

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und
Pneumologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-
Guericke-Universität Magdeburg

**Der Einfluss einer blutspiegelgestützten
Therapie mit Meropenem bei
Intensivpatienten mit schweren Infektionen**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Stefanie Lohmeier

aus Lübecke

Magdeburg 2017

Bibliographische Beschreibung:

Lohmeier, Stefanie

Der Einfluss einer blutspiegelgestützten Therapie mit Meropenem bei Intensivpatienten mit schweren Infektionen. -2017- 59 Bl., 22 Abb., 15 Tab.

Kurzreferat:

Sepsis ist die führende Todesursache auf nichtkardiologischen Intensivstationen. Die wichtigste Säule der Therapie ist die frühzeitige adäquat dosierte Antibiotikagabe. Durch komplexe pathophysiologische Veränderungen im Rahmen einer Sepsis können therapeutische Medikamentenspiegel bei Intensivpatienten nicht immer mit Standarddosierungen erreicht werden. Mit Hilfe eines Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) besteht die Möglichkeit, Antibiotikakonzentrationen im Patientenserum zu messen und dementsprechend die Tagesdosis bis zum Erreichen der gewünschten Zielkonzentration im Blut zu adaptieren. Somit wird auch eine adäquate Antibiotikakonzentration am Wirkort erreicht, mit dem Ergebnis einer effektiveren Behandlung der Infektion und einer Minimierung der Entstehung bakterieller Resistenzen.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Erfahrungen mit einer TDM-gestützten Therapie mit Meropenem bei Patienten mit schweren Infektionen auf der Internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Magdeburg ausgewertet. Es wurden 146 TDM-Patienten mit einem historischen Patientenkollektiv von 101 Patienten hinsichtlich epidemiologischen Daten, Antibiotikadosis und Outcome, gemessen an Verweildauer, Organversagen, supportiver Therapie, Mortalität und Überleben, verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass in der TDM-Gruppe signifikant höhere tägliche Meropenemdosen über einen signifikant längeren Zeitraum verabreicht wurden. Im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung verstarben in der TDM-Gruppe signifikant weniger Patienten. Außerdem zeigte die Kaplan-Meier-Analyse ein signifikant höheres Überleben in der TDM-Gruppe.

Schlüsselwörter:

Meropenem, Sepsis, TDM

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Einführung	1
1.1 Epidemiologie und Definition der Sepsis	1
1.2 Diagnosekriterien und Schweregradeinteilung	2
1.3 Therapiemöglichkeiten	3
1.3.1 Kausale Therapie	3
1.3.2 Supportive Therapie	4
1.4 Meropenem	5
1.4.1 Pharmakokinetik und -dynamik	5
1.4.2 Veränderungen der Pharmakokinetik und -dynamik im Rahmen einer Sepsis	7
1.5 Therapeutisches Drug-Monitoring	10
2 Zielsetzung der Arbeit	12
3 Material und Methoden	13
3.1 Patienten	13
3.2 Methoden	14
3.3 Statistik	19
4 Ergebnisse	20
4.1 Allgemeine Ergebnisse	20
4.1.1 Biometrische Daten (Geschlechtsverteilung, Alter, Body-Mass-Index)	20
4.1.2 SAPS II-Score am Aufnahmetag	22
4.1.3 Anamnestische Daten	22
4.2 Spezielle Ergebnisse	24

4.2.1	Hauptdiagnosen	24
4.2.2	Mortalität	25
4.2.3	Überlebenszeit	26
4.2.4	Relative und Absolute Risikoreduktion	27
4.2.5	Infektionsfokus	28
4.2.6	Erregerspektrum	29
4.2.7	Organversagen	32
4.2.8	Antibiotikatherapie	33
4.2.9	Dosisanpassungen und TDM-Messungen	37
4.2.10	Supportive Therapie	40
4.2.11	Verweildauer	42
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	44
5	Diskussion	47
6	Zusammenfassung	58
7	Literaturverzeichnis	60
8	Danksagung	68
9	Ehrenerklärung	69
10	Curriculum vitae	70
11	Anlage	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.01: Konzentrations-Zeit-Kurve, modifiziert nach Roberts et al. 2006, S. 757 (Fig. 2).....	7
Abbildung 1.02: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen einer Sepsis, modifiziert nach Roberts et al. 2006, S. 757 (Fig. 1)	9
Abbildung 3.01: Patientengut	14
Abbildung 4.01: Diagramm Geschlechterverteilung TDM-Gruppe in Prozent.....	20
Abbildung 4.02: Diagramm Geschlechterverteilung Kontrollgruppe in Prozent	21
Abbildung 4.03: Diagramm anamnestische Daten in Prozent	23
Abbildung 4.04: Diagramm Hauptdiagnosen in Prozent	25
Abbildung 4.05: Diagramm Mortalität in Prozent	26
Abbildung 4.06: Grafik Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit	27
Abbildung 4.07: Diagramm Infektionsfokus TDM-Gruppe in Prozent	28
Abbildung 4.08: Diagramm Infektionsfokus Kontrollgruppe in Prozent	28
Abbildung 4.09: Diagramm Akutes Leberversagen in Prozent	33
Abbildung 4.10: Diagramm Akutes Nierenversagen in Prozent.....	33
Abbildung 4.11: Diagramm Dauer der Antibiotikagabe.....	34
Abbildung 4.12: Boxplot mittlere Antibiotikagesdosis in mg	35
Abbildung 4.13: Prozentuale Verteilung der gesamten TDM-Messungen.....	38
Abbildung 4.14: Diagramm Beatmungspflichtigkeit.....	40
Abbildung 4.15: Diagramm Beatmungsdauer in Tagen	41
Abbildung 4.16: Diagramm Katecholaminpflichtigkeit	41
Abbildung 4.17: Diagramm Dauer der Katecholamingabe in Tagen	42
Abbildung 4.18: Diagramm ITS-Verweildauer in Tagen	43
Abbildung 4.19: Diagramm Gesamtverweildauer in Tagen	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.01: Patientenalter in Jahren	21
Tabelle 4.02: Body-Mass-Index in kg/m ²	22
Tabelle 4.03: SAPS II-Score am Aufnahmetag in Punkten	22
Tabelle 4.04: Statistische Auswertung der anamnestischen Daten.....	23
Tabelle 4.05: Relative und Absolute Risikoreduktion in Prozent.....	27
Tabelle 4.06: Statistische Auswertung des Infektionsfokus.....	29
Tabelle 4.07: Erregerspektrum.....	29
Tabelle 4.08: Antiinfektiva-Kombinationstherapie	36
Tabelle 4.09: Durchschnittliche Anzahl der Dosisanpassungen	37
Tabelle 4.10: Prozentuale Verteilung der Dosisanpassungen	37
Tabelle 4.11: Durchschnittliche Anzahl der durchgeführten TDM-Messungen.....	38
Tabelle 4.12: Verteilung der TDM-Messungen 1 und 2 in % (n).....	39
Tabelle 4.13: Kontingenztafel der ersten und zweiten TDM-Messung	39
Tabelle 4.14: Zusammenfassende Darstellung aller Ergebnisse.....	44
Tabelle 8.01: Prozentuale Verteilung der durchgeführten TDM-Messungen.....	71

Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum/ Antibiotika
Abb.	Abbildung
ALV	akutes Leberversagen
ANV	akutes Nierenversagen
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BMI	engl. Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
d	Tag(e)
d.h.	das heißt
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HIV	engl. human immunodeficiency virus
HPLC	high performance liquid chromatography
HSV-1	Herpes-simplex-Virus-1
ITS	Intensivstation
KH	Krankenhaus
KI	Konfidenzintervall
MIC	engl. minimal inhibitory concentration
mg	Milligramm
MHK	minimale Hemmkonzentration
MRGN	multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NNT	engl. Number needed to treat
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
RSV	engl. Respiratory-Syncytial-Virus
SAPS II	engl. simplified acute physiology score II
SD	engl. standard deviation (Standardabweichung)
spp.	Spezies
Tab.	Tabelle
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
VRE	Vancomycin-resistenter Enterokokkus
vs.	versus
ZVK	zentraler Venenkatheter
\bar{x}	Mittelwert

1 Einführung

1.1 Epidemiologie und Definition der Sepsis

Infektionen sind ein Hauptgrund für Morbidität und Mortalität auf Intensivstationen weltweit (Vincent et al. 2009). Mit Mortalitätsraten von 20-50% (Martin et al. 2003) ist die aus einer Infektion resultierende Sepsis die häufigste Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen (Vincent et al. 2009). Allein in den USA treten jährlich etwa 751.000 Fälle schwerer Sepsis auf, wobei die Tendenz weiter steigt. Dabei werden gleichviele Todesfälle durch eine Sepsis wie durch einen akuten Myokardinfarkt verursacht (Angus et al. 2001). Die Ergebnisse der europäischen SOAP-Studie zeigen eine schwankende Sepsismorbidität von 18% in der Schweiz sowie 73% auf portugiesischen Intensivstationen. In Deutschland liegt diese bei 31%. Die Mortalitätsraten bei Sepsis reichen von 10% in der Schweiz bis zu 35% in Italien (Deutschland: 16%), die Mortalitätsraten bei schwerer Sepsis und septischem Schock liegen durchschnittlich bei 32,2% bzw. 54,1% (Vincent et al. 2006).

Hauptinfektionsorte sind die Lunge (64%), gefolgt von Bauchraum (20%), Blutstrom (15%), Urogenitaltrakt (14%) und etwaigen Kathetern (5%) (Calandra et al. 2005, Vincent et al. 1995, Vincent et al. 2009). Sofern ein Erreger isoliert werden kann, stammt dieser etwa gleichhäufig aus dem grampositiven bzw. gramnegativen Bereich. Seltener treten Pilz- oder Mischinfektionen auf. Ein Erregernachweis gelingt jedoch nur in ca. 60-70% der Fälle (Vincent et al. 2006).

Bei einer Sepsis handelt es sich um eine komplexe, inflammatorische Antwort des Körpers, auch als systemic inflammatory response syndrome (SIRS) bezeichnet, auf eine vorliegende Infektion. Die Schweregrade Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock stellen dabei ein lückenloses Fortschreiten des Krankheitsbildes dar. Da ein gesonderter, zur Diagnosestellung ausreichender Parameter fehlt, werden stattdessen Vitalparameter, Laborwerte, hämodynamische Daten und Organfunktionen genutzt (Reinhart et al. 2010). Die zugrundeliegende Infektion ist wiederum als „pathologischer Prozess, der durch die Einwanderung pathogener oder potenziell

pathogener Keime in normalerweise steriles Gewebe, Körperflüssigkeiten oder Körperhöhlen ausgelöst wird“, definiert (Vincent 2008).

Die Pathophysiologie der Sepsis ist durch eine komplizierte Interaktion zwischen dem Wirtsorganismus und dem auslösenden Erreger sowie dessen Struktur gekennzeichnet. Wenn sowohl angeborenes als auch adaptives Immunsystem auf jene Erreger reagieren, kann dies mittels komplexer Mechanismen letztendlich zu Kapillarleck- und Ödembildung sowie einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) mit Gewebhypoxie und anschließendem Organversagen führen. Die Mortalität der Sepsis ist dabei abhängig von Zahl und Schwere der verschiedenen Organversagen. So geht ein Organversagen von vier oder mehr Organen mit einer Mortalität von über 90% einher (Cohen 2002, Hotchkiss et al. 2003, Russell 2006).

1.2 Diagnosekriterien und Schweregradeinteilung

Im Jahr 1991 definierte die North American Consensus Conference den Begriff SIRS als eine vom Normalbefund abweichende Situation eines der vier Kriterien „Körpertemperatur, Leukozytenzahl, Herzfrequenz und Atemfrequenz“.

Ferner lässt sich das Krankheitsbild in die Schweregrade Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock unterteilen. Die Sepsis ist dabei durch mindestens zwei der beschriebenen SIRS-Symptome plus einer klinisch vermuteten oder aber mikrobiologisch nachgewiesenen Infektion gekennzeichnet, wobei diese Fokussuche in der Diagnostik und anschließenden Therapie die tragende Rolle spielt. Im Fall der schweren Sepsis liegt zusätzlich die Dysfunktion oder das Versagen eines oder mehrerer Organe vor. Beim septischen Schock kommt es letztlich zu einem akuten Kreislaufversagen mit einem derartigen Blutdruckabfall, welcher mit alleiniger Volumengabe zumeist nicht zu beherrschen ist (Klein Klouwenberg et al. 2012, Russel 2006). Als Prädiktoren für einen septischen Schock gelten hohes Patientenalter, Nierenversagen, Neutropenie, ein unbekannter Infektionsfokus, die Infektion mit Anaerobiern sowie eine sogenannte polymikrobielle Infektion, also eine gleichzeitige schwere Infektion mit verschiedenen Erregern (Leibovici et al. 1997).

Im Jahr 2016 veröffentlichte die „Third International Consensus Definitions Task Force“ eine neue Definition des Krankheitsbildes „Sepsis“, da es oftmals schwierig ist, die unterschiedlichen Schweregrade voneinander abzugrenzen. Aus diesem Grund wurde empfohlen, von den bekannten Bezeichnungen abzusehen und Sepsis stattdessen als „lebensbedrohliches Organversagen durch eine dysregulierte Antwort des Körpers auf eine Infektion“ zu bezeichnen (Seymour et al. 2016).

1.3 Therapiemöglichkeiten

Bezüglich der möglichen Therapiemaßnahmen im Rahmen einer vermuteten oder bestätigten Sepsis kommt es besonders auf den schnellen Therapiebeginn an (Russell 2006). Speziell die als „early goal-directed therapy“ bezeichnete frühzeitige Beeinflussung von hämodynamischen Parametern, wie zentralvenöser Druck (ZVD), mittlerer arterieller Druck (MAP) und zentralvenöser Sauerstoffsättigung (ScvO₂) durch Volumengabe, Inotropika- oder Vasopressorapplikation sowie gegebenenfalls Transfusion von Erythrozytenkonzentraten innerhalb der ersten sechs Stunden zeigte eine signifikant niedrigere Mortalität (Rivers et al. 2001).

Insbesondere die frühe Antibiotikagabe innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme ist mit einer erhöhten Überlebenschance des Patienten verbunden (Blos et al. 2016). In einer Studie dargestellt, nahm innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von sechs Stunden die Überlebenschance von Patienten mit septischem Schock mit jeder Stunde Verzögerung der initialen Antibiotikaverabreichung um 7,6% ab (Kumar et al. 2006).

Bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis sollten jedoch unbedingt vor der ersten Antibiotikagabe zwei bis drei Blutkulturen paarweise abgenommen und dem Labor zugeführt werden, um eine Beeinflussung der eventuell vorhandenen Keime durch das Antibiotikum zu verhindern (Reinhart et al. 2010).

1.3.1 Kausale Therapie

Die kausale Therapie der verschiedenen Sepsisformen umfasst zum einen eine adäquate Antibiotikagabe, zum anderen, wenn möglich, eine Fokussanierung (MacArthur et al. 2004, Dellinger et al. 2013, Vallés et al. 2003). Umgekehrt hat eine

Verzögerung der Fokussanierung von mehr als 6 Stunden eine erhöhte Mortalitätsrate zur Folge (Bloos et al. 2016).

Ein besonders großes Augenmerk wird auf die frühzeitige Antibiotikagabe gelegt (Dulhunty et al. 2013, Fraser et al. 2006, Garnacho-Montero et al. 2003, Oppert et al. 2012). Da der Fokus häufig initial nicht bekannt ist, sollte möglichst innerhalb einer Stunde nach Aufnahme des Patienten mit einer empirischen Therapie, also der Verabreichung von Breitspektrum-Antibiotika, begonnen werden. Die Gabe sollte ferner hochdosiert erfolgen, da davon auszugehen ist, dass in infizierten Geweben höhere Antibiotikakonzentrationen vonnöten sind, um letztendlich eine Wirkung zu erreichen. Die Auswahl des entsprechenden Medikaments sollte angepasst an das individuelle Risiko des einzelnen Patienten sowie an die örtliche Resistenzsituation in der Klinik geschehen. In Frage kommen vor allem Wirkstoffe, die auch gegen resistente Stämme von Enterobacteriaceae oder Pseudomonas aeruginosa wirksam sind, wie zum Beispiel Ureidopenicilline, Cephalosporine der dritten oder vierten Generation und Carbapeneme, auf welche im späteren Teil noch einmal gezielt eingegangen wird. Die Therapiedauer sollte 7-10 Tage umfassen, wobei alle 48-72 h eine Neubewertung des Therapieregimes erfolgen sollte, um toxische Ereignisse ausschließen und, bei vorliegendem Erregernachweis inklusive Resistogramm, die Therapie deeskalieren zu können (Habarth et al. 2003, Kollef et al. 1999, Lipman et al. 2009).

Zu berücksichtigen sind außerdem diverse Änderungen des pharmakokinetischen und -dynamischen Verhaltens verschiedener Medikamente, die im Rahmen einer Sepsis gehäuft in Erscheinung treten. Bei Patienten mit Sepsis ist nicht davon auszugehen, dass über die Applikation von in der Fachinformation aufgeführten Standarddosen in jedem Fall ausreichende Wirkstoffkonzentrationen am Infektionsort erreicht werden können (Hites et al. 2013, Sinnollareddy et al. 2012, Taccone et al. 2010).

1.3.2 Supportive Therapie

Zur supportiven Therapie septischer Patienten zählen zunächst die hämodynamische Stabilisierung und das Atemwegsmanagement, aber auch Blutzuckerkontrolle,

Thromboseprophylaxe und die Verabreichung von Blutprodukten (Reinhart et al. 2010, Vincent 2008).

1.4 Meropenem

Das Antibiotikum Meropenem ist ein Vertreter der Carbapeneme und gehört damit wie die Penicilline, Cephalosporine und Monobactame zur Gruppe der β -Lactam-Antibiotika. Diese weisen den typischen β -Lactam-Ring auf und besitzen über die Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese alle einen ähnlichen Wirkmechanismus. Carbapeneme werden aufgrund der Erfassung beinahe aller Erregertypen als Breitspektrum-Antibiotika bezeichnet und gelten außerdem als eher nebenwirkungsarm. So wurden nur in sehr seltenen Fällen zerebrale Krampfanfälle als unerwünschte Arzneimittelwirkung beschrieben. Meropenem ist ausschließlich für die intravenöse Verabreichung geeignet (Mattoes et al. 2004, Stille et al. 2005, Zhanel et al. 2007).

1.4.1 Pharmakokinetik und -dynamik

Die Pharmakokinetik eines Stoffes beschreibt den Zusammenhang zwischen der applizierten Dosis und der im Blut oder in verschiedenen Geweben vorliegenden Konzentration (Paepe et al. 2002). Leitbegriffe der Pharmakokinetik sind Verteilungsvolumen (V_d), Clearance, d.h. die Elimination oder Ausscheidung des Stoffes, Halbwertszeit ($t_{1/2}$), Maximalkonzentration (C_{max}) und Minimalkonzentration (C_{min}) sowie die area under the curve (AUC), also der Bereich, der sich unter der graphisch dargestellten Serumkonzentrations-Zeit-Kurve befindet (Roberts et al. 2006). Die vorliegende Serumkonzentration eines Medikaments spiegelt also dessen Absorption, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung wider (Nicolau 2008). Der Begriff Pharmakodynamik hingegen bezeichnet den Zusammenhang zwischen der im Organismus vorliegenden Konzentration des Medikaments und dessen Wirkung, im Fall eines Antibiotikums folglich die Abtötung von Mikroorganismen (Sinnollareddy et al. 2012).

Die antibakterielle Aktivität eines Antibiotikums ist also letztendlich stark abhängig von seiner vorliegenden Konzentration am Wirkort, jedoch auch von Eigenschaften

des Bakterienstammes, wie beispielsweise der Anzahl der Bakterien, der Wachstums- beziehungsweise Vermehrungsphase, in welcher der Stamm sich gerade befindet, und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) oder minimal inhibitory concentration (MIC) (Roberts et al. 2006). Als MHK oder MIC wird die in vitro bestimmte Antibiotikakonzentration bezeichnet, die gerade ausreicht, um das Wachstum aller in einem flüssigen oder festen Medium anwesenden Bakterien zu hemmen (Stille et al. 2005).

Meropenem ist sowohl durch ein hohes Verteilungsvolumen sowie eine hohe Clearance als auch durch eine eher niedrige Plasmaproteinbindungskapazität von weniger als 10% gekennzeichnet (Gonçalves et al. 2011, Karjagin et al. 2008). Es penetriert jedoch nach intravenöser Applikation relativ zügig in Körperflüssigkeiten und verschiedene Gewebe und wird überwiegend renal eliminiert (Nicolau 2008).

Bezüglich ihrer Wirkungscharakteristik gehören β -Lactam-Antibiotika, einschließlich Meropenem, zu den zeitabhängig oder auch konzentrationsunabhängig wirkenden Antibiotika. Dies bedeutet, dass es bei der Therapie mit β -Lactamen auf die Dauer ankommt, in der die Serumkonzentration des Antibiotikums die MHK oder MIC eines Bakterienstammes überschreitet. Dieser Zustand wird auch als $T > MIC$ bezeichnet (Mouton et al. 2000, Roberts et al. 2009). Für Carbapeneme sollte die $T > MIC$ bei 40% liegen. Also kann ein Carbapenem wie beispielsweise Meropenem erst dann optimal wirken, wenn über 40% der Dauer der Applikationsintervalls eine über der MIC liegende Serumkonzentration vorliegt (Perrott et al. 2010, Roberts et al. 2007a). Fällt die Konzentration über einen zu langen Zeitraum unter die MIC, kann es zu einer Vermehrung des Bakterienstammes mit verstärkter Resistenzbildung kommen. Speziell bei dem klinisch schwer zu beherrschenden Keim *Pseudomonas aeruginosa* wurde eine solche rapide Entwicklung multiresistenter Bakterienstämme beobachtet (Taccone et al. 2012). Außerdem ist davon auszugehen, dass eine maximale Abtötung der Bakterien erst dann erreicht wird, wenn die Serumkonzentration um das Vier- bis Fünffache über der MIC liegt (Roberts et al. 2006).

Graphisch dargestellt finden sich die beschriebenen Eigenschaften in der Abbildung 1.01.

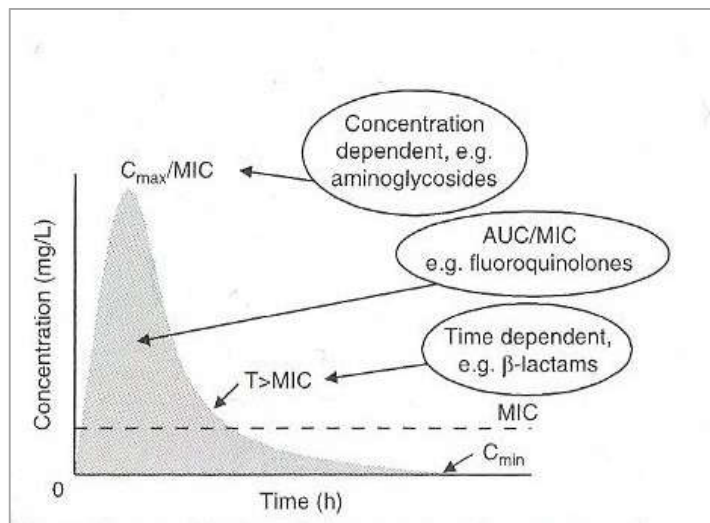


Abbildung 1.01: Konzentrations-Zeit-Kurve, modifiziert nach Roberts et al. 2006, S. 757 (Fig. 2)

1.4.2 Veränderungen der Pharmakokinetik und -dynamik im Rahmen einer Sepsis

Eine Sepsis kann, wie in Kapitel 1.1 dargestellt, unterschiedliche Veränderungen in der Pathophysiologie des betroffenen Organismus hervorrufen. Die drei Hauptsäulen, die die Wirkeigenschaften eines Medikaments beeinflussen können, sind kardiale Auswurfleistung, Kapillarleckbildung und Organdysfunktion bzw. -versagen (Roberts et al. 2006, Varghese et al. 2011).

Um dem voranschreitenden Blutdruckabfall entgegenzuwirken, wird reflektorisch die Pumpfunktion und somit der Auswurf des Herzens gesteigert, was zu einem verstärkten Blutfluss führt. Im Anschluss daran werden neben anderen Organen vor allem die Nieren vermehrt durchblutet, woraus eine erhöhte renale Clearance resultiert. Da ein Zusammenhang zwischen der Clearance von Meropenem und der als Schätzwert für die renale Clearance berechneten Creatinin-Clearance besteht (Nicolau 2008), lässt sich schlussfolgern, dass es letztendlich zu einer gesteigerten Ausscheidung von Meropenem kommt (Roberts et al. 2010, Roberts et al. 2007b). Dieses Phänomen wird in der Literatur als augmented renal clearance (ARC), also als eine vermehrte Ausscheidung von löslichen Stoffen, bezeichnet (Udy et al. 2011). In

der 2013 veröffentlichten prospektiven Studie von Carlier et al. wurde bei 80% der Patienten eine ARC beobachtet. Es wird angenommen, dass es sich somit um eine häufige Erscheinung handelt. In der Intensivmedizin gilt die ARC jedoch noch als relativ unbekanntes pathophysiologisches Konzept (Carlier et al. 2013). Allein durch die berechnete renale Clearance lässt sich die Elimination von Antibiotika jedoch nur abschätzen und nicht sicher vorhersagen (Casu et al. 2013).

Durch das entstandene Kapillarleck kann sich ferner ein großer Anteil der Körperflüssigkeit in das umliegende Gewebe verschieben, was auch als „third spacing“ bezeichnet wird. Daraus resultieren ein steigendes Verteilungsvolumen und wiederum eine erniedrigte Meropenem-Serumkonzentration (Novelli et al. 2005).

Weiteren Einfluss nimmt eine mögliche Dysfunktion oder das Versagen der verschiedenen Organe, speziell von Leber und Niere. Die Leber nimmt mit ihren Enzymen eine große Rolle in der Metabolisierung von Medikamenten ein, wohingegen die Niere bei vielen pharmakologischen Stoffen für deren Ausscheidung zuständig ist. Sind die Organe also in ihrer Funktion eingeschränkt oder versagen komplett, kann es zur Akkumulation der Medikamente kommen (Paepe et al. 2002).

Des Weiteren zu berücksichtigen sind die möglicherweise bei Nierenversagen angewandten Nierenersatzverfahren, die zu einer erhöhten Elimination von Medikamenten führen (Kielstein et al. 2006, Langgartner et al. 2008).

In Abbildung 1.02 sind die wesentlichen Veränderungen, die durch eine Sepsis ausgelöst werden können, graphisch dargestellt.

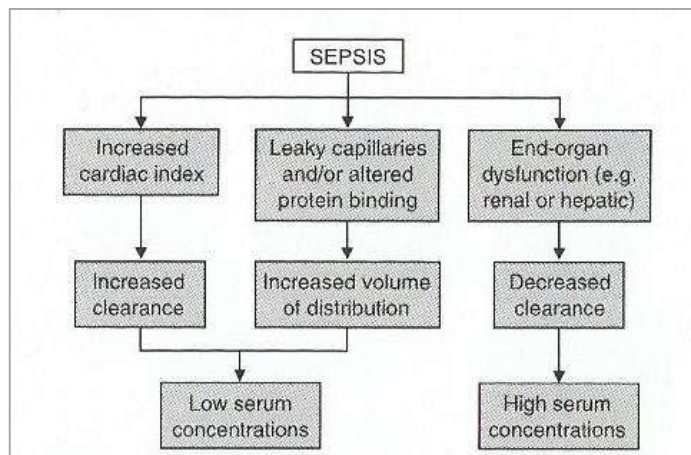


Abbildung 1.02: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen einer Sepsis, modifiziert nach Roberts et al. 2006, S. 757 (Fig. 1)

Eine adäquat dosierte Antibiotikatherapie bei Sepsispatienten ist unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen und -dynamischen Variabilität eine regelrechte Herausforderung (Scaglione 2009). Bei zu niedrigen Konzentrationen droht letztendlich ein Versagen der Therapie und zusätzlich eine vermehrte Resistenzentwicklung des Bakterienstammes (Ibrahim et al. 2000, Kitzes-Cohen et al. 2002).

Die beschriebenen mitunter rapiden Veränderungen in der Pathophysiologie können sehr interindividuelle Schwankungen bezüglich der Antibiotikadosis im Plasma bewirken. Während bei einem Patienten ein adäquater therapeutischer Effekt ausgelöst wird, kann die Applikation derselben Antibiotikadosis bei einem anderen Patienten zu subtherapeutischen oder aber auch toxischen Konzentrationen führen (Sime et al. 2012). Als Hilfsmittel zur Dosisoptimierung könnten daher eine Serumkonzentrationsbestimmung mittels des sogenannten therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) und im Anschluss die blutspiegelgestützte Antibiotikagabe dienen (Taccone et al. 2010, Udy et al. 2012).

1.5 Therapeutisches Drug-Monitoring

Wie oben beschrieben reicht eine Therapie mit Standardantibiotikadosen bei Sepsispatienten aufgrund der veränderten Pharmakokinetik und –dynamik häufig nicht aus. Abhilfe schaffen könnte die Anwendung eines Therapeutischen Drug-Monitorings (TDM), das die Verabreichung individueller Dosen und damit ein sicheres Erreichen der angestrebten Serumkonzentrationen möglich macht (Binder et al. 2013).

Für diverse Antibiotika, wie Aminoglycoside oder Glycopeptide hat sich ein routinemäßiges TDM bereits seit längerem etabliert. Dies hängt jedoch eher von der erhöhten Toxizität der genannten Wirkstoffe sowie der Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und weniger von deren Dosisoptimierung ab. Unter den β -Lactamen einschließlich dem Carbapenem Meropenem findet das Verfahren jedoch bisher nur sehr selten Verwendung, obwohl β -Lactame zur klinisch am häufigsten verordneten Antibiotikagruppe gehören. Erklären lässt sich diese Tatsache möglicherweise dadurch, dass β -Lactame insgesamt ein eher niedriges Nebenwirkungspotenzial und somit eine große therapeutische Breite aufweisen und dass das TDM hier beinahe ausschließlich der Dosisanpassung dienen würde (Roberts et al. 2010).

Die Durchführung gestaltet sich dahingehend, dass sogenannte Antibiotika-Talkonzentrationen im Patientenserum mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie klinisch-pharmakologisch bestimmt werden (Dasgupta 2008, Dasgupta 2010, Sime et al. 2012).

Ein TDM kann letztendlich sowohl zur Verminderung toxischer Ereignisse, als auch zur Maximierung der Effektivität einer Antibiotikatherapie genutzt werden. Außerdem ist anzunehmen, dass durch die optimierte Dosisanpassung das klinische Outcome der Patienten verbessert und die fortschreitende Resistenzentwicklung aufgehalten werden kann (Roberts et al. 2012). Eine an Intensivpatienten durchgeführte Studie, die von Roberts et al. 2010 veröffentlicht wurde, zeigte, dass 74,2% der blind verabreichten initialen β -Lactamdosens die vorher festgelegten pharmakodynamischen Endpunkte nicht erreichen konnten. Patel et al. untermalten dieses Ergebnis mit ihrer 2012 veröffentlichten, an Verbrennungspatienten mit

Sepsis erhobenen, prospektiven Studie, in der 60% der untersuchten Patienten den notwendigen Ziel-Serumspiegel nicht erreichten. Dies unterstreicht die immense Rolle, die ein TDM bei routinemäßiger Durchführung einnehmen könnte. Bei Nicht-Erreichen der notwendigen Serumkonzentration wäre mit Hilfe des TDM eine Steigerung der Dosis über ein Vielfaches der empfohlenen Standarddosis möglich, ohne dabei das Risiko toxischer Ereignisse einzugehen. Im Falle einer initialen Überdosierung, beispielsweise bei einem vorliegenden Nierenversagen, könnte die Dosis unproblematisch verringert werden (Roberts et al. 2010). Vorrangiges Ziel des TDM von β -Lactam-Antibiotika ist folglich die Steigerung der Wirksamkeit durch Therapieoptimierung (Sime et al. 2012).

Eine Therapiestrategie wurde 2014 in einem Review von Roberts et al. vorgeschlagen. Demnach sollte nach Erkennen der Infektion schnellstmöglich ein adäquates Antibiotikum ausgewählt werden. Hilfreich kann hier die lokale Resistenzlage der Intensivstation sowie die Erreger-Datenbank des European Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) sein (Wolff et al. 2013). Anschließend erfolgt eine Einschätzung der pathophysiologischen Veränderungen der Patienten mit Hilfe von Labor- und biometrischen Parametern, wie unter anderem Creatinin-Clearance, Albumin, Gewicht. Anhand der genannten Parameter sowie unter Zuhilfenahme von Resistenzlage und EUCAST-Datenbank wird die Initialdosis abgeschätzt und zügig verabreicht. In zeitlich festgelegten Abständen wird nun das Antibiotikum appliziert und die obligatorische Entnahme von Serumproben kann begonnen werden. Letztendlich erfolgt anhand der gemessenen Serumspiegel eine Dosisanpassung, welche zum Teil schon mit spezieller Computersoftware ermittelt wird (Roberts et al. 2014).

Verschiedene Falldarstellungen konnten verdeutlichen, dass in Einzelfällen die empfohlene Meropenem-Standarddosis von 3g pro Tag sogar um das drei- bis vierfache überschritten werden musste, um überhaupt adäquate Serumspiegel zu erreichen. Alle in den Kasuistiken beschriebenen Patienten litten an einer Sepsis. Die Genese war jedoch unterschiedlich und reichte von Ventilator-assoziiertes Pneumonie über postoperative Sepsis bis zu einer ZNS-Infektion. (Lonsdale et al. 2013, Taccone et al. 2012, Tröger et al. 2012).

2 Zielsetzung der Arbeit

Obwohl die beschriebene Problematik der adäquaten Antibiotikadosis in der Sepsistherapie zum Alltag auf Intensivstationen gehört, wurden bisher nur wenig Publikationen zu diesem Thema veröffentlicht (Sime et al. 2012).

Außerdem beruhen die bisherigen Empfehlungen bezüglich der Standarddosierung von Meropenem lediglich auf Studien, die gesunde oder nur geringfügig erkrankte Probanden eingeschlossen haben. Zwischen der Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten bei gesunden und kranken Individuen bestehen jedoch vermutlich große Unterschiede (Binder et al. 2013). Wenn also im Fall einer Sepsis weiterhin konsequent nur die empfohlenen Standard Dosen verabreicht werden, kann es aufgrund der oben ausführlich beschriebenen Veränderungen zu inadäquaten Serumkonzentrationen des applizierten Antibiotikums kommen (Taccone et al. 2010). Auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Magdeburg wird seit Ende des Jahres 2008 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Pharmakologie ein solches TDM für diverse Breitspektrumantibiotika, unter anderem Meropenem, durchgeführt. Eine individuelle Dosisanpassung erfolgt als Konsens zwischen Intensivmedizin, Medizinischer Mikrobiologie und Klinischer Pharmakologie unter Berücksichtigung von Meropenem-Serumspiegel, den bereits genannten pathophysiologischen Veränderungen bei schweren Infektionen sowie lokaler Resistenzlage beziehungsweise EUCAST-Daten.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, retrospektiv die Erfahrungen mit blutspiegelgestützter Dosierung, speziell von Meropenem, bei Intensivpatienten mit schweren Infektionen zu analysieren. Ein besonderes Augenmerk galt der Meropenemdosierung und dem Erfolg der Therapie, gemessen an Verweildauer, Organversagen, Notwendigkeit von supportiven Maßnahmen sowie Mortalität und Überleben im Vergleich zu einem historischen Patientenkollektiv.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Patientendaten der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Magdeburg aus den Jahren 2006 – 2011 ausgewertet. Da zwischen einer Gruppe mit beziehungsweise ohne TDM verglichen werden sollte, wurden die Patienten in eine TDM-Gruppe (ITS-Behandlungen aus 2009 - 2011) und eine Kontrollgruppe (ITS-Behandlungen aus 2006 – 2008) untergliedert.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer Infektion sowie die an mindestens fünf aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführte Therapie mit Meropenem. Es gab keine Altersbeschränkung.

Von der Datenerhebung ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die Therapie auf Wunsch der Angehörigen beziehungsweise gesetzlichen Betreuer im Sinne des mutmaßlichen Willens des Patienten eingestellt wurde. In diesem Fall handelte es sich um eine Fortführung ausschließlich der palliativen Therapiemaßnahmen, die keine antibiotische oder kreislaufunterstützende Therapie mehr beinhalteten. Dies betraf in der TDM-Gruppe 23% (n = 41) der Patienten, in der Kontrollgruppe 14% (n = 17).

Anhand der vorliegenden Kriterien konnten in der TDM-Gruppe 146 Patienten und in der Kontrollgruppe 101 Patienten, also insgesamt 247 Patienten, ermittelt und ausgewertet werden (Abbildung 3.01).

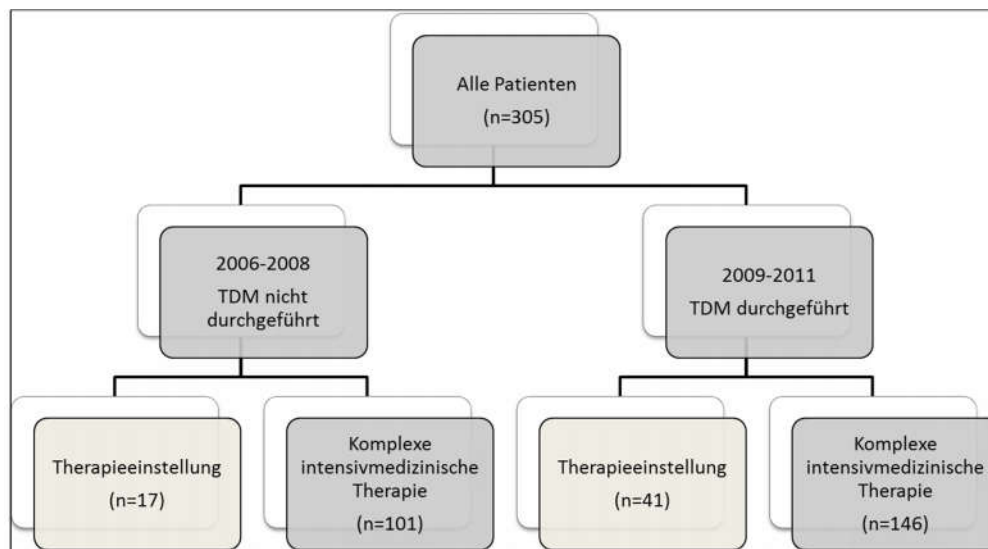


Abbildung 3.01: Patientengut

3.2 Methoden

Anhand der elektronischen Intensivdokumentation (IMESO®) sowie der medizinischen Basisdokumentation (Medico®) wurden für jeden Patienten folgende Parameter erfasst:

- **Alter**
- **Geschlecht**
- **Body-Mass-Index**
- **Hauptdiagnosen**

Als Hauptdiagnosen wurden hier die verschiedenen Schweregrade einer Sepsis, oder aber das Vorliegen einer Infektion, die per definitionem keine Sepsis ist, bezeichnet.

- **Infektionsfokus**

Untergliedert wurde in die Infektionsfoci Lunge, Abdomen, Urogenitaltrakt, Katheter, anderer Fokus und unklarer Fokus. Als Punkt „anderer Fokus“ wurden seltenere Ursachen, wie beispielsweise Endokarditis oder Meningitis, zusammengefasst.

➤ **Anamnestische Daten**

Registriert wurden anamnestische Begleiterkrankungen des betroffenen Patienten sowie Ereignisse wie Dialyse oder eine im Rahmen des Aufenthaltes eventuell durchgeführte Reanimation.

➤ **SAPS II-Score am Aufnahmetag**

Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) ist eine Weiterentwicklung des in den 1980er Jahren etablierten SAPS-Score. Es handelt sich hierbei um einen intensivmedizinischen Score, der dazu dienen soll, bereits am Aufnahmetag möglichst exakt die Wahrscheinlichkeit eines Organversagens sowie die Sterbewahrscheinlichkeit abzuschätzen. In die Berechnung fließen die folgenden 14 Parameter ein: Alter (Jahre), Herzfrequenz (bpm), systolischer Blutdruck (mmHg), Körpertemperatur (°C), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, d.h. das Verhältnis von Sauerstoffpartialdruck zu inspiratorischem Sauerstoffanteil, Urinausscheidung (L/d), Harnstoff (mmol/L), Leukozytenzahl (Gpt/L), Kalium im Serum (mmol/L), Natrium im Serum (mmol/L), Bicarbonat im Serum (mmol/L), Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), Glasgow Coma Scale, chronische Erkrankungen (AIDS, hämatologisches Malignom, metastasiertes Malignom) und Aufnahmegrund (geplant/ ungeplant chirurgisch beziehungsweise internistisch) (Le Gall et al. 1984, Le Gall et al. 1993, Unertl et al. 1997).

In dieser Arbeit wurde der Punktwert im SAPS II jeweils für den Aufnahmetag erfasst und ausgewertet.

➤ **Organversagen**

Der Fokus wurde hier auf das akute Nierenversagen sowie das akute Leberversagen gelegt.

➤ **Mortalität**

Unterschieden wurde zwischen 14-Tages-Mortalität, das heißt ein Versterben innerhalb der ersten 14 Tage, Mortalität im gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS-Mortalität) sowie

Krankenhausmortalität, welche der Mortalität während des Aufenthaltes auf ITS und anschließend auf der Normalstation entspricht.

➤ **Überlebenszeit**

Die ITS-Überlebenszeit bezeichnet die Zeitspanne von der Aufnahme auf der ITS bis zur so genannten „letzten Information“, die es anhand der elektronischen Patientenakte über den betreffenden Patienten gibt. Dieses kann der Tod des Patienten, aber auch die Verlegung auf eine Normalstation sein. Wenn diese letzte Information mit dem Tod des Patienten gleichzusetzen ist, handelt es sich um die echte und somit unzensierte Überlebenszeit. Für Patienten, die im Anschluss an ihren Aufenthalt auf der Intensivstation innerhalb des Universitätsklinikums auf eine Normalstation verlegt wurden, werden hingegen sogenannte zensierte Daten aufgezeigt. Dies bedeutet, dass der Patient vor Ende der Beobachtungszeit ausgeschieden ist, ohne dass wir in diesem Fall zeigen, ob und wann das erwartete Ereignis, der Tod, eingetreten ist.

➤ **Relative und Absolute Risikoreduktion und Number needed to treat**

Die relative und absolute Risikoreduktion (RRR bzw. ARR) beschreibt die Änderung des relativen beziehungsweise absoluten Risikos (RR bzw. AR) und wird vor allem im Vergleich zweier verschiedener Therapien eingesetzt. In unserem Fall handelt es sich zwar um die Therapie mit demselben Medikament, jedoch um zwei verschiedene Therapiestrategien. Zusätzlich wurde die so genannte „Number needed to treat (NNT)“, übersetzt die „Anzahl der notwendigen Behandlungen, um ein positives Outcome zu erzielen“ (Roll et al. 2009) berechnet. Diese besteht aus dem Kehrwert der absoluten Risikoreduktion.

➤ **Antibiotikatherapie**

Die Therapiedauer in Tagen sowie die durchschnittliche Meropenem-Tagesdosis, die die Patienten erhalten haben, wurden registriert.

Außerdem fand eine Auswertung der Kombinationstherapie mit anderen Antiinfektiva statt.

➤ **TDM**

Die für die Talspiegelbestimmung notwendige Blutentnahme erfolgte routinemäßig 30 Minuten vor der nächsten Antibiotikagabe. Anschließend wurde der Meropenem-Serumspiegel im Institut für Klinische Pharmakologie mittels HPLC bestimmt. Der therapeutische Bereich beträgt für Meropenem 4-10 µg/ml. Im Konsens zwischen Intensivmedizin, Medizinischer Mikrobiologie und Klinischer Pharmakologie erfolgte letztendlich die individuelle Dosisanpassung unter Berücksichtigung des gemessenen Serumspiegels, der oben genannten pathophysiologischen Veränderungen und der lokalen Resistenzlage sowie EUCAST-Daten. In dieser Arbeit wurden die Anzahl der durchgeführten TDM-Messungen sowie das prozentuale Erreichen des therapeutischen Bereiches, Über- und Unterdosierung sowie Fehlmessungen ausgewertet. Speziell gegenübergestellt wurde hier die erste und zweite Messreihe im Hinblick auf systematische Unterschiede; Fehlmessungen blieben in dieser Berechnung unberücksichtigt.

➤ **Dosisanpassung**

Die durchschnittliche Anzahl der Dosisanpassungen inkl. Aufgliederung in Dosisreduktion und -erhöhung wurde erfasst.

➤ **Erregerspektrum**

Aus den Befunden des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene wurden die für den jeweiligen Patienten relevanten Erreger erfasst. Irrelevante Ergebnisse wie zum Beispiel Nachweis von Standortflora des Respirationstraktes, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Patienten, für die im Beobachtungszeitraum keinerlei positive Befunde existieren, wurden unter „kein Erregernachweis“ geführt.

➤ **ITS-Verweildauer***

➤ **Krankenhausverweildauer***

Als Krankenhausverweildauer wurde der gesamte Aufenthalt des Patienten bezeichnet. Es handelt sich hier also um den Aufenthalt auf einschließlich Intensiv- und Normalstation.

➤ **Beatmungsstatus und Katecholaminstatus**

Es wurde analysiert, wie viele Patienten im Rahmen ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation beatmungs- oder katecholaminpflichtig waren.

➤ **Beatmungsdauer- und Dauer der Katecholamingabe***

Ausgewertet wurde, über wie viel Tage diese Beatmungs- oder Katecholamintherapie durchgeführt wurden.

**Jeweils bezogen auf die nicht-verstorbenen Patienten.*

3.3 Statistik

Die Patientendaten wurden zunächst anonymisiert mit Hilfe von Microsoft Excel® 2010 gesammelt und im Anschluss in die SPSS-Software®, Version 18, zur weiteren statistischen Analyse konvertiert.

Dabei wurden nichtmetrische Variablen mit Hilfe des χ^2 -Testes nach Pearson, beziehungsweise bei sehr kleinen Gruppen mit einem Erwartungswert kleiner als fünf, mithilfe des Fisher-Exakt-Tests zwischen den Gruppen verglichen. Die univariate Analyse metrischer Variablen erfolgte durch den Welch-Test inklusive Mittelwert und Standardabweichung.

Die Überprüfung der TDM-Wiederholungsmessungen konzentrierte sich auf den Vergleich zwischen erster und zweiter Messung.

Dabei ging es zum einen um den jeweiligen Anteil an Messungen, die im therapeutischen Bereich lagen und zum anderen um den Vergleich der ersten und zweiten Messreihe. Auch hier wurde zuerst der Anteil an Übereinstimmungen ermittelt und das Ergebnis durch das zugehörige Konfidenzintervall ergänzt. Dazu wurde das exakte Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson berechnet. Als ergänzende Betrachtung der Übereinstimmungsquote wurde Cohens Kappa berechnet. Zur Überprüfung, ob es sich bei den Nichtübereinstimmungen um zufällige oder systematische Unterschiede handelt, wurde der Symmetrietest von Bowker angewandt.

Außerdem wurden eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode und ein LogRank-Test durchgeführt.

Sämtliche statistische Analysen wurden zweiseitig und mit einem 95%-Konfidenzintervall durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

Metrische Daten sind im nachfolgenden Text stets als Mittelwert (\bar{x}) + Beobachtungsbereich [x_{\max} ; x_{\min}], in Tabellen und Abbildungen als Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (SD) angegeben, nicht-metrische Daten hingegen als n (%).

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Ergebnisse

Für die Jahre 2006 – 2008 lagen uns insgesamt 2018 Patientenakten vor. Für 2009 – 2011 waren es 1494 Patientenakten. Die Einschlusskriterien der TDM-Gruppe wurden bei 146 Patienten erfüllt, in der historischen Kontrollgruppe war dies bei 101 Patienten der Fall (siehe Abbildung 3.01 im Material und Methodenteil).

4.1.1 Biometrische Daten (Geschlechtsverteilung, Alter, Body-Mass-Index)

In der TDM-Gruppe wurden 87 Männer (60%) und 59 Frauen (40%) erfasst (Abbildung 4.01). In der Kontrollgruppe waren es 71 Männer (70%) und 30 Frauen (30%) (Abbildung 4.02). Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es nicht ($p = 0,085$).

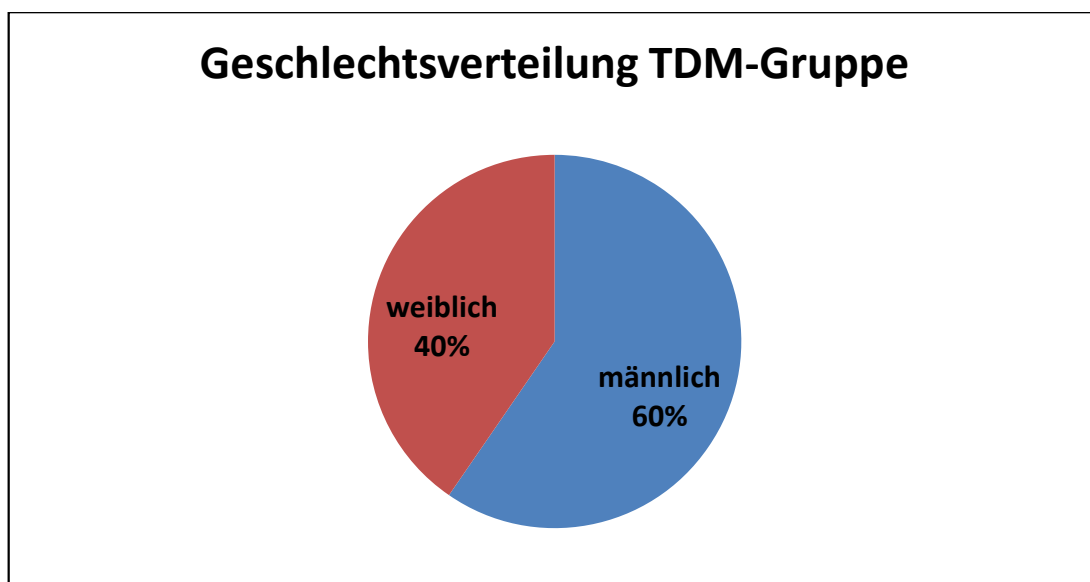


Abbildung 4.01: Diagramm Geschlechterverteilung TDM-Gruppe in Prozent

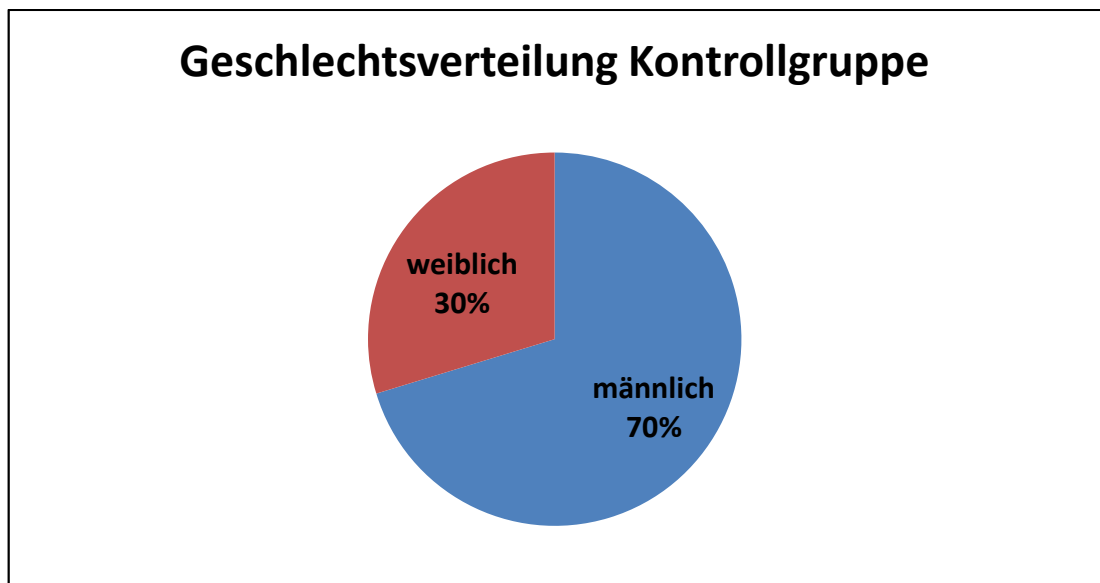


Abbildung 4.02: Diagramm Geschlechterverteilung Kontrollgruppe in Prozent

Das Durchschnittsalter lag in der TDM-Gruppe bei $61,6 \pm 14,8$ Jahren, in der Kontrollgruppe bei $57,4 \pm 14,7$ Jahren (Tabelle 4.01). Hier bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,027$).

Tabelle 4.01: Patientenalter in Jahren

		Alter [Jahre]		p = 0,027
		\bar{x}	SD	
Gruppe	TDM-Gruppe	61,6	14,8	
	Kontrollgruppe	57,4	14,7	

Der Body-Mass-Index der TDM-Gruppe betrug durchschnittlich $26,7 \pm 6,9$ kg/m², der der Kontrollgruppe $27,0 \pm 7,3$ kg/m², ohne einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 4.02).

Tabelle 4.02: Body-Mass-Index in kg/m²

		BMI [kg/m ²]		p = 0,745
		\bar{x}	SD	
Gruppe	TDM-Gruppe	26,7	6,9	
	Kontrollgruppe	27,0	7,3	

4.1.2 SAPS II-Score am Aufnahmetag

Für alle Patienten wurde der Wert des SAPS II-Score am Aufnahmetag dokumentiert. Dieser Score lag in der TDM-Gruppe bei $49,9 \pm 14,0$ Punkten, in der Kontrollgruppe bei $48,7 \pm 14,1$ Punkten, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied (Tabelle 4.03).

Tabelle 4.03: SAPS II-Score am Aufnahmetag in Punkten

		SAPS II-Score		p = 0,551
		\bar{x}	SD	
Gruppe	TDM-Gruppe	49,8	14,0	
	Kontrollgruppe	48,8	14,1	

4.1.3 Anamnestische Daten

Bei der Auswertung der Patientendaten wurden verschiedene anamnestische Daten, wie Begleiterkrankungen, stattgehabte Reanimation sowie Therapien, wie Immunsuppression/ Glukokortikoide und Chemotherapie, registriert. Die Abbildung 4.03 gibt eine detaillierte Übersicht über diese Erkrankungen. Die Tabelle 4.04 liefert die dazugehörigen Signifikanzen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich bezüglich der Diagnose „Immunsuppression“ ($p = 0,016$).

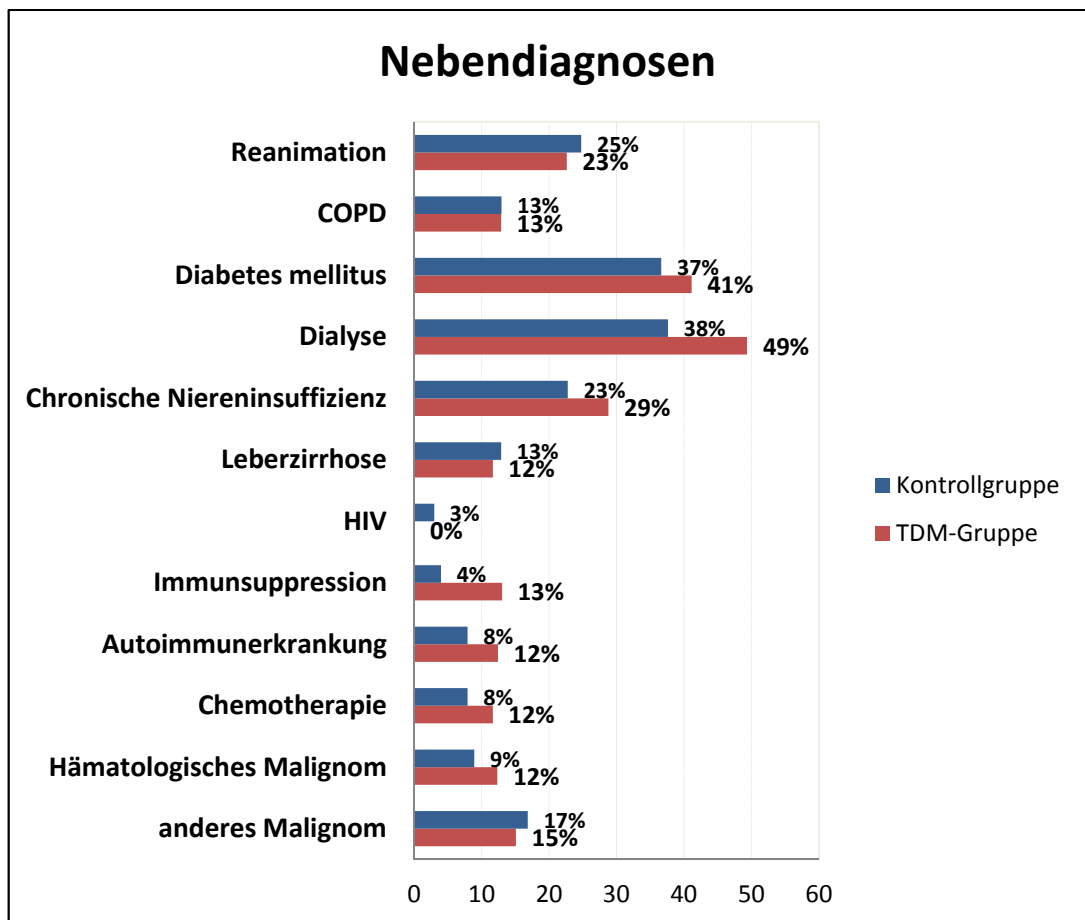


Abbildung 4.03: Diagramm anamnestische Daten in Prozent

Tabelle 4.04: Statistische Auswertung der anamnestischen Daten

Nebendiagnose	p-Wert
Reanimation	0,695
COPD	0,974
Diabetes mellitus	0,480
Dialyse	0,069
Chronische Niereninsuffizienz	0,293
Leberzirrhose	0,772
HIV	0,067
Immunsuppression	0,016
Autoimmunerkrankung	0,259
Chemotherapie	0,340
Hämatologisches Malignom	0,397
anderes Malignom	0,709

4.2 Spezielle Ergebnisse

4.2.1 Hauptdiagnosen

In der Abbildung 4.04 sind die Hauptdiagnosen graphisch dargestellt. In der TDM-Gruppe erkrankten folglich 5 Patienten (3%) an einer Sepsis, in der Kontrollgruppe 2 Patienten (2%).

An einer schweren Sepsis litten in der TDM-Gruppe 10 Patienten (7%), in der Kontrollgruppe 16 Patienten (16%). Dieser Parameter bietet einen signifikanten Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen ($p = 0,024$).

Einen septischen Schock erlitten 128 Patienten in der TDM-Gruppe (88%) und 79 Patienten in der Kontrollgruppe (78%). Auch hier existierte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,047$).

Werden schwere Sepsis und septischer Schock, wie auch teilweise in der internationalen Literatur üblich, als schwere Infektion zusammengefasst, waren in der TDM-Gruppe 138 Patienten (95%) und in der Kontrollgruppe 95 Patienten (94%) betroffen. ($p = 0,878$).

Bei 3 Patienten (2%) in der TDM-Gruppe und 4 Patienten (4%) in der Kontrollgruppe lag zum Aufnahmezeitpunkt eine Infektion ohne Sepsis per definitionem vor.

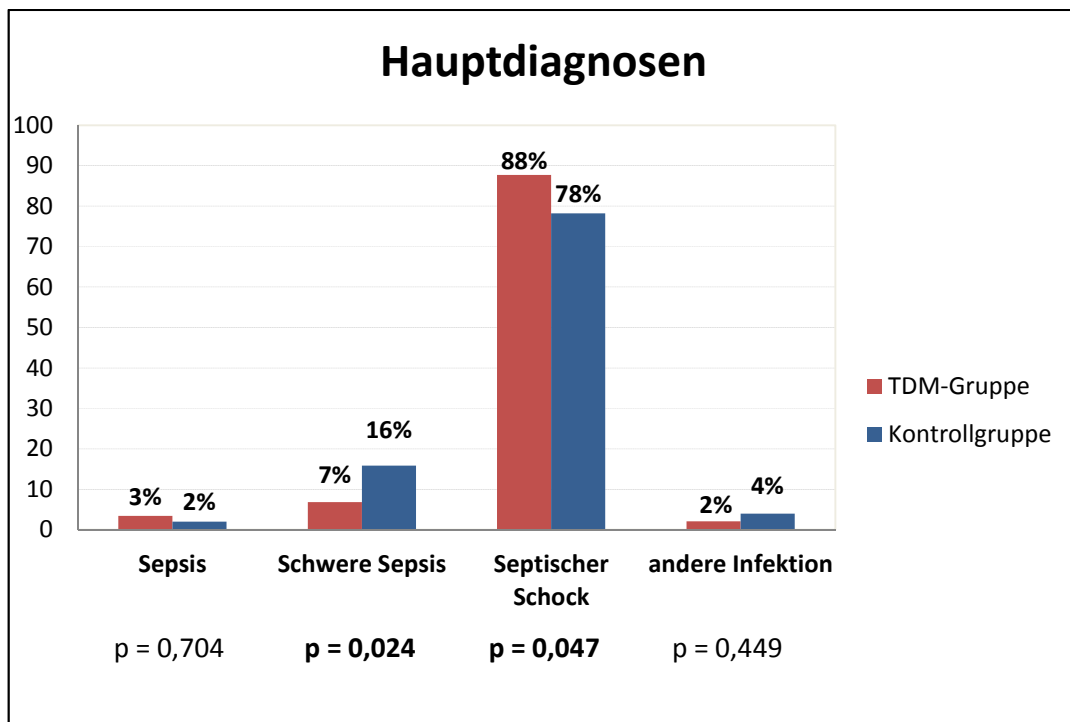


Abbildung 4.04: Diagramm Hauptdiagnosen in Prozent

4.2.2 Mortalität

In der TDM-Gruppe verstarben 13 Patienten (9%) innerhalb der ersten 14 Tage auf der Intensivstation. In der Kontrollgruppe war dies bei 17 Patienten (17%) der Fall. Statistisch gesehen war der Unterschied zwischen den Gruppen knapp nicht-signifikant ($p = 0,061$).

Im Rahmen des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation verstarben 20 Patienten (14%) aus der TDM-Gruppe und 24 Patienten (24%) aus der Kontrollgruppe. Diesbezüglich bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,042$).

Insgesamt während der gesamten Krankenhausbehandlung verstarben in der TDM-Gruppe 45 Patienten (31%) und in der Kontrollgruppe 38 Patienten (38%). Hier unterschieden sich die Gruppen wiederum nicht signifikant voneinander (Abbildung 4.05).

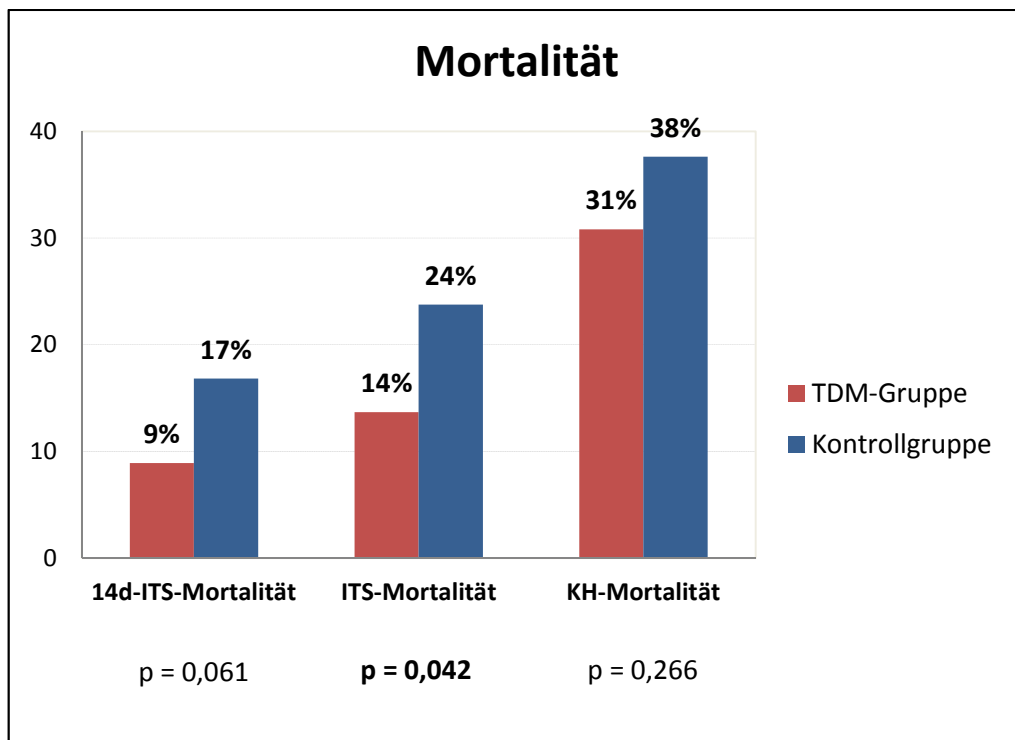


Abbildung 4.05: Diagramm Mortalität in Prozent

4.2.3 Überlebenszeit

In Abbildung 4.06 ist die Überlebenszeitanalyse auf der Intensivstation nach der Kaplan-Meier-Methode graphisch dargestellt.

Anhand des durchgeführten LogRank-Testes konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit gezeigt werden ($p = 0,026$).

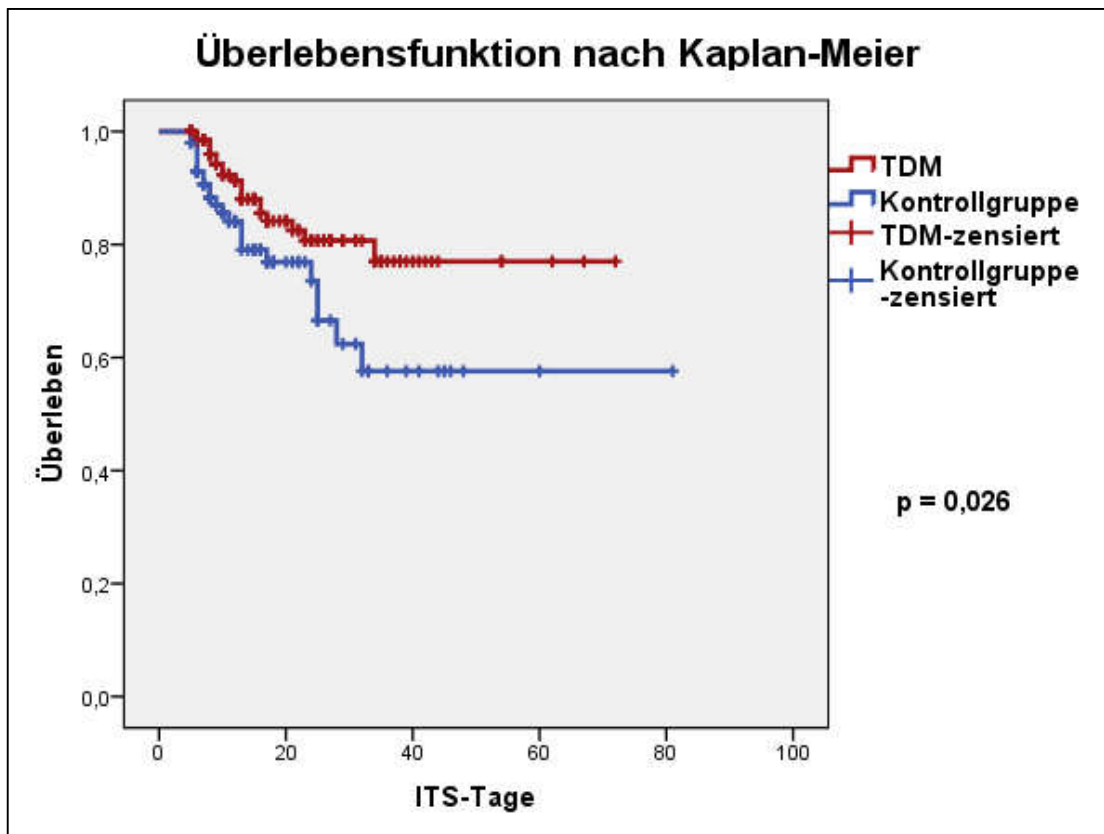


Abbildung 4.06: Grafik Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit

4.2.4 Relative und Absolute Risikoreduktion

Der Tabelle 4.05 sind die ermittelten Werte für die Relative und Absolute Risikoreduktion zu entnehmen.

Tabelle 4.05: Relative und Absolute Risikoreduktion in Prozent

	Relative Risikoreduktion	Absolute Risikoreduktion
14-Tagesmortalität	47,0%	7,9%
ITS-Mortalität	43,0%	9,8%
Gesamtmortalität	18,3%	8,0%

Die Number needed to treat als Kehrwert der absoluten Risikoreduktion beträgt für die ITS-Mortalität circa **1:10**.

4.2.5 Infektionsfokus

In den Abbildungen 4.07 und 4.08 sind die verschiedenen Infektionsfoci graphisch dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen TDM- und Kontrollgruppe bestand hinsichtlich des Focus „Lunge“ ($p = 0,025$). Alle Signifikanzen sind in Tabelle 4.06 aufgeführt.

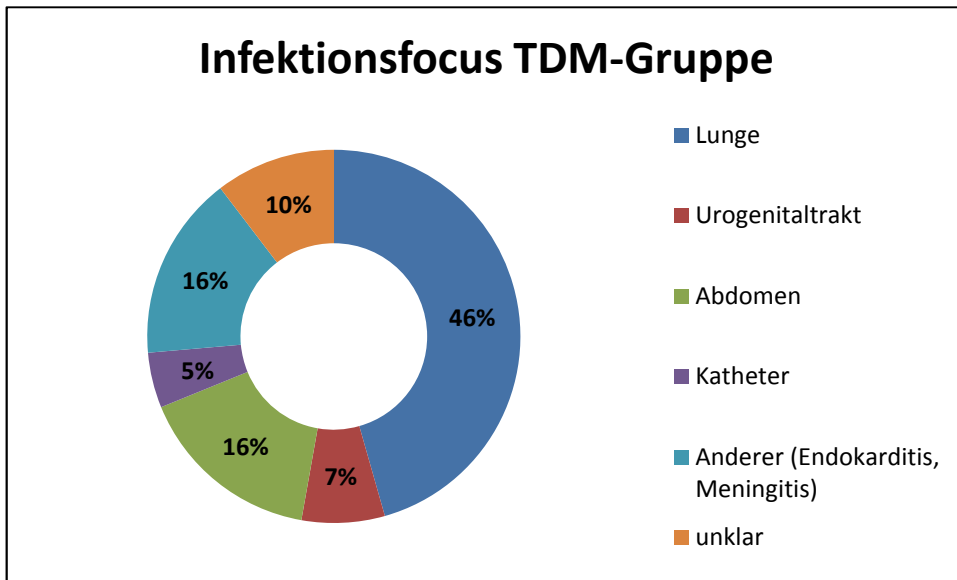


Abbildung 4.07: Diagramm Infektionsfokus TDM-Gruppe in Prozent

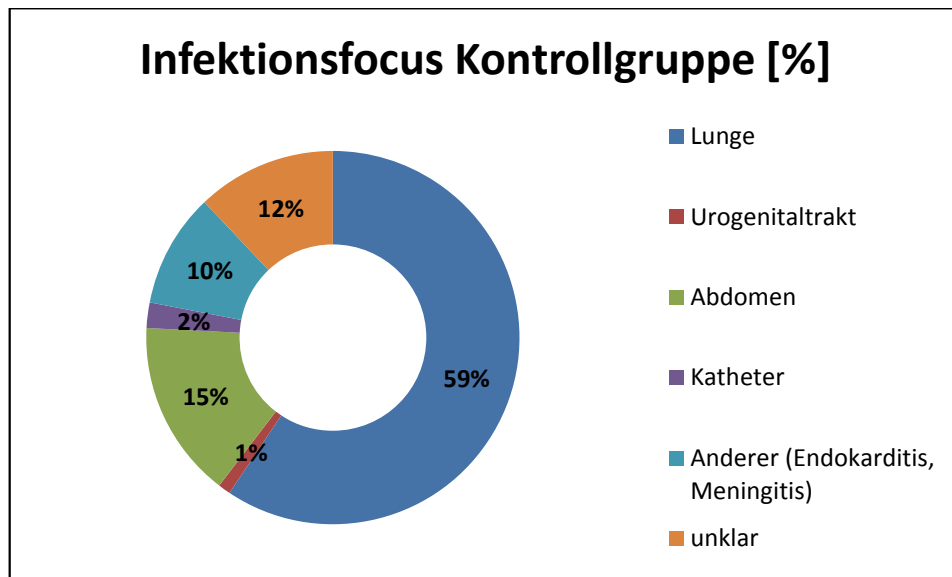


Abbildung 4.08: Diagramm Infektionsfokus Kontrollgruppe in Prozent

Tabelle 4.06: Statistische Auswertung des Infektionsfokus

Infektionsfokus	p-Wert
Lunge	0,025
Urogenitaltrakt	0,051
Abdomen	0,971
Katheter	0,477
anderer	0,250
unklar	0,604

4.2.6 Erregerspektrum

In Tabelle 4.07 sind alle relevanten nachgewiesenen Erreger sowie die Entnahmeorte detailliert dargestellt. Zwischen beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Nachweisorte.

Bei 32,2% (n = 47) der TDM-Patienten und 32,7% (n = 33) der Kontrollpatienten erfolgte im Beobachtungszeitraum kein Erregernachweis.

Tabelle 4.07: Erregerspektrum

Erregernachweis	TDM-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Respirationstrakt (Trachealspülung, BAL)			
	32,9% (n = 48)	42,6% (n = 42)	0,120
Bakterien			
Acinetobacter spp.	1,4% (n = 2)	0% (n = 0)	
Citrobacter spp.	0% (n = 0)	2,0% (n = 2)	
Corynebakterium spp.	0,7% (n = 1)	5,0% (n = 5)	
Enterobacter spp.	2,1% (n = 3)	1,0% (n = 1)	
Enterococcus spp.	10,3% (n = 15)	13,9% (n = 14)	
Escherichia coli	1,4% (n = 2)	2% (n = 2)	
Fusobacterium spp.	0% (n = 0)	1,0% (n = 1)	
Klebsiella spp.	4,1% (n = 6)	2,0% (n = 2)	
Morganella spp.	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Proteus mirabilis	1,4% (n = 2)	1,0% (n = 1)	
Pseudomonas aeruginosa	2,1% (n = 3)	4,0% (n = 4)	
Serratia marcescens	0,7% (n = 1)	1,0% (n = 1)	
Staphylococcus aureus	4,1% (n = 6)	4,0% (n = 4)	
Stenotrophomonas maltophilia	1,4% (n = 2)	1,0% (n = 1)	

Streptococcus constellatus	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Pilze			
Pneumocystis jirovecii	0% (n = 0)	1,0% (n = 1)	
Schimmelpilze	0% (n = 0)	2,0% (n = 2)	
Sprosspilze	24,7% (n = 36)	26,7% (n = 27)	
Viren			
HSV-1	0% (n = 0)	2,0% (n = 2)	
RSV	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Blutkultur	17,8% (n = 26)	23,8% (n = 24)	0,252
Bakterien			
Enterococcus spp.	3,4% (n = 5)	3,0% (n = 3)	
Escherichia coli	3,4% (n = 5)	4,0% (n = 4)	
Klebsiella spp.	1,4% (n = 2)	1,0% (n = 1)	
koagulasenegative Staphylokokken (S. epidermidis, S. hominis)	4,8% (n = 7)	5,0% (n = 5)	
Lactococcus lactis	0% (n = 0)	1,0% (n = 1)	
Prevotella oralis	0% (n = 0)	1,0% (n = 1)	
Proteus mirabilis	0% (n = 0)	2,0% (n = 2)	
Providencia stuartii	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Pseudomonas aeruginosa	1,4% (n = 2)	1,0% (n = 1)	
Staphylococcus aureus	2,1% (n = 3)	7,9% (n = 8)	
Streptococcus anginosus	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Streptococcus pneumoniae	0% (n = 0)	1,0% (n = 1)	
Streptococcus pyogenes	1,4% (n = 2)	0% (n = 0)	
Pilze			
Sprosspilze	4,1% (n = 6)	3,0% (n = 3)	
Katheter (arterieller Katheter, Demerskatheter, Shaldonkatheter, ZVK)	11,6% (n = 17)	5,9% (n = 6)	0,129
Bakterien			
Acinetobacter spp.	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Enterococcus spp.	2,1% (n = 3)	2,0% (n = 2)	

Staphylococcus aureus	0,7% (n = 1)	1,0% (n = 1)	
koagulasenegative Staphylokokken (S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis)	9,6% (n = 14)	4,0% (n = 4)	
Pilze			
Sprosspilze	1,4% (n = 2)	0% (n = 0)	
Wundabstrich	4,8% (n = 7)	4,0% (n = 4)	1,000
Bakterien			
Acinetobacter spp.	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Bacteroides fragilis	0% (n = 0)	1,0% (n = 1)	
Clostridium perfringens	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Corynebakterium spp.	0% (n = 0)	1,0% (n = 1)	
Enterococcus spp.	2,7% (n = 4)	1,0% (n = 1)	
Escherichia coli	0,7% (n = 1)	2,0% (n = 2)	
Klebsiella spp.	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
koagulasenegative Staphylokokken (S. capitis, S. epidermidis)	2,1% (n = 3)	1,0% (n = 1)	
Morganella morganii	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Proteus mirabilis	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Pseudomonas aeruginosa	0,7% (n = 1)	1,0% (n = 1)	
Serratia marcescens	0% (n = 0)	1,0% (n = 1)	
Staphylococcus aureus	2,1% (n = 3)	1,0% (n = 1)	
Pilze			
Sprosspilze	0,7% (n = 1)	1,0% (n = 1)	
Aszitespunktat	2,7% (n = 4)	2,0% (n = 2)	1,000
Bakterien			
Enterococcus spp.	0,7% (n = 1)	2,0% (n = 2)	
Escherichia coli	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
koagulasenegative Staphylokokken (S. haemolyticus)	1,4% (n = 2)	0% (n = 0)	
Proteus mirabilis	0% (n = 0)	1,0% (n = 1)	
Pilze			
Sprosspilze	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	

Urinkultur	2,1% (n = 3)	0% (n = 0)	0,272
Bakterien			
Enterobacter aerogenes	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Stenotrophomonas maltophilia	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Pilze			
Sprosspilze	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Pleurapunktat	1,4% (n = 2)	1,0% (n = 1)	1,000
Bakterien			
Bacteroides fragilis	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Enterococcus spp.	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Escherichia coli	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Staphylococcus aureus	0% (n = 0)	1,0% (n = 1)	
Abszesspunktat	2,1% (n = 3)	0% (n = 0)	0,272
Bakterien			
Proteus mirabilis	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Serratia liquefaciens	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Staphylococcus aureus	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	
Liquorpunktat	0,7% (n = 1)	1,0% (n = 1)	1,000
Bakterien			
Staphylococcus aureus	0,7% (n = 1)	1,0% (n = 1)	
kein Erregernachweis	32,2% (n = 47)	32,7% (n = 33)	0,937

4.2.7 Organversagen

Bei 27 Patienten (18%) in der TDM-Gruppe und 24 Patienten (24%) in der Kontrollgruppe kam es im Verlauf zu einem akuten Leberversagen (Abbildung 4.09). Ein akutes Nierenversagen entwickelten 51 Patienten (35%) in der TDM-Gruppe und 35 Patienten (35%) in der Kontrollgruppe (Abbildung 4.10). Beide Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

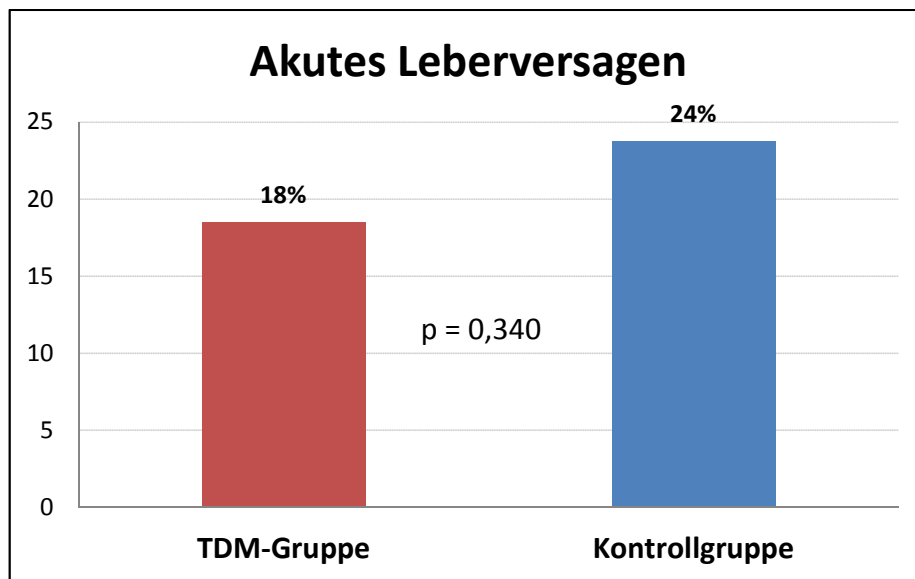


Abbildung 4.09: Diagramm Akutes Leberversagen in Prozent

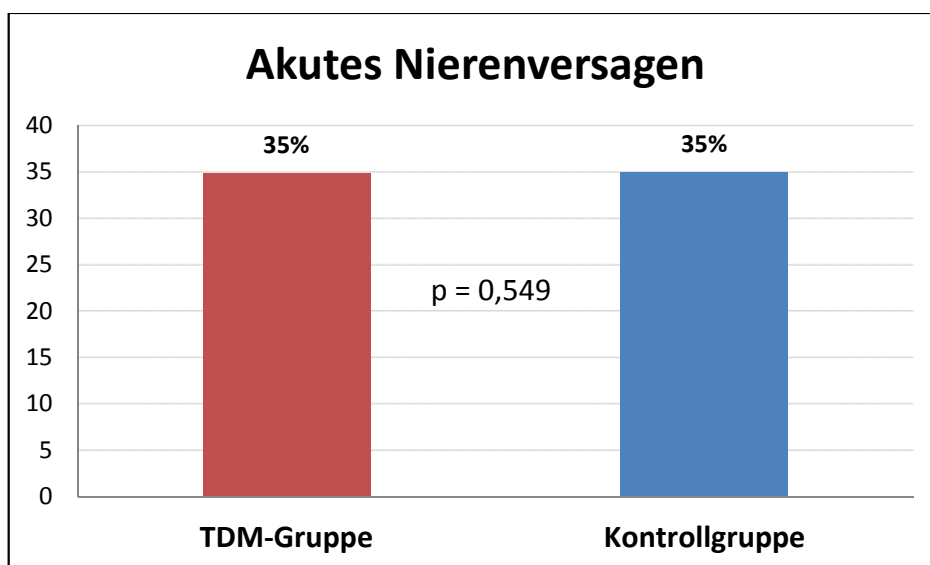


Abbildung 4.10: Diagramm Akutes Nierenversagen in Prozent

4.2.8 Antibiotikatherapie

Die Patienten der TDM-Gruppe wurden im Mittel über $14,0 \pm 9,7$ Tage mit dem Antibiotikum Meropenem therapiert. In der Kontrollgruppe lag die mittlere

Therapiedauer bei $10,5 \pm 4,7$ Tagen (Abbildung 4.11). Die beiden Gruppen unterschieden sich hier signifikant ($p < 0,001$).

In der TDM-Gruppe erhielten die Patienten durchschnittlich $2731,2 \pm 1092,1$ mg Meropenem, in der Kontrollgruppe $2327,1 \pm 652,7$ mg (Abbildung 4.12). Diesbezüglich existierte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen TDM- und Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

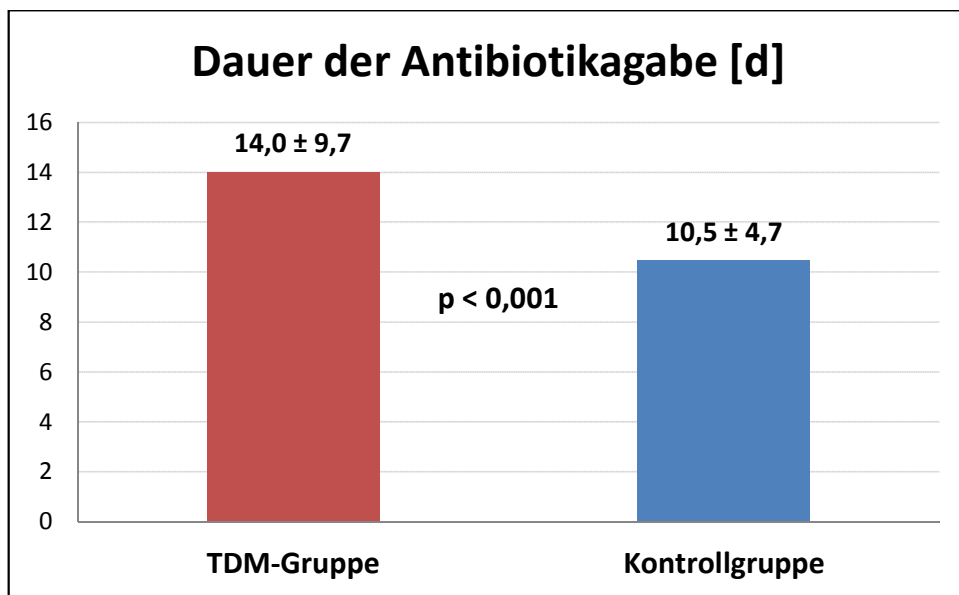


Abbildung 4.11: Diagramm Dauer der Antibiotikagabe

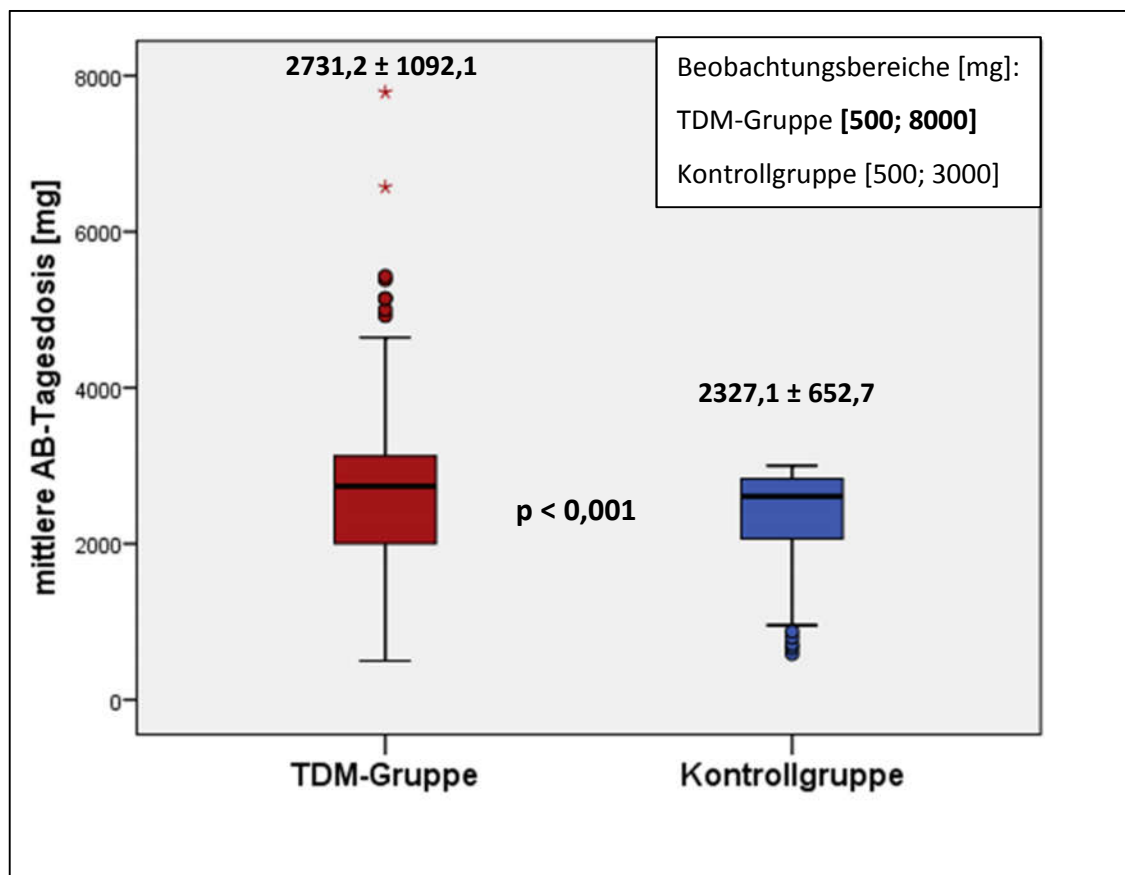


Abbildung 4.12: Boxplot mittlere Antibiotikagesdosis in mg

Die Tabelle 4.08 veranschaulicht diejenigen Antiinfektiva, die in Kombination mit Meropenem verabreicht wurden. In der TDM-Gruppe wurden signifikant mehr Patienten zusätzlich mit Aminoglykosiden, Glycopeptiden, Linzeolid und Azolantimykotika therapiert. In der Kontrollgruppe hingegen erhielten signifikant mehr Patienten Metronidazol gemeinsam mit Meropenem.

Eine antibiotische Monotherapie mit Meropenem erhielten in der TDM-Gruppe 11,6% (n = 17) und in der Kontrollgruppe 23,8% (n = 24). Hierin unterschieden sich beide Gruppen signifikant voneinander.

Tabelle 4.08: Antiinfektiva-Kombinationstherapie

Kombinationstherapie	TDM-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
<i>Antibiotika</i>			
Aminoglycoside (Amikacin, Gentamicin, Paromomycin, Tobramycin)	17,1% (n = 25)	7,9% (n = 8)	0,037
Cephalosporine (Ceftazidim, Ceftriaxon)	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	1,000
Cotrimoxazol	5,5% (n = 8)	9,9% (n = 10)	0,189
Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)	12,3% (n = 18)	14,9% (n = 15)	0,567
Fosfomycin	1,4% (n = 2)	0% (n = 0)	0,515
Glycopeptide (Teicoplanin, Vancomycin)	56,8% (n = 83)	17,8% (n = 18)	< 0,001
Lincosamide (Clindamycin)	6,2% (n = 9)	12,9% (n = 13)	0,069
Makrolide (Clarithromycin, Erythromycin)	22,6% (n = 33)	20,8% (n = 21)	0,735
Nitroimidazole (Metronidazol)	9,6% (n = 14)	18,8% (n = 19)	0,036
Oxazolidinone (Linezolid)	24,7% (n = 36)	8,9% (n = 9)	0,002
Penicilline (Flucloxacillin, Piperacillin/ Tazobactam, Sultamicillin)	5,5% (n = 8)	7,9% (n = 8)	0,443
Rifamycine (Rifabutin, Rifampicin)	2,7% (n = 4)	1,0% (n = 1)	0,651
Tetrazykline (Tigecyclin)	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	1,000
zyklische Lipopeptide (Daptomycin)	4,1% (n = 6)	0% (n = 0)	0,084
<i>Antimykotika</i>			
Azole (Fluconazol, Voriconazol)	37,0% (n = 54)	14,9% (n = 15)	< 0,001
Echinocandine (Caspofungin, Micafungin)	8,2% (n = 12)	10,9% (n = 11)	0,477
Polyene (Amphotericin B)	1,4% (n = 2)	0% (n = 0)	0,515
<i>Virostatika</i>			
Aciclovir	4,1% (n = 6)	2,0% (n = 2)	0,477

keine Kombinationstherapie	11,6% (n = 17)	23,8% (n = 24)	0,012
-----------------------------------	----------------	----------------	--------------

4.2.9 Dosisanpassungen und TDM-Messungen

In der TDM-Gruppe wurden insgesamt 239 Dosisanpassungen durchgeführt, in der Kontrollgruppe 82. Durchschnittlich wurde die Dosis in der TDM-Gruppe 1,6 mal pro Patient, in der Kontrollgruppe 0,8 mal pro Patient angepasst. Zwischen den Gruppen bestanden hier signifikante Unterschiede.

Die durchschnittliche Verteilung von Dosisreduktion und –erhöhung sowie deren prozentuale Aufgliederung sind den Tabellen 4.09 und 4.10 zu entnehmen.

Tabelle 4.09: Durchschnittliche Anzahl der Dosisanpassungen

Durchschnittliche Dosisanpassungen	TDM-Gruppe ($\bar{X} \pm SD$ [Bereich])	Kontrollgruppe ($\bar{X} \pm SD$ [Bereich])	p-Wert
Gesamt	1,6 ± 1,4 [0;8]	0,8 ± 1,0 [0;4]	< 0,001
<i>Reduktion</i>	0,8 ± 0,9 [0;4]	0,4 ± 0,7 [0;3]	< 0,001
<i>Erhöhung</i>	0,9 ± 1,0 [0;4]	0,5 ± 0,7 [0;3]	< 0,001

Tabelle 4.10: Prozentuale Verteilung der Dosisanpassungen

Anzahl Dosisanpassungen	TDM-Gruppe	Kontrollgruppe
Gesamt	n = 239	n = 82
<i>Reduktion</i>	47,7% (n = 114)	43,6% (n = 35)
<i>Erhöhung</i>	52,3% (n = 125)	57,3% (n = 47)

Insgesamt fanden 462 TDM-Messungen in der TDM-Gruppe statt. Pro Patient wurde durchschnittlich 3,16 mal während des Intensivaufenthaltes der Meropenem-Serumspiegel bestimmt. In 37% der gesamten Messungen (n = 169) wurde der therapeutische Bereich erreicht. Bei 25% (n = 117) kam es zu einer Unterdosierung, bei 34% (n = 159) zu einer Überdosierung. 4% (n = 17) der TDM-Bestimmungen

waren Fehlmessungen in Form von Probenverwerfung, Analysenstörung etc. Tabelle 4.11 und Abbildung 4.13. veranschaulichen die beschriebenen Ergebnisse.

Tabelle 4.11: Durchschnittliche Anzahl der durchgeführten TDM-Messungen

Durchschnittliche TDM-Messungen	$\bar{X} \pm SD$	Bereich
Gesamt	3,16 ± 2,59	[1;16]
<i>Therapeutischer Bereich erreicht</i>	1,16 ± 1,54	[0;9]
<i>Therapeutischer Bereich unterschritten</i>	0,80 ± 1,35	[0;10]
<i>Therapeutischer Bereich überschritten</i>	1,10 ± 1,21	[0;5]
<i>Fehlmessung*</i>	0,12 ± 0,45	[0;3]
<i>* Probe verworfen, Analysenstörung</i>		

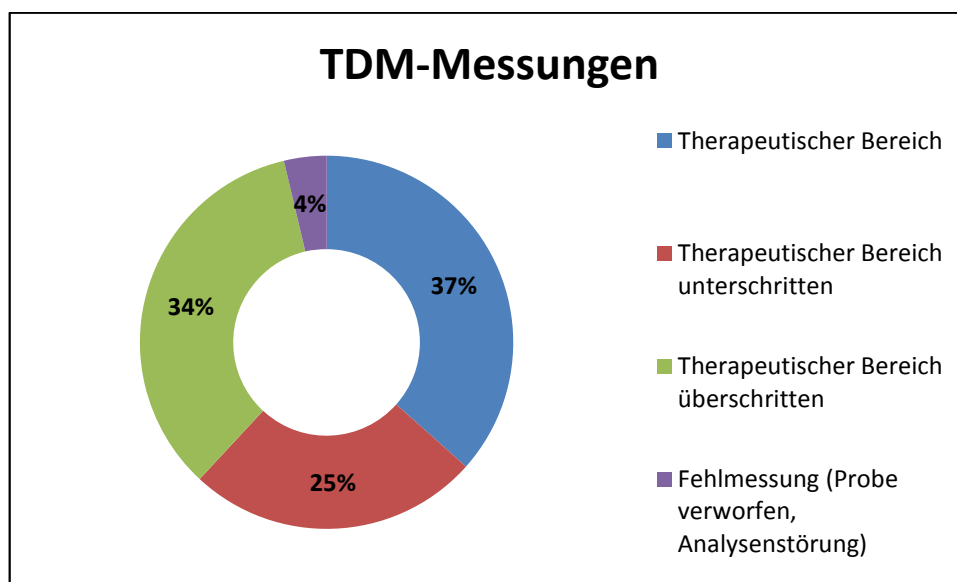


Abbildung 4.13: Prozentuale Verteilung der gesamten TDM-Messungen

Als Einblick in die statistische Verteilung der einzelnen Antibiotikaspiegelmessungen in chronologischer Reihenfolge stellt die Tabelle 4.12 eine prozentuale Verteilung der ersten und zweiten TDM-Messungen dar.

Im Anhang der Dissertation ist außerdem die prozentuale Verteilung aller durchgeführten Messungen chronologisch geordnet zu finden (Tabelle 8.01, S. 67).

Tabelle 4.12: Verteilung der TDM-Messungen 1 und 2 in % (n)

TDM-Messungen	Messung 1	Messung 2
Gesamtanzahl	146	104
<i>Therapeutischer Bereich erreicht</i>	29,5 (43)	46,2 (48)
<i>Therapeutischer Bereich unterschritten</i>	26,7 (39)	16,3 (17)
<i>Therapeutischer Bereich überschritten</i>	37,7 (55)	37,5 (39)
<i>Fehlmessung*</i>	6,2 (9)	0,0 (0)
<i>* Probe verworfen, Analysenstörung</i>		

Bei den Vergleichen der wiederholten Spiegelmessungen konzentrierten wir uns auf die beiden ersten Spiegelmessungen. Bezogen auf die 146 ausgewerteten Patienten erhielten wir bei der ersten Messung 137 verwertbare Ergebnisse, von denen 43 (29,5%; KI 23,7 – 39,9) im therapeutischen Bereich lagen. Bei der zweiten Spiegelmessung waren es 48 (46,2%; KI 36,3 – 56,2) von 104 auswertbaren Messungen. Kappa, als Maß für die Übereinstimmung zwischen den Messungen, wurde mit 0,181 berechnet. 44 der 96 paarig vorliegenden Messungen lieferten das gleiche Ergebnis, das heißt, die Übereinstimmungsquote zwischen Messung 1 und 2 betrug 45,8%; KI 35,6 – 56,3. Die mit Hilfe des Bowkertestes berechnete kritische Wahrscheinlichkeit betrug $p = 0,049$. Zur Veranschaulichung dient die angegebene Kontingenztabelle (Tabelle 4.13).

Tabelle 4.13: Kontingenztabelle der ersten und zweiten TDM-Messung

		Messreihe 2			
		O	T	U	Gesamt
Messreihe 1	O	21	19	3	43
	T	8	14	5	27
	U	5	12	9	26
Gesamt		34	45	17	96

Legende: O = oberhalb des therapeutischen Bereichs, T = therapeutischer Bereich erreicht., U = unterhalb des therapeutischen Bereichs

4.2.10 Supportive Therapie

120 Patienten (82%) der TDM-Gruppe und 81 Patienten (80%) der Kontrollgruppe waren während des Aufenthaltes beatmungspflichtig. Es bestand kein signifikanter Unterschied (Abbildung 4.14).

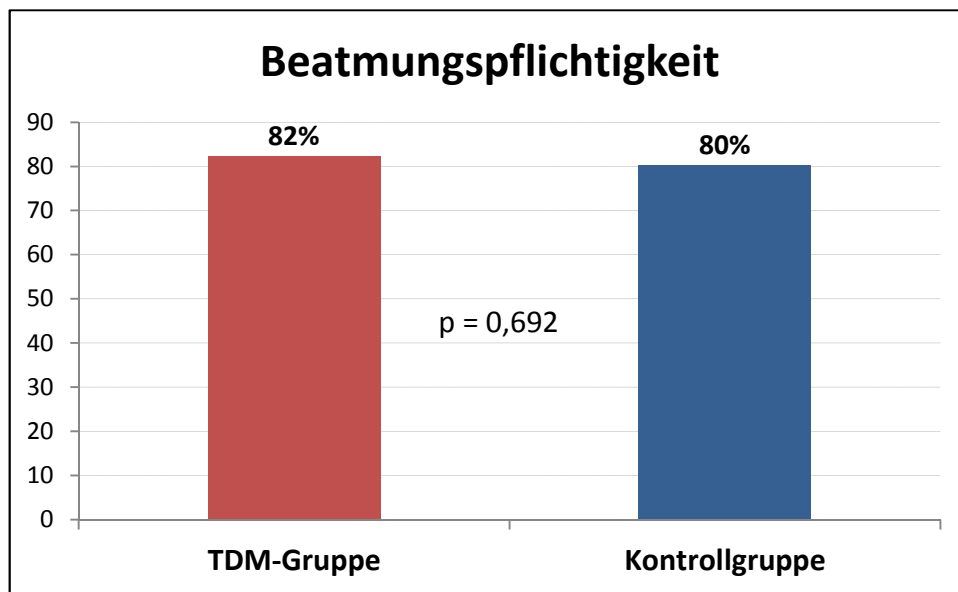


Abbildung 4.14: Diagramm Beatmungspflichtigkeit

In der TDM-Gruppe betrug die durchschnittliche Beatmungsdauer $8,2 \pm 5,1$ Tage. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten im Mittel über $7,6 \pm 4,8$ Tage beatmet (Abbildung 4.15). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht-signifikant ($p = 0,540$).

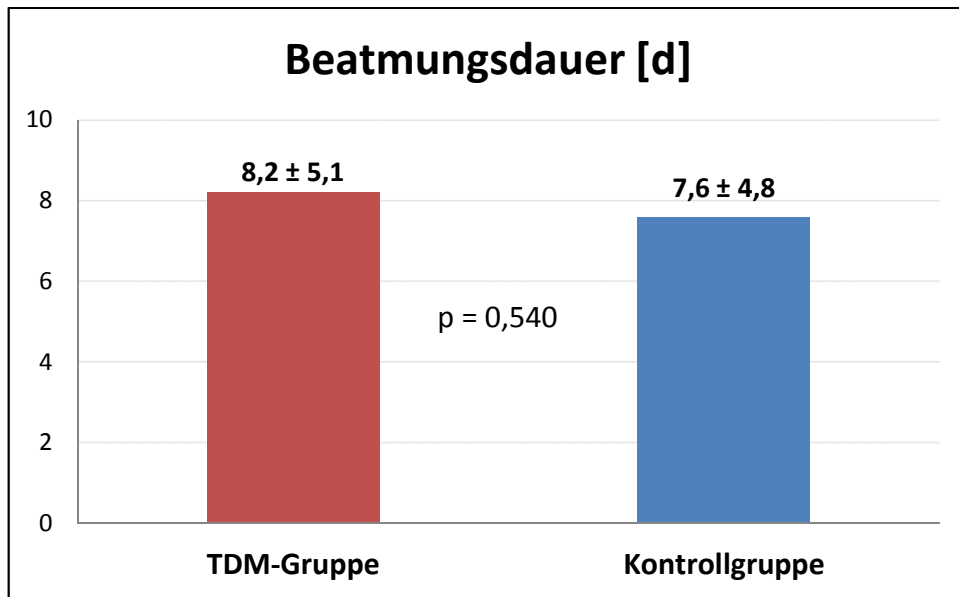


Abbildung 4.15: Diagramm Beatmungsdauer in Tagen

In der TDM-Gruppe erhielten 127 (87%) Patienten während ihres Aufenthaltes Katecholamine. In der Kontrollgruppe hingegen waren es 80 Patienten (79%) (Abbildung 4.16). Es bestand kein signifikanter Unterschied.

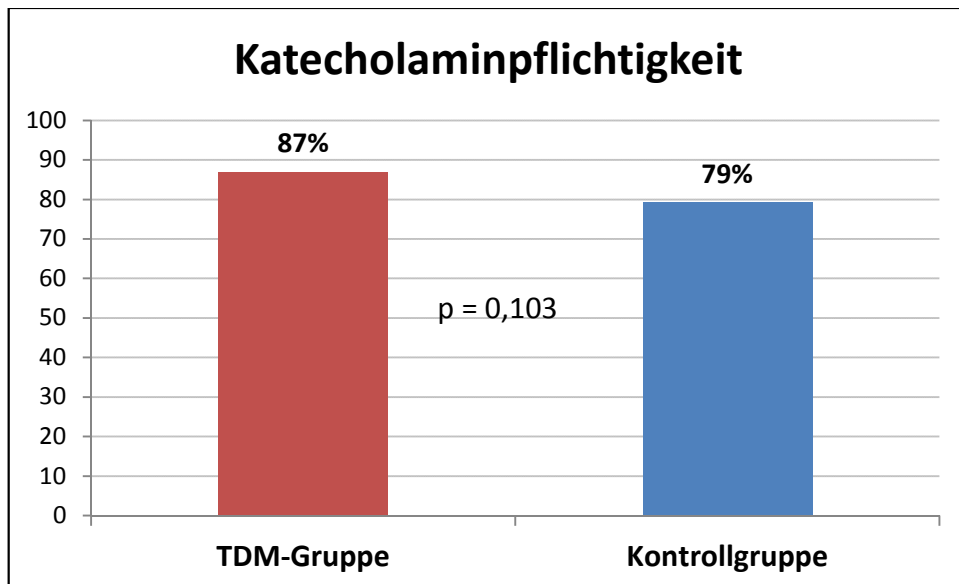


Abbildung 4.16: Diagramm Katecholaminpflichtigkeit

Die durchschnittliche Dauer der Katecholaminverabreichung lag in der TDM-Gruppe bei $7,5 \pm 4,1$ Tagen und in der Kontrollgruppe bei $5,6 \pm 4,2$ Tagen (Abbildung 4.17). In diesem Fall existierte zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p = 0,033$).

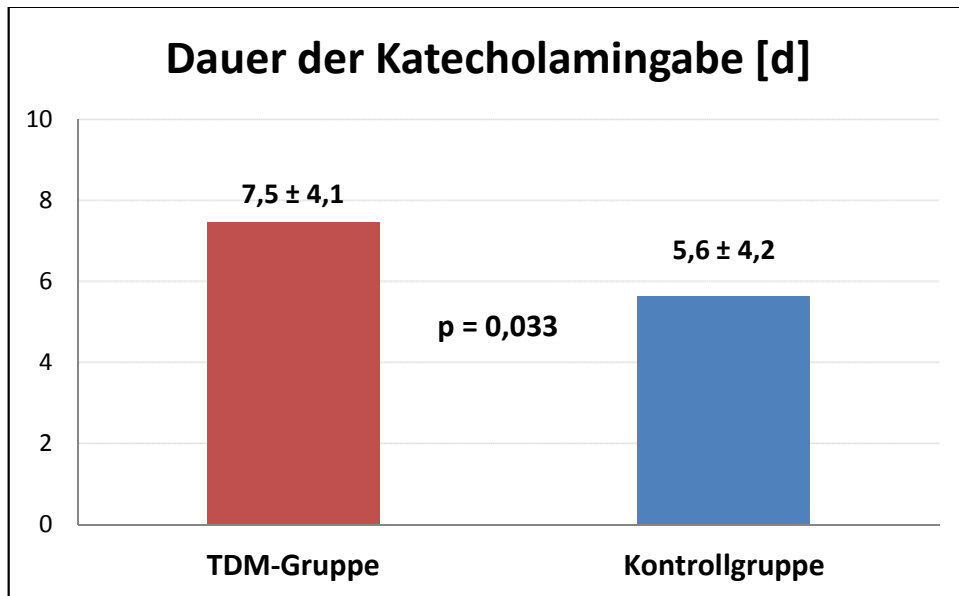


Abbildung 4.17: Diagramm Dauer der Katecholamingabe in Tagen

4.2.11 Verweildauer

Im Mittel verblieben die nicht-verstorbenen Patienten der TDM-Gruppe $14,7 \pm 10,7$ Tage auf der Intensivstation. Die Patienten der Kontrollgruppe verweilten dort durchschnittlich $14,6 \pm 9,8$ Tage (Abbildung 4.18). Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied.

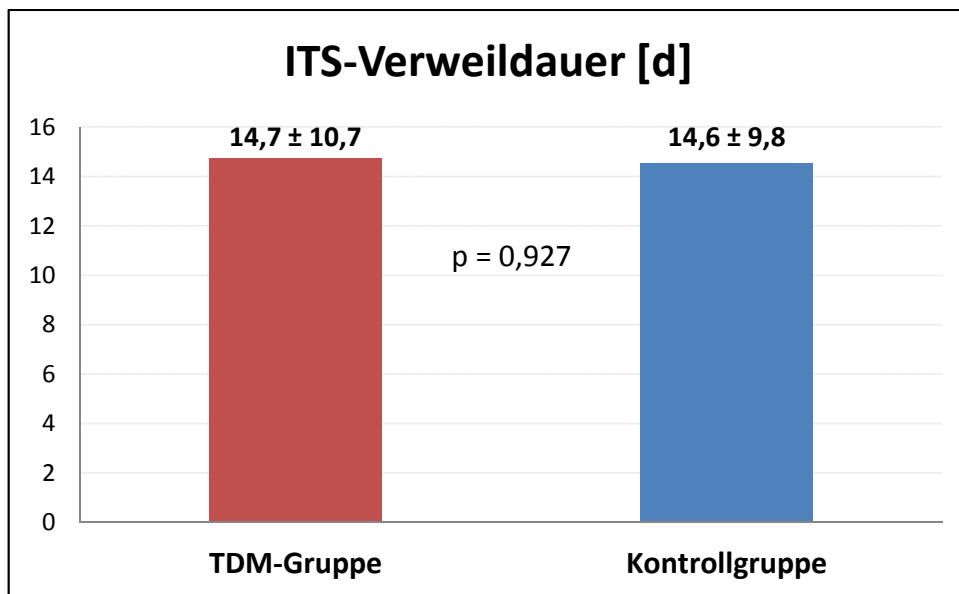


Abbildung 4.18: Diagramm ITS-Verweildauer in Tagen

Die gesamte Krankenhausverweildauer betrug für die nicht-verstorbenen Patienten der TDM-Gruppe durchschnittlich $24,5 \pm 18,0$ Tage und für die Patienten der Kontrollgruppe $23,3 \pm 19,8$ Tage (Abbildung 4.19). Auch hier unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander.

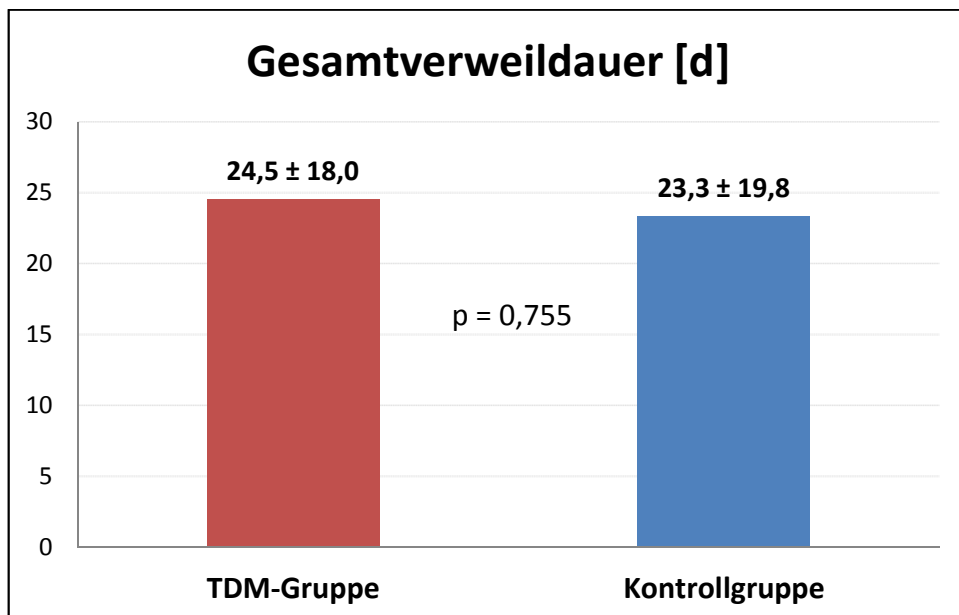


Abbildung 4.19: Diagramm Gesamtverweildauer in Tagen

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Um eine Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit zu schaffen, sind sie in Tabelle 4.14 zusammenfassend dargestellt. Alle signifikanten Ergebnisse sind markiert.

Tabelle 4.14: Zusammenfassende Darstellung aller Ergebnisse

Parameter	TDM-Gruppe (n= 146)	Kontrollgruppe (n= 101)	P value
Biometrie			
Alter [Jahre]	61,6 ± 14,8	57,4 ± 14,7	0,027
Geschlecht			0,085
weiblich	40% (59)	30% (30)	
männlich	60% (87)	70% (71)	
BMI [kg/m ²]	26,7 ± 6,9	27,0 ± 7,3	0,745
SAPS II am Aufnahmetag [Punkte]	49,9 ± 14,0	48,7 ± 14,1	0,551
Nebendiagnosen			
hämatologisches Malignom	12% (18)	9% (9)	0,397
anderes Malignom	15% (22)	17% (17)	0,709
Chemotherapie	12% (17)	8% (8)	0,340
Autoimmunerkrankung	12% (18)	8% (8)	0,259
Immunsuppression	13% (19)	4% (4)	0,016
HIV	0% (0)	3% (3)	0,067
Leberzirrhose	12% (17)	13% (13)	0,772
CNI	29% (42)	23% (23)	0,293
Dialyse	49% (72)	38% (38)	0,069
COPD	13% (19)	13% (13)	0,974
Diabetes mellitus	41% (60)	37% (37)	0,480
Reanimation	23% (33)	25% (25)	0,695
Hauptdiagnosen			
Sepsis	3% (5)	2% (2)	0,704
Schwere Sepsis	7% (10)	16% (16)	0,024
Septischer Schock	88% (128)	78% (79)	0,047
Andere Infektion	2% (3)	4% (4)	0,449
Mortalität			
14d-Mortalität	9% (13)	17% (17)	0,061
ITS-Mortalität	14% (20)	24% (24)	0,042
Gesamtmortalität	31% (45)	38% (38)	0,266
Überlebenszeitanalyse			0,026
Infektionsfokus			
pneumogen	40% (57)	53% (54)	0,025
Urosepsis	6% (9)	1% (1)	0,051

abdominal	14% (20)	14% (14)	0,971
katheterassoziiert	4% (6)	2% (2)	0,477
anderer	14% (20)	9% (9)	0,250
unklar	9% (13)	11% (11)	0,604
Erregernachweis			
Respirationstrakt	33% (48)	43% (42)	0,120
Blutkultur	18% (26)	24% (24)	0,252
Katheter	12% (17)	6% (6)	0,129
Wundabstrich	5% (7)	4% (4)	1,000
Aszitespunktat	3% (4)	2% (2)	1,000
Urinkultur	2% (3)	0% (0)	0,272
Pleurapunktat	1% (2)	1% (1)	1,000
Abszesspunktat	2% (3)	0% (0)	0,272
Liquorpunktat	1% (1)	1% (1)	1,000
kein Erregernachweis	32% (47)	33% (33)	0,937
Organversagen			
ALV	18% (27)	24% (24)	0,315
ANV	35% (51)	35% (35)	0,991
Antibiotikatherapie			
Dauer AB-Gabe [d]	14,0 ± 9,7	10,5 ± 4,7	< 0,001
AB-Tagesdosis [mg]	2731,2 ± 1092,1	2327,1 ± 652,7	< 0,001
Meropenem-Monotherapie	12% (17)	24% (24)	0,012
Dosisanpassungen prozentual			
Gesamt	n = 239	n = 82	
Reduktion	47,7% (114)	43,6% (35)	
Erhöhung	52,3% (125)	57,3% (47)	
Durchschnittliche Dosisanpassungen			
Gesamt	1,6 ± 1,4	0,8 ± 1,0 [0;4]	< 0,001
Reduktion	0,8 ± 0,9	0,4 ± 0,7 [0;3]	< 0,001
Erhöhung	0,9 ± 1,0	0,5 ± 0,7 [0;3]	< 0,001
TDM-Messungen prozentual			
Gesamt	n = 462	-	
Therapeutischer Bereich	36,6% (169)	-	
Therapeutischer Bereich unterschritten	25,3% (117)	-	
Therapeutischer Bereich überschritten	34,4% (159)	-	
Fehlmessung	3,7% (17)	-	
Durchschnittliche TDM-Messungen			
Gesamt	3,16 ± 2,59	-	
Therapeutischer Bereich	1,16 ± 1,54	-	

Therapeutischer Bereich unterschritten	0,80 ± 1,35	-	
Therapeutischer Bereich überschritten	1,10 ± 1,21	-	
Fehlmessung	0,12 ± 0,45	-	
TDM-Messung 1			
Gesamt	n = 146	-	
Therapeutischer Bereich	29,5% (43)	-	
Therapeutischer Bereich unterschritten	26,7% (39)	-	
Therapeutischer Bereich überschritten	37,7% (55)	-	
Fehlmessung	6,2% (9)		
TDM-Messung 2			
Gesamt	n = 104		
Therapeutischer Bereich	46,2% (48)		
Therapeutischer Bereich unterschritten	16,3% (17)		
Therapeutischer Bereich überschritten	37,5% (39)		
Fehlmessung	0,0% (0)		
Supportive Therapie			
Beatmung	82% (120)	80% (81)	0,692
Beatmungsdauer [d]	8,2 ± 5,1	7,6 ± 4,8	0,540
Katecholamine	87% (127)	79% (80)	0,103
Dauer Katecholamintherapie [d]	7,5 ± 4,1	5,6 ± 4,2	0,033
Verweildauer			
ITS-Verweildauer [d]	14,7 ± 10,7	14,6 ± 9,8	0,927
Gesamtverweildauer [d]	24,5 ± 18,0	23,3 ± 19,8	0,755

5 Diskussion

Die initiale adäquate Antibiotikagabe gilt als wichtigster Faktor in der Behandlung einer Sepsis und hat einen positiven Effekt auf das Überleben und das Outcome des Patienten (Harbarth et al. 2003). Pathophysiologische Veränderungen im Rahmen einer Sepsis können jedoch zu einer vermehrten Verstoffwechslung des Antibiotikums und somit einer erhöhten Elimination aus dem Körper führen. Ein daraus resultierender inadäquater Blutspiegel hat zur Folge, dass zu wenig Antibiotikum an den gewünschten Wirkort gelangt und Bakterienpopulationen Resistenzen ausbilden oder sich rasant vermehren können (Roberts et al. 2007b).

Meropenem ist ein Breitspektrumantibiotikum aus der Gruppe der β -Lactame. Es zeichnet sich durch eine vorwiegend renale Elimination aus, ist verhältnismäßig nebenwirkungsarm und penetriert gut in infizierte Gewebe. Wegen der erweiterten antibakteriellen Wirkung im gramnegativen Bereich ist Meropenem das Mittel der ersten Wahl bei der empirischen Therapie einer Sepsis. Meropenem gehört zu den sogenannten zeitabhängig wirkenden Antibiotika. Das bedeutet, dass eine maximale Effektivität erst dann erreicht wird, wenn über eine bestimmte Zeitdauer die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Bakterienstammes überschritten wird (Roberts et al. 2009).

Mit Hilfe der empfohlenen Standarddosierungen, die der Fachinformation des Medikaments zu entnehmen sind, können jedoch bei kritisch kranken Patienten häufig keine adäquaten Serumkonzentrationen des Antibiotikums erreicht werden (Roberts et al. 2006). In Einzelfällen musste die empfohlene Tagesdosis um das Dreifache überschritten werden, um überhaupt einen therapeutischen Serumspiegel zu erhalten (Tröger et al. 2012).

Abhilfe schaffen könnte die routinemäßige Einführung eines Therapeutischen Drug Monitorings mit einer anschließenden individuellen Antibiotikadosierung anhand der gemessenen Meropenem-Serumkonzentration (Binder et al. 2013).

In dieser Arbeit sollten die Erfahrungen mit einem routinemäßigen TDM für Meropenem auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Magdeburg evaluiert werden. Der Fokus lag hierbei auf der Dosierung von

Meropenem, inklusive der Therapiedauer sowie dem Therapieerfolg gemessen an Verweildauer, Auftreten von Organversagen, Notwendigkeit von supportiven Maßnahmen und Mortalität beziehungsweise Überleben im Vergleich zu einem historischen Patientenkollektiv.

In unseren Auswertungen ist die TDM-Gruppe demographisch gesehen mit durchschnittlich 61,6 Jahren signifikant älter als das historische Kontrollkollektiv (57,4 Jahre).

Bezüglich des Geschlechtes, des BMI und des SAPS-II-Score des Aufnahmetages bietet sich zwischen Fall- und Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bezüglich der erhobenen anamnestischen Daten gibt es statistisch gesehen nur geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Patienten der TDM-Gruppe litten tendenziell häufiger an Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, Autoimmunerkrankungen und hämatologischen Malignomen. Sie erhielten tendenziell vermehrt Dialyse, Chemotherapie und immunsuppressive Medikamente, wobei letztere den einzigen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bot. Die Patienten der Kontrollgruppe hingegen waren tendenziell häufiger an einem Malignom anderen Ursprungs, an einer Leberzirrhose sowie an HIV erkrankt. HIV trat in der TDM-Gruppe bei keinem Patienten auf. Der Unterschied ist hier dennoch knapp nicht-signifikant. Des Weiteren wurden bei den Patienten der Kontrollgruppe tendenziell mehr Reanimationsbehandlungen durchgeführt.

Im Hinblick auf die Hauptdiagnosen, die wir als Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock sowie Infektion, die die Sepsiskriterien nicht erfüllt, festlegten, unterscheiden sich die beiden Gruppen in den Punkten schwere Sepsis und septischer Schock signifikant voneinander. Fasst man schwere Sepsis und septischen Schock als schwere Infektion zusammen, existiert kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Anhand der Ergebnisse lässt sich erkennen, dass mit Abstand die meisten Patienten unserer Auswertung an einem septischen Schock litten (88% in der

TDM-Gruppe, 78% in der Kontrollgruppe). Hier weichen unsere Ergebnisse in noch drastischerer Weise von den groß angelegten epidemiologischen Studien ab, da in diesen zumeist nur von einer schweren Sepsis die Rede ist (Vincent 2008).

Der Hauptfokus bezüglich des Patientenoutcomes lag auf dem Vergleich der Mortalität zwischen den beiden Gruppen.

Innerhalb von 14 Tagen nach Therapiebeginn verstarben auf der ITS tendenziell mehr Patienten in der Kontrollgruppe als in der TDM-Gruppe (17% vs. 9%). Das Ergebnis ist jedoch knapp nicht-signifikant ($p = 0,061$).

Betrachtet man den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation, verstarben in der Kontrollgruppe mit 24% signifikant mehr Patienten, als in der TDM-Gruppe (14%). Auch die Krankenhausmortalität zeigt, dass in der Kontrollgruppe tendenziell mehr Patienten verstarben (38% vs. 31% in der TDM-Gruppe), jedoch ohne ein statistisch signifikantes Korrelat. Diesbezüglich ist anzunehmen, dass im weiteren klinischen Verlauf viele Patienten nach ausbehandelter Infektion an anderen, von der Infektion unabhängigen, Ursachen oder Vorerkrankungen verstarben. Außerdem könnte es sich um einen statistischen Effekt handeln, da die ausgewertete Endzahl der Patienten zu gering ist, was als Limitation unserer Arbeit gilt. Ein weiterer möglicher Grund wäre, dass sich zwischen den zeitlich getrennten Kohorten nicht nur die TDM-gesteuerte antibiotische Therapie geändert hat, sondern auch andere intensivmedizinische Therapiestrategien, wie beispielsweise erweitertes hämodynamisches Monitoring und lungenprotektive Beatmung, eingeführt wurden.

Hervorzuheben bleibt jedoch die Tatsache, dass innerhalb des Zeitraums der intensivmedizinischen Behandlung beziehungsweise der Behandlung der schweren Infektion signifikant weniger Patienten mit TDM verstarben, obwohl die Patienten tendenziell häufiger und länger maschinell beatmet wurden, vermehrt katecholaminpflichtig waren und signifikant häufiger an einem septischen Schock litten. Wenn nun umgekehrt die durchgeführte Überlebenszeitanalyse anhand der Kaplan-Meier-Analyse bezogen auf den Intensivaufenthalt betrachtet wird, überleben in der TDM-Gruppe im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant mehr Patienten.

Mit einer Number needed to treat von circa 1:10 könnte jeder zehnte septische ITS-Patient von der TDM-Therapiestrategie profitieren.

Die erzielten Ergebnisse der Mortalitäts- und Überlebenszeitanalyse sowie der absoluten und relativen Risikoreduktion unterstreichen somit die Hypothese, dass die Einführung eines routinemäßigen TDM für β -Lactamantibiotika wie Meropenem zur Therapieoptimierung dienen könnte, wie auch von anderen Autoren empfohlen (Roberts et al. 2010, Roberts et al. 2012).

Betrachtet man die Evaluation der Infektiosfoci, zeigte sich in der Kontrollgruppe ein signifikant höheres Auftreten einer pneumogenen Sepsis. Die anderen Foci wiesen keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

In der TDM-Gruppe gruppierten sich die ermittelten Foci in abnehmender Häufigkeit wie folgt: Lunge (46%), Abdomen (16%), anderer Fokus, d.h. Endokarditis, Meningitis (16%), unklarer Fokus (10%), Urogenitaltrakt (7%), Katheter (5%). In der europäischen EPIC-II-Studie sah die Verteilung folgendermaßen aus: Lunge (64%), Abdomen (20%), Blutstrom (15%), Urogenitaltrakt (14%), anderer (8%), Haut (7%), Katheter (5%), ZNS (3%) (Vincent et al. 2009). Im Vergleich unserer Ergebnisse mit denen der EPIC-II-Studie, bestätigt sich, dass die Lunge als häufigster Infektionsort für eine Sepsis gilt. Auch bezüglich der abdominalen Infektionen ähneln sich die Ergebnisse. Betont werden muss jedoch, dass die Ergebnisse bei nicht komplett identisch gewählten Parametern nur bedingt miteinander vergleichbar sind. Dass eine initiale empirische Antibiotikatherapie, ohne eine Erregerbestimmung inklusive Resistenztestung abzuwarten, unabdingbar ist (Reinhart et al. 2010), kann dadurch unterstrichen werden, dass relativ häufig auch über den gesamten Intensivaufenthalt kein Fokus identifiziert werden konnte. Dies war in der TDM-Gruppe bei 9% der Patienten, in der Kontrollgruppe bei 11% der Patienten der Fall. In der internationalen Literatur geht man davon aus, dass in 40% der Fälle kein Erreger gefunden werden kann (Vincent 2008). In unserer Datenerhebung gelang bei 32% (n = 47) der TDM-Patienten und 33% (n = 33) der Kontrollpatienten keinerlei Erregernachweis, was durch die oben genannte Aussage von Vincent unterstützt wird.

Die Auswertung des Erregerspektrums und der Nachweisorte zeigt eine große Variabilität. Berücksichtigt wurden hier nur relevante Erreger, die im Stande sind, eine Sepsis zu generieren. Positive mikrobiologische Ergebnisse, die beispielsweise die jeweilige Standortflora widerspiegeln, flossen nicht mit in unserer Auswertung ein. Das zu erwartende Erregerspektrum kann lokal deutliche Unterschiede aufweisen (Lipman et al. 2009). Im Vergleich zu unseren Ergebnissen konnte in der EPIC-II-Studie bei 70% der Patienten ein Erregernachweis erfolgen. Es handelte sich hier zu 47% um grampositive, zu 62% um gramnegative Erreger und zu 19% um Pilzinfektionen. Führend bei den grampositiven Erregern war *Staphylococcus aureus* (20%), bei den gramnegativen Erregern *Pseudomonas aeruginosa* (20%) und *Escherichia coli* (16%) (Vincent et al. 2009). Unsere Ergebnisse sind auf Grund der sehr geringen Patientenzahl sowie der Tatsache, dass wir die Erreger nicht als Gesamtheit, sondern in ihre jeweiligen Nachweisorte aufgegliedert haben, nur äußerst bedingt mit denen von Vincent et al. vergleichbar. Tendenziell sind in unserer Auswertung Enterokokken und *S. aureus* die führenden grampositiven sowie *E. coli* und *P. aeruginosa* die führenden gramnegativen Bakterien.

Um einerseits einen Überblick über ein Organversagen im Rahmen der Sepsis, andererseits aber auch eine eventuelle Hepato- oder Nephrotoxizität unserer Therapie erfassen zu können, wurde ein weiterer Fokus auf das akute Leber- und Nierenversagen gelegt. In der Kontrollgruppe erlitten tendenziell mehr Patienten ein akutes Leberversagen, jedoch ohne Signifikanz. Ein akutes Nierenversagen trat mit 35% in beiden Gruppen gleichermaßen auf.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit galt der antibiotischen Therapie mit Meropenem. In unseren Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die Patienten der TDM-Gruppe Meropenem in einer signifikant höheren mittleren Tagesdosis (2731,2 mg vs. 2327,1 mg) erhalten haben. Des Weiteren erhielten die Patienten der TDM-Gruppe das Antibiotikum über einen signifikant längeren Zeitraum (14,0 d vs. 10,5 d). Der Beobachtungsbereich der verabreichten Antibiotikadosis in der TDM-Gruppe erstreckt sich zudem von 500 – 8000 mg, wohingegen in der Kontrollgruppe die in

der Fachinformation empfohlene Tageshöchstdosis von 3000 mg nicht überschritten wurde.

Unsere Ergebnisse untermauern die Hypothese, dass bei vielen Patienten mit Sepsis die genannte Tageshöchstdosis von 3000 mg nicht annähernd ausreicht, um einen adäquaten Wirkspiegel zu erlangen (Tröger et al. 2012, Udy et al. 2012).

Als Folge eines solchen inadäquaten Wirkspiegels sind letztlich vermehrt auftretende bakterielle Resistenzen in Form so genannter „Problemkeime“, wie beispielsweise *P. aeruginosa* oder auch MRSA, MRGN oder VRE zu erwarten. Besonders auf Intensivstationen begegnet man häufig Keimen, die eine deutlich höhere MHK aufweisen. Individualisierte Dosisstrategien nehmen also eine tragende Rolle in der modernen intensivmedizinischen Therapie septischer Krankheitsbilder ein (Roberts et al. 2014).

Zusätzlich wurde die Kombinationstherapie von Meropenem mit anderen Antiinfektiva ausgewertet. Hier zeigt sich, dass in der TDM-Gruppe signifikant weniger Patienten mit Meropenem als Monotherapie behandelt wurden, als in der Kontrollgruppe (11,6% vs. 23,8%). Betrachtet man nun die einzelnen Therapeutika, fällt auf, dass signifikant mehr Patienten der TDM-Gruppe gleichzeitig Aminoglycoside, Glycopeptide, Linezolid und Azolantimykotika erhielten, wohingegen in der Kontrollgruppe signifikant mehr Patienten Metronidazol gemeinsam mit Meropenem erhielten.

Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass die Wahl des geeigneten Antiinfektivums nicht immer auf ein einziges Medikament beschränkt ist, sondern dass zum Teil mehrere unterschiedliche Antiinfektiva miteinander kombiniert werden müssen. Hier ist eine ständige Evaluation der Therapie notwendig, um Toxizität und nicht-synergistische Kombinationen zu vermeiden (Reinhart et al. 2010). Es zeigt sich dennoch, dass im Klinikalltag, wenn auch vereinzelt, wenig sinnvolle Kombinationstherapien mit anderen β -Lactamantibiotika, wie beispielsweise Carbapenem + Cephalosporine, angewendet wurden. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass zur Zeit der Kontrollgruppe das so genannte „antibiotic stewardship“, d.h. der rationale Einsatz von Antibiotika in engem Zusammenhang mit

mikrobiologischer Diagnostik zur Minimierung von Resistenzen (Barlam et al. 2016, Goff 2011) noch nicht so verbreitet war wie derzeit.

Die hohe Zahl der unterschiedlichen Antibiotika in Anwendung ist am ehesten dem hohen Prozentsatz der bereits antibiotisch anbehandelten Patienten geschuldet. Äußerst selten erfolgt die antibiotische Initialtherapie auf der Intensivstation, sondern in der zentralen Notaufnahme oder auf der Normalstation. Somit lässt sich auch die Zeit der ersten Antibiotikagabe, die laut oben genannten Studien als besonders wichtig gilt, in unserer Arbeit nicht ausreichend auswerten.

Unsere Auswertung ergab signifikant häufigere Dosisanpassungen in der TDM-Gruppe mit durchschnittlich 1,6 Anpassungen pro Patient im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 0,8 Anpassungen. In der TDM-Gruppe wurde außerdem durchschnittlich 3,16 Mal pro Patient der Meropenem-Serumspiegel während des Intensivaufenthaltes bestimmt.

Seit 2013 sind mehrere Studien erschienen, die sich erstmals mit der praktischen Durchführung sowie ersten Ergebnissen eines routinemäßigen TDM für β -Lactam-Antibiotika beschäftigen.

Wolff et al. berichteten von einer guten Durchführbarkeit des TDM an Intensivpatienten sowie der einfachen und praktikablen Möglichkeit der Dosisanpassung. Nachteile seien ein für die Durchführung notwendiges Spezialequipment und die somit entstehenden zusätzlichen Kosten (Wolff et al. 2013).

In der von De Waele et al. durchgeführten weltweit ersten randomisierten kontrollierten prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass ein TDM zu besseren Antibiotika-Zielspiegeln im Blut führt, wohingegen mit der empfohlenen Standarddosierung nicht bei allen Patienten ausreichende Blutspiegel erzielt werden können (De Waele et al. 2014). Im Vergleich dazu zeigen auch unsere Ergebnisse, dass ein Erreichen der therapeutischen Breite nicht immer gewährleistet ist. In 34,4% der ausgewerteten Messungen ergab das TDM eine Überdosierung, in 25,3% eine Unterdosierung. In 36,6% der Fälle konnte aber mittels TDM ein therapeutischer Meropenem-Serumspiegel erreicht werden. Die Studie von De Waele et al. schloss jedoch vornehmlich Patienten mit Pneumonie und normaler beziehungsweise

gesteigerter Nierenfunktion ein, weswegen sie nur bedingt auf unsere Ergebnisse übertragbar ist. Außerdem wurden lediglich pharmakologische Ziele verfolgt und nicht, wie in unserem Fall, das klinische Patientenoutcome ausgewertet.

Um einen Überblick über die prozentuale Verteilung der einzelnen Antibiotikaspiegelmessungen zu erlangen, wurde eine separate Auswertung erstellt. Hier zeichnet sich zwischen der ersten und zweiten Messung ab, dass nach der ersten Dosisanpassung bereits häufiger der therapeutische Bereich erreicht wird. Lag der Prozentsatz in der ersten Messung noch bei 29,5%, konnte in der zweiten Messung bereits in 46,2% der Fälle ein adäquater Blutspiegel erzielt werden. Die chronologisch folgenden Messungen (Anlage Tabelle 8.01, S. 72) dokumentieren jedoch wiederum schwankende Ergebnisse, was vermutlich auf das kleine Patientenkollektiv zurückzuführen ist und als Limitation unserer Arbeit gilt. Unabhängig vom Bewertungskriterium zeigen $Kappa = 0,181$, als Maß für die Übereinstimmung zwischen Messreihe 1 und 2 und die Übereinstimmungsquote von 45,8% eine nur mäßige Übereinstimmung. Die kritische Wahrscheinlichkeit unterhalb des Signifikanzlevels des Symmetrietestes bestätigt aber, dass es zwischen der ersten und der zweiten Messung nicht nur zufällige Abweichungen gibt. Die Zellen, die die Verschiebung in den therapeutischen Bereich charakterisieren, sind mit 19 und 12 Fällen überproportional besetzt. Betrachtet man diesbezüglich die angegebene Kontingenztafel (Tabelle 4.13, S.39) näher, erkennt man, dass bei der zweiten Messreihe gegenüber der ersten eine Verschiebung hin zum therapeutischen Bereich erzielt wurde.

Wong et al. führten 2014 eine erste Multicenter-Studie durch, in der die bisherigen Erfahrungen mit einem routinemäßigen TDM für β -Lactam-Antibiotika an neun internationalen Zentren anhand eines Fragebogens retrospektiv ausgewertet wurden. Hier wurden vor allem eine starke Variabilität in der Durchführung des TDM sowie eine große Uneinigkeit bezüglich der Modalitäten der Dosisanpassung sichtbar (Wong et al. 2014). Auch unsere Auswertungen ergaben in 3,7% der Fälle Fehlmessungen in Form von Probenverwerfung aufgrund unzureichender Kühlung, zu langer Latenzzeit, Patientenverwechslung, Abnahmefehler oder Gerätestörung etc.

Erfreulicherweise konnte jedoch der Großteil der Messungen adäquat durchgeführt werden. Die anschließende Dosisanpassung erfolgte als Konsens zwischen Intensivmedizin, klinischer Pharmakologie und medizinischer Mikrobiologie.

Roberts et al. gaben in ihrem Review-Artikel aus 2014 Vorschläge zur routinemäßigen Durchführung eines TDM, welche detailliert bereits in der Einführung beschrieben wurden. Aus dem Artikel hervorzuheben sind noch einmal die folgenden Aspekte:

Ein TDM sollte hinsichtlich Blutentnahme und Serumkonzentrationsmessungen dahingehend durchgeführt werden, dass genügend Zeit gewährleistet wird, um die Dosis adäquat anzupassen und unter Umständen auch schnell reagieren zu können. Außerdem sind die zur Festlegung der Initialdosis häufig verwendeten EUCAST-Daten nur bedingt brauchbar, da diese an Patienten beziehungsweise Probanden erhoben wurden, die nicht schwerkrank waren. Die Praktikabilität von moderner Software zur Berechnung der individuellen Antibiotikadosis, in die auch Erfahrungswerte an schwerkranken Patienten einfließen (Roberts et al. 2014), muss in der klinischen intensivmedizinischen Routine mit Hilfe des TDM zunächst überprüft werden. Dennoch zeigen unsere Erfahrungen, dass die enge Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizin, Klinischer Pharmakologie und Medizinischer Mikrobiologie sinnvoll ist, um klinische und wissenschaftliche Gesichtspunkte bei der individuellen Meropenemdosierung zu berücksichtigen. Im Hinblick auf die Dosisanpassungen und die eingeschränkte Nutzbarkeit der EUCAST-Daten zeigen unsere Erfahrungen, dass zusätzlich auch die Einbeziehung der lokalen Resistenzlage und die Orientierung an einem so genannten Problemkeim, wie beispielsweise *P. aeruginosa*, wichtig ist.

Bei der hohen Inzidenz des septischen Schocks von 88% in der TDM-Gruppe und 78% in der Kontrollgruppe war erwartungsgemäß eine Vielzahl der Patienten auf eine supportive Therapie zur kardiopulmonalen Stabilisierung angewiesen. Tendenziell waren mehr Patienten der TDM-Gruppe beatmungspflichtig und wurden

auch über eine längere Dauer beatmet. Statistisch gesehen existierte diesbezüglich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Ebenfalls benötigten tendenziell mehr Patienten der TDM-Gruppe eine Katecholamintherapie, auch hier ohne Signifikanz.

Einen signifikanten Unterschied gab es jedoch bezüglich der Dauer der Katecholamintherapie. Die Patienten der TDM-Gruppe wurden mit 7,5 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 5,6 Tagen signifikant länger therapiert. Dies lässt sich wahrscheinlich auf die oben genannte höhere Inzidenz des septischen Schocks in der TDM-Gruppe mit höhergradiger kardiopulmonaler Instabilität der Patienten zurückführen.

Ähnlich wie bei der Auswertung der Beatmungsdauer und Dauer der Katecholamintherapie konzentrierten wir uns bei der Auswertung der Krankenhausverweildauer auf die nicht-verstorbenen Patienten. Statistisch ergab sich weder bezüglich ITS-Verweildauer noch der gesamten Krankenhausverweildauer ein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen.

Als limitierend für diese Arbeit gilt neben den bereits erwähnten Faktoren, dass es sich um eine retrospektive Analyse von elektronischen Patientendaten handelt und dass diese mit einem historischen Kontrollkollektiv verglichen wurden. Die Qualität der zur Verfügung stehenden Daten war also von der Vollständigkeit und Genauigkeit der Patientenakten abhängig.

Somit sind unsere Ergebnisse nur als Hinweis, dass die routinemäßige Steuerung der Meropenemtherapie mittels Therapeutischen Drug Monitorings möglicherweise die Prognose von Intensivpatienten mit schweren Infektionen verbessert, zu interpretieren.

Die Tatsache, dass ein möglicher Nutzen eines TDM von β -Lactam-Antibiotika wie Meropenem allein durch eine retrospektive Arbeit nicht bewiesen werden kann, sollte als Ansatz für die Durchführung von randomisierten prospektiven Studien genommen werden, in denen ein direkter Vergleich zwischen einer TDM-Gruppe

und einer Nicht-TDM-Gruppe bezüglich des klinischen Outcomes stattfindet. Aktuell existieren in der internationalen Literatur nur die oben beschriebenen Studien, von denen sich jedoch bisher keine mit der Verbesserung des Patientenoutcomes beziehungsweise der Senkung der Mortalität durch ein β -Lactam-TDM auseinandersetzt. Auch könnte die Durchführung weiterer Studien dazu dienen, in Zukunft einheitlichere Strukturen für die praktische Durchführung des TDM auf Intensivstationen zu implementieren.

Ein möglicher Grund für die aktuell noch mittelmäßige Studienlage ist, dass die Therapie mit β -Lactam-Antibiotika relativ nebenwirkungsarm und verhältnismäßig kostengünstig ist. Ein TDM zur reinen Wirkungs- und Therapieoptimierung hat sich daher bisher noch nicht durchsetzen können.

Auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Magdeburg hingegen hat sich ein routinemäßiges TDM von Meropenem und weiteren β -Lactam-Antibiotika mittlerweile etabliert. Magdeburg ist dabei jedoch nur eines von sehr wenigen Zentren, das die antibiotische Therapie bei Intensivpatienten routinemäßig TDM-gesteuert durchführt.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Erfahrungen der blutspiegelgestützten Therapie mit Meropenem an Intensivpatienten mit schweren Infektionen ausgewertet. Der Hauptfokus lag hierbei auf der Evaluation der applizierten Meropenemdosis sowie dem Erfolg der Therapie, gemessen an Parametern wie Mortalität und Überleben.

Es wurden 146 Patienten aus den Jahren 2009 – 2011 (TDM-Gruppe) mit 101 Patienten aus den Jahren 2006 – 2008 (historische Kontrollgruppe) verglichen. In der TDM-Gruppe waren 60% Männer und 40% Frauen, in der Kontrollgruppe 70% Männer und 30% Frauen. Das Durchschnittsalter lag in der TDM-Gruppe bei 61,6 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 57,4 Jahren. Der SAPS II-Score am Aufnahmetag betrug in der TDM-Gruppe 49,9 Punkte, in der Kontrollgruppe 48,7 Punkte. In der TDM-Gruppe litten 3% der Patienten an einer Sepsis, 7% an einer schweren Sepsis, 88% an einem septischen Schock und 2% der Patienten an einer anderen Infektion. In der Kontrollgruppe sah die Verteilung wie folgt aus: 2% Sepsis, 16% schwere Sepsis, 78% septischer Schock und 4% andere Infektion. Die Patienten der TDM-Gruppe erhielten mit 2731,2 mg eine signifikant höhere durchschnittliche Meropenem-Tagesdosis als die Patienten der Kontrollgruppe (2327,1 mg). Außerdem wurden die TDM-Patienten durchschnittlich über einen signifikant längeren Zeitraum mit Meropenem therapiert als die Patienten der Kontrollgruppe (14,0 d vs. 10,5 d). In der TDM-Gruppe verstarben während der ersten 14 Behandlungstage tendenziell weniger Patienten als in der Kontrollgruppe (9% vs. 17%). Betrachtet man den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation, verstarben in der TDM-Gruppe signifikant weniger Patienten als in der Kontrollgruppe (14% vs. 24%). Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier zeigte, dass während des Intensivaufenthaltes signifikant weniger TDM-Patienten verstarben. In der TDM-Gruppe wurde durchschnittlich 3,16 mal pro Patient ein TDM von Meropenem durchgeführt.

Die frühzeitige und adäquat dosierte Antibiotikagabe gilt als wichtigste Säule in der Sepsistherapie. Durch ein Therapeutisches Drug Monitoring kann ein sicheres

Erreichen der gewünschten Antibiotikazielkonzentration im Blut gewährleistet werden. Die Gefahr der bakteriellen Resistenzentwicklung wird gemindert und möglicherweise auch das Patientenoutcome verbessert.

7 Literaturverzeichnis

1. Angus, D.C.; Linde-Zwirble, W-T; Lidicker, J; Clermont, G.; Carcillo, J.; Pinsky, .M.R. (2001): Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. In: *Critical Care Medicine* 29 (7), S. 1303–1310.
2. Barlam, Tamar F.; Cosgrove, Sara E.; Abbo, Lilian M.; MacDougall, Conan; Schuetz, Audrey N.; Septimus, Edward J. et al. (2016): Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. In: *Clinical Infectious Diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 62 (10), S. 51-77.
3. Binder, L.; Schwörer, H.; Hoppe, S.; Streit, F.; Neumann, S.; Beckmann, A. et al. (2013): Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients With Severe Infections. In: *Therapeutic Drug Monitoring* 35, S. 63–70.
4. Bloos, Frank; Thomas-Rüddel, Daniel; Rüddel, Hendrik; Engel, Christoph; Schwarzkopf, Daniel; Marshall, John C. et al. (2014): Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. In: *Critical Care* 18 (2), S. R42.
5. Calandra, T.; Cohen, J. (2005): The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. In: *Critical Care Medicine* 33 (7), S. 1538–1548.
6. Carlier, M.; Carrette, S.; Roberts, J.A.; Stove, V.; Verstraete, A.; Hoste, E. et al. (2013): Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? In: *Crit Care* 17 (3), S. 84.
7. Casu, G.S.; Hites, M.; Jacobs, F.; Cotton, F.; Wolff, F.; Beumier, M. et al. (2013): Can changes in renal function predict variations in β -lactam concentrations in septic patients? In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 42 (5), S. 422–428.
8. Cohen, J. (2002): The immunopathogenesis of sepsis. In: *Nature* 420 (6917), S. 885–891.
9. Dasgupta, A. (2008): Handbook of drug monitoring methods. Therapeutics and drugs of abuse. Totowa, N.J: Humana.

10. Dasgupta, A. (2010): Advances in chromatographic techniques for therapeutic drug monitoring. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis.
11. De Waele, J.J.; Carrette, S.; Carlier, M.; Stove, V.; Boelens, J.; Claeys, G. et al. (2014): Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. In: *Intensive Care Med* 40 (3), S. 380–387. DOI:
12. Dellinger, R.P.; Levy, M.M.; Rhodes, A.; Annane, D.; Gerlach, H.; Opal, S.M. et al. (2013): Surviving Sepsis Campaign. In: *Critical Care Medicine* 41 (2), S. 580–637.
13. Dulhunty, J.M.; Roberts, J.A.; Davis, J.S.; Webb, S.A.R.; Bellomo, R.; Gomersall, C. et al. (2013): Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. In: *Clin. Infect. Dis.* 56 (2), S. 236–244.
14. Fraser, A.; Paul, M.; Almanasreh, N.; Tacconelli, E.; Frank, U.; Cauda, R. et al. (2006): Benefit of Appropriate Empirical Antibiotic Treatment: Thirty-day Mortality and Duration of Hospital Stay. In: *The American Journal of Medicine* 119 (11), S. 970–976.
15. Garnacho-Montero, J.; Garcia-Garmendia, J.L.; Barrero-Almodovar, A.; Jimenez-Jimenez, F.J.; Perez-Paredes, C.; Ortiz-Leyba, C. (2003): Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis*. In: *Critical Care Medicine* 31 (12), S. 2742–2751.
16. Goff, Debra A. (2011): Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. In: *Current opinion in infectious diseases* 24 Suppl 1, S. 11-20.
17. Gonçalves-Pereira, J.; Póvoa, P. (2011): Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. In: *Crit Care* 15 (5), S. R206.
18. Harbarth, S.; Garbino, J.; Pugin, J.; Romand, J.A.; Lew, D.; Pittet, D. (2003): Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. In: *Am. J. Med.* 115 (7), S. 529–535.
19. Hites, M.; Taccone, F.S.; Wolff, F.; Cotton, F.; Beumier, M.; Backer, D. et al. (2013): Case-Control Study of Drug Monitoring of β -Lactams in Obese Critically Ill Patients -Lactams in Obese Critically Ill Patients Case-Control Study of Drug Monitoring. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57 (2), S. 708–715.

20. Hotchkiss, R S.; Karl, I.E. (2003): The pathophysiology and treatment of sepsis. In: *N. Engl. J. Med.* 348 (2), S. 138–150.
21. Ibrahim, E.H.; Sherman, G.; Ward, S.; Fraser, V.J.; Kollef, M.H. (2000): The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. In: *Chest* 118 (1), S. 146–155.
22. Karjagin, J.; Lefeuvre, S.; Oselin, K.; Kipper, K.; Marchand, S.; Tikkerberi, A. et al. (2008): Pharmacokinetics of meropenem determined by microdialysis in the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis associated with septic shock. In: *Clin. Pharmacol. Ther.* 83 (3), S. 452–459.
23. Kielstein, J.T.; Czock, D.; Schöpke, T.; Hafer, C.; Bode-Böger, S.M.; Kuse, E. et al. (2006): Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. In: *Critical Care Medicine* 34 (1), S. 51–56.
24. Kitzes-Cohen, R.; Farin, D.; Piva, G.; Myttenaere-Bursztein, S.A. (2002): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 19, S. 105–110.
25. Klein Klouwenberg, P.M.C.; Ong, .S.Y.; Bonten, M.J.M.; Cremer, O.L. (2012): Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria. In: *Intensive Care Med* 38 (5), S. 811–819.
26. Kollef, M.H.; Sherman, G.; Ward, S.; Fraser, V.J. (1999): Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. In: *Chest* 115 (2), S. 462–474.
27. Kumar, A.; Roberts, D.; Wood, K.E.; Light, B.; Parrillo, J.E.; Sharma, S. et al. (2006): Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. In: *Critical Care Medicine* 34 (6), S. 1589–1596.
28. Langgartner, J.; Vasold, A.; Glück, T.; Reng, M.; Kees, F. (2008): Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. In: *Intensive Care Med* 34 (6), S. 1091–1096.
29. Le Gall J.R., Loirat P., Alperovitch A., Glaser P., Granthil C., Mathieu D., Mercier P., Thomas R., Villers D. (1984): A simplified acute physiology score for ICU patients. In: *Critical Care Medicine* 11, S. 975–977.
30. Le Gall, J.R.; Lemeshow, S.; Saulnier, F. (1993): A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. In: *JAMA* 270 (24), S. 2957–2963.

31. Leibovici, L.; Drucker, M.; Konigsberger, H.; Samra, Z.; Harrari, S.; Ashkenazi, S.; Pitlik, S.D. (1997): Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. In: *Scand. J. Infect. Dis.* 29 (1), S. 71–75.
32. Lipman, J.; Boots, R. (2009): A new paradigm for treating infections: “go hard and go home”. In: *Critical Care and Resuscitation* 11 (4), S. 276–281.
33. Lonsdale D.O.; Udy, A.; Roberts, J.A.; Lipman, J. (2013): Antibacterial therapeutic drug monitoring in cerebrospinal fluid: difficulty in achieving adequate drug concentrations. In: *J Neurosurg* (118), S. 297–301.
34. MacArthur, R.D.; Miller, M.; Albertson, T.; Panacek, E.; Johnson, D.; Teoh, L.; Barchuk, W. (2004): Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. In: *Clin. Infect. Dis.* 38 (2), S. 284–288.
35. Martin G.S.; Mannino D.M.; Eaton S.; Moss M. (2003): The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. In: *N. Engl. J. Med.* 348 (16), S. 1546–1554.
36. Mattoes, H.M.; Kuti, J.L.; Drusano, G.L.; Nicolau, D.P. (2004): Optimizing Antimicrobial Pharmacodynamics: Dosage Strategies for Meropenem. In: *Clinical Therapeutics* 26 (8), S. 1187–1198.
37. Mouton, J.W.; Touzw, D.J.; Horrevorts, A.M.; Vinks, A.A. (2000): Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. In: *Clin Pharmacokinet* 39 (3), S. 185–201.
38. Nicolau, D.P. (2008): Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem. In: *Clinical Infectious Diseases* 47, S. 32–40.
39. Novelli, A.; Adembri, C.; Livi, P.; Fallani, S.; Mazzei, T.; Gaudio, A. R. (2005): Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis. In: *Clin Pharmacokinet* 44 (5), S. 539–549.
40. Oppert, M. et al (2012): Effect of Empirical Treatment With Moxifloxacin and Meropenem vs Meropenem on Sepsis-Related Organ Dysfunction in Patients With Severe Sepsis. A Randomized Trial Treatment for Sepsis-Related Organ Dysfunction. In: *JAMA* 307 (22), S. 2390–2399.
41. Paepe, P.; Belpaire, F.M.; Buylaert, W.A. (2002): Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. In: *Clin Pharmacokinet* 41 (14), S. 1135–1151.
42. Patel, B.M.; Paratz, J.; See, N.C.; Muller, M.J.; Rudd, M.; Paterson, D.; Briscoe, S.E.; Ungerer, J.; McWhinney, B.C.; Lipman, J.; Roberts, J.A. (2012): Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactam Antibiotics in Burns

- Patients—A One-Year Prospective Study. In: *Therapeutic Drug Monitoring* 34 (2), S. 160–164.
43. Perrott, J.; Mabasa, V.H.; Ensom, M.H.H. (2010): Comparing outcomes of meropenem administration strategies based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles: a qualitative systematic review. In: *Ann Pharmacother* 44 (3), S. 557–564.
 44. Reinhart, K.; Brunkhorst, F.M.; Bone, H.-G.; Bardutzky, J.; Dempfle, C.-E et al (2010): Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI).
 45. Rivers, E.; Nguyen, B.; Havstad, S.; Ressler, J.; Muzzin, A.; Knoblich, B. et al. (2001): Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. In: *The New England Journal of Medicine* 345 (19), S. 1368–1377.
 46. Roberts, J.A.; Abdul-Aziz, M.H.; Lipman, J.; Mouton, J.W.; Vinks, A.A.; Felton, T.W. et al. (2014): Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. In: *The Lancet Infectious Diseases* 14 (6), S. 498–509.
 47. Roberts, J.A.; Kirkpatrick, C.M. J.; Roberts, M.S.; Robertson, T.A.; Dalley, A.J.; Lipman, J. (2009): Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 64 (1), S. 142–150.
 48. Roberts, J.A.; Lipman, J. (2006): Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. In: *Clin Pharmacokinet* 45 (8), S. 755–773.
 49. Roberts, J.A.; Lipman, J. (2007): Optimizing Use of β -Lactam Antibiotics in the Critically Ill. In: *Semin Respir Crit Care Med* 28 (6), S. 579–585.
 50. Roberts, J.A.; Norris, R.; Paterson, D.L.; Martin, J.H. (2012): Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 73 (1), S. 27–36.
 51. Roberts, J.A.; Paratz, J.; Paratz, E.; Krueger, W.A.; Lipman, J. (2007): Continuous infusion of β -lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 30 (1), S. 11–18.
 52. Roberts, J.A.; Ulldemolins, M.; Roberts, M.S.; McWhinney, B.; Ungerer, J.; Paterson, D.L.; Lipman, J. (2010): Therapeutic drug monitoring of β -lactams

- in critically ill patients: proof of concept. In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 36 (4), S. 332–339.
53. Roll, S.; Keil, T.; Rosenfeld, S.; Willich, S. (2009): Number needed to treat: Definition, Interpretation und Relevanz. In: *Gesundheitswesen* 71 (10), S. 694–701.
 54. Russell, J.A. (2006): Management of sepsis. In: *N. Engl. J. Med.* 355 (16), S. 1699–1713.
 55. Scaglione, F. (2009): Appropriate use of antimicrobials: the peculiarity of septic patients. In: *Int. J. Antimicrob. Agents* 34 (4), S. 52–54.
 56. Seymour, Christopher W.; Liu, Vincent X.; Iwashyna, Theodore J.; Brunkhorst, Frank M.; Rea, Thomas D.; Scherag, André et al. (2016): Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. In: *JAMA* 315 (8), S. 762-774
 57. Sime, F.; Roberts, M.S.; Peake, S.L.; Lipman, J.; Roberts, J.A. (2012): Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. In: *Ann Intensive Care* 2 (1), S. 35.
 58. Sinnollareddy, M.G.; Roberts, M.S.; Lipman, J.; Roberts, J.A. (2012): β -Lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: A structured review. In: *Clin Exp Pharmacol Physiol* 39 (6), S. 489–496.
 59. Stille, W.; Brodt, H.-R.; Groll, A.H.; Just-Nübling, G.; Brodt-Groll-Just-Nübling (2006): Antibiotika-Therapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung ; mit 121 Tabellen. 11., komplett aktualisierte und erw. Aufl., 1. Nachdr. Stuttgart: Schattauer.
 60. Taccone, F.S.; Cotton, F.; Roisin, S.; Vincent, J.-L.; Jacobs, F. (2012): Optimal Meropenem Concentrations To Treat Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Septic Shock. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56 (4), S. 2129–2131.
 61. Taccone, F.S.; Laterre, P.-F.; Dugernier, T.; Spapen, H.; Delattre, I.; Witebolle, X. et al. (2010): Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. In: *Crit Care* 14 (4), S. R126.
 62. Tröger, U.; Drust, A.; Martens-Lobenhoffer, J.; Tanev, I.; Braun-Dullaes, R.C.; Bode-Böger, S.M. (2012): Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: benefit of therapeutic drug monitoring. In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 40 (4), S. 370–372.

63. Udy, A.A.; Putt, M.T.; Boots, R.J.; Lipman, J. (2011): ARC - augmented renal clearance. In: *Current pharmaceutical biotechnology* 12 (12), S. 2020–2029.
64. Udy, A.A.; Varghese, J.; Altukroni, M.; Briscoe, S.; McWhinney, B.; Unnerer, J.P. et al. (2012): Subtherapeutic Initial β -Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients. Association Between Augmented Renal Clearance and Low Trough Drug Concentrations. In: *CHEST* 142 (1), S. 30.
65. Unertl, K., Kottler, B.M. (1997): Prognostische Scores in der Intensivmedizin. In: *Anaesthesist* 46, S. 471–480.
66. Vallés, J.; Rello, J.; Ochagavía, A.; Garnacho, J.; Alcalá, M.A. (2003): Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. In: *Chest* 123 (5), S. 1615–1624.
67. Varghese, J.M.; Roberts, J.A.; Lipman, J. (2011): Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. In: *Crit Care Clin* 27 (1), S. 19–34.
68. Vincent, J.-L. (2008): Clinical sepsis and septic shock—definition, diagnosis and management principles. In: *Langenbecks Arch Surg* 393 (6), S. 817–824.
69. Vincent, J.L.; Bihari, D.J.; Suter, P.M.; Bruining, H.A.; White, J.; Nicolas-Chanoin, M.H. et al. (1995): The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. In: *JAMA* 274 (8), S. 639–644.
70. Vincent, J.-L.; Rello, J.; Marshall, J.; Silva, E.; Anzueto, A.; Martin, C. et al. (2009): International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. In: *JAMA* 302 (21), S. 2323–2329.
71. Vincent, J.-L.; Sakr, Y.; Sprung, C.L.; Ranieri, V.M.; Reinhart, K.; Gerlach, H. et al. (2006): Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. In: *Critical Care Medicine* 34 (2), S. 344–353.
72. Wolff, F.; Deprez, G.; Seyler, L.; Taccone, F.; Hites, M.; Gulbis, B. et al. (2013): Rapid quantification of six β -lactams to optimize dosage regimens in severely septic patients. In: *Talanta* 103, S. 153–160.
73. Wong, G.; Brinkman, A.; Benefield, R.J.; Carlier, M.; De Waele, J.J.; El Helali, N. et al. (2014): An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69 (5), S. 1416–1423.

74. Zhanel, G.G.; Wiebe, R.; Dilay, L.; Thomson, K.; Rubinstein, E.; Hoban, D.J. et al. (2007): Comparative review of the carbapenems. In: *Drugs* 67 (7), S. 1027–105

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Magdeburg bedanken, die zur Durchführung und Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

Hervorzuheben ist mein Betreuer Dr. med. Ivan Tanev, dem ich für die Überlassung des Themas und für die konsequente Unterstützung innerhalb der letzten Jahre danke. Er hatte trotz seines wahrlich zeitraubenden und kräftezehrenden Berufsalltages als ärztlicher Leiter der Internistischen Intensivstation immer ein offenes Ohr für meine Fragen und stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Außerdem danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Rüdiger Braun-Dullaeus, unter dessen Leitung ich diese Dissertation durchführen durfte und der mir durch seine vielen Ideen und Vorschläge sowie die zügige Korrektur überaus behilflich war.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich in besonderem Maß, da sie stets größtes Interesse an dieser Arbeit gezeigt und mich während der ganzen Zeit herausragend motiviert haben. Hervorheben möchte ich meine Schwester Janina Lohmeier, die mir durch das mehrfache Korrekturlesen dieser Dissertation sehr viel Arbeit abgenommen hat.

Vor allem möchte ich aber meinem Verlobten und engsten Vertrauten Bastian Kummer danken, der mir fortwährend mit seiner positiven Energie und seinem vollsten Verständnis Mut gemacht hat.

9 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich, Stefanie Lohmeier, die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Der Einfluss einer blutspiegelgestützten Therapie mit Meropenem bei Intensivpatienten mit schweren Infektionen“

in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie

mit Unterstützung von Dr. med. Ivan Tanev und Prof. Dr. med. Rüdiger Braun-Dullaes

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen, als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Espelkamp im September 2017

Stefanie Lohmeier

10 Curriculum vitae

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

11 Anlage

Tabelle 8.01: Prozentuale Verteilung der durchgeführten TDM-Messungen

Verteilung der TDM-Messungen in % (n)					
TDM-Messungen	Gesamtanzahl	Therapeutischer Bereich <i>erreicht</i>	Therapeutischer Bereich <i>unterschritten</i>	Therapeutischer Bereich <i>überschritten</i>	Fehlmessung
Messung 1	146	29,5 (43)	26,7 (39)	37,7 (55)	6,2 (9)
Messung 2	104	46,2 (48)	16,3 (17)	37,5 (39)	0,0 (0)
Messung 3	69	44,9 (31)	21,7 (15)	31,9 (22)	1,4 (1)
Messung 4	46	41,3 (19)	23,9 (11)	28,3 (13)	6,5 (3)
Messung 5	30	50,0 (15)	20,0 (6)	23,3 (7)	6,7 (2)
Messung 6	19	31,6 (6)	31,6 (6)	26,3 (5)	10,5 (2)
Messung 7	15	33,3 (5)	26,7 (4)	33,3 (5)	6,7 (1)
Messung 8	13	38,5 (5)	23,1 (3)	30,8 (4)	7,7 (1)
Messung 9	6	33,3 (2)	50,0 (3)	16,7 (1)	0,0 (0)
Messung 10	5	80,0 (4)	20,0 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)
Messung 11	4	75,0 (3)	0,0 (0)	25,0 (1)	0,0 (0)
Messung 12	2	50,0 (1)	0,0 (0)	50,0 (1)	0,0 (0)
Messung 13	1	0,0 (0)	100,0 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)
Messung 14	1	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	100,0 (1)
Messung 15	1	100,0 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)