

**Medizinische Fakultät der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**Pharmakokinetik von Cefuroxim in der Wirbelsäule**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

von Richard Okoniewski

geboren am 18.06.1993 in Halle (Saale)

Betreuer: Univ.- Prof. Dr. med. Karl-Stefan Delank

Gutachter:

- Univ.- Prof. Dr. med. Christian Strauss
- Univ.- Prof. Dr. med. Peer Eysel, Köln

04.05.2021

27.01.2022

## Referat

Bei Wirbelsäulenoperationen ist es laut gültiger Leitlinie aktueller Standard, ein Cephalosporin der 2. Generation wie Cefuroxim in der perioperativen Antibiotikaphylaxe zu nutzen, um postoperative Wundinfektionen zu verhindern und die daraus resultierenden schweren und langanhaltenden Folgeschäden für den Patienten zu verhindern.

Bisher ist jedoch die Kinetik von Cefuroxim in den Wirbelkörpern und Bandscheiben nicht ausreichend erforscht.

Im Rahmen einer prospektiven Open-Label-Studie wurden nach einer präoperativen Kurzzeitinfusion von 1,5 g Cefuroxim die Konzentrationen von Cefuroxim in Plasma-, Bandscheiben- und Wirbelkörperproben untersucht. Die Untersuchungspopulation setzte sich aus 40 Patienten zusammen, die sich einer elektiven Wirbelsäulenoperation im Universitätsklinikum Halle (Saale) unterzogen.

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie am Menschen, welche die Penetration von Cefuroxim in Wirbelkörpern und Bandscheiben untersucht und diese mit den Konzentrationen im Plasma, unter der Nutzung von Populationskinetik, vergleicht.

Es wurden intraoperativ Bandscheiben- und/oder Wirbelkörpergewebe sowie zu insgesamt 9 Zeitpunkten Blutproben gewonnen. Die Konzentrationsbestimmung von Cefuroxim in den verschiedenen Kompartimenten erfolgte mit der high performance liquid chromatography (HPLC, Hochdruckflüssigkeitschromatographie).

Alle intraoperativen Plasmaproben erreichten Konzentrationen oberhalb des festgelegten Grenzwertes von 6 µg/ml, welcher normalerweise für einen ausreichenden Antibiotikaschutz erforderlich ist.

Dieser Cut-off-Wert wurde jedoch nicht in 14 Bandscheibenproben (n = 35) und in 12 Wirbelkörperproben (n = 32) erreicht. Die mittlere Konzentration in den Bandscheiben betrug  $8,9 \pm 1,1$  µg/g; in den Wirbelkörpern waren es  $9,6 \pm 1,3$  µg/g.

Unter den Bedingungen dieser Studie erreichten folglich nicht alle Patienten, die sich einer Wirbelsäulenoperation unterzogen, den erwünschten Wirkspiegel durch die perioperative Antibiotikaphylaxe.

Das vorliegende Ergebnis deutet darauf hin, dass die Verwendung von 1,5 g Cefuroxim als einmalige Antibiotikatherapie möglicherweise nicht ausreichend ist, um therapeutische Konzentrationen in allen Bandscheiben und Wirbelkörpern aller Patienten zu erreichen. Es könnte erforderlich sein, höhere Konzentrationen zu nutzen oder andere Antibiotika auszuwählen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Postoperative Infektionen.....	1
1.2	Infektionen in der Wirbelsäulen Chirurgie .....	2
1.3	Perioperative Antibiotikaprophylaxe .....	3
1.4	Cephalosporine.....	3
1.5	Cefuroxim.....	4
1.6	Makro- und Mikroanatomie von Wirbelkörper und Bandscheibe .....	7
1.7	Wirbelsäulenoperationen.....	10
1.7.1	Nukleotomie, Diskektomie und Sequesterektomie .....	10
1.7.2	Spondylodese.....	11
1.8	Pharmakodynamik von Cefuroxim .....	13
<b>2</b>	<b>Zielstellung</b> .....	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methodik</b> .....	<b>15</b>
3.1	Studienprotokoll .....	15
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	17
3.3	Co-Medikamente .....	18
3.4	Aufbereitung der Proben für die HPLC.....	19
3.4.1	Aufbereitung der Plasmaproben.....	19
3.4.2	Aufbereitung der Wirbelkörper- und Bandscheibenproben .....	19
3.5	HPLC-Detektion von Cefuroxim .....	20
3.6	Pharmakokinetische Analyse .....	21
3.7	Verwendete Substanzen und Materialien.....	23
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
4.1	Vorbemerkungen .....	24
4.2	Patientencharakteristika .....	25
4.3	Parameterschätzungen und interindividuelle Variabilität.....	26
4.4	Anpassungsgüte.....	26
4.5	HPLC-Validierung .....	27
4.5.1	Validierung der Bestimmung von Cefuroxim in der mobilen Phase.....	27
4.5.2	Validierung der Bestimmung von Cefuroxim im Wirbelkörper .....	29
4.5.3	Validierung der Bestimmung von Cefuroxim in den Bandscheiben .....	30
4.6	Cefuroximkonzentration im Plasma.....	31
4.6.1	Detektion von Cefuroxim im Plasma.....	31
4.6.2	Ergebnisdarstellung der Plasmakonzentrationen zu den Zeitpunkten T2–T9.....	33

4.6.3	Konzentrationszeitkurve im Plasma von Cefuroxim .....	34
4.6.4	Plasmakonzentrationen vs. EUCAST-MHK.....	35
4.7	Gewebeprobenentnahmen nach Infusion von Cefuroxim .....	36
4.8	Cefuroximkonzentration in den Wirbelkörpern.....	37
4.9	Cefuroximkonzentration in den Bandscheiben.....	40
4.10	Gegenüberstellung der Wirbelkörper- und Bandscheibenkonzentrationen .....	43
4.11	Verlaufskontrolle der Studienpopulation.....	44
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>56</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>Thesen.....</b>	<b>63</b>
<b>9</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>64</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Symbole

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Cl	Clearance
CL <sub>cp</sub>	Verteilungs-Clearance
d.h.	das heißt
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterokokkus faecalis</i>
<i>E. Coli</i>	<i>Escherichia Coli</i>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
h	Stunden
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HWK	Halswirbelkörper
HWS	Halswirbelsäule
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MIC	minimal inhibitory concentration
min	Minute
mm	Millimeter
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylokokkus aureus
µg	Mikrogramm

PAP	perioperative Antibiotikaprophylaxe
Proc.	Processus
RSE	residual standard error
postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylokokkus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylokokkus epidermidis</i>
t <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
usw.	und so weiter
VAR <sub>i</sub>	Konzentrationsvarianz
V <sub>c</sub>	zentrales Volumen
V <sub>p</sub>	peripheres Volumen
V <sub>ss</sub>	Gleichgewichtsverteilungsvolumen
VR	Varianzkoeffizient
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Postoperative Infektionen

Postoperative Infektionen sind im klinischen Alltag gefürchtet und stellen sowohl eine Herausforderung für die medizinische Behandlung als auch eine finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar [1–8]. Für das Jahr 2011 konnte das Robert-Koch-Institut in einer repräsentativen Stichprobe in deutschen Krankenhäusern eine Prävalenz von 3,3 % für nosokomiale Infektionen ermitteln; dabei hatten postoperative Wundinfektionen einen Anteil von 24,7 %. Postoperative Infektionen sind damit eine der häufigsten nosokomialen Infektionen [9].

Es kommt zu einem verlängerten Aufenthalt des Patienten im Krankenhaus mit ausgeweiteter antibiotischer Behandlung und dem erhöhten Risiko an weiteren Infektionen zu erkranken [2]. Eine postoperative Infektion kann außerdem in langanhaltenden und schweren Folgen für den Patienten resultieren. Patienten, die eine postoperative Infektion entwickeln, sterben doppelt so häufig [10].

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine adäquate perioperative Antibiotikaphylaxe neben dem sterilen Arbeiten im OP, dem Einhalten hygienischer Standards sowie dem Optimieren des präoperativen Zustands des Patienten die postoperative Infektionsrate senkt [1, 6, 7, 11]. Beispielsweise konnten bereits Hill et al. 1981 in einer doppelblinden, randomisierten Studie darstellen, dass es einen signifikanten Unterschied von Inzidenzen postoperativer Infektionen unter der Verwendung von Antibiotikaphylaxe (Cefazolin) und Placebo gab. Die Inzidenz konnte von 3,3 % (Placebo) auf 0,9 % (Cefazolin) gesenkt werden [12]. Darauf aufbauend wurde sukzessive die perioperative Antibiotikaphylaxe bei Weichteiloperationen etabliert.

In der klinischen Praxis hat sich die einmalige (single-shot) Antibiotikatherapie etabliert, bei der prä- oder intraoperativ ein Antibiotikum venös appliziert wird. Eine einmalige Gabe des Antibiotikums wird bis zu einer Operationszeit von ca. 2 h empfohlen. Danach sollte je nach Halbwertszeit des Antibiotikums gegebenenfalls eine weitere Infusion erfolgen [1].

Die Cephalosporine Cefazolin und Cefuroxim werden gleichwertig dafür empfohlen [1], da diese im Gram-positiven und Gram-negativen Wirkungsbereich bakterizid, nebenwirkungsarm und gleichzeitig kostengünstig in der Verwendung sind [7]. Alternativ können auch Ceftriaxon [13], Levofloxacin [14], Clindamycin oder Vancomycin benutzt werden [15]. Durch zahlreiche Studien konnten bakterizide Konzentrationen von Cefuroxim in den verschiedenen Gewebearten, z.B. subkutanem Fettgewebe, Muskulatur, Lungengewebe usw., festgestellt werden [4, 6, 16, 17].

Jedoch gibt es wenig Daten, ob auch in den Bandscheiben und den Wirbelkörpern ausreichende Konzentrationen erreicht werden. Daher gibt es aktuell keine evidenzbasierte Empfehlung für die perioperative Prophylaxe bzw. die Therapie von postoperativen Infektionen [18].

## 1.2 Infektionen in der Wirbelsäulen Chirurgie

Die Inzidenzen von postoperativen Infektionen in der Wirbelsäulen Chirurgie haben einen weiten Streuungsbereich und liegen zwischen 0,72–12,2 % [19]. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind differenziert zu betrachten: Je mehr Risikofaktoren, z.B. Diabetes, Rauchen, Übergewicht usw. die Patientenpopulation hat, desto höher sind die Inzidenzen [20]. Die meisten Infektionen geschehen iatrogen durch Bakterienspezies der patienteneigenen Hautflora bzw. durch die Atemluft, die intraoperativ in die Wunde eingebracht werden [1]. Dabei sind vor allem *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* und *E. faecalis* beteiligt [21–27].

Aber auch Bakterienstämme von *Pseudomonas* und *Klebsiella* wurden als Ursache von Infektionen gefunden [15].

Das amerikanische Center for Disease Control and Prevention unterscheidet zwischen oberflächlicher, tiefer und organbezogener Infektion. Oberflächliche Infektionen betreffen nur die Epidermis bis zum subkutanen Fettgewebe; tiefe und organbezogene Infektionen umfassen auch die Muskulatur und die Faszie. An der Wirbelsäule können dabei epidurale Abszesse oder auch eine Spondylodiszitis entstehen [28], welche eine hohe Letalität von 2–17 % [29–32] hat.

Wird bei einer Wirbelsäulenoperation Fremdmaterial, z.B. Schrauben, Prothesen, Cages usw. eingearbeitet, kann es zur Kolonisation des Fremdmaterials kommen und sich in der Folge ein Biofilm auf der Oberfläche des Materials entwickeln. Schon wenige Hundert Bakterien können zu einer Bildung beitragen [1], die zusammen mit der amorphen extrazellulären Matrix eine antibiotische Sanierungstherapie erschweren und oftmals in einer Revisionsoperation mit den damit verbundenen Komplikationen münden. Um die geschilderten Inzidenzen so gering wie möglich zu halten, wurde im 20. Jahrhundert die perioperative Antibiotikaphylaxe etabliert.



### 1.3 Perioperative Antibiotikaphylaxe

Antibiotika, die für eine adäquate Prophylaxe in Betracht kommen, müssen bakterizid und nebenwirkungsarm, aber auch kostengünstig sein [1, 7]. In der Wirbelsäulenchirurgie werden daher unter anderen die Cephalosporine der 1. und 2. Generation empfohlen. Bei der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums sind die lokale Resistenzlage und das erwartete Erregerspektrum zu beachten.

Cephalosporine der 1. und 2. Generation haben eine kurze Halbwertszeit von ca. 45 bis 90 min. Damit ein ausreichender Schutz für den Patienten gegeben ist, sollte die Antibiotikatherapie i.v. 30–60 min vor dem Hautschnitt, spätestens aber intraoperativ, durchgeführt werden [11, 33]. Eine spätere Gabe, im Zeitraum 30–0 min vor Beginn der Operation, verringerte die Infektionsraten nicht [34, 35]. Eine frühere Gabe als 120 min vor der Operation erhöhte die Infektionsrate in einer bereits 1992 veröffentlichten Studie auf bis zu 3,8 %, eine postoperative Gabe auf 3,3 % im Vergleich zur Gabe von Cefuroxim 30–60 min vor dem Operationsbeginn (0,59 %) [11]. Um dem Patienten einen ausreichenden Schutz zu gewährleisten, müssen in der Operation Konzentrationswerte über der bakterienspezifischen minimalen Hemmkonzentration (MHK) erreicht werden. Die Konzentration im Gewebe muss dabei nicht während der gesamten Zeit der Operation oberhalb der MHK liegen. Es wird in der Literatur davon ausgegangen, dass bei der Nutzung von Cephalosporinen als perioperative Antibiotikaphylaxe die Dauer oberhalb der MHK > 40 % der Operationszeit betragen sollte. In dieser Zeit liegt die Eliminierungsrate für sensitive Bakterien zwischen 85–100 % [36–40].

### 1.4 Cephalosporine

Cephalosporine sind  $\beta$ -Laktam-Antibiotika, die als Grundgerüst die 7-Aminocephalosporansäure besitzen. Diese ist nur der Ausgangsstoff für die halbsynthetische Herstellung der Cephalosporine [41], da sie selbst keine antibakterielle Wirkung aufweist [42]. Da Cephalosporine mit den Penicillinen verwandt sind, haben sie ähnliche Eigenschaften. Sie wirken bakterizid, in dem die Mureinschicht an der inneren Quervernetzung gehindert wird [43]. Da das Vorhandensein einer Zellwand spezifisch für Bakterien ist, werden nur diese abgetötet, nicht aber körpereigene Zellen.

Die Cephalosporine wurden stetig weiterentwickelt, sodass es inzwischen verschiedene Generationen gibt, die sich in ihrem Wirkungsspektrum, ihrer Applikationsart oder der Gängigkeit in das zentrale Nervensystem (ZNS) unterscheiden. Gemeinsam ist, dass im Laufe der Generationen verstärkt eine Wirksamkeit im Gram-

negativen Bereich entwickelt werden konnte, bei dem ohnehin guten Effekt im Gram-positiven Bereich. Cephalosporine der 4. und 5. Generation werden von der World Health Organisation (WHO) zu den Reserveantibiotika gezählt, da diese bei lebensbedrohlichen Pneumonien oder Sepsis eingesetzt werden. Alle Cephalosporine haben keine Wirkung gegen Enterokokken und Listerien [44].

## 1.5 Cefuroxim

Cefuroxim ist ein Cephalosporin der 2. Generation, das von Glaxo, mittlerweile GlaxoSmithKline, entwickelt und 1976 veröffentlicht wurde [45].

Seit dem Jahr 1964 sind Cephalosporine im klinischen Alltag etabliert und bringen in der therapeutischen Anwendung einen großen Nutzen. Ältere Cephalosporine hatten verschiedene Nachteile, z.B. die geringe Wirkung im Gram-negativen Bereich, die vor allem durch die  $\beta$ -Laktamasen der verschiedenen Bakterienspezies verursacht wurde [45]. Des Weiteren mussten eine hohe Plasmaproteinbindung, eine geringe Plasmakonzentration, eine rasche Exkretion und metabolische Instabilität festgestellt werden [45]. Daher wurde das halbsynthetische Cefuroxim (siehe Abbildung 1) entwickelt, welches viele der Nachteile reduzieren sollte.

Die Summenformel lautet  $C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ ; die molare Masse ist 446,4 g/mol [47].

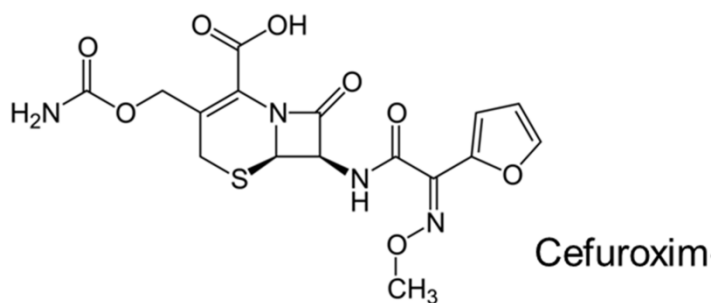


Abbildung 1: Strukturformel von Cefuroxim

Durch den Einbau einer Methoxyimino-Seitenkette konnte eine bessere Wirksamkeit gegen  $\beta$ -Laktamase produzierende Bakterien erreicht werden [45, 48, 49]. Die bakterizide Wirkung von Cefuroxim wird durch die Störung der Peptidoglykan-Synthese der Zellwand erreicht, in dem die Transpeptidase für das cross-linking inhibiert wird. Dadurch wird eine Lyse eingeleitet; das Bakterium stirbt ab [50].

Cefuroxim kann sowohl parenteral als auch oral appliziert werden. Bei der oralen Anwendung wird Cefuroxim-Axetil als Prodrug benutzt, damit im Körper durch eine Hydrolyse der aktive Stoff freigesetzt werden kann. Für die i.v. Nutzung liegt Cefuroxim-Natriumsalz als weißes, wasserlösliches kristallines Pulver vor und löst sich zu ca. 20 % im Wasser [45, 47]. Cefuroxim wird zu 33–41 % an Plasmaproteine, überwiegend an Albumin, gebunden [48, 51]. Cefuroxim wird nicht metabolisiert, sondern unverändert renal ausgeschieden [52]. Die Halbwertszeit beträgt ca. 70–90 min bei einer i.v. Anwendung [51, 53]. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben eine verlängerte Halbwertszeit von bis zu 10–30 h [17, 54]. Daher sollte die Dosis bei alten Patienten bzw. bei Patienten mit Niereninsuffizienz verringert werden [55]. Die Cefuroxim-Clearance ist linear zu der Kreatinin-Clearance, wenn diese im Bereich zwischen 0–50 ml/min liegt. Es gibt eine aktive Sekretion im Tubulussystem, wenn die Kreatinin-Clearance über 50 ml/min liegt [17]. Das Verteilungsvolumen ist dosisabhängig und liegt zwischen 11,1–15,8 L/1,73 m<sup>2</sup> [16, 51]. Cefuroxim ist plazentagängig und darf sowohl in der Schwangerschaft als auch in der Stillzeit genutzt werden [56].

Cefuroxim hat eine große therapeutische Breite, folgende Bakterien reagieren sensibel:

Gram-positiv: *S. aureus* (MSSA), *S. epidermidis*, koagulase negative Staphylokokken, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae* und *S. bovis*

Gram-negativ: *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Moraxella catarrhalis* und *Borrelia burgdorferi* [16, 47, 57–59]

Es ist gut zu erkennen, dass vor allem die typischen Hautkeime der oberflächlichen Hautflora, z.B. *S. aureus* und *S. epidermidis*, sensibel auf Cefuroxim reagieren. Daher wird Cefuroxim gern in der perioperativen Antibiotikaprophylaxe benutzt, da die meisten Wundinfektionen aus diesen Spezies resultieren [21–27].

Es gibt wenige Kontraindikationen, die bei der Nutzung beachtet werden müssen. Patienten, die bereits überempfindlich auf Cefuroxim reagiert haben, sollten keine erneute Dosis erhalten. Bei einer Penicillinallergie ist wegen einer möglichen Kreuzreaktivität von einer Gabe abzuraten. Hier ist jedoch zu beachten, dass nur bis zu 10,5 % der Patienten mit einer Penicillinallergie auch eine Allergie gegen Cephalosporine entwickeln [41, 60].

Cefuroxim gilt insgesamt als ein sehr nebenwirkungsarmes Antibiotikum [60, 61] und eignet sich aufgrund der guten Verträglichkeit für eine breite Anwendung (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Anwendungsgebiete und Dosierung von Cefuroxim  
(entnommen und verändert aus [41, 58, 59, 62])

<b>Anwendungsgebiete bei Erwachsenen und Kindern &gt; 40 kg Körpergewicht</b>	<b>Dosierung</b>
Komplizierte Harnwegsinfektionen einschließlich Pyelonephritis	1,5 g alle 8 h (i.v. oder i.m.)
Schwere Infektionen	750 mg alle 6 h (i.v.) 1,5 g alle 8 h (i.v.)
Prophylaxe von Infektionen bei gastrointestinalen, gynäkologischen (einschließlich Sectio caesarea) und orthopädischen Operationen	1,5 g i.v. bei der Narkoseeinleitung
Prophylaxe von Infektionen bei kardiovaskulären und ösophagealen Operationen	1,5 g intravenös bei der Narkoseeinleitung gefolgt von 750 mg (intramuskulär) alle 8 h für weitere 24 h
Lyme-Borreliose im Frühstadium	500 mg oral, 2-mal täglich für 14-21 Tage
Bakterielle Entzündungen der oberen und unteren Atemwege bei nachgewiesener Sensibilität	500 mg oral, 2-mal täglich für 5–10 Tage

Häufige Nebenwirkungen bei der parenteralen Gabe sind dennoch Diarrhö, Thrombophlebitis, Neutropenie, Eosinophilie, passagere Leberenzym- bzw. Bilirubinerhöhung und lokale Entzündungen an der Injektionsstelle [41, 57, 63].

Candidamykosen, Hautausschlag, Blutbildstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Verdauungsbeschwerden wie Durchfall, Bauchschmerzen, pseudomembranöse Kolitis, Übelkeit und Erhöhung der Leberwerte sind bei der oralen Applikation beobachtet worden [41, 46, 48, 60, 64].

Bei den Interaktionen mit anderen Pharmaka ist darauf zu achten, dass eine gleichzeitige Gabe von Cephalosporinen mit Aminoglykosid-Antibiotika oder mit Schleifendiuretika wegen einer erhöhten Nephrotoxizität vermieden werden sollte [41].

## 1.6 Makro- und Mikroanatomie von Wirbelkörper und Bandscheibe

Die Wirbelsäule des Menschen gliedert sich in 24 Wirbel und 23 Bandscheiben mit den dazugehörigen Bändern, die über eine Vielzahl von Gelenken miteinander verbunden sind. Man unterscheidet in Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule, gefolgt von Kreuz- und Steißbein (siehe Abbildung 2). Durch die Verbindung der 23 Bewegungssegmente (Bewegungssegment = 2 Wirbelkörper und die dazwischen liegende Bandscheibe) durch die Facettengelenke und die Doppel-S-Form (siehe Abbildung 2, laterale Ansicht) der Wirbelsäule ist die Wirbelsäule sowohl sehr beweglich als auch stützend [65, 66].

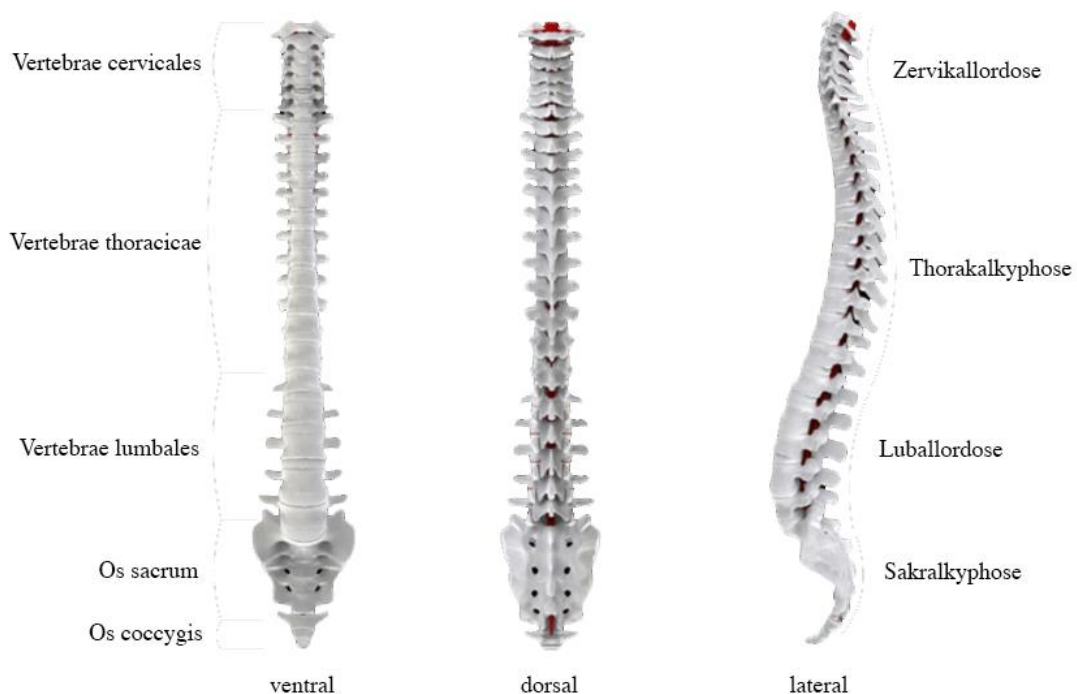


Abbildung 2: Wirbelsäule eines Menschen (entnommen und verändert aus [67])

Ein Wirbel besteht aus einem Wirbelkörper, dem Wirbelbogen und seinen Fortsätzen (siehe Abbildung 3). Die Anatomie der Wirbel unterscheidet sich in den jeweiligen Wirbelsäulenabschnitten und ist entscheidend für die jeweilige Beweglichkeit. Hervorzuheben sind die ersten beiden Halswirbel, Atlas und Axis, deren gelenkige Verbindung eine besonders hohe und differenzierte Beweglichkeit des Kopfes ermöglicht [66].

Die Größe der Wirbelkörper nimmt von cranial nach kaudal zu, da sie die tragende Funktion der Wirbelsäule innehaben.

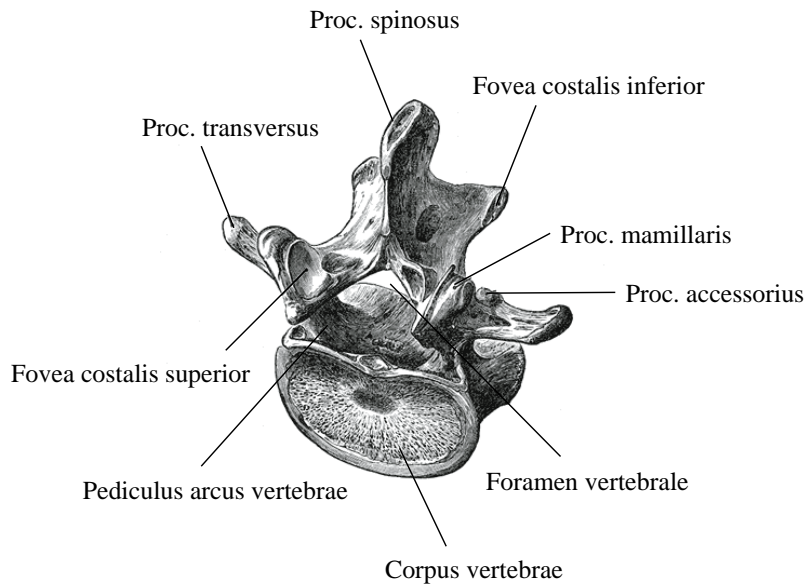


Abbildung 3: Lendenwirbelkörper in cranio-posteriorer Ansicht (entnommen und verändert aus [71])

Die Bandscheibe ist mit den sie umgebenden Wirbelkörpern verwachsen (Symphyse) und ist makroskopisch aufgeteilt in einen bindegewebigen Anulus fibrosus und einen galertartigen Nucleus pulposus (siehe Abbildung 4). Der Anulus fibrosus ist aus konzentrischen Schichten kollagenen Bindegewebes und dem nach innen übergehenden Faserknorpel aufgebaut. Der Nucleus pulposus besteht aus zellarmem Gewebe und 80–85 % Wasser. Aufgrund des hohen Anteils an Glykosaminoglykanen wird Wasser stark gebunden, sodass der Nucleus nicht kompressibel, aber verformbar ist. Dies ermöglicht eine Abfederung und Druckverteilung der Körperlast [66].

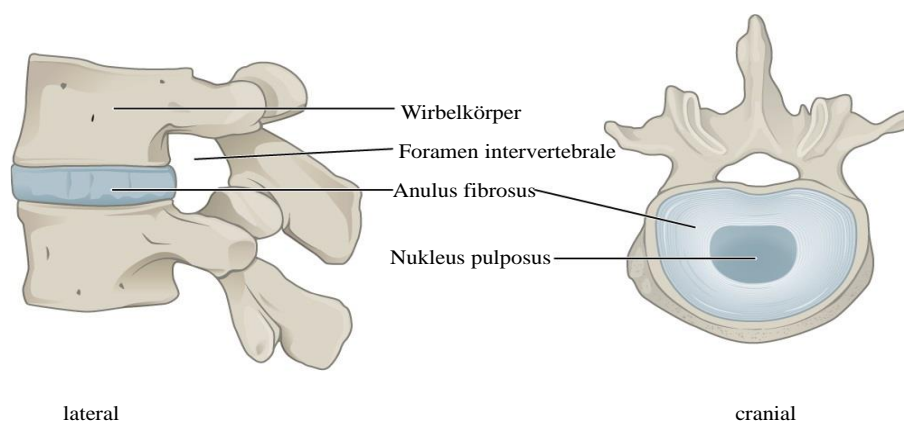


Abbildung 4: Wirbelkörper und Bandscheibe in lateraler und cranialer Ansicht (entnommen und verändert aus [71])

Der Aufbau eines Knochens gliedert sich makroskopisch in die Substantia spongiosa und compacta. Ihnen gemein ist, dass sie in Lamellen organisiert sind. Diese sind gleichartig ausgerichtete, mineralisierte Kollagenfibrillen. Die Substantia spongiosa besteht aus Trabekeln, die das Innere des Knochens bilden und gefäßlos sind. Durch die Architektur der Trabekel sind diese entweder auf Zug oder auf Druck beanspruchbar. Die Substantia spongiosa der Wirbelkörper ist hauptsächlich auf Druck ausgelegt. Die Substantia corticalis ist gekennzeichnet durch das Haversche System. 5–20 Knochenlamellen sind konzentrisch um einen Haverschen Kanal organisiert; in ihm befindet sich das Haversche Gefäß (siehe Abbildung 5) [68].

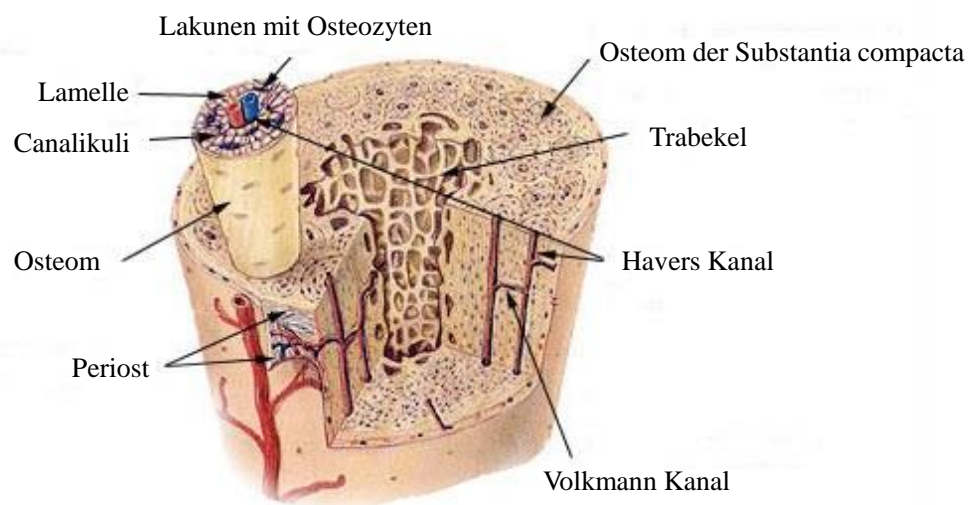


Abbildung 5: Substantia spongiosa und compacta eines Knochens [69]

Die Arteriae nutriciae gelangen durch die Substantia corticalis in die Markhöhle und ermöglichen durch kleinste Gefäße die Versorgung des Knochenmarks. Von hier aus wird die Substantia spongiosa versorgt. Danach führen die Gefäße zurück in die Substantia compacta, speisen die Haverschen Gefäße und verlaufen dann longitudinal. Durch quer verlaufende Anastomosen in den Volkmannsche Kanälen wird zu jeder Zeit eine ausreichende Versorgung der Substantia compacta ermöglicht [70].

Die Substantia spongiosa besitzt ein höheres Volumen interstitieller Flüssigkeit im Vergleich zur Substantia compacta [71]. Sie besitzt eine größere Oberfläche, die mit Zellen ausgekleidet ist.

Die Wirkstoffkonzentrationen in den verschiedenen Geweben sind direkt proportional zur für die Diffusion verfügbaren Oberfläche und umgekehrt proportional zum Volumen der Flüssigkeit an der Infektionsstelle [72, 73].

Eine reduzierte Durchblutung der Bandscheibe im Vergleich zum Knochen ist bekannt, denn der Discus intervertebralis ist die größte avaskuläre Struktur im menschlichen Körper [74, 75]. Im Anulus fibrosus bei Kindern konnten Blutgefäße nachgewiesen werden, diese atrophieren im zunehmenden Alter. Bei Erwachsenen ragen die Blutgefäße ca. 1–2 mm in den Anulus fibrosus [76, 77]. Essentielle Nährstoffe wie Sauerstoff, Glukose und Substrate für die Matrixproduktion wie Aminosäuren und Sulfate werden den innen liegenden Zellen durch die Blutversorgung am Rand der Bandscheibe durch Diffusion zugeführt [78]. Somit muss bei einem Erwachsenen im Bereich der Lendenwirbelsäule eine Diffusionsstrecke von ca. 7–8 mm überwunden werden. Metabolische Abfallprodukte werden ebenfalls über Diffusion aus dem Gewebe entfernt. Die Nährstoffversorgung der Zellen variiert in der gesamten Bandscheibe. Die Sauerstoffkonzentration und der pH-Wert in den Zellen im Diskuszentrum unterscheiden sich von denjenigen in der Peripherie; dort ist sowohl die Sauerstoffkonzentration als auch der pH-Wert höher [79]. Daher ist auch die Metabolisierung z.B. von Antibiotika unterschiedlich.

## **1.7 Wirbelsäulenoperationen**

### **1.7.1 Nukleotomie, Diskektomie und Sequesterektomie**

Nukleotomien, Diskektomien und Sequesterektomien werden zur Behebung von Radikulopathien, z.B. bei Nucleus pulposus Prolaps, angewendet, wenn konservative Therapiekonzepte nicht erfolgreich verlaufen sind.

Die erste "moderne" Diskektomie wurde von Mixter und Barr in den 1930er Jahren durchgeführt [80]. Die ursprüngliche Idee, dass Enchondrome der Bandscheibe die Ursache für eine lumbale Radikulopathie sein könnten, wurde durch die Erklärung eines Prolapses des Nucleus pulposus durch den Anulus fibrosus ersetzt [80]. Nach Klärung der pathogenetischen Anatomie konnten sukzessive die Operationstechniken weiterentwickelt werden, sodass heute eine Vielzahl von Methoden etabliert sind. Dabei wird in der Literatur immer wieder zwischen einer mikroskopisch-assistierten Technik, einer offenen und einer endoskopischen Technik unterschieden. Die offene (nicht mikroskopisch-assistierte) Diskektomie hat nur noch eine historische Bedeutung.

State-of-the-art ist heute die mikroskopisch-assistierte Technik, bei der ein kleiner Hautschnitt über dem Operationsgebiet durchgeführt wird und danach unter Mithilfe des Mikroskops minimal invasiv operiert werden kann.



Bei der endoskopischen Methode arbeitet der Operateur mit speziellen endoskopischen Instrumenten und Geräten durch einen kleinen geschaffenen Arbeitskanal, dem sogenanntem „Schlüsselloch“, mit Hilfe des Endoskops und unter Röntgenkontrolle. Das Verfahren hat eine hohe Lernkurve, so dass es nur speziellen Wirbelsäulen-Zentren vorbehalten bleiben sollte.

Intradisktale Verfahren wie die Chemonukleolyse, die automatisierte perkutane lumbale Diskektomie und die perkutane Laser-Diskus-Dekompression seien der Vollständigkeit halber erwähnt, haben jedoch aktuell keine Bedeutung mehr.

Im klinischen Alltag wird zwischen Sequesterektomie, Nukleotomie und Diskektomie unterschieden. Bei der Sequesterektomie wird nur der nach dorsal in den Spinalkanal „vorgefallene“ Anteil des Nucleus pulposus (Sequester) entfernt, ohne das eigentliche Bandscheibenfach zu adressieren. Dies ist möglich, da der Sequester die Verbindung zur übrigen Bandscheibe verloren hat.

Die Nukleotomie ist gekennzeichnet durch die Entfernung des Vorfalls mit den mobilen Anteilen des Nucleus pulposus, im Gegensatz zur Diskektomie, bei der große Teile oder die gesamte Bandscheibe entfernt werden (z.B. bei der Implantation einer künstlichen Bandscheibe).

Allein in Deutschland gab es im Jahr 2017 insgesamt 153380 Nukleotomien (OPS 5-831) [81]; damit gehört dieses OP-Verfahren zu den häufigeren Operationen in Deutschland.

### **1.7.2 Spondylodese**

Spondylodeseoperationen (OPS: 5-836) gehören ebenso zu den häufigeren Operationen in Deutschland (71756 Operationen im Jahr 2018 [81]) und haben sich seit dem Jahr 2005 fast verdoppelt.

Spondylodesen werden immer dann benötigt, wenn es zu offensichtlichen oder vermuteten Instabilitäten in bestimmten Abschnitten der Wirbelsäule kommt. Instabilitäten entstehen bei Tumoren, Spondylodiszitiden, Spondylolysen, degenerativen Spondylolisthesen und natürlich auch bei Traumata. Aber auch nach größeren operativen Eingriffen mit Facettektomien und Laminektomien entstehen iatrogene Instabilitäten [82].

Neben den oben genannten Indikationen werden Spondylodesen auch zur Behandlung und Korrektur von Deformitäten wie Skoliosen, Kyphosen und Olisthesen verwendet [ 83].

Die Entwicklung von versteifenden Operationen begann bereits Ende des 19. Jahrhunderts, als im Jahr 1891 versucht wurde, mit Silberdraht eine Fixierung von Segmenten zu erreichen [84]. Eine weitere Möglichkeit zur dorsalen Stabilisierung unter der Nutzung von

transpedikulären Schrauben wurde durch King im Jahr 1944 vorgestellt. Im Jahr 1953 erfolgte dann eine Spondylodese mittels Verkeilung des Intervertebralspalts durch Knochenspäne aus dem Beckenkamm durch den bekannten Chirurgen Cloward [85, 86].

1979 wurde durch Magerl der Fixateur externe vorgestellt, 1984 dann der Fixateur interne durch Dick. Diese technischen Neuerungen erlaubten nun kurzstreckigere Fusionen gegenüber der nicht winkelstabilen intrapedikulären Plattenfixationen, welche vorher verwendet wurde [87].

Einen neuen wesentlichen Impuls für die Weiterentwicklung der versteifenden Techniken in der Wirbelsäulenchirurgie konnten die deutschen Neurochirurgen Harms und Jeszenszky mit der TLIF-Technik (transforaminal lumbar interbody fusion) im Jahr 1998 geben [82].

Die ersten operativen Abläufe sind mit dem PLIF-Verfahren (posterior lumbar interbody fusion) identisch (perioperative Lagerung und Zugangsweg). Der große Vorteil des TLIF-Verfahrens stellt sich dadurch da, dass eine Begrenzung auf einen einseitigen Zugang zum Spinalkanal möglich ist. Daher muss bei Patienten mit einseitigen Pathologien die kontralaterale Seite nicht mit operativ berührt werden. [88].

Bei der TLIF-Technik werden polyaxiale Pedikelschrauben verwendet, bei denen der Schraubenkopf auf Grund der Lagerung auf einem Kugellager beweglich ist [89].

Wenn die Polyaxialschraube durch das Setzen der Verschlussmutter verblockt ist, ist die gleiche Festigkeit bzw. Belastbarkeit im Vergleich zu monoaxialen Schrauben erreichbar.

Die neuen Implantate haben das interkorporelle Fusionsverfahren deutlich verbessert, sodass heute Fusionsraten von > 90 % erzielt werden können [88]. Als Goldstandard hat sich die dorsale transpedikuläre Spondylodese in Kombination mit einer interkorporellen Fusion (in den verschiedenen Techniken) etabliert.

In den letzten Jahren wurden weitere Methoden entwickelt, z.B. minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion (MI-TLIF), oblique lumbar interbody fusion/anterior to psoas (OLIF/ATP), lateral lumbar interbody fusion (LLIF) und anterior lumbar interbody fusion (ALIF) [90].

## 1.8 Pharmakodynamik von Cefuroxim

Der Vorteil von Cefuroxim ist, dass die bakterizide Wirkung auf sensible Keime zeitabhängig ist, das heißt, je länger die Bakterien den Konzentrationen oberhalb der MHK ausgesetzt sind, desto mehr Bakterien werden auch zerstört. Wesentlich höhere Konzentrationen, z.B. das 4–5-fache, haben keinen Einfluss auf die Anzahl der zerstörten Bakterien [37]; jedoch können höhere Konzentrationen zu Nebenwirkungen beim Patienten führen.

Es wird davon ausgegangen, dass bei der Nutzung von Cephalosporinen als perioperative Antibiotikaphylaxe die Dauer oberhalb der MHK > 40 % der Operationszeit betragen sollte [36–40]. In dieser Zeit liegt die Eliminierungsrate für Bakterien zwischen 85–100 %.

Es konnte nachgewiesen werden, dass ausreichende Wirkspiegel von Cefuroxim in den verschiedenen Geweben, z.B. Haut, Muskulatur, subkutanem Fettgewebe usw. erreicht werden. Die Infektionen im Bereich der Wirbelsäule betreffen im Wesentlichen entweder den knöchernen Anteil des Bewegungssegments oder/und das Bandscheibengewebe. Die typischen Erreger finden sich in den beiden Gewebestrukturen, sodass dort eine therapeutisch ausreichende Konzentration von Cefuroxim notwendig ist. Es gibt derzeit keine Studie, welche die Kinetik der Cefuroximkonzentrationen in den Bandscheiben und Wirbelkörpern beim Menschen untersucht und diese mit den Plasmakonzentrationen korreliert hat. Derartige kinetische Studien wurden bisher nur am Schwein durchgeführt [18].

## 2 Zielstellung

Die perioperative Antibiotikaphylaxe mit 1,5 g Cefuroxim ist in der Wirbelsäulenchirurgie seit Jahren als Standard etabliert. Die Verwendung von Cefuroxim ist jedoch eher erfahrungs- statt evidenzbasiert.

Eine nicht effiziente perioperative Antibiotikaphylaxe korreliert mit einer höheren Inzidenz von postoperativen Infektionen und den damit verbundenen Folgen für die Patienten. Bisher gab es keine Studie am Menschen, die die Konzentrationen von Cefuroxim in der Wirbelsäule mit high performance liquid chromatography ermittelte und die Cefuroximkonzentrationen der Gewebeproben mit den Plasmakonzentrationen unter der Verwendung eines Populationsansatzes verglich.

Um solche Daten zu bekommen, wurde eine Studie mit 40 Patienten am Universitätsklinikum Halle durchgeführt und Gewebe von Wirbelkörpern bzw. Bandscheiben bei Wirbelsäulenoperationen extrahiert, sowie mehrere Blutproben entnommen.

Die Fragestellung der hier vorgestellten prospektiven Open-Label-Studie war demnach:

- Sind Cefuroximkonzentrationen in Bandscheiben, Wirbelkörperknochen und Plasma nachweisbar?
- Werden ausreichend hohe bakterizide Cefuroximkonzentrationen erreicht, um typische bakterielle Krankheitserreger zu eradizieren?

## 3 Patienten und Methodik

### 3.1 Studienprotokoll

Diese Studie wurde als prospektive Untersuchung mit einem sogenannten Open-Label-Design konzipiert und durchgeführt. Das bedeutet, dass die geprüfte Substanz sowohl den Patienten, als auch dem Prüfarzt bekannt ist.

Die Untersuchungspopulation setzte sich aus 40 Patienten zusammen, die sich einer elektiven Wirbelsäulenoperation im Department für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Halle zwischen April 2017 und März 2018 unterzogen.

Vor dem geplanten Eingriff wurde jeder Patient über die Studie aufgeklärt und hatte sein schriftliches Einverständnis mindestens 24 h vor dem Beginn gegeben.

Kein Patient hatte dieses Einverständnis später wieder zurückgezogen.

Um eine ausreichende statistische Kraft zu erzielen, erfolgte im Vorfeld eine Fallzahlabeschätzung mit dem Statistikprogramm G\*Power © [91]. Hierbei wurde festgestellt, dass eine Studienpopulation von 40 Personen ausreichend ist.

Bei allen 40 Patienten wurden 1,5 g Cefuroxim 10–60 min vor dem Hautschnitt, und damit vor dem Beginn der Wirbelsäulenoperation, i.v. appliziert. Das Blut, welches direkt vor, in und nach der Operation entnommen wurde, konnte durch einen permanenten Zugang aus der Vena mediana cubiti oder der Vena cephalica gewonnen werden. Die Zeitpunkte wurden exakt gemessen und in das Studienprotokoll eingetragen. Insgesamt wurde zu 9 Zeitpunkten Blut entnommen. Die letzten 6 Blutproben wurden den Probanden postoperativ im stündlichen Intervall entnommen (siehe Abbildung 6). Intraoperativ erfolgte entweder die Entnahme von Bandscheibengewebe und/oder einer knöchernen Probe aus dem Wirbelkörper. Dies war abhängig von der Operationsindikation (Nukleotomie versus Spondylodese versus Dekompression). Die Knochen- und Bandscheibenproben wurden entweder aus der Hals- oder der Lendenwirbelsäule entnommen. Pro Patient wurde mindestens eine Knochen- oder Bandscheibenprobe asserviert. Bei einigen Patienten konnte sowohl Knochen als auch Bandscheibe gewonnen werden.

Während der Gewebeentnahmen wurde zeitlich parallel eine Blutentnahme durchgeführt, damit zum späteren Zeitpunkt eine Aussage zum Verhältnis von Plasma- und Gewebekonzentration von Cefuroxim getroffen werden konnte. Die Zeitpunkte der

Gewebeentnahmen wurden intraoperativ auf Grund des Zugangsweges und der chirurgischen Technik durch den Operateur entschieden.

Eine Blutprobe wurde bereits vor der Single-Shot-Antibiotikatherapie entnommen, sodass für jeden Patienten eine Kontrollprobe ohne Antibiotikum vorlag, beziehungsweise zum sicheren Ausschluss, dass die Patienten kürzlich vor der Operation Cefuroxim eingenommen hatten und somit noch ein nachweisbarer Plasmaspiegel des Medikamentes vorhanden war.

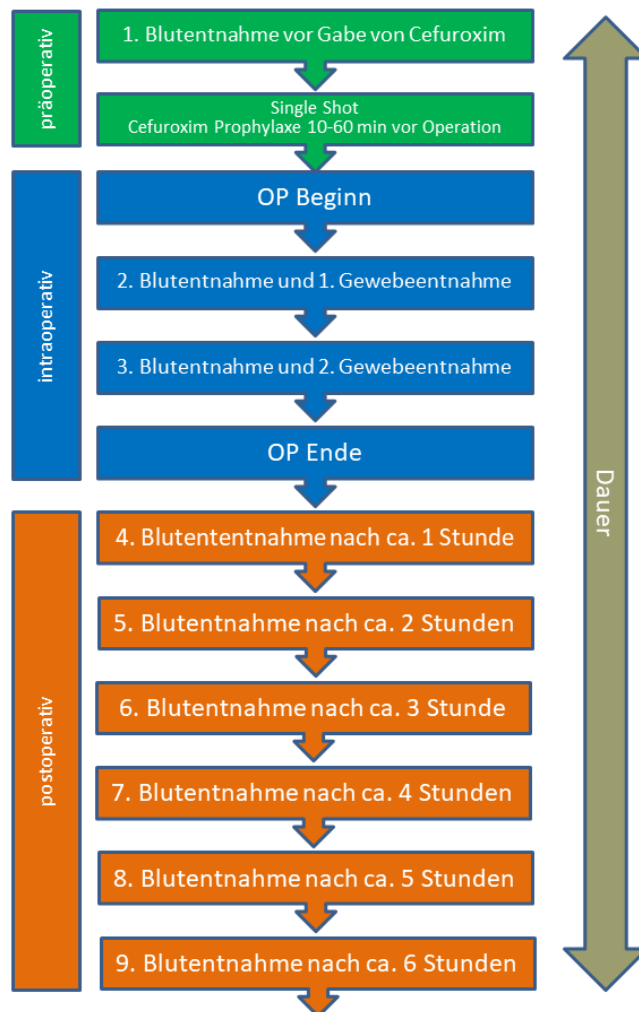


Abbildung 6: Schema der Studiendurchführung

Es wurde durch die HPLC-Analyse festgestellt, dass kein Patient bereits vorher mit Cefuroxim behandelt worden war.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission (Aktenzeichen: 216–158,) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigt und unter der EudraCT-Nummer: 2016-001511-20 gelistet.

### 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In den Tabellen 2 und 3 sind die Kriterien dargestellt, die zum Ein- oder Ausschluss in dieser Studie geführt haben.

Tabelle 2: Einschlusskriterien

1. Erwachsene Patienten
2. Frauen und Männer
3. Zwischen 20 und 85 Jahren
4. Patienten, die sich einer elektiven Wirbelsäulenoperation unterziehen
5. Unterschriebene Einverständniserklärung
6. Rechtlich kompetente Patienten

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

1. Patienten, die nicht zustimmen können
2. Patienten, die nicht einverstanden sind
3. Patienten, die ihr Einverständnis widerrufen
4. Schwangere
5. Kinder
6. Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
7. Patienten mit einer Anämie
8. Junge Erwachsene, welche noch im Wachstum sind
9. Stillende Mütter
10. Patienten mit Leukozytopenie und Thrombozytopenie
11. Patienten unter der Behandlung mit Schleifendiuretika und Aminoglykosiden
12. Traumatische Operationen am Knochen in den letzten 6 Monaten
13. Bestehende oder stattgehabte Osteomyelitis
14. Bestehende Pilzinfektionen oder abdominelle Infekte
15. Herzinsuffizienz (> New York Heart Association Classification II)
16. Niereninsuffizienz (Kreatininwerte > 130 µmol/l)
17. Leberinsuffizienz (hohe GOT/ASAT Werte)
18. Hoher BMI (> 35 kg/m <sup>2</sup> )

19. Allergien gegen Cephalosporine oder andere $\beta$ -Laktam-Antibiotika
20. Patienten, denen Cefuroxim aufgrund einer längeren Operationsdauer oder aus anderen klinischen Gründen innerhalb der Probeentnahmezeit zusätzlich verabreicht wurde

### 3.3 Co-Medikamente

In Tabelle 4 sind die Medikamente angegeben, welche auf Grund von Vorerkrankungen unabhängig von der Studie von den Probanden regelmäßig eingenommen wurden. Die ausführliche Auflistung der individuellen Medikamentenpläne sind dem Anhang auf Seite 64 zu entnehmen.

Tabelle 4: Co-Medikamente

• ACE-Hemmer
• Thyroidhormone
• Orale Antidiabetika
• Statine
• Urostatika
• Nicht steroidale Analgetika
• $\beta$ -Adrenozeptor Antagonisten
• Antidepressiva
• Antipsychotika
• $\beta_2$ -Adrenozeptor Agonisten
• Antimuskarinika
• Protonenpumpen Antagonisten
• Opioide
• Glukokortikoide
• Sartane
• Cyclooxygenase-2 Hemmer
• Minocycline
• Pregabalin
• Antiandrogene
• Fludrocortison



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Loratadin</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Parkinson Medikamente</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• L-Typ-Calciumkanal Antagonisten</li> </ul>

### **3.4 Aufbereitung der Proben für die HPLC**

Das Vorgehen zur Aufbereitung der Proben für die HPLC wurde durch die Arbeitsgruppe Prof. Neumann et al. bereits erfolgreich angewendet und detailliert publiziert [13, 14]. Die Analyse der Plasma- und Gewebeproben mittels HPLC erfolgte hierbei im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg durch Frau Pia Willmy unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Neumann. Die wesentlichen Schritte der vorliegenden Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen (bereits publiziert in [92]).

#### **3.4.1 Aufbereitung der Plasmaproben**

Die Blutproben (gesammelt in EDTA-haltigen Röhrchen) wurden bei 3000 g für 8 min zentrifugiert und danach 150 µl Plasma abpipettiert. Dieses wurde mit 600 µl Methanol gemischt und anschließend bei 2000 g für 30 min zentrifugiert, um sämtliche Proteine auszufällen. Von dem Überstand wurden 100 µl für die weitere Analyse genutzt [92].

#### **3.4.2 Aufbereitung der Wirbelkörper- und Bandscheibenproben**

Nach dem Extrahieren der Knochen- oder Bandscheibenproben aus dem Patientensitus wurden diese von anhaftendem Gewebe befreit und mit isotonischer Natriumchloridlösung gespült, um das verbliebene Blut zu entfernen. Die Gewebeproben wurden gesammelt und bis zur weiteren Verarbeitung bei -80 °C gelagert. Das gefrorene Gewebe wurde mit einem vorgekühlten Aluminiumhammer (siehe Abbildung 7) grob zerkleinert und in einem mit flüssigem Stickstoff vorgekühlten Mörser pulverisiert, dann dreimal 30 s mit einem Mikrodismembrator S (Sartorius, Göttingen, Deutschland; siehe Abbildung 8) in flüssigem Stickstoff zu einem noch feineren Pulver gemahlen und gewogen. Zu jeweils 100 mg Wirbelkörperknochen bzw. Bandscheibenpulver wurden 1,9 ml der mobilen Phase hinzugegeben.

Diese Mischung wurde zweimal für jeweils 60 s mit einem Ultraschallstab (Bandelin) bei 75 % Maximalleistung homogenisiert. Die Homogenate wurden bei 4 °C durch Zentrifugation für 10 min bei 4600 g geklärt und die Überstände danach mittels HPLC analysiert [92].



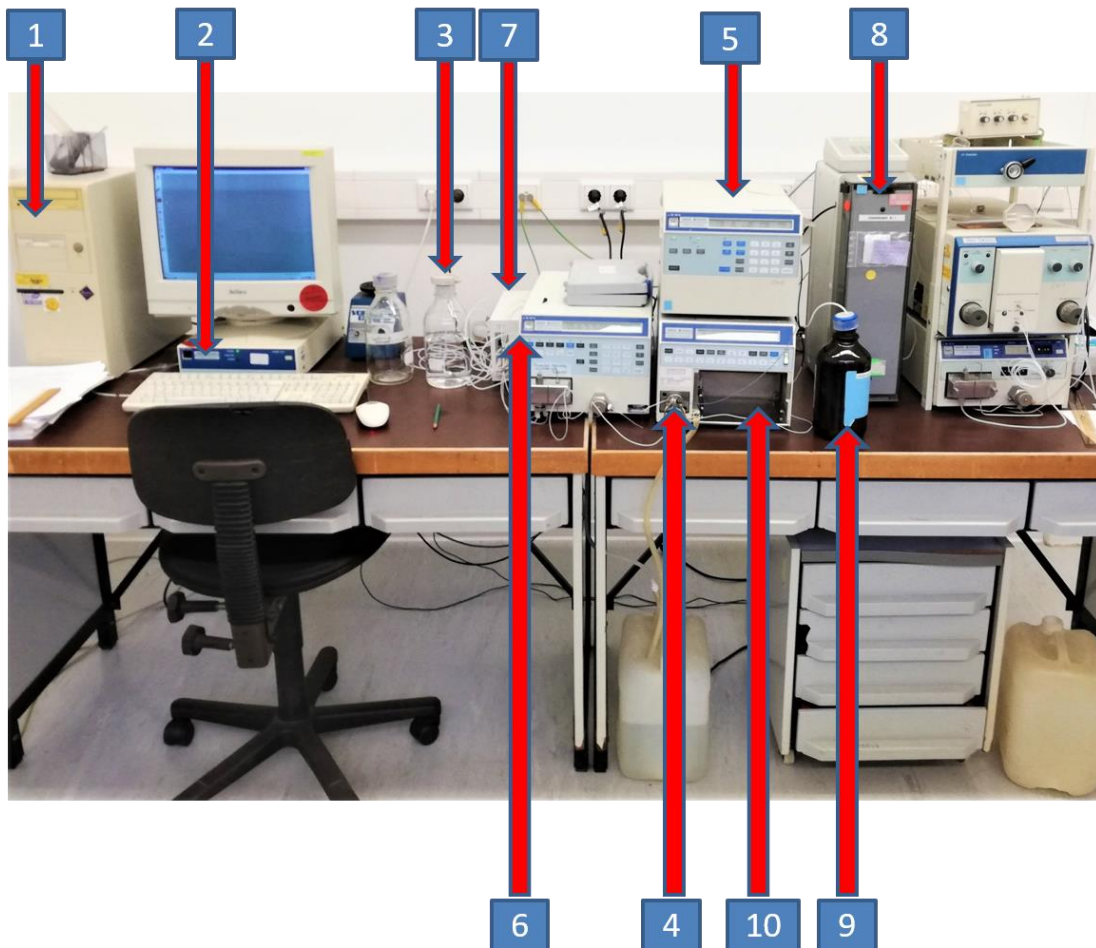
Abbildung 8: Aluminiumhammer



Abbildung 7: Mikro-Dismembrator S

### 3.5 HPLC-Detektion von Cefuroxim

Die Cefuroximkonzentrationen wurden durch HPLC im Labor des Institutes für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Halle ermittelt (siehe Abbildung 9). Das chromatographische System, nahezu identisch mit den zuvor benannten Studien der Arbeitsgruppe [13, 14], bestand aus einer Umkehrphasensäule Vertex plus Knauer (25DD181SBJ), 25 cm Länge, 4 mm Breite, Knauer, Berlin, Deutschland), einem Entgaser (Serie 1100, Hewlett Packard, Agilent Technologies, Böblingen, Deutschland), einem Autosampler LS2200 VWR Hitachi, einer Pumpe L-7100 Merck-Hitachi, einem UV-Detektor (Serie 1050 Hewlett Packard) und der HPLC-Manager-Software D-6000 (Merck-Hitachi). Die Säule wurde isokratisch mit einer Fließgeschwindigkeit von 0,5 ml/min bei 30 °C eluiert; dabei bestand die mobile Phase aus 25 % Methanol und 75 % wässrigem 67 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (pH = 5,0). Der Nachweis von Cefuroxim erfolgte bei einer Wellenlänge von 270 nm. Das Detektionslimit bei einer Injektion von 100  $\mu\text{l}$  Cefuroximverdünnung betrug 5 ng. Unter den gegebenen Konditionen war der Probenansatz von 10 ng/100  $\mu\text{l}$  bis 300 ng/100  $\mu\text{l}$  linear. Der Intraday- und Interday-Variationskoeffizient lag unter 7,0 % bezüglich des Bereiches von Cefuroxim [92].



- |                             |                                 |
|-----------------------------|---------------------------------|
| 1 PC                        | 6 Pumpe                         |
| 2 Interface                 | 7 Entgaser                      |
| 3 Laufpuffer (mobile Phase) | 8 Säulenofen                    |
| 4 Einspritzer (Autosampler) | 9 Filtriertes Wasser zum Spülen |
| 5 Detektor                  | 10 Probenteller                 |

Abbildung 9: Aufbau des HPLC-Messgerätes, mit dem die Analytik durchgeführt wurde

### 3.6 Pharmakokinetische Analyse

Die pharmakokinetische Analyse wurde von Herrn Prof. em. Dr. Weiss (Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Halle) dankenswerterweise ausgearbeitet und durchgeführt. Die Methodik wurde bereits detailliert publiziert und entsprechend in dieser Arbeit angewendet [92, 93].

Basierend auf einem 2-Kompartiment-Modell für die Cefuroximverteilung wurden nach der i.v. Infusion des Antibiotikums die Parameter-Clearance (Cl), Verteilungs-Clearance (CLcp)

und das zentrale ( $V_c$ ) sowie das periphere Volumen ( $V_p$ ) geschätzt. Das Gleichgewichtsverteilungsvolumen ( $V_{ss}$ ) ist durch folgende Gleichung definiert:

$$V_{ss} = V_c + V_p.$$

Die Cefuroxim-Daten ( $n = 40$ ) wurden mit einem Populationsansatz analysiert. Dieser wurde mit der Maximum-Likelihood (ML)-Schätzung über den Expectation-Maximization (EM)-Algorithmus unter Verwendung der Software ADAPT 5 durchgeführt [94].

Um eine pharmakokinetische Analyse durchführen zu können und Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe voraussagen, werden spezielle statistische Verfahren verwendet [95]. Es ist bekannt, dass die Konzentrations-Zeit-Verläufe eine gewisse Streuung der Messwerte um die Modellkurve zeigen. Ein Ziel der Analyse ist dabei die Variabilität der pharmakokinetischen Daten von größeren Gruppen darzustellen (z.B. Clearance oder Verteilungsvolumen). Wenn Populationsanalysen verwendet werden, sind diese nicht, wie herkömmliche Studien, an starre Dosierungs- und Probeabnahmeprotokolle gebunden. Es können vielmehr auch wenige Daten („sparse data“) genutzt werden. Mit dieser Methode können folglich auch Daten aus dem klinischen Alltag benutzt werden [96].

Das MLEM-Programm lieferte Schätzungen der Populationsmittelwerte und der interindividuellen Variabilität sowie der einzelnen Subjektparameter (bedingte Mittelwerte). Standardfehler (Genauigkeit % RSE (residual standard error)) der Parameter wurden geschätzt, wenn ausreichende Informationen aus den Daten verfügbar waren (angemessenes Verhältnis der Anzahl der Probanden zur Anzahl der geschätzten Parameter).

Es wurden logarithmisch normalverteilte Modellparameter angenommen, des Weiteren, dass der Messfehler eine Standardabweichung aufweist, die eine lineare Funktion der gemessenen Größe ist:

$$VAR_i = [\sigma_0 + \sigma_1 C(t_i)]^2$$

Dabei ist  $VAR_i$  die Konzentrationsvarianz zum Zeitpunkt  $i$  und  $C(t_i)$  zeigt die Modellvorhersage.  $\sigma_0$  und  $\sigma_1$  stellen die Varianzparameter dar.

Die Modellanpassungen an die Daten wurden anhand des Diagramms der Anpassungsgüte, standardisierter Residuen gegenüber der vorhergesagten Konzentration und individueller Anpassungen bewertet.

Die Modelldiskriminierung wurde anhand des Akaike-Informationskriteriums durchgeführt. Das Modell passte sehr gut zu den Konzentrations-Zeit-Daten, was durch die

Anpassungsgüte und standardisierte Residuendiagramme sowie durch Beispiele für individuelle Anpassungen belegt werden konnte [97].

### **3.7 Verwendete Substanzen und Materialien**

Für die Infusionen in Bolusform wurden 1,5 g Cefuroxim in 15 ml Wasser für die Injektionen aufgelöst. Das Medikament wird als Cefuroxim-ratiopharm verkauft und von der ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str. 3, D-89079 Ulm, Deutschland hergestellt. Externes Cefuroxim (PZN 3647788 Cefuroxim Hikma (Planegg, Deutschland) 750 mg) wurde als chromatographischer Standard verwendet.

Alle anderen Chemikalien waren von handelsüblich bester Qualität.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Vorbemerkungen

An dieser prospektiven Open-Label-Studie haben 40 Patienten teilgenommen. Keine Patienten beendeten die Teilnahme vorzeitig. Die Untersuchungspopulation bestand aus insgesamt 22 Männern und 18 Frauen.

Bei 25 Patienten konnte sowohl eine Bandscheiben- als auch eine Wirbelkörperprobe entnommen werden. Bei 12 Patienten wurde nur eine Bandscheibenprobe und bei 3 Patienten nur eine Wirbelkörperprobe extrahiert. Insgesamt konnten von allen Patienten 345 Plasmaproben gewonnen werden.

In unserer Studie wurden insgesamt 25 Spondylodesen (davon 2 PLIFs und 23 TLIFs) durchgeführt und 3 Bandscheibenprothesen eingesetzt.

Außerdem wurden 12 Nukleotomien durchgeführt; bei allen wurde die mikroskopisch-assistierte Technik angewandt.

Die Analyse aller Gewebe- und Plasmaproben sowie die Cefuroximkonzentrationsbestimmung mit der HPLC wurde im Institut für Pharmakologie und Toxikologie in Halle mit der Hilfe von Frau Pia Willmy unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Neumann durchgeführt. Anschließend wurden die Ergebnisse für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt.

## 4.2 Patientencharakteristika

In der Gesamtpopulation betrug der Anteil von Männern 55 %, der Frauenanteil 45 %. Das Patientenalter lag im Mittel bei 54 [29–70] Jahren. Der BMI lag im Durchschnitt bei 26,6 [17,2–33,9] und das Kreatinin bei 72,7  $\mu\text{mol/l}$  [36–113  $\mu\text{mol/l}$ ], außerdem die GFR bei 84,8 ml/min [55–90 ml/min].

Weitere Werte und Charakteristika sind Tabelle 5 zu entnehmen. Die untersuchten Parameter wiesen keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen auf.

Tabelle 5: Patientencharakteristika

	<b>Gesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
<b>Patienten (n)</b>	40	22	18
<b>Alter (Jahre)</b>	53,6 $\pm$ 10,9	52,5 $\pm$ 11,0	54,8 $\pm$ 10,1
<b>BMI</b>	26,6 $\pm$ 4,3	27,1 $\pm$ 4,3	25,8 $\pm$ 4,0
<b>Kreatinin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	72,4 $\pm$ 18,2	78,8 $\pm$ 19,1	64,7 $\pm$ 13,4
<b>GFR (ml/min)</b>	84,8 $\pm$ 10,3	84,9 $\pm$ 10,2	84,1 $\pm$ 10,6
<b>Kaliumionen (mmol/l)</b>	4,1 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,5
<b>Natriumionen (mmol/l)</b>	141,3 $\pm$ 2,6	140,6 $\pm$ 2,4	142,3 $\pm$ 2,5
<b>Harnstoff (mmol/l)</b>	4,8 $\pm$ 1,0	5,1 $\pm$ 1,2	4,6 $\pm$ 0,7
<b>ASAT (<math>\mu\text{kat/l}</math>)</b>	0,5 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,2

### 4.3 Parameterschätzungen und interindividuelle Variabilität

Die Parameterschätzungen und die Berechnung der interindividuellen Variabilität wurden durch Herrn Prof. em. Dr. Weiss durchgeführt und freundlicherweise für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt [93].

Tabelle 6: Parameter für das Modell der Cefuroximkinetik mit typischen Werten (Mittelwerte), interindividueller Variabilität (Variationskoeffizient, % VK) und Präzision der Schätzungen (% RSE)

	Symbol (Einheit)	Mittelwerte	Interindividuelle Variabilität (VK %)
<b>Modellparameter</b>		(% RSE)	(% RSE)
<b>Clearance</b>	CL (l/h)	7,38 (13)	48 (32)
<b>Zentrales Verteilungsvolumen</b>	$V_c$ (l)	8,85 (55)	368 (240)
<b>Peripheres Verteilungsvolumen</b>	$V_p$ (l)	10,30 (52)	471 (44)
<b>Verteilungs-Clearance</b>	$CL_{cp}$ (l/h)	61,8 (65)	127 (182)
<b>Restvariabilität<sup>a</sup></b>	$s_0$	0.79 (19)	
	$s_1$	0.18 (10)	

a: Messfehler haben folgende Varianz:  $VAR_i = [s_0 + s_1 C(t_i)]^2$

### 4.4 Anpassungsgüte

Betrachtet man die populationsvorhergesagten Cefuroximkonzentrationen des 2-Kompartimenten-Modells verglichen mit den gemessenen Werten (siehe Abbildung 10) zeigt sich eine gute Anpassungsgüte.

Die Messwerte streuen gleichmäßig um die Gerade. Die Dichte der Punkte auf beiden Seiten der Gerade ist einheitlich und gleich verteilt.



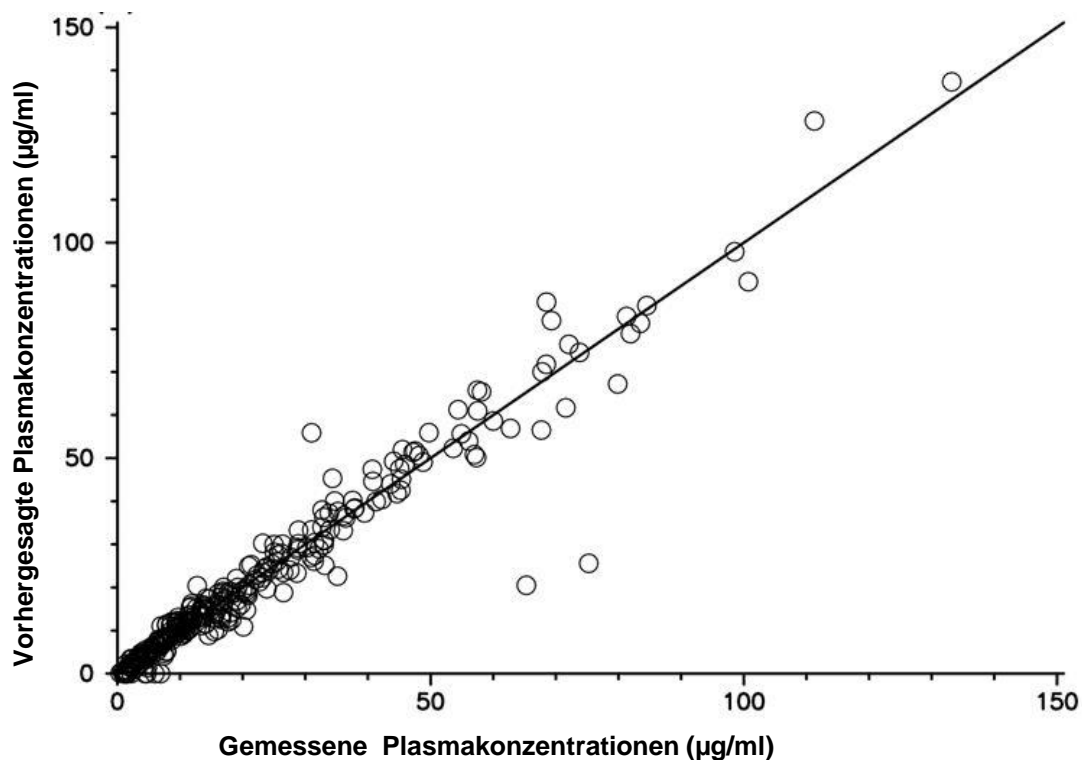


Abbildung 10: Individuell vorhergesagte vs. gemessene Cefuroximkonzentrationen [90]

## 4.5 HPLC-Validierung

### 4.5.1 Validierung der Bestimmung von Cefuroxim in der mobilen Phase

In dieser Studie war der primäre Endpunkt die Bestimmung der Gesamtkonzentration von Cefuroxim in Plasma, Wirbelkörpern und Bandscheiben der Patienten. Die Analyse wurde mit der high performance liquid chromatography (HPLC) durchgeführt. Um aussagekräftige Messergebnisse zu erhalten, wurde vor der eigentlichen Analyse der Gewebeproben die Messmethode validiert.

Zunächst wurde die Nachweisgrenze bestimmt. Dazu wurde eine definierte Menge Cefuroxim in die mobile Phase eingebracht und anschließend in unterschiedlichen Verdünnungen untersucht, um die Linearität und Nachweisgrenze von Cefuroxim mit der gewählten Methode zu prüfen (siehe Abbildung 11). Die Analyse wurde bei einer Wellenlänge von 270 nm, im ultravioletten Bereich durchgeführt. Das Injektionsvolumen pro HPLC-Durchgang betrug 100 µl.

In Abbildung 11 ist zu erkennen, dass bei allen 4 Messungen die gleiche Retentionszeit von ca. 8 min gemessen werden konnte.

Die Retentionszeit entspricht der Zeit, die die Cefuroximoleküle zum Durchwandern der Säule benötigen (von der Injektion des Analyten bis zur Detektion).

Der Ausschlag der Detektion, die Intensität, wird in Millivolt (mV) gemessen und ist proportional zur Konzentration ( $\mu\text{g/ml}$ ).

In Abbildung 11 ist entsprechend mit steigender Cefuroximkonzentration auch ein höherer Peak zu erkennen. Die Konzentrationsbestimmung erfolgt anhand der Peakhöhe.

Die Peakhöhe gibt die Entfernung der Basislinie zum Maximum des Peaks an. Schlussfolgernd ist zu erkennen, dass Cefuroxim mit der gewählten Messmethode bestimmbar und die Messmethode damit valide war. Das Detektionslimit bei einer Injektion von 100  $\mu\text{l}$  Cefuroximverdünnung betrug 5 ng. Unter den gegebenen Konditionen war der Probenansatz von 10 ng/100  $\mu\text{l}$  bis 300 ng/100  $\mu\text{l}$  linear.

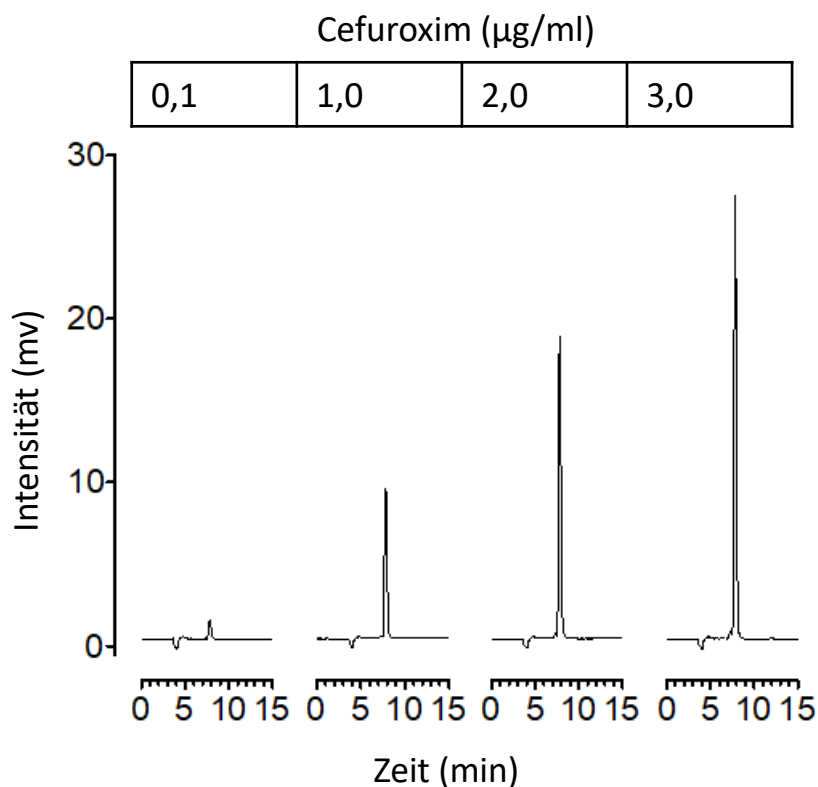


Abbildung 11: Typische Chromatogramme einer Serienverdünnung von Cefuroxim in der mobilen Phase der HPLC,  $\lambda = 270 \text{ nm}$

#### 4.5.2 Validierung der Bestimmung von Cefuroxim im Wirbelkörper

Im nächsten Schritt wurde geprüft, ob Cefuroxim auch in Wirbelkörperproben nachweisbar ist. Hierzu wurden Teile einer Wirbelkörperprobe, wie in Abschnitt 3.4.2. beschrieben, aufbereitet und teilweise vor der Extraktion mit einer definierten Menge Cefuroxim versetzt („spiken“), um die Wiederfindungsrate zu bestimmen.

In der Abbildung 12 ist der Validierungsprozess für die Wirbelkörperproben dargestellt. Dabei wurde im ersten Schritt eine Cefuroximplösung (1 µg/ml) analysiert und die Intensität (mV) bestimmt. Die Peakhöhe liegt ca. bei 8 mV (siehe 1. Messung, Abbildung 12). Im zweiten Schritt wurde Wirbelkörpergewebe eines Patienten auf das Vorhandensein von Cefuroxim untersucht. Es gibt hier einen Peak von ca. 3 mV etwa 8 Minuten nach der Injektion der mobilen Phase (2. Messung, Abbildung 12). Cefuroxim war folglich enthalten. Im letzten Schritt wurde dieselbe Gewebeprobe des Wirbelkörpers mit 1 µg/ml externem Cefuroxim gespikt. Bei diesem Vorgehen kommt es zu einer Addition der Intensitäten und damit auch der Konzentrationen von Cefuroxim. Die Peakhöhe beträgt nun ca. 11 mV (Messung 3, Abbildung 12).

Die Wiederfindungsrate bei Knochenextrakten betrug somit nahezu 100 %, sodass die in den Patientenproben gemessenen Cefuroximkonzentrationen direkt verwendet werden konnten. Der vorangehende Peak von ca. 12 mV bei Minute 4–5 rührt von mitextrahierten unbekanntem Molekülen, die ebenfalls eine UV-Absorption bei 270 nm aufweisen, und ist als Störgröße bei der Auswertung nicht zu beachten.

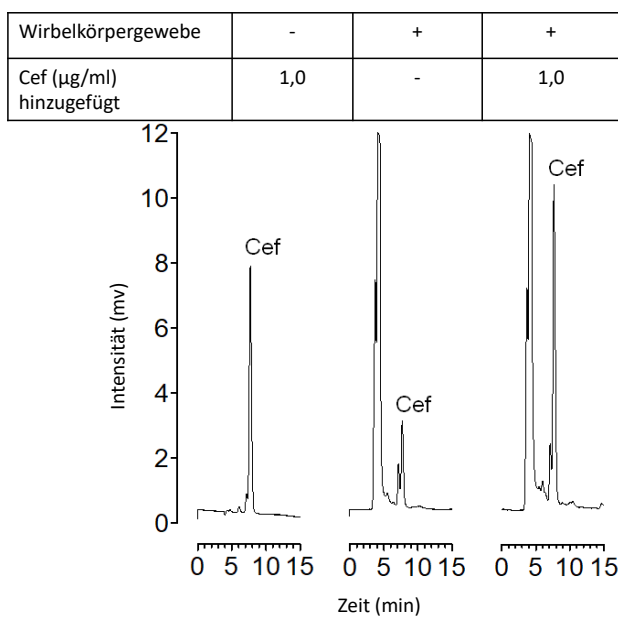


Abbildung 12: Typische Chromatogramme von alleinigem externem Cefuroxim, Wirbelkörpergewebe eines Patienten und der Gewebeprobe versetzt mit externem Cefuroxim,  $\lambda = 270 \text{ nm}$

### 4.5.3 Validierung der Bestimmung von Cefuroxim in den Bandscheiben

Analog zu den Knochenproben folgte die Validierung der Messmethode der Cefuroximbestimmung in den Bandscheibenproben.

Dazu wurde Bandscheibengewebe eines Patienten mit externem Cefuroxim gespikt. Das Cefuroxim wurde mit aufsteigenden Konzentrationen hinzugefügt. In allen Messungen ist nach 8 min ein Peak sichtbar (siehe Abbildung 13). Es ist zu erkennen, dass mit zunehmender Konzentration auch eine lineare Zunahme der Peakhöhe besteht. Es kommt zur Addition der Intensität, sodass auf das Vorhandensein von Cefuroxim bereits in der 1. Messung ohne externes Cefuroxim geschlossen werden kann (Messung 1, Abbildung 13).

Auch hier ist ein Gipfel der Kurve (Peak) bei Minute 4–5 sichtbar und als Störung zu interpretieren. Wie schon bei den Knochenextrakten konnte auch bei den Bandscheiben eine nahezu 100%-ige Wiederfindungsrate erreicht werden.

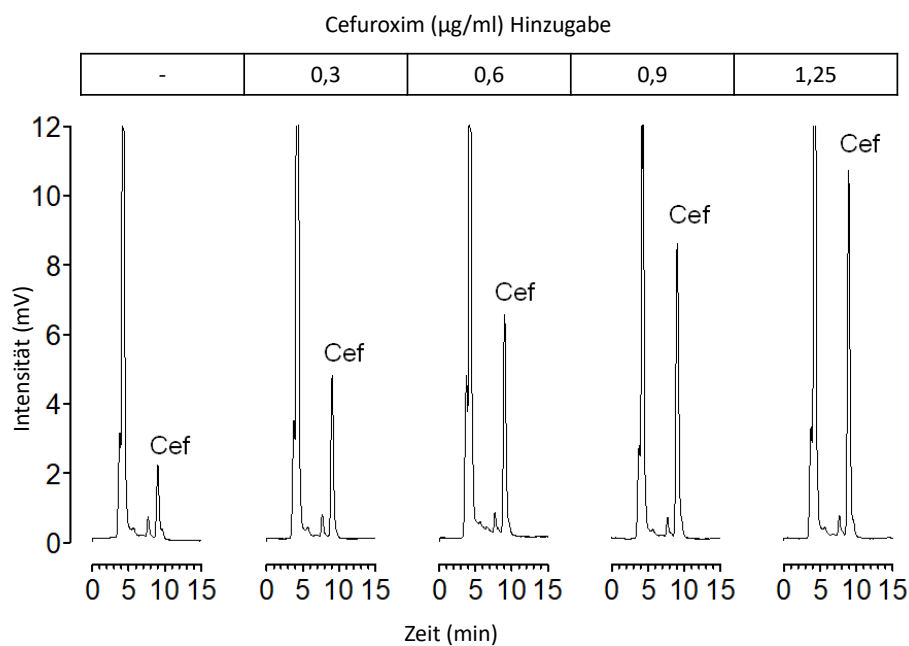


Abbildung 13: Typische Chromatogramme von Cefuroxim in der Bandscheibe eines Patienten: Dieselbe Probe wurde mit aufsteigenden Konzentrationen von externem Cefuroxim gespiked,  $\lambda = 270 \text{ nm}$ .

## 4.6 Cefuroximkonzentration im Plasma

### 4.6.1 Detektion von Cefuroxim im Plasma

Es wurden insgesamt 345 Plasmaproben analysiert. Bei 37 von 40 Patienten konnten alle 9 Proben gemäß dem Studienplan gewonnen werden; bei den übrigen 3 Patienten konnten auf Grund von schlechten Venenverhältnissen nicht alle Blutentnahmen durchgeführt werden. In Abbildung 14 ist exemplarisch ein HPLC-Analysedurchlauf für alle Plasmaproben eines Patienten dargestellt. Es wurden pro Patient 9 Plasmaproben analysiert (T1–T9).

Die erste Probe jedes Patienten diene als Nullprobe für die Vergewisserung, dass es keine Vorbehandlung mit Cefuroxim gab. Daher ist beim Zeitpunkt T1 kein Peak im Sinne eines Nachweises für Cefuroxim erkennbar. Nach der 1. Blutentnahme wurden 1,5 g Cefuroxim infundiert.

Ab dem Zeitpunkt T2–T9 sind unterschiedliche Intensitätsausschläge bei ca. Minute 8 erkennbar. Die Intensitätspeaks verringern sich von T2–T9.

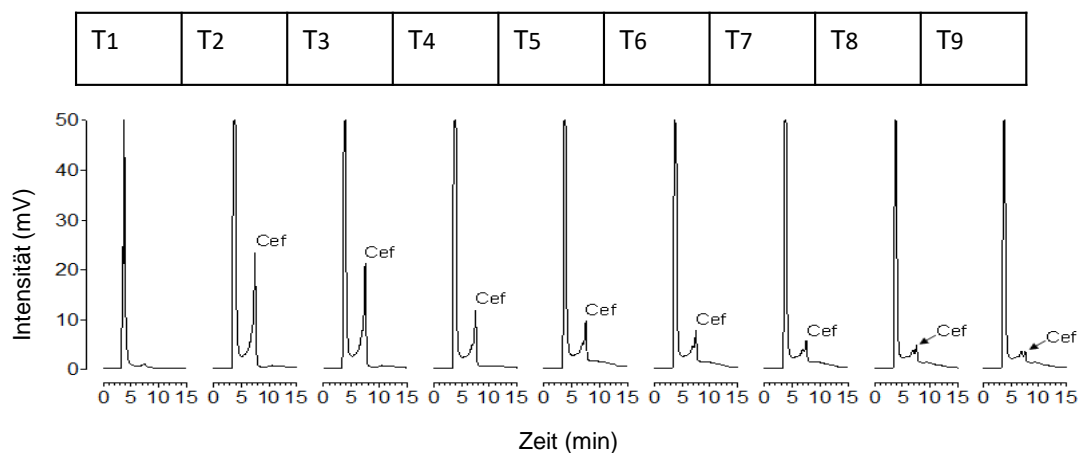


Abbildung 14: Typische Chromatogramme eines Patienten vor und nach der Infusion von 1,5 g Cefuroxim (T1–T9)

Aus Platzgründen wird im Folgenden die Ergebnisdarstellung der Plasmaproben exemplarisch am Patienten Nummer 49 dokumentiert. Die 40 Patienten sind in der Studie fortlaufend von 41 bis 80 durchnummeriert worden. Die Ergebnisse wurden für alle anderen Patienten in gleicher Weise berechnet.

In Abbildung 15 werden die Cefuroximpeaks aller 9 Plasmaproben von Patient Nummer 49 vergleichend dargestellt.

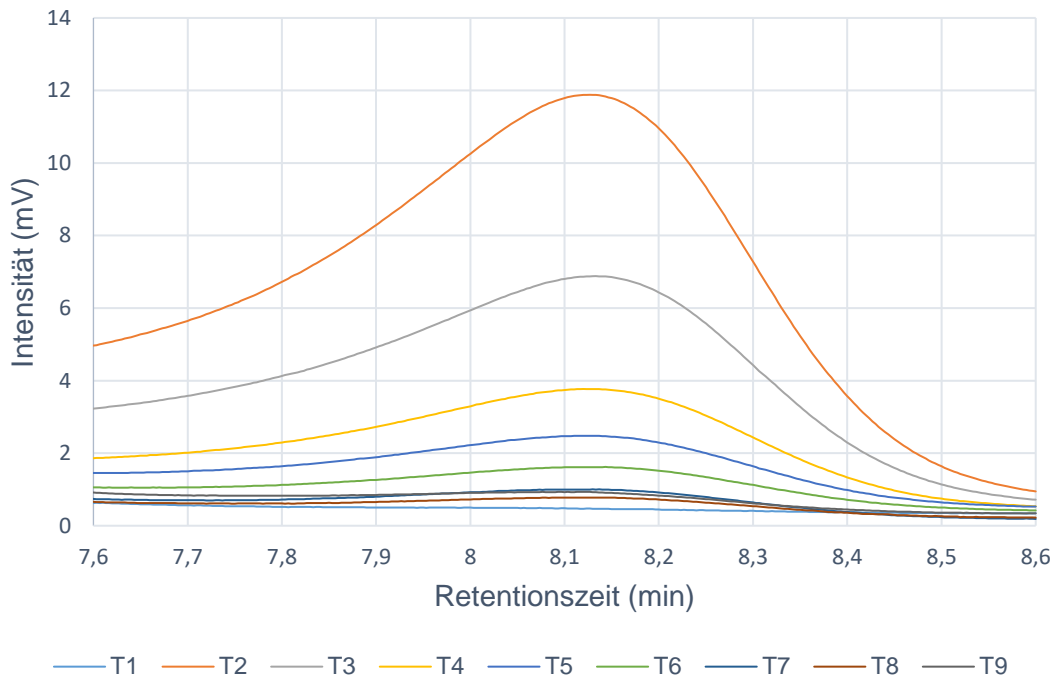


Abbildung 15: Kombinierte Darstellung der Chromatogramme (Cefuroximpeaks) des Patienten 49. Konzentrationen von Plasma vor (T1) und nach der Infusion von 1,5 g Cefuroxim (T2–T9),  $\lambda = 270 \text{ nm}$

Wie bereits beschrieben, war in der 1. Plasmaprobe kein Cefuroxim detektierbar.

Von T2 bis T9 nahm die Peakhöhe kontinuierlich ab. Bei allen Proben dieses Patienten konnte eine Retentionszeit für Cefuroxim von 8,11–8,14 min gemessen werden.

Nach Umrechnung der Intensitäten mithilfe einer Standardkurve (siehe Abbildung 11, Kapitel 4.5.1) in die Konzentrationen zeigten sich folgende Konzentrationen:

T2: 44,04  $\mu\text{g/ml}$

T3: 24,75  $\mu\text{g/ml}$

T4: 13,15  $\mu\text{g/ml}$

T5: 7,69  $\mu\text{g/ml}$

T6: 5,00  $\mu\text{g/ml}$

T7: 3,31  $\mu\text{g/ml}$

T8: 2,55  $\mu\text{g/ml}$

T9: 2,24  $\mu\text{g/ml}$

Nun konnte der Verlauf der Konzentrationen über die Zeit nach Infusion von 1,5 g Cefuroxim dargestellt werden (siehe Abbildung 16).

Jeweils ein Kästchen repräsentiert die Konzentration zu den Zeitpunkten T2–T9. Durch die Modellvoraussage (berechnet von Herrn Prof. em. Dr. Weiss) wurde die Konzentrationszeitkurve für den Beispielpatienten Nummer 49 erstellt.

Hier zeigt sich ein Abfall der Konzentration (Abbildung 16), der so auch bei den Konzentrationen aller anderen Patienten feststellbar war.

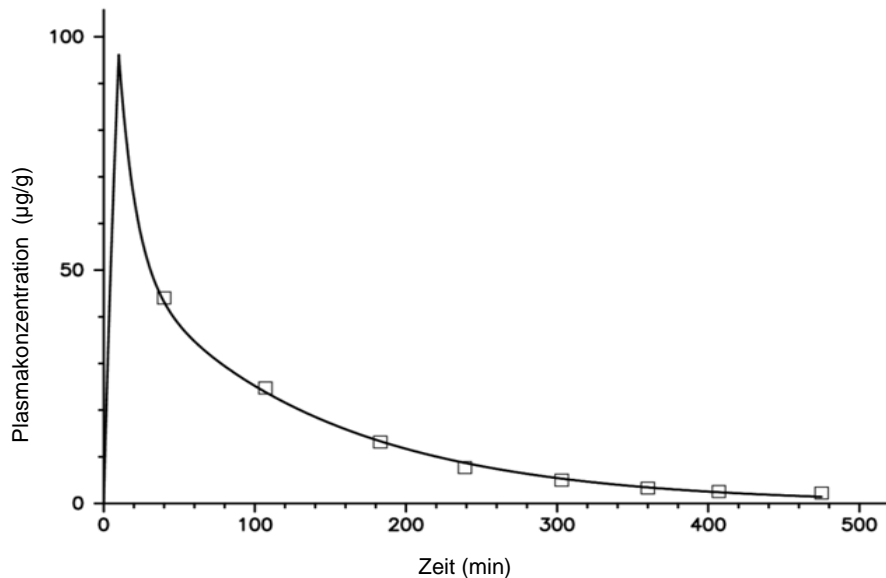


Abbildung 16: Berechnete (Linie) und gemessene (Symbole) Plasmakonzentrationen am Beispiel des Patienten 49 [90]

#### 4.6.2 Ergebnisdarstellung der Plasmakonzentrationen zu den Zeitpunkten T2–T9

Der exakte Zeitpunkt (T2 und T3) der Blutentnahmen wurde intraoperativ durch den Operateur in Abhängigkeit von dem zeitlichen Voranschreiten der Operation festgelegt. Die Zeitpunkte variieren daher interindividuell. Die 6 Blutentnahmen (T4–T9) postoperativ wurden im stündlichen Intervall durchgeführt. Tabelle 7 sind Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und Minimal- und Maximalwerte der Plasmakonzentrationen zu den Zeitpunkten T2–T9 (min) nach der Infusion von Cefuroxim zu entnehmen.

Die individuellen Konzentrationen der einzelnen Patienten zu den Zeitpunkten T2–T9 sind im Anhang, ab Seite 71, dargestellt.

Es zeigt sich, dass intraoperativ (T2 und T3) hohe Plasmakonzentrationen von Cefuroxim erreicht werden konnten. Auf Grund der Halbwertszeit von Cefuroxim von ca. 70–90 min [51, 53] kommt es postoperativ zu einer entsprechenden Verringerung der Konzentration. Der höchste Cefuroximspiegel von 137 µg/ml konnte 24 min nach der Infusion von 1,5 Cefuroxim erreicht werden. Die mittlere Plasmakonzentration lag intraoperativ zum Zeitpunkt T2 bei 54,7 µg/ml und zum Zeitpunkt T3 bei 40,9 µg/ml. Weitere Werte sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Mittelwerte ± Standardabweichung, Minimalwerte und Maximalwerte der Cefuroximplasmakonzentrationen zu den Zeitpunkten Tn (T2–T9)

<b>Plasmakonzentrationen zu den Zeitpunkten T2–T9</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>	<b>T7</b>	<b>T8</b>	<b>T9</b>
<b>Mittelwerte (µg/ml)</b>	54,7	40,9	23,1	16,0	11,1	8,2	6,4	4,7
<b>Standardabweichung (µg/ml)</b>	26,2	19,7	12,6	7,9	6,0	4,7	5,2	5,1
<b>Minimalwert (µg/ml)</b>	19,7	15,2	6,6	3,5	2,2	1,0	0	0
<b>Maximalwert (µg/ml)</b>	137	97,9	38,0	36,3	25,0	19,8	20,4	17,4

#### **4.6.3 Konzentrationszeitkurve im Plasma von Cefuroxim**

Abbildung 17 zeigt die gemessenen Plasmawerte zusammen mit der vom Modell vorhergesagten Mittelwert-Konzentrationszeitkurve für alle 40 Patienten.

Hier entspricht jeweils ein Punkt der Cefuroximkonzentration einer Plasmaprobe zu einem bestimmten Zeitpunkt (T2–T9). Daher sind sowohl die individuellen Entnahmezeitpunkte der Plasmaproben der Patienten, als auch die entsprechenden Konzentrationen dieser Abbildung zu entnehmen. Die Kurve zeigt anschaulich die Reduzierung der Plasmakonzentration entsprechend der Elimination von Cefuroxim. Es ist außerdem ersichtlich, dass bei einer durchschnittlichen Operationszeit, bei z.B. Spondylodesen von ca. 90 min, alle intraoperativen Proben hohe Cefuroximkonzentrationen erreichen.



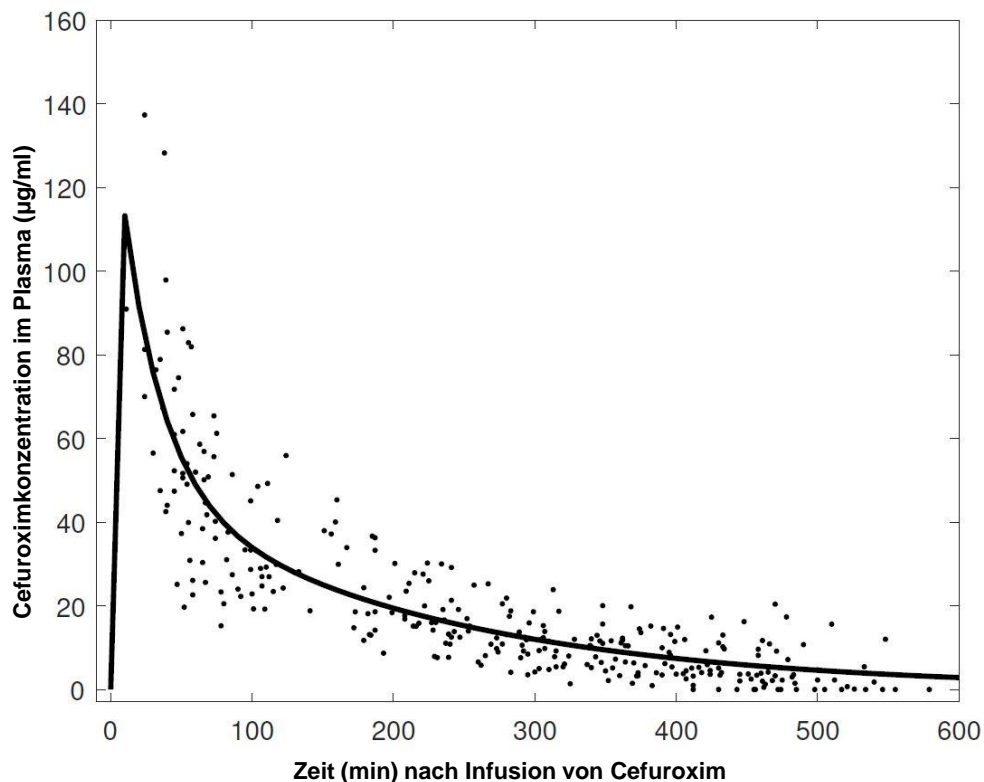


Abbildung 17: Vom Modell vorhergesagte Mittelwert-Konzentrationszeitkurve und gemessene individuelle Plasmakonzentrationen aller 40 Patienten

#### 4.6.4 Plasmakonzentrationen vs. EUCAST-MHK

Je nach Untersuchung und Methode der Analytik werden unterschiedliche MHK für die gleiche Bakterienspezies gefunden. Das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sammelt Daten der verschiedenen Untersuchungen zur Erhebung der MHK der verschiedenen Bakterienspezies. Da postoperative Wundinfektionen vor allem durch *Staphylokokkus aureus* verursacht werden, ist es wichtig, Antibiotikakonzentrationen oberhalb der MHK für *Staphylokokkus aureus* zu erreichen. Die Werte der MHK für Staphylokokkus Spezies befinden sich meist im Intervall zwischen 0,5 µg/ml–8 µg/ml [98].

Ungefähr 90 % aller Studien, die *S. aureus* im Bezug zu Cefuroxim untersucht haben, postulieren eine MHK von 6 µg/ml oder weniger. Daher wurde für diese Arbeit 6 µg/ml als Cut-off-Wert festgelegt, der auch so in anderen Studien benutzt wurde [18, 92, 99].

Dieser Wert muss also wohl mindestens erreicht werden, damit ausreichend hohe Cefuroximkonzentrationen im Gewebe wirken können.

Unter der Annahme von sensiblen Bakterien wurde bei den intraoperativ gewonnenen Plasmaproben zu jedem Zeitpunkt eine therapeutisch suffiziente Konzentration von Cefuroxim erreicht. Die für eine optimale Antibiotikaphylaxe geforderte Zeit von > 40 %

oberhalb der MHK konnte bei allen Patienten erreicht werden. Zudem zeigte sich, dass auch noch zeitnah postoperativ ausreichend hohe Konzentrationen ermittelt werden konnten. Die niedrigste Plasmakonzentration von Cefuroxim zum Zeitpunkt T4 (1 h nach dem Operationsende) war 6,57 µg/ml und damit sogar noch über dem Cut-off-Wert (siehe Abschnitt 4.6.3, Abbildung 17).

#### **4.7 Gewebeprobenentnahmen nach Infusion von Cefuroxim**

Die Infusion von 1,5 g Cefuroxim erfolgte für 10 min ca. 10–60 min vor dem Beginn der Operation. Die Zeitpunkte der Probeentnahmen wurden auf Grund des operativen Zugangsweges, der Anatomie des Patienten und der OP-Indikation vom Operateur festgelegt.

Im Durchschnitt wurde nach 69,6 min ( $\pm 29,2$  min) der Antibiotikagabe eine Bandscheibenprobe entnommen. Eine Wirbelkörperprobenentnahme erfolgte durchschnittlich nach 60,4 min ( $\pm 22,4$  min).

## 4.8 Cefuroximkonzentration in den Wirbelkörpern

Insgesamt wurden Gewebeproben aus 32 Wirbelkörpern der Hals- und Lendenwirbelsäule untersucht.

Nach der Homogenisierung dieser Proben wurde die Gesamtkonzentration von Cefuroxim bestimmt. Abbildung 18 zeigt die Konzentration von Cefuroxim in den Wirbelkörpern (Median, 5.–95. Perzentile, 95 % Konfidenzintervall). Die mittlere Konzentration ( $\pm$  eine Standardabweichung) betrug  $9,6 \pm 1,3 \mu\text{g/g}$ . Der höchste Cefuroximspiegel lag 55 min nach der Antibiotikagabe bei  $32,3 \mu\text{g/g}$ . Die niedrigste Konzentration konnte 67 min nach Antibiotikagabe mit  $0,48 \mu\text{g/g}$  festgestellt werden. Das Knochen/Plasma-Verhältnis lag intraoperativ ( $< 120$  min nach Antibiotikagabe) bei  $0,19 \pm 0,11$ .

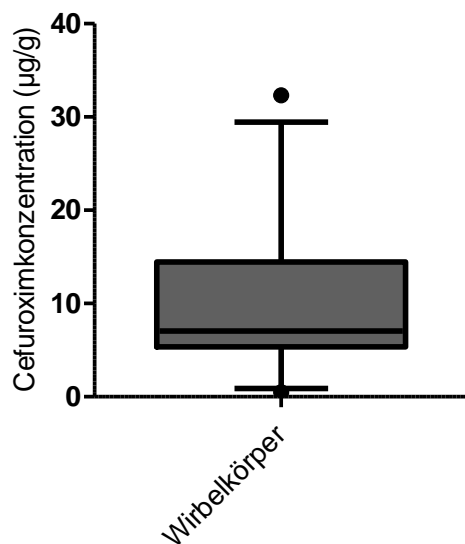


Abbildung 18: Box-Whisker-Plot (5.–95. Perzentile und 95 % Konfidenzintervall) von gemessenen Cefuroximkonzentrationen in den Wirbelkörpern ( $n = 32$ )

Abbildung 19 zeigt die gemessenen Konzentrationen in den knöchernen Gewebeproben aus den Wirbelkörpern getrennt nach Männern (19 Proben) und Frauen (13 Proben). Hier betrug der Mittelwert ( $\pm$  eine Standardabweichung) der Konzentration bei den Männern  $7,82 \pm 1,3 \mu\text{g/g}$  und bei den Frauen  $12,8 \pm 2,7 \mu\text{g/g}$ .

Bei der Durchführung des ungepaarten t-Tests wurde ein p-Wert von  $> 0,05$  ermittelt. Hier zeigte sich, dass kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand. Der Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) der Differenz der Konzentrationen zwischen Männern und Frauen betrug  $-5,0 \pm 2,70 \mu\text{g/g}$ . Das 95 % Konfidenzintervall lag zwischen  $10,5-0,53 \mu\text{g/g}$ .

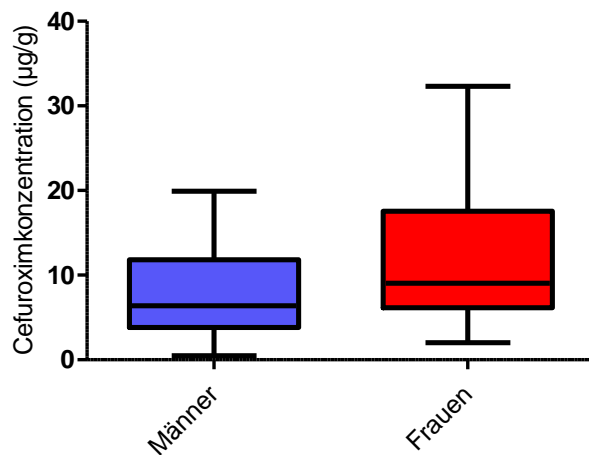


Abbildung 19: Box-Whisker-Plot (5.–95. Perzentile und 95 % Konfidenzintervall) von gemessenen Cefuroximkonzentrationen in den Wirbelkörpern von Männern und Frauen

Wie bereits im Abschnitt 4.6.4 erläutert, werden nun die Ergebnisse den MHK gegenübergestellt. In Abbildung 20 sind die Wirbelkörperproben in absoluten Zahlen den verschiedenen MHK zugeordnet. Hier ist ersichtlich, dass 93,8 % aller Proben sowohl die MHK von 0,5 µg/ml als auch 1 µg/ml erreichten. Höhere Werte wurden seltener erreicht mit 90,6 % (2 µg/ml), 78,1 % (4 µg/ml), 62,5 % (6 µg/ml), 34,4 % (8 µg/ml) und 18,8 % (16 µg/ml).

Wird nun wieder der Cut-off-Wert von 6 µg/g als Grenze angenommen, erreichten 12 von 32 Wirbelkörperproben diesen nicht. Demgegenüber standen 20 Wirbelkörperproben, in denen eine ausreichend hohe Cefuroximkonzentration festgestellt wurde.

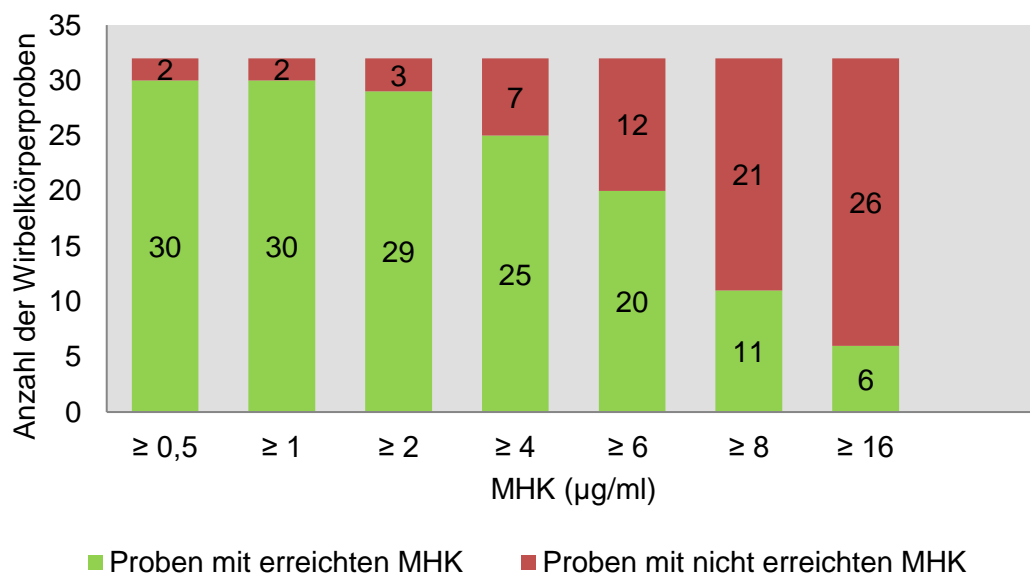


Abbildung 20: Verteilung der Wirbelkörper (n = 32) zu verschiedenen MHK-Werten

## 4.9 Cefuroximkonzentration in den Bandscheiben

Insgesamt wurden 35 Bandscheibenproben aus der Hals- und Lendenwirbelsäule untersucht. In Abbildung 21 ist die Konzentration von Cefuroxim in den Bandscheiben (Median, 5.–95. Perzentile, 95 % Konfidenzintervall) dargestellt. Die mittlere Konzentration ( $\pm$  eine Standardabweichung) betrug  $8,9 \pm 1,1 \mu\text{g/g}$ . Die höchste Konzentration von  $29,5 \mu\text{g/g}$  konnte 45 min nach der Antibiotikagabe gefunden werden, die geringste Konzentration von  $0,54 \mu\text{g/g}$  40 min nach der Antibiotikagabe. Das durchschnittliche Bandscheiben-/Plasma-Verhältnis der Cefuroximkonzentrationen lag intraoperativ ( $< 120$  min nach Antibiotikagabe) bei  $0,18 \pm 0,04$ .

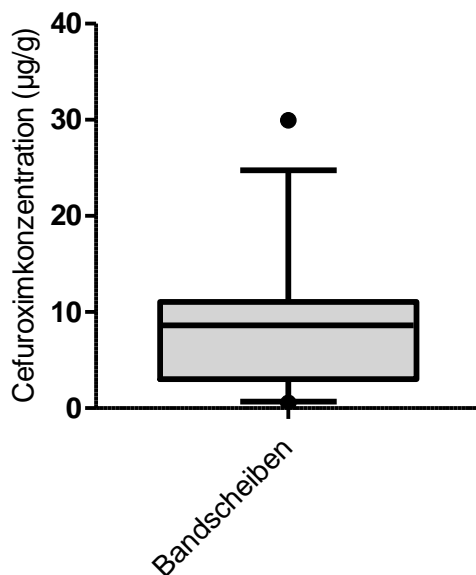


Abbildung 21: Box-Whisker-Plot (5.–95. Perzentile und 95 % Konfidenzintervall) von gemessenen Cefuroximkonzentrationen in den Bandscheiben ( $n = 35$ )

Abbildung 22 zeigt die Konzentrationen in den Bandscheiben getrennt nach Männern (19 Proben) und Frauen (16 Proben). Hier betrug der Mittelwert ( $\pm$  eine Standardabweichung) der Konzentration bei den Männern  $7,12 \pm 1,49 \mu\text{g/g}$  und bei den Frauen  $10,6 \pm 1,67 \mu\text{g/g}$ .

Bei der Durchführung des ungepaarten t-Tests wurde ein p-Wert von 0,13 ermittelt. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern. Der Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) der Differenz der Konzentrationen zwischen Männern und Frauen betrug  $3,45 \pm 2,24 \mu\text{g/ml}$ . Das 95 % Konfidenzintervall lag zwischen  $7,99-1,11 \mu\text{g/ml}$ .

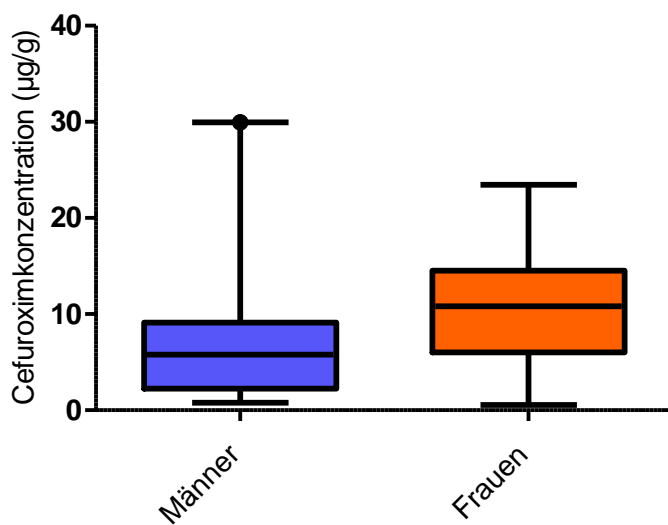


Abbildung 22: Box-Whisker-Plot (5.–95. Perzentile und 95 % Konfidenzintervall) von gemessenen Cefuroximkonzentrationen in den Bandscheiben von Männern und Frauen

Die Konzentrationen aller Bandscheiben wurden, wie bereits im Kapitel 4.6.4 beschrieben, den EUCAST-MHK gegenübergestellt. Wie in Abbildung 23 erkenntlich, erreichten alle Proben eine Konzentration von mindestens 0,5 µg/ml.

91,42 % der Proben erreichten 1 µg/ml, 85,71 % erreichten  $\geq 2$  µg/ml, 74,29 %  $\geq 4$  µg/ml, 60,0 %  $\geq 6$ µg/ml, 51,42 %  $\geq 8$  µg/ml und 8,5 %  $\geq 16$  µg/ml (Abbildung 23).

Wird wiederum der Cut-off-Wert von 6 µg/g als Grenzwert festgelegt, erreichten 21 von 35 Bandscheibenproben diesen Wert.

In 14 von 35 Proben wurde eine geringere Konzentration als 6 µg/g gemessen.

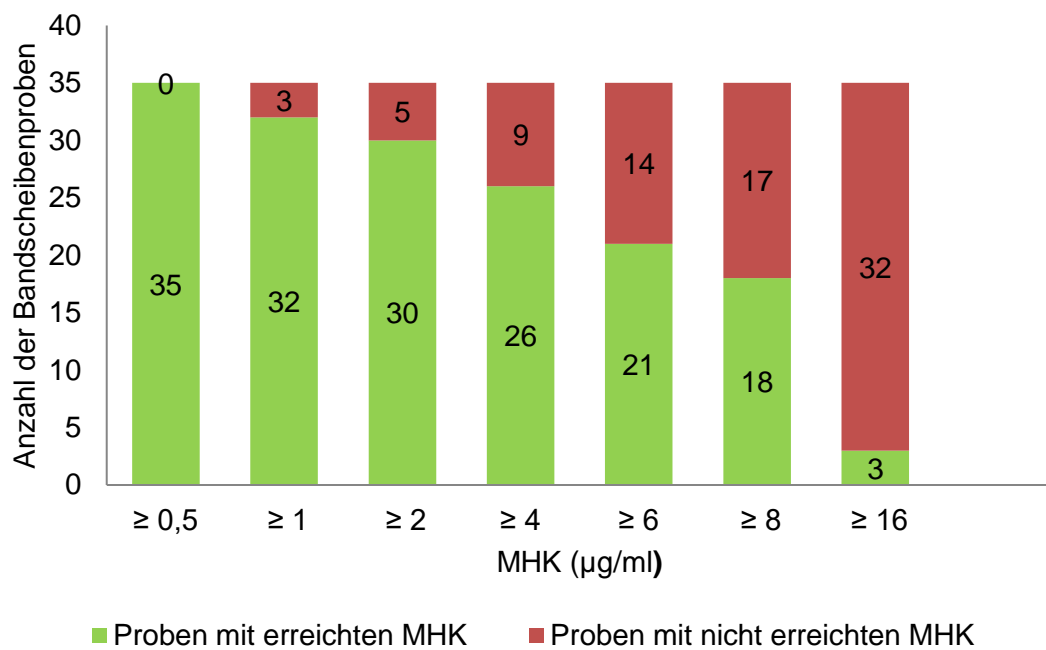


Abbildung 23: Verteilung der Bandscheiben (n = 35) zu verschiedenen MHK-Werten



#### 4.10 Gegenüberstellung der Wirbelkörper- und Bandscheibenkonzentrationen

In dieser Studie konnten bei 40 Patienten, die sich einer elektiven Wirbelsäulenoperation unterzogen hatten, 67 Gewebeproben entnommen werden. Davon waren 35 Bandscheiben- und 32 Knochenproben. In Abbildung 24 sind die Konzentrationen von Cefuroxim in den Bandscheiben und Wirbelkörperproben in einem Streudiagramm dargestellt. Die Cefuroximkonzentrationen in den Wirbelkörpern und den Bandscheiben lagen bei  $9,60 \pm 1,30 \mu\text{g/ml}$  und  $8,90 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$ .

Die Differenz zwischen diesen beiden Gruppen betrug  $0,70 \pm 1,77 \mu\text{g/ml}$ . Das 95 % Konfidenzintervall lag zwischen -4,67 und 2,41.

Im durchgeführten t-Test konnte ein p-Wert  $> 0,05$  ermittelt werden; somit besteht kein Unterschied in den mittleren Konzentrationen zwischen Bandscheiben und Wirbelkörpern. Hier ist jedoch zu beachten, dass vor allem in den Bandscheiben teilweise sehr geringe Konzentrationen von Cefuroxim gefunden wurden (siehe Abbildung 24).

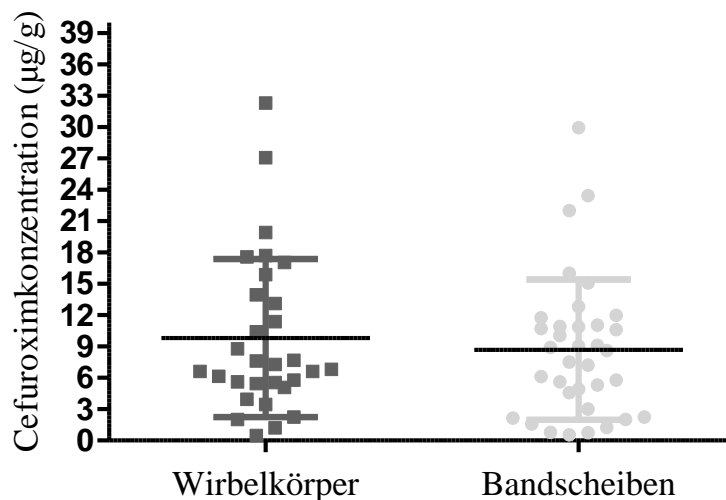


Abbildung 24: Streudiagramm der Cefuroximkonzentrationen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) in Bandscheiben und Wirbelkörpern

Nimmt man eine Konzentration von 6 µg/ml als Cut-off-Wert, welche normalerweise als notwendig für präventive Maßnahmen gegen nosokomiale Infektionen angesehen wird [18, 98], dann wurde diese in 14 von 35 Bandscheibenproben nicht erreicht. Ebenso wurde dieser Cut-off-Wert in den Wirbelkörpern bei 12 von 32 Proben nicht erreicht. In Abbildung 25 sind Wirbelkörper- und Bandscheibenproben prozentual dem Cut-off-Wert von 6 µg/ml zugeordnet. Hier ist zu erkennen, dass ca. 40 Prozent der Proben den Wert nicht erreichen. Die Verteilung zum genannten Cut-off-Wert ist ähnlich zwischen Bandscheiben und Wirbelkörpern. Dabei ist die unterschiedliche Anzahl der Proben von 32 (Wirbelkörper) versus 35 (Bandscheiben) zu beachten.

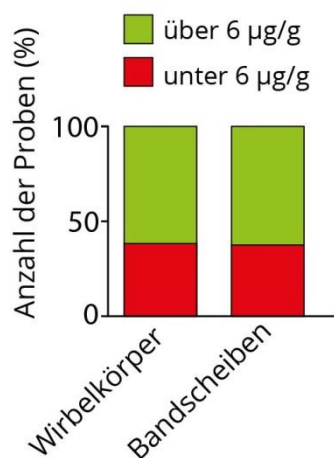


Abbildung 25: Verteilung der Wirbelkörper und Bandscheibenproben über und unter dem Cut-off-Wert von 6 µg/g

#### 4.11 Verlaufskontrolle der Studienpopulation

Innerhalb des stationären Aufenthalts traten keine postoperativen Wundinfektionen auf. Die Verlaufskontrollen wurden planmäßig innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung aus dem Krankenhaus durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass 39 Patienten keine späten Wundinfektionen hatten. Bei einer Patientin kam es zu einer Wundheilungsstörung mit Wunddehiszenz. Ein Abstrich ergab keinen mikrobiologischen Keimnachweis, die Dehiszenz heilte im Anschluss ohne operative Revision folgenlos aus. Die intraoperativen Cefuroximkonzentrationen lagen bei dieser Patientin sowohl im Plasma als auch im Gewebe über dem Cut-off-Wert von 6 µg/ml.

## 5 Diskussion

Die perioperative Antibiotikaprophylaxe hat einen hohen Stellenwert in der Vermeidung von postoperativen Wundinfektionen. Die Behandlung einer eingetretenen intra- oder postoperativen Infektion macht oft eine chirurgische Intervention notwendig und verursacht hohe zusätzliche Kosten im Gesundheitssystem und eine längere Liegedauer des Patienten mit zum Teil erheblicher Einschränkung seiner Lebensqualität aufgrund dazugehöriger Komplikationen.

Cephalosporine, z.B. Cefuroxim, haben sich in der Prophylaxe der Infektionen als effektiv und kostengünstig erwiesen. Cefuroxim wird in den unterschiedlichsten chirurgischen Bereichen eingesetzt und zeigte im Plasma, der Muskulatur, Haut, etc. eine ausreichend bakterizide Wirkung gegenüber typischen Bakterien (z.B. *S. aureus* etc.) [6]. Cefuroxim wurde jedoch bisher in der Wirbelsäulenchirurgie nicht evidenzbasiert, sondern eher erfahrungsbasiert angewendet.

Um einschätzen zu können, ob Cefuroxim auch in Bandscheiben und Wirbelkörpern in gewünschter Form bakterizid wirksam ist, war es Ziel dieser Studie, zu untersuchen, ob die erforderliche Cefuroximkonzentration oberhalb der spezifischen MHK der einzelnen Bakterienspezies liegen, die als Erreger z.B. einer Spondylodiszitis bekannt sind [38]. Um möglichst effektiv wirken zu können, sollte eine Cefuroximkonzentration von mindestens 6 µg/ml erreicht werden [18, 99].

Das Ziel der Antibiotikaprophylaxe in der Wirbelsäulenchirurgie ist daher, eine wirksame Konzentration sowohl im Plasma als auch in den Bandscheiben und den Wirbelkörpern innerhalb der Zeit zu erreichen, während der es zur Kontamination kommen könnte. Typischerweise ist hier die Zeit vom ersten Hautschnitt in der Operation bis zum Wundverschluss gemeint.

Dies ist die erste Studie am Menschen, die Bandscheiben- und Wirbelkörperkonzentrationen von Cefuroxim mithilfe von HPLC untersucht und diese mit Plasmakonzentrationen vergleicht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden bereits im Dezember 2019 im Journal of Pharmacy and Pharmacology unter dem Titel „Population pharmacokinetics of cefuroxime and uptake into hip and spine bone of patients undergoing orthopaedic surgery“ veröffentlicht [92].

In der Studie wurden 40 Patienten, die sich einer elektiven Wirbelsäulenoperation am Universitätsklinikum Halle unterzogen, präoperativ mit 1,5 g Cefuroxim behandelt. Der Zeitpunkt der Infusion wurde vom Anästhesisten im Verlauf der Narkoseeinleitung festgelegt und die Uhrzeit im Protokoll notiert. Intraoperativ wurden 1 Bandscheibenprobe

und/oder 1 Wirbelkörperprobe entnommen. Im Verlauf der Studie wurden insgesamt 9 Blutentnahmen durchgeführt (siehe Abbildung 6, Kapitel 3.1).

Es wurde festgestellt, dass alle intraoperativ entnommenen Plasmaproben den Cut-off-Wert von 6 µg/ml erreichten. Alle Proben erreichten diesen Wert auch noch 1 h nach dem Ende der Operation. Da mögliche Bakterien vor allem während der Operation in den Körper gelangen, ist hier von einer suffizienten Prophylaxe auszugehen. Die Wirbelkörperproben hatten im Durchschnitt eine Konzentration von  $9,6 \pm 1,3$  µg/g. Dabei erreichten 12 von 32 Proben den erforderlichen Cut-off-Wert nicht. Die mittlere Konzentration der Bandscheiben betrug  $8,9 \pm 1,1$  µg/g. Den Breakpoint von 6 µg/ml erreichten 14 von 35 Proben nicht.

Die Studie wurde als prospektive Open-Label-Beobachtungsstudie über den Zeitraum von April 2017 bis März 2018 durchgeführt, währenddessen alle Patienten in die Studie aufgenommen wurden, welche die Einschlusskriterien (beschrieben in Kapitel 3.2) erfüllten. Das Studiendesign wurde als Beobachtungsstudie gewählt, da die bakterizide Wirkung von Cefuroxim bereits seit langem bekannt ist und allein die Kinetik in den verschiedenen Kompartimenten untersucht werden sollte.

Das Open-Label-Design wurde bewusst genutzt; denn zum aktuellen Zeitpunkt ist die perioperative Prophylaxe mit Cefuroxim in der Wirbelsäulen Chirurgie seit Jahren Standard. Daher werden die Patienten routinemäßig in der Operationsaufklärung auch über die Applikation von Cefuroxim aufgeklärt. Der Einsatz von Cefuroxim wurde folglich nicht vom Prüfarzt individuell für den Patienten festgelegt, sondern stellte vielmehr eine der Zugangsvoraussetzungen zur Operation dar.

Das prospektive Design wurde genutzt, da für die Untersuchung der individuellen Kinetik Blutproben an definierten Zeitpunkten entnommen werden mussten.

Die klinischen Daten wurden ausschließlich aus der elektronischen Patientenakte ORBIS ® der Firma Agfa (Mortsel, Belgien, Version 5.2) entnommen.

Eine Studie an Schweinen konnte hohe Konzentrationen von Cefuroxim in den Bandscheiben und Wirbelkörpern mittels kontinuierlicher Mikrodialyse nachweisen [18]. Es wurde festgestellt, dass dort die Halbwertszeit von Cefuroxim in den Bandscheiben (103,1 min) doppelt so lang war, wie in anderen Kompartimenten, z.B. subkutanem Fettgewebe (46,1 min) oder Plasma (45,7 min). Hier wurde eine  $T_{\max}$  (und  $C_{\max}$ ) von Cefuroxim in den Bandscheiben nach 103 min (12 µg/ml) erreicht, im Gegensatz zu Plasma nach 15 min (34 µg/ml) und Wirbelkörperknochen nach 45 min (28 µg/ml). Die Zeit oberhalb des Cut-off-Wertes von 6 µg/ml war in dieser Studie in den Bandscheiben, im Vergleich zu den Wirbelkörpern und dem freien Plasma, am längsten. Die Autoren interpretierten diese Daten als hohe Evidenz für eine Penetration von Cefuroxim in Bandscheiben [18].

Die Daten in der vorliegenden Studie am Menschen zeigten im Vergleich zu genannter Studie am Schwein [18] eine breitere Streuung der Konzentrationen. Einzelne höhere Spitzenkonzentrationen in den Bandscheiben, Knochen und Plasma wurden im Menschen erreicht, jedoch gibt es in der vorliegenden Studie auch mehrfach Werte in den Bandscheiben und Knochen, die sehr geringe Konzentrationen ( $< 1 \mu\text{g/g}$ ) von Cefuroxim zeigen. Die Bandscheiben werden beim Menschen nur von den Endplatten aus versorgt und haben nur in der 1. Lebensdekade intradiskale Blutgefäße. Des Weiteren sind Bandscheiben im Menschen dicker als bei Schweinen [100]; die Diffusion ist daher erschwert. Menschen haben im Vergleich zu jungen Schweinen auf Grund der Masse ein wahrscheinlich größeres Verteilungsvolumen. Dieses größere Volumen trägt dazu bei, dass in den Kompartimenten beim Menschen geringe Konzentrationen gemessen werden. Insgesamt ist daher unter den Bedingungen nur eine geringe Vergleichbarkeit der Bandscheibenperfusionen zwischen jungen Schweinen und Menschen möglich.

In einer früheren Studie beim Menschen konnten bei der Gabe von 1,5 g Cefuroxim in nur 2 von 10 Studienteilnehmern messbare Konzentrationen von Cefuroxim in den Bandscheiben ermittelt werden [101]. In diesen beiden Bandscheiben wurden sehr hohe Konzentrationswerte von 32,1 und 14,1  $\mu\text{g/g}$  [101] gemessen. Diese Arbeitsgruppe benutzte einen mikrobiologischen Test, bei der die Hemmung des Keimwachstums in der Petrischale zum Quantifizieren der Cefuroximkonzentration benutzt wurde. Die untere Nachweisgrenze für Cefuroxim lag in dieser Studie bei 0,6  $\mu\text{g/ml}$  [101]. Hier ist anzumerken, dass die Bestimmung mittels HPLC einem sensitiveren Vorgehen entspricht, da in der vorliegenden Studie die untere Nachweisgrenze 50  $\text{ng/ml}$  betrug und daher gut zu erklären ist, dass in der vorliegenden Studie in allen Bandscheiben Cefuroximkonzentrationen gefunden werden konnten.

In einer parallel zur vorliegenden Studie durchgeführten Untersuchung derselben Arbeitsgruppe der Universität Halle mit gleichem Studiendesign wurde die Konzentration von Cefuroxim im Hüftkopf untersucht [92].

Hierbei zeigte sich eine mittlere Konzentration von  $9,8 \pm 0,6 \mu\text{g/g}$  in der Substantia spongiosa und  $8,9 \pm 0,8 \mu\text{g/g}$  in der Substantia compacta [92]. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzentrationen in Substantia spongiosa und Substantia compacta der Hüftkopfproben, ebenso keine Unterschiede zwischen den Hüft- und Wirbelkörperproben ( $p > 0,05$  ANOVA mit Bonferroni-Korrektur). Dabei fiel jedoch auf, dass der Cut-off-Wert von  $6 \mu\text{g/g}$  in den Hüftkopfproben signifikant öfter erreicht wurde als in Bandscheiben- und Wirbelkörperproben ( $p < 0,05$ ) [92].

Es ist zu beachten, dass in den Wirbelkörpern die Cefuroximkonzentration im gesamten Knochen bestimmt wurde und nicht aufgeteilt in die einzelnen Kompartimente des Knochens. Aufgrund der intraoperativen Technik der Probengewinnung war es in den Wirbelkörpern nicht möglich, Substantia corticalis und Substantia spongiosa einzeln zu entnehmen.

Jung und Mischkowsky [102] hatten bereits 1979 Cefuroximkonzentrationen in Knochengewebe von Tibia und Femur nachweisen können. In dieser Studie wurden die Studienteilnehmer mit 1,5 g Cefuroxim präoperativ behandelt. Der Zeitpunkt der Applikation variierte zwischen dem Vorabend der Operation und 30 min vor dem Operationsbeginn. Zur Detektion der Konzentrationen wurde ein Agar-Diffusions-Test benutzt. Es wurden wesentlich höhere Konzentrationen im Plasma als in den Knochen gefunden. Dabei wurden innerhalb des Knochens in der Substantia compacta höhere Konzentrationen als in der Substantia spongiosa gefunden. Es wurde beobachtet, dass der Abfall der Konzentration von Cefuroxim im Plasma schneller verlief als im Knochen. Außerdem wurde herausgefunden, dass der Abfall der Konzentrationen abhängig von der Applikationsdosis war [102].

Leigh et al. konnten ebenfalls im Rahmen einer Knie-Total-Endoprothesen-Implantation Cefuroxim im Knochen nachweisen [103]. Nach der Infusion von 1,5 g Cefuroxim wurden bei 12 Patienten mittels einer mikrobiologischen Methode Konzentrationen in den Geweben nachgewiesen. Die Entnahmezeitpunkte der Gewebeproben aus Femur und Tibia variierte zwischen 15 und 37 min. Es wurde eine mittlere Konzentration von 18,6 mg/kg ( $\pm$  6,5 mg/kg) im Femur und 15,5 mg/kg ( $\pm$  5,7 mg/kg) in der Tibia gemessen. Die mittlere Plasmakonzentration von Cefuroxim betrug 112,4 mg/l ( $\pm$  26,8). Das Knochen/Plasma-Verhältnis betrug im Femur 0,17 ( $\pm$  0,08) und in der Tibia 0,14 ( $\pm$  0,07) [103].

In einer anderen Studie während einer Hüft-Total-Endoprothesen-Implantation konnten nach der Infusion von 1,5 g Cefuroxim im Femurkopf mittlere Konzentrationen von 14,9 mg/kg gefunden werden [104]. Dabei lag das Intervall der Konzentrationen zwischen 2,9 mg/kg und 49,8 mg/kg. Hier wurden die Knochenproben 15–125 min nach der Infusion von Cefuroxim entnommen und mittels einer Agar-Diffusionsmethode detektiert. Das Knochen/Plasma-Verhältnis betrug in dieser Studie 0,23 [104].

Ferrero et al. gaben die Konzentration in der Spongiosa des Femurs nach Infusion von 0,5 g, 1,0 g, und 1,5 g entsprechend mit 1,66  $\mu$ g/g, 6,061  $\mu$ g/g und 9,49  $\mu$ g/g an [105].

In der Zusammenschau der publizierten Daten zu Cefuroximkonzentrationen in Tibia und Femur [102–105] zeigten sich die Wirbelkörperknochenkonzentrationen in der vorliegenden Studie übereinstimmend. Ein relevanter Unterschied in der Aufnahme von Cefuroxim im Wirbelkörperknochen im Vergleich zu Tibia und Femur ist nicht festzustellen.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Bandscheiben/Plasma- sowie Knochen/Plasma-Verhältnisse waren  $0,18 \pm 0,04$  und  $0,19 \pm 0,11$ . Diese Werte bestätigten, wie bereits beschrieben, die Daten anderer Autoren [103–105]. Bei der Betrachtung der Knochen/Plasma-Verhältnisse von Cefuroxim ist jedoch zu beachten, dass diese Verhältnisse in der vorliegenden Studie nur während der Operation berechnet wurden. Wegen des raschen Abfalls der Cefuroximkonzentration im Plasma konnte sich kein Gleichgewichtszustand der Konzentrationen im Plasma und im Gewebe etablieren. Die Verhältnisse in situ unterliegen einem raschen Wechsel.

Wegen des begrenzten Zeitfensters, auf Grund der insgesamt kurzen durchschnittlichen Operationszeit, konnte die Kinetik der Cefuroxim-Aufnahme in Wirbelkörperknochen und Bandscheiben nicht unter Verwendung des Populationsansatzes analysiert werden. Die zeitlichen Abstände zwischen den Probenentnahmen waren zu gering, sodass eine Populationskinetik unter diesen Umständen nicht valide durchgeführt werden konnte.

Im Gegensatz dazu konnte durch die unterschiedlichen Entnahmezeitpunkte der Plasma-proben die Plasmakinetik der vorliegenden Studie mit Hilfe eines Populationsansatzes modelliert werden, sodass hier auch Volumina und die Clearance ermittelt wurden.

Die Schätzungen zum zentralen und peripheren Verteilungsvolumen von Cefuroxim in der vorliegenden Studie (8,85 l und 10,30 l) konnten so auch ähnlich in einer schwedischen Studie (11,4 l und 5,11 l) gezeigt werden [106]. Hier ist zu beachten, dass ein anderes Design verwendet und weniger Proben (5 versus 8) nach der Infusion von Cefuroxim zur Berechnung und Analyse benutzt wurden. In der schwedischen Studie wurden Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgenommen. Diese eingeschränkte Nierenfunktion stellte in der vorliegenden Studie ein Ausschlusskriterium dar. Eine verringerte Nierenfunktion lässt Cefuroxim im Körper akkumulieren, da es fast ausschließlich renal ausgeschieden wird [45]. Die Halbwertszeit von Cefuroxim kann sich bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen bis auf 10–30 h verlängern [17].

Des Weiteren war die Intention der Nutzung von Cefuroxim verschieden. In der schwedischen Studie wurde auf Grund von Anzeichen und Symptomen einer bakteriellen Infektion mit dem Antibiotikum behandelt, während in der vorliegenden Studie eine Infektion verhindert werden sollte. Außerdem wurde in der schwedischen Studie 3-mal täglich 1,5 g Cefuroxim i.v. gegeben, im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, in der einmalig präoperativ 1,5 g Cefuroxim appliziert wurde.

Die ermittelte Clearance in der vorliegenden Studie von 7,38 L/h war zuvor im ähnlichen Rahmen auch in früheren Studien bestätigt worden. In diesen wurden 6,00 L/h [106] und 5,15 L/h [107] gemessen. Gertler et al. [107] führten ihre Studie an Kindern unter 1 Jahr durch, die sich einem kardiopulmonalen Bypass unterziehen mussten. Ferrero et al. ermittelten eine Clearance von 7,8 L/h bei der Infusion von 1,5 g Cefuroxim [105]. Auch in dieser Studie mit orthopädischen Patienten (mittleres Alter 63,4 Jahre  $\pm$  13,0 Jahre) zeigte sich die Übereinstimmung der Clearance-Werte mit den vorliegenden Daten.

Der gewählte Cut-off-Wert von 6  $\mu\text{g/ml}$  wurde neben der in der Literatur angegebenen Werte auch auf Grund der publizierten EUCAST-MHK-Werte festgelegt [18, 92]. Die Daten der publizierten Studien (siehe Tabelle 8) zeigen, dass auch noch höhere MHK-Werte für *S. aureus* festgestellt wurden. Zum aktuellen Zeitpunkt (11.06.2021) sind 11891 MHK-Untersuchungen zu dem Antibiotikum Cefuroxim publiziert [108].

Tabelle 8: Spezifische MHK von *S. aureus* zu Cefuroxim, Daten aus [108]

MHK ( $\mu\text{g/ml}$ )	Anzahl der Untersuchungen (Gesamtanzahl: 11891)	Relative Häufigkeit (%)
$\leq 0,5$	1690	14,21
1	7253	60,99
2	1443	12,14
4	234	1,97
8	125	1,01
$\geq 16$	1146	9,63

Gertler et al. schlussfolgern sogar, dass ungebundene Plasmawerte von über 32  $\mu\text{g/ml}$  erreicht werden sollten, damit eine suffiziente Therapie sowohl im Gram-positiven als auch im Gram-negativen Bakterienspektrum erreicht werden kann [107].

Ambrose et al. propagieren eine 4-fach höhere Plasmakonzentration als die MHK, um sowohl Gram-negative als auch Gram-positive Bakterien eradizieren zu können. Unter diesen Annahmen hätten folglich noch weniger Bandscheiben- und Wirbelkörperproben der vorliegenden Studie effektive Cefuroximkonzentrationen erreicht. Andere Autoren gehen davon aus, dass bei der Nutzung von Cephalosporinen als perioperative Antibiotikaphylaxe die Dauer oberhalb der MHK  $> 40\%$  der Operationszeit betragen sollte [36–40]. Es ist ersichtlich, dass es immer noch einen wissenschaftlichen Diskurs um die Frage eines ausreichend hohen Cut-off-Wertes als Maßstab für eine suffiziente perioperative Antibiotikatherapie gibt.



In der vorliegenden Studie wurden jedoch bereits bei 40 % aller Bandscheibenproben Cefuroximkonzentrationen unter dem in dieser Studie definierten Cut-off-Wert von 6 µg/ml detektiert.

Die Konzentrationen sind geringer als in anderen Kompartimenten des menschlichen Körpers, z.B. subcutanem Fettgewebe, Muskel etc. [4, 6, 16, 17]. Neben der bereits diskutierten schlechteren Durchblutung der Bandscheiben bei Erwachsenen, gibt es auch andere strukturelle Unterschiede zu anderen Geweben. Eine Erklärungsmöglichkeit für die geringe Penetration von Cefuroxim in die Bandscheiben ist, dass negativ geladene Antibiotika schlechter als positiv geladene in Bandscheiben diffundieren können [109] (siehe Tabelle 9). Wegen fester negativ geladener Gruppen in der Bandscheibe ist das elektrische Potential innerhalb dieses Raumes geringer als außerhalb. Somit ist die Richtung der treibenden Kraft, die durch die elektrische Potentialdifferenz für negativ geladene Antibiotika verursacht wird, nach außen gerichtet, während sie für positiv geladene Antibiotika nach innen gerichtet ist. Da Cefuroxim negativ geladen ist, ist hier strukturell auch von einer schlechteren Penetration auszugehen, da es zu elektrischen Abstoßungskräften zwischen Cefuroxim außerhalb der Bandscheibe und negativen Gruppen innerhalb der Bandscheibe kommt [78, 110]. Der Tabelle 9 ist zu entnehmen, dass Antibiotika der Gruppe der Penicilline und Cephalosporine keine oder nur sehr geringe Penetrationen in die Bandscheiben zeigen. Diese Antibiotika sind negativ geladen. Andere Ergebnisse zeigen sich bei anderen Antibiotikaklassen: Aminoglykoside, Clindamycin und Vancomycin erreichen hohe Konzentrationswerte in Bandscheiben [101, 111]

Tabelle 9: Teilweise übernommene/veränderte Darstellung der publizierten Daten zur Penetration von Antibiotika in Bandscheiben (aus [101])

<b>Autoren</b>	<b>Antibiotika</b>	<b>Elektrische Ladung</b>	<b>Bandscheibenpenetration</b>	<b>Model</b>
Gibson et al. [112]	Cefradin	negativ	nein	Mensch
Boscardin et al.[113]	Cefazolin	negativ	ja	Mensch
Lang et al. [114]	Ceftriaxon	negativ	ja	Mensch
Thomas et al.	Cefuroxim	negativ	nein	Maus

[115]				
Eismont et al. [116]	Tobramycin	positiv	ja	Kaninchen
Thomas et al. [115]	Tobramycin	positiv	ja	Maus
Riley et al. [117]	Gentamicin	positiv	ja	Kaninchen
Rhoten et al. [118]	Oxacillin	negativ	nein	Mensch
Gibson et al. [112]	Flucloxacillin	negativ	nein	Mensch
Riley et al. [117]	Penicillin	negativ	nein	Kaninchen

Aus klinischer Sicht sind jedoch Kompromisse hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Abwägung der zu verwendenden Antibiotika zu treffen. Aminoglykoside und Vancomycin sind bekannt dafür, ein starkes nephrotoxisches Potential zu besitzen. Würde man Vancomycin zur standardisierten Prophylaxe benutzen, wäre der Selektionsdruck der Bakterien erhöht. Jedoch zeigen sich hohe intradiskale Werte von  $10,65 \pm 4,88 \mu\text{g/ml}$  bei der Verwendung von 1 g Vancomycin [111]. Die MHK für *S. aureus* liegt hier zwischen  $0,5\text{--}2 \mu\text{g/ml}$  [119]. Bei diesen hohen intradiskalen Werten ist von einer suffizienten Konzentration auszugehen. Aktuell wird Vancomycin z.B. zur Therapie von bakteriellen Infektionen mit Verdacht oder Nachweis von MRSA (z.B. nosokomiale Pneumonien oder nosokomiale Meningitis) genutzt und gilt damit als Reservemedikament. Von einer flächendeckenden Nutzung im Rahmen der perioperativen Prophylaxe ist folglich abzuraten.

Eine bessere Alternative könnte Clindamycin darstellen. Eine hohe Konzentration in humanen Bandscheiben von durchschnittlich  $68,20 \pm 47,79 \mu\text{g/ml}$  bei der Infusion von 0,6 g konnte nachgewiesen werden [111]. Die MHK für *S. aureus* liegt hier zwischen  $0,064\text{--}0,25 \mu\text{g/ml}$  [120]. Auch diese Konzentration stellt eine ausreichend effektive Konzentration dar. Bei der Nutzung von Clindamycin ist die bekannte Nebenwirkung der Clostridium-difficile-Enterokolitis zu beachten, bei der hohes Fieber, Bauchschmerzen und charakteristisch übelriechende Diarrhö zu erwarten sind. Eine Infektion zieht die daraus folgende erweiterte orale Antibiotikatherapie mit Metronidazol oder Vancomycin nach sich.

Bereits zum aktuellen Zeitpunkt wird Clindamycin als Alternativantibiotikum zur perioperativen Antibiotikaphylaxe bei einer Unverträglichkeit gegenüber Cephalosporinen eingesetzt [121]. Zu beachten ist, dass das Wirkprinzip von Clindamycin jedoch nur bakteriostatisch ist, im Gegensatz zur bakteriziden Wirkung von Cefuroxim. Clindamycin wirkt nicht konzentrationsabhängig, sondern zeitabhängig gegen Bakterien, solange die Konzentration oberhalb der spezifischen MHK liegt [122]. Durch den intermediär postantibiotischen Effekt kann außerdem eine antibakterielle Wirkung für Minuten bis Stunden nach dem Absinken der Clindamycinkonzentration unterhalb der MHK festgestellt werden.

Die Penetration von Stoffen in die Bandscheibe ist nicht nur abhängig von der elektrischen Ladung, sondern auch von der Molekülgröße (je größer desto schlechter) und der Bindung an Plasmaproteine, z.B. an Albumin [123]. Die Permeabilität der Bandscheibe hängt wiederum von der Porengröße der Matrix sowie dem Molekulargewicht und der Ladung der gelösten Stoffe ab. Antibiotika mit hoher Plasmaproteinbindung können schlecht in die Bandscheibe gelangen [123]. Durch die hohe Plasmabindung von Cefuroxim von ca. 30 %, vor allem an Albumin, ist daher eine optimale Penetration nicht möglich.

In der vorliegenden Studie wurde nur das Eindringen von Antibiotika in pathologische, d.h. degenerativ veränderte, Bandscheiben und nicht in physiologische Bandscheiben untersucht. Andere Studien mit den ebenfalls negativ geladenen Antibiotika Cefradin und Flucloxacillin zeigen, dass in physiologischen Bandscheiben keine Konzentrationen nachweisbar waren [112]. Erklärlich könnte dieses Phänomen hauptsächlich durch das Einsprossen von Blutgefäßen aufgrund des reaktiven Granulationsgewebes in die verletzten Bandscheiben sein. Cefuroxim könnte daher leichter in die geschädigten Bandscheiben gelangen. Resultierend daraus ließen sich die hohen Werte in den Bandscheiben in der vorliegenden Studie erklären. Aktuell wird ein Kooperationsprojekt mit dem Institut für Pathologie in Halle/Saale vorbereitet, um die gewonnenen Bandscheibenproben mikroskopisch auf das Vorhandensein von Blutgefäßen zu untersuchen.

Auffallend ist, dass von den 22 Patienten, bei denen Gewebeproben unter dem Cut-off-Wert waren, 14 Personen ein Gewicht von  $> 80$  kg hatten (entspricht 63,3 %). Eine gewichtsadaptierte perioperative Antibiotikaphylaxe ist in der aktuellen Leitlinie nicht beschrieben [124]. In der Schweiz wird allerdings bereits unterschieden zwischen  $< 80$  kg,  $> 80$  kg und  $> 120$  kg. So wird standardisiert 1,5 g Cefuroxim bei  $< 80$  kg appliziert und 3 g Cefuroxim bei  $> 80$  kg [125].

Auf Grund der Osteomyelitis als Ausschlusskriterium sind die vorliegenden Ergebnisse für die Betrachtung im entzündlichen Gewebe nicht repräsentativ. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind daher nur im vitalen, degenerativ veränderten, aber nicht entzündlichen Gewebe aussagekräftig und sollten in diesem Kontext beurteilt werden. Die wenigen Studien über die therapeutische Anwendung von Cephalosporinen bei Osteomyelitis zeigen, dass in den Geweben hohe Konzentrationen von Antibiotika erreicht werden können [126, 127]. Die Konzentration im entzündlichen Knochen ist abhängig von der reaktiven Hyperämie und damit verbunden mit der Durchblutung [6]. Durch die erhöhte Permeabilität der Blutgefäße kann es zu einem vermehrten Austritt von Antibiotika in das Gewebe kommen. Es ist jedoch auch möglich, dass der vorhandene Pus sowie bereits minderdurchblutete, avitale Gebiete die Blutzirkulation vermindern [128]. Auch Sequester stellen ischämisches Gewebe dar. Daher ist die alleinige antibiotische Behandlung einer Spondylodiszitis mit Persistenz von Sequestern schwierig, da das Antibiotikum die Bakterien schlecht erreichen und somit eradizieren kann. Es wäre möglich, dass sich die Infektion zu einem chronischen Prozess im Gewebe entwickeln könnte [6]. Hieraus lässt sich die klinische Erfahrung ableiten, dass Spondylodiszitiden langandauernd und intensiv antibiotisch behandelt werden müssen. Oftmals muss im Verlauf auch eine operative Therapie (insbesondere bei Nachweis eines epiduralen Abszesses, Instabilitäten oder Sequestern) zusammen mit dem Patienten geplant werden, damit die chronische Entzündung in diesem Gebiet ausheilen kann.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist, dass die Gesamtkonzentration von Cefuroxim in den Geweben bestimmt wurde, nicht die freie Konzentration. Durch die Plasmabindung sind die Ergebnisse folglich systematisch überschätzt. Das metabolisch aktive Cefuroxim im Körper der Patienten ist geringer, als die Ergebnisse zeigen. Es ist daher von einer noch geringeren antibakteriellen Wirkung *in vivo* auszugehen.

Für die Analyse und das kontinuierliche Erfassen der Konzentrationen in Bandscheiben und Wirbelkörpern wäre Mikrodialyse eine gute Wahl und wurde so bereits in Schweinen angewendet [18]. Bei dieser Methode wird die freie, ungebundene Substanz in der interstitiellen Flüssigkeit gemessen. Es können serielle Messungen vorgenommen werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass hier Möglichkeiten zur Verbesserung der pharmakokinetischen Analyse gibt. Außerdem könnte es helfen, pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehungen sichtbar zu machen [6]. Bei der Mikrodialyse wird bei der Implantation der Messkatheter eine Hautpenetration erforderlich, sodass bei der Messung teilweise Substanzen aus dem umliegenden Weichteilgewebe mitgemessen werden.

Außerdem stellt sich berechtigterweise die Frage, ob Mikrodialyse ethisch vertretbar ist, da unter anderem das Infektionsrisiko durch die zusätzliche Hautpenetration steigen könnte.

Abschließend ist zu erkennen, dass nicht alle Patienten den avisierten Wirkspiegel mit der aktuellen perioperativen Standardprophylaxe erreichen konnten: Rund 40 % aller Bandscheiben- und Wirbelkörperproben erreichen den erforderlichen Cut-off-Wert von 6 µg/g nicht. Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass die Infusion von 1,5 g Cefuroxim bei Wirbelsäulenoperationen als perioperative Antibiotikaprophylaxe teilweise insuffizient ist. Dieses Postulat stimmt mit früheren Ergebnissen überein [101].

Weitere Studien müssen durchgeführt werden, um zu ermitteln, ob die Infusion von höheren Dosen von Cefuroxim bessere Ergebnisse zeigt oder andere Antibiotika bessere Schutzwirkungen ermöglichen können.

## 6 Zusammenfassung

Postoperative Wundinfektionen gehören zu den häufigsten nosokomialen Wundinfektionen in deutschen Krankenhäusern. Um das Risiko einer Infektion zu verringern, wird aktuell in der Wirbelsäulenchirurgie das Cephalosporin Cefuroxim als perioperative Antibiotikaprophylaxe benutzt. Jedoch gab es bislang keine Studie, die mit Hilfe von high performance liquid chromatography Cefuroximkonzentrationen in Bandscheiben- und Wirbelkörpergewebe im Menschen untersucht hat.

Daher wurden im Rahmen einer prospektiven Open-Label-Studie am Universitätsklinikum Halle (Saale) im Department für Orthopädie, Unfallchirurgie und Wiederherstellungschirurgie in 40 Patienten (m = 55 %, f = 45 %) Plasma-, Knochen- und Bandscheibenkonzentrationen von Cefuroxim gemessen. Dafür wurde 10 bis 60 min vor dem Beginn einer elektiven Wirbelsäulenoperation 1,5 g Cefuroxim infundiert. Intraoperativ wurden Bandscheibenproben und/oder Wirbelkörperproben entnommen. Parallel zu den Gewebeentnahmen wurden Plasmaproben gewonnen. Postoperativ wurden 6 weitere Blutentnahmen im stündlichen Intervall durchgeführt.

Die Gewebe- und Plasmaproben wurden anschließend gesäubert, aufbereitet und die Cefuroximkonzentrationen mit Hilfe von HPLC analysiert. Die Plasmakinetik wurde mit Hilfe eines Populationsansatzes berechnet.

Die Clearance betrug 7,13 L/h. Das zentrale und periphere Verteilungsvolumen wurde mit 8,85 L und 10,30 L geschätzt. Die mittleren Cefuroximgewebekonzentrationen betragen  $9,63 \pm 1,37 \mu\text{g/g}$  in den Wirbelkörpern und  $8,92 \pm 1,11 \mu\text{g/g}$  in den Bandscheiben.

Die mittleren Konzentrationen von Cefuroxim in den Bandscheiben unterschieden sich nicht signifikant zu den Konzentrationen in den Wirbelkörpern. Es wurden jedoch vor allem in den Bandscheiben geringe Werte ( $< 0,5 \mu\text{g/g}$ ) gefunden.

In der Zusammenschau erreichten 14 von 35 Bandscheibenproben und 12 von 33 Wirbelkörperproben den Cut-off-Wert von  $6 \mu\text{g/ml}$  nicht, der normalerweise erreicht werden sollte, damit effektive, bakterizide Konzentrationen wirken können.

Weitere Studien müssen zeigen, ob höhere Konzentrationen von Cefuroxim infundiert werden müssen, damit alle Patienten den avisierten Wirkspiegel erreichen können. Alternativ müssen andere Antibiotika erforscht werden, um einen besseren Schutz zu ermöglichen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Kleber C, Trampuz A (2014) Antibiotikaprophylaxe in der Orthopädie und Unfallchirurgie – was, wann und wie lange applizieren? (Antibiotic Prophylaxis and Therapy in Orthopaedic and Traumatology Surgery – What, When and How Long to Administer?). *OP-JOURNAL* 30:8–10. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1368332>
2. Tøttrup M, Hardlei TF, Bendtsen M et al. (2014) Pharmacokinetics of cefuroxime in porcine cortical and cancellous bone determined by microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 58:3200–3205. <https://doi.org/10.1128/AAC.02438-14>
3. Tøttrup M, Bibby BM, Hardlei TF et al. (2015) Continuous versus short-term infusion of cefuroxime: Assessment of concept based on plasma, subcutaneous tissue, and bone pharmacokinetics in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 59:67–75. <https://doi.org/10.1128/AAC.03857-14>
4. Barbour A, Schmidt S, Rout WR et al. (2009) Soft tissue penetration of cefuroxime determined by clinical microdialysis in morbidly obese patients undergoing abdominal surgery. *Int J Antimicrob Agents* 34:231–235. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.03.019>
5. Barie PS (2002) Surgical site infections: Epidemiology and prevention. *Surg Infect (Larchmt)* 3 Suppl 1:S9-21. <https://doi.org/10.1089/sur.2002.3.s1-9>
6. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M et al. (2009) Penetration of antibacterials into bone: Pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet* 48:89–124. <https://doi.org/10.2165/0003088-200948020-00002>
7. Arbeitskreis "Krankenhaus- und Praxishygiene" der AWMF (2012) Perioperative Antibiotikaprophylaxe. Accessed 16 Jan 2018
8. Chahoud J, Kanafani Z, Kanj SS (2014) Surgical site infections following spine surgery: Eliminating the controversies in the diagnosis. *Front Med (Lausanne)* 1:7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2014.00007>
9. Robert Koch-Institut (2012) Deutsche Daten im Rahmen der ersten europäischen Prävalenzerhebung zum Vorkommen nosokomialer Infektionen und zur Antibiotikaaanwendung. *Krankenhaus-Hygiene + Infektionsverhütung* 34:186–188. <https://doi.org/10.1016/j.khinf.2012.07.009>
10. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL et al. (1999) The Impact of Surgical-Site Infections in the 1990s: Attributable Mortality, Excess Length of Hospitalization, And Extra Costs. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 20:725–730. <https://doi.org/10.1086/501572>
11. Claasen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP (1992) The Timing of Prophylactic Administration of Antibiotics and the Risk of Surgical-Wound Infection. *The New England Journal of Medicine*:281–286
12. Hill C, Mazas F, Flamant R et al. (1981) PROPHYLACTIC CEFAZOLIN VERSUS PLACEBO IN TOTAL HIP REPLACEMENT Report of a Multicentre Double-blind Randomised Trial. *The Lancet* 317:795–797. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)92678-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)92678-7)
13. Gergs U, Clauss T, Ihlefeld D et al. (2014) Pharmacokinetics of ceftriaxone in plasma and bone of patients undergoing hip or knee surgery. *J Pharm Pharmacol* 66:1552–1558. <https://doi.org/10.1111/jphp.12282>
14. Gergs U, Ihlefeld D, Clauss T et al. (2018) Population Pharmacokinetics of Levofloxacin in Plasma and Bone of Patients Undergoing Hip or Knee Surgery. *Clin Pharmacol Drug Dev* 7:692–698. <https://doi.org/10.1002/cpdd.418>
15. Bosco JA, Bookman J, Slover J et al. (2015) Principles of Antibiotic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty: Current Concepts. *J Am Acad Orthop Surg* 23:e27-35. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-15-00017>
16. Brogden RN, Heel RC, Speight TM et al. (1979) Cefuroxime: A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 17:233–266
17. Vree TB, Hekster YA (1990) Pharmacokinetics and tissue concentrations of cefuroxime. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition* 12:262–267. <https://doi.org/10.1007/BF01967830>
18. Hanberg P, Bue M, Birke Sørensen H et al. (2016) Pharmacokinetics of single-dose cefuroxime in porcine intervertebral disc and vertebral cancellous bone determined by microdialysis. *Spine J* 16:432–438. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.11.031>

19. Anderson PA, Savage JW, Vaccaro AR et al. (2017) Prevention of Surgical Site Infection in Spine Surgery. *Neurosurgery* 80:S114-S123. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw066>
20. Meng F, Cao J, Meng X (2015) Risk factors for surgical site infections following spinal surgery. *J Clin Neurosci* 22:1862–1866. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.065>
21. Pull ter Gunne AF, Mohamed AS, Skolasky RL et al. (2010) The presentation, incidence, etiology, and treatment of surgical site infections after spinal surgery. *Spine* 35:1323–1328. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181bcde61>
22. Durkin MJ, Dicks KV, Baker AW et al. (2015) Postoperative infection in spine surgery: Does the month matter? *J Neurosurg Spine* 23:128–134. <https://doi.org/10.3171/2014.10.SPINE14559>
23. Ee WWG, Lau WLJ, Yeo W et al. (2014) Does minimally invasive surgery have a lower risk of surgical site infections compared with open spinal surgery? *Clin Orthop Relat Res* 472:1718–1724. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3158-5>
24. Fang X, Wood KB (2013) Management of postoperative instrumented spinal wound infection. *Chin Med J* 126:3817–3821
25. Maruo K, Berven SH (2014) Outcome and treatment of postoperative spine surgical site infections: Predictors of treatment success and failure. *J Orthop Sci* 19:398–404. <https://doi.org/10.1007/s00776-014-0545-z>
26. Smith JS, Shaffrey CI, Sansur CA et al. (2011) Rates of infection after spine surgery based on 108,419 procedures: A report from the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine* 36:556–563. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181eadd41>
27. Butler JS, Shelly MJ, Timlin M et al. (2006) Nontuberculous pyogenic spinal infection in adults: A 12-year experience from a tertiary referral center. *Spine* 31:2695–2700. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000244662.78725.37>
28. Rawlings CE, Wilkins RH, Gallis HA et al. (1983) Postoperative Intervertebral Disc Space Infection. *Neurosurgery* 13:371–376. <https://doi.org/10.1227/00006123-198310000-00004>
29. Frangen TM, Källicke T, Gottwald M et al. (2006) Die operative Therapie der Spondylodisitis. Eine Analyse von 78 Patienten (Surgical management of spondylodiscitis. An analysis of 78 cases). *Unfallchirurg* 109:743–753. <https://doi.org/10.1007/s00113-006-1084-7>
30. Linhardt O, Matussek J, Refior HJ et al. (2007) Long-term results of ventro-dorsal versus ventral instrumentation fusion in the treatment of spondylitis. *Int Orthop* 31:113–119. <https://doi.org/10.1007/s00264-006-0140-9>
31. Schinkel C, Gottwald M, Andress H-J (2003) Surgical treatment of spondylodiscitis. *Surg Infect (Larchmt)* 4:387–391. <https://doi.org/10.1089/109629603322761445>
32. Sobottke R, Seifert H, Fätkenheuer G et al. (2008) Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl Int* 105:181–187. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0181>
33. van Kasteren MEE, Manniën J, Ott A et al. (2007) Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: Timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis* 44:921–927. <https://doi.org/10.1086/512192>
34. Weber WP, Mujagic E, Zwahlen M et al. (2017) Timing of surgical antimicrobial prophylaxis: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases* 17:605–614. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30176-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30176-7)
35. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M et al. (2008) The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* 247:918–926. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31816c3fec>
36. Drusano GL, Goldstein FW (1996) Relevance of the Alexander Project: pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother*:141–154
37. Viberg A, Cars O, Karlsson MO et al. (2008) Estimation of cefuroxime dosage using pharmacodynamic targets, MIC distributions, and minimization of a risk function. *J Clin Pharmacol* 48:1270–1281. <https://doi.org/10.1177/0091270008320923>
38. Craig WA (1998) Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clinical infectious diseases*:1–10
39. Craig WA, Andes D (1996) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 15:255–259
40. Jacobs MR (2003) How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis*:13–20



41. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M (2003) *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen ; 47 Tabellen*, 15., komplett überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart
42. Schmidt G (1976) Cephalosporine. *Chem Unserer Zeit* 10:189–195.  
<https://doi.org/10.1002/ciuz.19760100605>
43. Karow T, Lang-Roth R (2018) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2019* / Thomas Karow, Ruth Lang-Roth
44. WHO Model List of Essential Medicines (March 2017)
45. O'Callaghan CH, Sykes R, Ryan DM et al. (1976) Cefuroxime- A new Cephalosporin Antibiotic. *The Journal of Antibiotics* 29:29–37
46. Perry CM, Brogden RN (1996) Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 52:125–158.  
<https://doi.org/10.2165/00003495-199652010-00009>
47. O'Callaghan CH, Sykes RB, Griffiths A et al. (1976) Cefuroxime, a New Cephalosporin Antibiotic: Activity In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 9:511–519
48. Smith BR, LeFrock JL (1983) Cefuroxime: Antimicrobial activity, Pharmacology, and clinical efficacy. *Ther Drug Monit* 5:149–160
49. Neu HC (1984) Cephalosporin antibiotics as applied in surgery of bones and joints. *Clin Orthop Relat Res*:50–64
50. Neu HC, Fu KP (1978) Cefuroxime, a beta-lactamase-resistant cephalosporin with a broad spectrum of gram-positive and -negative activity. *Antimicrob Agents Chemother* 13:657–664
51. Foord RD (1976) Cefuroxime: Human Pharmacokinetics. *American Society for Microbiology* 9:741–747
52. Bundtzen RW, Toothaker RD, Nielson OS et al. (1981) Pharmacokinetics of cefuroxime in normal and impaired renal function: comparison of high-pressure liquid chromatography and microbiological assays. *Antimicrob Agents Chemother* 19:443–449. <https://doi.org/10.1128/aac.19.3.443>
53. Kakagawa K (1977) Phase One Clinical Study on Cefuroxime. *Proc. roy. Soc. Med*:22–24
54. Walstad RA, Nilsen OG, Berg KJ (1983) Pharmacokinetics and clinical effects of cefuroxime in patients with severe renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 24:391–398
55. Broekhuysen J, Deger F, Douchamps J et al. (1981) Pharmacokinetic study of cefuroxime in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 12:801–805.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1981.tb01310.x>
56. National Library of Medicine (US) (2006) *Drugs and Lactation Database (LactMed): Cefuroxime*, Bethesda (MD)
57. Cefuroxime. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01112>. Accessed 21 Nov 2018
58. Weiler S, Corti N (2014) Antibiotikatherapie: Wirkung und Resistenz (Antibiotic therapy: impact and resistance). *Med Klin Intensivmed Notfmed* 109:167–174.  
<https://doi.org/10.1007/s00063-013-0307-2>
59. Herdegen T (2014) *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
60. Terico AT, Gallagher JC (2014) Beta-lactam hypersensitivity and cross-reactivity. *J Pharm Pract* 27:530–544. <https://doi.org/10.1177/0897190014546109>
61. Gold B, Rodriguez WJ (1983) Cefuroxime: Mechanisms of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical applications, adverse reactions and therapeutic indications. *Pharmacotherapy* 3:82–100
62. ratiopharm GmbH Cefuroxim-ratiopharm: Fachinformation
63. PharmaWiki - Cefuroxim.  
<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Cefuroxim&Spez=True>. Accessed 21 Jun 2018
64. Scott LJ, Ormrod D, Goa KL (2001) Cefuroxime Axetil: An Updated Review of its Use in the Management of Bacterial Infections. *Drugs*:1455–1491
65. Sobotta J, Putz R v., Pabst R et al. (eds) (2003) *Atlas der Anatomie des Menschen: Atlas und Interaktiv-Set, Medienkombination, Limitierte Sonder-Ed., 21., neu bearb. Aufl., [2. Dr.]*. Urban & Fischer, München

66. AMBOSS GmbH (2021) Kapitel: Wirbelsäule.  
<https://next.amboss.com/de/article/R60lkS?q=wirbelsaeule#Z98c2e7bd49124d557636e456c8efe6e2>. Accessed 11 Jun 2021
67. Kaudris The vertebral column - Anatomy.  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Spine\\_Anatomy\\_Kisco.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Spine_Anatomy_Kisco.JPG)
68. Deller T (2015) Sobotta Lehrbuch Histologie, 4. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München
69. U.S. National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program Compact bone & spongy bone.  
<https://training.seer.cancer.gov/anatomy/skeletal/tissue.html>
70. Lüllmann-Rauch R, Paulsen F (2012) Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen, 4., vollständig überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart
71. Haag R., Hölzlberger R., Rienhoff E. (1989) Experimentelle Untersuchungen und Überlegungen zur Verteilung und zur verzögerten Freisetzung von Fosfomycin aus Knochengewebe. Zeitschrift für antimikrobielle, antineoplastische Chemotherapie:3–10
72. Ryan DM (1993) Pharmacokinetics of antibiotics in natural and experimental superficial compartments in animals and humans. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 31:1–16
73. Redington J, Ebert SC, Craig WA (1991) Role of antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in surgical prophylaxis. Rev Infect Dis 13 Suppl 10:S790-9
74. Oegema TR (1993) Biochemistry of the intervertebral disc. Clin Sports Med 12:419–439
75. Nachemson A, Lewin T, Maroudas A et al. (1970) In vitro diffusion of dye through the end-plates and the annulus fibrosus of human lumbar inter-vertebral discs. Acta Orthop Scand 41:589–607
76. Rudert M, Tillmann B (1993) Detection of lymph and blood vessels in the human intervertebral disc by histochemical and immunohistochemical methods. Ann Anat 175:237–242
77. Hassler O (1969) The human intervertebral disc. A micro-angiographical study on its vascular supply at various ages. Acta Orthop Scand 40:765–772
78. Urban JP, Smith S, Fairbank JC (2004) Nutrition of the Intervertebral Disc. Spine 29:2700–2709. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000146499.97948.52>
79. Holm S, Maroudas A, Urban JP et al. (1981) Nutrition of the intervertebral disc: Solute transport and metabolism. Connect Tissue Res 8:101–119
80. Mixter WJ, Barr JS (1934) Rupture of the Intervertebral Disc with Involvement of the Spinal Canal. The New England Journal of Medicine:210–214
81. Statistisches Bundesamt (2018) Fallpauschalbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik), Diagnosen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_PROC?\\_XWD\\_2/2/XWD\\_CUBE.DRILL/\\_XWD\\_30/D.390/43153](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_2/2/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_30/D.390/43153)
82. Harms J, Jeszenszky D (1998) Posterior, lumbar, interbody fusion in unilateral transforaminal technique. Oper Orthop Traumatol:90–102
83. Schnake KJ, Rappert D, Storz B et al. (2019) Lumbale Spondylodese – Indikationen und Techniken (Lumbar fusion-Indications and techniques). Orthopäde 48:50–58. <https://doi.org/10.1007/s00132-018-03670-w>
84. Kumar K (1996) Spinal deformity and axial traction. Spine 21:653–655
85. CLOWARD RB (1963) Lesions of the intervertebral disks and their treatment by interbody fusion methods. The painful disk. Clin Orthop Relat Res 27:51–77
86. Brantigan JW, Steffee AD, Lewis ML et al. (2000) Lumbar interbody fusion using the Brantigan I/F cage for posterior lumbar interbody fusion and the variable pedicle screw placement system: two-year results from a Food and Drug Administration investigational device exemption clinical trial. Spine 25:1437–1446. <https://doi.org/10.1097/00007632-200006010-00017>
87. Feldmann P.H., Wittenberg R.H. (2001) Geschichte der Behandlung von Wirbelsäulenerkrankungen. Der Orthopäde:776–783
88. Fleege C, Rickert M, Rauschmann M (2015) PLIF- und TLIF-Verfahren. Indikation, Technik, Vor- und Nachteile (The PLIF and TLIF techniques. Indication, technique, advantages, and disadvantages). Orthopäde 44:114–123. <https://doi.org/10.1007/s00132-014-3065-9>

89. Kunder SLd, Rijkers K, Caelers, I. J. M. H. et al. (2018) Lumbar Interbody Fusion: A Historical Overview and a Future Perspective. *Spine* 43:1161–1168. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002534>
90. Mobbs RJ, Phan K, Malham G et al. (2015) Lumbar interbody fusion: Techniques, indications and comparison of interbody fusion options including PLIF, TLIF, MI-TLIF, OLIF/ATP, LLIF and ALIF. *J Spine Surg* 1:2–18. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2414-469X.2015.10.05>
91. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G et al. (2007) G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 39:175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
92. Gergs U, Becker L, Okoniewski R et al. (2020) Population pharmacokinetics of cefuroxime and uptake into hip and spine bone of patients undergoing orthopaedic surgery. *J Pharm Pharmacol* 72:364–370. <https://doi.org/10.1111/jphp.13214>
93. Weiss M. Persönliche Mitteilung. E-Mail
94. D'Argenio DZ, Schumitzky A WX (2009) ADAPT 5 User's Guide: Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Systems Analysis Software. Biomedical Simulations Resource. Los Angeles
95. Owen JS, Fiedler-Kelly J (2014) Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey
96. Zeller WJ (1995) Onkologie: Populations-Pharmakokinetik und individuelle Dosisanpassung. Ecomed, Landsberg/Lech
97. Burnham KP, Anderson DR (2004) Model Selection and Multimodel Inference: A Practical Information-Theoretic Approach, 2nd edn. Springer-Verlag New York, Inc, New York, NY
98. EUCAST Antimicrobial Wild-Type Distributions of Microorganisms: Cefuroxime. <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=46&Specium=-1>
99. (2019) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters
100. Roberts S, Evans H, Trivedi J et al. (2006) Histology and pathology of the human intervertebral disc. *Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume* 88 Suppl 2:10–14. <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00019>
101. Tai CC, Want S, Quraishi NA et al. (2002) Antibiotic prophylaxis in surgery of the intervertebral disc: A comparison between gentamicin and cefuroxime. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 84:1036–1039. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.84B7.12862>
102. Jung HH, Mischkowsky T (1979) Measurements of cefuroxime concentration in bone in dogs and man. *Arch Orthop Trauma Surg* 94:25–28. <https://doi.org/10.1007/bf00448089>
103. Leigh DA (1986) Serum and bone concentrations of cefuroxime in patients undergoing knee arthroplasty. *J Antimicrob Chemother* 18:609–611. <https://doi.org/10.1093/jac/18.5.609>
104. Leigh DA, Marriner J, Nisbet D et al. (1982) Bone concentrations of cefuroxime and cefamandole in the femoral head in 96 patients undergoing total hip replacement surgery. *J Antimicrob Chemother* 9:303–311. <https://doi.org/10.1093/jac/9.4.303>
105. Alvarez Ferrero MM, Vree TB, van Ewijk-Beneken Kolmer EW et al. (1994) Relationship between plasma and bone concentrations of cefuroxime and flucloxacillin. Three different parenteral administrations compared in 30 arthroplasties. *Biopharm Drug Dispos* 15:599–608. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510150707>
106. Viberg A, Lannergård A, Larsson A et al. (2006) A population pharmacokinetic model for cefuroxime using cystatin C as a marker of renal function. *Br J Clin Pharmacol* 62:297–303. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02652.x>
107. Gertler R, Gruber M, Wiesner G et al. (2018) Pharmacokinetics of cefuroxime in infants and neonates undergoing cardiac surgery. *Br J Clin Pharmacol* 84:2020–2028. <https://doi.org/10.1111/bcp.13632>
108. EUCAST (2007) Antimicrobial Wild-Type Distribution of Microorganisms: Cefuroxime
109. Zhu Q, Gao X, Li N et al. (2016) Kinetics of charged antibiotic penetration into human intervertebral discs: A numerical study. *J Biomech* 49:3079–3084. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.07.012>

110. Urban J, Maroudas A (1979) The measurement of fixed charged density in the intervertebral disc. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 586:166–178. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(79\)90415-X](https://doi.org/10.1016/0304-4165(79)90415-X)
111. Capoor MN, Lochman J, McDowell A et al. (2019) Intervertebral disc penetration by antibiotics used prophylactically in spinal surgery: implications for the current standards and treatment of disc infections. *Eur Spine J* 28:783–791. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5838-z>
112. Gibson MJ, Karpinski M, Slack RC et al. (1987) The Penetration of Antibiotics into the normal intervertebral disc. *The Journal of Bone and Joint Surgery*:784–786
113. Boscardin JB, Ringus JC, Feingold DJ et al. (1992) Human intradiscal levels with cefazolin. *Spine* 17:S145-8. <https://doi.org/10.1097/00007632-199206001-00014>
114. Lang R, Folman Y, Ravid M et al. (1995) Sequential levels of ceftriaxone in intervertebral disc removed as part of scoliosis surgery. *Clin Orthop Relat Res*:209–211
115. Thomas RdW, Batten JJ, Want S et al. (1995) A new in-vitro model to investigate antibiotic penetration of the intervertebral disc. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 77:967–970
116. Eismont FJ, Wiesel SW, Brighton CT et al. (1987) Antibiotic penetration into rabbit nucleus pulposus. *Spine* 12:254–256. <https://doi.org/10.1097/00007632-198704000-00011>
117. Riley LH (1998) Prophylactic antibiotics for spine surgery: Description of a regimen and its rationale. *J South Orthop Assoc* 7:212–217
118. Rhoten RLP, Murphy MA, Kalfas IH et al. (1995) Antibiotic Penetration into Cervical Discs. *Neurosurgery* 37:418–421. <https://doi.org/10.1227/00006123-199509000-00008>
119. EUCAST (2007) Antimicrobial Wild-Type Distributions of Microorganisms: Vancomycin. <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=38&Specium=-1>
120. EUCAST Antimicrobial Wild-Type Distributions of Microorganisms: Clindamycin. <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=28&Specium=-1>
121. Wacha H, Hoyme U, Isemann R et al. (2010) Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. *Chemotherapie Journal* 19. Jahrgang:70–84
122. Reifferscheid E., Alnouri N. (2019) Clindamycin. [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Clindamycin\\_537](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Clindamycin_537)
123. Thomas RW, Batten JJ, Want S et al. (1995) A new in-vitro model to investigate antibiotic penetration of the intervertebral disc. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*:967–970. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.77B6.7593116>
124. Arbeitskreis "Krankenhaus- und Praxishygiene" der AWMF Strategien zur Prävention von postoperativen Wundinfektionen: AWMF-Leitlinien-Register Nr. 029/031 Entwicklungsstufe 1+ IDA
125. Rossi M (2019) Perioperative Antibiotikaprophylaxe am LUKS. <https://www.luks.ch/standorte/standort-luzern/infektiologie-und-spitalhygiene/antibiotic-stewardship-am-luks>. Accessed 14 Jul 2020
126. Raymakers JT, Houben AJ, van der Heyden JJ et al. (2001) The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabet Med* 18:229–234. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00460.x>
127. Raymakers JT, Schaper NC, van der Heyden JJ et al. (1998) Penetration of ceftazidime into bone from severely ischaemic limbs. *J Antimicrob Chemother* 42:543–545. <https://doi.org/10.1093/jac/42.4.543>
128. Hughes SPF AFM (1985) Penetration of antibiotics into bone. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*:517–519

## 8 Thesen

1. Postoperative Wundinfektionen gehören zu den häufigsten nosokomialen Infektionen in deutschen Krankenhäusern.
2. Um die Infektionsrate zu senken, wird aktuell die perioperative Antibiotikaprophylaxe in der Wirbelsäulen Chirurgie mit dem Cephalosporin Cefuroxim durchgeführt.
3. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe erfolgte bisher ohne Nachweis einer suffizienten Konzentration von Cefuroxim in Bandscheiben und Wirbelkörpern mit Hilfe von HPLC.
4. Bei 40 Patienten wurden bei einer elektiven Wirbelsäulenoperation präoperativ 1,5 g Cefuroxim infundiert und Bandscheiben-, Wirbelkörperproben sowie Plasmaproben entnommen.
5. Die mittleren Konzentrationen in den Bandscheiben- und Wirbelkörperproben betrugen  $8,92 \pm 1,11 \mu\text{g/g}$  und  $9,63 \pm 1,37 \mu\text{g/g}$ . Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren Konzentrationen in diesen Kompartimenten.
6. Alle Plasmaproben erreichten intraoperativ und zeitnah postoperativ suffiziente Cefuroximkonzentrationen über dem Cut-off-Wert von  $6 \mu\text{g/ml}$ , welcher normalerweise erreicht werden sollte, um nosokomiale Infektionen zu verhindern.
7. Den Cut-off-Wert erreichten 14 von 35 Bandscheibenproben und 12 von 33 Wirbelkörperproben nicht.
8. Unter den Bedingungen dieser Studie erreichten folglich nicht alle Patienten den avisierten Wirkspiegel durch die perioperative Antibiotikaprophylaxe.
9. Es könnte erforderlich sein, höhere Konzentrationen von Cefuroxim zu nutzen oder andere Antibiotika für die perioperative Antibiotikaprophylaxe auszuwählen.

## 9 Anlagen

Tabelle 10: Medikamentenplan

Nummer	Geschlecht	Co-Medikation
41	m	ASS 100 1-0-0, Allopurinol 100 mg 001, Atorvastatin 20 mg 001, Beloc- Zok 95 mg 101, Delix 5.0 2-0-0, Ebrantil 60 mg 0-0-1, Ebrantil 90 mg 1-0-0, Valoron, 50/4 1-0-1, Novalgin 30x 4mal, Clexane 0-0-1
42	m	ASS 100 1-0-0, Allopurinol 300 mg 0-0-0,5, Amaryl 1mg 1-0-0, Beloc-Zoc 95 mg 1-0-0, Cymbalta 60 mg 1-0-0, Delix 5.0 1-0-1, Kalinor Brausetabletten 2-2-2 (am OP Tag), Pantozol 40 mg 1-0-0, Simvabeta 20 mg 0-0-1, Novalgin 20-20-20-20 Tropfen, Cleaxane 40 mg 0-0-1
43	m	Novaminsulfon 1-1-1, Oxygesic 10 mg 1-0-1, Pantozol 40 mg 0-0-1, Clexane 100 1-0-1
44	m	Amlodipin mg 0-0-1, Diovan 160 1-0-0, Pantozol 40 mg 1-0-0, Prednisolon mg 1-0-0
45	w	Keine Medikation angesetzt
46	m	Ibuprofen 600 mg 1-1-1; Pantozol 1-0-0; Novalgin bei Bedarf
47	w	Keine Medikation angesetzt
48	m	Atorvastatin 20 mg 0-0-1, Novalgin 30-30-30 Tropfen
49	w	Keine Medikation angesetzt
50	m	Lyrica 75 mg 0-0-1; Mirtazapin 15 mg 0-0-0-1, Palladon 4 mg 1-1-1, Skid 50 mg 1-0-1, Novalgin Tropfen 30-30-30-30, Nutrison via PEG 500ml-0-500ml, Clexane 40 mg 0-0-1; Palladon 1,3 mg bei Bedarf, Zofran 4 mg

<b>51</b>	m	Biso Lich 5 mg 1-0-0, Candesartan 8 mg 1-0-0, Pantozol 40 mg 1-0-0, Ibuprofen 800 mg bei Bedarf
<b>52</b>	w	Cerazetta 75 mg 1-0-0, Metohexal 23,75 mg 1-0-0, Novaminsulfon 1-0-1, Paladon 8 mg 1-0-1, Pantozol 40 mg 0-0-1; Clexane 40 mg 0-0-1
<b>53</b>	m	Aspirin 100 mg 1-0-0; Atorvastatin 10 mg 0-0-1, Biculatamid 150 mg 0-0-1, Delix 5.0 1-0-0, Oxygesic 10 mg 0-0-1, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>54</b>	w	Carton forte 4 mg 1-0-1, Clomipramin ret. 75 mg 0-0-1, Levodopa 1-0-1, Madopar 125 mg 2-0-2, Motilium (in ml) 1-1-1, Oxybugamma 1-0-0, Pantozol 40 mg 1-0-0, Paroxetin 20 mg 0-0-1, Perazin 100 mg 0-0-1; Terbinafin 1-0-1, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>55</b>	m	Candesartan 16 mg 1-0-0; Clexane 40 mg 0-0-1
<b>56</b>	m	Clexane 40 mg 0-0-1
<b>57</b>	m	Clexane 40 mg 0-0-1, Arcoxia 90 mg 1-0-0
<b>58</b>	w	Biso Hexal 5 mg 1-0-0, Oxygesic 10 mg 0-1-0, Pantozol 20 mg 1-0-0, Saroten 50 mg 0-0-1, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>59</b>	w	Baclofen 10 mg 2-2-2, Biso Lich 5 mg 1-0-0, Cymbalta 60 mg 1-0-0, Delix 5 mg 2-0-0, Mirtazapin 30 mg 0-0-1, Palexia 100 mg 1-0-1, Simvastatin 40 mg 0-0-1, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>60</b>	w	Allopurinol 100 mg 0-0-1, Amlodipin 5 mg 1-0-0, ASS 100 mg 1-0-0, Atorvastatin 10 mg 0-0-1, Irbesartan 300 mg 0,5 -0-0,5, Metohexal 100 mg ret. 0,5-0-0,5, Pantozol 40 mg 1-0-0, Repaglinid 2 mg 1-1-1, Tilidin 100/16 mg 1-0-0
<b>61</b>	w	Pantozol 20 mg 1-0-0, Valoron retard 50/4 mg 1-0-1, Clexane 40 mg 0-0-1, Novalgin 30 Tropfen bei Bedarf

<b>62</b>	m	Bisoprolol 3,5 mg 0-0-1, Lyrica 75 mg 1-0-1, Valsartan plus 160/12,5 mg 1-0-0, Novaminsulfon nach Bedarf, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>63</b>	w	Bisolich 5 mg 1-0-1, Celebrex 100 mg 1-0-0, Delix 5 plus 1-0-0, L-Thyrox 100 mg 1-0-0, Lyrica 75 mg 1-0-0, Oxygesic 40 mg 1-0-0, Pantozol 20 mg 1-0-0, Cleaxane 40 mg 0-0-1
<b>64</b>	m	Eklira Genuair 400 µg 1-0-0, Aprovel 75 mg 1-0-1, Beloc Zoc Retard 95 mg 1-0-1, Kreon 25000 1-0-1, Pantozol 40 mg 0-0-1, Paspertin 10 mg 1-1-1, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>65</b>	m	Oxygesic 10 mg 1-0-1, Pantozol 20 mg 1-0-0, Novalgin bei Bedarf, Novaminsulfon 1-1-0, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>66</b>	m	Ibuprofen 600 mg 1-1-1, L-Thyrox 75 mg 1-0-0, Lithium 450 mg 0,5-0-0-2, Oxygesic 10 mg 1-0-0, Pantozol 40 mg 0-0-1, Solian 400 mg 1-1-0, Zyprexa 10 mg 0-0-0-1, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>67</b>	m	Ramipril 10 mg 1-0-0, Tilidin 50/4 1-1-1, Ibuprofen 600 1-1-1, Pantozol 20 mg 0-0-1, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>68</b>	m	Bisolich 10 mg 0,5-0-0, Dipiperon 40 mg 1-0-0, Exforge 5/160/12,5mg 2-0-0, Ibuprofen 600 mg 0-1-0, Pantozol 20 mg 1-0-0, Sertralin 100 mg 1-1-1, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>69</b>	w	Clexane 40 mg 0-0-1
<b>70</b>	m	Lasea WKA 1-0-0, Lisilich com. 10/12 mg 1-0-0, Clexane 40 mg 0-0-1, Loratadin 10 mg 1-0-0
<b>71</b>	m	Palexia 50 mg 1-0-1, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>72</b>	w	Astonin 0,5-0,5-0,5, Hydrocortison 10 mg 1,5-1-1,5, L Thyroxin 50 µg 1-0-0, Omeprazol 40 mg 1-0-0
<b>73</b>	w	Keine Medikation angesetzt



<b>74</b>	w	BisoLich 5 mg 0-0-1, Keltican N 1-0-0, Oxygesic 10 mg 1-0-1, Novalgin 30-30-30-30, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>75</b>	w	Beloc-Zoc retard 47,5 mg 1-0-0, Madopar depot 0-0-0-2, Madopar LT 100 mg, 11/2-0-0, Palladon 4 mg, 1-0-1, Sifrol 1,05 mg 1-0-1, Stalevo 125/31/200; 0-1-0, Stalevo 150/37,5/200, Clexane 40 mg 0-0-1, Lantus 6IE 0-0-0-1, Lipolog 18-8-10 IE
<b>76</b>	w	Citalopram 10 mg 11/2-0-0, L-Thyrox 112 µg 1-0-0, Losartan 50mg 1/2-0-0, Madopar 125 mg 0-0-0-1/2, Clexane 40mg 0-0-1
<b>77</b>	m	Allopurinol 300 mg 1-0-0, Pantozol 20 mg 0-0-1, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>78</b>	w	Aspirin 100 mg 1-0-0, Oxygesic 10 mg 1-0-1, Cexane 40mg 0-0-1
<b>79</b>	m	Cymbalta 60 mg 2-0-0, Lyrica 100 mg 1-0-1, Oxygesic 2-0-2, Pantozol 40 mg 1-0-0, Queatiapin 150 mg 1-0-1, Queatiapin 50 mg 0-0-0-1, Tramal 150 mg 1-1-0, Clexane 40 mg 0-0-1
<b>80</b>	w	Ibuprofen 600 mg 1-1-1-1, Palladon 4 mg 1-0-1, Pantozol 40 mg, 1-0-0, Clexane 40 mg 0-0-1

Tabelle 11: Laborwerte der Studienpopulation

<b>Nummer</b>	<b>Größe (cm)</b>	<b>Gewicht (kg)</b>	<b>BMI</b>	<b>Krea- tinin/GFR (mmol/l)/ (ml)</b>	<b>K<sup>+</sup> (g/ml)</b>	<b>Na<sup>+</sup> (g/ml)</b>	<b>Harnstoff (mmol/l)</b>	<b>ASAT (U/ml)</b>
41	173	60	20	97/75,93	4,2	140	3,9	0,39
42	180	88	27,16	45/> 90	2,9	146	4,5	0,3
43	180	110	33,95	72/> 90	4	142	4,1	2,73
44	178	83	26,2	89/77,9	4	141	5,4	0,28
45	156	53	22,19	67/> 90	4,7	143	4,5	0,43
46	185	79	23,08	83/> 90	4	143	4	0,4
47	167	85	30,3	63/> 90	4,1	141	5,3	0,36
48	176	90	29,05	66/> 90	4,5	144	4,7	0,21
49	172	61	20,62	81/76,88	4	139	3,9	0,45
50	183	87	20,57	36/> 90	4,3	139	7	0,53
51	178	109	34,4	78/> 90	4,4	143	5,5	0,54
52	164	95	35	66/> 90	4,2	144	5,7	0,32
53	195	105	27,9	74/> 90	4,1	139	4,1	0,64
54	168	78	27,64	97/52,6	3,7	141	5,2	0,47
55	185	80	23,37	113/56,42	4,5	140	4,9	0,34
56	190	110	30,47	91/84,36	4,4	142	7	0,46
57	195	97	25,51	94/> 90	4	142	4,9	0,37
58	178	90	28,4	76/77	4	141	4,4	0,36

<b>59</b>	174	82	27,08	46/> 90	4,7	144	5,1	0,34
<b>60</b>	160	69	26,95	78/70	4,8	146	4,5	0,32
<b>61</b>	168	61	20,24	82/68	5,1	137	kein Labor	0,37
<b>62</b>	170	66	22,84	92/80	3,1	141	5,3	0,4
<b>63</b>	160	70	27,34	55/> 90	4,5	143	3,6	0,4
<b>64</b>	187	86	24,59	72/90	3,9	142	7,7	0,48
<b>65</b>	183	72	21,5	77/> 90	4	135	kein Labor	0,62
<b>66</b>	168	92	32,6	83/90	4,1	141	kein Labor	kein Labor
<b>67</b>	178	85	26,8	89/> 90	4,2	140	5,1	0,48
<b>68</b>	176	86	27,8	119/55	4,8	137	kein Labor	kein Labor
<b>69</b>	164	63	23,42	62/> 90	4,1	144	3,3	0,39
<b>70</b>	173	99	33,08	64/> 90	3,7	138	4,3	0,39
<b>71</b>	172	70	23,66	56/> 90	4,2	138	3	0,64
<b>72</b>	165	62	22,77	54/> 90	3,4	143	4,1	0,43
<b>73</b>	175	79	25,8	57/> 90	4,5	144	4	0,34
<b>74</b>	162	70	26,67	62/> 90	4,4	143	4,8	0,34
<b>75</b>	166	78	28,31	47/ >90	3,5	142	kein Labor	kein Labor
<b>76</b>	168	75	26,57	48/> 90	3,8	147	kein Labor	kein Labor
<b>77</b>	189	105	29,39	66/> 90	3,7	141	kein Labor	kein Labor
<b>78</b>	157	43	17,24	56/> 90	4,8	138	4,3	0,35

<b>79</b>	173	100	33,41	78/> 90	4,2	139	6,5	0,49
<b>80</b>	178	92	29	67/> 90	5,1	141	5,8	1,32

Tabelle 12: Gewebeproben der Studienpopulation

<b>Nummer</b>	<b>Proben</b>
41	M1: LWK 5, M2: Bandscheibe L5/S1
42	M1: LWK 1, M2: Bandscheibe L1/2
43	M1: LWK 3, M2: Bandscheibe L3/4
44	M1: LWK 5/S1, M2: Bandscheibe L5/S1
45	M1: Bandscheibe C5/6
46	M1: Bandscheibe L5/S1, M2: Bandscheibe L5/S1
47	M1: Bandscheibe C5/6
48	M1: Bandscheibe L5/S1
49	M1: Bandscheibe C5/6
50	M1: Bandscheibe C6/7, M2: HWK 5/6
51	M1: LWK 4
52	M1: LWK 5, M2: LWK 2
53	M1: BWK 10, M2: BWK 10
54	M1: LWK 4, M2: Bandscheibe LWK 4/5
55	M1: LWK 3
56	M1: LWK 5, M2: Bandscheibe L5/S1
57	M1: Bandscheibe L5/S1
58	M1: Bandscheibe C6/7, M2: HWK 7
59	M1: Bandscheibe L1/2, M2: LWK 1
60	M1: LWK 4, M2: Bandscheibe L3/4
61	M1: LWK 5, M2: Bandscheibe L4/5
62	M1: Lamina LWK 4, M2: Bandscheibe L3/4
63	M1: LWK 5
64	M1: BWK 1, M2: Bandscheibe BWK 1/2
65	M1: Bandscheibe L4/5, M2: LWK 5
66	M1: Bandscheibe L2/3, M2: LWK 3
67	M1: LWK 4, M2: Bandscheibe L4/5
68	M1: LWK3, M2: Bandscheibe L3/4
69	M1: Bandscheibe C5/6
70	M1: Facette L5, M2: Bandscheibe L4/5
71	M1: LWK 3, M2: Bandscheibe L2/3
72	M1: Bandscheibe C5/6, M2: HWK 6
73	M1: Bandscheibe C5/6

<b>74</b>	M1: Facette LWK5, M2: Bandscheibe L5/S1
<b>75</b>	M1: Facette L5/S1, M2: Bandscheibe L5/S1
<b>76</b>	M1: Bandscheibe L4/5
<b>77</b>	M1: Bandscheibe C5/6
<b>78</b>	M1: Facette L4, M2: Bandscheibe L4/5
<b>79</b>	M1: Facette L5, M2: Bandscheibe L5/S1
<b>80</b>	M1: LWK5, M2: Bandscheibe L5/S1

Tabelle 13: Cefuroximkonzentrationen von Plasmaproben sowie Bandscheiben- und Wirbelkörpergewebe

Nummer	Plasmaprobe	Plasma-konzentration (µg/ml)	Gewebeprobe	Gewebe-konzentration (µg/g)	Knochen
41	2.	50,84		Bandscheibe 2	Knochen
	3.	48,56	Bandscheibe		
	4.	30,13	Knochen	6,15	
	5.	25,27			
	6.	18,7			
	7.	15,16			
	8.	9,69			
	9.	4,69			
	42	2.	40,19		Bandscheibe 4,6
3.		37,62	Bandscheibe		
4.		14,18	Knochen	17,58	
5.		12,51			
6.		9,31			
7.		6,57			
8.		4,54			
9.		2,99			
43		2.	30,36		Bandscheibe 2,16
	3.	19,23	Bandscheibe		
	4.	7,63	Knochen	0,48	
	5.	3,52			
	6.	2,15			
	7.	0,99			
	8.	0,52			
	9.	0,1			
	44	2.	49,09		Bandscheibe 0,77
3.		38,22	Bandscheibe		
4.		15,11	Knochen	5,62	
5.		8,97			
6.		5,98			
7.		3,68			
8.		1,99			
9.		0,69			
45		2.	71,78	Bandscheibe	11,06
	keine 3. Blutprobe				
	4.	29,93			
	5.	16,86			
	6.	9,78			
	7.	6,09			
	8.	3,47			
	9.	2,5			
	46	2.	27,45	Bandscheibe	1,59
3.		28,7	Bandscheibe	19,13	
4.		15,15			
5.		10,83			
6.		7,84			
7.		3,99			
8.		3,63			
9.		1,49			
47		2.	25,14	Bandscheibe	1,25
	3.	19,27			
	4.	11,74			
	5.	7,9			
	6.	4,18			
	7.	1,48			
	8.	0			
	9.	0			
	48	2.	25,60	Bandscheibe	5,3
3.		20,51			
4.		55,91			
5.		17,72			
6.		4,11			
7.		1,36			
8.		0,93			
9.		0,00			
49		2.	44,04	Bandscheibe	0,54
	3.	24,75			
	4.	13,15			
	5.	7,69			
	6.	5,00			
	7.	3,31			
	8.	2,55			
	9.	2,24			
	50	2.	24,00	Bandscheibe	9,11
3.		23,42	Knochen	13,11	
4.		keine Probe			
5.		keine Probe			
6.		keine Probe			
7.		keine Probe			
8.		keine Probe			
9.		keine Probe			
51		2.	61,70	Knochen	15,9
	3.	56,91			
	4.	45,34			
	5.	30,24			
	6.	13,74			
	7.	10,53			
	8.	8,15			
	9.	4,16			
	52	2.	50,60	Knochen	5,77
3.		33,39	Knochen	9,84	
4.		15,84			
5.		12,33			
6.		8,00			
7.		5,71			
8.		4,06			
9.		3,54			
53		2.	51,68	Knochen	5,44
	3.	44,62	Knochen	0,48	
	4.	14,76			
	5.	14,20			
	6.	10,59			
	7.	7,82			
	8.	6,19			
	9.	3,71			
	54	2.	55,66	Bandscheibe	10,9
3.		40,42	Knochen	10,43	
4.		30,02			
5.		21,85			
6.		20,05			
7.		14,92			
8.		9,16			
9. keine Probe					
55		2.	36,13	Knochen	6,63
	3.	33,35			
	4.	18,13			
	5.	16,63			
	6.	12,39			
	7.	10,48			
	8.	7,15			
	9.	5,92			
	56	2.	85,43	Bandscheibe	4,93
3.		81,94	Knochen	8,78	
4.		33,93			
5.		25,37			
6.		16,94			
7.		13,87			
8.		10,43			
9.		6,36			
57		2.	90,95	Bandscheibe	3
	3.	70,04			
	4. keine Probe				
	5. keine Probe				
	6. keine Probe				
	7. keine Probe				
	8. keine Probe				
	9. keine Probe				
	58	2.	81,31	Bandscheibe	10,63
3.		60,97	Knochen	7,67	
4.		18,38			
5.		13,24			
6.		11,89			
7.		6,47			
8.		4,48			
9.		1,27			
59		2.	42,54	Bandscheibe	7,21
	3.	37,29	Knochen	13,95	
	4.	18,58			
	5.	11,07			
	6.	7,59			
	7.	4,44			
	8.	3,77			
	9.	2,04			

60	2.	74,54			
	3.	65,42	Bandscheibe	11,97	
	4.	25,98	Knochen		7,29
	5.	18,80			
	6.	15,64			
	7.	9,99			
	8.	8,16			
	9.	5,44			
61	2.	137,36			
	3.	97,91	Bandscheibe	22	
	4.	55,93	Knochen		7,61
	5.	36,29			
	6.	24,97			
	7.	15,91			
	8.	11,65			
	9.	5,13			
62	2.	61,25			
	3.	45,10	Bandscheibe	2,24	
	4.	19,12	Knochen		6,81
	5.	13,13			
	6.	5,23			
	7.	5,40			
	8.	3,89			
	9.	2,26			
63	2.	76,42	Knochen		17,05
	3.	33,20			
	4.	24,33			
	5.	12,53			
	6.	15,28			
	7.	11,82			
	8.	5,29			
	9.	0			
64	2.	28,95			
	3.	26,97	Bandscheibe	10,04	
	4.	12,21	Knochen		6,61
	5.	11,03			
	6.	4,05			
	7.	2,14			
	8.	0,00			
	9.	0,00			
65	2.	47,41	Bandscheibe	29,95	
	3.	22,62	Knochen		19,92
	4.	10,83			
	5.	8,47			
	6.	5,16			
	7.	3,64			
	8.	2,27			
	9.	1,78			
66	2.	53,97	Bandscheibe	7,51	
	3.	29,26	Knochen		3,45
	4.	16,04			
	5.	12,95			
	6.	10,20			
	7.	8,88			
	8.	20,40			
	9.	15,62			
67	2.	86,24			
	3.	50,14	Bandscheibe	8,61	
	4.	37,19	Knochen		3,95
	5.	27,91			
	6.	10,87			
	7.	12,96			
	8.	11,95			
	9.	11,70			
68	2.	128,28			
	3.	82,91	Bandscheibe	11,74	
	4.	36,66	Knochen		1,23
	5.	29,18			
	6.	23,87			
	7.	19,78			
	8.	17,30			
	9.	17,35			
69	2.	56,51	Bandscheibe	0,74	
	3.	38,45			
	4.	28,16			
	5.	18,59			
	6.	13,98			
	7.	11,54			
	8.	13,61			
	9.	13,02			

70	2.	41,78			
	3.	29,91	Bandscheibe	5,78	
	4.	19,98	Knochen		5,55
	5.	17,50			
	6.	12,11			
	7.	11,48			
	8.	0,00			
	9.	0,00			
71	2.	52,29			
	3.	51,97	Bandscheibe	10,93	
	4.	18,82	Knochen		2,24
	5.	22,05			
	6.	15,18			
	7.	9,21			
	8.	6,35			
	9.	5,14			
72	2.	47,55	Bandscheibe	16,03	
	3.	23,32	Knochen		5,07
	4.	8,09			
	5.	5,43			
	6.	4,00			
	7.	3,42			
	8.	0,00			
	9.	0,00			
73	2.	30,87	Bandscheibe	5,62	
	3.	22,85			
	4.	8,68			
	5.	5,81			
	6.	4,78			
	7.	3,29			
	8.	0,00			
	9.	0,00			
74	2.	39,92			
	3.	24,27	Bandscheibe	10,71	
	4.	15,98	Knochen		32,33
	5.	9,20			
	6.	7,26			
	7.	3,21			
	8.	3,29			
	9.	keine Probe			
75	2.	19,68			
	3.	15,23	Bandscheibe	9,06	
	4.	6,57	Knochen		17,7
	5.	5,42			
	6.	3,23			
	7.	3,44			
	8.	0,00			
	9.	0,00			
76	2.	58,64	Bandscheibe	23,46	
	3.	49,27			
	4.	40,05			
	5.	27,58			
	6.	12,48			
	7.	11,61			
	8.	13,16			
	9.	9,62			
77	2.	26,09	Bandscheibe	6,13	
	3.	22,25			
	4.	12,99			
	5.	13,85			
	6.	11,94			
	7.	12,28			
	8.	11,14			
	9.	0,00			
78	2.	78,91			
	3.	51,38	Bandscheibe	15,07	
	4.	33,28	Knochen		27,08
	5.	21,33			
	6.	18,59			
	7.	11,13			
	8.	9,26			
	9.	10,89			
79	2.	31,03			
	3.	26,99	Bandscheibe	8,91	
	4.	19,13	Knochen		11,4
	5.	9,80			
	6.	14,50			
	7.	10,21			
	8.	10,73			
	9.	12,02			
80	2.	67,23			
	3.	65,76	Bandscheibe	12,83	
	4.	37,97	Knochen		2
	5.	23,50			
	6.	20,49			
	7.	12,00			
	8.	14,60			
	9.	16,22			



### **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Halle (Saale) 14.02.2022

Richard Okoniewski

### **Erklärung zum Wahrheitsgehalt der Angaben**

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Halle (Saale) 14.02.2022

Richard Okoniewski

### **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe

Halle (Saale) 14.02.2022

Richard Okoniewski

## Danksagung

Herrn Universitätsprofessor Dr. Karl-Stefan Delank (Direktor des Departments für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie an der Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg) meinen allerherzlichsten Dank für die Möglichkeit und Chance an seiner Klinik promovieren zu dürfen. Danke für die wissenschaftlichen Anregungen zur Bearbeitung des vorliegenden Themas und Ihre Geduld im Hinblick auf das komplexe Verständnis dieser Arbeit. Für die wertvollen Ratschläge und Hinweise ebenso meinen herzlichen Dank wie für die Freiheit, die Sie mir bei der Erstellung der Arbeit zustanden!

Für die erfolgreiche Kooperation mit dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie des UKH danke ich Prof. Dr. Neumann. Vielen Dank für die gemeinsamen konstruktiven Gespräche und Ratschläge.

Herrn PD Dr. Ulrich Gergs und Herrn Prof. em. Dr. Michael Weiss danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung, welche zum Gelingen der Arbeit in großem Maße beigetragen hat.

Herrn Oberarzt Dr. Michael Planert danke ich für Durchführung der Wirbelsäulenoperationen und die damit verbundene Möglichkeit der Probenentnahmen.

Vielen Dank an Frau Pia Willmy, ohne Ihre Expertise und Fachkenntnis wären die Konzentrationsbestimmungen nicht möglich gewesen.

Vielen Dank an Lina Becker, für deine Starthilfe, die wertvollen Gespräche und Telefonate.

Ich danke meinen Eltern Annette und Mathias, Großeltern und meinem Bruder Martin für ihre Geduld, ihren Zuspruch und ihre Unterstützung während des Studiums als auch darüber hinaus.

Ein besonderer Dank gilt Anke Rüb. Danke für deine Unterstützung in so manch technischer und ästhetischer Frage, deine Gelassenheit und dafür, dass ich mich auf deine Hilfe uneingeschränkt verlassen konnte. Danke für deine stetige Motivation, dein offenes Ohr und dein Vertrauen, das du mir und meiner Arbeit entgegengebracht hast!