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																			
L I	9.02	367.49	734.98	367.49	183.74	91.87	61.25	383.80	767.59	383.80	191.90	95.95	63.97	396.97	793.94	396.97	198.49	99.24	66.16
L II	15.65	289.32	578.64	289.32	144.66	72.33	48.22	304.68	609.36	304.68	152.34	76.17	50.78	317.33	634.66	317.33	158.66	79.33	52.89
L III	28.05	202.49	404.98	202.49	101.24	50.62	33.75	216.08	432.17	216.08	108.04	54.02	36.01	227.77	455.54	227.77	113.89	56.94	37.96
L IV	24.85	220.12	440.23	220.12	110.06	55.03	36.69	234.16	468.31	234.16	117.08	58.54	39.03	246.10	492.19	246.10	123.05	61.52	41.02
L X	32.09	183.53	367.06	183.53	91.76	45.88	30.59	196.55	393.10	196.55	98.27	49.14	32.76	207.94	415.87	207.94	103.97	51.98	34.66

## C-3-1-8 FX 50 S; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg alle 24 h

Nr.	$\text{Cl}_\text{D}$ [ml/min]	AUC [mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]	MIC			AUC [mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]	MIC			AUC [mg/ $\text{l}^*\text{h}$ ]	MIC					
			0.5	1	2		4	6	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6		
$V_\text{D} = 0.72 \text{ l/kg}$																				
L I	9.02	154.69	309.38	154.69	77.35	38.67	25.78	167.70	335.40	167.70	83.85	41.93	27.95	179.66	359.33	179.66	89.83	44.92	29.94	
L II	15.65	119.33	238.66	119.33	59.66	29.83	19.89	130.13	260.26	130.13	65.06	32.53	21.69	140.86	281.71	140.86	70.43	35.21	23.48	
L III	28.05	82.39	164.78	82.39	41.20	20.60	13.73	89.41	178.82	89.41	44.71	22.35	14.90	97.92	195.84	97.92	48.96	24.48	16.32	
L IV	24.85	89.60	179.21	89.60	44.80	22.40	14.93	97.55	195.10	97.55	48.77	24.39	16.26	106.61	213.22	106.61	53.30	26.65	17.77	
L X	32.09	74.88	149.76	74.88	37.44	18.72	12.48	80.77	161.54	80.77	40.39	20.19	13.46	88.58	177.17	88.58	44.29	22.15	14.76	
$V_\text{D} = 1.2 \text{ l/kg}$																				
L I	9.02	173.83	347.66	173.83	86.92	43.46	28.97	184.09	368.18	184.09	92.05	46.02	30.68	192.62	385.25	192.62	96.31	48.16	32.10	
L II	15.65	135.56	271.13	135.56	67.78	33.89	22.59	144.95	289.90	144.95	72.47	36.24	24.16	153.01	306.02	153.01	76.51	38.25	25.50	
L III	28.05	93.58	187.15	93.58	46.79	23.39	15.60	101.42	202.85	101.42	50.71	25.36	16.90	108.40	216.79	108.40	54.20	27.10	18.07	
L IV	24.85	102.04	204.07	102.04	51.02	25.51	17.01	110.26	220.51	110.26	55.13	27.56	18.38	117.70	235.39	117.70	58.85	29.42	19.62	
L X	32.09	84.55	169.10	84.55	42.28	21.14	14.09	91.91	183.82	91.91	45.95	22.98	15.32	98.80	197.59	98.80	49.40	24.70	16.47	
$V_\text{D} = 1.6 \text{ l/kg}$																				
L I	9.02	182.74	365.47	182.74	91.37	45.68	30.46	191.15	382.30	191.15	95.57	47.79	31.86	197.94	395.88	197.94	98.97	49.49	32.99	
L II	15.65	143.69	287.38	143.69	71.84	35.92	23.95	151.62	303.24	151.62	75.81	37.91	25.27	158.14	316.27	158.14	79.07	39.53	26.36	
L III	28.05	100.32	200.64	100.32	50.16	25.08	16.72	107.34	214.68	107.34	53.67	26.84	17.89	113.42	226.85	113.42	56.71	28.36	18.90	
L IV	24.85	109.13	218.26	109.13	54.56	27.28	18.19	116.38	232.75	116.38	58.19	29.09	19.40	122.53	245.06	122.53	61.27	30.63	20.42	
L X	32.09	90.86	181.73	90.86	45.43	22.72	15.14	97.58	195.17	97.58	48.79	24.40	16.26	107.05	214.10	107.05	53.53	26.76	17.84	

C-3-2 Versuchsansatz 1b Multiflow 100

**C-3-2-1 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg alle 24 h**

Gewicht Patient = 50 kg										Gewicht Patient = 70 kg									
Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	AUC [mg/l*h]	MIC			AUC [mg/l*h]	MIC			AUC [mg/l*h]	MIC			V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg			
			0.5	1	2		0.5	1	2		0.5	1	2	4	6				
LXI	10.47	848.33	1696.66	848.33	424.16	212.08	141.39	887.67	1775.34	887.67	443.83	221.92	147.94	918.56	1837.13	918.56	459.28	229.64	153.09
LXII	12.68	677.10	1354.20	677.10	338.55	169.28	112.85	715.13	1430.26	715.13	357.56	178.78	119.19	745.31	1490.62	745.31	372.65	186.33	124.22
LVIII	14.28	586.35	1172.68	586.34	293.17	146.59	97.72	623.67	1247.34	623.67	311.83	155.92	103.94	653.53	1307.06	653.53	326.77	163.38	108.92
LIX	33.30	193.34	386.69	193.34	96.67	48.34	32.22	219.44	438.89	219.44	109.72	54.86	36.57	243.14	486.29	243.14	121.57	60.79	40.52
LXIII	31.19	211.08	422.16	211.08	105.54	52.77	35.18	238.66	477.32	238.66	119.33	59.67	39.78	263.21	526.43	263.21	131.61	65.80	43.87
V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg										V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg									
LXI	10.47	904.01	1808.02	904.01	452.00	226.00	150.67	929.11	1858.22	929.11	464.56	232.28	154.85	948.46	1896.91	948.46	474.23	237.11	158.08
LXII	12.68	731.04	1462.08	731.04	365.52	182.76	121.84	755.69	1511.37	755.69	377.84	188.92	125.95	774.77	1549.54	774.77	387.38	193.69	129.13
LVIII	14.28	639.40	1278.79	639.39	319.70	159.85	106.57	663.84	1327.68	663.84	331.92	165.96	110.64	682.83	1365.66	682.83	341.41	170.71	113.80
LIX	33.30	231.62	463.25	231.62	115.81	57.91	38.60	251.86	503.71	251.86	125.93	62.96	41.98	268.56	537.12	268.56	134.28	67.14	44.76
LXIII	31.19	251.33	502.67	251.33	125.67	62.83	41.89	272.16	544.32	272.16	136.08	68.04	45.36	289.23	578.46	289.23	144.62	72.31	48.21
V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg										V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg									
LXI	10.47	925.93	1851.86	925.93	462.97	231.48	154.32	945.20	1890.40	945.20	472.60	236.30	157.53	959.94	1919.88	959.94	479.97	239.99	159.99
LXII	12.68	752.56	1505.11	752.56	376.28	188.14	125.43	771.55	1543.10	771.55	385.78	192.89	128.59	786.13	1572.26	786.13	393.07	196.53	131.02
LVIII	14.28	660.73	1321.46	660.73	330.36	165.18	110.12	679.20	1358.40	679.20	339.60	169.80	113.20	694.21	1388.42	694.21	347.10	173.55	115.70
LIX	33.30	249.19	498.38	249.19	124.60	62.30	41.53	256.69	513.38	256.69	128.35	64.17	42.78	278.92	557.83	278.92	139.46	69.73	46.49
LXIII	31.19	269.43	538.87	269.43	134.72	67.36	44.91	286.30	572.60	286.30	143.15	71.57	47.72	299.77	599.55	299.77	149.89	74.94	49.96

**C-3-2-2 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg alle 48 h**

Nr.	$\text{Cl}_\text{D}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	MIC					
			0.5	1	2		4	6	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6		
LXI	10.47	315.25	630.50	315.25	157.63	78.81	52.54	311.40	622.80	311.40	155.70	77.85	51.90	308.04	616.08	308.04	154.02	77.01	51.34	
LXII	12.68	262.15	524.30	262.15	131.08	65.54	43.69	258.73	517.46	258.73	129.37	64.68	43.12	255.62	511.25	255.62	127.81	63.91	42.60	
LVIII	14.28	233.95	467.91	233.95	116.98	58.49	38.99	230.84	461.68	230.84	115.42	57.71	38.47	227.89	455.79	227.89	113.95	56.97	37.98	
LIX	33.30	102.90	205.80	102.90	51.45	25.73	17.15	102.17	204.34	102.17	51.08	25.54	17.03	100.94	201.89	100.94	50.47	25.24	16.82	
LXIII	31.19	109.74	219.48	109.74	54.87	27.44	18.29	108.87	217.74	108.87	54.44	27.22	18.15	107.49	214.98	107.49	53.74	26.87	17.91	
			$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$					
LXI	10.47	309.66	619.32	309.66	154.83	77.42	51.61	306.83	613.66	306.83	153.41	76.71	51.14	304.54	609.07	304.54	152.27	76.13	50.76	
LXII	12.68	257.12	514.25	257.12	128.56	64.28	42.85	254.47	508.94	254.47	127.24	63.62	42.41	252.26	504.53	252.26	126.13	63.07	42.04	
LVIII	14.28	229.33	458.67	229.34	114.67	57.33	38.22	226.79	453.59	226.79	113.40	56.70	37.80	250.61	501.21	250.61	125.30	62.65	41.77	
LIX	33.30	101.60	203.21	101.60	50.80	25.40	16.93	100.32	200.64	100.32	50.16	25.08	16.72	98.90	197.81	98.90	49.45	24.73	16.48	
LXIII	31.19	108.24	216.47	108.24	54.12	27.06	18.04	106.83	213.66	106.83	53.41	26.71	17.80	105.34	210.68	105.34	52.67	26.33	17.56	
			$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$					
LXI	10.47	307.20	614.40	307.20	153.60	76.80	51.20	304.92	609.84	304.92	152.46	76.23	50.82	303.12	606.24	303.12	151.56	75.78	50.52	
LXII	12.68	254.82	509.64	254.82	127.41	63.71	42.47	252.64	505.27	252.64	126.32	63.16	42.11	250.88	501.77	250.88	125.44	62.72	41.81	
LVIII	14.28	227.13	454.26	227.13	113.57	56.78	37.86	225.02	450.04	225.02	112.51	56.26	37.50	223.30	446.61	223.30	111.65	55.83	37.22	
LIX	33.30	100.51	201.02	100.51	50.26	25.13	16.75	99.17	198.34	99.17	49.58	24.79	16.53	97.88	195.77	97.88	48.94	24.47	16.31	
LXIII	31.19	107.04	214.08	107.04	53.52	26.76	17.84	105.62	211.23	105.62	52.81	26.40	17.60	104.28	208.56	104.28	52.14	26.07	17.38	
			$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$					

**C-3-2-3 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg alle 12 h**

Nr. [ml/min]	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			MIC		
		0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXI	10.47	622.79	1245.58	622.79	311.39	155.70	103.80	711.96	1423.92	711.96	355.98	177.99	118.66	790.15	1580.30	790.15	395.08	197.54	131.69
LXII	12.68	535.04	1070.09	535.04	267.52	133.76	89.17	619.15	1238.30	619.15	309.58	154.79	103.19	694.21	1388.42	694.21	347.11	173.55	115.70
LVIII	14.28	481.33	962.67	481.33	240.67	120.33	80.22	562.35	1124.70	562.35	281.17	140.59	93.72	635.53	1271.06	635.53	317.77	158.88	105.92
LIX	33.30	188.14	376.27	188.14	94.07	47.03	31.36	235.81	471.62	235.81	117.91	58.95	39.30	286.73	573.46	286.73	143.36	71.68	47.79
LXIII	31.19	203.41	406.82	203.41	101.71	50.85	33.90	254.49	508.98	254.49	127.24	63.62	42.21	307.81	615.62	307.81	153.91	76.95	51.30
									V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg					V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg					V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LXI	10.47	752.36	1504.73	752.36	376.18	188.09	125.39	818.59	1637.18	818.59	409.30	204.65	136.43	878.81	1757.62	878.81	439.40	219.70	146.47
LXII	12.68	657.79	1315.58	657.79	328.90	164.45	109.63	721.79	1443.58	721.79	360.89	180.45	120.30	774.95	1549.90	774.95	387.47	193.74	129.16
LVIII	14.28	599.94	1199.87	599.94	299.97	149.98	99.99	662.61	1325.22	662.61	331.31	135.65	110.44	715.04	1430.09	715.04	357.52	178.76	119.17
LIX	33.30	261.08	522.17	261.08	130.54	65.27	43.51	307.31	614.62	307.31	153.65	76.83	51.22	349.68	699.36	349.68	174.84	87.42	58.28
LXIII	31.19	281.07	562.14	281.07	140.54	70.27	46.85	329.12	358.24	329.12	164.56	82.28	54.85	372.69	745.37	372.69	186.34	93.17	62.11
									V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg					V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg					V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LXI	10.47	809.93	1619.89	809.93	404.96	202.48	134.99	863.68	1727.35	863.68	431.84	215.92	143.95	906.84	1813.68	906.84	453.42	226.71	151.14
LXII	12.68	713.38	1426.75	713.38	356.69	178.34	118.90	765.77	1531.54	765.77	382.88	191.44	127.63	808.16	1616.33	808.16	404.08	202.04	134.69
LVIII	14.28	654.33	1308.67	654.33	327.17	163.58	109.06	705.96	1411.93	705.96	352.98	176.49	117.66	717.07	1434.15	717.07	358.54	179.27	119.51
LIX	33.30	300.92	601.85	300.92	150.46	75.23	50.15	342.11	684.22	342.11	171.05	85.53	57.02	377.93	755.86	377.93	188.96	94.48	62.99
LXIII	31.19	322.52	645.05	322.53	161.66	80.63	53.75	364.93	729.86	364.93	182.46	91.23	60.82	346.94	693.87	346.94	173.47	86.73	57.82

## C-3-2-4 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg alle 24 h

Nr. [ml/min]	$\text{Cl}_D$ [mg/l/*h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg							
		MIC			AUC [mg/l/*h]			MIC			AUC [mg/l/*h]			MIC			AUC [mg/l/*h]				
		0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																					
LXI	10.47	374.26	748.51	374.26	187.13	93.56	62.38	407.66	815.33	407.66	203.83	101.92	67.94	435.37	870.74	435.37	217.69	108.84	72.56		
LXII	12.68	327.19	654.38	327.19	163.60	81.80	54.53	359.30	718.61	359.30	179.65	89.83	59.88	386.30	772.61	386.30	193.15	96.58	64.38		
LVIII	14.28	297.98	595.96	297.98	148.99	74.49	49.66	329.45	658.91	329.45	164.73	82.36	54.91	356.16	712.31	356.16	178.08	89.04	59.36		
LIX	33.30	132.43	264.86	132.43	66.22	33.11	22.07	153.25	306.50	153.25	76.63	38.31	25.54	173.93	347.86	173.93	86.96	43.48	28.99		
LXIII	31.19	141.38	282.76	141.38	70.69	35.54	23.56	163.64	327.27	163.64	81.82	40.91	27.27	185.16	370.32	185.16	92.58	46.29	30.86		
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																					
LXI	10.47	422.15	844.30	422.15	211.07	105.54	70.36	445.10	890.21	445.10	222.55	111.28	74.18	464.56	929.11	464.56	232.28	116.14	77.43		
LXII	12.68	373.39	746.78	373.39	186.70	93.35	62.23	395.87	791.74	395.87	197.93	98.97	65.98	413.81	827.62	413.81	206.90	103.45	68.97		
LVIII	14.28	343.36	686.72	343.36	171.68	85.84	57.23	365.65	731.31	365.65	182.83	91.41	60.94	383.52	676.04	383.52	191.76	95.88	63.92		
LIX	33.30	163.72	327.43	163.72	81.86	40.93	27.29	181.85	363.70	181.85	90.92	45.46	30.31	197.42	394.85	197.42	98.71	49.36	32.90		
LXIII	31.19	174.58	349.15	174.58	87.29	43.64	29.10	193.31	386.63	193.31	96.66	48.33	32.22	209.25	418.50	209.25	104.63	52.31	34.88		
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																					
LXI	10.47	442.16	884.33	442.16	221.08	110.54	73.69	460.21	920.42	460.21	230.11	115.05	76.70	474.29	948.58	474.29	237.14	118.57	79.05		
LXII	12.68	392.98	785.95	392.98	196.49	98.24	65.50	410.75	821.50	410.75	205.37	102.69	68.46	424.69	849.38	424.69	212.35	106.17	70.78		
LVIII	14.28	362.77	725.55	362.77	181.39	90.69	60.46	380.47	760.94	380.47	190.24	95.12	63.41	394.39	788.79	394.39	197.20	98.60	65.73		
LIX	33.30	179.41	358.82	179.41	89.71	44.85	29.90	194.71	389.42	194.71	97.36	48.68	32.45	207.67	415.34	207.67	103.84	51.92	34.61		
LXIII	31.19	190.82	381.63	190.82	95.41	47.70	31.80	206.48	412.96	206.48	103.24	51.62	34.41	219.31	438.62	219.31	109.66	54.83	36.55		

**C-3-2-5      Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg alle 48 h**

Nr. [ml/min]	$\text{Cl}_D$ [mg/l*min]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC					
		0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$
LXI	10.47	165.46	330.91	165.46	82.73	41.36	27.58	163.38	326.76	163.38	81.69	40.85	27.23	161.08	322.15	161.08	80.54	40.27	26.85
LXII	12.68	149.75	299.50	149.75	74.87	37.44	24.96	148.03	296.06	148.03	74.02	37.01	24.67	145.96	291.91	145.96	72.98	36.49	24.33
LVIII	14.28	140.21	280.41	140.21	70.10	35.05	23.37	138.65	277.30	138.65	69.32	34.66	23.11	136.70	273.40	136.70	68.35	34.18	22.78
LIX	33.30	79.49	158.98	79.49	39.74	19.87	13.25	79.03	158.06	79.03	39.52	19.76	13.17	78.36	156.72	78.36	39.18	19.59	13.06
LXIII	31.19	83.47	166.95	83.47	41.74	20.87	13.91	83.01	166.02	83.01	41.51	20.75	13.84	82.23	164.47	82.23	41.12	20.56	13.71
LXI	10.47	162.24	324.48	162.24	81.12	40.56	27.04	160.14	320.28	160.14	80.07	40.04	26.69	158.24	316.49	158.24	79.12	39.56	26.37
LXII	12.68	146.99	293.98	146.99	73.49	36.75	24.50	145.06	290.11	145.06	72.53	36.26	24.18	143.24	286.49	143.24	71.62	35.81	23.87
LVIII	14.28	137.78	275.56	137.78	68.89	34.45	22.96	135.86	271.72	135.86	67.93	33.97	22.64	134.12	268.24	134.12	67.06	33.53	22.35
LIX	33.30	78.76	157.51	78.76	39.38	19.69	13.13	77.94	155.88	77.94	38.97	19.49	12.99	76.86	153.72	76.86	38.43	19.22	12.81
LXIII	31.19	82.65	165.30	82.65	41.33	20.66	13.78	81.78	163.57	81.78	40.89	20.45	13.63	80.64	161.27	80.64	40.32	20.16	13.44
LXI	10.47	147.19	294.38	147.19	73.60	36.80	24.53	158.58	317.16	158.58	79.29	39.65	26.43	157.01	314.02	157.01	78.50	39.25	26.17
LXII	12.68	145.32	290.64	145.32	72.66	36.33	24.22	143.57	287.14	143.57	71.78	35.89	23.93	142.04	284.09	142.04	71.02	35.51	23.67
LVIII	14.28	136.13	272.26	136.13	68.06	34.03	22.69	134.43	268.87	134.43	67.22	33.61	22.41	132.94	265.88	132.94	66.47	33.24	22.16
LIX	33.30	78.07	156.14	78.07	39.04	19.52	13.01	77.08	154.15	77.08	38.54	19.27	12.85	76.00	151.99	76.00	38.00	19.00	12.67
LXIII	31.19	81.93	163.86	81.93	40.97	20.48	13.66	80.86	161.72	80.86	40.43	20.22	13.48	79.74	159.48	79.74	39.87	19.93	13.29

**C-3-2-6 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg + ED = 250 mg alle 12 h**

Nr. [ml/min]	$\text{Cl}_D$ [ml/min]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg							
		MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			MIC				
		0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																					
LXI	10.47	454.99	909.98	454.99	227.50	113.75	75.83	525.30	1050.60	525.30	262.65	131.33	87.55	593.47	1186.94	593.47	296.74	148.37	98.91		
LXII	12.68	410.44	820.87	410.44	205.22	102.61	68.41	476.23	952.46	476.23	238.12	119.06	79.37	541.44	1082.88	541.44	270.72	135.36	90.24		
LVIII	14.28	379.60	759.19	379.60	189.80	94.90	63.27	443.11	886.23	443.11	221.56	110.78	73.85	506.86	1013.72	506.86	253.43	126.71	84.48		
LIX	33.30	200.45	400.90	200.45	100.22	50.11	33.41	233.93	467.86	233.93	116.96	58.48	38.99	276.20	552.41	276.20	138.10	69.05	46.03		
LXIII	31.19	209.22	418.43	209.22	104.61	52.30	34.87	246.25	492.51	246.25	123.13	61.56	41.04	291.16	582.31	291.16	145.58	72.79	48.53		
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																					
LXI	10.47	559.82	1119.65	559.82	279.91	139.96	93.30	619.63	1239.26	619.63	309.82	154.91	103.27	671.57	1343.14	671.57	335.78	167.89	111.93		
LXII	12.68	509.12	1018.25	509.12	254.56	127.28	84.85	566.76	1133.52	566.76	283.38	141.69	94.46	617.39	1234.78	617.39	308.69	154.35	102.90		
LVIII	14.28	475.18	950.35	475.18	237.59	118.79	79.20	531.77	1063.53	531.77	265.88	132.94	88.63	581.83	1163.67	581.83	290.92	145.46	96.97		
LIX	33.30	254.27	508.54	254.27	127.13	63.57	42.38	294.60	589.20	294.60	147.30	73.65	49.10	334.27	668.54	334.27	167.14	83.57	55.71		
LXIII	31.19	268.01	536.03	268.01	134.01	67.00	44.67	310.37	620.74	310.37	155.19	77.59	51.73	351.44	702.88	351.44	175.72	87.86	58.57		
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																					
LXI	10.47	611.59	1223.18	611.59	305.80	152.90	101.93	662.47	1324.94	662.47	331.24	165.62	110.41	704.98	1409.95	704.98	352.49	176.24	117.50		
LXII	12.68	558.96	1117.92	558.96	279.48	139.74	93.16	608.47	1216.94	608.47	304.24	152.12	101.41	650.17	1300.34	650.17	325.09	162.54	108.36		
LVIII	14.28	524.09	1048.17	524.09	262.04	131.02	87.35	572.99	1145.99	572.99	286.50	143.25	95.50	614.42	1228.85	614.42	307.21	153.61	102.40		
LIX	33.30	288.82	577.63	288.82	144.41	72.20	48.14	327.02	654.05	327.02	163.51	81.76	54.50	361.90	723.79	361.90	180.95	90.47	60.32		
LXIII	31.19	304.36	608.72	304.36	152.18	76.09	50.73	343.97	687.93	343.97	171.98	85.99	57.33	379.77	759.54	379.77	189.89	94.94	63.60		

**C-3-2-7 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg + ED = 250 mg alle 24 h**

Nr. [ml/min]	Cl <sub>D</sub> [mg/l* <sup>h</sup> ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC					
		0.5	1	2	4	6	[mg/l* <sup>h</sup> ]	0.5	1	2	4	6	[mg/l* <sup>h</sup> ]	0.5	1	2	4	6	
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																			
LXI	10.47	338.26	676.51	338.26	169.13	84.56	56.38	318.91	637.82	318.91	159.46	79.73	53.15	341.59	683.18	341.59	170.80	85.40	56.93
LXII	12.68	301.79	603.58	301.79	150.89	75.45	50.30	292.70	585.41	292.70	146.35	73.18	48.78	314.58	629.16	314.58	157.29	78.65	52.43
LVIII	14.28	252.64	505.29	252.64	126.32	63.16	42.11	274.74	549.49	274.74	137.37	68.69	45.79	296.45	592.89	296.45	145.22	74.11	49.41
LIX	33.30	131.75	263.50	131.75	65.87	32.94	21.96	159.46	318.91	159.46	79.73	39.86	26.58	174.06	348.12	174.06	87.03	43.52	29.01
LXIII	31.19	153.93	307.85	153.93	76.96	38.48	25.65	166.24	332.49	166.24	83.12	41.56	27.71	182.05	364.09	182.05	91.02	45.51	30.34
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																			
LXI	10.47	330.52	661.03	330.52	165.26	82.63	55.09	350.04	700.08	350.04	175.02	87.51	58.34	366.38	732.77	366.38	183.19	91.60	61.06
LXII	12.68	303.84	607.68	303.84	151.92	75.96	50.64	322.81	645.62	322.81	161.41	80.70	53.80	338.86	677.71	338.86	169.43	84.71	56.48
LVIII	14.28	285.77	571.55	285.77	142.89	71.44	47.63	304.67	609.33	304.67	152.33	76.17	50.78	320.73	641.46	320.73	160.37	80.18	53.46
LIX	33.30	166.46	332.93	166.46	83.23	41.62	27.74	180.37	360.74	180.37	90.19	45.09	30.06	193.63	387.26	193.63	96.82	48.41	32.27
LXIII	31.19	173.92	347.83	173.92	86.96	43.48	28.99	194.05	388.10	194.05	97.02	48.51	32.34	202.45	404.99	202.45	101.25	50.62	33.75
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																			
LXI	10.47	347.46	694.92	347.46	173.73	86.87	57.91	363.56	727.13	363.56	181.78	90.89	60.59	376.63	753.26	376.63	188.32	94.16	62.77
LXII	12.68	320.29	640.58	320.29	160.15	80.07	53.38	336.07	672.14	336.07	168.04	84.02	56.01	348.95	697.90	348.95	174.47	87.24	58.16
LVIII	14.28	302.15	604.30	302.15	151.07	75.54	50.36	317.94	635.88	317.94	158.97	79.48	52.99	330.86	661.72	330.86	165.43	82.72	55.14
LIX	33.30	178.39	356.78	178.39	89.20	44.60	29.73	191.26	382.51	191.26	95.63	47.81	31.88	202.54	405.07	202.54	101.27	50.63	33.76
LXIII	31.19	186.62	373.25	186.63	93.31	46.66	31.10	200.03	400.06	200.03	100.01	20.01	33.34	211.66	423.32	211.66	105.83	52.91	35.28

**C-3-2-8 Multiflow 100; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg alle 24 h**

Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/mi n]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		MIC			AUC [mg/l/*h]			MIC			AUC [mg/l/*h]			MIC			MIC		
		0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LXI	10.47	145.50	291.00	145.50	72.75	36.38	24.25	158.00	316.01	158.00	79.00	39.50	26.33	169.84	339.67	169.84	84.92	42.46	28.31
LXII	12.68	133.15	266.30	133.15	66.58	33.29	22.19	144.94	289.87	144.94	72.47	36.23	24.16	159.82	319.63	159.82	79.91	39.95	26.64
LVIII	14.28	125.38	250.76	125.38	62.69	31.34	20.90	136.63	273.26	136.63	68.31	34.16	22.77	147.61	295.22	147.61	73.81	36.90	24.60
LIX	33.30	72.89	145.78	72.89	36.44	18.22	12.15	78.47	156.94	78.47	39.23	19.62	13.08	86.06	172.13	86.06	43.03	21.52	14.34
LXII	31.19	76.41	152.82	76.41	38.21	19.10	12.74	82.56	165.12	82.56	41.28	20.64	13.76	90.51	181.03	90.51	45.26	22.63	15.09
							V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg
LXI	10.47	163.99	327.98	163.99	82.00	41.00	27.33	174.06	348.12	174.06	87.03	43.52	29.01	182.50	364.99	182.50	91.25	45.62	30.42
LXII	12.68	150.67	301.34	150.67	75.34	37.67	25.11	160.46	320.93	160.46	80.23	40.12	26.74	168.74	337.49	168.74	84.37	42.19	28.12
LVIII	14.28	142.20	284.41	142.20	71.10	35.55	23.70	151.76	303.51	151.76	75.88	37.94	25.29	159.94	319.88	159.94	79.97	39.99	26.66
LIX	33.30	82.12	164.23	82.12	41.06	20.53	13.69	89.33	178.66	89.33	44.66	22.33	14.89	96.17	192.34	96.17	48.08	24.04	16.03
LXII	31.19	86.41	172.83	86.41	43.21	21.60	14.40	93.87	187.75	93.87	46.94	23.47	15.65	104.25	208.50	104.25	52.12	26.06	17.37
							V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg
LXI	10.47	172.74	345.48	172.74	86.37	43.19	28.79	181.04	362.09	181.04	90.52	45.26	30.17	187.76	375.53	187.76	93.88	46.94	31.29
LXII	12.68	159.17	318.34	159.17	79.58	39.79	26.53	167.30	334.61	167.30	83.65	41.83	27.88	173.93	347.86	173.93	86.96	43.48	28.99
LVIII	14.28	150.50	301.01	150.50	75.25	37.63	25.08	158.52	317.04	158.52	79.26	39.63	26.42	165.07	330.14	165.07	82.54	41.27	27.51
LIX	33.30	88.30	176.59	88.30	44.15	22.07	14.72	94.94	189.89	94.94	47.47	23.74	15.82	100.76	201.53	100.76	50.38	25.19	16.79
LXII	31.19	92.83	185.66	92.83	46.41	23.21	15.47	139.71	279.42	139.71	69.86	34.93	23.29	105.52	211.04	105.52	52.76	26.38	17.59

## C-3-3-3 Versuchsansatz 2 Membranmaterial

C-3-3-1 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg alle 24 h

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/*h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC					
			0.5	1	2	4	6	[mg/*h]	0.5	1	2	4	6	[mg/*h]	0.5	1	2	4	6	
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																				
LII	28.05	245.74	491.48	245.74	122.87	61.43	40.96	274.79	549.58	274.79	137.40	68.70	45.80	300.10	600.20	300.10	150.05	75.02	50.02	
LV	25.36	281.95	563.90	281.95	140.98	70.49	46.99	312.52	625.03	312.52	156.26	78.13	52.09	312.52	625.03	312.52	156.26	78.13	52.09	
LVI	26.91	299.78	599.57	299.78	149.89	74.95	49.96	289.70	579.41	289.70	144.85	72.43	48.28	289.70	579.41	289.70	144.85	72.43	48.28	
LVII	27.83	247.47	494.93	247.47	123.73	61.87	41.24	276.92	553.84	276.92	138.46	69.23	46.15	302.51	605.01	302.51	151.25	75.63	50.42	
LVIII	14.28	568.34	1172.68	586.34	293.17	146.59	97.72	623.67	1247.34	623.67	311.83	155.92	103.94	655.53	1307.06	653.53	326.77	163.38	108.92	
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																				
LII	28.05	287.88	575.76	287.88	143.94	71.97	47.98	309.24	618.48	309.24	154.62	77.31	51.54	326.53	653.06	326.53	163.26	81.63	54.42	
LV	25.36	326.11	652.22	326.11	163.06	81.53	54.35	348.04	696.07	348.04	174.02	87.01	58.01	365.66	731.33	365.66	182.83	91.42	60.94	
LVI	26.91	303.02	606.05	303.02	151.51	75.76	50.50	324.60	649.20	324.60	162.30	81.15	54.10	342.05	684.10	342.05	171.02	85.51	57.01	
LVII	27.83	290.19	580.38	290.19	145.10	72.55	48.37	311.73	623.46	311.73	155.86	77.93	51.95	329.18	658.36	329.18	164.59	82.30	54.86	
LVIII	14.28	639.40	1278.79	639.39	319.70	159.85	106.57	663.84	1327.68	663.84	331.92	165.96	110.64	682.83	1365.66	682.83	341.41	170.71	113.80	
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																				
LII	28.05	306.43	612.86	306.43	153.22	76.61	51.07	323.59	647.18	323.59	161.80	80.90	53.93	337.16	674.33	337.16	168.58	84.29	56.19	
LV	25.36	345.19	690.38	345.19	172.60	86.30	57.53	362.65	725.30	362.65	181.33	90.66	60.44	376.22	752.43	376.22	118.11	94.05	62.70	
LVI	26.91	321.79	643.58	321.79	160.90	80.45	53.63	338.58	677.16	338.58	169.29	84.65	56.43	352.52	705.05	352.52	176.26	88.13	58.75	
LVII	27.83	308.93	617.85	308.93	154.46	77.23	51.49	326.20	652.39	326.20	163.10	81.55	54.37	339.88	679.77	339.88	169.94	84.97	56.65	
LVIII	14.28	660.73	1321.46	660.73	330.36	165.18	110.12	679.20	1358.40	679.20	339.60	169.80	113.20	694.21	1388.42	694.21	347.10	173.55	115.70	

**C-3-3-2 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 0 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg alle 48 h**

Nr.	$\text{Cl}_{\text{D}}$ [ml/min]	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC		
			0.5	1	2	4	6	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	AUC [mg/l* $\text{h}$ ]	0.5	1	2	4	6	
LIII	28.05	121.79	243.58	121.79	60.89	30.45	20.30	120.65	241.27	120.65	60.32	30.16	20.11	119.02	238.03	119.02	59.51	29.75	19.84	
LV	25.36	134.40	268.80	134.40	67.20	33.60	22.40	132.92	265.85	132.92	66.46	33.23	22.15	131.11	262.22	131.11	65.56	32.78	21.85	
LVI	26.91	126.80	253.61	126.80	63.40	31.70	21.13	125.54	251.09	125.54	62.77	31.39	20.92	123.83	247.66	123.83	61.91	30.96	20.64	
LVII	27.83	123.45	246.91	123.45	61.73	30.86	20.58	122.13	244.26	122.13	61.07	30.53	20.36	120.33	240.67	120.33	60.17	30.08	20.06	
LVIII	14.28	233.95	467.91	233.95	116.98	58.49	38.99	230.84	461.68	230.84	115.42	57.71	38.47	227.89	455.79	227.89	113.95	56.97	37.98	
			$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 0.72 \text{ l/kg}$					
LIII	28.05	119.89	239.78	119.89	59.95	29.97	19.98	118.27	236.54	118.27	59.14	29.57	19.71	116.69	233.38	116.69	58.34	29.17	19.45	
LV	25.36	132.08	264.17	132.08	66.04	33.02	22.01	130.31	260.62	130.31	65.15	32.58	21.72	128.60	257.21	128.60	64.30	32.15	21.43	
LVI	26.91	124.72	249.43	124.72	62.36	31.18	20.79	123.05	246.10	123.05	61.52	30.76	20.51	121.40	242.81	121.40	60.70	30.35	20.23	
LVII	27.83	121.28	242.56	121.28	60.64	30.32	20.21	119.54	239.09	119.54	59.77	29.89	19.92	117.82	235.65	117.82	58.91	29.46	19.64	
LVIII	14.28	229.34	458.97	229.34	114.67	57.33	38.22	226.79	453.59	226.79	113.40	56.70	37.80	250.61	501.21	250.61	125.30	62.65	41.77	
			$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.2 \text{ l/kg}$					
LIII	28.05	118.51	237.02	118.51	59.26	29.63	19.75	116.98	233.95	116.98	58.49	29.24	19.50	115.56	231.12	115.56	57.78	28.89	19.26	
LV	25.36	130.56	261.12	130.56	65.28	32.64	21.76	128.92	257.83	128.92	64.46	32.23	21.49	127.44	254.88	127.44	63.72	31.86	21.24	
LVI	26.91	123.30	246.60	123.30	61.65	30.83	20.55	121.70	243.41	121.70	60.85	30.43	20.28	120.28	240.55	120.28	60.14	30.07	20.05	
LVII	27.83	119.79	239.58	119.79	59.90	29.95	19.97	118.14	236.27	118.14	59.07	29.53	19.69	116.64	233.29	116.64	58.32	29.16	19.44	
LVIII	14.28	227.13	454.26	227.13	113.57	56.78	37.86	225.02	450.04	225.02	112.51	56.26	37.50	223.30	446.61	223.30	111.65	55.83	37.22	
			$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_{\text{D}} = 1.6 \text{ l/kg}$					

**C-3-3-3 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg alle 12 h**

Nr. [ml/min]	$\text{Cl}_D$	AUC [mg/l*h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l*h]			MIC			AUC [mg/l*h]			MIC					
			0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$
LII	28.05	234.38	468.77	234.38	117.19	58.60	39.06	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	289.72	579.43	289.72	144.86	72.43	48.29	346.02	692.04	346.02	173.01	86.51	57.67
LV	25.36	265.03	530.06	265.03	132.52	66.26	44.17	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	324.49	648.98	324.49	162.25	81.12	54.08	383.94	767.88	383.94	191.97	95.99	63.99
LVI	26.91	246.60	493.20	246.60	123.30	61.65	41.10	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	303.73	607.46	303.73	151.87	75.93	50.62	361.26	722.52	361.26	180.63	90.32	60.21
LVII	27.83	235.20	470.40	235.20	117.60	58.80	39.20	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	291.30	582.61	291.30	145.65	72.83	48.55	348.14	696.28	348.14	174.07	87.04	58.02
LVIII	14.28	481.33	962.67	481.33	240.67	120.33	80.22	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	562.35	124.70	562.35	281.17	140.59	93.72	635.53	1271.06	635.53	317.77	158.88	105.92
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																				
LIII	28.05	317.95	635.90	317.95	158.98	79.49	52.99	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$	368.21	736.42	368.21	184.10	92.05	61.37	413.12	826.25	413.12	206.56	103.28	68.85
LV	25.36	354.54	709.08	354.54	177.27	88.64	59.09	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$	406.99	813.98	406.99	203.50	101.75	67.83	453.26	906.53	453.26	226.63	113.32	75.54
LVI	26.91	332.62	665.23	332.62	166.31	83.15	55.44	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$	383.81	767.62	383.81	191.90	95.95	63.97	429.29	858.58	429.29	214.64	107.32	71.55
LVII	27.83	319.82	639.63	319.82	159.91	79.95	53.30	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$	370.50	741.00	370.50	185.25	92.63	61.75	415.71	831.42	415.71	207.86	103.93	69.29
LVIII	14.28	599.94	1199.87	599.94	299.97	149.98	99.99	$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$	662.61	1325.22	662.61	331.31	165.65	110.44	715.04	1430.09	715.04	357.52	178.76	119.17
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																				
LIII	28.05	361.36	722.71	361.36	180.68	90.34	60.23	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$	405.17	810.34	405.17	202.58	101.29	67.53	442.57	885.14	442.57	221.29	110.64	73.76
LV	25.36	396.29	792.58	396.29	198.14	99.07	66.05	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$	445.10	890.21	445.10	222.55	111.28	74.18	483.35	966.70	483.35	241.67	120.84	80.56
LVI	26.91	376.85	753.70	376.85	188.42	94.21	62.81	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$	421.25	842.50	421.25	210.62	105.31	70.21	459.00	918.00	459.00	229.50	114.75	76.50
LVII	27.83	363.60	727.20	363.60	181.80	90.90	60.60	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$	407.71	815.41	407.71	203.85	101.93	67.95	445.32	890.64	445.32	222.66	111.33	74.22
LVIII	14.28	654.34	1308.67	654.34	327.17	163.58	109.06	$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$	705.96	1411.9	705.96	352.98	176.49	117.66	717.07	1434.15	717.07	358.54	179.27	119.51

**C-3-3-4 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 500 mg + ED = 125 mg alle 24 h**

Nr. [ml/min]	$\text{Cl}_b$ [ml/min]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
		MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			AUC [mg/l* $\text{h}$ ]			MIC			MIC		
		0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$	0.5	1	2	4	6	$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$
LIII	28.05	159.73	319.46	159.73	79.87	39.93	26.62	183.29	366.58	183.29	91.64	45.82	30.55	205.54	411.08	205.54	102.77	51.38	34.26
LV	25.36	177.50	355.01	177.50	88.75	44.38	29.58	202.50	405.00	202.50	101.25	50.63	33.75	226.40	452.81	226.40	113.20	56.60	37.73
LVI	26.91	166.86	333.72	166.86	83.43	41.72	27.81	191.02	382.03	191.02	95.51	47.75	31.84	213.59	427.18	213.59	106.79	53.40	35.60
LVII	27.83	160.08	320.16	160.08	80.04	40.02	26.68	184.08	368.16	184.08	92.04	46.02	30.68	206.61	413.22	206.61	103.30	51.65	34.43
LVIII	14.28	297.98	595.96	297.98	148.99	74.49	49.66	329.45	658.91	329.45	164.73	82.36	54.91	356.16	712.31	356.16	178.08	89.04	59.36
							$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$
LIII	28.05	194.65	389.30	194.65	97.33	48.66	32.44	213.86	427.72	213.86	106.93	53.47	35.64	230.04	460.08	230.04	115.02	57.51	38.34
LV	25.36	214.32	428.64	214.32	107.16	53.58	35.72	234.10	468.19	234.10	117.05	58.52	39.02	250.57	501.14	250.57	125.29	62.64	41.76
LVI	26.91	202.56	405.12	202.56	101.28	50.64	33.76	222.01	444.02	222.01	111.01	55.50	37.00	238.32	476.64	238.32	119.16	59.58	39.72
LVII	27.83	195.60	391.19	195.60	97.80	48.90	32.60	215.02	430.05	215.02	107.51	53.76	35.84	231.34	462.69	231.34	115.67	57.84	38.56
LVIII	14.28	343.36	686.72	343.36	171.68	85.84	57.23	365.65	731.31	365.65	182.83	91.41	60.94	383.52	767.04	383.52	191.76	95.88	63.92
							$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$						$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$
LIII	28.05	211.31	422.62	211.31	105.65	52.83	35.22	227.24	454.48	227.24	113.62	56.81	37.87	240.18	480.36	240.18	120.09	60.05	40.03
LV	25.36	231.49	462.98	231.49	115.75	57.87	38.58	247.74	495.48	247.74	123.87	61.94	41.29	260.86	521.71	260.86	130.43	65.21	43.48
LVI	26.91	219.44	438.89	219.44	109.72	54.86	36.57	235.50	471.00	235.50	117.75	58.88	39.25	248.52	497.04	248.52	124.26	62.13	41.42
LVII	27.83	212.45	424.90	212.45	106.23	53.11	35.41	228.52	457.04	228.52	114.26	57.13	38.09	241.56	483.13	241.56	120.78	60.39	40.26
LVIII	14.28	362.77	725.55	362.77	181.39	90.69	60.48	380.47	760.94	380.47	190.24	95.12	63.41	394.39	788.79	394.39	197.20	98.60	65.73

**C-3-3-5 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 10 ml/min; LD = 250 mg + ED = 125 mg alle 48 h**

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC					
			0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LIII	28.05	90.24	180.48	90.24	45.12	22.56	15.04	89.71	179.42	89.71	44.86	22.43	14.95	88.76	177.53	88.76	44.38	22.19	14.79	
LV	25.36	97.00	193.99	97.00	48.50	24.25	16.17	96.37	192.74	96.37	48.19	24.09	16.06	95.28	190.56	95.28	47.64	23.82	15.88	
LVI	26.91	92.96	185.93	92.96	46.48	23.24	15.49	92.41	184.82	92.41	46.21	23.10	15.40	91.40	182.81	91.40	45.70	22.85	15.23	
LVII	27.83	90.75	181.50	90.75	45.38	22.69	15.13	90.23	180.45	90.23	45.11	22.56	15.04	89.27	178.55	89.27	44.64	22.32	14.88	
LVIII	14.28	140.21	280.41	140.21	70.10	35.05	23.37	138.65	277.30	138.65	69.32	34.66	23.11	136.70	273.40	136.70	68.35	34.18	22.78	
			V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg					
LIII	28.05	89.32	178.63	89.32	44.66	22.33	14.89	88.27	176.54	88.27	44.14	22.07	14.71	87.02	174.05	87.02	43.51	21.76	14.50	
LV	25.36	95.89	191.78	95.89	47.95	23.97	15.98	94.70	189.41	94.70	47.35	23.68	15.78	93.37	186.74	93.37	46.69	23.34	15.56	
LVI	26.91	91.96	183.91	91.96	45.98	22.99	15.33	90.86	181.73	90.86	45.43	22.72	15.14	89.58	179.16	89.58	44.79	22.40	14.93	
LVII	27.83	89.75	179.51	89.75	44.88	22.44	14.96	88.76	177.52	88.76	44.38	22.19	14.79	87.50	175.00	87.50	43.75	21.88	14.58	
LVIII	14.28	137.78	275.56	137.78	68.89	34.45	22.96	135.86	271.72	135.86	67.93	33.97	22.64	134.12	268.24	134.12	67.06	33.53	22.35	
			V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg					
LIII	28.05	88.43	176.86	88.43	44.21	22.11	14.74	87.25	174.50	87.25	43.63	21.81	14.54	86.06	172.13	86.06	43.03	21.52	14.34	
LV	25.36	94.90	189.79	94.90	47.45	23.72	15.82	93.62	187.25	93.62	46.81	23.41	15.60	92.38	184.75	92.38	46.19	23.09	15.40	
LVI	26.91	91.03	182.06	91.03	45.52	22.76	15.17	89.82	179.64	89.82	44.91	22.46	14.97	88.61	177.22	88.61	44.30	22.15	14.77	
LVII	27.83	88.92	177.85	88.92	44.46	22.23	14.82	87.74	175.49	87.74	43.87	21.94	14.62	92.48	184.97	92.48	46.24	23.12	15.41	
LVIII	14.28	136.13	272.26	136.13	68.06	34.03	22.69	134.43	268.87	134.43	67.22	33.61	22.41	132.94	265.88	132.94	66.47	33.24	22.16	

**C-3-3-6 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg + ED = 250 mg alle 12 h**

Nr.	Cl <sub>D</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC			AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	MIC					
			0.5	1	2		4	6	0.5		1	2	0.5	1	2	4	6			
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																				
LIII	28.05	232.48	464.95	232.48	116.24	58.12	38.75	272.78	545.57	272.78	136.39	68.20	45.46	320.16	640.32	320.16	160.08	80.04	53.36	
LV	25.36	252.85	505.70	252.85	126.43	63.21	42.14	296.96	593.93	296.96	148.48	74.24	49.49	347.17	694.34	347.17	173.59	86.79	57.86	
LVI	26.91	240.68	481.37	240.68	120.34	60.17	40.11	282.55	565.10	282.55	141.28	70.64	47.09	331.12	662.23	331.12	165.56	82.78	55.19	
LVII	27.83	231.03	462.06	231.03	115.51	57.76	38.50	272.51	545.02	272.51	136.25	68.13	45.42	320.74	641.48	320.74	160.37	80.19	53.46	
LVIII	14.28	379.60	759.19	379.60	189.80	94.90	63.27	443.11	886.23	443.11	221.56	110.78	73.85	506.86	1013.72	506.86	253.43	126.71	84.48	
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																				
LIII	28.05	295.87	591.74	295.87	147.94	73.97	49.31	340.14	680.28	340.14	170.07	85.04	56.69	382.40	764.81	382.40	191.20	95.60	63.73	
LV	25.36	321.60	643.20	321.60	160.80	80.40	53.60	368.02	736.03	368.02	184.01	92.00	61.34	411.65	823.30	411.65	205.82	102.91	68.61	
LVI	26.91	305.65	611.30	305.65	152.83	76.41	50.94	351.46	702.91	351.46	175.73	87.86	58.58	394.28	788.57	394.28	197.14	98.57	65.71	
LVII	27.83	296.07	592.14	296.07	148.04	74.02	49.35	340.99	681.99	340.99	170.50	85.25	56.83	383.73	767.46	383.73	191.87	95.93	63.96	
LVIII	14.28	475.18	950.35	475.18	237.59	118.79	79.20	531.77	1063.53	531.77	265.88	132.94	88.63	581.83	1163.67	581.83	290.92	145.46	96.97	
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																				
LIII	28.05	333.91	667.82	333.91	166.96	83.48	55.65	374.75	749.50	374.75	187.37	93.69	62.46	411.26	822.53	411.26	205.63	102.82	68.54	
LV	25.36	361.54	723.07	361.54	180.77	90.38	60.26	403.79	807.58	403.79	201.89	100.95	67.30	441.16	882.31	441.16	220.58	110.29	73.53	
LVI	26.91	345.11	690.22	345.11	172.55	86.28	57.52	386.54	773.09	386.54	193.27	96.64	64.42	423.43	846.86	423.43	211.72	105.86	70.57	
LVII	27.83	334.67	669.35	334.67	167.34	83.67	55.78	379.60	759.20	379.60	189.80	94.90	63.27	412.86	825.73	412.86	206.43	103.22	68.81	
LVIII	14.28	524.09	1048.17	524.09	262.04	131.02	87.35	572.99	1145.99	572.99	286.50	143.25	95.50	614.42	1228.85	614.42	307.21	153.61	102.40	

**C-3-3-7 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 20 ml/min; LD = 500 mg + ED = 250 mg alle 24 h**

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>*</sup> h]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC			MIC		
			0.5	1	2	4	6	[mg/l* <sup>*</sup> h]	0.5	1	2	4	6	[mg/l* <sup>*</sup> h]	0.5	1	2	4	6	
$V_D = 0.72 \text{ l/kg}$																				
LIII	28.05	168.16	336.31	168.16	84.08	42.04	28.03	181.43	362.86	181.43	90.71	45.36	30.24	197.82	395.64	197.82	98.91	49.46	32.97	
LV	25.36	180.13	360.26	180.13	90.07	45.03	30.02	194.98	389.95	194.98	97.49	48.74	32.50	212.29	424.58	212.29	106.15	53.07	35.38	
LVI	26.91	172.99	345.98	172.99	86.50	43.25	28.83	186.91	373.82	186.91	93.46	46.73	31.15	203.69	407.38	203.69	101.84	50.92	33.95	
LVII	27.83	166.90	333.81	166.90	83.45	41.73	27.82	181.07	362.15	181.07	90.54	45.27	30.18	198.01	396.02	198.01	99.00	49.50	33.00	
LVIII	14.28	252.64	505.29	252.64	126.32	63.16	42.11	274.74	549.49	274.74	137.37	68.69	45.79	296.45	592.89	296.45	148.22	74.11	49.41	
$V_D = 1.2 \text{ l/kg}$																				
LIII	28.05	189.43	378.86	189.43	94.72	47.36	31.57	206.23	412.46	206.23	103.12	51.56	34.37	218.57	437.14	218.57	109.28	54.64	36.43	
LV	25.36	203.51	407.02	203.51	101.75	50.88	33.92	219.32	438.65	219.32	109.66	54.83	36.55	233.65	467.30	233.65	116.83	58.41	38.94	
LVI	26.91	195.14	390.29	195.14	97.57	48.79	32.52	210.59	421.18	210.59	105.29	52.65	35.10	224.71	449.42	224.71	112.36	56.18	37.45	
LVII	27.83	189.39	378.78	189.39	94.69	47.35	31.56	204.96	409.93	204.96	102.48	51.24	34.16	219.21	438.42	219.21	109.60	54.80	36.53	
LVIII	14.28	285.77	571.55	285.77	142.89	71.44	47.63	304.67	609.33	304.67	152.33	76.17	50.78	320.73	641.46	320.73	160.37	80.18	53.46	
$V_D = 1.6 \text{ l/kg}$																				
LIII	28.05	202.49	404.98	202.49	101.24	50.62	33.75	216.08	432.17	216.08	108.04	54.02	36.01	227.77	455.54	227.77	113.89	56.94	37.96	
LV	25.36	217.15	434.30	217.15	108.58	54.29	36.19	231.12	462.24	231.12	115.56	57.78	38.52	243.01	486.02	243.01	121.51	60.75	40.50	
LVI	26.91	208.44	416.88	208.44	104.22	52.11	34.74	222.20	444.41	222.20	111.10	55.55	37.03	233.96	467.93	233.96	116.98	58.49	38.99	
LVII	27.83	202.81	405.61	202.81	101.40	50.70	33.80	216.68	433.36	216.68	108.34	54.17	36.11	228.56	457.13	228.56	114.28	57.14	38.09	
LVIII	14.28	302.15	604.30	302.15	151.07	75.54	50.36	317.94	635.88	317.94	158.97	79.48	52.99	330.86	661.72	330.86	165.43	82.72	55.14	

**C-3-3-8 Membranmaterial; Creatinin-Clearance = 20 l/min; LD = 250 g + ED = 125 mg alle 24 h**

Nr.	Cl <sub>b</sub> [ml/min]	AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]	Gewicht Patient = 50 kg						Gewicht Patient = 70 kg						Gewicht Patient = 100 kg					
			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC			AUC [mg/l* <sup>h</sup> ]			MIC			MIC		
			0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg	0.5	1	2	4	6	V <sub>D</sub> = 0.72 l/kg
LIII	28.05	82.39	164.78	82.39	41.20	20.60	13.73	89.41	178.82	89.41	44.71	22.35	14.90	97.92	195.84	97.92	48.96	24.48	16.32	
LV	25.36	88.36	176.71	88.36	44.18	22.09	14.73	96.17	192.34	96.17	48.08	24.04	16.03	105.14	210.29	105.14	52.57	26.29	17.52	
LVI	26.91	84.80	169.61	84.80	42.40	21.20	14.13	92.16	184.32	92.16	46.08	23.04	15.36	100.86	201.72	100.86	50.43	25.22	16.81	
LVII	27.83	82.85	165.71	82.85	41.43	20.71	13.81	89.94	179.88	89.94	44.97	22.49	14.99	98.48	196.95	98.48	49.24	24.62	16.41	
LVIII	14.28	125.38	250.76	125.38	62.69	31.34	20.90	136.63	273.26	136.63	68.31	34.16	22.77	147.61	295.22	147.61	73.81	36.90	24.60	
			V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.2 l/kg					
LIII	28.05	93.58	187.15	93.58	46.79	23.39	15.60	101.42	202.85	101.42	50.71	25.36	16.90	108.40	216.79	108.40	54.20	27.10	18.07	
LV	25.36	100.61	201.22	100.61	50.30	25.15	16.77	108.77	217.54	108.77	54.38	27.19	18.13	116.16	232.32	116.16	58.08	29.04	19.36	
LVI	26.91	103.62	207.24	103.62	51.81	25.91	17.27	104.40	208.80	104.40	52.20	26.10	17.40	111.70	223.39	111.70	55.85	27.92	18.62	
LVII	27.83	94.13	188.25	94.13	47.06	23.53	15.69	101.99	203.99	101.99	51.00	25.50	17.00	109.21	218.43	109.21	54.61	27.30	18.20	
LVIII	14.28	142.20	284.41	142.20	71.10	35.55	23.70	151.76	303.51	151.76	75.88	37.94	25.29	159.94	319.88	159.94	79.97	39.99	26.66	
			V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg						V <sub>D</sub> = 1.6 l/kg					
LIII	28.05	100.32	200.64	100.32	50.16	25.08	16.72	107.34	214.68	107.34	53.67	26.84	17.89	113.42	226.85	113.42	56.71	28.36	18.90	
LV	25.36	107.65	215.30	107.65	53.83	26.91	17.94	114.86	229.73	114.86	57.43	28.72	19.14	121.00	241.99	121.00	60.50	30.25	20.17	
LVI	26.91	103.31	206.62	103.31	51.65	25.83	17.22	110.41	220.82	110.41	55.21	27.60	18.40	116.48	232.97	116.48	58.24	29.12	19.41	
LVII	27.83	100.90	201.80	100.90	50.45	25.23	16.82	107.93	215.86	107.93	53.97	26.98	17.99	113.97	227.93	113.97	56.98	28.49	18.99	
LVIII	14.28	150.50	301.01	150.50	75.25	37.63	25.08	158.52	317.04	158.52	79.26	39.63	26.42	165.07	330.14	165.07	82.54	41.27	27.51	

