Dosierung und Wirkungsweise bakterizider Chemotherapeutika in Beziehung zur «Low Resistance Period» des Tierversuches

W.

Sackmann

Forschungslaboratorien der Ciba AG, Pharmazeutische Abteilung, Basel

Adresse des Autors: Dr. W. Sackmann, Ciba-Geigy AG, CH-4332 Stein (Schweiz)

Nach einer s.c. Dosis von 10 mg/kg Cephaloridin, der ED₅₀ gegen *S. typhimurium* und *P. avicida*, enthält das Serum der Maus innert weniger Minuten ein Maximum von rund 30 µg/ml. Da Cephaloridin mit einer Halbwertszeit von ca. 15 min eliminiert wird, ist die MIC von *S. typhimurium* (3 µg/ml) für höchstens eine, diejenige von *P. avicida* (0.1 µg/ml) für höchstens zwei Stunden garantiert, also keinesfalls für die ganze Dauer der LRP, wie dies für bakteriostatische Stoffe erforderlich ist.

Rifampicin verweilt zwar enorm viel länger im Organismus, doch ist auch hier die Einwirkungszeit wesentlich kürzer als die LRP. Der C_{30min} von Cephaloridin entspricht zeitlich etwa die C_{14h} von Rifampicin. Die absolute Höhe der Konzentrationskurve, charakterisiert für Cephaloridin durch C_{30min} und für Rifampicin durch C_{14h}, steht in linearer Beziehung zur verabreichten Dosis. Für die ED₅₀/o jeder Infektion lässt sich somit eine C₅₀₀/o ablesen. Der Quotient C₅₀₀/o : MIC ist auffallend korreliert mit der Dauer der LRP. Je länger die LRP, desto höher – bezogen auf die in v₁/ro-Empfindlichkeit des Erregers – muss der Wirkstoff dosiert werden, um einen genügend nachhaltigen Effekt zu gewährleisten. Der bakterizide Wirkstoff ist unter Umständen nur kurze Zeit anwesend, aber auch wenn die ihn überlebenden Erreger hernach gelegentlich wieder proliferieren, kommt es doch vor dem Ende der LRP nicht mehr zu Keimzahlen von tödlichem Ausmass.