

Aus der  
Universitätsklinik für Anästhesiologie  
und Intensivmedizin Tübingen

Elektronische Software zur Berechnung der  
Antibiotikadosierung bei Niereninsuffizienz- Nutzen  
oder Schaden? Retrospektive Untersuchung

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Marta Chrzanowska

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker  
1. Berichterstatter: Professorin Dr. H. Häberle  
2. Berichterstatter: Professor C. Stein-Thoeringer  
  
Tag der Disputation: 04.05.2026

This work is licensed under a [CC BY-NC-ND 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.en)

(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.en>)

## Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis: .....	5
1. EINFÜHRUNG .....	7
2. MATERIALIEN UND METHODEN .....	14
2.1. Berechnung der Dosierung mittels „Caddy“ .....	14
2.2. Anpassung der Dosierung anhand der Fachinformation .....	18
2.3. Bestimmung der Kreatininclearance .....	19
2.3.1. Endogene Kreatininclearance .....	19
2.3.2. eGFR nach vereinfachter MDRD-Formel .....	20
2.4. Methode der Applikation .....	20
2.4.1. Meropenem .....	21
2.4.2. Piperacillin/Tazobactam .....	22
2.5. Methode der Probengewinnung .....	24
2.6. Methode der Spiegelbestimmung.....	25
2.7. Methode der Datensammlung.....	27
3. ERGEBNISSE.....	28
3.1. Demographische Daten .....	28
3.2. Methoden der Dosisneukalkulation.....	31
3.3. Das Erreichen der therapeutischen Ziele.....	34
3.4. Korrelation verschiedener Parameter mit dem Antibiotikumspiegel bei Patienten ohne kontinuierliches Nierenersatzverfahren .....	39
3.4.1. GFR.....	41
3.4.2. Urinausscheidung .....	42
3.4.3. Drainagenfördermenge .....	42
3.4.4. Gesamtbilanz.....	43
3.4.5. Albuminspiegel .....	43
3.5. Korrelation verschiedener Parameter mit dem Antibiotikumspiegel bei Patienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren.....	44
3.5.1. Dialysatfluss.....	46
3.5.2. Entzug an der Dialyse .....	47
3.5.3. Dauer der Unterbrechungen des Dialyseverfahrens („Pause Dialyse“) .....	47
3.5.4. Urinausscheidung neben der Dialyse .....	48
3.5.5. Drainagenfördermenge .....	48
3.5.6. Gesamtbilanz.....	49
3.5.7. Albuminspiegel .....	49
3.6. Anpassung der Dosierung anhand der Spiegelmessung .....	49

4. DISKUSSION .....	52
4.1. Einführung, Software zur Dosiskalkulation .....	52
4.2. Korrekte GFR-Bestimmung .....	56
4.3. Andere Faktoren mit Einfluss auf die Pharmakokinetik .....	60
4.3.1. Nierenfunktion/Kreatininclearance/Urinausscheidung.....	60
4.3.2. Dauer des Nierenersatzverfahrens, Flüssigkeitsbilanz/-entzug.....	66
4.3.3. Albuminspiegel/Albuminbindung der Antibiotika .....	71
4.3.4. Leberfunktion/hepatische Metabolisierung.....	74
4.3.5. Fördermengen der Drainagen/Verluste über Drainagen.....	77
4.4. TDM und adäquate Antibiotikadosierung .....	79
4.5. Konklusion.....	92
5. ZUSAMMENFASSUNG .....	93
Literaturverzeichnis:.....	96
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	113
Verzeichnis der Abbildungen:.....	114
Verzeichnis der Tabellen: .....	115
Verzeichnis der Formel: .....	116
Danksagung .....	117

## Abkürzungsverzeichnis:

A- Alter

AB- Antibiotikum

AS- Antibiotikumspegel

AUC- area under the curve

B- Umrechnungsfaktor bei dunkler Hautfarbe

Caddy- Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis

$c(\text{Cr})_{\text{Plasma}}$  – Kreatinin-Konzentration im Blutplasma

$c(\text{Cr})_{\text{U}}$  – Kreatinin-Konzentration im Urin

CI- Konfidenzintervall

CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

$\text{Cl}_{\text{Kr}}$  – Kreatinin-Clearance

CLSI- Clinical and Laboratory Standards Institute

$C_{\text{max}}$ - maximale erreichte Konzentration

CRRT- continuous renal replacement therapy

CVVH- Kontinuierliche veno-venöse Hemofiltration

CVVHD- Kontinuierliche veno-venöse Hemodialyse

CVVHDF- Kontinuierliche veno-venöse Hemodiafiltration

DGfN- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

$\Delta\text{PCr}$ - Veränderung des Kreatininwertes in dem Plasma

EDTA- ethylenediaminetetraacetic acid

eGFR- estimated glomerular filtration rate

EUCAST- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

F – Korrekturfaktor

fu- freie Fraktion

G- Umrechnungsfaktor bei weiblichem Geschlecht

HPLC-UV- high performance liquid chromatography with UV detection

IB- intermittierende Bolusgabe

ICU- intensive care unit

KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes

keGFR- kinetische GFR

KrCl- Kreatininclearance

Max $\Delta$ PCr/Day- maximale Veränderung des Plasma-Kreatininwertes pro Tag bei totalem Verlust der Nierenfunktion  
MeanPCr- Mittelwert von allen Plasma-Kreatininbestimmungen  
MHK- minimale Hemmkonzentration  
PD- Pharmakodynamik  
PI- prolongierte Infusion  
PK-Pharmakokinetik  
RRT- renal replacement therapy  
SD- Standarddeviation  
SLED- sustained low-efficiency dialysis  
SmPC- Summary of Product Characteristics  
SSPCr- steady state Plasmakreatinin  
T<sub>1/2</sub>- Eliminationshalbwertszeit  
T>MHK- Zeit oberhalb der minimalen Hemmkonzentration  
T> 4xMHK- Zeit oberhalb der vierfachen minimalen Hemmkonzentration  
TDM- therapeutisches Drug Monitoring  
TIPPS- transjugulärer portosystemischer Shunt  
V<sub>d</sub>- Verteilungsvolumen  
V<sub>u</sub> – Harnzeitvolumen

## 1. EINFÜHRUNG

$\beta$ -Laktam-Antibiotika gehören zu den meist verwendeten Antibiotika in der klinischen Routine und sind als Antiinfektiva eine wichtige Komponente einer Sepsistherapie auf der Intensivstation, u.a. auch bei Multiorganversagen (1). Diese Antiinfektiva, deren Hauptgruppen Penicillin-Derivate, Cephalosporine, Monobactame und Carbapeneme sind, weisen in ihrer chemischen Struktur einen  $\beta$ -Laktam-Ring, der viergliedrig ist.

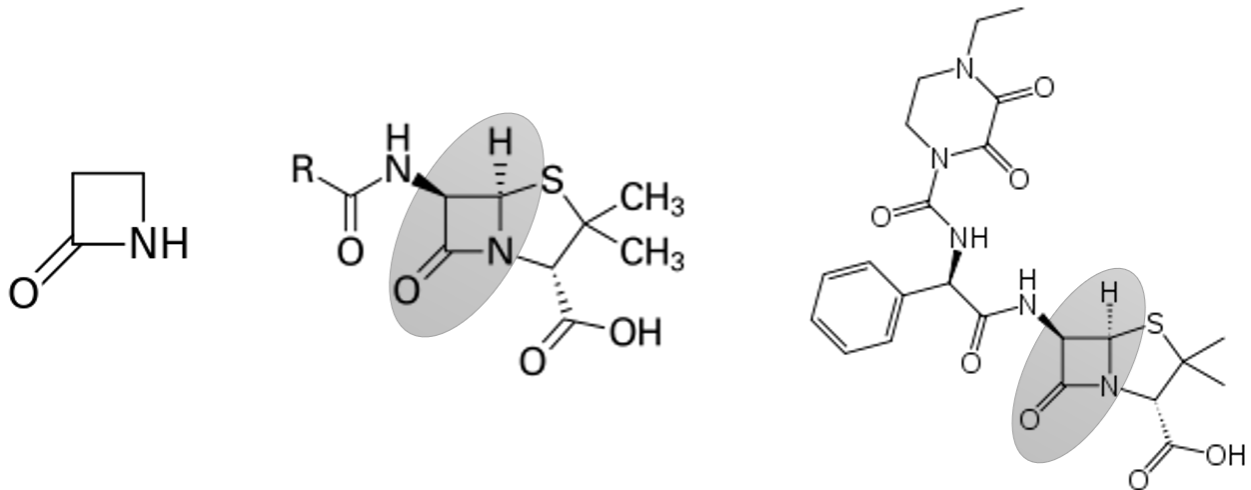


Abb. 1:  $\beta$ -Laktam-Familie. Links: 2-Azetidinon, der einfachste  $\beta$ -Laktam. Mitte: Penicillin, der bekannteste Vertreter. Rechts: Piperacillin. Grau markiert ist der  $\beta$ -Laktamring.

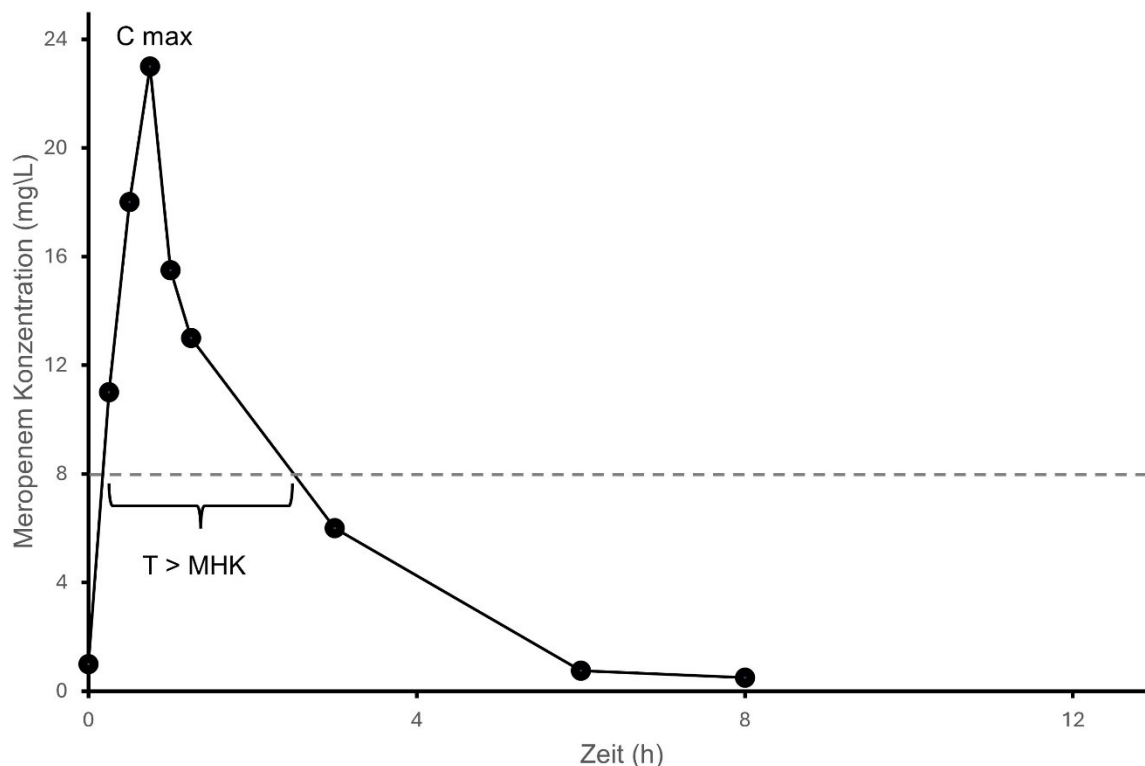
Die Wirkung von  $\beta$ -Laktamen beruht auf Bindung mit bakteriellen penicillin-bindenden Proteinen und Hemmung der Peptidoglycansynthese, die essenziell für die bakterielle Zellteilung ist. Konsekutiv führt es zu Lyse der bakteriellen Zelle.

Durch ihr breitbandiges Spektrum und relativ wenigen Nebenwirkungen werden  $\beta$ -Laktame für die Behandlung sowohl nosokomialen als auch ambulant erworbenen Infektionen häufig gewählt. Sie zeichnen sich durch bakterizide Wirkung auf proliferierende Bakterien aus.

Hinsichtlich der Abtötungskinetik weisen  $\beta$ -Laktame eine sogenannte zeitabhängige Bakterizidie auf. Hierbei ist die Zeit oberhalb der minimaler Hemmkonzentration ( $T > \text{MHK}$ ) entscheidend. Das bedeutet, dass die bakterizide Wirkung davon abhängt, wie lange der Wirkspiegel oberhalb der MHK liegt. Weitere Steigerung der maximalen Konzentration ( $C_{\text{max}}$ ) geht nicht mit einer stärkeren bakteriziden Wirkung einher. Im Gegensatz dazu ist für die Antibiotika mit der konzentrationsabhängigen Bakterizidie

(z.B. Aminoglykoside) die maximale Konzentration  $C_{max}$  die determinierende Größe bei Dosissteigerung wird ein stärkerer antibakterieller Effekt erreicht. Die Expositionsdauer spielt dabei keine Rolle.

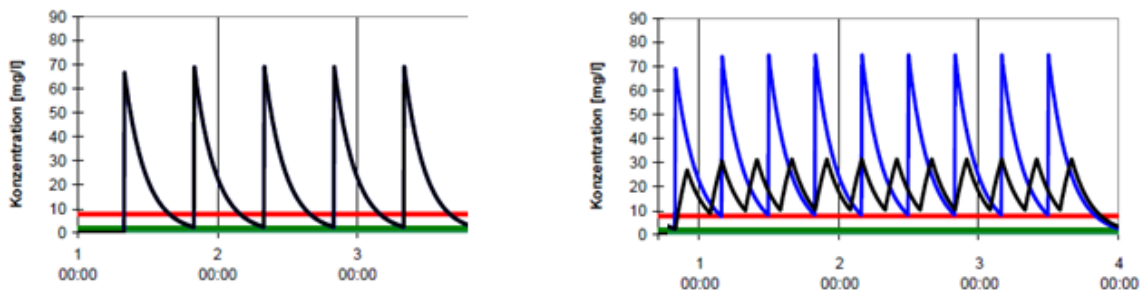
Eine beispielhafte Kurve von Antibiotikum-Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit mit wichtigsten Variablen ist auf der Abbildung 2 dargestellt.



*Abb. 2: Beispielhafte graphische Darstellung des Zeit-Konzentrationsverlaufes für Meropenem nach Applikation einer Einzeldosis als Kurzinfusion. Durchgestrichene Linie- MHK für Pseudomonas (nach Eucast). T>MHK- Zeit oberhalb der minimalen Hemmkonzentration. C<sub>max</sub>- maximale erreichte Konzentration. Modifiziert nach Shekar et al. (191)*

Die Studien der letzten Jahre ergaben, dass die effektivste bakterizide Wirkung mit Konzentrationen 3-4-fach oberhalb der MHK erzielt werden (17, 25). In vitro Daten zeigen, dass Carbapeneme ihre bakterizide Wirkung bei T>MHK über 40% ihres Dosierungsintervalls erreichen, wohingegen Piperacillin/Tazobactam 50-60% T>MHK erfordert (8). Unter konventionellem Dosierungsregime fällt der Antibiotikumspiegel zwischen einzelnen Dosen zwangsläufig auf niedrige Werte ab, was sowohl einen negativen Einfluss auf den bakteriziden Effekt haben kann, als auch die Entwicklung

von bakteriellen Resistenzen begünstigen kann. (21, 22). Studien haben einen pharmakokinetischen Vorteil einer verlängerten oder kontinuierlichen Gabe der  $\beta$ -Laktam Antibiotika gezeigt (9,10).



*Abb. 3: Graphische Darstellung des Meropenem-Spiegels beim Intensivpatienten S. (männlich, 71J., 94kg KG, 184cm, Kreatinin 1,2mg/dl) mit drei unterschiedlichen Dosierungsregimes. Links: Bolusgabe 1000mg Meropenem zweimal täglich. Rechts: verlängerte Infusion über 2-3h mit 500mg Meropenem viermal täglich (schwarze Kurve) und eine Bolusgabe von 1000mg Meropenem dreimal täglich (blaue Kurve). Grüne Linie: MHK für Meropenem 2mg/l; rote Linie: cuf-off Meropenem-Konzentration 8mg/l (4xMKH; notwendig für intermediäre Keime und/oder Behandlung im tiefen Kompartiment). Mit freundlicher Genehmigung von Dr. A. Röhr, Apotheke der Kliniken des Landkreises Heidenheim.*

Lange herrschte jedoch Unsicherheit bezüglich des Überlebensvorteils. Falagas et al. gelang es 2012 zum ersten Mal in einer Metaanalyse eine Mortalitätssenkung unter kontinuierlicher Therapie zu zeigen (13). Auch neuere Metaanalysen belegen die Überlegenheit einer kontinuierlichen Dosierungsstrategie (14, 18, 19, 20). Darüber hinaus ist auch im ökonomischen Aspekt kontinuierliche Dosierung einer intermittieren zu überlegen (Zeit oberhalb der minimalen Hemmkonzentration [T>MHK] länger bei niedrigerer Gesamtdosis, weniger pflegerischer Aufwand) (11, 12). Kein Wunder also, dass sich diese Strategie in den letzten Jahren im klinischen Alltag immer mehr durchsetzen konnte.

Auf der Intensivstation unterscheidet sich das Patientenkollektiv von anderen hospitalisierten Patienten. Viele Kranken befinden sich in der akuten Phase ihrer Erkrankung, nicht selten in einer potenziell lebensbedrohlichen klinischen Situation, wie Sepsis oder septischer Schock. Hinzu kommen umfassende pathophysiologische Veränderungen, die durch diese Erkrankung verursacht sind und mit Schwere der Erkrankung zunehmen. Nicht selten sind invasive medizinische Prozeduren notwendig, die Pharmakodynamik noch weiter verändern (24).

Bei Schwerkranken ist Pharmakotherapie häufig schwer vorhersehbar (23). Große Rolle spielt dabei die Pharmakokinetik, die durch mehrere Faktoren beeinflusst wird. Zum Beispiel ist die Endotheliumpermeabilität sepsisbedingt stark erhöht. Das führt konsekutiv zur Erhöhung des Verteilungsvolumens der antimikrobiellen Substanzen. Bei hydrophilen Substanzen führt es in der Konsequenz zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen. Dadurch wird die Pharmakodynamik negativ beeinflusst (2). Darüber hinaus ist die Metabolisierung in der ersten Phase schwerer Sepsis erhöht, was auf das erhöhte Herzzeitvolumen während der Volumenresuscitation und somit den erhöhten Blutfluss über die Niere und die Leber zurückzuführen ist. (3,4) Auch die Blutumverteilung während des septischen Schocks im Sinne einer Zentralisation um ausreichende Perfusion wichtiger Endogene zu gewährleisten, kann zu unzureichendem Anreichern des Antibiotikums im infizierten Gewebe führen (die pathophysiologischen Veränderungen bei kritisch Kranken wurden schematisch auf der Abbildung 4 dargestellt) (5, 6, 7). Somit kommt es innerhalb dieser Patientengruppe zu sehr hoher Variabilität bezüglich Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von antiinfektiven Arzneistoffen und dadurch nicht selten zu massiven Unter- oder Überdosierungen.

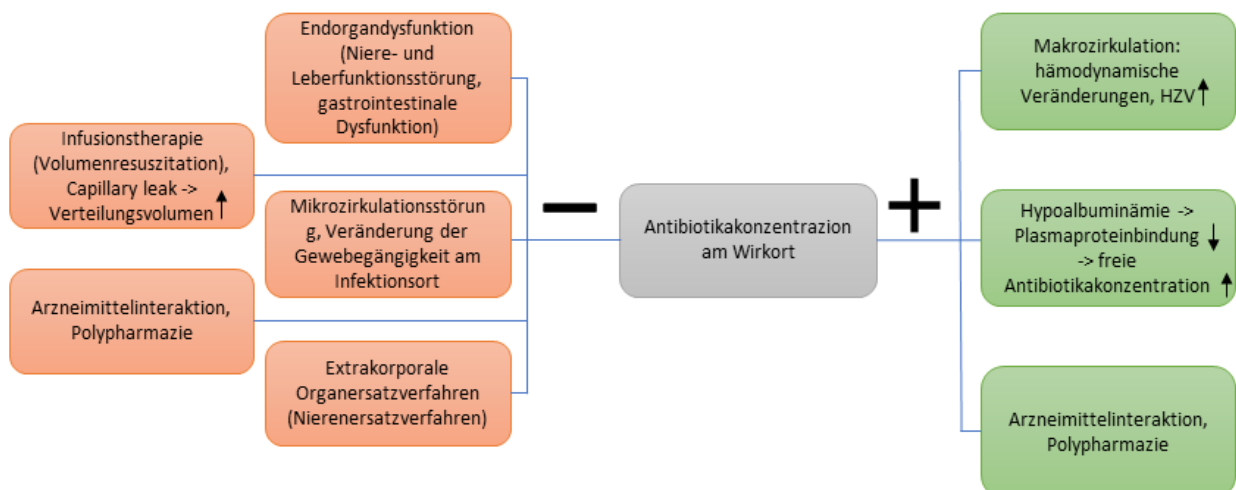


Abb. 4: Komplexität der krankheits- und therapiebedingten Veränderungen der Pharmakokinetik bei Patienten auf der Intensivstation

Gleichzeitig ist es diese Patientengruppe, die von einer nach Maß zugeschnittenen Dosierungsstrategie besonders profitieren würde. Es gibt zahlreiche Belege, dass Einsatz individualisierter Therapien einen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg hat und dadurch Morbidität und Mortalität gesenkt werden können (26, 27). Zudem wird durch die adäquate Antibiotikatherapie die Entwicklung von multiresistenten Erregern vermindert. Durch den übermäßigen Antibiotikaverbrauch hat die Eskalation von bakteriellen Resistenzen die Entwicklung von neuen antimikrobiellen Substanzen schon lange überholt. In den letzten Jahren wurden nur wenige neue Therapieoptionen auf den Markt gebracht. Zudem wurden bereits Erreger beschrieben, die gegen neue Antiinfektiva schon im Moment der Einführung auf den Markt bereits resistent sind, ohne je mit der Substanz in Kontakt gekommen zu sein (30). Somit ist die Notwendigkeit einer effektiven und adäquaten medikamentösen Therapie nicht zu bestreiten.

Nicht zuletzt ist der Kostenfaktor zu berücksichtigen. Es gibt mehrere Argumente, die aus ökonomischer Sicht für eine Individualisierung der Behandlung sprechen (29):

- Kosten, die durch Behandlung der toxischen Nebenwirkungen bei Überdosierung von Arzneimittel entstehen
- Mehrkosten für Antibiotika durch die unnötige zu hohe Dosierung
- Sehr hohe Preise von neuen Antiinfektiva und Reserveantibiotika aufgrund hoher Entwicklungskosten
- Längere Verweildauer auf der Intensivstation bei ausbleibendem Therapieerfolg, zum Beispiel bei dauerhaft erniedrigtem Spiegel
- Behandlung von Patienten mit multiresistenten Keimen inkl. Verlängerter Aufenthalt auf ICU

Es wird seit mehreren Jahren wahrgenommen, dass dem Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) einen immer größeren Stellenwert beizumessen ist. In der klinischen Praxis dient es schon seit Jahren als Tool zur Minimierung einer potenziellen Medikamententoxizität. Bei den Substanzen mit geringer therapeutischer Breite (z.B. Gentamycin, Vancomycin) gehört TDM längst zu dem Alltag (35), jedoch auch bei weniger toxischen Antibiotika wie  $\beta$ -Laktame rückt es immer mehr in den Vordergrund. Die Ursache dafür mag das Erkenntnis sein, dass Standarddosierungsregimes bei kritisch Kranken oft keine zufriedenstellenden Ergebnisse bringen. Die etablierten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen

Modelle für Antibiotika basieren auf Tierversuchen und klinischen Studien mit jungen, gesunden Versuchspersonen, und unterscheiden sich wesentlich von denen bei kritisch Kranken. Auch innerhalb dieser Gruppe variieren die PK/PD-Eigenschaften. Nicht selten bleibt der Medikamentenspiegel mit der Standarddosierung weit unterhalb des Zielbereichs (28), was zu Therapieversagen mit allen negativen Konsequenzen führt. Ohne schnelle und zuverlässige Spiegelkontrollen bleiben solche Probleme erstmal undetektiert.

Für  $\beta$ -Laktame fehlte lange die Prämisse zur Anwendung des TDM bei ihrer sehr großen therapeutischen Breite. In der Ära der eskalierenden Antibiotikaresistenzen und komplexen Veränderungen in der Patientenpopulation ist jedoch der Wunsch nach individualisierten Therapieoptionen nachvollziehbar. Als Konsequenz wurden in den letzten Jahren klinische Modelle etabliert, die das TDM in die antiinfektive Behandlung mit  $\beta$ -Laktamen integrieren (33). Besonders profitieren davon die Patientengruppen, die eine sehr hohe Variabilität bezüglich Pharmakokinetik bieten (schwer Kranke, adipöse oder geriatrische Patienten) (31, 32). Kein Wunder also, dass sich die neue Strategie heutzutage immer mehr im Alltag durchsetzt, und der neuen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie Rechnung trägt (34). Auch die neuen Surviving Sepsis Guidelines, die regelmäßige Kontrollen von Serumkonzentrationen empfehlen, spiegeln den aktuellen Empfehlungen wider (1).

Um den klinischen Erfolg zu gewährleisten, ist es besonders wichtig sicherzustellen, dass die Antiinfektiva korrekt eidosiert wurden und deren Spiegel sich im Zielbereich befindet. Es ist nicht zu bestreiten, dass optimale Antibiotikadosierung ein Schlüssel zur Mortalitätssenkung bei kritisch kranken Patienten mit schwerer Sepsis ist (1,15). In Anbetracht der Komplexität der pathophysiologischen Veränderungen bei kritisch Kranken sowie der bei den intensivmedizinisch behandelten Patienten häufig auftretender Niereninsuffizienz stoßen die Mediziner bei der Dosierungsfrage oft an ihre Grenzen. Pharmazeutische Unternehmen sind zwar gesetzlich verpflichtet, für jedes Arzneimittel eine Fachinformation mit Dosierungsvorschlägen zu erstellen, diese Angaben beruhen jedoch auf klinische Studien an gesunden Probanden. Die vorgeschlagene Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist meist spärlich und erfolgt alleine anhand der Kreatinin-Clearance, wobei sämtliche Nierenersatzverfahren wie Hämodialyse oder Hämofiltration häufig nicht berücksichtigt werden beziehungsweise die Datenerhebung bei gesunden Probanden ohne Dialyse erfolgte. Im klinischen Alltag kommen häufig Entscheidungshilfen wie z.B. „Ulmer Liste“ (16) oder „Freiburger

Liste“ in Einsatz. Doch auch hier ist eine genaue Umrechnung bei Änderung der Dialyseparameter (Dialysatfluss, Blutfluss, Dialysedauer) nicht möglich. Um die therapeutischen Entscheidungen zu erleichtern, wurde das Programm „Caddy“ entwickelt. Es ist eine Software in Form einer Tabelle, die auf der endogenen Kreatinin-Clearance und den aktuellen Dialyseparametern (Dialysatfluss, Blutfluss, Dauer der Dialyse) basierend eine Dosis errechnet, sowie eine benötigte Zusatzdosis, falls ein intermittierendes Verfahren angewendet wird. Im Fall der  $\beta$ -Laktam-Antibiotika, die überwiegend renal ausgeschieden werden, hohe Eiweißbindung aufweisen und keine aktiven Metabolite haben, ist in der Theorie die Genauigkeit der Dosisoptimierung sehr hoch, aber die Komplexität der oben beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen dieser Patientengruppe wird in die Kalkulation nicht einbezogen. Darüber hinaus gibt es noch keine Studien, die die Genauigkeit, Sicherheit der Dosisoptimierung und Praktikabilität unter klinischen Bedingungen beweisen. Das bedeutet, dass theoretisch in der Praxis auch sorgfältige Dosiskalkulation unter Berücksichtigung aktueller renaler Clearance zu Über- oder Unterdosierung führen kann.

Das Streben nach einer idealen Dosierungstechnik spiegelt den Wunsch aller Mediziner wider, dem Patienten eine nach Maß geschneiderte Therapie anbieten zu können, die gleichzeitig mehrere Voraussetzungen erfüllt:

- Die Dosiskalkulation ist einfach anzuwenden, schnell und wenig aufwendig
- Die Kalkulation lässt sich mit den bereits vorhandenen routinemäßigen Laborparametern durchführen und benötigt keine zusätzlichen Bestimmungen
- Die Methode liefert zuverlässige Ergebnisse und berücksichtigt dabei den aktuellen klinischen Status
- Der Antibiotikaspiegel befindet sich stets im Zielbereich

Nach bestem Wissen der Autorin gibt keine ideale Dosierungsmethode, die allgegenwärtig von den Fachgesellschaften empfohlen wird. Vielmehr wird den Mediziner im klinischen Alltag die therapeutische Entscheidungsfreiheit überlassen. Eine der Möglichkeiten ist die Dosisanpassung gemäß Empfehlung in der Fachinformation. Auf unserer Intensivstation hat sich hingegen seit einiger Zeit die Verwendung des Programms „Caddy“ etabliert. In dieser Arbeit wird eine retrospektive Untersuchung vorgestellt, deren Ziel ist herauszufinden, ob die oben genannte Dosiskalkulationsmethode für den Patienten einen Vorteil bietet, also ob sich unter

Verwendung von „Caddy“ sowohl Über- als auch Unterdosierung vermeiden lassen. Unter dem kontinuierlichen Dosierungsregime ist es insofern wichtig, dass der Spiegel unter idealen Bedingungen konstant bleibt und somit eine falsche Berechnung der zu applizierenden Dosis zu einem konstant zu niedrigem oder zu hohem Spiegel führt. Es ist auch vom Interesse, bei kritisch Kranken die Faktoren zu identifizieren, die auf den Antibiotikaspiegel besonderen Einfluss haben. Ferner wird es untersucht, ob es sich vorhersagen lässt, welche Patienten von Spiegelschwankungen besonders gefährdet sind und ob es somit eine Krankengruppe gibt, die von noch engmaschigeren Spiegelkontrollen profitiert.

## 2. MATERIALIEN UND METHODEN

### 2.1. Berechnung der Dosierung mittels „Caddy“

Für Anpassung der individuellen Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion wurde die Webseite [www.theCaddy.de](http://www.theCaddy.de) (Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis, siehe Abb. 5) verwendet. Bei der Kalkulation werden Dialysatflussrate, Blutfluss, Art und Dauer der Dialyse sowie Restnierenfunktion einbezogen. Mit Hilfe des eingepflegten Algorithmus wird die Standarddosierung unter Berücksichtigung der bekannten Einflussfaktoren für jeden Patienten individuell berechnet. Das Programm wurde von dem Unternehmen Preisenberger UG entwickelt und ist für jeden angemeldeten Nutzer im Internet kostenlos verfügbar.

Weitere Benutzungshinweise (PDF) || E-Mail Support

▼ Nierenersatzverfahren und Restnierenfunktion

Kreatinin-Clearance [ml/min]	<input type="text" value="15"/>	<b>kontinuierliche Dialyse</b>
Dialysatflussrate [l/h]	<input type="text" value="2"/>	

CVVHF postdilution  
intermittierende Dialyse  
SLED

Wirkstoff

Empfehlung für Einstellung anfordern

© 2017 Preisenberger UG

  Impressum | Abmelden

*Abb. 5: Preisenberger CADDy Software zum Berechnen der Dosierung bei Nierenersatzverfahren (Quelle: thecaddy.de)*

Caddy bietet vier Voreinstellungen für die Dialyseart. Für jede Option gibt es unterschiedliche Parameter, die für die Kalkulation notwendig sind:

- Kontinuierliche Dialyse (Dialysatflussrate [l/h])
- Kontinuierliche veno-venöse Hemofiltration (CVVHF) postdilution (Filtrationsrate [l/h])
- Intermittierende Dialyse (Dialysatflussrate [l/h], Blutflussrate [l/h], Dialysedauer [h])
- SLED (Sustained low efficiency dialysis) (Dialysatflussrate [l/h], Blutflussrate [l/h], Dialysedauer [h])

Unabhängig von der Auswahl wird als Parameter der Restnierenfunktion die Kreatinin-Clearance verwendet. Im klinischen Alltag werden auf Station 39 zwei verschiedene Methoden zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance verwendet:

- Die ästimierte Kreatinin-Clearance mit einer CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
- Die endogene Kreatinin-Clearance anhand der Kreatinin-Konzentration im Urin und im Serum, sowie Bilanzdaten

Das Programm „Caddy“ bevorzugt nicht spezifisch eine Bestimmungsmethode. Vielmehr wird dem Nutzer die Entscheidung überlassen, welchen Wert er für die Berechnung nimmt.

Die Datenbank von Caddy umfasst 215 Medikamente verschiedener Gruppen, darunter 61 Antiinfektiva (Antibiotika, antifungale und antivirale Mittel, sowie manche Tuberkulostatika- siehe Tab. 1), die mindestens teilweise renal ausgeschieden werden und deren Effektivität durch ein Nierenersatzverfahren beeinflusst wird. Für jedes Mittel ist in der Datenbank ein Dosierungsvorschlag enthalten, der je nach MHK des Erregers oder vermeintlicher Resistenzbildung erhöht oder erniedrigt werden kann.

<b>Antiinfektiva p.o.</b>	<b>Antiinfektiva i.v.</b>	
Aciclovir	Aciclovir	Fluconazol
Amoxicillin	Amdinocillin	Foscarnet
Cefuroxim	Amikacin	Fosfomycin
Ciprofloxacin	Amoxicillin	Fusidin
Clindamycin	Amphotericin	Ganciclovir
Doxycyclin	Ampicillin	Gentamycin
Fluconazol	Anidulafungin	Imipenem
Fusidin	Benzylpenicillin	Isoniazid
Isoniazid	Caspofungin	Itraconazol
Lamivudin	Cefazolin	Levofloxacin
Levofloxacin	Cefepim	Linezolid
Linezolid	Cefotaxim	Metronidazol
Metronidazol	Cefoxitin	Mezlocillin
Moxifloxacin	Ceftaroline	Micafungin
Norfloxacin	Ceftazidim	Moxifloxacin
Ofloxacin	Ceftobiprole	Netilmicin
Oseltamivir	Ceftozolane	Ofloxacin
Posaconazol	Ceftriaxon	Oxacillin
Pyrazinamid	Cefuroxim	Piperacillin
Rifampicin	Ciprofloxacin	Rifampicin
Sulfamethoxazol	Clarithromycin	Sulbactam
Trimethoprim	Clindamycin	Sulfamethoxazol
Vorikonazol	Colistin	Teicoplanin
	Daptomycin	Tigecyclin
	Doxycyclin	Tobramycin
	Ertapenem	Trimethoprim
	Erythromycin	Vancomycin
	Flucloxacillin	Vorikonazol

*Tabelle 1: Antiinfektiva in der Datenbank von Caddy (Quelle: thecaddy.de)*

## 2.2. Anpassung der Dosierung anhand der Fachinformation

Die vom Hersteller empfohlene Antibiotikadosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion wurde von jeweiliger Fachinformation (Zusammensetzung der Merkmale des Arzneimittels oder SmPC-Summary of Product Characteristics) entnommen. Die Fachinformation wird online veröffentlicht und ist für jeden Mediziner frei zugänglich. Die Empfehlung wird anhand der Kreatininclearance des Patienten erstellt und bezieht sich hauptsächlich auf Gabe als Kurzinfusion. Es können dabei sowohl das Dosierungsintervall verlängert als auch die Dosierungseinheit gemindert werden. Die Hersteller empfehlungen sind für Piperacillin/Tazobactam und Meropenem entsprechend in der Tabelle 2 und 3 dargestellt.

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Tazobac EF (empfohlene Dosis)
>40	Keine Dosisanpassung erforderlich
20 bis 40	Empfohlene Höchstdosis: 4g/0,5g alle 8h
<20	Empfohlene Höchstdosis: 4g/0,5g alle 12h

*Tabelle 2: Empfehlung des Herstellers zur Dosisanpassung von Piperacillin/Tazobactam bei eingeschränkter Nierenfunktion (Quelle: Zusammensetzung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC ((Fachinformation)) Tazobac® EF 4 g/0,5 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Fa. Pfizer)*

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierung (basierend auf einer Dosierungseinheit von 500mg, 1g oder 2g alle 8h)	Dosierungshäufigkeit
26-50	1 Dosierungseinheit	Alle 12h
10-25	½ Dosierungseinheit	Alle 12h
<10	½ Dosierungseinheit	Alle 24h

*Tabelle 3: Empfehlung des Herstellers zur Dosisanpassung von Meropenem bei eingeschränkter Nierenfunktion (Quelle: Zusammensetzung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC ((Fachinformation)) Meronem® 1000mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Fa. Pfizer)*

### 2.3. Bestimmung der Kreatininclearance

#### 2.3.1. Endogene Kreatininclearance

Die endogene Kreatinin-Clearance ist eine unter stationären Bedingungen eine der gebräuchlichsten Verfahren zur Beurteilung der Nierenfunktion und erlaubt einen relativ genauen Rückschluss auf die glomeruläre Filtrationsrate. Die Kalkulation erfolgt mit Hilfe einer Formel, die Kreatinin-Konzentration im Urin und im Serum, sowie Urinausscheidung in 24h einbezieht.

$$Cl_{Kr} = V_U \times c(Cr)_U / c(Cr)_{Plasma} \times F$$

#### *Formel 1: Berechnung der Kreatinin-Clearance*

$Cl_{Kr}$  – Kreatinin-Clearance in ml/min

$V_U$  – Harnzeitvolumen

$c(Cr)_U$  – Kreatinin-Konzentration im Urin

$c(Cr)_{Plasma}$  – Kreatinin-Konzentration im Blutplasma

$F$  – Korrekturfaktor (1440)

Die Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Urin fand standardmäßig einmal in der Woche und zusätzlich bei Bedarf statt. Die Kreatinin-Werte im Serum wurden täglich erhoben. Die Urinmenge wurde aus dem klinikinternen PDMS entnommen. Die Kalkulation der endogenen Kreatinin-Clearance mit Hilfe der oben genannten Formel

erfolgte automatisch in der elektronischen Kurve anhand der gespeicherten Daten und neuen Laborwerten. Falls die Patienten anur waren, wurde als Ergebnis eine Null angenommen.

### 2.3.2. eGFR nach vereinfachter MDRD-Formel

Falls für die notwendige Dosisanpassung keine Kreatinin-Konzentration im Urin Bestimmung verfügbar war, wurde zur Bestimmung der ästimierten Kreatininclearance (eGFR) eine MDRD-Formel verwendet. Das Akronym steht für „modification of diet in renal disease“ und wurde zum ersten Mal in einer gleichnamigen Studie von Levey von 1999 angewendet (7). Die Methode erlaubt eine Einschätzung der glomerulären Filtrationsrate anhand der Kreatinin-Konzentration im Serum, des Patientenalters, der Hautfarbe und des Geschlechts. Sie gewann über die Jahre eine hohe Akzeptanz und erwies sich als effektiv insbesondere für Patienten mit GFR <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> (5,8).

Die Formel ist im innenklinischen Programm zur Übermittlung der Laborparameter hinterlegt und der Wert wird nach jeder Neubestimmung der Kreatinin-Konzentration im Serum automatisch berechnet.

Die oben aufgeführte Formel eignet sich nur für Erwachsene, denn sie basiert auf einer mittleren Körperoberfläche von 1,73m<sup>2</sup>.

$$GFR = 175 \times SCr^{-1,154} \times A^{-0,203} \times B \times G$$

*Formel 2: Berechnung der GFR nach vereinfachter MDRD-Formel*

*GFR- glomerular filtration rate*

*SCr- Kreatininkonzentration im Serum in mg/dl*

*A- Alter in Jahren*

*B- Faktor 1,212 bei dunkler Hautfarbe*

*G- Faktor 0,742 bei weiblichem Geschlecht*

### 2.4. Methode der Applikation

Die von Caddy errechnete Dosis bezieht sich auf 24 Stunden. Sobald die Indikation für die in der Studie enthaltene Antibiotika gestellt wurde, erfolgte Applikation einer Loadig dose. Diese errechnet sich aus einem Drittel der 24-stündlichen Dosierung,

aber nicht mehr als einer Standarddosierung (entsprechend 1g für Meropenem und 4,5g für Piperacillin/Tazobactam). Sowohl die Applikation der Loading dose als auch die kontinuierliche Gabe erfolgte kontinuierlich über eine Infusomat® Space Line Pumpe der Fa. BBraun.

#### 2.4.1. Meropenem

Das Antibiotikum wird in den 500mg und 1000mg Flaschen hergestellt. Aus praktischen Gründen wird primär der 1000mg-Ansatz verwendet. Die Aufbereitung erfolgt, indem man den Flascheninhalt mit 100ml 0,9% NaCl auflöst, somit befinden sich in einem Milliliter der Lösung 10mg des Antibiotikums. Die physikalische und chemische Stabilität der angefertigten Lösung bleibt in der Raumtemperatur für 8 Stunden erhalten (1). Die Stabilitätsdaten, die in der Arbeitsgruppe Heidenheim erarbeitet wurden (siehe Tabelle 4), zeigen einen linearen Zusammenhang zwischen Konzentration von angefertigter Lösung und errechneter Zerfallhalbwertszeit.

Konzentration von Meropenem	Zerfallshalbwertszeit	Kritische Konzentration (<90%) erreicht nach:
500mg in 50ml Aqua (10mg/ml)	159h	24,18h
1000mg in 50ml Aqua (20mg/ml)	120h	18,25h
1500mg in 50ml Aqua (30mg/ml)	96h	14,6h

*Tabelle 4: Stabilitätsdaten Meropenem (mit freundlicher Genehmigung von Dr. A. Röhr, Apotheke der Kliniken des Landkreises Heidenheim)*

Die Laufrate (in ml/h) wurde mit Hilfe folgender Formel errechnet:

$$LR = \frac{D}{24h} \cdot \frac{1ml}{100}$$

*LR- Laufrate (ml/h)*

*D- Dosis nach Caddy im mg*

Die erhaltene Laufrate wurde auf die erste Dezimalstelle gerundet. Um in der Raumtemperatur einen Zerfall des Antibiotikums und somit eine verminderte Wirkung zu vermeiden, wurde die nächste Flasche nach 8 Stunden angehängt. Die Reste der nicht vollständig aufgebrauchten Flasche wurden verworfen.

#### 2.4.2. Piperacillin/Tazobactam

Das Antibiotikum wird in den 4,5g Flaschen hergestellt (4g Piperacillin und 0,5mg Tazobactam). Die Aufbereitung erfolgt, indem man Flascheninhalt in 50ml 0,9% NaCl auflöst, somit befinden sich in einem Milliliter der Lösung 90mg des Antibiotikums. Piperacillin/Tazobactam bleibt auch in der Raumtemperatur über längere Zeit stabil, was seine physikalischen und chemischen Eigenschaften angeht. Als sichere Zeit, in der es in der angefertigten Lösung zu keinem Zerfall kommt, gelten 24h (2). Die Stabilitätsdaten von der Arbeitsgruppe Heidenheim zeigen ganz deutlich, dass auch ohne Lichtschutz und unter Raumtemperatur die kritische Konzentration in den ersten 24 Stunden nicht unterschritten wird (siehe Abbildung 6).

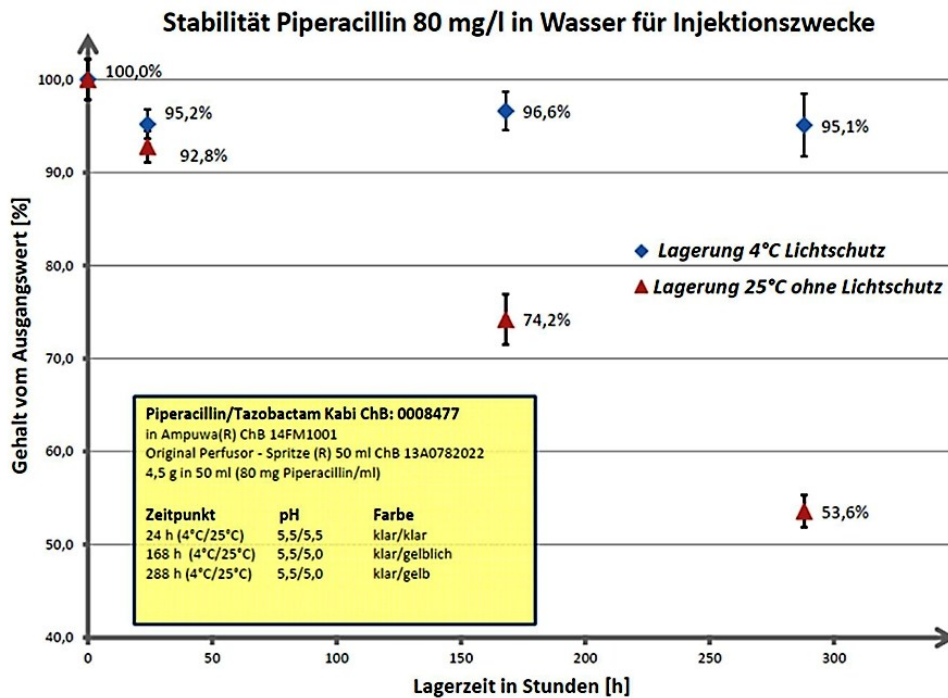


Abb. 6: Stabilität von Piperacillin/Tazobactam- Lösung mit Wasser für Injektionszwecke (80mg/ml). Mit freundlicher Genehmigung von Dr. A. Röhr, Apotheke der Kliniken des Landeskreises Heidenheim

Die Laufrate (in ml/h) wurde mit Hilfe folgender Formel errechnet:

$$LR = \frac{D}{24h} \cdot \frac{1ml}{90}$$

LR- Laufrate (ml/h)

D- Dosis nach Caddy in mg

Die erhaltene Laufrate wurde auf die erste Dezimalstelle gerundet. Es wurde die nächste Flasche erst dann angehängt, wenn die erste vollständig aufgebraucht wurde, aber nicht später als nach 24 Stunden. Die Reste der nicht aufgebrauchten Flasche wurden verworfen, um das Risiko einer bakteriellen Kontamination zu minimieren.

Falls eine Behandlungsunterbrechung notwendig war (z.B. durch Transport, OP etc.) oder die kontinuierliche Gabe für länger als eine Stunde unterbrochen wurde, erfolgte erneutes Loading und anschließend kontinuierliche Gabe nach Schema.

Nachdem die Messungen im Labor Heidenheim nicht täglich erfolgen konnten, wurde die Studie abgebrochen, um keine Risiken für die Patienten zu induzieren.

## 2.5. Methode der Probengewinnung

Probengewinnung erfolgt frühestens 8 Stunden nach Applikation der Loading dose, um den Spiegel nach Bildung des Steady state zu messen. Abnahme erfolgte über eine periphere Punktion oder über die bereits anliegende arterielle Kanüle. Abnahme aus dem zentralvenösen Katheter wurde gemieden aufgrund der meistens zentral erfolgender Applikation der Antibiotika und dadurch Möglichkeit eines falsch hohen Ergebnisses. Das Blut wurde in ein beschriftetes Serumröhrchen gewonnen, um Verwechslung zu vermeiden. Es wurde stets darauf geachtet, dass die Verarbeitung der Proben innerhalb 30 Minuten stattfindet- die untersuchten Moleküle sind instabil außerhalb des Körpers und unterliegen einem beschleunigten Zerfall, somit könnte es in Raumtemperatur zu starken Spiegelschwankungen kommen und dadurch zu falsch niedrigen Ergebnissen.

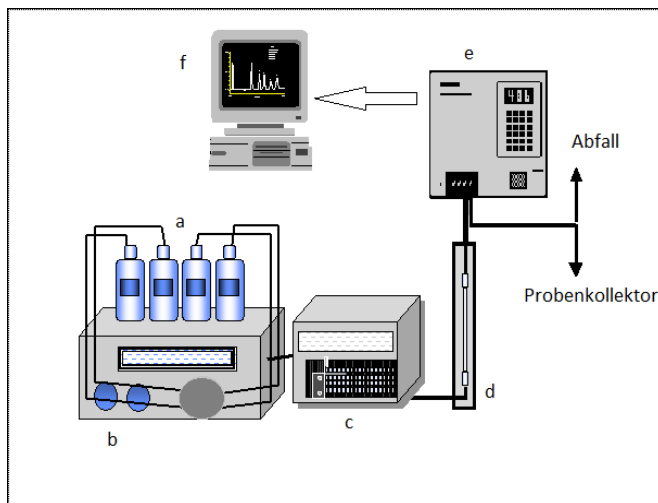
Die Zentrifugation der Probe erfolgte über 10 Minuten in 4°C mit 4000rpm. Nach Separation des Plasmas von dem korpuskularen Anteil wurde der Überstand in ein beschriftetes Röhrchen abgekippt. Zusammen mit dem Begleitschein, auf dem der Name des Patienten, das Abnahmedatum, Art des Antibiotikums und Dauer der Applikation aufgeführt wurden, wurde das Röhrchen in eine Druckverschlusstüte deponiert und aufs Eis gelegt. Anschließende Lagerung erfolgte bis zu dem Versand in -80°C.

Der Transport der Proben ins Labor fand am nächsten Tag Montag bis Freitag statt. Um den Eingang der Proben während der Arbeitszeit des Labors zu sichern, wurde der Versand spätestens um 11Uhr angestrebt. Um eine stabile Temperatur während des Transports zu gewährleisten, wurde das vorbereitete Paket mit Eis in einem Isolierbehältnis deponiert und erst kurz vor der Fahrt aus dem -80°C Kühlschrank entnommen. Die Proben, die freitags, samstags oder am Tag vor dem Feiertag gesammelt wurden, wurden am nächsten Werktag versandt.

Bei nicht gegebener Möglichkeit, die Messung in eigenem Klinikumslabor durchzuführen, wurde die Bestimmung in der Apotheke des Klinikums Heidenheim (Schloßhausstr. 100, 89522 Heidenheim) veranlasst.

## 2.6. Methode der Spiegelbestimmung

Die im Labor Heidenheim angewendete Messmethode für das TDM (therapeutic drug monitoring) ist die HPLC-UV Bestimmung (high performance liquid chromatography mit UV-Detektion). Die Methode ist ein chromatographisches Trennverfahren. Es erlaubt die Quantifizierung von Substanzen, die im UV- Bereich Licht absorbieren. Der Aufbau einer HPLC Anlage wird schematisch in der Abbildung gezeigt.



*Abb. 7: Schematische Darstellung einer HPLC Anlage; (a) Fließmittel, (b) Pumpe, (c) Autosampler, (d) Chromatographiesäule, (e) UV/VIS Detektor, (f) Computer zur Datenauswertung (modifiziert nach <http://www.forumsci.co.il/HPLC>)*

Das Prinzip dieser Chromatographie beinhaltet die Trennung von Substanzen an einer so genannten stationären Phase, der Trennsäule (d). Über diese Säule wird mit hohem Druck von bis zu 250 bar die mobile Phase, auch Fließmittel (a) genannt, gepumpt (b). Die Messlösung wird über den Autosampler (c), eine automatische Injektionseinheit, mit dem Fließmittel auf die Säule gepumpt. Dort sorgen, je nach Polarität und Größe der Substanzen in der Probe, Wechselwirkungen mit dem Säulenmaterial zu einer mehr oder weniger großen Interaktion mit der Oberfläche. Bei der Arzneistoffchromatographie werden vor allem Säulen mit gesättigten Kohlenwasserstoffketten eingesetzt, die lipophile Moleküle mehr zurückhalten als hydrophile. Je stärker der Arzneistoff mit der Säule interagiert, desto länger braucht er um mit dem Fließmittelstrom die Säule wieder zu verlassen. Dieses Prinzip lässt sich zur Trennung von Substanzgemischen mit unterschiedlichen chemischen

Eigenschaften verwenden. Ebenso ist es möglich eine Quantifizierung durchzuführen. Dazu wird die Absorptionslöschung im UV Detektor (e) bei ultraviolettem Licht einer bestimmten Wellenlänge genutzt, um ein elektrisches Signal zu erzeugen. Dieses wird durch einen Computer (f) in ein so genanntes Chromatogramm umgerechnet.

Abbildung 8 zeigt das Chromatogramm von Piperacillin. Die Fläche unter dem Peak von Piperacillin entspricht einer Konzentration von 80 mg/l (definierter Kalibrator). Zur Quantifizierung einer unbekanntenen Piperacillinkonzentration z.B. in Patientenblut, lässt sich über die Fläche des erhaltenen Piperacillinpeaks die Konzentration in der Lösung mit einem Dreisatz berechnen.

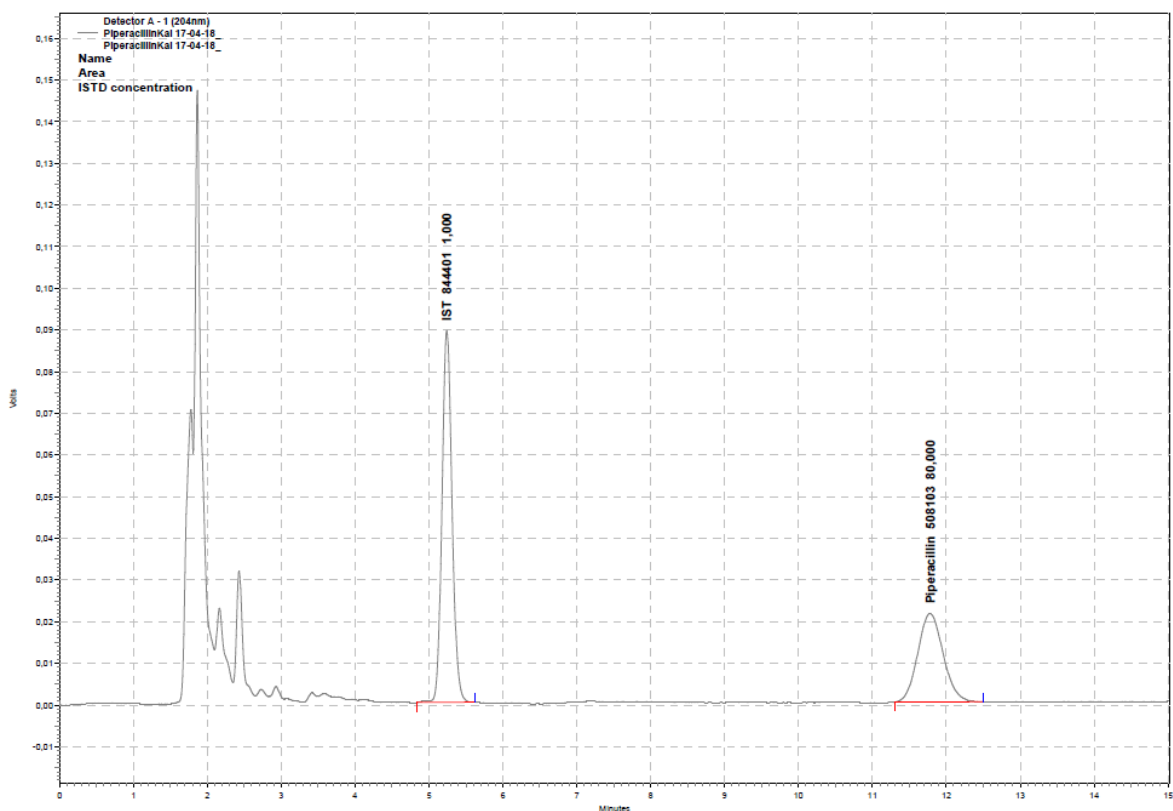


Abb. 8: Chromatogramm von Piperacillin (82 mg/l, Retentionszeit bei 11,8 Minuten) und Linezolid (Retentionszeit 5,3 Minuten) als interner Standard bei 204 nm. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. A. Röhr, Apotheke der Kliniken des Landkreises Heidenheim

Zur ständigen Überprüfung des Messsystems wird jeder Probe eine zweite Substanz zugesetzt, der interne Standard. Im abgebildeten Beispiel handelt es sich um Linezolid. So lässt sich überprüfen, ob bei jeder Messung jeder Probe reproduzierbare

Bedingungen vorliegen. Der interne Standard hat in jedem Chromatogramm dann die gleiche Fläche.

Alle verwendeten HPLC Methoden sind auf verschiedene Qualitätsparameter (linearer Zusammenhang zwischen Konzentration und Flächenwert, Richtigkeit und Präzision der erhaltenen Ergebnisse, Stabilität der Messlösungen etc.) überprüft. Dieser Überprüfung, auch Validierung genannt, liegen die Standards der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie und forensische Chemie zu Grunde (3).

## 2.7. Methode der Datensammlung

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden alle Patienten, die während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation eine Infektion, eine Sepsis oder einen septischen Schock entwickelt haben, oder im Rahmen einer kalkulierten Therapie Antiinfektiva benötigten. Die Indikation für Antibiotikagabe wurde von dem behandelnden Arzt gestellt, die Wahl des antiinfektiven Pharmakons erfolgte entweder kalkuliert bei unbekanntem Erreger oder gezielt nach Antibiotogramm in der Anlehnung an die aktuellen Empfehlungen. Datenerfassung erfolgte geschlechtsunabhängig bei allen Patienten über 18 Jahre, es wurde keine Altersobergrenze gesetzt.

Das Beenden der Antibiotikatherapie erfolgte:

- Regulär nach Ablauf einer initial festgelegten Applikationszeit (meistens 5-14 Tage), wenn keine Indikation für Verlängerung der Therapie bestand
- Nach erfolgreicher Therapie der Infektion
- Im Rahmen der Deeskalation nach Antibiotogramm bei einem bekannten Keim

Die Population wurde in zwei Gruppen unterteilt:

- 1) Patienten mit erhaltener Nierenfunktion ohne Indikation für eine Nierenersatztherapie
- 2) Patienten mit Nierenersatztherapie (sowohl bei vorbestehender Dialysepflichtigkeit bei beeinträchtigter Nierenfunktion als auch bei neu aufgetretener Niereninsuffizienz während des intensivmedizinischen Aufenthaltes)

Jeder Patient hat eine fortlaufende Nummer erhalten (pseudonymisiert) Zugehörigkeit einer der zwei Gruppen (ohne oder mit Nierenersatzverfahren). Es wurden zudem aus dem klinikinternen PDMS folgende Daten erhoben und in die speziell für die Datenerfassung entworfene Tabelle eingetragen:

- 1) Alter, Gewicht und Körpergröße
- 2) Führende Diagnose, Nebendiagnosen, Operationen
- 3) Vermuteter Infektionsort und ggf. isolierte Erreger,
- 4) Laborparameter: Kreatininkonzentration im Plasma, GFR, Harnstoffkonzentration
- 5) Bilanzdaten in 24h: Eigendiurese, Blutzufuhr, Flüssigkeitsverlust über die einliegenden Drainagen (falls zutreffend), Wasserbilanz und Gesamtbilanz
- 6) In der Nierenersatzverfahren-Gruppe zusätzlich Art der Dialyse, Entzug an der Dialyse und eventuelle Pausen

Die Ergebnisse der Spiegelmessung wurden ebenso in die Tabelle eingetragen. Die Entscheidung, ob und inwieweit die aktuelle Antibiotikadosierung verändert wird, wurde dem zuständigen Arzt überlassen.

Die Auswertung der statistischen Daten erfolgte mit Hilfe des Programms JMP® Statistical Software von SAS Institute.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Demographische Daten

Zwischen Oktober 2015 und Februar 2017 waren Daten von insgesamt 66 Patienten retrospektiv ausgewertet. Alle Patienten wurden auf der anästhesiologischen Intensivstation behandelt, die führende Fachdisziplin wird in der Tabelle 5 aufgeschlüsselt. 73% der Patienten waren männlich. Das durchschnittliche Alter betrug 66 +/- 13,2. Zugehörigkeit einer der Altersgruppen wird in der Tabelle 1 dargestellt.

Davon erhielten 41 (n=41/66, 62%) eine antiinfektive Therapie mit Piperacillin/Tazobactam und 25 eine antiinfektive Therapie mit Meropenem (n=25/66, 38%). Der Median der Dosis für Piperacillin/Tazobactam betrug 18000mg (für

Patienten mit CRRT 13500mg und für Patienten ohne RRT 18000mg). Der Median der Dosis für Meropenem betrug 3000mg sowohl in der Gruppe mit RRT als auch in der Gruppe ohne RRT.

Merkmal	N (%)
<i>Verabreichtes Antibiotikum</i>	
Piperacillin/Tazobactam	41 (62%)
Meropenem	25 (38%)
<i>Nierenersatztherapie</i>	
Mit RRT	39 (59%)
Ohne RRT	27(41%)
<i>Geschlecht</i>	
Männlich	48 (73%)
Weiblich	18 (27%)
<i>Alter</i>	
<50 Jahre	9 (13%)
50-59 Jahre	16 (24%)
60-69 Jahre	23 (35%)
70-79 Jahre	13 (20%)
≥80 Jahre	5 (7%)
<i>Führende Fachdisziplin</i>	
Herz-/Thorax-/Gefäßchirurgie	33 (50%)
Viszeralchirurgie	23 (35%)
Traumachirurgie	2 (3%)
Innere Medizin	5 (8%)
Neurochirurgie	2 (3%)
HNO	1 (1%)

*Tabelle 5: Patientencharakteristik in der retrospektiv ausgewerteten Gruppe. Angegeben wurden die absoluten Zahlen (N) sowie relative Häufigkeit in der Gruppe (%). Dargestellt wurden folgende Merkmale: verabreichtes Antibiotikum, Nierenersatztherapie, Geschlecht, Alter und führende Fachdisziplin während des Aufenthalts.*

Unter den 39 Patienten, die einem Nierenersatzverfahren unterzogen wurden, erhielten 24 Patienten die antiinfektive Therapie mit Piperacillin/Tazobactam, und 15 Patienten Therapie mit Meropenem. Bei 32 Patienten wurde das Nierenersatzverfahren aufgrund von akutem Nierenversagen indiziert (12 mit Meropenem, 20 mit Piperacillin/Tazobactam), bei 2 Patienten bestand Dialyseindikation bei acute-on-chronic Nierenschädigung (1 Patient mit Meropenem und 1 Patient mit Piperacillin/Tazobactam) und bei 5 Patienten bestand bereits prähospital die Dialysepflichtigkeit (2 Patienten aus der Meropenem-Gruppe und 3 Patienten aus der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe). Die Initiierung der antibiotischen Therapie erfolgte unter bereits laufender RRT. Angewendet wurden folgende Dialysemodalitäten: kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD), kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) und sustained low-efficient daily dialysis (SLEDD). Als Antikoagulationen agierten folgende Substanzen: Natrium-Citrat, Heparin und Epoprostenol (Flolan®). Die Anzahl der Patienten, die die jeweilige Dialysemodalität und Antikoagulans erhielten, wurde in der Tabelle 6 dargestellt. Die Wahl der Dialysemodalität und der Antikoagulation oblag dem behandelnden Arzt und ist nicht Gegenstand von dieser Auswertung.

	CVVHD		CVVHDF		SLEDD
	Na-Citrat	Flolan®	Heparin	Flolan®	Heparin
Meropenem	13	0	1	1	0
Piperacillin/Tazobactam	16	1	4	1	2

*Tabelle 6: Verteilung von Unterschiedlichen Dialysemodalitäten und unterschiedlichen Antikoagulationen unter den Patienten mit RRT. CVVHD: kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse, CVVHDF: kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration, SLEDD: sustained low-efficient dialy dialysis*

Bei den Patienten mit RRT kam überwiegend eine CVVHD-Modalität in Einsatz (30 von 39 Patienten, 77%), gefolgt von CVVHDF (7 von 39 Patienten, 18%) und SLEDD (2 von 39 Patienten, 5%). Die Antikoagulation erfolgte am häufigsten mit Natrium-Citrat (29 von 39 Patienten, 74%), gefolgt von Heparin (7 von 39 Patienten, 18%) und Flolan® (3 von 39 Patienten, 8%). Wie in der Tabelle 6 dargestellt, war die

Patientenzahl für einige Kombinationen von Dialysearten und Antikoagulationarten nur sehr gering (z.B. CVVHDF/Flolan®- 2 Patienten, SLEDD/Heparin- 2 Patienten, CVVHD/Flolan®- 1 Patient).

Aufgrund von sehr geringen Patientenzahlen und somit einem großen Missverhältnis zu Patientenzahl mit CVVHD/Natrium-Citrat konnte der Einfluss von Dialyseart/Antikoagulation auf den Antibiotikumspegel nicht statistisch ausgewertet werden.

### 3.2. Methoden der Dosisneukalkulation

Diese Studie hatte zum Ziel, die Übereinstimmung der Dosisneukalkulation mittels der Software „Caddy“ abhängig von der angewendeten Berechnungsmethode der Kreatininclearance zu untersuchen. Verglichen miteinander wurden die Kalkulation unter Verwendung der ästimierten („Dosis GFR“) und kalkulierten („Dosis KrCl“) Kreatininclearance.

Die Bestimmung der ästimierten Kreatininclearance erfolgt mit einer MDRD-Formel anhand eines Kreatininspiegels im Serum, Geschlechts, Alter und Hautfarbe. Die Kalkulation erfolgt automatisch bei jeder laborchemischen Kreatininbestimmung im Serum und fließt automatisch ins PDMS.

Die Bestimmung der kalkulierten Kreatininclearance erfolgte anhand der Kreatinin-Konzentration im Urin und im Serum, gesammelter Urinmenge und der Sammelzeit. Die Kalkulation erfolgte durch eine im PDMS hinterlegte Formel. In der Literatur wird die kalkulierte Kreatininclearance als goldener Standard zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate anerkannt. Diese Bestimmung ist aufgrund eines sehr hohen Aufwands keine Routineuntersuchung auf der anästhesiologischen Intensivstation. Somit war die Anzahl der Patienten, für die eine kalkulierte Kreatininclearance vorlag, limitiert. Insgesamt wurden Daten von 33 Patienten, die Piperacillin/Tazobactam erhielten, sowie 17 Patienten, die Meropenem erhielten, analysiert.

Für jeden Patienten zwei Dosiskalkulationen mittels „Caddy“ durchgeführt: einmal unter der Anwendung der ästimierten und einmal unter der Anwendung der kalkulierten Kreatininclearance.

Die Ergebnisse beider Methoden wurden mit Hilfe eines Bland-Altman-Plots miteinander verglichen, um die Übereinstimmung und die möglichen Unterschiede zwischen den Berechnungen zu bewerten. Die Abbildung 9 visualisiert das Bland-Altman-Plot für beide Antibiotika in Abhängigkeit von der Dialysepflichtigkeit des Patienten. Die Y-Achse des Plots (vertikal) repräsentiert die Differenzwerte zwischen der Antibiotikadosierung, die mit beiden Methoden berechnet wurden. Die X-Achse des Plots (horizontal) gibt den Durchschnittswert beider Methoden für jeden Patienten wieder.

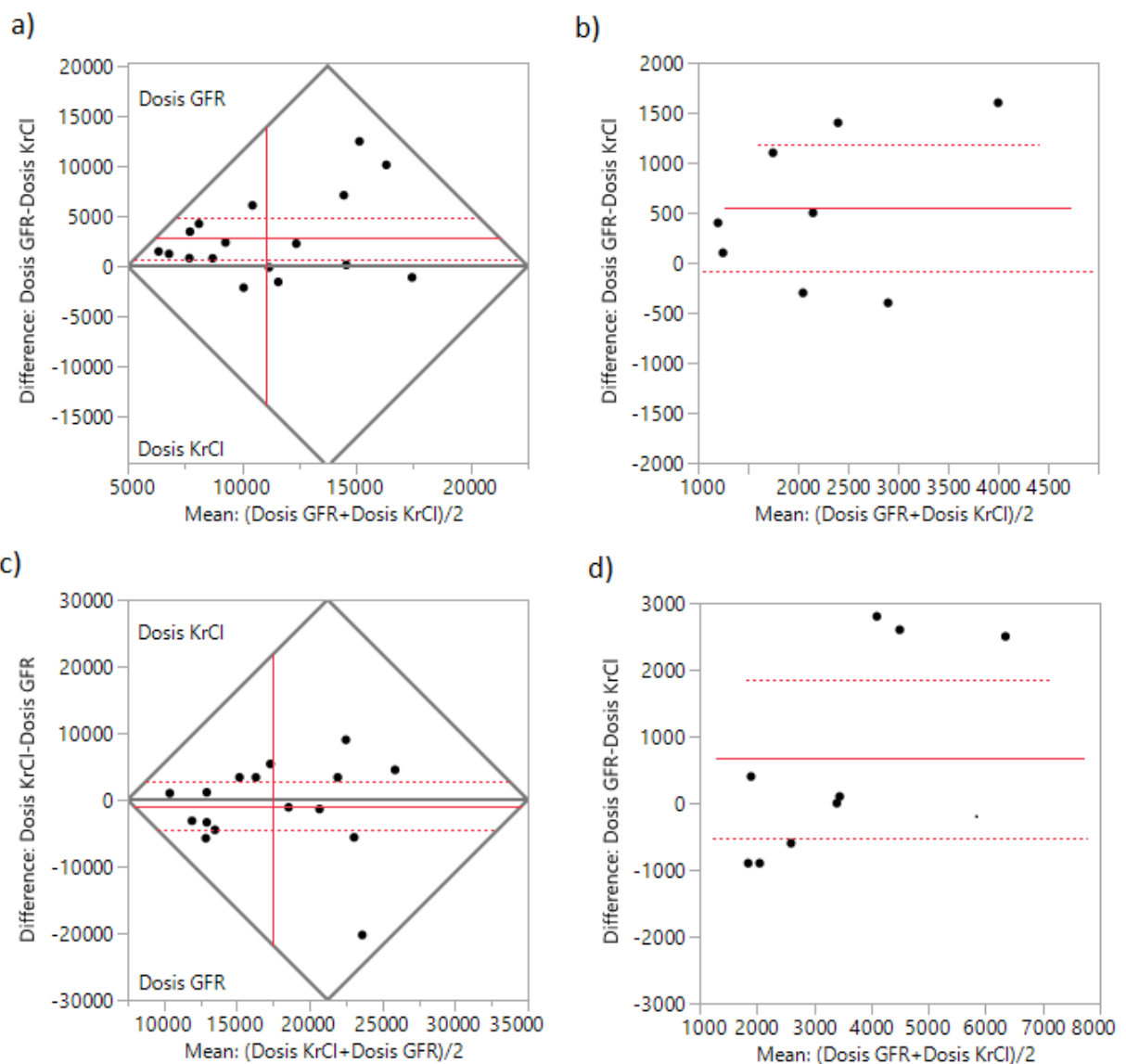


Abb. 9: Bland-Altman-Plot zur Prüfung der Übereinstimmung zwischen der Dosisanpassung errechnet mittels kalkulierter und ästimierter Clearance. a) Piperacillin/Tazobactam bei Patienten mit RRT, b) Meropenem bei Patienten mit RRT, c) Piperacillin/Tazobactam bei Patienten ohne RRT, d) Meropenem bei Patienten ohne RRT. Y-Achse: Differenz der Dosis berechnet mit „Caddy“ mit Einsatz von jeweils ästimierter und kalkulierter Kreatininclearance

bei jedem Patienten in der Gruppe. X-Achse: Mittelwert der Dosis kalkuliert mit beiden Methoden („Caddy“ mit Hilfe ästimierter und kalkulierter Kreatininclearance).

Auf der Abbildung 9 werden die Grenzen der Übereinstimmung (Mittelwert der Differenz +/- 1,96 x Standardabweichung der Differenz) jeweils in gestrichelter roter Linie gezeigt. Die korrespondierenden Differenz-Werte sowie die Höhe der Schwankungsbreiten können der Tabelle 7 entnommen werden.

	Mit RRT	Ohne RRT
<b>Piperacillin/Tazobactam</b>		
Mittelwert der Differenz	2793,29	-876,56
Oberes 95% Konfidenzintervall	4891,41	2694,73
Unteres 95% Konfidenzintervall	695,18	-4447,9
<b>Meropenem</b>		
Mittelwert der Differenz	550	666,67
Oberes 95% Konfidenzintervall	1180,39	1851,26
Unteres 95% Konfidenzintervall	-80,39	-517,93

*Tabelle 7: Numerische Werte der Bland-Altman-Analyse. Erfasst wird der Mittelwert der Dosisdifferenz, oberes und unteres 95% Konfidenzintervall (Grenzen der Übereinstimmung)*

Eine gute Übereinstimmung zweier Methoden wird durch eine geringe Streuung der Differenzwerte um die Nulllinie sowie enge Grenzen der Übereinstimmung (Limits of Agreement) gekennzeichnet. Für die „Caddy“-Dosiskalkulation mit ästimierter und kalkulierter Kreatininclearance war dies nicht der Fall. Das Bland-Altman-Plot illustrierte insgesamt breite 95% Konfidenzintervalle sowie viele Werte außerhalb der Limits of Agreement für beide Antibiotika, unabhängig von der Dialysepflichtigkeit des Patienten. Bei Patienten mit RRT, die Piperacillin/Tazobactam erhielten, lagen 53% der ermittelten Werte außerhalb der Grenzen der Übereinstimmung (9/17 Patienten). Bei Patienten ohne der RRT lag dieser Anteil bei 56% (9/16 Patienten). Ähnlich breite

Streuung konnte bei Patienten, die Meropenem erhielten, beobachtet werden. Der Anzahl der analysierten Proben außerhalb der Limits of Agreement lag bei Patienten mit RRT bei 50% Proben (4/8 Patienten), und bei Patienten ohne RRT sogar bei 66,7% (6/9 Patienten). Somit lag eine große Diskrepanz zwischen den Ergebnissen beider Kalkulationsmethoden vor, sodass beide Kalkulationsmethoden nicht gleichzustellen sind.

### 3.3. Das Erreichen der therapeutischen Ziele

Es wurden insgesamt 132 TDM-Messungen bei 66 Patienten durchgeführt. Jeder Patient erhielt mindestens eine TDM-Spiegelmessung. Die Anzahl der Patienten mit einer Spiegelmessung betrug 2/66, die Anzahl der Patienten mit zwei oder mehr Spiegelmessungen betrug 64/66. Die Gründe für das Durchführen nur einer Spiegelmessung war in allen Fällen vorzeitiges Beenden der Therapie mit dem untersuchten Antibiotikum bei Eskalation oder Deeskalation der antiinfektiven Therapie auf eine andere Substanz.

Die Zeit von dem Therapiebeginn und der ersten TDM-Spiegelmessung betrug im Schnitt 26h (8-96h, Standarddeviation 17h). Die Zeit zwischen der ersten TDM-Spiegelmessung und der zweiten TDM-Spiegelmessung betrug im Schnitt 49h (24-168h, Standarddeviation 15h). Der Grund für unterschiedliche Zeitintervalle zwischen den Messungen war Nicht-Verfügbarkeit der Laboranalytik am Wochenende und an den Feiertagen. Ferner wurden bei hohem Aufbereitungsaufwand und hohen Versandkosten (in Isolierboxen auf Eis) die Proben zum Versand gebündelt, was teilweise die Verschiebung des Messintervalls notwendig machte.

Die therapeutischen Ziele wurden nach den Maßgaben von European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing von 2009 gesetzt und betragen entsprechend für Piperacillin/Tazobactam 32-64mg/L und Meropenem 8-16mg/L (127).

Das Erreichen der Therapeutischen Ziele an beiden Messtagen wurde in der Tabelle 8 dargestellt.

	Erster Messtag	Zweiter Messtag	Gesamt
<b>Mit RRT</b>			
Piperacillin/Tazobactam			
- Spiegel zu niedrig	0/24	2/24	2/48
- Spiegel im Zielbereich	7/24	11/24	18/48
- Spiegel zu hoch	17/24	11/24	28/48
Meropenem			
- Spiegel zu niedrig	1/15	1/15	2/30
- Spiegel im Zielbereich	4/15	9/15	13/30
- Spiegel zu hoch	10/15	5/15	15/30
<b>Ohne RRT</b>			
Piperacillin/Tazobactam			
- Spiegel zu niedrig	2/17	2/15	4/32
- Spiegel im Zielbereich	9/17	10/15	19/32
- Spiegel zu hoch	6/17	3/15	9/32
Meropenem			
- Spiegel zu niedrig	3/10	1/10	4/20
- Spiegel im Zielbereich	6/10	7/10	13/20
- Spiegel zu hoch	1/10	2/10	3/20

*Tabelle 8: Das Erreichen der therapeutischen Ziele unter der Therapie mit Piperacillin/Tazobactam und Meropenem, entsprechend bei Patienten mit und ohne RRT, an beiden Messtagen. Dargestellt wird die Anzahl der Patienten, bei denen ein zu niedriger Spiegel, ein Spiegel im Zielbereich und ein zu hoher Spiegel untersucht wurde, jeweils als Anteil aller Patienten, die dieses Antibiotikum erhalten haben.*

Am ersten Messtag zeigte sich eine breite Spanne von Piperacillin/Tazobactam-Spiegel zwischen 29,3mg/L und 260mg/L (Median 72,9mg/L). Für Patienten mit RRT lag der Spiegel im Median bei 81,15mg/l (32,7mg/L - 260mg/L). Für Patienten ohne RRT lag der Spiegel im Median bei 58,1mg/L (28mg/L - 191,3mg/L) und damit niedriger im Vergleich zu den Patienten mit RRT.

Am ersten Messtag war der Piperacillin/Tazobactam-Spiegel bei 17/24 (70,8%) Patienten mit RRT und 6/17 (35,3%) Patienten ohne RRT zu hoch. Spiegel im Zielbereich wurde bei 7/24 (29,2%) Patienten mit RRT und 9/17 (52,9%) Patienten ohne RRT gemessen. Zu niedrig war der Spiegel bei 2/17 (11,8%) Patienten ohne RRT. Unter den Patienten mit RRT wurde am ersten Tag kein Ergebnis unterhalb des Zielbereichs.

Am zweiten Messtag wurden insgesamt niedrigere Piperacillin/Tazobactam-Spiegelwerte beobachtet. Der Spiegel-Median lag für alle Patienten bei 60,1mg/L (22mg/L - 163mg/L) und somit niedriger als am ersten Messtag. Für die Patienten mit RRT betragen die Werte entsprechend 60,95mg/L (Median) und 29,3mg/L -163mg/L (Spanne) und damit ebenfalls niedriger als am ersten Messtag. Bei Patienten ohne RRT war der Spiegel im Median bei 58,7mg/L (Spanne 22mg/L - 77,7mg/L) und damit vergleichbar mit dem Median am ersten Messtag.

Der Piperacillin/Tazobactam-Spiegel war am zweiten Messtag bei 2/24 (8,3%) Patienten mit RRT und 2/15 (13,3%) Patienten ohne RRT zu niedrig. Der Spiegel oberhalb des Zielbereichs konnte bei 11/24 (45,8%) Patienten mit RRT und bei 3/15 (20%) Patienten ohne RRT beobachtet werden. Im Zielbereich lag der Spiegel bei 11/24 (45,8%) Patienten mit RRT und bei 10/15 (66,7%) Patienten ohne RRT, damit bei mehr Patienten als am ersten Messtag, unabhängig davon, ob RRT angewendet wurde.

Die Ergebnisse der Spiegelmessung für Meropenem präsentierten sich wie folgt:

- Am ersten Messtag war der Spiegel im Median bei 14,9mg/L (2,7mg/L - 59,6mg/L). Der Median lag bei Patienten mit RRT bei 18,8mg/L (2,8mg/L - 59,6mg/L) und damit höher als bei Patienten ohne RRT (entsprechend 9,45mg/L und 2,7mg/L - 17mg/L).
- Am ersten Messtag wurde bei 1/15 (6,7%) Patienten mit RRT und 3/10 (30%) Patienten ohne RRT ein Spiegel unterhalb des Zielbereichs festgestellt. Ein zu hoher Spiegel wurde bei 10/15 (66,7%) Patienten mit RRT und bei 1/10

- (10%) Patienten ohne RRT gemessen. Im Zielbereich befanden sich 4/15 (26,7%) Patienten mit RRT und 6/10 (60%) Patienten ohne RRT.
- Am zweiten Messtag wurde der Spiegel im Median bei 14,7mg/L (2,8mg/L - 24,2mg/L) gemessen, damit war er vergleichbar mit dem Median am ersten Messtag. Für Patienten mit RRT konnte hingegen ein niedrigerer Median als am ersten Messtag (14,8mg/L, Spanne 6,3mg/L - 24,2mg/L) beobachtet werden. Für Patienten ohne RRT lag der Median höher als am ersten Messtag (12,55mg/L, Spanne 2,8mg/L - 17,6mg/L).
  - Am zweiten Messtag stieg die Anzahl der Patienten mit Spiegel im Zielbereich unabhängig davon, ob sie RRT erhielten oder nicht, und betrug entsprechend 9/15 (60%) bei Patienten mit RRT und 7/10 (70%) bei Patienten ohne RRT. In der Gruppe mit RRT halbierte sich die Anzahl der Patienten mit Spiegel oberhalb des Zielbereichs (5/15, 33,3% Patienten) im Vergleich zum ersten Messtag, während die Anzahl der unterdosierten Patienten gleich blieb. Im Gegensatz dazu war in der Gruppe ohne RRT der Spiegel oberhalb des Zielbereichs häufiger im Vergleich zu erstem Messtag (2/10, 20% Patienten), während die Anzahl der unterdosierten Patienten sank (1/10, 10% Patienten)

Ferner wurde der Einfluss verschiedener Dosiskalkulationsmethoden auf das Erreichen der therapeutischen Ziele am ersten Messtag untersucht. Das Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob eine Dosisneukalkulation mittels Software „Caddy“ einen Vorteil diesbezüglich bietet.

Die analysierten Methoden umfassten die Verwendung von „Caddy“ mit Hilfe von ästimierter Kreatininclearance („C GFR“), „Caddy“ mit kalkulierter Kreatininclearance („C KrCl“), die Anpassung gemäß Fachinformation des Herstellers (Summary of Product Characteristics laut Arzneimittelgesetz §11a, ferner Fachinformation genannt) („FI“) und die Applikation von einer nicht angepassten Dosis („Sd“). Das Ziel war es, herauszufinden, welche Dosiskalkulationsmethode am effektivsten war, um therapeutische Ziele zu erreichen.

In der Tabelle 9 wird erfasst, wie viele Patienten das angestrebte Zielbereich nach Maßgaben von European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing von 2009 (s.o.) erreichten.

Kalkulationsmethode \ Antibiotikum	C GFR	C KrCl	FI	Sd	Summe
Piperacillin/Tazobactam					
Mit RRT	4/8	1/2	2/6	0/6	7/22
Ohne RRT	3/4	3/4	7/13	0/1	13/22
Summe	7/12	4/6	9/19	0/7	20/44
Meropenem					
Mit RRT	2/3	0/3	1/4	1/6	4/16
Ohne RRT	1/2	2/3	6/8	0/1	9/14
Summe	3/5	2/6	7/12	1/7	13/30

*Tabelle 9: Patienten mit dem Antibiotikumspegel im therapeutischen Bereich an dem ersten Messtag abhängig von der Dosiskalkulationsmethode. C GFR: Anpassung mittels „Caddy“ mit ästimiertem GFR; C KrCl: Anpassung mittels „Caddy“ mit kalkuliertem Kreatininclearance; FI: Anpassung nach Maßgabe des Herstellers enthalten in der Fachinformation; Sd: Dosis ohne Anpassung*

Die verschiedenen Methoden zur Dosiskalkulation wurden bezüglich des Erreichens der therapeutischen Ziele evaluiert und mit Hilfe eines Fischer-2-Tail-Tests und Pearsons-Tests miteinander verglichen. Wie in der Tabelle 10 dargestellt, hatte die Bestimmung mit „Caddy“ mit Hilfe ästimierter Kreatininclearance bei den Patienten mit RRT gegenüber einer Applikation einer Standarddosis signifikant höhere Erreichbarkeit der therapeutischen Ziele. Ein Vergleich dieser Anpassungsmethoden mittels Fischer-2-Tail-Test für die Patienten ohne CRRT war aufgrund von niedrigen Patientenzahlen nicht möglich.

Anpassungsmethode	Ohne CRRT		Mit CRRT	
	Fischers exakter Test	Pearson	Fischers exakter Test	Pearson
C gfr vs. C krcl	1.0	0.03, p=0.85	0.6	0.5, p=0.47
C gfr vs. FI	1.0	0.09, p=0.77	0.66	0.53, p=0.47
C gfr vs. Sd	-	-	0.068	4.1, p=0.04

*Tabelle 10: Vergleich der Methoden zur Dosisneukalkulation bezüglich des Erreichens der therapeutischen Ziele in den Gruppen entsprechend mit und ohne RRT.*

Bei allen Patienten, bei denen „Caddy“ angewendet wurde, machte für das Erreichen der therapeutischen Ziele keinen statistisch signifikanten Unterschied, ob die neue Dosis mittels ästimierter oder kalkulierter Kreatininclearance berechnet wurde. Ebenfalls unterschied sich der Therapieerfolg unter „Caddy“ mit Hilfe der ästimierter Kreatininclearance von der Anpassung gemäß Fachinformation nicht statistisch signifikant.

Die niedrige Patientenzahl stellt jedoch hierunter eine wichtige Limitation für die Interpretation der Ergebnisse dar.

#### 3.4. Korrelation verschiedener Parameter mit dem Antibiotikumspiegel bei Patienten ohne kontinuierliches Nierenersatzverfahren

In der Literaturrecherche wurden Parameter gewählt, die besonders häufig für ihren Einfluss auf den Antibiotikumspiegel genannt werden. Für die Patienten ohne kontinuierliches Nierenersatzverfahren waren es folgende 5 Parameter: GFR (139, 144, 150), Menge des ausgeschiedenen Urins (188), die Verluste über die einliegenden Drainagen (28, 124, 125), der Volumenumsatz (4-6) und der Serum-Albuminspiegel (85, 88-90). Die Parameter wurden auf ihre Korrelation mit dem Antibiotikumspiegel untersucht. Die ermittelten Werte an beiden Messtagen wurden in der Tabelle 11 aufgelistet.

	Erster Messtag		Zweiter Messtag	
	Mean	SD	Mean	SD
<b>Piperacillin/Tazobactam</b>				
GFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	109	49	113	37
Urinausscheidung (mL/24h)	2446	1177	3361	1689
Drainagefördermenge (mL/24h)	699	1178	677	1577
Gesamtbilanz (mL/24h)	242	1242	-808	1277
Serum-Albuminspiegel (mg/dL)	2,8	0,2	2,7	0,6
<b>Meropenem</b>				
GFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	128	84	140	88
Urinausscheidung (mL/24h)	2722	1447	3538	1047
Drainagefördermenge (mL/24h)	755	691	535	448
Gesamtbilanz (mL/24h)	193	826	-70	1240
Serum-Albuminspiegel (mg/dL)	2,3	0,4	2,4	0,4

*Tabelle 11: Die Merkmale, die bei Patienten ohne RRT auf ihre Korrelation mit dem Antibiotikumspegel untersucht wurden und ihre Mittelwerte, die an dem ersten und zweiten Messtag bei den Patienten erhoben wurden. In der ersten Spalte der Mittelwert (Mean), in der zweiten Spalte die Standarddeviation (SD).*

Der mögliche Einfluss von den oben genannten Faktoren auf den Therapieerfolg wurde mit dem Spearmans Test untersucht. Das Ergebnis wird als Korrelationskoeffizient (Spearman's rho) angegeben, das Signifikanzniveau wird von dem p-Wert bestimmt. Wie in der Tabelle 12 dargestellt, ergab die Korrelationsanalyse abhängig vom applizierten Antibiotikum unterschiedliche Werte.

Merkmal	Erster Messtag		Zweiter Messtag	
	Spearman's rho	p-Wert	Spearman's rho	p-Wert
Piperacillin/Tazobactam				
Urinausscheidung	-0,5	0,05	0,5	0,06
GFR	-0,26	0,3	-0,29	0,29
Gesamtbilanz	-0,12	0,65	-0,5	0,06
Drainagenfördermenge	0,37	0,26	-0,245	0,47
Serumalbuminspiegel	0,34	0,29	-0,14	0,79
Meropenem				
Urinausscheidung	-0,21	0,6	-0,19	0,65
GFR	-0,84	0,002	-0,11	0,79
Gesamtbilanz	0,02	0,9	-0,02	0,96
Drainagenfördermenge	0,33	0,38	0,35	0,43
Serumalbuminspiegel	0,03	0,93	-0,41	0,42

*Tabelle 12: Multivariate Analyse als Korrelationsmaß zwischen gegebenem Merkmal und Serumspiegel am ersten und zweiten Messtag für Meropenem und Piperacillin/Tazobactam, Patientengruppe ohne RRT. In der ersten Spalte Spearman's rho-Wert, in der zweiten Spalte Signifikanzniveau*

Die Analyse der Einflussfaktoren ergab für Patienten ohne kontinuierliches Nierenersatzverfahren folgende Ergebnisse:

#### 3.4.1. GFR

Die GFR- Bestimmung erfolgt auf der anästhesiologischen Intensivstation mit einer MDRD-Formel anhand eines Kreatininspiegels im Serum, Geschlechts, Alter und Hautfarbe. Die Kalkulation erfolgte automatisch bei jeder laborchemischen Kreatininbestimmung im Serum und floss automatisch ins PDMS.

In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug die durchschnittliche GFR am ersten Messtag 109 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Standarddeviation 49 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) und am zweiten Messtag 113 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Standarddeviation 37 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

In der Gruppe, die Meropenem erhielt, betrug die durchschnittliche GFR am ersten Messtag 128 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Standarddeviation 84mL/min/1,73m<sup>2</sup>) und am zweiten Messtag 140 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Standarddeviation 88mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

Es wurde eine negative Korrelation zwischen Meropenem-Spiegel und GFR-Wert am ersten Messtag festgestellt (Korrelationskoeffizient -0,84, p=0,002), am zweiten Messtag konnte die Beobachtung nicht wiederholt werden. Für Piperacillin/Tazobactam ergab die Analyse keine Korrelation an beiden Messtagen.

#### 3.4.2. Urinausscheidung

Für die Analyse wurde die gesamte von dem Patienten ausgeschiedene Urinmenge erfasst jeweils am ersten und zweiten Messtag.

In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug die durchschnittliche Urinausscheidung am ersten Messtag 2446 mL/24h (Standarddeviation 1177mL/24h) und am zweiten Messtag 3361 mL/24h (Standarddeviation 1689mL/24h)

In der Gruppe, die Meropenem erhielt, betrug die durchschnittliche Urinausscheidung am ersten Messtag 2722 mL/24h (Standarddeviation 1447 mL/24h) und am zweiten Messtag 3538 mL/24h (Standarddeviation 1047 mL/24h).

Während die Urinausscheidung am ersten Messtag mit Piperacillin/Tazobactam-Spiegel negativ korrelierte (Korrelationskoeffizient -0,5, p=0,05), konnte am zweiten Messtag kein Zusammenhang beobachtet werden. Der Meropenem-Spiegel korrelierte an beiden Messtagen nicht mit der Urinausscheidung.

#### 3.4.3. Drainagenfördermenge

Auf der Station 39 wird keine standardmäßige Bestimmung des Antibiotikumspiegels aus der Drainageflüssigkeit durchgeführt. Somit können die Verluste des Antibiotikums über die Drainageflüssigkeit auf dem Weg nicht präzise berechnet werden. Die Drainagenfördermenge wird stattdessen als Surrogatparameter für mögliche Korrelation mit dem Antibiotikumspiegel untersucht.

Erfasst wurde die Fördermenge aller einliegenden Drainagen, die in 24 Stunden vor der Spiegelmessung verzeichnet wurde.

In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug die durchschnittliche Drainagefördermenge am ersten Messtag 699 mL/24h (Standarddeviation 1178 mL/24h) und am zweiten Messtag 677 mL/24h (Standarddeviation 1577 mL/24h).

In der Gruppe, die Meropenem erhielt, betrug die durchschnittliche Drainagefördermenge am ersten Messtag 755 mL/24h (Standarddeviation 691 mL/24h) und am zweiten Messtag 535 mL/24h (Standarddeviation 448 mL/24h).

Weder für Piperacillin/Tazobactam noch für Meropenem konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Antibiotikumspegel und der Drainagefördermenge beobachtet werden.

#### 3.4.4. Gesamtbilanz

Für die Erfassung von der Gesamtbilanz wurde in einem Zeitrahmen von 24 Stunden die gesamte Einfuhr und Ausfuhr bei jedem Patienten gegeneinander verrechnet. Die Erfassung fand jeweils am ersten und zweiten Messtag.

In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug die durchschnittliche Gesamtbilanz am ersten Messtag 242 mL/24h (Standarddeviation 1242 mL/24h) und am zweiten Messtag -808 mL/24h (Standarddeviation 1277 mL/24h).

In der Gruppe, die Meropenem erhielt, betrug die durchschnittliche Gesamtbilanz am ersten Messtag 193 mL/24h (Standarddeviation 826 mL/24h) und am zweiten Messtag -70 mL/24h (Standarddeviation 1240 mL/24h).

Für Meropenem konnte keine Korrelation zwischen dem Antibiotikumspegel und der Gesamtbilanz beobachtet werden. Für Piperacillin/Tazobactam wurde am ersten Messtag keine, am zweiten Messtag jedoch eine negative Korrelation gefunden werden (Korrelationskoeffizient -0,5,  $p=0,06$ )

#### 3.4.5. Albuminspiegel

Analysiert wird das Ergebnis des Serumalbumins, die am Tag der Antibiotikaspiegelmessung bei dem Patienten laborchemisch bestimmt wurde. Dieser Wert wird auf der anästhesiologischen Station nicht routinemäßig jeden Tag bestimmt. In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug der durchschnittliche Albuminspiegel am ersten Messtag 2,8 mg/dL (Standarddeviation 0,2 mg/dL) und am zweiten Messtag 2,7 mg/dL (Standarddeviation 0,6 mg/dL).

In der Gruppe, die Meropenem erhielt, betrug der durchschnittliche Albuminspiegel am ersten Messtag 2,3 mg/dL (Standarddeviation 0,4 mg/dL) und am zweiten Messtag 2,4 mg/dL (Standarddeviation 0,4 mg/dL).

Für Patienten ohne Nierenersatzverfahren korrelierte der Albuminspiegel nicht mit dem Antibiotikumspiegel, unabhängig von erhaltenem Antibiotikum.

### 3.5. Korrelation verschiedener Parameter mit dem Antibiotikumspiegel bei Patienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren

In der Literaturrecherche wurden Parameter gewählt, die bei Patientin mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren besonders häufig für ihren Einfluss auf den Antibiotikumspiegel genannt werden. 3 Parameter sind hierunter auf die Eigenschaften der Dialyse zurückzuführen: Dialysatfluss (81, 132, 140) und Entzug an der Dialyse (131, 133, 141). Ein weiterer Parameter- Pause des Dialyseverfahrens, wird zwar nicht in der Literatur genannt, ist aber für den klinischen Alltag von hoher Relevanz und wird aus dem Grund ebenfalls erfasst. Drei weitere Parameter sind unabhängig von dem Dialyseverfahren: Urinausscheidung (84), Drainagenfördermenge (28, 124, 125), Volumenumsatz (4-6, 160) und Serum-Albuminspiegel (85, 88-90). Die Parameter wurden auf ihre Korrelation mit dem Antibiotikumspiegel untersucht. Die ermittelten Werte an beiden Messtagen wurden in der Tabelle 13 aufgelistet.

	Erster Messtag		Zweiter Messtag	
	Mean	SD	Mean	SD
<b>Piperacillin/Tazobactam</b>				
Dialysatfluss (mL/kgKG)	27	8	26	9
Entzug Dialyse (mL/24h)	1529	1923	3038	1608
Pause Dialyse (h)	6	9	3	6
Urinausscheidung (mL/24h)	802	1054	580	1030
Drainagefördermenge (mL/24h)	336	364	461	1031
Gesamtbilanz (mL/24h)	931	2041	-898	1367

Serum-Albuminspiegel (mg/dL)	2,7	0,57	3,4	0,69
<b>Meropenem</b>				
Dialysatfluss (mL/kgKG)	26	11	28	12
Umsatz Dialyse (mL/24h)	1609	1962	2460	1942
Pause Dialyse (h)	7	8	2	2
Urinausscheidung (mL/24h)	1091	1142	753	883
Drainagefördermenge (mL/24h)	575	819	476	749
Gesamtbilanz (mL/24h)	612	1670	-382	2012
Serum-Albuminspiegel (mg/dL)	2,5	0,62	2,2	0,7

*Tabelle 13: Die Merkmale, die bei Patienten mit RRT auf ihre Korrelation mit dem Antibiotikumspiegel untersucht wurden und ihre Mittelwerte, die an dem ersten und zweiten Messtag bei den Patienten erhoben wurden. In der ersten Spalte der Mittelwert (Mean), in der zweiten Spalte die Standarddeviation (SD).*

Auch für die Patienten mit Nierenersatzverfahren wurde eine Analyse zur Korrelation des jeweiligen Merkmals mit der Antibiotikumspiegelveränderung durchgeführt. Die Ergebnisse für beide Messtage ( Korrelationskoeffizient und p-Wert) sind in der Tabelle 14 dargestellt, respektive für Piperacillin/Tazobactam und Meropenem.

Merkmal	Erster Messtag		Zweiter Messtag	
	Spearman's rho	p-Wert	Spearman's rho	p-Wert
<b>Piperacillin/Tazobactam</b>				
Urinausscheidung	-0,15	0,5	0,36	0,16
Gesamtbilanz	0,05	0,82	-0,27	0,91
Drainagenfördermenge	0,09	0,68	0,14	0,59
Pause Dialyse	0,05	0,04	0,11	0,66
Umsatz	-0,07	0,76	0,05	0,99
Dialyseverfahren				
Dialysatfluss	0,3	0,15	-	-
Serumalbuminspiegel	-0,02	0,93	-0,7	0,19
<b>Meropenem</b>				
Urinausscheidung	-0,34	0,22	-0,05	0,89
Gesamtbilanz	-0,5	0,05	-0,12	0,73
Drainagenfördermenge	0,15	0,62	0,28	0,46
Pause Dialyse	0,08	0,8	0,31	0,35
Umsatz	0,47	0,08	0,01	0,98
Dialyseverfahren				
Dialysatfluss	0,11	0,69	-	-
Serumalbuminspiegel	0,14	0,75	0,2	0,74

*Tabelle 14: Multivariate Analyse als Korrelationsmaß zwischen gegebenem Merkmal und Serumspiegelveränderung am ersten und zweiten Messtag für Piperacillin/Tazobactam und Meropenem, Patientengruppe mit RRT. In der ersten Spalte Korrelationskoeffizient (Spearman's rho) - Wert, in der zweiten Spalte Signifikanzniveau.*

### 3.5.1. Dialysatfluss

Die Dialysedosis wird als Dialysatflussrate pro Kilogramm Körpergewicht definiert. Die Erfassung der Dialysatflussrate fand jeweils am ersten und zweiten Messtag.

In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug die durchschnittliche Dialysedosis am ersten Messtag 27 mL/kgKG (Standarddeviation 8 mL/kgKG) und am

zweiten Messtag 26 mL/kgKG (Standarddeviation 9 mL/kgKG). In der Gruppe, die Meropenem erhielt, betrug die durchschnittliche Dialysedosis am ersten Messtag 26 mL/kgKG (Standarddeviation 11 mL/kg/KG) und am zweiten Messtag 28 mL/kgKG (Standarddeviation 12mL/kgKG).

An beiden Messtagen konnte für keines der beiden Antibiotika eine Korrelation zwischen der Dialysedosis und Antibiotikaspiegel beobachtet werden

### 3.5.2. Entzug an der Dialyse

In die Analyse floss die gesamte Flüssigkeitsmenge, die dem Patienten durch das kontinuierliche Nierenersatzverfahren in 24 Stunden entzogen wurde. Die Erfassung des Entzugs fand bei jedem Patienten entsprechend am ersten und zweiten Messtag statt.

In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug der durchschnittliche Entzug am ersten Messtag 1529 mL/24h (Standarddeviation 1923 mL/24h) und am zweiten Messtag 3038 mL/24h (Standarddeviation 1689mL/24h).

In der Gruppe mit Meropenem betrug der durchschnittliche Entzug am ersten Messtag 2722 mL/24h (Standarddeviation 1447 mL/24h) und am zweiten Messtag 3538 mL/24h (Standarddeviation 1608 mL/24h).

Für den Entzug an der Dialyse konnte an beiden Messtagen keine Korrelation mit dem Antibiotikumspiegel gefunden werden.

### 3.5.3. Dauer der Unterbrechungen des Dialyseverfahrens („Pause Dialyse“)

„Pause Dialyse“ wird als Zeit in Stunden, in denen das kontinuierliche Nierenersatzverfahren bei dem Patienten pausiert ist, definiert. Berücksichtigt wird hierfür die Zeitspanne 24h vor Spiegelmessung.

In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug die durchschnittliche Dialysepause am ersten Messtag 6 h (Standarddeviation 9 h) und am zweiten Messtag 3h (Standarddeviation 6h).

In der Gruppe, die Meropenem erhielt, betrug die durchschnittliche Dialysepause am ersten Messtag 7h (Standarddeviation 8h) und am zweiten Messtag 2h (Standarddeviation 2h).

Nur an dem ersten Messtag konnte für Piperacillin/Tazobactam eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der Dialysepause und dem Antibiotikumspiegel (Korrelationskoeffizient 0,05,  $p=0,04$ ) beobachtet werden. Für Meropenem korreliert Antibiotikumspiegel nicht mit der Dauer der Dialysepause.

#### 3.5.4. Urinausscheidung neben der Dialyse

Bei vielen den analysierten Patienten sistierte die Eigenurinproduktion an dem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren nicht. Die Produktion des Eigenurins wurde in den 24 Stunden am ersten und zweiten Messtag erfasst.

In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug die durchschnittliche Urinausscheidung am ersten Messtag 802 mL/24h (Standarddeviation 1054 mL/24h) und am zweiten Messtag 580 mL/24h (Standarddeviation 1030 mL/24h)

In der Gruppe, die Meropenem erhielt, betrug die durchschnittliche Urinausscheidung am ersten Messtag 1091 mL/24h (Standarddeviation 1142 mL/24h) und am zweiten Messtag 753 mL/24h (Standarddeviation 883 mL/24h).

Es konnte an keinem der beider Messtage eine signifikante Korrelation zwischen dem Antibiotikumspiegel und der Urinausscheidung verzeichnet werden.

#### 3.5.5. Drainagenfördermenge

Auch für die Patienten mit Nierenersatzverfahren wird die Urinausscheidung als Surrogatparameter für die Verluste über die einliegenden Drainagen verwendet.

Für die Analyse wird die Gesamtfördermenge aller bei dem Patienten einliegenden Drainagen in den 24 Stunden an dem ersten und zweiten Messtag verwendet.

In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug die durchschnittliche Drainagefördermenge am ersten Messtag 336 mL/24h (Standarddeviation 364 mL/24h) und am zweiten Messtag 461 mL/24h (Standarddeviation 1031 mL/24h).

In der Gruppe, die Meropenem erhielt, betrug die durchschnittliche Drainagefördermenge am ersten Messtag 575 mL/24h (Standarddeviation 819 mL/24h) und am zweiten Messtag 476 mL/24h (Standarddeviation 749 mL/24h).

Für beide Antibiotika besteht an beiden Messtagen keine signifikante Korrelation mit der Fördermenge der Drainagen.

### 3.5.6. Gesamtbilanz

Die Gesamtbilanz unterschied sich bei den Patienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren, insofern ein Flüssigkeitsentzug an der Dialyse als zusätzlicher Parameter bei der Ausfuhr berücksichtigt wurde.

In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug die durchschnittliche Gesamtbilanz am ersten Messtag 931 mL/24h (Standarddeviation 2041 mL/24h) und am zweiten Messtag -898 mL/24h (Standarddeviation 1367 mL/24h).

In der Gruppe, die Meropenem erhielt, betrug die durchschnittliche Gesamtbilanz am ersten Messtag 612 mL/24h (Standarddeviation 1670 mL/24h) und am zweiten Messtag -382 mL/24h (Standarddeviation 2012 mL/24h).

Der Meropenem-Spiegel korrelierte am ersten Messtag negativ mit der Gesamtbilanz (Korrelationskoeffizient -0,5,  $p=0,05$ ), am zweiten Messtag konnte keine Korrelation beobachtet werden. Der Piperacillin/Tazobactam-Spiegel korreliert an beiden Messtagen nicht mit der Gesamtbilanz.

### 3.5.7. Albuminspiegel

Analysiert wird das Ergebnis des Serumalbumins, die am Tag der Antibiotikaspiegelmessung bei dem Patienten laborchemisch bestimmt wurde. Dieser Wert wird auf der anästhesiologischen Station nicht routinemäßig jeden Tag bestimmt.

In der Gruppe, die Piperacillin/Tazobactam erhielt, betrug der durchschnittliche Albuminspiegel am ersten Messtag 2,7 mg/dL (Standarddeviation 0,57 mg/dL) und am zweiten Messtag 3,4 mg/dL (Standarddeviation 0,69 mg/dL).

In der Gruppe, die Meropenem erhielt, betrug der durchschnittliche Albuminspiegel am ersten Messtag 2,5 mg/dL (Standarddeviation 0,62 mg/dL) und am zweiten Messtag 2,2 mg/dL (Standarddeviation 0,7 mg/dL).

Zwischen dem Albuminspiegel und dem Antibiotikumspiegel konnte für die Patienten mit nierenersatzverfahren keine Korrelation festgestellt werden.

## 3.6. Anpassung der Dosierung anhand der Spiegelmessung

Bei insgesamt 13 Patienten wurde die Antibiotikadosierung nach der Spiegelmessung angepasst, davon 11/39 Patienten mit RRT (7/24 Patienten mit Piperacillin/Tazobactam und 4/15 Patienten mit Meropenem) und 2/27 Patienten ohne RRT (0/17 Patienten mit Piperacillin/Tazobactam und 2/10 Patienten mit Meropenem). Die Entscheidung über Dosisänderung oblag dem behandelnden Arzt.

Die Dosierungsänderung und die daraus resultierende Spiegelveränderung werden in der Tabelle 15 dargestellt.

In der Gruppe mit Piperacillin/Tazobactam ohne RRT wurden nach der ersten Messung keine Dosisanpassungen vorgenommen.

In der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe mit RRT traten zum Teil exzessive Serumspiegel auf (Pat. 19T- 260mg/l, Pat. 15T- 258mg/l). Eine drastische Dosisreduktion um  $\frac{3}{4}$  der Initialdosis brachte einen deutlichen Spiegelabfall (Pat. 19T- 77,2mg/l, Pat. 15T- 85mg/l). Auch bei anderen Patienten konnte nach der Dosisanpassung Spiegelreduktion beobachtet werden, der sich in drei von sieben Fällen immer noch oberhalb des Zielbereichs befand (Pat. 15T, 18T, 19T). Dennoch überschritten die Serumspiegel nach der Anpassung nicht die Grenze von 100mg/l, die in der Literatur als toxisch beschrieben wird.

In der Meropenem-Gruppe konnten sowohl Dosiserhöhungen (Pat. 103M, 110M, 4M, 6M) als auch -reduktionen (Pat. 1M, 9M) beobachtet werden. Die Interventionen waren in dieser Gruppe am ehesten an den spezifischen Therapie-Anforderungen und die Dynamik der Erkrankung zurückzuführen.

Antibiotikum/ Patienten-Nr.	RRT	Spiegel 1. Messung (mg/L)	Welche Dosis- Veränderung	Spiegel 2. Messung (mg/L)	Spiegel- Veränderung (%)
Piperacilin/Tazobactam					
2T	+	70,5	-16%	29,3	-58%
8T	+	86,4	-33%	49,4	-43%
10T	+	90,8	-50%	60,2	-34%
15T	+	258	-70%	86	-67%
18T	+	136	-48%	82,1	-40%
19T	+	260	-73%	77,2	-70%
24T	+	123	-49%	60,5	-51%
Meropenem					
103M	-	12,1	+33%	13,4	+11%
110M	-	3,8	+150%	17,6	+363%
1M	+	29	-33%	23	-21%
4M	+	14,9	+33%	18,56	+25%
6M	+	2,8	+33%	8	+186%
9M	+	24,9	-33%	9,7	-61%

*Tabelle 15: Dokumentierte Dosisanpassungen nach der ersten Spiegelmessung. Serumspiegelangaben in mg/l. Dosisveränderung als prozentuelles Verhältnis der initial erhaltenen Dosis und der angepassten Dosis dargestellt.*

Für beide Antibiotika konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Dosisanpassung und der Höhe des Serumspiegels nach der Anpassung beobachtet werden (0.9152, CI 0,73-0,97, p=0,001). Der nahezu lineare Zusammenhang zwischen den beiden Werten erlaubt eine genaue Abschätzung des Antibiotikumspiegels nach der Anpassung, und zwar weitgehend unabhängig von allen anderen untersuchten Parametern, die die Pharmakokinetik beeinflussen könnten.

## 4. DISKUSSION

### 4.1. Einführung, Software zur Dosiskalkulation

Das Streben nach einer korrekten Arzneimitteldosierung für jeden Patienten unabhängig von seinem klinischen Zustand besteht seit dem Beginn der modernen Medizin und reflektiert den Bedarf nach individualisierter Therapie ab. Eine zuverlässige Methode der Dosisanpassung, die für jede körperliche Kondition anwendbar ist und die antibiotische Therapie exakt steuern lässt, ist in der Zwischenzeit etabliert durch Integration von verschiedenen Faktoren in die Dosisanpassung. Ein Vorhandensein einer solchen Therapieoption erhöht die Erfolgsrate, weil durch die konstante Aufrechterhaltung des Antibiotikumspiegels im Zielbereich die Abtötung der bakteriellen Mikroorganismen gefördert wird. Durch Vermeidung von Unterdosierungen wird nicht nur die Effektivität der Therapie gesteigert, sondern auch Entstehung von bakteriellen Resistenzen verhindert. Als Konsequenz wird die Effektivität der Arzneimitteltherapie verbessert- antibiotische Therapie muss nicht unnötig eskaliert werden und Einsatz von neuen, teuren Breitbandantibiotika wird auf Einzelfälle reduziert. Problematisch ist hierunter, dass die Entwicklung neuer Antibiotika immer weiter in den Hintergrund rückt. Zwischen 1962 und 2000 wurde keine neue Hauptklasse entdeckt (42). In den USA wurden seit 1990 bei ungefähr 78% aller pharmazeutischen Unternehmen die Forschungsgelder für Antibiotikaentwicklung deutlich zurückgestellt (43, 44). Diesbezüglich wird die Zukunft viele therapeutische, aber auch epidemiologische Herausforderungen bringen.

Desweiteren gilt es die Überdosierungen zu vermeiden als ein Schlüssel zur Minimierung der toxischen Nebenwirkungen der Antibiotika welche konsekutiv in längerer Intensivverweildauer und in Folgeerkrankungen resultieren kann. Laut Tamma et al. entwickeln ca. 20% der Patienten mindestens eine unerwünschte Nebenwirkung im Rahmen ihrer Antibiotikabehandlung (45).  $\beta$ -Laktame werden häufig als sicher eingestuft und ihre Nebenwirkungen unterschätzt (46). Diese Antibiotikafamilie werden für eine ganze Reihe von unerwünschten Ereignissen verantwortlich gemacht, deren Auftreten von der Höhe des Serumspiegels abhängig ist, wobei Nephrotoxizität, Neurotoxizität, allergische Reaktionen bis zum

anaphylaktischen Schock und Hautexanthem u.a. als wichtigste zu nennen sind. Die Palette von Nebenwirkungen ist breit und reicht von harmlosen, zeitlich beschränkten Reaktionen bis auf dauerhafte Organschädigung und Tod (47). Aus all dem Gründen bleibt die Optimierung der Dosierungsstrategien aller Chemotherapeutika, insbesondere der antimikrobiellen Substanzen, oberste Priorität und soll vom besonderen wissenschaftlichen und klinischen Interesse sein.

Das intensivmedizinisch behandelte Patientenkollektiv ist aufgrund von vielfältigen Krankheitsbildern, unterschiedlich raschem Verlauf und abweichender Krankengeschichte sehr inhomogen. Umso wichtiger ist es, gerade für diese Patientengruppe eine Dosierungsstrategie zu entwickeln, die alle pathologische Veränderungen in den Organsystemen und die zum Teil sehr unterschiedliche Dynamik der Erkrankung berücksichtigt, sowie den abnormalen Stoffwechsel einkalkuliert.

Immer noch finden im klinischen Alltag viele Entscheidungshilfen in tabellarischer Form Verwendung. Die Paradebeispiele sind Ulmer Liste und Freiburger Liste, die als Medizinprodukte zertifiziert sind. Hintergrund für die dort enthaltene Anpassung ist die proportionale Dosisreduktion nach Dettli und die Halbierungsregel nach Kunin (48). Die Einfachheit spricht für die Methode, dennoch werden dem Anwender einige Limitationen schnell bewusst. Die Listen basieren auf einer linearen Formel und berücksichtigen zur besseren Übersicht nur drei Stufen der Nierenfunktion: normale Nierenfunktion mit  $GFR=100\text{ml/min}$ , eingeschränkte Nierenfunktion mit  $GFR=30\text{ml/min}$  und hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion mit  $GFR=5\text{ml/min}$ . Die Gruppe mit höchstgradig eingeschränkter Nierenfunktion beinhaltet zusätzlich eine Empfehlung für Hämodialyse ggf. Hämofiltration mit standardisierten Dialyseparameter (Dialysatfluss  $2000\text{ml/h}$ ). Es liegt nahe, dass die Patienten, die diese Kriterien nicht exakt erfüllen, eine misskalkulierte Dosis erhalten.

Die elektronische Software „Caddy“ ist eine von vielen öffentlich zugänglichen Tools zur Dosiskalkulation bei Niereninsuffizienz. Sie ist von jedem Gerät mit Internetzugang abrufbar und benötigt einmalige Registrierung mit Angabe der Institution, um zu gewährleisten, dass nur vom medizinisch oder pharmazeutisch ausgebildeten Personal verwendet wird. Im Rahmen der Etablierung eines TDMs wurde dieses System auf der anästhesiologischen Station eingeführt und die hier dargestellten Messwerte erhoben.

Mit dem Ziel, die Patientenstichprobe für die Untersuchung möglichst einheitlich zu halten, wurden für die Untersuchung folgende Rahmenbedingungen gewählt:

- Die aktuelle Studienlage favorisiert eine kontinuierliche Gabe von  $\beta$ -Laktamen. Für die gewählte Stichprobe wurde das Antibiotikum kontinuierlich eindosiert, um zu gewährleisten, dass der Spiegel stabil bleibt und somit der Erfolg der antiinfektiven Therapie gut ausgewertet werden kann
- Wahl einer Software, die auf neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen basiert. Zahlreiche klinische Studien zu Antiinfektivadosierung bei Niereninsuffizienz sowie Expertise auf dem Feld der klinischen Pharmazie bei dem Team des Klinikums Heidenheim erlaubten den Entwurf eines Tools, das die Medikamentendosis anhand des aktuellen GFR-Wertes berechnet sowie Art des Nierenersatzverfahrens und seine Einstellungen berücksichtigt.
- Die Antibiotikaspiegelmessungen, die in dem klinikeigenen Labor nicht verfügbar sind, wurden in der Apotheke des Klinikums Heidenheim veranlasst. Dies soll einheitliche Kalibrierung sowohl der Spiegelmessmethode als auch der Kalkulation der Dosis mittels Software sicherstellen.

Die bewusste Wahl der Antibiotika hatte den Hintergrund, dass zum einen in der Ära von zunehmenden bakteriellen Resistenzen immer mehr Antibiotika mit breitem Spektrum eingesetzt werden müssen. Gleichzeitig ist die Pharmakokinetik der beiden oben genannten Substanzen sehr komplex und von multiplen Faktoren beeinflussbar (49), sodass ihre Dosierung für Patienten im intensivmedizinischen Setting eine Herausforderung darstellt.

In der ausgewählten Stichprobe wird auf dem Beispiel von Piperacillin/Tazobactam und Meropenem gezeigt, dass verschiedene Methoden der Dosiskalkulation zum Teil sehr unterschiedliche Ergebnisse liefern. Verglichen miteinander wurden:

- die Dosierungsempfehlungen vom Hersteller, die in der Fachinformation enthalten sind
- die Empfehlung der Software „Caddy“
- die Standarddosierung

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des Fischer-2-tail-Test analysiert. Ein Unterschied in Häufigkeit des Spiegels im Zielbereich konnte in der Untersuchung in der Gruppe unter der Therapie mit Piperacillin/Tazobactam und CRRT festgestellt werden. Unter

den Patienten mit Dosisanpassung nach „Caddy“ mithilfe eGFR war der Serumspiegel statistisch häufiger im Zielbereich als nach Applikation einer Standarddosis. Hierunter war jedoch aufgrund der kleinen Stichprobe keine Signifikanz gegeben. Für die Bestimmung nach „Caddy“ und die Empfehlung vom Hersteller (Fachinformation) konnte kein Unterschied in Häufigkeit des Spiegels im Zielbereich beobachtet werden. Ein Kritikpunkt ist jedoch, dass alle verglichenen Gruppen sehr klein, teilweise unter 5 Patienten waren. Das limitiert die Aussagekraft vom Fischer-Test erheblich und hätte weitere Untersuchungen erforderlich gemacht. Dies war jedoch ohne erneute Einführung in die Thematik von mehr als 100 Mitarbeitern nicht zeitnah möglich. Die fehlende Anpassung der Dosis und Ausschluss aufgrund von Fehlmaßnahmen (Abnahmezeitpunkt in Relation zu Antibiotikaapplikation) resultierten in Ausschluss von vielen Patienten in der finalen Analyse. Auch die Unterbrechungen bedingt durch OP etc. bei kontinuierlicher Gabe ohne erneutes Loading führten zu unberechenbaren Abfällen des Antibiotikumspegels und konnten somit nicht in die Analyse inkludiert werden (N=25).

Die computerbasierten Programme zu Dosiskalkulation sind relativ neu auf dem Markt. Vor allem in den letzten Jahren kamen aber einige kleine Studien, die sich mit dieser Thematik befassten. Heil et al. (50) untersuchten die Anwendung einer Dosierungssoftware ID-ODS (51) bei kritisch Kranken. Die vom Programm simulierte Antibiotikumdosis ließ bei 95,9% der Patienten das Behandlungsziel erreichen (Serumspiegel oberhalb MIC für das gesamte Dosierungsintervall). Ferner konnte beobachtet werden, dass in 25% der Patienten in der Meropenem-Gruppe, und in 16% in der Piperacillin-Gruppe die Herstellerempfehlung für die Dosisanpassung die Behandlungsziele verfehlen würde.

In dem Übersichtsartikel von Roberts und Kollegen wurde nach umfassender Literaturrecherche ein Postulat verfasst, dass eine Bedside-Software zur Dosiskalkulation bei kritisch Kranken vorteilhaft sein könnte (52). Ohne über einzelne Programme Urteil zu fassen, empfehlen sie die Methode im Allgemeinen als einen Schritt in Richtung individualisierter Medizin. Sie betonten jedoch, dass alle Programme nur im Kontext der Grunderkrankung, daraus resultierender metabolischer Lage und deren Einfluss auf die Pharmakokinetik angewendet werden sollen. Ferner ist eine engmaschige Spiegelkontrolle für eine erfolgreiche Therapiesteuerung von großer Bedeutung.

Nachdem in den letzten Jahren mehrere Autoren das Prinzip „one size fits all“ verurteilt haben, erscheint das Konzept einer elektronischen Entscheidungshilfe vielversprechend, auch wenn gegenwärtig große blindkontrollierte Studien zu deren Effektivität noch fehlen. Die hier dargestellten Ergebnisse unterstreichen diese Aussage. Die alleinige unkritische Verwendung von Laborparameter und einzelnen Faktoren wie Drainageflüssigkeit erlaubt keine Verbesserung der Antibiotikadosierung. Es ist evident, dass alle Methoden immer noch ihre Limitationen haben, dennoch erhoffen wir uns in der Zukunft einen weiteren Fortschritt und Perfektionierung, mit dem Ziel vor Augen, allen Patienten eine individualisierte Medizin anbieten zu können.

#### 4.2. Korrekte GFR-Bestimmung

Die Einschätzung der Nierenfunktion kann abhängig von der gewählten Methode sehr unterschiedlich ausfallen. In unserer Stichprobe standen zwei Bestimmungen zur Verfügung: die ästimierte Kreatininclearance (als Standarduntersuchung von dem klinikeigenen Labor angeboten) und die endogene Kreatininclearance (Bestimmung aus dem Sammelurin). Für jeden Patienten wurde eine Dosiskalkulation mithilfe Software „Caddy“ für beide Werte errechnet und miteinander verglichen. In dem Bland-Altman-Diagramm besteht für beide Antibiotika zwischen beiden Bestimmungen eine Korrelation, da in die Kalkulation ähnliche Werte einfließen. Die Übereinstimmung ist jedoch viel zu niedrig und beide Bestimmungsmethoden können nicht als vergleichbar gelten.

Daraus ergibt sich eine Frage, welche Bestimmungsmethode genauer ist und bevorzugt für die Dosiskalkulation verwendet werden soll. In der untersuchten Patientenstichprobe konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Richtigkeit der Dosisanpassung (und somit Serum-Antibiotikumspegel in Normbereich) festgestellt werden. Es kann somit keine klare Antwort gegeben werden, welche GFR-Bestimmung besser geeignet ist. In der aktuellen Studienlage kristallisiert sich seit einigen Jahren jedoch eine Präferenz. In der im Jahr 2012 herausgegebenen KDIGO-Leitlinie „Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease“ (40) werden alle GFR-Bestimmungsmethoden diskutiert und für ihre Tauglichkeit bei Patienten mit

chronischer Nierenerkrankung evaluiert. Als historisch wird die Formel nach Cockcroft-Gault angesehen, da diese Methode noch vor Standardisierung der Kreatinin-Tests entwickelt wurde (53). Zwei andere Formel, die heutzutage in der medizinischen Welt Verwendung finden, sind MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) und CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Beide benötigen für die Bestimmung Parameter, die einfach zu erheben sind, wie Geschlecht, Alter, und Körpergröße als Surrogatparameter für die muskuläre Kreatininsynthese (54), sowie den ethnischen Hintergrund (55). Während die MDRD-Formel eine höhere Ungenauigkeit in dem Bereich  $>60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$  und aus dem Grund nicht als numerischer Wert angegeben werden soll (56, 57), scheint die CKD-EPI Bestimmung eine bessere Alternative zu sein (40) und ist heutzutage die Methode der Wahl, empfohlen unter anderem von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) (58).

In dieser Untersuchung wurde die Bestimmung von der Serumkreatinin mit der Bestimmung der endogenen Clearance mithilfe Sammelurin zusammengestellt. Beide errechnen die renale Clearance mittels einer Formel mit Serumkreatinin als Surrogatparameter. Weitere Werte, die in die Berechnung der endogenen Kreatininclearance einfließen, sind Harnzeitvolumen und Kreatinin-Konzentration im Urin (siehe Formel 1 im Kapitel 2.3.1). Die GFR-Berechnung nach MDRD Formel berücksichtigt außer Serumkreatinin noch weitere Merkmale wie Alter, weibliches Geschlecht und dunkle Hautfarbe (siehe Formel 2 im Kapitel 2.3.2). Die Genauigkeit von der zweiten Bestimmung soll durch die Messung von Kreatinin im Sammelurin gesteigert werden. An dieser Vorgehensweise wird jedoch beanstandet, dass sie durch die Kollektion von Urin fehlerbehaftet und umständlich ist und invasive Maßnahmen wie Blasenkatheter notwendig macht (59, 60). Trotz des erhöhten Aufwands zeigt der errechnete GFR-Wert hohe Abweichungen von der tatsächlichen Nierenfunktion, da tubuläre Sekretion und extrarenale Elimination von Kreatinin nicht berücksichtigt werden (61). In der Meta-Analyse von Soveri et al. konnte gezeigt werden, dass die endogene Clearance die tatsächliche renale Funktion deutlich überschätzt und somit nicht für klinische Bestimmungen empfohlen werden kann. (62) KDIGO spricht Empfehlung für die rechnerische Bestimmungsverfahren aus, die eine exogene Clearance untersuchen (unter anderem als Goldstandard angesehene Inulin-clearance während kontinuierlicher intravenöser Zufuhr). Es gibt Konsens dazu, dass sie genauere Ergebnisse liefern als Formel, die nur Serum-Kreatininclearance

verwenden. Sie sind allerdings nicht fehlerfrei und es gibt je nach Methode limitierende Faktoren (63, 64). Die Indikationstellung soll daher laut KDIGO Spezialfällen wie Evaluation des Organs zur Nierentransplantation vorbehalten werden. Neuere Studien zeigen jedoch, dass für bestimmte Patientenkohorten die Bestimmung der exogenen Clearance (wie zum Beispiel Inulin-clearance, EDTA-Clearance oder Iohexol-Clearance) der CKD-EPI-Formel deutlich überlegen, da die Ästhimierungsmethode zum Teil Abweichungen von 30% oder mehr liefert (bei Diabetes mellitus Typ 2 (65, 66), Adipositas (67) oder Nierenlebenspendern (68)). Viele Autoren beharren daher darauf, dass die Untersuchung der exogenen Clearance nach wie vor die genaueste Abbildung der tatsächlichen Nierenfunktion ist (69, 70).

Die Anwendung aller oben genannten Methoden setzt ein ein Steady state in der Nierenfunktion mit stabilen Kreatininwerten voraus. Für typisches Patientenkollektiv auf der Intensivstation ist es jedoch nicht der Fall. Vielmehr setzten akute Veränderungen ein, zum Beispiel bei Sepsis, hypovolämischen Schock oder beginnendem akutem Nierenversagen. Eine mögliche Lösung wurde im Jahr 2013 von S. Chen vorgeschlagen (71). Er postuliert, die „Echtzeitnierenfunktion“ kann aus bereits vorhandenen Parametern mithilfe einer algebraischen Formel errechnet werden unter Berücksichtigung von dynamischen Serumkreatinin-Veränderungen. So können Patienten identifiziert werden, die streng nach Kriterien von KDIGO noch nicht unter AKI-Kategorie fallen und dennoch bereits eine Nierenschädigung vorweisen.

$$KeGFR = \frac{SSPCr \times CrCl}{MeanPCr} \times \left( 1 - \frac{24 \times \Delta PCr}{\Delta Time(h) \times Max\Delta PCr/Day} \right)$$

*Formel 3: Kinetische eGFR nach Chen (71). SSPCr- steady state Plasmakreatinin, CrCl- Kreatininclearance, MeanPCr- Mittelwert von allen bisher getätigten Plasma-Kreatininbestimmungen, ΔPCr- Veränderung des Kreatininwertes in dem Plasma (aktuelle Plasmakreatinin- steady state Plasmakreatinin), ΔTime- Zeit zwischen zwei Bestimmungen in h, MaxΔPCr/Day- maximale Veränderung des Plasma-Kreatininwertes pro Tag bei totalem Verlust der Nierenfunktion (ca. 1,0-1,5mg/dl/Tag)*

Yoshida et al. haben gezeigt, dass die so genannte kinetische eGFR (keGFR) kombiniert mit Sammelurinbestimmung erfolgreich für die Entscheidung zum Beenden der kontinuierlichen Nierenersatztherapie angewendet werden kann (72). Auch bei Nierentransplantierten hilft die dynamische Nierenfunktionsbestimmung möglicherweise, frühe Anzeichen einer AKI zu diagnostizieren und erlaubt präzisere

Aussagen über Nierenfunktion als Serumkreatininbestimmung (73, 74)). O'Sullivan postuliert, die keGFR Bestimmung lässt die möglichen unerwünschten Ereignisse wie Notwendigkeit einer CRRT oder Auftreten eines akuten Nierenversagens mit höher Genauigkeit als MDRD vorhersagen (75). Schließlich zeigten in 2019 Kwong et al., dass die kinetische eGFR einen erheblichen Einfluss auf die Antibiotikadosierung haben könnte (76). In der untersuchten Kohorte unterschied sich die Dosis angepasst mit jeweils CKD-EPI eGFR und kinetischer eGFR bei 19% der Patienten. Die Studie inkludierte intensivmedizinische Patienten mit diversen Komorbiditäten und akuter Niereninsuffizienz ohne kontinuierlicher Nierenersatztherapie. Gerade für dieses Kollektiv besteht durch die rapiden Veränderungen der renalen Clearance ein sehr hohes Risiko, dass die Chemotherapeutika inkorrekt eindosiert werden. Inwiefern die Dosisanpassung mit der kinetischen GFR einen gewünschten Antibiotikumspiegel bei kritisch Kranken erreichen lässt, untersuchten zwei weitere Studien von Hanada und Carrié. Carrié et al. verglichen den Serum-Piperacillinspiegel bei Bestimmung anhand keGFR mit dem Spiegel bei Dosierung kalkuliert mithilfe einer exogenen Clearance (Goldstandard) (77) Er kam zum Schluss, dass in der Gruppe mit Anwendung von der keGFR der Spiegel signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe. Hanada maß den Vancomycinspiegel nach vier unterschiedlichen Dosierungsregimen- kalkuliert mithilfe keGFR und drei anderen etablierten eGFR-Formeln und verglich ihn mit dem erwarteten Spiegel laut einer vom Hersteller bereitgestellten Software (78). Hierunter konnte gezeigt werden, dass der Fehler der Abweichung für keGFR von allen untersuchten Methoden am größten war. Beide Autoren stehen der keGFR-Bestimmung skeptisch gegenüber und kommen zum Schluss, die keGFR sei im intensivmedizinischen Setting nicht besser geeignet für Steuerung der Antibiotikatherapie als die vergleichbaren Methoden. Die Schwächen beider Studien liegen jedoch in geringen Fallzahlen, die möglicherweise nicht in einer größeren Kohorte zu reproduzieren sind.

Fast alle oben dargestellte Studien konzentrieren sich auf kritisch Kranken mit herabgesetzter Nierenfunktion, aber ohne laufendes Dialyseverfahren. KDIGO betont in ihrer Leitlinie strikt, dass die Empfehlung zur Bestimmung der Kreatininclearance nur für Patienten ohne Nierenersatztherapie gilt. Eine Literaturrecherche ergab keine allgemeingültige Empfehlung für GFR-Bestimmung unter kontinuierlicher Dialyse. Keller et al. schlagen vor, während eines kontinuierliches Nierenersatzverfahrens einen Clearancewert zwischen 30-50ml/min anzunehmen (79). Für Dosierung aller

Medikamente mit einer geringen therapeutischen Breite ist die Approximation jedoch zu unpräzise. Mehrere Autoren postulieren, dass eine genaue Erfassung der extrakorporalen Clearance vielmehr auf die Eigenschaften der Dialyse selbst zurückzuführen ist: die Art des Filters (high flux oder low flux), Blutfluss, Dialysatfluss und Dauer des Verfahrens (80-83). Eine große Rolle würden außerdem werden andere Faktoren spielen, wie Proteinbindung des Arzneimittels, dessen Hydrophilie und organabhängige, andere als renale Metabolisierungswege (Leber, Plasmaesterasen, Galle), sowie restliche renale Clearance bei nicht anurischen Patienten (84). Aus den hier genannten Gründen ist für die dialysepflichtigen Patienten zur Ermittlung einer adäquaten Antibiotikadosierung eine Wende weg von herkömmlichen Clearance-Werten und hin zu einer genauen Beschreibung des Dialyseverfahrens zielführend (Dialyseparameter, Filterart, Antikoagulation etc.). Zum heutigen Stand gibt es keine allgemeingültige Methode, die im fordernden intensivmedizinischen Umfeld allgegenwärtig empfohlen wird. Vielmehr sind weitere multizentrische Studien zur Verbesserung der bereits existierenden Methoden notwendig, die für die Zukunft eventuell vielversprechend sind.

#### 4.3. Andere Faktoren mit Einfluss auf die Pharmakokinetik

Um die Komplexität der  $\beta$ -Laktam-Metabolisierung abzubilden, wurden Faktoren gewählt, die in der Pharmakokinetik beider Substanzen eine essenzielle Rolle spielen. Die klinische Fragestellung war, ob die gewählten Parameter mit dem Serumspiegel beeinflussen und inwiefern die Dynamik in den gewählten Parametern einen Einfluss auf die Veränderung des Serumspiegels des untersuchten Antibiotikums ausübt. Die entsprechenden Daten wurden an beiden Messtagen aus dem klinischen PDMS erhoben und in die Tabelle eingepflegt. Nach der Überprüfung der Normalverteilung der Daten wurde die statistische Auswertung mittels multivariater Analyse (Spearman's rho) durchgeführt.

##### 4.3.1. Nierenfunktion/Kreatininclearance/Urinausscheidung

$\beta$ -Laktame werden überwiegend renal ausgeschieden (49, 94). Zur Erfassung der Nierenfunktion werden folgende Methoden genutzt:

- Ästimierte Kreatininclearance
- Endogene Kreatininclearance

Ihre Anwendungsgebiete und Limitationen wurden bereits im vorigen Abschnitt ausführlich besprochen. Unabhängig von der gewählten Methode ist die Ermittlung der Nierenfunktion bei kritisch Kranken bekanntermaßen schwierig und liefert häufig ungenaue Ergebnisse im Vergleich zu der Goldstandard-Methode (70). Zudem kann die Komplexität der pathophysiologischen Prozesse die renale Clearance sowohl positiv als auch negativ beeinflussen. Für die erfolgreiche antiinfektive Therapie ist es von kritischer Bedeutung, die Nierenfunktion korrekt zu erfassen, denn eine erhöhte Filtrationsrate wird meistens mit subtherapeutischen Spiegeln assoziiert, während die Abnahme der Clearance mit erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen einhergeht.

Mehrere pharmakokinetische Studien zeigten, dass die renale Clearance bei ICU-Patienten einen sehr dynamischen Verlauf zeigt. Vor allem in der Frühphase der Sepsis, aber auch bei schweren Verbrennungen, Trauma oder malignen hämatologischen Tumorerkrankungen ist die Nierenfunktion stark augmentiert (2, 5, 90, 131, 143-146). Zudem ist die Variabilität zwischen den Patienten sehr hoch und schwer kalkulierbar. Als Konsequenz werden genau diese Patienten als Risikogruppe für subtherapeutische Plasmakonzentration der Antiinfektiva identifiziert. In den untersuchten Kohorten korrelierte besonders eng eine sehr hohe Kreatininclearance mit erhöhter Medikamentenclearance. In der Konsequenz empfahlen viele Autoren eine Zusatzdosis, bzw. Erhöhung der Dosierung, um potenzieller Unterdosierung entgegenzuwirken. Die Limitation dieser Studien ist jedoch, dass die präexistierende Nierenfunktionseinschränkung meistens ein Ausschlusskriterium darstellte. Somit kann für die Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung keine derartige Empfehlung ausgesprochen werden. Als Konsequenz sollte die Entscheidung über Dosiserhöhung immer in Abhängigkeit von den Vorerkrankungen des Patienten und MHK des kalkulierten Keims getroffen werden (2).

Aus der anderen Seite gibt es eine ganze Reihe von pathophysiologischen Veränderungen, die bei kritisch Kranken die renale Clearance beeinträchtigen, wie zum Beispiel Nierenversagen, Medikamente mit nephrotoxischer Wirkung, katabole Stoffwechsellage u.v.m (4, 145). Eine der ersten Studien, die Pharmakokinetik von Piperacillin in Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung beschreiben, ist die Arbeit

von Johnson aus dem Jahr 1992 (149). Für eine Gruppe der nicht-kritisch Kranken mit einer kompensierten chronischen Nierenerkrankung unterschiedlichen Grades konnte nach einer Single-Shot-Gabe zwischen gemessener Kreatininclearance und Antibiotikumspiegel im Serum ein signifikanter, nahezu linearer Zusammenhang beobachtet werden. Dieses Ergebnis kann aber auf die Gruppe der ICU-Patienten nicht übertragen werden. Den Einfluss von Nierenfunktion auf die Medikamentenclearance von Meropenem und Piperacillin/Tazobactam bei kritisch Kranken untersuchten Petersson und Kollegen in ihrer prospektiven Studie. In der Kohorte ohne RRT waren niedrigere GFR-Werte mit höherem Antibiotikumspiegel im Serum assoziiert, es konnten jedoch sehr hohe Spiegelvariationen bei Patienten mit ähnlichen GFR-Werten verzeichnet werden. Insgesamt ergab sich eine nur sehr schwache Korrelation zwischen eGFR und Antibiotikumspiegel (147). Die Kernaussage der Studie war, dass in der untersuchten Patientengruppe die Standarddosierungen bis zu 10-fache Spiegelunterschiede geben können, was in dem signifikanten Anteil der Kohorte in subtherapeutischen Spiegeln resultierte.

Starke Spiegelvariabilität bei kritisch Kranken nach Single-Shot-Gabe konnte in weiteren Studien gezeigt werden, sowie ein starker Zusammenhang zwischen ermittelter Kreatininclearance und minimaler Serumkonzentration (150, 153). Interessante Erkenntnis liefert die Studie von Zander und Kollegen. Hierunter lag die Häufigkeit der Unterdosierung in der Subgruppe mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30-50ml/min) trotz verlängerter Infusion immer noch bei 50%. In Anbetracht der Berichte über häufige subtherapeutische Antibiotikaspiegel bei kritisch Kranken bleibt der Schwerpunkt der Forscher, potenzielle Risikogruppen zu identifizieren. In der neuen Studie von Imani und Kollegen war der primäre Fokus, Faktoren zu nennen, die bei der intensivmedizinisch-behandelten Patientenkohorte unter antiinfektiver Therapie mit dem Nicht-Erreichen der therapeutischen Ziele positiv korrelieren (139). In der Subgruppe ohne RRT wurde normale renale Funktion (GFR>90ml/kg KG/min) als Risikofaktor des Nicht-erreichens der therapeutischen Ziele identifiziert. In der Gruppe mit laufendem Nierenersatzverfahren konnte diese Korrelation nicht beobachtet werden. Auch Udy und Kollegen postulieren in ihrer Studie, dass erhöhte Kreatininclearance einen prädiktiven Wert für subtherapeutische Antibiotikakonzentration im Serum haben könnte (148). Aus dem Grund empfehlen die Autoren, in dieser Patientengruppe großzügige Indikation zu TDM zu stellen. In unserer Studie konnte in der Kohorte ohne RRT ein signifikanter Einfluss von GFR auf

den gemessenen Serumspiegel für Meropenem-Gruppe gezeigt werden. Für die Gruppe mit Piperacillin/Tazobactam -Therapie konnte die Korrelation nicht beobachtet werden. Zudem konnte in allen Subgruppen (Spiegel subtherapeutisch, im therapeutischen Bereich und oberhalb des therapeutischen Bereichs) eine hohe Variabilität verzeichnet werden. Darüber hinaus konnte am ersten Messtag ähnlich wie in den zitierten Studien in der Gruppe mit subtherapeutischen Serumspiegel tendenziell eine höhere Clearance beobachtet werden ( $GFR > 100 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ). Dieser Fund bestätigt die These, dass kritisch Kranke mit hohen GFR-Werten erhöhtes Risiko für inadäquate Dosierung haben und deshalb TDM für diese Kohorte unentbehrlich ist.

Für Patienten, die einem Nierenersatzverfahren unterzogen werden, ist die Fragestellung komplexer. Alle Methoden der GFR-Messung ermitteln den renalen Anteil der Gesamtclearance. Um die Medikamentenclearance vollständig zu erfassen, müssen andere Metabolisierungswege berücksichtigt werden, wie extrarenal und extrakorporal. Asín-Prieto entwarf in seiner Studie eine pharmakokinetische Modellierung von Piperacillin/Tazobactam für kritisch Kranke, die einem Nierenersatzverfahren unterzogen wurden (152). In dem Zwei-Kompartiment-Modell wurde für Patienten mit unterschiedlicher Restnierenfunktion eine optimale Dosierung unter Berücksichtigung drei Clearancemodalitäten (renal, extrarenal und extrakorporal) simuliert. Der Anteil der renalen Clearance lag in dem Modell bei 60% der Gesamtclearance. Die wichtigste Erkenntnis der Studie war, mit laufender Dialyse war der Anteil der extrakorporalen Clearance stark von der Restnierenfunktion abhängig und betrug zwischen 5% bei erhaltener Nierenfunktion und 25%-50% bei höhergradiger Einschränkung. Dieses Ergebnis ist insofern wichtig, dass auf der ICU Indikation für Beginn einer Nierenersatztherapie anderen Hintergrund als alleiniges Nierenversagen haben könnte, zum Beispiel bei Polytraumatisierten als Prophylaxe einer Crush-Niere oder zu Cytokinausschwemmung bei Sepsis. Soll die Funktion in einem geringeren Maße beeinträchtigt sein, spielt die Dialyse vermutlich eine untergeordnete Rolle bei der Gesamtclearance des Antibiotikums. Der Nachteil der Studie beruht darauf, dass in die Modellierung die Daten von einer kleinen Kohorte einfließen, die unter den Umständen die Komplexität des gesamten intensivmedizinischen Spektrums nicht abbilden kann. Ferner wurde die Modellierung für Piperacillin/Tazobactam entwickelt und die Ergebnisse nicht auf andere Antibiotika extrapoliert werden können. Hierfür bedarf es weitere Untersuchungen.

Unsere Studie zeigte bei dialysierten Patienten mit Meropenem-Therapie einen signifikanten Einfluss (-0,8,  $p=0.01$ ) der GFR auf den Antibiotikumspiegel. Für Piperacillin/Tazobactam konnte keine Korrelation gezeigt werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit anderen bereits bekannten Untersuchungen (140). In die zweite Auswertung flossen keine absoluten Werte von GFR, sondern eine Änderung verzeichnet zwischen den beiden Messtagen. Tatsächlich konnte in der Gruppe mit Dialyse für beide Antibiotika kein Unterschied bezüglich Häufigkeit des Spiegels im therapeutischen Bereich als Funktion des GFR-Wertes beobachtet werden. Für alle drei Ergebnisse (Spiegel subtherapeutisch, im Zielbereich und oberhalb des Zielbereichs) für beide Messtage wurde ähnliche Variabilität der Nierenfunktion verzeichnet.

Wenig ist bekannt über den Einfluss der vom Patienten ausgeschiedenen Urinmenge auf die Höhe des Serumspiegels. Ein direkter Zusammenhang zwischen Urinmenge und Vancomycin-Clearance wurde bisher nur für neonatale Population beschrieben (188). Es liegt sicherlich darauf, dass das Urinvolumen allein wenig über die renale Clearance aussagt. Bekannt sind einige Krankheitsbilder, die mit einer Polyurie einhergehen, ohne dass die renale Clearance erhöht wird, z.B. Diabetes insipidus oder polyurische Phase des akuten Nierenversagens. Um die Medikamentenclearance über die Niere vollständig zu erfassen, ist nicht nur eine Urinsammlung über eine definierte Zeit, sondern auch eine Spiegelbestimmung im Serum und im Urin. In unserer Studie konnte für Piperacillin/Tazobactam in der Gruppe ohne CRRT eine positive Korrelation zwischen täglichen Urinmenge und der Höhe des Serumspiegels. Des Weiteren wurde in der Gruppe eine positive Korrelation zwischen der Erhöhung der täglichen Urinmenge und dem Antibiotikumspiegel (0,5,  $p=0.06$ ) beobachtet. Die Ergebnisse stehen im Widerspruch zu der Untersuchung bei Neonaten. Ein Grund dafür könnte sein, dass die renale Clearance von Vancomycin und Piperacillin/Tazobactam bekanntermaßen unterschiedlich ausfällt. Zum anderen ist die Urinmenge, wie bereits oben dargestellt, in keiner Weise ein Prädikat für renale Funktion. Aus den oben genannten Gründen sollen zu dem Befund die Schlüsse vorsichtig formuliert werden. Darüber hinaus konnte für beide Antibiotika in allen drei Subgruppen (Serumspiegel subtherapeutisch, im therapeutischen Bereich und oberhalb des therapeutischen Bereichs) eine ähnlich hohe Variabilität der Urinmenge beobachtet werden. Sicherlich sind weitere Studien notwendig, um den möglichen Einfluss weiter zu erforschen.

Bei Patienten mit extrakorporalen Nierenersatzverfahren rückt die restliche Urinausscheidung immer mehr in den Vordergrund. Die Bedeutung der Restdiurese für eine antiinfektive Therapie ermittelte Uildemolins in ihrer Studie (84). Hierunter konnte bei einer ICU-Kohorte mit RRT ein Benefit für das Erreichen der therapeutischen Ziele gezeigt werden, solange die Restausscheidung bei der Dosiskalkulation berücksichtigt wurde. Li und Kollegen zeigten für ICU-Patienten mit CRRT Korrelation zwischen Restdiurese und Erreichbarkeit der therapeutischen Ziele (190). Braune und Kollegen beschrieben ähnlichen Effekt der Restdiurese auf Meropenem-Clearance in der Kohorte mit SLED (189).

Das Ziel von unserer Studie war, eine dynamische Änderung von Urinausscheidung und deren Einfluss auf den Antibiotikumspegel zu erfassen. Hierunter konnte für die Gruppe mit CRRT keine signifikante Korrelation festgestellt werden. Dennoch können zum Teil ähnliche Schlüsse wie in den obigen Untersuchungen gezogen werden. An beiden Messtagen und für beide Antibiotika galt zugleich, unter den Patienten mit subtherapeutischen Spiegelbereich wurde bei keinem eine Anurie beobachtet werden. Ferner wurden unter allen Patienten mit Urinausscheidung  $<500\text{ml}/24\text{h}$  häufiger Serumspiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs gemessen (55% vs. 45% mit Serumspiegel im therapeutischen Bereich).

Basierend auf diesen Erkenntnissen kann eine Empfehlung formuliert werden, bei kritisch Kranken, die einem Nierenersatzverfahren unterzogen werden, soll bei Medikamentendosierung an die Restausscheidung angepasst werden.

Bisher existiert noch keine allgemeingültige, präzise Formel für die Dosisumrechnung. In den letzten Jahren konnten zwar viele Bestrebungen erkannt werden, den Zusammenhang zwischen intra- und extracorporaler Clearance zu verstehen und zu modellieren.

Die pharmakokinetischen Modellierungen, wie in der Arbeit von Asín-Prieto et al. (152), bilden eine solide Grundlage zum Verständnis, wie die intra- und extrakorporale Clearance einander beeinflussen. Die Untersuchungen wie diese sind ein wichtiger Ausgangspunkt für eine maßgeschneiderte Medizin. Es muss dennoch beachtet werden, dass die Komplexität der intensivmedizinischen Krankheitsbilder viele weitere nur schwer berechenbare Faktoren liefert, die die Clearance in großem Maße beeinflussen. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um diese Faktoren in die bereits vorhandenen Modelle und Kalkulationen zu implementieren, um die Genauigkeit der Dosiskalkulation weiter zu verbessern.

#### 4.3.2. Dauer des Nierenersatzverfahrens, Flüssigkeitsbilanz/-entzug

Sowohl Meropenem als auch Piperacillin/Tazobactam sind hydrophil in ihrer chemischen Eigenschaft. Das bedeutet, sie können die Zellmembran nicht frei passieren und die intrazellulären Mikroorganismen nicht abtöten. Primär ist ihr Verteilungsvolumen gering, jedoch können sie in alle Flüssigkeitsansammlungen im Körper penetrieren, sodass mit zunehmender Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium das Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) größer wird. Als hydrophilen Molekülen mit geringer Masse (entsprechend 383.464 g/mol für Meropenem und 839.8 g/mol für Piperacillin/Tazobactam) werden sie überwiegend renal eliminiert und können ferner auch durch ein Nierenersatzverfahren herausgefiltert werden. Beide Antibiotika sind dank ihrer breiten Wirksamkeit in Gram positiven und Gram negativen Bereich bevorzugt auf einer Intensivstation eingesetzt. Ein komplizierender Faktor ist, gerade in dieser Kohorte tritt eine Niereninsuffizienz besonders häufig auf- die Inzidenz von akuter Nierenschädigung bei kritisch Kranken beträgt je nach Quelle 16-65% (116, 117). Im Rahmen ihrer Behandlung benötigen bis zu 70% der oben genannten Patienten eine Nierenersatztherapie (118). Je nach Indikation, Verlauf und apparativer Ausstattung auf der Station können verschiedene Modalitäten des Nierenersatzverfahrens in Einsatz kommen. Die Clearance von Antibiotika kann somit durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden: Filter/Membrantyp und dessen Alter, Behandlungszeit, Art der RRT und ihre Einstellungen (Dialysat und Ultrafiltrationsrate) (119). Es ist also verständlich, dass während einer Nierenersatztherapie eine adäquate Antibiotikadosierung zu einer Herausforderung wird.

Auf der Intensivstation kommen Dialysegeräte der Fa. Fresenius in Einsatz. Kompatibel dazu sind die Ultraflux® AV 1000S Filter (Dampfsterilisierter Ultraflux® Hämofilter, Fresenius Polysulfon® Membran mit 1,8 m<sup>2</sup> Oberfläche). Die von dem Hersteller angegebene Lebenszeit des Filters beträgt 72h. In dieser Zeit soll die Filterleistung stabil bleiben. Somit sollen die in der retrospektiven Studie erhobenen Daten in der Kohorte vergleichbar sein.

In dieser retrospektiven Studie wurden in der Gruppe mit laufendem Nierenersatzverfahren zwei Dialyseparameter analysiert: die Dauer der Dialyse pro 24h und Flüssigkeitsentzug. Für beide Parameter konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Höhe des Antibiotikumspiegels gefunden werden. Es

erscheint jedoch suspekt, dass laut hier erhobenen Daten eine längere Dialysepause ohne Einfluss auf die Clearance bleibt. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte sein, dass trotz Nierenfunktionseinschränkung die renale Clearance in der gesamten Antibiotikumclearance wichtiger ist als vermutet. Ulldemolins und Kollegen zeigten für eine Patientenkohorte mit CRRT, für Elimination der Antiinfektiva mit hauptsächlich renaler Ausscheidung spielt die Restdiurese eine entscheidende Rolle (84). Schließlich ist es möglich, dass die Substratelimination unter gleichbleibenden Dialyseparametern durch Dialyse-unabhängige Faktoren beeinflusst wird. Zu erwähnen wäre hierunter der Serumalbuminspiegel. Für die extrarenale Clearance ist er insofern wichtig, dass nur ungebundene Fraktion des Antibiotikums eliminiert werden kann. Bei Substanzen mit geringer Proteinbindung scheint es eventuell eine untergeordnete Rolle zu spielen, dennoch ist die Proteinbindung bei kritisch Kranken, wie bereits gezeigt, hoch variabel (85). Die geänderte Protein-Homöostase in dieser Kohorte und deren Einfluss auf die Pharmakokinetik wurde bereits in einigen Studien gezeigt, doch fehlen bis dato Studien, die den gleichen Effekt unter laufendem Dialyseverfahren beschreiben.

In Bezug auf Dialyse werden andere Faktoren beschrieben, die Substratelimination substantiell beeinflussen können. Im Jahr 2014 diskutierten Jamal et al. (81), die Pharmakokinetik von Meropenem und Piperacillin/Tazobactam unter unterschiedlichen Dialyseverfahren. Laut Autoren besteht für kontinuierliche Verfahren ein Zusammenhang zwischen dem Dialysatfluss und der extrakorporalen Antibiotikaclearance, im Gegensatz zu dem Blutfluss. Der Zusammenhang konnte unabhängig von der Dialysemodalität (Hämodialyse oder Hämodialyse) gezeigt werden. Des Weiteren gibt es in der Literatur zahlreiche Studien bezüglich Unterschiede in der Clearance für kontinuierliche und intermittierende Dialyseverfahren (122). Bei fehlender Relevanz für die hier vorgestellte Studie (alle Patienten erhielten eine kontinuierliche Dialyse) wird dieses Thema nicht weiterverfolgt.

Ob Dialysemodalität die Clearance beeinflussen kann, bleibt umstritten. Die prospektive Studie von Seyler et al. konnte für Meropenem und Piperacillin zwischen CVVH und CVVHDF kein Unterschied in Antibiotikumclearance finden (131). Einige Autoren unterstützen jedoch die These, dass die physikalische Eigenschaft des Filters durch zwei verschiedene Eliminierungsprozesse (Konvektion und Diffusion) zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Der Unterschied konnte sowohl für Meropenem

als auch für Piperacillin gezeigt werden (129, 130, 134). Aufgrund der immer noch unzureichenden Evidenz wird die Modalität der CRRT in aktuellen Empfehlungen für Dosisanpassung nicht berücksichtigt.

Ferner ist für die extrakorporale Antibiotikumclearance die Effluentflussrate möglicherweise von kritischer Bedeutung. Varghese und Kollegen zeigten, dass höhere Intensität der Dialyse im Sinne von höherem Dialysatfluss mit höherer Clearance einhergeht (132). In der Studie wird zudem der aktuelle Trend abgebildet, für kritisch Kranke und insbesondere für septische Patienten hohen Dialysatfluss (35-45ml/kg KG/h) zu wählen. Zu ähnlichem Ergebnis kamen Prowle in seinem Review (133) und Roberts in der prospektiven multizentrischen Studie (140). Jang verglich in ihrer Studie verschiedene Dosierungsregimes vieler  $\beta$ -Laktam-Antibiotika unter intensiver und weniger intensiver CRRT (141). Auch hier konnte mit Erhöhung der Effluentflussrate eine etwas augmentierte Antibiotikumclearance beobachtet werden, dennoch war die Wahrscheinlichkeit, die therapeutischen Ziele unter weniger intensivem Nierenersatzverfahren zu erreichen, nicht signifikant erhöht. Viele Autoren betonen, die Dialysatflussrate allein hat keinen guten prädiktiven Wert für die Gesamtclearance (141, 142). Gerade bei kritisch Kranken, die eine unberechenbare, multifaktoriell bedingte Pharmakokinetik präsentieren, würde Dosisanpassung basierend allein auf diesem Parameter viel zu inakkurat ausfallen. Dennoch liefert die Effluentflussrate wertvolle Informationen über die extrakorporale Clearance und könnte gegebenenfalls gemeinsam mit anderen Parametern dazu beitragen, die Dosiskalkulation noch präziser zu machen.

Über möglichen Einfluss von Flüssigkeitsbilanz während des laufenden Dialyseverfahren auf die Antibiotikakonzentration im Serum ist bisher wenig bekannt. Einige Autoren suggerieren, dass die Aufhebung von Hypervolämie durch den Volumenentzug an dem Dialyseverfahren zur Senkung des Verteilungsvolumen und in der Konsequenz zu möglicher Erhöhung des Serumspiegels führen kann (160). Aufgrund der spärlichen Evidenzlage sind weitere Studien notwendig, um den Zusammenhang besser zu verstehen. Im Gegensatz dazu berichteten bereits mehrere Autoren über den signifikanten Einfluss von positiver Bilanzierung, insbesondere bei septischen Patienten. Die wichtigsten Faktoren seien hierunter eine exzessive Volumenzufuhr in der ersten Phase der Erkrankung und capillary leak (4-6). Für hydrophile Moleküle wie  $\beta$ -Laktame bedeutet es höhere Verteilungsvolumina und schlechtere Penetration ins Zielgewebe. Einige Studien konnten zeigen, dass für

die Patienten im septischen Schock gerade die ersten 48 Stunden mit deutlich erhöhtem Risiko für Antibiotikaunterdosierung einhergehen (131). Unsere Studie konnte für Piperacillin/Tazobactam und Patienten ohne CRRT eine negative Korrelation zwischen der Flüssigkeitsbilanz und Antibiotikumspegel (-0,5,  $p=0,06$ ). Das Ergebnis steht im Einklang mit diesem theoretischen Ansatz. Möglicherweise bietet die Berücksichtigung der Volumenbilanz bei der Kalkulation der Antibiotikadosierung einen therapeutischen Vorteil. Das müsste jedoch von weiteren Studien bestätigt werden.

Bisher gibt es in der Literatur keine einheitliche Empfehlung zur Dosisanpassung für dialysierte Patienten. Darüber hinaus zeigt die prospektive, multizentrische Studie von Roberts, dass die regionalen Dosierungsstrategien für Antiinfektiva und Intensität der RRT bis zu 8-fachen Unterschiede beinhalten (140). Die Therapien werden meistens individuell angepasst, je nach Begleiterkrankungen, mutmaßlichen Erreger und dessen Sensibilität sowie Nierenfunktion. Sicher ist, dass eine Standarddosis nach dem Prinzip „one size fits all“ in der Ära der individualisierten Therapie den modernen Anforderungen nicht mehr entspricht. In der Studie von Beumier und Kollegen erhielten septische Patienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren eine Standarddosis von jeweils Meropenem, Piperacillin/Tazobactam oder Ceftazidim. Zwar wurde das therapeutische Ziel  $T > 4 \times \text{MHK}$  in 92% erreicht, gleichzeitig betrug der Spiegel bei 53% aller Patienten mehr als  $8 \times \text{MHK}$  (121). Die Studie leistet einen wichtigen Beitrag in der Diskussion, ob es einen Unterschied macht, zu welchem Zeitpunkt Antiinfektiva eindosiert werden und im welchen zeitlichen Verhältnis die antibiotische Therapie zum Dialyseverfahren steht. Während bei Beumier die CRRT der Antibiotikagabe vorausging, gibt es zahlreiche Studien mit umgekehrter Reihenfolge, die zu gegensätzlichen Ergebnissen kommen. Eine mögliche Erklärung dafür ist in der Pharmakokinetik verankert. Beginn einer CRRT unter bereits laufender Antibiotikatherapie führt zwangsläufig zu Unterbrechung des Equilibriums. Der bisherige Steady State wurde mit einer reduzierten, an die Nierenfunktionseinschränkung angepasster Dosierung erreicht. Ein erneuter Steady State wird erst nach sieben Halbwertszeiten des Antiinfektivums erreicht, mit hohem Risiko für Abfall des Spiegels unterhalb der MHK. Aus dem Grund kommt es häufig in den ersten 48h nach dem Beginn der Antibiotikatherapie zu einer signifikanten Unterdosierung, die zum Verfehlen der therapeutischen Ziele führen kann, insbesondere wenn eine Konzentration über  $4 \times \text{MHK}$  für resistente Keime angestrebt

wird (131, 135). Um einer potenziellen Unterdosierung entgegenzuwirken, wird bei Initiierung eines Nierenersatzverfahrens ein zusätzliches Loading empfohlen, gefolgt von Dosiserhöhung unter Berücksichtigung der extrarenalen Clearance (128).

Die Problematik der Unterdosierung konnte in der hier vorgestellten Studie für die Gruppe mit CRRT nicht bestätigt werden. Das könnte unterschiedliche Ursachen haben. Zum einen führten individuelle Dosierungsstrategien dazu, dass Patienten zum Teil eine sehr großzügig bemessene Dosis erhalten haben (zum Beispiel Kalkulation der Meropenem-Dosis mit höchstmöglichem Dosierungsregime 3x2g als Basis für die Anpassung). Eine andere Limitation dieser Studie war, dass das zeitliche Verhältnis zwischen Beginn der Antibiotikatherapie und des Nierenersatzverfahrens für alle Patienten unterschiedlich war. Zum Teil wurden Antibiotika unter laufender CRRT eindosiert, und zum Teil wurde Dialyse unter bereits laufender Antibiotikatherapie begonnen. Auch der Zeitpunkt der ersten Spiegelmessung konnte nicht genau festgelegt werden, außer dass er frühestens 8 Stunden nach der Loading Dose erfolgt, und konnte sowohl zu Beginn als auch später im Laufe der antiinfektiven Therapie erfolgen. In Anbetracht der Studie von Seyler (Unterdosierungen am häufigsten in den ersten 48 Stunden nach Beginn der antiinfektiven Therapie, danach häufiger Überdosierungen (131)) empfiehlt es sich, für künftige Untersuchungen tägliche Spiegelmessungen durchzuführen.

Alle Patienten, die präzise therapeutischen Ziele erreichen müssen (z.B. Infektion mit resistenten Keimen mit höheren MIC-Werten), profitieren vom TDM. Multiple multizentrische Studien zeigen, dass in kritisch Kranken mit CRRT die Pharmakokinetik sehr variabel und unberechenbar, was dazu führt, dass die therapeutischen Ziele häufig nicht erreicht werden. Vereinzelt zeigte eine Überlebensnachteile bei den unterdosierten Patienten, wie eine prospektive multizentrische Studie von Roberts et al., die eine erhöhte Mortalität in der Patientengruppe mit Antibiotikakonzentrationen  $<1 \times \text{MHK}$  (140) zeigte. In Anbetracht dieser Tatsachen wird von vielen Autoren suggeriert, dass die Ausweitung vom TDM auf alle Patienten auf der Intensivstation vorteilhaft sein könnte (136, 137).

In den zwei neulich publizierten Metaanalysen (Mangalore et al. von 2022, Gulyás et al. von 2024) konnte zwar kein Überlebensvorteil bei den Patienten mit TDM festgestellt werden, allerdings wurde hierunter keine Subgruppenanalyse bezüglich der Dialysepflichtigkeit durchgeführt. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um festzustellen, ob diese Subgruppe besonders profitiert.

### 4.3.3. Albuminspiegel/Albuminbindung der Antibiotika

Albuminspiegel könnte in vielerlei Hinsicht Einfluss auf die Pharmakokinetik ausüben. Einerseits ist Albumin eine schlüssige Variable in der Bildung des hydroonkotischen Druckes. Seine Spiegelschwankungen resultieren in Flüssigkeitsverschiebung von und ins Gewebe. Dadurch kommt es zu erheblichen Veränderungen des Verteilungsvolumens für Antibiotika und ferner deren Konzentration im Kompartiment am Ort der Infektion. Andererseits verursacht die Veränderung des Serumalbumins bei den Antibiotika, die eine hohe Eiweißbindung aufweisen, eine Erhöhung oder Senkung der nicht gebundenen, und somit aktiven Fraktion (85). Es hat eine zunehmende Relevanz, denn in bis zu 40-50% aller auf der Intensivstation behandelnden Patienten wird Hypoalbuminämie diagnostiziert (86). Es liegt somit nahe, zumindest theoretisch, dass dieser Parameter für eine maßgeschneiderte Pharmakotherapie eine wichtige Rolle spielen sollte.

Seit mehreren Jahren wird kontrovers diskutiert, ob Proteinbindung einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik haben soll. Bis zu den frühen 2000er Jahren überwogen kritische Stimmen (87). Sie basierten auf einer Theorie, dass für die Pharmakodynamik die Proteinbindung nur für die raren Fälle von Bedeutung sein könnte, wenn ein betroffenes Medikament folgende Kriterien erfüllt: sehr hohe (>70%) Proteinbindung, und entweder hoher Anteil an hepatischer Metabolisierung oder hohe renale Clearance. Laut Autoren gibt es nur eine begrenzte Anzahl an Chemotherapeutika, die den Anforderungen entsprechen. Ferner, da nur wenige Medikamente eine enge therapeutische Breite aufweisen, seien eventuelle Änderungen der Pharmakokinetik weniger relevant. Aber selbst die Autoren, die dieses Thema stets kritisch betrachteten, bestreiten nicht die Möglichkeit, dass eine Dosisanpassung in einigen Fällen sinnvoll sein könnte. Nicht zu bestreiten ist auch das Argument, dass in der Ära von immer häufiger auftretenden bakteriellen Resistenzen die Erfüllung von pharmakokinetischen Zielen in Vordergrund rücken sollte. Somit sollte eine Strategie implementiert werden, potenzielle Spiegelabfälle der angewendeten Antiinfektiva zu vermeiden und die Faktoren, die dazu beitragen, zu identifizieren und entgegenzuwirken.

Die letzten Jahre brachten ein paar positive Aspekte in die Diskussion ein. Einige Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass für Antibiotika mit hoher Proteinbindung, wie Ceftriaxon (95% gebunden), Flucloxacillin (95-97% gebunden) oder Ertapenem (85-

95% gebunden) Hypoalbuminämie zu signifikanter Unterdosierung führen kann (85, 88-90). Unter allen pharmakokinetischen Veränderungen erscheinen die Erhöhung von Verteilungsvolumen für die hydrophilen Chemotherapeutika sowie die erhöhte renale Clearance als wichtigste Faktoren fürs potenzielle Verfehlen der therapeutischen Ziele (91). Es wird zudem ein zweiter Effekt beobachtet, nämlich die Verlängerung der Halbwertszeit der oben genannten Antibiotika. Diese Entwicklung mag paradox erscheinen, sie ist jedoch in der Pharmakokinetik fest verankert: die ungebundene Fraktion wird aufgrund von höherem Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) schnell in das periphere Kompartiment umdistribuiert und dient von dort aus als Speicher, aus dem nach dem Abfall von Serumkonzentration neuer Antibiotikum-Nachschub geholt wird, um neues Gleichgewicht zwischen den zwei Kompartimenten zu gestalten. Das bedeutet aber, dass die Konzentration des Antibiotikums im zentralen Kompartiment deutlich niedriger ausfällt und zusätzlich durch erhöhte Clearance gemindert wird. Für Mikroorganismen mit niedriger MHK resultiert es in längerer Exposition auf Antiinfektiva (da  $T_{1/2}$  länger), wenn aber eine höhere MHK angestrebt wird, werden die therapeutischen Ziele verfehlt. Aus dem Grund empfiehlt Ulldemolins in ihrer Studie, die Loading dose um 50-100% zu erhöhen (85). Es ist ein gewisses Novum, bisher gab es in der Literatur kaum konkrete Dosisempfehlungen in Anlehnung an die gemessenen Serumproteine. Eine einzige Ausnahme ist eine eindeutige Empfehlung für Dosiserhöhung im Falle der Hypoalbuminämie seitens des Herstellers für Teicoplanin (92). Die Studie hat dennoch eine starke Limitation: die Daten wurden bei Patienten mit erhaltener Nieren- und Leberfunktion erhoben. Inwiefern eine Insuffizienz der beiden Organe die Proteinbindung beeinflusst, bleibt immer noch schwach erforscht.

Auch für die Chemotherapeutika, die in geringerem Ausmaß an die Serumproteine gebunden werden, gibt es wenige Daten, was Qualität der Proteinbindung unter Hypoalbuminämie angeht. Die in dieser Studie untersuchten Antibiotika weisen in gesunden Probanden entweder geringe (Meropenem, 2% (49)) oder moderate (Piperacillin/Tazobactam, 20-30% (94)) Proteinbindung auf. Es konnte in der Gruppe Piperacillin/Tazobactam mit Nierenersatztherapie ein negativer linearer Zusammenhang zwischen Albuminspiegel und dem Verhalten des Antibiotikumspegels festgestellt werden (Spearman's rho -0,7), hier war jedoch keine Signifikanz gegeben.

Shikuma befasste sich mit dem gleichen Antibiotikum in einer prospektiven Studie vom Jahr 1990- hier konnte in einer Kohorte von 11 ICU-Patienten eine Korrelation zwischen niedrigem Albuminspiegel und verlängerter Halbwertszeit von Piperacillin beobachtet werden (95). Da aber hierunter keine absolute Antibiotikum-Konzentration gemessen wurde, können die Ergebnisse nicht miteinander verglichen werden.

Vergleichbare Ergebnisse erhielt Mimosz in seiner Ceftriaxon-Studie (96). Hier wurde eine Erhöhung der AUC unter Hypoalbuminämie beobachtet. Was die Studie aber von allen anderen unterscheidet, ist der Einschluss von Patienten mit völlig anderer Charakteristik- ohne kritische Erkrankung, mit erhaltener Nieren- und Leberfunktion und innerhalb von 24 Stunden nach einem chirurgischen Eingriff. Weiteres Einschlusskriterium war eine iatrogene Hypoalbuminämie, die als Resultat einer aggressiven Kolloidtherapie perioperativ entstand (im Schnitt 2000ml Hydroxyethylstärke, max 4000ml). Der Autor zeigte unter den Bedingungen eine signifikante Erhöhung des Verteilungsvolumens und der Antibiotikumclearance im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die aus gesunden Probanden bestand. Im Gegensatz zu Ulldemolins konnte in unserer Studie keine Korrelation zwischen niedrigem Albuminspiegel und erhöhter Clearance des Antiinfektivums festgestellt werden. Die Patienten zeigten im Schnitt höhere AUC als die gematchten Probanden. Laut Mimosz führt es zu einer effektiveren Antibiotikatherapie bei postchirurgischen Patienten mit Möglichkeit einer Dosisreduktion ohne Einbußen bei der antiinfektiven Wirkung.

In den letzten Jahren kamen viele Arbeitsgruppen zu dem Schluss, dass die Proteinbindung von den  $\beta$ -Laktamen in kritisch Kranken eine hohe Variabilität aufweist. Colman postuliert, bei ICU-Patienten liegt der freie, ungebundene Anteil von Piperacillin sogar bei 91% (97). Ähnlich bei Wong, die keine Korrelation zwischen Albuminspiegel und freier Konzentration von Piperacillin feststellt (98).

Die neuste Studie von Al-Shaer et al. aus dem Jahr 2020 bringt paar Einblicke, warum Hypoalbuminämie gegebenenfalls auch für Therapie mit anderen  $\beta$ -Laktamen von Bedeutung sein könnte. Die Kollegen zeigten, dass die Proteinbindung in dem untersuchten Patientenkollektiv für unterschiedliche Antiinfektiva sehr variabel ausfiel und entsprechend 0,9%-58,4% für Meropenem und 28,7%-60,6% für Piperacillin betrug (99). Hierunter konnte zusätzlich im Gegensatz zu Colman und Wong eine negative Korrelation zwischen Albuminspiegel und freier Konzentration von Piperacillin, aber nicht Meropenem gefunden werden. Es könnte bedeuten, dass für

die Therapie mit den beiden Antibiotika Hypoalbuminämie ggf. höheren Einfluss hat als ursprünglich gedacht. Diese Ergebnisse reihen sich mit den Ergebnissen unserer Studie ein.

Es wird von manchen Autoren eine vorsichtige Empfehlung formuliert, dass in bestimmten klinischen Umständen das Serumeiweiß und -albumin für die Optimierung der antimikrobiellen Therapie berücksichtigt werden sollten, und eventuelle Albuminmängel therapiert. Es betrifft vor allem Antibiotika, die in höherem Ausmaß an die Serumproteine gebunden sein können, die nicht nach Wirkung titriert werden können und die überwiegend renal ausgeschieden werden (91). Laut Al-Shaer könnte es für mehr Medikamente der Fall sein als vermutet.

Auf dem Feld herrscht nach wie vor keine Einigkeit. Auch wenn die Variabilität der Proteinbindung nicht bestritten wird, wird stets die Frage nach klinischer Relevanz gestellt. Alle Autoren sind sich dennoch einig, dass eine weitere Forschung auf diesem Feld notwendig ist, um alle Fragen endgültig zu beantworten.

#### 4.3.4. Leberfunktion/hepatische Metabolisierung

Bei kritisch Kranken ist die Leberfunktion häufig beeinträchtigt. Dies kann verschiedene Gründe haben. Am häufigsten tritt Cholestase auf dem Boden von einer Infektion und bakteriell oder toxisch bedingte Schädigung der Leberparenchym auf (100). Andere Gründe sind Minderperfusion bei Sepsis, Hämolyse oder Medikamente mit hepatotoxischer Wirkung (101). Eine akute Leberinsuffizienz stellt eine lebensbedrohliche Situation dar, da gleichzeitig die Hämostase (metabolische Störung) und andere Organsysteme (Koagulopathie, das hepatorenale Syndrom, Enzephalopathie) betroffen sind. Eine akute Leberschädigung kann sich als SIRS manifestieren, häufig von Hypotonie begleitet, die durch mangelhafte Leberperfusion den Circulus vitiosus weiter verstärkt (102).

Im Falle einer Leberinsuffizienz wird die hepatische Clearance beeinträchtigt. Meistens handelt es sich um eine Kombination aus geminderter Perfusion der Leber, herabgesetzter enzymatischer Aktivität und Veränderung der Medikamentenaufnahme in die Hepatozyten über spezifische Transporter (103, 104). Es betrifft vor allem die Medikamente, die überwiegend hepatisch metabolisiert werden, und führt zu einer Akkumulation mit Gefahr einer toxischen Wirkung (105, 106). Die Eliminierung über die Gallenwege kann ebenso abnehmen. Die Synthese

von Albumin und der  $\alpha$ -1- sauren Glykoproteine kann abnehmen mit potenziellen Konsequenzen im Sinne von Erhöhung des Verteilungsvolumens für hydrophile, stark proteingebundene Medikamente (dieses Thema wurde bereits ausführlich im vorigen Abschnitt besprochen). Falls Aszites vorhanden ist, wird das Verteilungsvolumen für hydrophile Medikamente zusätzlich stark erhöht. Schließlich liegt bei einer fortgeschrittenen Lebererkrankung häufig ein porto-systemischer Shunt vor, der den hepatischen Kreislauf und ferner die Metabolisierung der Medikamente stark beeinträchtigt.

Die grundlegende Schwierigkeit im klinischen Alltag liegt darin, dass es bisher keinen zuverlässigen Laborparameter gibt, der die Abnahme der hepatischen Clearance quantifiziert und im zufriedenstellenden Maße abschätzen lässt, wie stark die Metabolisierung von Medikamenten beeinträchtigt ist. Dynamische Tests, die aktuell auf dem Markt verfügbar sind, sind aufwendig und nur schwer in die tägliche Routine zu implementieren (107). Einen semiquantitativen Einblick in die Leberfunktion erlaubt die Child-Pugh-Klassifikation, doch auch hier können keine direkten Schlüsse auf die Einschränkung der hepatischen Funktion gezogen werden, und die residuale Clearance kann nur annähernd geschätzt werden. Ebenso wenn ein porto-systemischer Shunt vorliegt, ob als Folge einer medizinischen Intervention (TIPS) oder als pathophysiologische Veränderung, lässt sich das Ausmaß der damit verbundenen Minderung des Leberstoffwechsels mit herkömmlichen Tests nicht vollständig erfassen.

Es wird generell anerkannt, dass eine chronische Erkrankung (z.B. alkoholische Zirrhose) mit stärkerer Beeinträchtigung der hepatischen Clearance und veränderter Proteinbindung verbunden ist als eine akute Erkrankung (z.B. akutes Leberversagen aufgrund von Hepatitis) (108). Es muss zudem in Betracht gezogen werden, dass sich die Leber auf vielen verschiedenen Wegen an der Metabolisierung der Medikamente beteiligt. Abhängig von den chemischen Eigenschaften des Chemotherapeutikums und dessen Eliminationsmechanismus können verschiedene pathophysiologische Effekte im Vordergrund stehen (108):

- Medikamente, die eine hohe Extraktionsrate in der Leber aufweisen, werden in der Leber rasch metabolisiert. Je schneller sie in die Leber transportiert werden, desto schneller die Metabolisierung. Der limitierende Faktor ist hierunter der hepatische Blutfluss, der durch verschiedene Faktoren beeinflussbar ist.

Betroffen werden vor allem Antiinfektiva, die oral eingenommen werden, somit spielt die Gruppe für diese Untersuchung eine untergeordnete Rolle.

- Antibiotika mit niedriger hepatischer Extraktionsrate und mit geringer Proteinbindung- im Vordergrund steht die enzymatische Aktivität der Leber. Nur die ungebundene Fraktion vom Medikament kann in die Hepatozyten diffundieren. Durch niedrige Proteinbindung überwiegt der freie Antibiotikumanteil und die Metabolisierungsrate wird nur unwesentlich durch die Proteinbindung beeinflusst. Beispiel: Doxycyclin, Metronidazol.
- Antibiotika mit niedriger hepatischer Extraktionsrate und mit hoher Proteinbindung- im Gegensatz zu der ersten Gruppe wird erstmal der Antibiotikumanteil, der in die Hepatozyten diffundieren kann, durch die Proteinbindung gedeckelt. Solange das Antiinfektivum proteingebunden bleibt, kann es nicht durch die intrinsische hepatische Clearance eliminiert werden. Gestörte Proteinsynthese ist die Ursache für geminderte Proteinbindung und ferner Anstieg der freien Fraktion ( $f_u$ ). Durch höhere Verfügbarkeit für Metabolisierungsprozesse wird die Eliminationshalbwertszeit kürzer. Beispiel: Clindamycin.

Einige Arbeitsgruppen untersuchten die Konsequenz der Leberinsuffizienz für die Pharmakotherapie mit Antiinfektiva. Korth-Bradley und Kollegen zeigen, mit zunehmendem Grad der Leberinsuffizienz erhöht sich  $C_{max}$ , Eliminationshalbwertszeit  $t_{1/2}$  und AUC für Tigecyclin im Vergleich zu gesunden Probanden. Dies führte zu einer Empfehlung, bei Leberinsuffizienz Child C die Loading dose auf die Hälfte zu reduzieren (109). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Muscara und Kollegen für Metronidazol, auch hier resultierte Empfehlung für Applikation halber Dosis bei Child C-Patienten (110). Eine ganze Reihe von antifungalen Mitteln (Voriconazol, Caspofungin, Isavuconazol usw.) sowie antiretroviralen Medikamenten und Tuberkulostatika ist nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden (111-113).

Für Meropenem und Piperacillin/Tazobactam existieren bisher keine Daten, die einen therapeutischen Misserfolg mit eingeschränkter Leberfunktion in Verbindung bringen. In dieser Untersuchung war die Patientenzahl, die entsprechende Symptome zeigten, sehr gering. Aus dem Grund lassen sich hierunter keine Schlüsse ziehen, ob und in welchem Ausmaß eine Leberinsuffizienz den Piperacillin/Tazobactam- und

Meropenem-Spiegel beeinflusst. Einige Übersichtsarbeiten suggerieren jedoch, dass aufgrund von Komplexität der pathophysiologischen Veränderungen, die mit einer Einschränkung der Leberfunktion einhergehen, ein solcher Einfluss nicht sicher ausgeschlossen werden kann (106, 114, 115). Die  $\beta$ -Laktame rücken in den Vordergrund vor allem wegen ihrer hydrophilen Eigenschaften und häufig starker Proteinbindung. Momentan gibt es keine Empfehlung seitens der Experten oder des Herstellers für Dosisanpassung in entsprechenden Stadien der Leberinsuffizienz. Die Zukunft könnte ein Konzept mit fortgeschrittener pharmakokinetischer Modellierung unter Berücksichtigung aller pathophysiologischen Veränderung in der Leber (Abnahme der Proteinsynthese, Verlust der enzymatischen Aktivität und Membrantransporter, herabgesetzte Perfusion, geminderte Fenestration der Sinusoiden) sein (114).

#### 4.3.5. Fördermengen der Drainagen/Verluste über Drainagen

Intensivpatienten erhalten häufig im Rahmen ihrer Therapie eine chirurgische Drainage. Der Einsatz kann entweder prophylaktisch oder therapeutisch sein. Die Hauptaufgabe einer Drainage ist das Fördern eines Flüssigkeits- oder Luftüberschusses, der in den Körperhöhlen entsteht. Das könnte zum Beispiel postoperativ der Fall sein (Abführen des Gewebsexsudates) oder im Rahmen der Abszessentlastung (123). Die Arbeitsgruppe von Roberts und Kollegen suggeriert, die Patienten auf einer Intensivstation mit einliegenden chirurgischen Drainagen haben niedrigere Serumantibiotikaspiegel als die Kontrollgruppe ohne Drainagen (28). Bisher gibt es nur wenige Berichte, die chirurgische Drainagen als potenziellen Verlustweg für Antiinfektiva und ein Faktor für verstärkte Clearance untersuchen. Die meisten Studien, die sich mit Antiinfektivaspiegel in intraabdominellen/intrapleuralen Infektionen beschäftigen, untersuchen nur die Penetration des Antibiotikums in die Gewebsflüssigkeit. Die Evidenzlage, ob einliegende Drainagen zur Absenkung des Antibiotikumspiegels beitragen und somit bei der Dosiskalkulation berücksichtigt werden müssen, bleibt bisher nur unzureichend.

Mit dieser Fragestellung untersuchte Adnan et al. eine Kohorte von 10 Patienten mit intraabdominellen oder peripheren Drainagen, die entweder Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam erhielten (jeweils 5) (124). In der Studie hatten die kritisch Kranken eine höhere AUC für beide Antibiotika als gesunde Probanden. Ein weiteres

Ergebnis aus den Beobachtungen an 5 Patienten waren erhöhte Verteilungsvolumina für beide untersuchten Substanzen. Dies führte in der Konsequenz zu längerer Eliminationshalbwertszeit, aber auch niedrigeren Spitzenspiegel. Die Autoren räumten ein, dass die beobachteten Ergebnisse nicht allein auf das Vorhandensein einer einliegenden Drainage zurückzuführen, sondern viel eher als Ergebnis aller pathophysiologischen Veränderung während einer kritischen Erkrankung zu werten sind (Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium im Rahmen des capillary leak, exzessive Volumentherapie bei Sepsis usw.). Nicht zu bestreiten war jedoch die signifikante Korrelation zwischen der Clearance über die Drainage und der geförderten Menge. Ferner war AUC beider Antibiotika in der Drainageflüssigkeit niedriger als im Serum, was laut Autoren auf schnelle Clearance über den Austrittsort hindeutet. Die Autoren suggerieren, für Fördermengen über 1000mL in 24h könnte eine Dosiserhöhung notwendig sein. Zwei weitere Studien zeigten ähnliche Veränderung der Pharmakokinetik bei Patienten mit intraabdominellen Infektionen (125, 126), beide jedoch berücksichtigten nicht die Medikamentenclearance über die Drainagen.

In der hier vorgestellten Untersuchung konnte keine Korrelation zwischen der Drainagenfördermenge und der Höhe des Serumspiegels beobachtet werden. Im Gegensatz zu der Studie von Adnan wurden jedoch keine Proben von der Drainagenflüssigkeit entnommen. Somit konnte nicht beurteilt werden, ob die Clearance auf dem Weg verstärkt ist und inwiefern der Verlust den Gesamtserumspiegel beeinflusst.

Die Schwäche von der Adnan-Studie ist eine nur sehr geringe Patientenzahl, die inkludiert wurde. Sie liefert dennoch einen Hinweis, dass auch die bisher vernachlässigte Faktoren bei der individualisierten Pharmakotherapie eine Rolle spielen könnten und eventuell mit in die therapeutische Entscheidung einbezogen werden sollten. Die hier vorgestellte Studie inkludierte ebenfalls eine zu geringe Anzahl der Patienten, um zu einem schlüssigen Ergebnis zu kommen. Wegen unzureichender Evidenzlage sind sicher weitere Untersuchungen notwendig.

#### 4.4. TDM und adäquate Antibiotikadosierung

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) wird im klinischen Alltag zur Ermittlung des Medikamentenspiegels im Serum verwendet. Die Therapiesteuerung und Vermeidung von potenziellen toxischen Nebenwirkungen steht im Vordergrund besonders für Medikamente mit einer geringen therapeutischen Breite, wie Digoxin, Phenytoin oder Vancomycin.  $\beta$ -Laktame wurden mit ihrer großen therapeutischen Breite und relativ niedriger Toxizität bisher selten als Kandidaten fürs TDM in Betracht gezogen. Dennoch wird seit einigen Jahren zunehmend postuliert, dass TDM für Behandlung mit  $\beta$ -Laktam-Antibiotika vorteilhaft ist (28, 35). Die Gründe dafür liegen in der Pharmakokinetik und -dynamik. Zum einen haben mehrere große Studien gezeigt, dass die Population der kritisch Kranken sehr inhomogen ist und tiefgehende pathophysiologische Veränderungen aufweist. Als Konsequenz ist die Pharmakokinetik der Antiinfektiva durch mehrere Faktoren beeinflussbar und daher nur schwer berechenbar. Der Erfolg der antiinfektiven Therapie kann, im Gegensatz zu hämodynamisch wirksamen Medikamenten, nicht sofort beurteilt werden und das potenzielle Ausbleiben des antimikrobiellen Erfolgs fällt dadurch erst spät auf (155). Ferner ist gerade bei dieser Gruppe die Gefahr fürs Erreichen eines subtherapeutischen Antibiotikumspiegels besonders hoch (153). Als „subtherapeutisch“ wird zudem nicht nur der Antibiotikumspiegel unterhalb  $1 \times \text{MHK}$  bezeichnet. Viele Erreger, wie zum Beispiel *Pseudomonas aeruginosa*, erfordern Spiegel über  $4 \times \text{MHK}$  für eine adäquate Therapie (127). Viele Autoren empfehlen mittlerweile auch bei anderen potenziell resistenten Bakterien oder bei empirischer Therapie der kritisch Kranken höher gesetzte Therapieziele, und zwar über das gesamte Dosierungsintervall, um einen besseren bakteriologischen Outcome zu erreichen (27, 93). In der Kohorte der ICU-Patienten, die zum Teil bis zu 10-fache Spiegelunterschiede unter Standarddosierung aufweisen können (auch in dieser Studie beobachtet), ist TDM sicherlich ein wichtiges Tool, um den Forderungen der maßgeschneiderten Therapie gerecht zu werden.

Die Prämisse des TDM ist in der ersten Linie, die Medikamentendosierung zu optimieren, um die maximale bakterizide Wirkung zu erzielen und gleichzeitig eine Überdosierung zu vermeiden. Ferner ist es möglich, dass durch eine exakte Spiegelsteuerung aus einer Seite Toxizität, aus der anderen Seite die Entstehung von bakteriellen Resistenzen vermieden werden kann. Aus all den Gründen fand TDM

Einzug in die nationalen Leitlinien. Sektionen Niere der DGIIN, ÖGIAIN und DIVI schrieben in ihren Positionierungspapern, TDM sei bei kritisch Kranken wünschenswert. Sein genauer Stellenwert wird aktuell in vielen Studien untersucht (138). Heutzutage ist die Evidenzlage immer stärker, dennoch gibt es noch wenig Daten, dass das Nutzen von TDM über die Verbesserung der bakteriologischen Wirkung hinausgeht und die Senkung der Morbidität und Mortalität verursachen kann. In einigen prospektiven Studien gibt es Berichte über den Vorteil der regelmäßigen Spiegelmessung bei kritisch Kranken. Laut Roberts und Kollegen erreichten nach Bolus-Injektion von Antibiotikum nur 27% aller Patienten ein Ziel von  $T > 4 \times \text{MHK}$  (28). Bei Taccone und Kollegen erreichten nach ähnlichem Dosierungs-Regime selbst bei weniger strengen Therapiezielen (60%  $T > 4 \times \text{MHK}$ ) 75% der Patienten für Meropenem und nur 44% Patienten für Piperacillin/Tazobactam den gewünschten Spiegel (3). Von einigen Autoren werden weitere Gruppen genannt, die besonders vom therapeutischen Monitoring profitieren: Adipöse (156), Empfänger der CRRT (137, 160), Patienten mit augmentierter renaler Clearance (157) und geriatrische Population (158).

In dieser Studie wurde das TDM benutzt, um die Patienten mit Serumkonzentrationen außerhalb des angestrebten Zielbereichs zu identifizieren. Der therapeutische Bereich betrug in dieser Studie 4-16mg/l für Meropenem und 16-64mg/l für Piperacillin/Tazobactam, was jeweils 1-4xMHK entspricht. Schließlich soll die Frage gestellt werden, inwiefern die mit TDM gesteuerte antiinfektive Therapie in unserer Studie den Patienten zugutekam.

In dieser Untersuchung war unabhängig von der Art der Dosisberechnung in den meisten Patienten der Antibiotikaspiegel im Normbereich (N=50), gefolgt von Antibiotikumspiegel oberhalb des definierten Normbereichs (N=42), gefolgt von Antibiotikumspiegel unterhalb des definierten Normbereichs (N=10).

An beiden Messtagen, unabhängig vom untersuchten Antibiotikum, war der Anteil an unterdosierten Patienten immer größer in der Gruppe ohne CRRT. In fast allen Gruppen ist die Anzahl an Überdosierungen an dem zweiten Messtag geringer als an dem ersten Messtag (Ausnahme: Meropenem ohne CRRT mit Anstieg von 10 auf 20% bei allerdings insgesamt nur geringen Fallzahlen).

Bis auf die Gruppe mit Meropenem und ohne kontinuierliches Nierenersatzverfahren blieb der prozentuale Anteil an Unterdosierung niedrig, zwischen 0-13%. Im Gegensatz dazu bildeten die Überdosierungen sowohl für Piperacillin/Tazobactam als

auch für Meropenem in der Gruppe mit Dialyse eine gewaltige Mehrzahl (in der ersten Messung entsprechend 71% und 66%). Es ergab sich dadurch in jeder Gruppe eine Anzahl an Patienten, die eine Dosisanpassung anhand der Spiegelmessung benötigten (der Anteil der Unter- und Überdosierungen in der gesamten Gruppe). Trotzdem wurde dies bei relativ wenigen getan. Die Quote der getätigten Anpassungen gegenüber dem tatsächlichen Bedarf fiel in den Gruppen folgendermaßen aus:

- Piperacillin/Tazobactam mit CRRT: 7/17 (41%)
- Piperacillin/Tazobactam ohne CRRT: 0/8 (0%)
- Meropenem mit CRRT: 3/11 (27%)
- Meropenem ohne CRRT: 1/4 (25%)

In der Meropenem-Gruppe erhielten zwei Patienten mit dem Serumspiegel im Zielbereich ebenfalls eine Dosisanpassung (jeweils eine Dosiserhöhung). Die Entscheidung wurde immer von dem behandelnden Arzt in Abhängigkeit von nachgewiesenem Erreger und seiner MHK getroffen. Da aber diese Anpassungen laut Kriterien dieser Studie nicht notwendig gewesen wären, wurden sie in die obige Statistik nicht eingeschlossen.

In der Gruppe mit Piperacillin/Tazobactam ohne CRRT wurden nach der ersten Messung keine Dosisanpassungen vorgenommen.

In der Piperacillin/Tazobactam-Gruppe mit CRRT traten zum Teil exzessive Serumspiegel bis max. 260mg/l auf. Eine drastische Dosisreduktion um fast  $\frac{3}{4}$  der Initialdosis brachte einen deutlichen Spiegelabfall. Auch bei anderen Patienten konnte nach der Dosisanpassung Spiegelreduktion beobachtet werden, der sich in drei von sieben Fällen immer noch oberhalb des Zielbereichs befand. Dennoch überschritten die Serumspiegel nach der Anpassung nicht die Grenze von 100mg/l, die in der Literatur als toxisch beschrieben wird.

In der Meropenem-Gruppe konnten sowohl Dosiserhöhungen als auch -reduktionen beobachtet werden. Die Interventionen waren in dieser Gruppe nicht immer nachvollziehbar (z.B. Erhöhung der Dosis bei Spiegel im oberen Normbereich von 14,9mg/l) und waren am ehesten an den spezifischen Therapie-Anforderungen und die Dynamik der Erkrankung zurückzuführen.

Für beide Antibiotika konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Dosisanpassung und der Höhe des Serumspiegels nach der Anpassung beobachtet

werden (0.9152, CI 0,73-0,97, p=0,001). Es ist ein wichtiger Befund. Der nahezu lineare Zusammenhang zwischen den beiden Werten erlaubt eine ziemlich genaue Abschätzung des Antibiotikumspiegels nach der Anpassung, und zwar weitgehend unabhängig von allen anderen untersuchten Parametern, die die Pharmakokinetik beeinflussen könnten. Da die obigen Daten im größten Teil von Patienten ohne CRRT stammen, kann nicht sicher untersucht werden, ob ein Nierenersatzverfahren eine weniger präzise Vorhersage der Spiegeldynamik erlaubt.

In den letzten Jahren wurden einige Studien veröffentlicht, die die klinischen Erfahrungen mit Medikamentenmonitoring beschreiben und das Nutzen von TDM in der individualisierten Therapie einschätzen. Die wichtigsten wurden in der Tabelle 16 dargestellt.

Studie	Patientenkohorte	Dosierart	Therap. Ziel	AB	Dosis	Überdosierung	Unterdosierung
Roberts et al., 2014, prospektiv multizentrisch (159)	KK	IB, PI, CI	50%T>MHK bis 100%T>4xMHK	P/T M	3- 4x4,5g 3-4x1g	N/B	19,4% 5%
Beumier et al., 2014, retrospektiv (121)	S/SS mit CRRT	IB	4-8xMHK	P/T M	4x4,5g 3x1g	53%	8%
Economou et al., 2017, retrospektiv (160)	KK mit CRRT	IB	1-10xMHK	P/T M	4x4,5g 2x4,5g 3x1g 3x0,5g	67% 29% 30% 18%	11% 14% 20% 6%
Richter et al., 2019, retrospektiv	S/SS	CI	2-4xMHK	P/T	Indivi.	55,6%	10,1%

(178)							
Dhaese et al., 2019, prospektiv (176)	KK	CI	4-10xMHK	P/T M	Indivi.	N/B	67% 25%
Schoenenberger-Arnaiz et al., 2020, prospektiv (181)	KK	CI	>4xMHK	P/T M	16- 24g/24h 3- 6g/24h	N/B	41,6% 30,4%

*Tabelle 16: Zusammensetzung der Studien, die mithilfe TDM die Erreichbarkeit der pharmakokinetischen Ziele für  $\beta$ -Laktam-Antibiotika untersuchen. Patientenkohorte: S-Sepsis, KK- kritisch Kranke, SS-septischer Schock; Dosierart: IB-Gabe als intermittierender Bolus, PI- prolongierte Infusion, CI-kontinuierliche Infusion; Antibiotikum: P/T- Piperacillin/Tazobactam, M-Meropenem; N/B- nicht bekannt*

Aus der Tabelle kann entnommen werden, wie unterschiedlich das Studiendesign für die hier genannten Untersuchungen war. Insbesondere war das definierte Therapieziel different, zwischen relativ engem (2-4xMHK) und extrem breitem (1-10xMHK) Bereich. Die Studie von Roberts nannte als das konservativste Ziel 50%T>MHK, was für viele Autoren als nicht adäquat betrachtet wird, insbesondere in der Ära von immer häufiger werdenden bakteriellen Resistenzen (163, 164). Alle Studien haben gemeinsam, dass die Überdosierungen signifikant häufiger als Unterdosierungen auftraten (Ausnahme: Studie von Roberts und Schoeneberger-Arnaiz, die keine Toxizität untersuchten und daher keine Obergrenze für Serumkonzentration nannten). Dies war für beide Antibiotika der Fall, unabhängig von den therapeutischen Zielen und der gewählten Dosierungsschemata. Dieser Trend konnte auch in unserer Studie widerspiegelt werden (einzige Ausnahme- Meropenem-Gruppe ohne CRRT an dem ersten Messtag). Auf den ersten Blick erscheint jedoch suspekt, dass Untersuchungen mit dermaßen unterschiedlichen Protokollen relativ vergleichbare Ergebnisse erhielten. Mindestens in der Theorie müssten die Studien mit eng festgelegten Konzentrationszielen mehr Messungen außerhalb der therapeutischen Breite liefern. Eine mögliche Antwort ist hierunter die Art der Applikation: die Studienprotokolle mit verlängerter oder kontinuierlicher Infusion

könnten durch ein günstigeres pharmakokinetisches Profil einen Vorteil bieten. Unter diesen Bedingungen besteht länger eine bakterizide Wirkung. In der Studie von Roberts war im direkten Vergleich die kontinuierliche Gabe gegenüber einer intermittierenden Dosierung vorteilhaft (7% vs. 20% Patienten, die das festgelegte Ziel  $50\%T > \text{MHK}$  nicht erreichten). Auch andere Autoren unterstützen die Ergebnisse, dass kontinuierliche Gabe von  $\beta$ -Laktamen für die kritisch Kranke effizient sein könnte (7, 9-21, 179). Auch die Patienten mit Nierenersatzverfahren könnten laut Bue und Kollegen von dieser Art von Antibiotikatitration profitieren, insbesondere wenn aggressiveres Therapieregime indiziert ist (180). Dennoch ist auch die Applikationsmethode nicht mit 100%-igem Erreichen der therapeutischen Ziele vergesellschaftet, wie neuere Studien von Dhaese und Schoenenberger-Arnaiz zeigten. Hierunter lag nach einer empirischen Eindosierung von Antiinfektiva selbst mit optimierter Applikationsmethode der Anteil der Patienten mit inadäquat niedriger Serumkonzentration entsprechend bei 25% oder 30,4% für Meropenem und sogar 67% und 41,6% für Piperacillin/Tazobactam (176, 181). Dies hebt noch mehr hervor, dass Dosierungsoptimierung allein kein Schlüssel zum Erfolg ist. Vielmehr scheint eine multimodale Strategie mit Dosisindividualisierung und anschließendem TDM zu Sicherstellung einer adäquaten Antibiotikakonzentration einen immer höheren Stellenwert zu gewinnen. Inzwischen wurde TDM mit kontinuierlicher Antibiotikagabe auf der anästhesiologischen ICU eingeführt. Sowohl die Gesamtdosis als auch das Therapiedauer mit der Antibiotika konnten dadurch reduziert werden.

Es ist unbestreitbar, dass die Identifizierung des subtherapeutischen Plasmaspiegels die Effektivität der antimikrobiellen Therapie beeinflusst. Ferner ist aktuell für die klinische Forschung vom Interesse, ob höhere Plasmakonzentrationen mit besserem Überleben vergesellschaftet sind.

Der klinische Outcome in Abhängigkeit von dem Erreichen der pharmakokinetischen Ziele in kritisch Kranken stand in dem Vordergrund der internationalen multizentrischen DALI-Studie (159). Hierunter konnte auf 68 ICU-Station im gesamten Europa eine positive Korrelation zwischen niedrigerer Mortalität und Erhöhung des  $T > \text{MHK}$ -Verhältnisses. Zudem hatte die Subgruppe mit niedrigster Exposition auf Antibiotika ( $T > \text{MHK}$  für weniger als 50% des Dosierungsintervalls) um 32% höheres Risiko für negativen Outcome. Die im Jahr 2017 initiierte TARGET-Studie stellt die Hypothese, eine kontinuierliche, TDM-gesteuerte Therapie mit Piperacillin/Tazobactam führt bei kritisch Kranken mit schwerer Sepsis oder

septischem Schock zu besserem Outcome (169). Auch hier beträgt die im Studienprotokoll angestrebte Serumkonzentration  $100\%T > 4 \times \text{MHK}$ .

Im Einklang mit den obigen Daten wurde in den letzten Jahren ein immer stärkerer Trend verzeichnet, für empirische Antibiotikatherapie bei kritisch Kranken höhere MHK-Werte mit kürzerer Therapiedauer anzustreben. Das bedeutet eine deutliche Abweichung von der Dosierungsempfehlung des Herstellers, der eine high-dose-Meropenem-Behandlung (2g verabreicht alle 8h, ergibt die Tagesdosis von 6g) nur im Falle einer bakteriellen Meningitis oder einer Pneumonie bei Patienten mit zystischer Fibrose vorsieht. In Anbetracht der immer häufigeren bakteriellen Resistenzen wird aber intensiv untersucht, ob noch andere Patientengruppen von der Erhöhung auf die maximale Tagesdosis profitieren können. Tamatsukuri et al. haben gezeigt, dass bei septisch bedingter Augmentation der Nierenfunktion eine Meropenem-Dosiserhöhung auf 6g pro Tag eine erfolgreiche empirische Therapie mit über 90% cumulative fraction of response (CFR) erreicht werden kann (162). Taccone et al. empfahlen eine Dosiserhöhung bei Pseudomonas-bedingtem septischem Schock (163). Ghazi et al. postulieren, dass eine High-Dose Meropenem-Therapie eine mögliche therapeutische Option bei multiresistenten Enterobacteriaceae-Stämmen sein könnte (164). Von vielen Autoren wird suggeriert, dass mit standardmäßigen Dosierungsstrategien Infektionen mit sensiblen Pathogenen gut behandelt werden können (entsprechend 1-6g/24h für Meropenem und 9-18g/24h für Piperacillin/Tazobactam), jedoch erfordern bereits intermediäre Keime deutlich höhere Dosen, um pharmakokinetische Ziele zu erreichen (118). Betont wird, dass alternative Dosierungsregimes, wie eine verlängerte Infusion oder eine kontinuierliche Gabe zu besserer Erreichbarkeit der pharmakokinetischen Ziele führen können (120). Ebenso großzügige Dosierung wird von Veiga bei Patienten mit CRRT empfohlen (170). Einige Autoren berichteten über erniedrigte Antibiotikakonzentration im Zielgewebe (zum Beispiel Lunge oder ZNS) als Folge der gestörten Penetration während einer Sepsis, was zum Therapieversagen beitragen kann und aggressivere Dosierungsstrategien erforderlich macht (132). Schließlich wurden neulich die Empfehlungen von EUCAST und Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) an die steigenden Herausforderungen der modernen Pharmakotherapie angepasst- empfohlen wird, die intermediären Keime mit höher bemessenen MHK-Werten zu therapieren und die Reserveantibiotika möglichst nur für spezielle Indikationen vorzuhalten (171).

$\beta$ -Laktame gelten als sichere Antibiotikagruppe mit relativ niedriger Toxizität. Allerdings relativiert sich die Sicherheit in der Ära von immer höher angesetzten Therapiezielen. Es gibt in der Literatur Berichte über toxische Nebenwirkungen, meistens Neurotoxizität (173) und Nephrotoxizität (174). Als Risikofaktoren gelten geriatrisches Alter und fortgeschrittene Niereninsuffizienz. Dennoch sind sich die Autoren nicht einig bezüglich Höchstdosis oder Serumspiegelgrenze vom Antibiotikum, die mit einem erhöhten Risiko fürs Eintreten der oben genannten Komplikationen einhergehen. In unterschiedlichen Studien liegt die toxische Grenze zwischen 157,2mg/l (175) und 364,4mg/l (46) für Piperacillin/Tazobactam, während im Fall von Meropenem Konzentrationen zwischen 45mg/l (176) und 64,2mg/l (46) beschrieben werden. Selbst die niederschweligen Grenzen liegen sehr hoch und entsprechen für Piperacillin/Tazobactam fast 10xMHK für Pseudomonas. Gleichzeitig zeigt die Studie von McDonald, dass in der Kohorte der kritisch Kranken selbst eine hochdosierte Therapie mit den beiden Antibiotika (entsprechend 18g/24h für Piperacillin/Tazobactam und 6g/24h für Meropenem) nicht zu einer erhöhten Inzidenz der Neuro- und Nephrotoxizität führt (177). Dennoch kann aufgrund der extrem variablen Pharmakokinetik bei ICU-Patienten nicht ausgeschlossen werden, dass bei Therapieregimen mit hoch gesetzten Zielen zu exzessiven Plasmakonzentrationen mit konsekutiver Toxizität kommen könnte. Um es zu vermeiden, ist es sehr wichtig, eine großzügige Indikation zu TDM zu stellen, mindestens in den Risikogruppen. Zudem gibt es weiterhin Bedarf an klinischen Studien, die die Sicherheit der Therapie mit  $\beta$ -Laktamen gründlich erforschen. Die Identifizierung der noch sicheren Plasmakonzentration der  $\beta$ -Laktam-Antibiotika ist das primäre Endziel der OPTIMAL TDM-Studie, die Ende 2018 begann (172). Die Autoren stellen die These, dass die Therapie mit dieser Antibiotikagruppe aufgrund von nicht fest definierter therapeutischer Breite vielen Einschränkungen unterliegt. Die evidenzbasierte Ermittlung der Höchstgrenze der Serumkonzentration wird es sicherlich vereinfachen, auch weniger sensible Erreger gemäß den neuen Empfehlungen mit höheren MHK-Niveaus und kürzerer Dauer zu behandeln. Die empfohlenen Zielwerte werden derzeit kontinuierlich angepasst.

Wenn die oben genannten Spiegel-Zielgrößen auf unsere Untersuchung übernommen werden, beträgt die Anzahl der Überdosierungen 15% für Piperacillin/Tazobactam und nur 4% für Meropenem. Es sind jedoch Patienten, die aufgrund von ihren sehr

hohen Serumkonzentrationen toxische Nebenwirkungen drohen und daher eine sofortige Anpassung des Dosierungsschemas benötigen.

Sicherlich profitiert nicht jeder Patient von dem Antibiotikumspiegel, der über 4xMHK erhöht ist. Die Entscheidung für hochdosierte Therapie soll von einem behandelnden Arzt getroffen werden, abhängig von der Dynamik der Erkrankung, der Erreger und dessen erwarteten Resistenz. Bis zu den oben genannten Höchstgrenzen könnte es laut Literatur gut toleriert werden. Die Indikation soll aber streng gestellt werden, je nach klinischem Zustand des Kranken und seiner Vorgeschichte, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Für eine exakte Steuerung der antiinfektiven Therapie ist TDM sicherlich unentbehrlich, insbesondere bei kritisch Kranken mit unberechenbarer Pharmakokinetik.

Im Jahr 2019 kam eine Studie von Richter et al., die 4 Jahre klinische Erfahrung mit TDM-gesteuerter Antibiotikatherapie zusammenfasst (178). Die Kollegen werteten retrospektiv die Piperacillin-Serumspiegel bei ICU-Patienten aus, die eine Dosis nach individuellem Schlüssel erhielten (im Schnitt 12g Piperacillin in 24h). Während in den ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn 55,6% aller Kranken den angestrebten therapeutischen Bereich erreichten (2-4xMHK für *Pseudomonas aeruginosa*, 33-64mg/l), erhöhte sich der Anteil nach Dosisanpassung in der zweiten Messung auf 62%. Zusätzlich konnte die Zahl der Patienten mit potenziell toxischen Serumkonzentrationen >100mg/l signifikant (von 30,2% auf 4,5%) reduziert werden. Das hierunter gezeigte Risiko für Nicht-Erreichen der therapeutischen Ziele korrelierte mit Erhöhung der Kreatininclearance, was auch in früheren Studien berichtet wurde (143). Zudem konnte bei Kranken mit laufendem Nierenersatzverfahren eine Senkung der Antibiotikaclearance verzeichnet werden, allerdings war diese Beobachtung nicht signifikant. Die Studie hebt hervor, wie wichtig im klinischen Alltag ein Spiegelmonitoring ist. Die Individualisierung der Dosierung in Verbindung mit TDM ergibt gute pharmakokinetischen Resultate und erhöht die Chancen für erfolgreiche Therapie, insbesondere bei kritisch Kranken.

Interessant ist auch der wirtschaftliche Aspekt des therapeutischen Monitorings. Um die Kosteneffektivität der Methode abzuschätzen, muss das potenzielle Nutzen für den Patienten gegenüber laboranalytischen Kosten günstig ausfallen. In der Literatur können bisher mehrere Berichte gefunden werden, die den Vorteil der TDM-gesteuerter Pharmakotherapie gegenüber einer kalkulierten Therapie für Aminoglykoside (165) und Vancomycin (166) zeigen, nicht zuletzt wegen eines

statistisch kürzeren Krankenhausaufenthaltes, wenigeren ICU-Tagen und reduzierter Inzidenz von Nephrotoxizität. Für  $\beta$ -Laktame wurden bis dato keine derartigen Analysen vorgestellt. Eine prospektive Studie von Patel und Kollegen zeigt, dass die TDM-gesteuerte antiinfektive Therapie statistisch kürzer dauert als die kalkulierte Therapie (168), aber hierunter keine Schlüsse bezüglich Wirtschaftlichkeit der Methode gezogen. Ende 2018 begann eine prospektive multizentrische randomisierte DOLPHIN-Studie mit dem Ziel, den Outcome als primären Endpunkt, und unter anderem die Dauer des ICU-Aufenthaltes und Kosteneffektivität des TDM unter  $\beta$ -Laktam- und Fluorochinolon-Therapie als sekundäre Endpunkte zu untersuchen (167). Die Autoren stellen eine These, mit den Ergebnissen eine wissenschaftliche Untermauerung für den Einsatz des therapeutischen Monitorings darzulegen.

Sollte die oben erwähnte Studie die begehrte Evidenzlage liefern, wird es für viele Kliniken sicherlich ein Anreiz für die Implementierung des TDM in ihre tägliche Routine. In seinem Review setzt sich Mabilat mit Zugänglichkeit verschiedener analytischer Methoden des TDM auseinander, die in kleineren Häusern mangels apparativer Ausstattung, Erfahrung des Laborteams oder finanziellen Mitteln sich noch nicht durchsetzen konnten. Er sieht die Zukunft in nicht-invasiven Test, die immer noch in der klinischen Erprobung sind, jedoch sehr kosten-effektiv und durch die Verwendung von Vollblut leicht zu implementieren scheinen (161).

In den letzten Jahren erschienen mehrere Metanalysen und systematische Reviews, die sich mit der Frage nach den klinischen Vorteilen unter Anwendung von TDM befassten.

Die Arbeit von Mangalore et al. vom Jahr 2022 (194) inkludierte 11 Studien mit insgesamt 1463 Patienten, darunter eine prospektive randomisierte Studie, sieben retrospektive Kohortenstudien und drei randomisierte kontrollierte Studien. Es konnte eine verbesserte klinische und mikrobiologische Heilungsrate verzeichnet werden. Die Patienten erreichten häufiger den angestrebten Antibiotikumspegel. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied bei der Mortalität oder der Dauer des ICU-Aufenthalts gefunden.

Die Metaanalyse von Sanz-Codina et al. (193) wurde im 2023 publiziert. Sie umfasst 10 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1241 Patienten. Die Autoren fanden heraus, dass unter TDM die Mortalitätsrate gesenkt werden (risk ratio=0.86; 95% CI, 0.71-1.05) und die klinische Heilungsrate verbessert werden (risk ratio 1.33;

95% CI 0.94-1.33) konnte, aber es war nicht statistisch signifikant. Statistisch signifikant war hingegen die Verbesserung der mikrobiologischen Heilungsrate und Risikosenkung für Nephrotoxizität.

Alle Autoren nennen als wichtige Limitation eine große Heterogenität der inkludierten Studien, insbesondere bei Mortalität (70%). Ferner gibt es keine Subgruppenanalyse, die zeigt, ob es Patientengruppen gibt, die insbesondere profitieren könnten. Somit sind sich beide Autoren einig, dass weitere, größere Studien notwendig sind, um diese Frage adäquat beantworten zu können.

Die Software zur Dosiskalkulation „Caddy“ ist seit längerer Zeit ein fester Bestandteil der täglichen Routine auf der Intensivstation. Ihre Vorteile umfassen kostenlose Lizenz, einfache Bedienung und breite Auswahl an Antiinfektiva, Antimykotika und Virostatika. Die Oberfläche ist einfach gehalten und erfordert für eine Dosiskalkulation lediglich die Kreatininclearance des Patienten und die Dialyseparameter. Es besteht zudem eine Option, zwischen verschiedenen Arten des Nierenersatzverfahrens zu unterscheiden. Das Programm bietet keine komplexe pharmakokinetische Analyse, sondern gibt lediglich eine empfohlene Dosis zurück, die an die gewählte Ausgangsdosis angepasst ist. Abhängig von der Modalität der Dialyse erhält der Benutzer entweder eine kumulative Dosis pro 24 Stunden für kontinuierliche Verfahren oder kumulative Dosis mit zusätzlicher Post-Dialyse-Dosis für intermittierende Verfahren. Die Kalkulation wird durchgeführt in Anlehnung an das Prinzip der linearen Regression.

In der Studie wurden drei verschiedene Dosierungsmethoden miteinander verglichen: die Software „Caddy“, die Herstellerempfehlung von der Fachinformation und Standarddosierung. Für die Kalkulation mit „Caddy“ wurde die Kreatininclearance mit zwei unterschiedlichen Methoden ermittelt.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die mit „Caddy“ eindosiert wurden, nicht schlechter abschneiden als die Patienten mit Dosierung nach der Empfehlung vom Hersteller. Die Häufigkeit von Antibiotikumspegel im Zielbereich unterschied sich nicht signifikant für beide Kalkulationsmethoden. Der Vergleich der zwei Methoden zur Ermittlung der Kreatininclearance zeigte ebenfalls keinen Unterschied bezüglich Erreichbarkeit des therapeutischen Ziels. Hingegen konnte in der Gruppe mit CRRT gezeigt werden, dass „Caddy“ im Vergleich zu Applikation einer Standarddosis eine statistisch signifikante bessere Erreichbarkeit des therapeutischen

Ziels bietet. Somit bildet die Software in Verbindung mit TDM eine gute Möglichkeit, die antiinfektive Therapie zu steuern.

In den letzten Jahren beschäftigten sich viele Arbeitsgruppen mit der Fragestellung, ob die Software zur Dosiskalkulation für den Patienten vorteilhaft ist. Heil und Kollegen zeigten retrospektiv, dass die mit Software errechnete Dosis in fast einem Viertel der Fälle (22,4%) unterschiedlich als die Herstellerempfehlung war (184). Die anschließende Serie der Spiegelkontrollen ergab 98%ige Erreichbarkeit der therapeutischen Ziele, wenn die das Dosierungsregime mit Hilfe der Kalkulationssoftware bestimmt war. Auch wenn die Zielkonzentration entgegen dem wissenschaftlichen Trend der letzten Jahre relativ niedrig gesetzt war (50%  $fT > MHK$  für Piperacillin/Tazobactam und 40%  $fT > MHK$  für Meropenem), erreichten trotzdem über 95% aller Patienten 100%  $T > MHK$ . Die Studie hat dennoch einige Limitationen. Da die Toxizität nicht im Vordergrund stand, galten auch Patient mit massiv erhöhtem Serumspiegel (max. 41mg/l für Meropenem und 361mg/l für Piperacillin/Tazobactam) als Zielbereich. Ferner sank für höher gesetzte Therapieziele ( $>4xMHK$ ) die Anzahl der Patienten mit Spiegel im Zielbereich auf 65%. Dennoch etabliert die Studie eine wissenschaftliche Grundlage für die Einführung der Software und begründet ihren Stellenwert in der klinischen Routine.

Fuchs und Kollegen verglichen in ihrer Übersichtsarbeit 12 verschiedene Programme, die bis 2012 auf dem Markt vorhanden waren („Caddy“ wurde in die Studie nicht inkludiert) (186). Es handelte sich dabei um sowohl kostenlose Software als auch kommerzielle Programme mit technischem Support und jährlicher Notwendigkeit einer Lizenzerneuerung. Erwartungsgemäß gibt es weitgehende Unterschiede zwischen den Anwendungen, von Benutzerfreundlichkeit der Oberfläche, über das angewendete pharmakokinetische Model und Berücksichtigung der Pharmakogenetik bis Anzahl der eingepflegten Medikamente. Insbesondere aber ist die unterschiedliche Komplexität der Empfehlung bemerkenswert. Während die einfachste Software lediglich die kalkulierte Dosis zurückgibt, bieten einige Programme eine umfassende pharmakokinetische Analyse, die mit dem PDMS kommunizieren kann. Die Autoren bewerten nicht den therapeutischen Erfolg oder die Erreichbarkeit der angestrebten Zielkonzentration, viel eher analysieren sie die Tauglichkeit für die klinische Routine und die Vielfältigkeit der auf dem Weg gewonnenen Informationen. Auch wenn keines von den analysierten Tools momentan ideal ist, wird deren Einsatz aufgrund der aktuellen Datenlage generell befürwortet. Auch Roberts et al. empfehlen in ihren

Review den Einsatz von Kalkulationsprogrammen für die Dosisanpassung bei kritisch Kranken (4, 185). Avent und Kollegen lagen in ihren Review einen Schwerpunkt auf die Programme mit Dosiskalkulation nach dem Prinzip von Bayes (183), die bis dato die akkuratesten Ergebnisse unter allen verfügbaren Programmen lieferte (184, 187). Alle Autoren betonen einstimmig, dass keine Software einen erfahrenen Kliniker ersetzen kann, aber ein erfahrener Kliniker kann vielmehr mit Unterstützung einer geeigneten Software viel einfacher eine Point-of-care Analyse durchführen.

Die Zukunft wird ein paar interessante Konzepte bringen. Die Arbeitsgruppe von der Amsterdam University entwickelte eine Software (AutoKinetics), die ins PDMS eingepflegt wird und die dort vorhandenen Patientendaten analysiert (big data-Prinzip) (182). Die Daten umfassen Vitalparameter, Laborwerte, das hämodynamische Monitoring und Parameter aus den extrakorporalen Verfahren. Sie sollen konsekutiv auf die bekannten pharmakokinetischen Modelle umgerechnet werden, um so die optimale Dosis zu ästimieren. Die Kollegen untersuchen aktuell in einer multizentrischen, randomisierten Studie, ob ihre Software mit besserer Erreichbarkeit der therapeutischen Ziele einhergeht. Sekundär werden auch die Mortalität, Tage ohne Organersatzverfahren und klinische Heilungsrate mituntersucht. Das Konzept mit direkter Verfügbarkeit der Dosiskalkulationssoftware im PDMS ist neuartig. Es spart Zeit und die Empfehlung wird stets anhand der aktuellen Werte berechnet. Das Interessanteste ist jedoch, das System soll „lernfähig“ sein. Die erste Kalkulation basiert auf einem pharmakokinetischen Populationsmodell und soll anhand der Werte an den Patienten angepasst werden. Mit jedem eingespeisten Wert soll, zumindest theoretisch, die Präzision der Prognose steigen. Sollte es den Kollegen gelingen, die Überlegenheit des Systems gegenüber anderer Dosierungsmethoden zu zeigen, wäre es ein ersehnter Durchbruch und ein Anstoß für andere Kliniken, ähnliche Systeme zu implementieren.

Zu guter Letzt unterstreichen die hier präsentierten Daten zum einen die Bedeutung des Drug Monitorings während der antiinfektiven Therapie. Es war jedoch auch ersichtlich, dass neben der Etablierung von Grundstrukturen der Transfer von know how essenziell ist. Während der hier durchgeführten Studie wurden Proben tgl. per Currier nach Heidenheim gesandt für die Bestimmung aber auch für die pharmazeutische Interpretation der Daten. Eine Erfassung aller Patienten war nicht möglich und die Studie musste aufgrund der summierten Transportkosten vorzeitig beendet werden. Basierend auf den hier dargestellten Daten wurde inzwischen durch

Prof. Peter im Zentrallabor die zeitnahe Bestimmung der  $\beta$ -Laktame etabliert. Erst jetzt kann durch zeitnahe Bestimmung und Diskussion der Messergebnisse überzeugt, wie wichtig die Erfassung der Antibiotikaspiegel im Alltag der Intensivmedizin sind.

#### 4.5. Konklusion

Die Software kann hilfreich sein zu Bestimmung der Dosis, aber ohne Spiegelmessung ist keine Methode bedenkenlos anzuwenden. Jegliche Entscheidungshilfe, inklusive die Software „Caddy“ stellt lediglich ein supportives Tool dar. Sie soll daher von erfahrenen Anwendern in Anlehnung an den aktuellen Wissensstand und klinische Expertise benutzt werden. Dennoch ist die Software ein wichtiger Schritt in Richtung individualisierter Medizin und erleichtert die individualisierte Therapie auch für unerfahrene Mediziner. Mit der zunehmenden Zahl an klinischen Untersuchungen, die die Pharmakokinetik und -dynamik bei kritisch Kranken besser verstehen lassen, kommen neue Lösungen und Konzepte, die in die Software implementiert werden. Dadurch soll die Bedienung noch anwenderfreundlicher und die Ergebnisse noch akkurater werden.

Die Anwendung der Kalkulationsprogramme und -software ist heutzutage immer mehr verbreitet. Sie bringen unbestreitbar viele Vorteile für den Patienten. Mit weiterer Entwicklung verschiedener Kalkulationsprogramme sowie Verfügbarkeit unterschiedlicher TDM-Techniken gelingt es hoffentlich in der Zukunft, kritisch Kranke immer adäquater zu behandeln.

Eine Fortführung der hier dargestellte Studie unter Miteinbeziehen der noch zu erweiternden Messmöglichkeiten im Zentrallabor der Universitätsklinik wäre von Bedeutung, um den Stellenwert der hier präsentierten Software besser beurteilen zu können.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Antibiotika der Betalaktam-Gruppe werden wegen ihres breiten Spektrums und gleichzeitig vergleichsweise günstigem Nebenwirkungsprofil häufig eingesetzt. Die empfohlenen Dosierungsschemata aller Antibiotika wurden in ihren Zulassungsstudien festgelegt. Diese berücksichtigen aber nicht ausreichend die komplexen pathophysiologischen Veränderungen der kritisch Kranken sowie den häufigen Einsatz eines Organersatzverfahrens. Gleichzeitig ist es gerade diese Patientengruppe, die von maßgeschneiderter Dosierungsstrategie besonders profitiert, um eine Resistenzbildung zu vermeiden sowie die Nebenwirkungen zu reduzieren. Die häufig verwendeten Dosierhilfen wie Ulmer oder Freiburger Liste sind zwar einfach anzuwenden, sie liefern allerdings nur ungenaue Ergebnisse, da ihre Empfehlung anhand grob abgestufter Nierenfunktion geliefert wird.

Die elektronische, internetbasierte Software "Caddy" ist ein einfach anzuwendetes Tool zur Dosiskalkulation bei Niereninsuffizienz. Die individuelle Dosierung wird anhand des aktuellen GFR Wertes und der Einstellungen des Nierenersatzverfahrens. Auf der Station 39 wird als Goldstandard die kontinuierliche Gabe von Betalaktam-Antibiotika angewendet, die Dosis wird mittels Software "Caddy" kalkuliert. Die Messung des Antibiotikumspiegels mittels TDM wurde in einem externen Labor beauftragt. In dieser Untersuchung wurden die mit "Caddy" berechneten Dosierungen von Piperacillin/Tazobactam und Meropenem bei kritisch Kranken auf der Intensivstation ausgewertet und mittels Fischer 2-tail Test mit anderen Dosierungsmethoden verglichen. Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet. Verglichen mit den in der Fachinformation empfohlenen Dosierungen zeigten die mit "Caddy" berechneten Dosen häufiger einen Spiegel im Zielbereich, was auf den Nutzen der computergestützter Software hindeutet, allerdings ohne statistische Signifikanz aufgrund kleiner Stichprobe. Weitere Studien (z. B. Heil et al., Roberts et al.) bestätigen den Vorteil solcher Softwaresysteme für eine individualisierte Therapie. Sie betonen jedoch, dass Dosierungsprogramme stets im Kontext der klinischen Situation und mit regelmäßiger Spiegelkontrolle angewendet werden müssen.

Die Pharmakokinetik ist bei kritisch Kranken hoch variabel. Diese Komplexität wird jedoch in den Dosierungshilfen nicht ausreichend abgebildet. In dieser Studie wurden mehrere Faktoren auf ihren möglichen Einfluss auf Antibiotikaspiegel mittels Spearmans Test untersucht. Die (Rest-)Nierenfunktion, die Urinausscheidung, die Dialyseparameter, der Albuminspiegel, der Flüssigkeitshaushalt, die Leberfunktion sowie mögliche Verluste über die Drainagen spielen eine entscheidende Rolle, was in mehreren Studien bereits gezeigt wurde. In dieser Studie konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Antibiotikumspiegel und der Länge der Pause an dem Dialyseverfahren gezeigt werden.

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) dient der Bestimmung von Medikamentenspiegeln im Serum, um Wirksamkeit und Sicherheit zu optimieren. Neuere Studien zeigen, dass TDM besonders bei kritisch Kranken wichtig ist, da durch die stark variable Pharmakokinetik häufig zu Unter- und Überdosierung kommen kann. TDM kann helfen, bakterielle Resistenzen und Toxizität zu vermeiden und die individuelle Therapie zu steuern.

In der vorgestellten Studie lagen die meisten gemessenen Spiegel im Zielbereich, doch traten bei Patienten unter Dialyse häufig Überdosierungen auf. In einem Spearmans Test zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Dosisänderung und verändertem Serumspiegel, was TDM als präzises Steuerungsinstrument bestätigt.

Internationale Studien (z. B. DALI, TARGET, Richter et al.) zeigen, dass TDM die Wahrscheinlichkeit erhöht, therapeutische Spiegel zu erreichen, und teilweise die Heilungsrate verbessert. Ein klarer Nachweis für eine Senkung der Mortalität fehlt jedoch noch. Die Kombination aus individueller Dosierung, TDM und kontinuierlicher Infusion gilt heute als vielversprechendste Strategie.

Zukünftig sollen lernende Systeme wie *AutoKinetics* im Patientendatensystem integriert werden, um Dosierungen automatisiert und in Echtzeit zu berechnen. Der Aufbau eigener TDM-Strukturen im Zentrallabor ermöglicht eine zeitnahe Bestimmung der Antibiotikaspiegel und verbessert die Therapieüberwachung.

TDM ist ein unverzichtbares Instrument für die sichere und wirksame Anwendung

von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika bei kritisch Kranken. Softwarelösungen wie "Caddy" sind wertvolle Unterstützungssysteme, ersetzen jedoch nicht die klinische Beurteilung. Eine Kombination aus TDM, individueller Dosierung und moderner Software ebnet den Weg zu einer präziseren, personalisierten Antiinfektivtherapie.

## Literaturverzeichnis:

- (1) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377.
- (2) Gonçalves-Pereira, Póvoa: Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Critical Care* 2011 15:R206.
- (3) Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(4):R126. doi: 10.1186/cc9091
- (4) Roberts JA, Aziz MHA, Lipman J, et al. Challenges and Potential Solutions – Individualised Antibiotic Dosing at the Bedside for Critically Ill Patients: a structured review. *The Lancet Infectious diseases.* 2014;14(6):498-509. doi:10.1016/S1473-3099(14)70036-2.
- (5) Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37:840–851
- (6) Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2001; 29(2):385–91.
- (7) Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Crit Care Med.* 2009; 37(3):926–33.
- (8) Karow T, Lang-Roth R: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2013
- (9) De Waele J, Carlier M, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA. Extended versus bolus infusion of meropenem and piperacillin: a pharmacokinetic analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2014 Dec;80(12):1302-9

- (10) Yusuf E, Spapen H, Piérard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: A narrative and systematic review. *J Crit Care*. 2014 Dec;29(6):1089-95.
- (11) Kotapati S, Kuti JL, Geissler EC, Nightingale CH, Nicolau DP: The clinical and economic benefits of administering piperacillin-tazobactam by continuous infusion. *Intensive Crit Care Nurs*. 2005 Apr;21(2):87-93.
- (12) NR Florea, S Kotapati, JL Kuti, EC Geissler, CH Nightingale, DP Nicolau. Cost analysis of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam: a time-motion study. *American Journal of Health-System Pharmacy* November 2003, 60 (22) 2321-2327;
- (13) Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ (2013) Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 56:272–282.
- (14) Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS et al (2016) Continuous versus intermittent  $\beta$ -lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 194:681–691. doi:10.1164/rccm.201601-0024OC
- (15) Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al (2014) Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 42(8):1749–1755
- (16) <http://www.uni-ulm.de/nephrologie/dosantibio.pdf>
- (17) Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30:134–144.
- (18) Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017 Oct 12
- (19) Winstead EM, Ratliff PD, Hickson RP, Mueller JE, Judd WR. Evaluation of an alternative extended-infusion piperacillin–tazobactam dosing strategy for the treatment of gram-negative infections. *Int J Clin Pharm*. 2016 Oct;38(5):1087-93.
- (20) Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):108–120.
- (21) J. Lipman, S. C. Wallis, C. Rickard. Low Plasma Cefepime Levels in Critically Ill Septic Patients: Pharmacokinetic Modeling Indicates Improved Troughs with Revised Dosing. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Oct; 43(10): 2559–2561.

- (22) Lipman J, Gomersall CD, Gin T, Joynt GM, Young RJ. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Feb;43(2):309-11
- (23) Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):840-51; quiz 859
- (24) Lipman J, Udy AA, Roberts JA. Do we understand the impact of altered physiology, consequent interventions and resultant clinical scenarios in the intensive care unit? The antibiotic story. *Anaesth Intensive Care.* 2011; 39:999–1000.
- (25) Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 74: 63–70
- (26) Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006, 34(6):1589–1596.
- (27) McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ: Evaluation of Area Under the Inhibitory Curve (AUC) and Time Above the Minimum Inhibitory Concentration ( $T > MIC$ ) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008, 31(4):345–351.
- (28) Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 332–9.
- (29) van Lent-Evers NA, Mathôt RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 63–73.
- (30) Kelley WL, Jousselin A, Barras C et al. Missense mutations in PBP2A affecting ceftaroline susceptibility detected in epidemic *Staphylococcus aureus* HA-MRSA clonotypes ST228 and ST247 in Western Switzerland archived since 1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2015
- (31) Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA; Therapeutic drug monitoring of the  $\beta$ -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for?, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 70, Issue 12, 1 December 2015, Pages 3178–3183
- (32) Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA; How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infect Dis.* 2014 Nov 28;14:288
- (33) Brinkmann A, Köberer A, Fuchs T, Helbig S, Preisenberger J, Röhr AC, Frey OR. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von  $\beta$ -Laktamen. *Infektiologie Update* 2014. 24. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie

(PEG). Weimar, 16.-18.10.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014.

(34) Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

(35) Fonzo-Christe C, Guignard B, Zaugg C, Coehlo A, Posfay-Barbe KM, Gervaix A, Desmeules J, Rollason V, Combescure C, Corbelli R, Rimensberger P, Pfister R, Bonnabry P. Impact of clinical decision support guidelines on therapeutic drug monitoring of gentamicin in newborns. *Ther Drug Monit.* 2014 Oct;36(5):656-62.

(36) Patel PR, Cook SE. Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 412-21.

(37) Zhang Y, Trissel LA. Stability of piperacillin and ticarcillin in Auto-Dose infusion system bags. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1360-3.

(38) F. T. Peters et all. Anforderungen an die Validierung von Analysemethoden. Anhang B zur Richtlinie der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen

(39) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16; 130(6):461-70.

(40) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.

(41) Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15; 145(4):247-54.

(42) Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(1):71–109.

(43) Cooper, M.A. and D. Shlaes, Fix the antibiotics pipeline. *Nature*, 2011. 472(7341): p. 32-32.

(44) Tracking the Global Pipeline of Antibiotics in Development. [cited 2019 September 17]; Available from: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2019/09/tracking-the-globalpipeline-of-antibiotics-in-development>

(45) Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017;177(9):1308–1315.

- (46) Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(10):2891–2897.
- (47) Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(5):499–508.
- (48) Hartmann B, Czock D, Keller F. Drug therapy in patients with chronic renal failure. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(37):647–656.
- (49) Craig WA. The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clin Infect Dis.* 1997;24 Suppl 2:S266–S275.
- (50) Heil EL, Nicolau DP, Farkas A, Roberts JA, Thom KA. Pharmacodynamic Target Attainment for Cefepime, Meropenem, and Piperacillin-Tazobactam Using a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic-Based Dosing Calculator in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(9):e01008-18. Published 2018 Aug 27.
- (51) ID-ODSTM. 2017. Optimum dosing strategies (version 0.1.18/9500) (mobile application software). <https://play.google.com/store/search?q>ID-ODSTM>
- (52) Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):498–509.
- (53) Hart LA, Anderson GD. Methods of Estimating Kidney Function for Drug Dosing in Special Populations. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(8):943–976.
- (54) Earley A, Miskulin D, Lamb EJ et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156: 785–795.
- (55) Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int* 2011; 79: 555–562.
- (56) Murata K, Baumann NA, Saenger AK et al. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1963–1972.
- (57) Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1003–1009.
- (58) O'Sullivan ED, Doyle A. The clinical utility of kinetic glomerular filtration rate. *Clin Kidney J.* 2017;10(2):202–208.

- (59) Stevens LA, Coresh J, Greene T et al. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–2483.
- (60) Kwong YT, Stevens LA, Selvin E et al. Imprecision of urinary iothalamate clearance as a gold-standard measure of GFR decreases the diagnostic accuracy of kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 39–49.
- (61) Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473–2483.
- (62) Soveri I, Berg UB, Björk J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):411–424.
- (63) Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2305–2313.
- (64) Levey AS, Inker LA. GFR as the "Gold Standard": Estimated, Measured, and True. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(1):9–12.
- (65) Luis-Lima S, Porrini E. An Overview of Errors and Flaws of Estimated GFR versus True GFR in Patients with Diabetes Mellitus. *Nephron*. 2017;136(4):287–291.
- (66) Maclsaac RJ, Ekinci EI, Premaratne E, et al. The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. *BMC Nephrol*. 2015;16:198. Published 2015 Dec 3.
- (67) López-Martínez M, Luis-Lima S, Morales E, et al. The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: a dreadful combination of two errors [published online ahead of print, 2019 Oct 22]. *Int J Obes (Lond)*. 2019;10.1038/s41366-019-0476-z.
- (68) González-Rinne A, Luis-Lima S, Escamilla B, et al. Impact of errors of creatinine and cystatin C equations in the selection of living kidney donors. *Clin Kidney J*. 2019;12(5):748–755. Published 2019 Mar 18.
- (69) Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal [published correction appears in *Nat Rev Nephrol*. 2018 Dec 18;:]. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(3):177–190.
- (70) Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury—true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *Crit Care*. 2013;17(3):R108. Published 2013 Jun 15.
- (71) Chen S. Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(6):877–888.

- (72) Yoshida T, Matsuura R, Komaru Y, et al. Kinetic estimated glomerular filtration rate as a predictor of successful continuous renal replacement therapy discontinuation. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(3):287–293. doi:10.1111/nep.13396
- (73) Endre ZH, Pianta TJ, Pickering JW. Timely Diagnosis of Acute Kidney Injury Using Kinetic eGFR and the Creatinine Excretion to Production Ratio, E/eG - Creatinine Can Be Useful! [published correction appears in *Nephron*. 2016;133(2):146]. *Nephron*. 2016;132(4):312–316.
- (74) Pianta TJ, Endre ZH, Pickering JW, Buckley NA, Peake PW. Kinetic Estimation of GFR Improves Prediction of Dialysis and Recovery after Kidney Transplantation. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125669. Published 2015 May 4.
- (75) O'Sullivan ED, Doyle A. The clinical utility of kinetic glomerular filtration rate. *Clin Kidney J*. 2017;10(2):202–208.
- (76) Kwong YD, Chen S, Bouajram R, et al. The value of kinetic glomerular filtration rate estimation on medication dosing in acute kidney injury. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225601. Published 2019 Nov 26.
- (77) Carrié, C., Rubin, S., Sioniac, P. *et al*. The kinetic glomerular filtration rate is not interchangeable with measured creatinine clearance for prediction of piperacillin underexposure in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* **22**, 177 (2018)
- (78) Harada D, Uchino S, Kawakubo T, Takinami M. Predictability of serum vancomycin concentrations using the kinetic estimated glomerular filtration rate formula for critically ill patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56(12):612–616.
- (79) Keller F. Pharmakotherapie bei Niereninsuffizienz [Pharmacotherapy and kidney dysfunction]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2019;114(5):444–451. doi:10.1007/s00063-018-0455-5
- (80) Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. Antibiotic Dosing for Critically Ill Adult Patients Receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy, and Continuous Renal Replacement Therapy: An Update. *Ann Pharmacother*. 2020;54(1):43–55.
- (81) Jamal JA, Udy AA, Lipman J, Roberts JA. The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens\*. *Crit Care Med*. 2014;42(7):1640–1650.
- (82) Thompson A, Li F, Gross AK. Considerations for Medication Management and Anticoagulation During Continuous Renal Replacement Therapy. *AACN Adv Crit Care*. 2017;28(1):51–63.
- (83) Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1159–1166.

- (84) Ulldemolins M, Soy D, Llauro-Serra M, et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5520–5528.
- (85) Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99–110.
- (86) SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*. 2006;333(7577):1044.
- (87) Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(3):115–121.
- (88) Ulldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(8):1771–1778.
- (89) Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, et al. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (4): 421-9
- (90) Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1009–1034.
- (91) Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(1):1–8.
- (92) Targocid (teicoplanin): Australian product information. Macquarie (NSW): Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd, 2009 Jul 6 [online]. Available from URL:[http://www.sanofi-aventis.com.au/products/aus\\_pi\\_targocid.pdf](http://www.sanofi-aventis.com.au/products/aus_pi_targocid.pdf) [Accessed 2010 Nov 12],
- (93) Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1725–30.
- (94) Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(3):365–383.
- (95) Shikuma LR, Ackerman BH, Weaver RH, et al. Effects of treatment and the metabolic response to injury on drug clearance: a prospective study with piperacillin. *Crit Care Med*. 1990;18(1):37–41.

- (96) Mimoz O, Soreda S, Padoin C, Tod M, Petitjean O, Benhamou D. Ceftriaxone pharmacokinetics during iatrogenic hydroxyethyl starch-induced hypoalbuminemia: a model to explore the effects of decreased protein binding capacity on highly bound drugs. *Anesthesiology*. 2000;93(3):735–743.
- (97) Colman S, Stove V, De Waele JJ, Verstraete AG. Measuring Unbound Versus Total Piperacillin Concentrations in Plasma of Critically Ill Patients: Methodological Issues and Relevance. *The Drug Monit*. 2019;41(3):325–330.
- (98) Wong G, Briscoe S, Adnan S, et al. Protein binding of  $\beta$ -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations?. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6165–6170.
- (99) Al-Shaer MH, Alghamdi WA, Graham E, Peloquin CA. Meropenem, Cefepime, and Piperacillin Protein Binding in Patient Samples. *The Drug Monit*. 2020;42(1):129–132.
- (100) Chand N , Sanyal AJ . Sepsis-induced cholestasis . *Hepatology* .2007 ; 45 ( 1 ) : 230 - 241 .
- (101) Marshall JC . Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome . *Crit Care Med* . 2001 ; 29 ( 7 suppl ) : S99 - S106 .
- (102) Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):734–739.
- (103) McKindley DS, Hanes S, Boucher BA. Hepatic drug metabolism in critical illness. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 759–78.
- (104) Zollner G, Fickert P, Silbert D, et al. Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2003;38(6):717–727.
- (105) Greenfield RA , Gerber AU , Craig WA . Pharmacokinetics of cefoperazone in patients with normal and impaired hepatic and renal function . *Rev Infect Dis* . 1983 ; 5 ( suppl 1 ) : S127 - S136
- (106) Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest*. 2011;139(5):1210–1220.
- (107) Burra P, Masier A (2004) Dynamic tests to study liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 8:19–21
- (108) Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147–1161.
- (109) Korth-Bradley, J., Baird-Bellaire, S., Patat, A., Troy, S., Bohmer, G., Gleiter, C. et al. (2011) Pharmacokinetics and safety of a single intravenous dose of the antibiotic tigecycline in patients with cirrhosis. *J Clin Pharmacol* 51: 93\_101.

- (110) Muscara, M., Pedrazzoli, J. Jr, Miranda, E., Ferraz, J., Hofstatter, E., Leite, G. et al. (1995) Plasma hydroxymetronidazole/metronidazole ratio in patients with liver disease and in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 40: 477\_480.
- (111) Schmitt-Hoffmann, A., Roos, B., Spickermann, J., Heep, M., Peterfai, E., Edwards, D. et al. (2009) Effect of mild and moderate liver disease on the pharmacokinetics of isavuconazole after intravenous and oral administration of a single dose of the prodrug Bal8557. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 4885\_4890.
- (112) Veronese, L., Rautureau, J., Sadler, B., Gillotin, C., Petite, J., Pillegand, B. et al. (2000) Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 821\_826.
- (113) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. (2003) Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 52: 1\_77.
- (114) Büdingen FV, Gonzalez D, Tucker AN, Derendorf H. Relevance of Liver Failure for Anti-Infective Agents: From Pharmacokinetic Alterations to Dosage Adjustments. *Ther Adv Infect Dis*. 2014;2(1):17–42.
- (115) Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147–1161.
- (116) Kim WY, Huh JW, Lim CM, et al: A comparison of acute kidney injury classifications in patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Med Sci* 2012; 344:350–356 2.
- (117) Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, et al: Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: Predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1022–1030
- (118) Krueger WA, Neeser G, Schuster H, et al: Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy* 2003; 49:280–286
- (119) Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J: Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009, 37:2268–2282
- (120) Langgartner J, Vasold A, Glück T, et al: Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2008; 34:1091–1096
- (121) Beumier M, Casu GS, Hites M, et al.  $\beta$ -lactam antibiotic concentrations during continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2014;18(3):R105. Published 2014 May 22.

(122) Braune S, König C, Roberts JA, et al. Pharmacokinetics of meropenem in septic patients on sustained low-efficiency dialysis: a population pharmacokinetic study. *Crit Care*. 2018;22(1):25.

(123) Ngo QD, Lam VWT, Deane SA. Drowning in drainage? The Liverpool Hospital survival guide to drains and tubes. Sydney, Australia: Department of Surgery, Liverpool Hospital; 2004.

(124) Adnan S, Li JX, Wallis SC, et al. Pharmacokinetics of meropenem and piperacillin in critically ill patients with indwelling surgical drains. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(1):90–93.

(125) Bedikian A, Okamoto MP, Nakahiro RK, Farino J, Heseltine PN, Appleman MD, et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:151–4.

(126) Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Mansfield DL, Dana A, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:388–95.

(127) [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Disk\\_test\\_documents/EUCAST\\_breakpoints\\_v1.0\\_20091221.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/EUCAST_breakpoints_v1.0_20091221.pdf)

(128) Ulldemolins M, Vaquer S, Llauradó-Serra M, et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2014;18(3):227. Published 2014 Jun 23.

(129) Valtonen M, Tiula E, Backman JT, Neuvonen PJ: Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2000, 45:701–704. 50.

(130) Valtonen M, Tiula E, Takkunen O, Backman JT, Neuvonen PJ: Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2001, 48:881–885.

(131) Seyler L, Cotton F, Taccone FS, et al. Recommended  $\beta$ -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2011;15(3):R137.

(132) Varghese JM, Jarrett P, Boots RJ, Kirkpatrick CM, Lipman J, Roberts JA: Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in plasma and subcutaneous interstitial fluid in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Int J Antimicrob Agents* 2014, 43:343–348

(133) Prowle JR, Schneider A, Bellomo R: Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care* 2011, 15:207.

- (134) Roger C, Cotta MO, Muller L, et al. Impact of renal replacement modalities on the clearance of piperacillin-tazobactam administered via continuous infusion in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(2):227–231.
- (135) De Waele JJ, Carlier M. Beta-lactam antibiotic dosing during continuous renal replacement therapy: how can we optimize therapy?. *Crit Care*. 2014;18(3):158. Published 2014 Jun 26.
- (136) Bauer SR, Salem C, Connor MJ Jr, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin-tazobactam in 42 patients treated with concomitant CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):452–457.
- (137) Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1523–1528.
- (138) Czock D, Schwenger V, Kindgen-Milles D, et al. Dosierung von Antiinfektiva bei Nierenversagen und Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin : Empfehlungen der Sektionen Niere der DGIIN, ÖGIAIN und DIVI [Dose adjustment of anti-infective drugs in patients with renal failure and renal replacement therapy in intensive care medicine : Recommendations from the renal section of the DGIIN, ÖGIAIN and DIVI]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2018;113(5):384–392.
- (139) Imani S, Buscher H, Day R, et al. An evaluation of risk factors to predict target concentration non-attainment in critically ill patients prior to empiric  $\beta$ -lactam therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(11):2171–2175.
- (140) Roberts JA, Joynt G, Lee A, et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: Data from the multinational SMARTT Study [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa224.
- (141) Jang SM, Pai MP, Shaw AR, Mueller BA. Antibiotic Exposure Profiles in Trials Comparing Intensity of Continuous Renal Replacement Therapy. *Crit Care Med*. 2019;47(11):e863–e871.
- (142) Roberts DM, Liu X, Roberts JA, et al; RENAL Replacement Therapy Study Investigators: A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics. *Crit Care* 2015; 19:84
- (143) De Waele JJ, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Udy AA, Starr T, Wallis SC, Roberts JA. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014;40:1340–51
- (144) Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, et al. Augmented renal clearance, low  $\beta$ -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(4):385–392.

- (145) Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care*. 2018;22(1):233. Published 2018 Sep 24.
- (146) Jeon S, Han S, Lee J, et al. Population pharmacokinetic analysis of piperacillin in burn patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):3744–3751.
- (147) Petersson J, Giske CG, Eliasson E. Standard dosing of piperacillin and meropenem fail to achieve adequate plasma concentrations in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(10):1425–1436.
- (148) Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial  $\beta$ -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest*. 2012;142(1):30–39.
- (149) Johnson CA, Halstenson CE, Kelloway JS, et al. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;51(1):32–41.
- (150) Conil JM, Georges B, Mimoz O, et al. Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2006;32(12):2063–2066.
- (151) Zander J, Döbbeler G, Nagel D, et al. Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients--a prospective observational study. *Crit Care*. 2016;20:79.
- (152) Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(1):180–189.
- (153) Hatti M, Solomonidi N, Odenholt I, Tham J, Resman F. Considerable variation of trough  $\beta$ -lactam concentrations in older adults hospitalized with infection-a prospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):485–493.
- (154) Bue M, Sou T, Okkels ASL, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in plasma and subcutaneous tissue in patients on continuous renal replacement therapy. *Int J Infect Dis*. 2020;92:133–140.
- (155) Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):27–36.
- (156) Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet*. 2010;375(9710):248–251.
- (157) Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(9):539–543. Published 2011 Jul 19. doi:10.1038/nrneph.2011.92

- (158) Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21(3):217–230.
- (159) Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients?. *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072–1083.
- (160) Economou CJP, Wong G, McWhinney B, Ungerer JPJ, Lipman J, Roberts JA. Impact of  $\beta$ -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(5):589–594.
- (161) Mabilat C, Gros MF, Nicolau D, et al. Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics [published online ahead of print, 2019 Dec 11]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;10.1007/s10096-019-03769-8.
- (162) Tamatsukuri T, Ohbayashi M, Kohyama N, et al. The exploration of population pharmacokinetic model for meropenem in augmented renal clearance and investigation of optimum setting of dose. *J Infect Chemother*. 2018;24(10):834–840.
- (163) Taccone FS, Cotton F, Roisin S, Vincent JL, Jacobs F. Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septic shock. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):2129–2131.
- (164) Ghazi IM, Crandon JL, Lesho EP, McGann P, Nicolau DP. Efficacy of Humanized High-Dose Meropenem, Cefepime, and Levofloxacin against Enterobacteriaceae Isolates Producing Verona Integron-Encoded Metallo- $\beta$ -Lactamase (VIM) in a Murine Thigh Infection Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(11):7145-7147. doi:10.1128/AAC.00794-15.
- (165) van Lent-Evers NA, Mathôt RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit*. 1999;21(1):63–73.
- (166) Zhang Y, Wang T, Zhang D, et al. Therapeutic Drug Monitoring Coupled with Bayesian Forecasting could Prevent Vancomycin-associated Nephrotoxicity in Renal Insufficiency Patients: A Prospective Study and Pharmacoeconomic Analysis [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *Ther Drug Monit*. 2020;10.1097/FTD.0000000000000750.
- (167) Abdulla A, mohd TMJ, Hunfeld NGM, et al. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):57. Published 2020 Jan 17.
- (168) Patel BM, Paratz J, See NC, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients--a one-year prospective study. *Ther Drug Monit*. 2012;34(2):160–164.

- (169) Hagel S, Fiedler S, Hohn A, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET): a prospective, multi-centre, randomised controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):330. Published 2019 Jun 6.
- (170) Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care*. 2018;22(1):233. Published 2018 Sep 24.
- (171) [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
- (172) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03790631>
- (173) Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther*. 2014;36(11):1489–1511.e4.
- (174) Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial. *BMJ Open*. 2012;2(2):e000635. Published 2012 Mar 11.
- (175) Quinton MC, Bodeau S, Kontar L, et al. Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9):e00654-17. Published 2017 Aug 24.
- (176) Dhaese SAM, Thoof ADJ, Farkas A, et al. Early target attainment of continuous infusion piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients: A prospective observational study [published correction appears in J Crit Care. 2020 Apr;56:325]. *J Crit Care*. 2019;52:75–79.
- (177) McDonald C, Cotta MO, Little PJ, et al. Is high-dose  $\beta$ -lactam therapy associated with excessive drug toxicity in critically ill patients?. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(9):957–965.
- (178) Richter DC, Frey O, Röhr A, et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. *Infection*. 2019;47(6):1001–1011.
- (179) Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA.  $\beta$ -lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: a structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39(6):489–496.
- (180) Bue M, Sou T, Okkels ASL, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in plasma and subcutaneous tissue in patients on continuous renal replacement therapy. *Int J Infect Dis*. 2020;92:133–140.
- (181) Schoenenberger-Arnaiz JA, Ahmad-Diaz F, Miralbes-Torner M, Aragonés-Eroles A, Cano-Marrón M, Palomar-Martínez M. Usefulness of therapeutic drug

monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(e1):e30–e35.

(182) Roggeveen LF, Fleuren LM, Guo T, et al. Right Dose Right Now: bedside data-driven personalized antibiotic dosing in severe sepsis and septic shock - rationale and design of a multicenter randomized controlled superiority trial. *Trials.* 2019;20(1):745.

(183) Avent ML, Rogers BA. Optimising antimicrobial therapy through the use of Bayesian dosing programs. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(5):1121–1130.

(184) Heil EL, Nicolau DP, Farkas A, Roberts JA, Thom KA. Pharmacodynamic Target Attainment for Cefepime, Meropenem, and Piperacillin-Tazobactam Using a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic-Based Dosing Calculator in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(9):e01008-18.

(185) Roberts JA, Roger C, De Waele JJ. Personalized antibiotic dosing for the critically ill. *Intensive Care Med.* 2019;45(5):715–718.

(186) Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(1):9–22.

(187) Avent ML, Teoh J, Lees J, Eckert KA, Kirkpatrick CM. Comparing 3 methods of monitoring gentamicin concentrations in patients with febrile neutropenia. *Ther Drug Monit.* 2011;33(5):592–601.

(188) Reilly AM, Ding MX, Rower JE, Kiser TH. The Effectiveness of a Vancomycin Dosing Guideline in the Neonatal Intensive Care Unit for Achieving Goal Therapeutic Trough Concentrations. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(7):997-1005.

(189) Braune S, König C, Roberts JA, et al. Pharmacokinetics of meropenem in septic patients on sustained low-efficiency dialysis: a population pharmacokinetic study. *Crit Care.* 2018;22(1):25. Published 2018 Jan 30.

(190) Li S, Xie F. Population pharmacokinetics and simulations of imipenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(1):98-105.

(191) Shekar, Kiran & Roberts, Jason & Ghassabian, Sussan & Mullany, Daniel & Wallis, Steven & Smith, Maree & Fraser, John. (2012). Altered antibiotic pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation: Cause for concern?. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 68. 10.1093/jac/dks435.

(192) <https://www.freseniusmedicalcare.com/de/verbrauchsmaterialien-loesungen>

(193) Sanz-Codina M, Bozkir HÖ, Jorda A, Zeitlinger M. Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Jul;29(7):845-857.

(194) Pai Mangalore R, Ashok A, Lee SJ, Romero L, Peel TN, Udy AA, Peleg AY. Beta-Lactam Antibiotic Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2022 Nov 14;75(10):1848-1860.

(195) Luxton T, King N, Wälti C, Jeuken L, Sandoe J. A systematic review of the effect of therapeutic drug monitoring on patient health outcomes during treatment with penicillins. *J Antimicrob Chemother*. 2022 May 29;77(6):1532-1541.

## Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Helene Häberle durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Helene Häberle.

Sämtliche Versuche wurden von mir in Zusammenarbeit mit Dr. A. Röhr (Apotheke der Kliniken des Landkreises Heidenheim) durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie (Dr. Lina Maria Serna Higuera) durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Zur Überprüfung von Rechtschreibung und Grammatik wurde ChatGPT verwendet.

Ich versichere, dass ich den Output des ChatGPT sorgfältig geprüft und angepasst habe, bevor ich die Texte in das Manuskript aufgenommen habe.

Tübingen, den 17.11.2025

## Verzeichnis der Abbildungen:

1. B-Laktam-Ring, Penicillin, Piperacillin (Seite 7)
2. Zeit-Konzentrationsverlaufes für Meropenem nach Applikation einer Einzeldosis als Kurzinfusion (Seite 8)
3. Meropenem-Spiegel bei Intensivpatienten unter unterschiedlichen Dosierungsregimen (Seite 9)
4. Komplexität der krankheits- und therapiebedingten Veränderungen der Pharmakokinetik bei Patienten auf der Intensivstation (Seite 10)
5. Startseite von Preisenberger CADDy Software zum Berechnen der Dosierung bei Nierenersatzverfahren (Seite 15)
6. Stabilität von Piperacillin/Tazobactam- Lösung (Seite 23)
7. Schematische Darstellung einer HPLC Anlage (Seite 25)
8. Chromatogram von Piperacillin (Seite 26)
9. Bland-Altman-Diagramm zur Prüfung der Übereinstimmung zwischen der Dosisanpassung errechnet mittels endogener Clearance und eGFR (Seite 32)

## Verzeichnis der Tabellen:

1. Antiinfektiva in der Datenbase von Caddy (Seite 17)
2. Empfehlung des Herstellers zur Dosisanpassung von Piperacillin/Tazobactam bei eingeschränkter Nierenfunktion (Seite 18)
3. Empfehlung des Herstellers zur Dosisanpassung von Meropenem bei eingeschränkter Nierenfunktion (Seite 19)
4. Stabilitätsdaten von Meropenem (Seite 21)
5. Patientencharakteristik in der untersuchten Gruppe (Seite 29)
6. Unterschiedliche Dilysemodalitäten in der untersuchten Gruppe (Seite 30)
7. Numerische werte der Bland-Altman-Analyse (Seite 33)
8. Das Erreichen der therapeutischen Ziele unter der Therapie mit Meropenem und Piperacillin/Tazobactam, Patientengruppe mit und ohne CRRT an beiden Messtagen (Seite 35)
9. Patienten mit dem Antibiotikumspiegel im therapeutischen Bereich an dem ersten Messtag abhängig von der Dosiskalkulationsmethode (Seite 38)
10. Vergleich der Methoden zur Dosisneukalkulation bezüglich des Erreichens der therapeutischen Ziele in den Gruppen entsprechend mit und ohne RRT (Seite 39)
11. Mittelwerte der Merkmale die auf ihre Korreltion mit dem Antibiotikumspiegel untersucht wurden. Patientengruppe ohne RRT (Seite 40)
12. Multivariate Analyse als Korrelationsmaß zwischen gegebenem Merkmal und Serumspiegel am ersten und zweiten Messtag für Meropenem und Piperacillin/Tazobactam, Patientengruppe ohne RRT (Seite 41)
13. Mittelwerte der Merkmale die uf ihre Korreltion mit dem Antibiotikumspiegel untersucht wurden. Patientengruppe mit RRT (Seite 44/45)
14. Multivariate Analyse als Korrelationsmaß zwischen gegebenem Merkmal und Serumspiegel am ersten und zweiten Messtag für Meropenem und Piperacillin/Tazobactam, Patientengruppe mit RRT (Seite 46)
15. Dosisanpassungen nach der ersten Spiegelmessung (Seite 51)
16. Zusammensetzung der Studien, die mithilfe TDM die Erreichbarkeit der pharmakokinetischen Ziele für  $\beta$ -Laktam-Antibiotika untersuchen (Seite 82/83)

Verzeichnis der Formel:

1. Berechnung der Kreatinin-Clearance (Seite 19)
2. Berechnung der GFR nach vereinfachter MDRD-Formel (Seite 20)
3. Kinetische eGFR nach Chen (Seite 58)

## Danksagung

Meinem Mann, der stets für mich da war und mich ermutigt hat, nicht aufzugeben.

Ich möchte Frau Dr. Anka Röhr von der Apotheke Heidenheim für ihre stetige Unterstützung bei dem Projekt und die notwendigen Korrekturen des Kapitels „Materialien und Methoden“ danken.

Mein Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Prof. Helene Häberle, die dieses Projekt mit ihrer Idee initiiert hat und mich während des Entstehungsprozesses mit Geduld begleitet hat.