

Antibiótica el Chemioterapia



ANTIBIOTICA ET CHEMOTHERAPIA

Fortschritte Advances Progrès

Redactor
O. GSELL
Basel

Vol. 10

Collaboratores ad Vol. 10

BOLLER, R., Wien – KAISER, H., Alsbach/Bergstraße – LIEBSCHER,
W., Wien – LOFFERER, O., Wien – NAUMANN, P., Hamburg –
PARTILLA, H., Wien – RIEHL, G., Wien – SPITZY, K. H., Wien –
SCHINDEL, L. E., Jerusalem/Israel

36 Abbildungen – Figures

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

S. Karger AG., Arnold-Böcklin-Straße 25, Basel (Schweiz)

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, dieses Buch oder Teile
daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.



Copyright 1962 by S. Karger AG, Basel
Printed in Switzerland by Aargauer Tagblatt AG, Aarau
Clichés: Abereg-Steiner & Cie. AG, Bern



Lieber Herr Professor Gsell,

Ihr 60. Geburtstag ist für einen großen Kreis von Ärzten der Anlaß, Ihnen einmal in aller Öffentlichkeit für Ihre Tätigkeit zu danken. In diesem Kreis aber hat sicherlich niemand mehr Grund zu einem solchen Dank als gerade Ihre Assistenten.

Für den jungen, an seiner Ausbildung arbeitenden Arzt ist ja das Vorbild des Lehrers von wegweisender und bestimmender Bedeutung. Die menschliche und fachliche Formung, die er in dieser Zeit erhält, ist für sein weiteres Wirken ausschlaggebend. Wir, Ihre Schüler, dürfen uns heute mit Stolz und Dankbarkeit an alles das erinnern, was wir von Ihnen empfangen haben.

Wer unter Ihrer Leitung arbeitet, ist immer wieder erstaunt und erfreut darüber, wie sehr Sie es verstehen, eine gelöste und freie Atmosphäre um sich zu schaffen. Sie sind für uns nicht der strenge und gefürchtete Chef, sondern der erfahrene und überlegene Berater. Bei der Untersuchung und Behandlung unserer Kranken legen Sie großes Gewicht auf eine möglichst eingehende Abklärung der Erkrankungen sowohl auf Grund exakter Befragung und Beobachtung, als auch mit Hilfe aller notwendigen, auch der modernsten, Laboratoriumsmethoden. Aber dann liegt Ihnen immer wieder daran, ob allen Einzelergebnissen nicht die große Linie zu übersehen, ob aller wissenschaftlichen Methodik nicht den gesunden Menschenverstand zu vergessen.

Die Tätigkeit als Arzt, als Chef der medizinischen Universitäts-poliklinik in Basel, als Dozent und als Wissenschaftler von internationalem Namen bringt für Sie eine enorme Arbeitslast mit sich. Ihr persönlicher Einsatz und Ihre Arbeitsleistung sind für uns alle stets aufs neue ein Ansporn für unsere eigene Arbeit.

Wir wissen, daß der Eintritt ins siebente Dezennium für Sie keine Zäsur bedeuten kann, daß die kommenden Jahre wie die vergangenen dem Arzttum, der Forschung, der Heranbildung junger Ärzte gewidmet sein werden.

Und so verbinden sich unsere herzlichsten Glückwünsche zum 60. Geburtstag mit den allerbesten Wünschen für Ihr weiteres Wirken als Arzt, Forscher und Lehrer.

In Dankbarkeit Ihre Assistenten

Basel, im März 1962

Der Verlag S. Karger schließt sich den Gratulanten an und entbietet dem Jubilar ebenfalls seine besten Glückwünsche.

Index

Antibiotica-Blutspiegel und Resistenzbestimmung

Von P. NAUMANN, Hamburg	1
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Der Antibiotica-Blutspiegel (Wirkstoffkonzentrationen in vivo) . . .	6
Chloramphenicol	8
A. Eigene Untersuchungen	8
B. Ergebnisse anderer Untersucher	15
Streptomycin	21
Penicillin	29
1. Unter normaler Dosierung	31
Eigene Untersuchungen	35
Diskussion und Bewertung	46
2. Unter hoher Dosierung	48
Eigene Untersuchungen	50
Tetracycline	53
III. Der Blättchentest, seine Kalibrierung und Bewertung	65
Methodik der Kalibrierung	68
Ergebnisse und Diskussion	70
IV. Zum gegenwärtigen Stand der chemotherapeutischen Laboratoriums- praxis	74
V. Schlußfolgerung	80
Zusammenfassung	83
Literatur	84

Corticosteroide in der Therapie der Mononucleosis infectiosa und ihrer Komplikationen

Von H. KAISER, Alsbach/Bergstraße

A. Einleitung	94
1. Die Aktualität der M. i.	94
2. Zur Behandlung der M. i.	95
3. Corticosteroide bei Infektionskrankheiten	96
B. Erfahrungen mit Corticosteroiden bei M. i.	97
I. Kasuistik	98
1. Schwere, aber unkomplizierte Fälle	98
2. Komplikationen	99
a) im Pharynx	99
b) der Leber	101

c) des Blutes	103
a) Thrombopenische Purpura	103
β) Hämolytische Anämie	104
d) des Herzens	105
e) des Zentralnervensystems	106
f) des Respirationstraktes	109
g) Hauterscheinungen	109
h) andere seltene Komplikationen	110
a) Augenveränderungen	110
β) Abdominelle Symptome	110
γ) Milzruptur	110
δ) Komplikationen des Harntraktes	110
ε) Akute allergische Reaktionen	111
i) «Chronische M. i.»	111
II. Allgemeine Empfehlungen zur Corticosteroidtherapie der M. i.	111
1. Schwere oder komplizierte Fälle	112
2. Sogenannte «Normalfälle»	113
III. Versager, Rezidive und Nebenwirkungen	114
1. Versager	114
2. Rezidive	115
3. Nebenwirkungen	116
C. Zum Wirkungsmechanismus	117
D. Technik der Corticosteroidtherapie bei M. i.	118
I. Präparate	118
1. ACTH oder Corticosteroide?	118
2. Welches Corticosteroid ist am günstigsten?	119
II. Zeitpunkt des Behandlungsbeginns	120
III. Dosierung	120
1. bei akuten, bedrohlichen Fällen	120
2. bei weniger schweren Zuständen	121
IV. Dauer der Cortisonbehandlung	121
V. Antibiotikaschutz	121
E. Schlußfolgerungen	122

Antibioticamast in der Humanmedizin. Voraussetzungen, Folgerungen und praktische Anwendung

Von R. BOLLER, W. LIEBSCHER UND H. PARTILLA, Wien	130
I. Einführung (R. Boller)	130
II. Antibiotica in der Tierernährung (W. LIEBSCHER)	133
Dosierung	135
Verabreichung der Antibiotica	136
Wirkungen nutritiver Antibioticagaben	137
Wachstumsförderung durch Antibiotica	141
Antibiotica bei Zuchtsauen	142
Antibiotica bei Leghühnern	143
Antibiotica bei Enten und Gänsen	144
Antibiotica bei Milchkühen	144
Antibiotica bei Fohlen	145
Einfluß auf die Futterumwandlung	145

Einfluß auf die Schlachteigenschaften	145
Sparwirkung auf Eiweiß, Vitamine, Mineralstoffe	147
Verhalten der Antibiotica in nutritiven Gaben im Tierkörper	149
Wirkungen von Antibiotica auf den Darm	150
Wirkungen von Antibiotica auf die Darmflora	151
Mögliche Wirkungsmechanismen nutritiver Antibioticagaben	153
Ist die Antibioticafütterung mit Gefahren verbunden?	156
III. Antibioticamast in der Humanmedizin (H. BOLLER)	157
Art der Antibioticaapplikation	166
Überlegung über die Wirkung der kleinen Antibioticadosen beim Menschen	167
IV. Technik und Durchführung der Versuche über die Eiweißverwertung mit und ohne Antibioticazusatz (H. PARTILLA)	170
V. Diskussion allfälliger Einwände gegen die Antibioticaverabreichung in Minimaldosen (R. BOLLER)	176
Literatur	180

Fortschritte der Tetracyclinforschung

Von K. H. SPRZY, Wien	193
I. Herstellung und Chemie	194
1. Biosynthese	194
2. Halbsynthese und Synthese	196
3. Nachweisreaktionen	199
II. Mikrobiologie	199
1. Mikrobiologische Bestimmungsmethoden	199
2. Wirkungsmechanismus	200
3. Wirkung auf Mikroorganismen und Floren	202
III. Pharmakologie	203
1. Resorption, Verteilung und Exkretion	203
2. Pharmakodynamische Wirkungen	205
3. Nebenwirkungen	206
IV. Klinik	209
1. Applikation	209
2. Kombinationen	211
3. Humantherapie	213
4. Veterinärmedizin	221
V. Tierernährung	225
VI. Pflanzenschutz	229
VII. Lebensmittelfrischhaltung	229
Epikrise	231
Literatur	232

Griseofulvin

Von O. LOFFERER UND G. RIEHL, Wien	335
1. Gewinnung und Chemie des Griseofulvins	336
a) Gewinnung	336
b) Chemie	337
c) Nachweismethoden	338

2. Wirkung des Griseofulvins in vitro	340
a) Wirkungsspektrum	340
b) Wirkungsweise	344
α) Wirkungsmechanismus	344
β) Wirkungstyp	347
c) Resistenz in vitro	348
3. Aufnahme, Verhalten im Organismus und Ausscheiden des Griseofulvins	349
a) die Resorption	349
b) Blut- und Serumspiegel	350
c) Verteilung im Organismus	352
d) Ausscheidung	355
4. Experimentelle Toxikologie	356
5. Wirkung bei Pflanzenerkrankungen	358
6. Wirkung auf spontane und experimentelle Tiermykosen	359
7. Anwendung des Griseofulvins beim Menschen	362
a) Einleitung	362
b) Griseofulvin bei Dermatophytien	366
α) Behandlung der Mykosen des behaarten Kopfes	366
β) Behandlung der Hand- und Fußmykose	373
γ) Behandlung der Onychomykose	376
δ) Behandlung der lanugobehaarten Haut	380
c) Griseofulvin bei anderen Mykosen	382
d) Griseofulvin bei nichtmykotischen Erkrankungen	383
e) Nebenerscheinungen der Griseofulvintherapie	383
Literatur	385

Placebo in Theory and Practice

By L. E. SCHINDEL, Jerusalem/Israel	398
Introduction	398
Placebo – Definition, its Significance in the Past	399
The Pure and Impure Placebo	402
The Placebo Effect	403
Nature and Mode of Action of the Placebo	404
Therapy as Research	407
The simple blind test	408
The double blind technique	410
Placebo reactors – and – non-reactors	412
Place of the Placebo in Therapy	416
Attitudes toward the use of placebos in treatment	416
Indications	417
Unexpected Placebo Reactions – So-called Side-Effects	419
Reversal of Pharmacological Effect Through Suggestion	421
Non-medical Placebo Effect	422
Placebo – Surgery	422
Final Remarks	424
References	427

Aus dem Institut für klinische Bakteriologie und Serologie der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. B. ROEMER)

Antibiotica-Blutspiegel und Resistenzbestimmung

Chemotherapeutische Korrelationen zwischen Klinik und mikrobiologischem Laboratorium

Von PD. Dr. PETER NAUMANN

I. Einleitung und Problemstellung

Seit Beginn der Antibiotica-Ära ist unverkennbar ein Wandel in der Aufgabenstellung der medizinischen Mikrobiologie eingetreten. Bisher vorwiegend diagnostisch ausgerichtet, hat dieses Fachgebiet in den vergangenen Jahren in zunehmendem Maße an Bedeutung auch für die praktische Durchführung der Therapie gewonnen. Sowohl in den Kliniken und kleineren Krankenhäusern als auch beim praktizierenden Arzt setzt sich die Ansicht durch, daß eine gezielte und fundierte Antibiotica-Therapie nur in Zusammenarbeit mit einem auf diesem Gebiet erfahrenen Bakteriologen möglich ist. Die klinische Analyse vom Ablauf der chemotherapeutischen Heilung wird durch mikrobiologische Methoden einer exakten Messung und präzisen Beurteilung zugänglich. An die Stelle des «therapeutischen Credo» vergangener Jahre tritt die Erkenntnis, daß die primäre Ursache der curativen Wirkung einer antibiotischen Behandlung der antibakterielle Effekt ist – also eine Funktion bestimmter Experimentalgrößen, die bekannt oder zumindest erforschbar sind. Mehr und mehr wird damit der *Mikrobiologe* über die bloße Anzüchtung und Diagnose der Erreger hinaus bei der Wahl des richtigen Antibioticums, hinsichtlich der Dosierung und Applikation und zur *Beurteilung des mikrobiologischen Erfolges* zu einem oft entscheidenden Konsiliarius am Krankenbett. Es dürfte kaum ein Zweifel daran bestehen, daß diese Entwicklung vom rein theoretischen Fach hin zur angewandten Medizin am

Patienten, die damit verbundene Erweiterung der Aufgaben und Verantwortung sowie das Vertrauen des Klinikers nicht nur in die diagnostische, sondern auch therapeutische Hilfestellung des Bakteriologen eine wertvolle – allerdings auch verpflichtende – Bereicherung mikrobiologischer Tätigkeit darstellt.

Entsprechend dem Gestaltwandel und der Ausweitung der Aufgaben mußten *neue Arbeitsverfahren und Methoden* Eingang in das mikrobiologische Laboratorium finden. Neben der bakteriologischen Prüfung neuer antibiotischer Substanzen und Präparate und der Bestimmung von Wirkstoffspiegeln im Organismus auf biologischem Wege stehen dabei die verschiedenen Verfahren der Resistenzbestimmung *in vitro* im Vordergrund. Die Durchführung dieser Sensibilitäts-Prüfung ursächlich am Krankheitsgeschehen beteiligter Erreger entweder in Form des quantitativen Verdünnungstestes als des genauestens Verfahren oder mit den verschiedenen Diffusionsmethoden (meist dem Papierblättchentest) gehören heute zu den alltäglichen Aufgaben jedes mikrobiologischen Laboratoriums.

Bei einiger Erfahrung, Kritik und exakter Arbeitsweise sind Schwierigkeiten in technisch-methodischer Hinsicht selten und praktisch nur in besonders gelagerten Fällen zu erwarten. Da sich eine Flut von Publikationen im In- und Ausland mit den methodischen Variationen der Resistenzbestimmungsverfahren und ihren Vor- und Nachteilen befaßt, kann die *rein auf die bakteriologische Seite* der Antibiotica-Therapie gehörende *Laboratoriumstechnik* als in weitem Umfange bearbeitet und in ihren Prinzipien umrissen und geklärt gelten. Auf eine Beschreibung der zahllosen Modifikationen wird daher in der vorliegenden Abhandlung bewußt verzichtet und nur dort näher auf Methodik und Technik eingegangen, wo dies zur Erklärung eigener Untersuchungen und der sich daraus ergebenden Resultate und Konsequenzen unerläßlich ist. Ebenso stehen auf der *klinischen Seite* zahlreiche Erfahrungsberichte hinsichtlich Verträglichkeit, Applikationsart und Nebenerscheinungen in Form einer umfangreichen Kasuistik zur Verfügung, so daß eine Diskussion rein klinischer Probleme ebenfalls überflüssig erscheint.

Da jedoch, wo sich klinische Belange mit den bakteriologischen Daten und Fakten berühren und verflechten – für den so wichtigen Bereich der Korrelationen zwischen bakteriologischem Laboratorium und der Praxis antibiotischer Therapie am Krankenbett – läßt das wissenschaftliche Schrifttum, ganz besonders in Deutschland, ein Vakuum erkennen.

Die Gründe sind in erster Linie in der Tatsache zu suchen, daß die zahlreichen Probleme, die die jäh und das Gesicht der Medizin so tiefgreifend beeinflussende Entwicklung der Antibiotica mit sich brachte, meist getrennt und von verschiedenen Seiten angegangen wurden:

Einmal von der rein *klinischen Forschung*, für die naturgemäß der Patient im Mittelpunkt der Betrachtung steht und deren Ergebnisse vorwiegend empirisch durch den Erfolg oder Mißerfolg des therapeutischen Bemühens bestimmt sind. Die nie einheitliche, stets von Patient zu Patient variierende individuelle Krankheits-situation, die nur selten exakt faßbare Rolle des Makroorganismus bei der Infektabwehr – kurz alle «*Imponderabilien einer Behandlung am Krankenbett*» müssen hier zwangsläufig Eingang finden in das Werturteil des Klinikers über ein Antibioticum.

In anderer – nicht unbedingt «ärztlicher» – Richtung tendiert die *vom Bakteriologen betriebene Antibiotica-Forschung*, deren zentrales Problem die unmittelbare Wechselbeziehung zwischen antibiotischem Wirkstoff und Erreger ist. Frei von allen Einflüssen des Makroorganismus und herausgelöst aus dem klinischen Krankheitsgeschehen wurden zwar wesentliche und naturwissenschaftlich reproduzierbare Grundlagen erarbeitet, die jedoch als reine Laboratoriumsdaten den klinischen Belangen und der praktischen Nutzanwendung oft nicht koordiniert waren.

Die dritte Forschungsrichtung auf dem Antibiotica-Gebiet nahm von der *pharmazeutischen Industrie* ihren Ausgang und hatte vornehmlich die Entdeckung neuer antibiotisch wirksamer Substanzen zum Ziel. Obwohl die Forschungsarbeit gerade der Industrie aus der Geschichte der Antibiotica nicht wegzudenken ist, konnten ihre Resultate vielfach nicht gleichzeitig sowohl den Notwendigkeiten der Klinik, den Anforderungen des Bakteriologen als auch kommerziellen Gegebenheiten gerecht werden.

Trotz der zahlreichen, häufig entscheidenden Ergebnisse dieser verschiedenen Forschungszweige dürfte in dieser «*Entwicklung auf 3 Ebenen*» die Ursache liegen, daß Klinik, Bakteriologie und Industrie gerade auf dem Antibiotica-Gebiet so oft «verschiedene Sprachen» sprechen.

Die sich daraus ergebenden Schwierigkeiten in der Verständigung zwischen Klinik und bakteriologischem Laboratorium haben dazu geführt, daß dem Bakteriologen die klinischen Gegebenheiten

des jeweiligen Falles unbekannt und seine Maßnahmen leicht auf den theoretischen in-vitro-Bereich beschränkt bleiben, andererseits die Ergebnisse bakteriologischer Arbeit vom behandelnden Arzt nicht verwendet werden können und somit oft zum Nachteil des Patienten ohne Nutzenanwendung bleiben.

Die hier in jahrelanger Zusammenarbeit unseres Institutes mit den Universitätskliniken und kleineren Krankenhäusern gemachten Beobachtungen waren der Anlaß, diesen Schwierigkeiten nachzugehen und sie einer Analyse zu unterziehen. Mit den dabei gewonnenen Erfahrungen und den Ergebnissen eigener experimenteller Arbeit sowie gestützt auf das einschlägige Schrifttum soll ein Beitrag geleistet werden zu einer einheitlichen und an den Belangen der praktischen Therapie orientierten Durchführung und Wertbemessung des chemotherapeutischen in-vitro-Versuches durch den Bakteriologen. Zugleich aber soll auch dem Kliniker, der aus dem bakteriologischen Test unter Zuhilfenahme pharmakodynamischer Daten sein therapeutisches Vorgehen ableiten muß, eine Hilfestellung gegeben werden zu einer wissenschaftlich fundierten und kritischen Beurteilung des mikrobiologischen Befundes.

Die fehlende Koordination zwischen mikrobiologischem Laboratorium und angewandter Antibiotica-Therapie am Krankenbett läßt sich leicht in ihren wichtigsten Punkten anhand eines Beispiels aus der täglichen Praxis demonstrieren:

Der Bakteriologe teilt die z.B. im quantitativen Verdünnungstest ermittelte Antibiotica-Empfindlichkeit eines Erregers an die Klinik mit und bedient sich dabei des in-vitro-Hemmwertes, ausgedrückt in Gamma oder Einheiten pro ml. In den meisten Fällen wird der Kliniker mit diesem Begriff nichts anfangen können. Der Ärztekalender oder Firmenprospekt sagen ihm zu diesem Antibioticum nur, daß mit der angegebenen Dosierung «therapeutisch wirksame Spiegel» erreicht werden.

Auf die Sinnlosigkeit solcher Formulierungen, die die Abhängigkeit der therapeutischen Wirkung von der Empfindlichkeit des jeweils gerade vorliegenden Erregers völlig verkennen, und sich nicht nur in Ärztejahrbüchern, sondern sogar in wissenschaftlichen Publikationen immer wieder finden, soll schon an dieser Stelle nachdrücklich hingewiesen werden. Die Wertbemessung der unter den verschiedenen Dosierungen erreichbaren Wirkstoffspiegel als «therapeutisch wirksam» ist nie absolut, sondern immer nur relativ in Beziehung zur Empfindlichkeit des gerade in diesem speziellen Fall zu bekämpfenden Erregers möglich.

Das führt dazu, daß die Dosierung entweder dem therapeutischen Fingerspitzengefühl des behandelnden Arztes überlassen bleibt oder aber ohne Rücksicht auf die, zuvor quantitativ bestimmte, Chemosensibilität des Erregers nach der starren Schematik des Prospektes oder Firmenkalenders ausgerichtet wird. Zufällig kann zwar der benötigte bakteriostatische Wirkstoffspiegel erreicht werden – ebenso aber sind bei diesem Vorgehen die Möglichkeiten der Unterdosierung und des therapeutischen Mißerfolges wie eine unnötige und keineswegs immer indifferente Überdosierung eingeschlossen. Von einer «gezielten» und «ausgewogenen» antibiotischen Therapie wird man trotz durchgeführter Resistenzbestimmung in solchen Fällen nicht mehr sprechen können.

Wie gestaltet sich nun die Situation, wenn der Klinik die *Empfindlichkeit der Erreger* mit qualitativen Begriffen, z.B. «sensibel» oder «mäßig sensibel», mitgeteilt wird? Unter der Voraussetzung, daß dem behandelnden Arzt ihre Interpretation vertraut ist, könnten derartige Prädikate durchaus eine wertvolle Dosierungsrichtlinie für die Praxis darstellen. Etwa in dem Sinn, daß bei den als «sensibel» oder «hoch sensibel» definierten Erregern die erforderlichen Hemmstoffspiegel bereits mit niedriger oder herkömmlicher Dosierung erreicht werden können. Die Therapie von Infektionen mit weniger empfindlichen Keimen, wie sie dem Prädikat «mäßig sensibel» entsprechen, würde dagegen Wirkstofftiter verlangen, die in bakteriostatisch ausreichender Höhe über genügend lange Zeit nur mit hohen und höchsten Dosierungen zu erzielen sind.

Der Firmenprospekt jedoch, der den Kliniker zumeist bei seiner Antibiotica-Therapie berät, empfiehlt bei leichten und mittelschweren Erkrankungen eine übliche Standard-Dosierung, die bei «schweren Fällen» auf das Doppelte oder Dreifache usw. gesteigert werden kann. Nach solchen Angaben wird also die zu applizierende Antibiotica-Menge durch den Schweregrad des «klinischen Bildes» bestimmt, das bekanntlich keinerlei Beziehung zur Antibiotica-Empfindlichkeit der jeweiligen Erreger zu haben braucht. Die Folge ist, daß – wiederum ohne Rücksicht auf die zur Hemmung der Erreger tatsächlich benötigten Antibiotica-Konzentrationen – z.B. die klinisch zunächst leicht und blande erscheinende Enterokokken-Endocarditis, zu deren Therapie maximale Wirkstoffspiegel erforderlich wären, mit völlig unzureichenden Dosierungen behandelt wird. Das unter schweren klinischen Erscheinungen verlaufende Streptokokken-Erysipel dagegen, das bereits mit begrenzten Penicillin-Mengen zu beherrschen wäre, wird völlig überflüssig mit massiven Dosen – womöglich eines Breitbandantibiotiums – angegangen.

Diese bewußt extrem gewählten Beispiele lassen die Verständigungsschwierigkeiten zwischen Klinik und bakteriologischem Laboratorium als einen komplexen Vorgang erkennen:

Für den *Mikrobiologen* liegt die Problemstellung weniger in methodisch-technischer Hinsicht als vielmehr in der prinzipiellen Ausrichtung des chemotherapeutischen Laboratoriumsversuches an die Realitäten der Antibiotica-Therapie am Krankenbett und seiner Interpretation in einer auch für den Kliniker unmißverständlichen und anwendbaren Form.

Dem nicht speziell auf dem Antibiotica-Gebiet versierten *Kliniker* fehlen vielfach die zur praktischen Bewertung des Laboratoriumstestes unerläßlichen Kenntnisse pharmakodynamischer Art, wie Höhe des erreichbaren Blutspiegels, Verteilungskoeffizient zwischen Blut und Gewebe, Diffusibilität und mikrobiologischer Wirkungsmodus der verschiedenen Antibiotica. In den meisten Fällen

wird er hinsichtlich dieser Angaben auf die von der Industrie zur Verfügung gestellten Unterlagen, Firmenprospekte und Taschenkalender angewiesen sein, deren informativer Wert schon deshalb begrenzt ist, weil sich hier Werbung und Reklame mit sachlichen Daten in einer für den Nichtfachmann kaum noch zu überblickenden Weise vermischen. Da Arbeitskraft, Zeit und Gelegenheit zum gründlichen Studium der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur häufig nicht ausreichen, sind die Möglichkeiten, zu einer eigenen kritischen und fundierten Urteilsbildung zu kommen, für den in Praxis und Klinik tätigen Arzt stark eingeschränkt.

Mit diesen Feststellungen sind die Ansatzpunkte für die Bemühungen um eine Verbesserung der Zusammenarbeit zwischen Klinik und mikrobiologischem Laboratorium gegeben. Zugleich aber zeigen die aufgeführten Beispiele als einen zentralen Begriff den *Antibiotica-Blutspiegel*, der dem Bakteriologen zur Wertbemessung seiner Ergebnisse wie auch dem Kliniker als Richtlinie zu einer bakteriologisch ausgewogenen Therapie dienen kann.

II. Der Antibiotica-Blutspiegel

(Wirkstoffkonzentrationen in vivo)

«*Chemotherapie*» ist die Behandlung der Infektionskrankheiten mit Substanzen, die direkt und selektiv an der Erregerzelle angreifen. Die dazu geeigneten Stoffe haben – gleichgültig, ob es sich um «*Chemotherapeutica*» im Sinne EHRLICHS oder um «*Antibiotica*» (WAKSMAN) handelt – eine bereits in vitro direkt nachweisbare antimikrobielle Wirkung. Der gemeinsame Nenner aller chemotherapeutischen Wirkungen ist also primär in der unmittelbaren Schädigung der Parasitenzelle zu suchen. Alle Maßnahmen der klinischen Anwendung müssen demzufolge daraufhin abzielen, an den Orten des Organismus, wo sich Krankheitserreger befinden, antibakteriell wirksame Konzentrationen des verabfolgten Chemotherapeuticums zu erzeugen und über ausreichend lange Zeit zu halten. Die Organkonzentration des Antibioticums sowie die Empfindlichkeit des jeweiligen Erregers qualitativ gegenüber dem gewählten Chemotherapeuticum und quantitativ gegenüber diesem Wirkstoffspiegel am Wirkungsort sind die Hauptelemente des klinischen Effektes. An dieser grundsätzlichen Tatsache muß sich jegliche Antibiotica-Therapie orientieren, wobei dem Bakteriologen

die in vivo erreichbare Antibiotica-Konzentration am Ort der Wirkung Maßstab ist zur Beurteilung der Erregerempfindlichkeit, die wiederum dem Kliniker als Richtlinie dient zu einer Dosierung, mit der die zur Hemmung benötigte Organkonzentration unter therapeutischen Bedingungen zu realisieren ist.

Ideal als Bemessungsgrundlage bei der Formulierung des Resistenzbestimmungsergebnisses wie als Anhalt für die Dosierung wäre die genaue Kenntnis der Wirkstoffspiegel, die unter bestimmten Dosierungen am Ort der Infektion, in den betreffenden Organen und Organsystemen erreicht werden können. Da derartige Untersuchungen jedoch schwierig sind, ist die Literatur relativ arm an entsprechenden Angaben, die obendrein noch in weiten Konzentrationsbereichen schwanken, so daß sie nur begrenzt brauchbar sind. Bis auf weiteres wird daher die leichter zu ermittelnde *Antibiotica-Konzentration im Serum* als Annäherungswert und einigermaßen brauchbarer Anhalt für die in vivo zu erzielenden Antibiotica-Konzentrationen dienen müssen, die bei Kenntnis des Verteilungskoeffizienten (als Quotient zwischen Blut- und Gewebsspiegel) und bereits vorliegenden Resultaten aus Organspiegelbestimmungen vorteilhaft ergänzt und für den jeweiligen Fall korrigiert werden kann.

Sowohl Bakteriologe als auch Kliniker stehen jedoch vor keiner ganz leichten Aufgabe, wenn sie versuchen, sich aus den Angaben des in- und ausländischen Schrifttums gültige Normwerte therapeutisch erreichbarer Konzentrationen zusammenzustellen. Die mitgeteilten Blutspiegelwerte differieren je nach gewählter Dosierung, Untersucher und Untersuchungsmethode bis zu einer Größenordnung einer ganzen Zehnerpotenz und mehr. Oft sind in derartigen Experimenten exzessiv hohe und nur selten angewandte Dosierungen geprüft, die den Gegebenheiten der praktischen Therapie bei breiter Anwendung nicht mehr entsprechen und allenfalls noch von theoretisch-wissenschaftlichem Interesse sind. Einheitliche Richtlinien, wie sie z. B. in Schweden von ERLANSON, ERICSSON und Mitarbeitern und TUNEVALL ausgearbeitet und verbindlich für alle bakteriologischen Laboratorien von der Sektion für Hygiene und Mikrobiologie herausgegeben worden sind, existieren leider für Deutschland nicht.

Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt, die in vivo erreichbaren Blutspiegelwerte für die möglichen und zumeist geübten Dosierungen zu ermitteln, um aus diesen Daten eine zuverlässige Bemessungsgrundlage für unsere Resistenzbestimmungen sowie Therapie-Vorschläge und Dosierungsrichtlinien für die Klinik abzuleiten. In den folgenden Abschnitten sind die aus dem Schrifttum zusammengetragenen Werte für die wichtigsten Antibiotica zusammengefaßt dargestellt, ergänzt und vergleichend diskutiert mit den Resultaten eigener Untersuchungen, auf deren Technik und

methodische Durchführung in den jeweiligen Kapiteln näher eingegangen wird.

CHLORAMPHENICOL

A. Eigene Untersuchungen

Zur Bestimmung der aus Resorption und beim Chloramphenicol relativ rasch erfolgenden metabolischen Inaktivierung und Ausscheidung resultierenden Wirkstoffspiegel verwendeten wir das Präparat «Paraxin intramuskulär»¹. Der intramuskuläre Applikationsmodus wurde bewußt gewählt, da die Frage zu prüfen war, ob die Zufuhr des Chloramphenicol, hier also die Resorption vom intramuskulären Depot her, so schnell erfolgt, daß sie, Abbau und Ausscheidung überwiegend, antibiotisch wirksame Blutspiegel ergibt.

Material und Methodik

Durch das liebenswürdige Entgegenkommen der I. Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. H.H. Berg)² konnten insgesamt 52 Blutspiegel mit den zugehörigen Urinausscheidungen (jeweils doppelt) bestimmt werden.

Auf Grund ganz anderer Stoffwechselbedingungen sind im Tierversuch ermittelte Werte über Resorption, Umwandlung und Ausscheidung von Chloramphenicol nicht auf die Verhältnisse beim Menschen übertragbar.

Da ein auf Chloramphenicol hochempfindlicher Testkeim fehlt und infolgedessen die Nullgrenze aller mikrobiologischen Methoden zur Aktivitätsbestimmung in Körperflüssigkeiten relativ hoch liegt, führten wir sämtliche Bestimmungen parallel sowohl mikrobiologisch als auch chemisch durch, um möglichst in allen Konzentrationsbereichen sichere Werte zu erhalten.

Als Standard für beide Methoden wurden, eingewogen in Phosphatpuffer pH 6,5 bzw. in Boviserin, folgende Substanzen verwendet:

1. «Paraxin zur Rezeptur», Charge Nr. 9499,³
2. Chloramphenicol-Substanz 100%ig für Testzwecke, Charge Nr. 24/58.⁴

Mikrobiologische Methode

Wir wählten das Lochplattenverfahren (Agardiffusionstest) nach der von KLEIN angegebenen Technik unter Verwendung des *Bac. subtilis* ATCC 6633 als Testkeim. Als Inokulum diente eine Sporensuspension mit 24×10^6 Sporen/ml, von der 0,25 ml einer Verdünnung 1:10 zu 80 ml Testagar (pH 6,5) in plangeschliffenen Schalen aus

¹ Mit Hilfe von Lösungsvermittlern wäßrig gelöstes Chloramphenicol der Firma C.F. BOEHRINGER & SOEHNE.

² Herrn Oberarzt Prof. Dr. HORNBOSTEL und Herrn Dr. PIESBERGEN danken wir für die freundliche Unterstützung bei der klinischen Durchführung der Versuche.

³ Fa. C.F. BOEHRINGER & SOEHNE.

⁴ Farbenfabriken BAYER, Leverkusen.