

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Bernhard Zwißler

**Drug-Monitoring der Meropenemkonzentration bei kritisch
kranken Intensivpatienten und Analyse der Einflussfaktoren
auf den Talspiegel**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christina Dagmar Scharf

aus
Sulzbach-Rosenberg

2018

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Tom-Philipp Zucker
PD Dr. med. Konrad Trülzsch

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Michael Zoller
PD Dr. med. Johannes Zander

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	9
1.1. Schwere Infektionen bei Intensivpatienten	9
1.2. Dosierung von Antibiotika bei Intensivpatienten	9
1.3. Meropenem	10
1.3.1. Dosierung und Elimination.....	10
1.3.2. Pharmakokinetik	11
1.3.3. Pharmakodynamik	12
1.3.4. Pharmakokinetische Veränderungen bei Intensivpatienten	12
1.3.5. Wirkspektrum	13
1.3.6. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und Meropenem	14
1.4. Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) von Meropenem bei Intensivpatienten ..	14
1.4.1. Antibiotika, bei denen ein TDM sinnvoll erscheint.....	14
1.4.2. Gründe für ein therapeutisches Drug-Monitoring bei Meropenem	15
1.4.3. Entwicklung der letzten Jahre	16
1.4.4. Derzeitige Verwendung von TDM bei Antibiotika im klinischen Alltag.....	16
1.5. Ziele der prospektiven Beobachtungsstudie	17
1.5.1. Untersuchung der Variabilität der Meropenemkonzentration an einem heterogenen Kollektiv kritisch kranker Intensivpatienten	17
1.5.2. Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik von Meropenem bei gleicher Dosierung	17
1.5.3. Erstellen eines pharmakokinetischen Modells.....	18
2. Material und Methoden.....	19
2.1. Studiendesign	19
2.1.1. Studienpopulation.....	19
2.1.2. Meropenemgabe und zugehöriges Blutentnahmeschema.....	19
2.1.3. Individuelle Patientendokumentation.....	21
2.1.4. Serumgewinnung und Lagerung für die Messung der Meropenemkonzentrationen	22
2.2. Analytik.....	22
2.2.1. Messung der Meropenemkonzentration.....	22
2.2.1.1. Probenvorbereitung	22

2.2.1.2.	Kalibratoren und Qualitätskontrolle.....	23
2.2.1.3.	UHPLC – MS / MS	23
2.2.1.3.1.	Chromatographie	23
2.2.1.3.2.	Massenspektrometrie	24
2.2.2.	Interaktion zwischen Patienten - Parametern und Meropenemtalspiegel	25
2.2.2.1.	Definition eines Talspiegels.....	25
2.2.2.2.	Potenzielle Einflussfaktoren auf den Talspiegel	25
2.2.2.3.	Parameter, die potenziell durch die Meropenemkonzentration beeinflusst wurden	26
2.2.3.	Statistische Überprüfung der Signifikanz der ausgewählten potenziellen Einflussfaktoren	26
2.2.3.1.	Univariate Analyse mittels Spearman-Korrelationskoeffizient.....	26
2.2.3.2.	Multivariate Analyse mittels linearer Regression.....	26
2.2.3.3.	Mann-Whitney U-Test zur Signifikanztestung des oberen und unteren Quartils	27
2.2.4.	Pharmakokinetisches Modelling mittels NONMEM	27
2.2.5.	Breakpoints zur Beurteilung des Therapieerfolgs.....	28
2.2.6.	Definition einer Outcome-Gruppe.....	28
2.2.7.	Definition der niereninsuffizienten Subgruppe.....	28
3.	Ergebnisse.....	29
3.1.	Patientendatenanalyse	29
3.1.1.	Demographische Parameter	29
3.1.2.	Entzündungsparameter, SOFA-Score und APACHE II Score aller Patienten	30
3.1.3.	Entzündungsparameter, SOFA-Score und APACHE II Score der Outcome-Gruppe	31
3.1.4.	Nierenparameter	32
3.1.5.	Leberparameter	33
3.1.7.	Weitere Parameter.....	34
3.1.8.	Mikrobiologie	34
3.2.	Meropenemkonzentration im Verlauf	35
3.3.	Gemessene Talspiegel aller Patienten in Relation zu verschiedenen Grenzwerten..	37
3.3.1.	MHK = 2 mg/L; S/I-Breakpoint	37
3.3.2.	MHK = 8 mg/L; I/R-Breakpoint	37
3.4.	Inter- und intraindividuelle Variabilität des Talspiegels	38

3.5. Talspiegel der niereninsuffizienten Patienten in Relation zu verschiedenen Grenzwerten	39
3.6. Pharmakokinetisches Modell: Simulation des 1. Therapietags	39
3.7. Vergleich der gemessenen Talspiegel mit dem im pharmakokinetischen Modell simulierten 1. Therapietag	40
3.8. Signifikante Einflussfaktoren auf den Meropenemtalspiegel	41
3.8.1. Tag 1.....	41
3.8.2. Tag 2.....	42
3.8.3. Tag 3.....	43
3.8.4. Tag 4.....	44
3.9. Nicht-signifikante Einflussfaktoren auf die Meropenemkonzentration	45
3.9.1. Tag 1.....	45
3.9.2. Tag 2.....	45
3.9.3. Tag 3.....	45
3.9.4. Tag 4.....	46
3.10. Talspiegel in Abhängigkeit vom oberen und unteren Quartil der signifikanten Einflussfaktoren	46
3.10.1. Tag 1	46
3.12.2. Tag 2	47
3.12.3. Tag 3	48
3.12.4. Tag 4	50
3.11. Talspiegel in Abhängigkeit der signifikanten Einflussfaktoren mit Korrelationskoeffizient > 0,5.....	51
3.12. Parameter, die durch den Meropenemtalspiegel nicht-signifikant beeinflusst werden.....	54
3.13. Korrelation der Leberfunktionsparameter mit den Talspiegeln der niereninsuffizienten Patienten	55
3.14. Einfluss der Cholinesterase auf den Talspiegel der niereninsuffizienten Patienten	55
4. Diskussion.....	57
4.1. Wurden die Ziele der Studie erreicht?	57
4.2. Diskussion der Methoden.....	57
4.2.1. Studiendesign.....	57
4.2.2. Messung der Meropenemkonzentration	58

4.2.3. Pharmakokinetisches Modell	58
4.2.4. Auswahl der Einflussfaktoren.....	58
4.2.5. Auswahl der Breakpoints	59
4.3. Diskussion der Ergebnisse	60
4.3.1. Bewertung des Patientenguts	60
4.3.2. Verlauf der Meropenemkonzentration	61
4.3.3. Inter- und intraindividuelle Variabilität der Talspiegel.....	62
4.3.4. Welcher Zielbereich ist der Richtige?.....	62
4.3.5. Talspiegel der niereninsuffizienten Patienten ohne Dosisanpassung	63
4.3.6. Relevanz des 1. Therapietags	63
4.3.7. Beurteilung der Einflussfaktoren auf den Talspiegel.....	64
4.3.8. Unerwartet nicht-signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel.....	65
4.3.9. Warum hat der Talspiegel der Outcome-Gruppe keinen Einfluss auf die Entzündungsparameter?	66
4.3.10. Die Rolle der Leber bei niereninsuffizienten Patienten	66
4.4. Relevanz der Studie für die Zukunft	67
5. Zusammenfassung	69
6. Anhang.....	71
6.1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	71
6.3. Verwendete Abkürzungen.....	73
6.4. Ergänzende Tabellen	76
6.5. APACHE II-Score	85
6.6. SOFA-Score.....	86
7. Literaturverzeichnis	87
8. Danksagung.....	93

1. Einleitung

1.1. Schwere Infektionen bei Intensivpatienten

Schwere Infektionen mit bakteriellen Erregern stellen ein ernstzunehmendes Problem und eine große Herausforderung in der Intensivmedizin dar. Für einen intensivmedizinisch betreuten Patienten liegt die Prävalenz, einen septischen Schock während des Intensivaufenthalts zu erleiden, zwischen 10% und 20%; die aus dem Schockgeschehen und der Infektion resultierende Letalität liegt zwischen 30% und 50%¹⁻⁵. Obwohl die aktuelle Leitlinie für die Therapie der Sepsis und des septischen Schocks^{6,7} einen frühen Beginn der Antibiotikatherapie vorsieht, kommt es dennoch zu diesen hohen Letalitätsraten. Ein wesentliches Problem stellt dabei der Faktor „Zeit“ dar. So konnte eine Studie bei Sepsispatienten belegen, dass durch jede Stunde, in der keine effektive Antibiotikatherapie begonnen wird, obwohl der Verdacht auf eine Sepsis besteht, die Letalität um 5-7% ansteigt⁸. Weiter ist beim Verdacht der Infektion meist noch kein Erregernachweis vorhanden und die Therapie muss initial kalkuliert begonnen werden, bis ein ursächlicher Erreger gefunden ist und ein Antibiogramm dieses Erregers vorliegt. Zudem sind viele Intensivpatienten unter anderem durch Organtransplantationen oder Vorerkrankungen immunsupprimiert und somit prädestiniert für schwere Infektionen. Bei diesen Patienten ist eine adäquate Antibiotikatherapie daher von besonderer Wichtigkeit. Wird dann, wie bei 15-30% der Patienten^{9,10}, nicht mit einem wirksamen Antibiotikum begonnen, kommt es zu einem signifikanten Abfall der Überlebenschancen¹⁰.

1.2. Dosierung von Antibiotika bei Intensivpatienten

Neben dem frühen Beginn der Antibiotikatherapie und dem Einsatz eines wirksamen Antibiotikums spielt auch die adäquate Dosierung für eine erfolgreiche Therapie der Infektion eine große Rolle¹¹. Grundsätzlich werden Antibiotika in drei Klassen unterteilt: Einerseits die zeitabhängig wirksamen Antibiotika, bei denen der Serumantibiotikaspiegel über einem bestimmten Zeitraum oberhalb eines definierten Schwellenwerts liegen sollte ($T > \text{MHK}$); dem gegenüber stehen die konzentrationsabhängig wirksamen Substanzen, die in jedem Dosisintervall einen festgelegten Spitzenspiegel erreichen

sollten (C_{max}/MHK); zuletzt gibt es auch Antibiotika deren Wirksamkeit von der Höhe der AUC abhängig ist (AUC/MHK).

Auf Basis dieser Annahmen gibt es durch den Hersteller empfohlene Standarddosierungen für alle Antibiotika. Diese werden meistens an gesunden oder nur leicht erkrankten Probanden etabliert und sind nur unzureichend an die pathophysiologischen Veränderungen eines Intensivpatienten angepasst. Die Pharmakokinetik der Medikamente wird gerade bei diesen Patienten durch komplexe, teils gegenläufige im Körper ablaufende Prozesse beeinflusst, was zu starken interindividuellen Schwankungen und nicht vorhersehbaren Konzentrationen führen kann¹²⁻¹⁴. Anders als zum Beispiel bei kreislaufwirksamen Medikamenten wie Adrenalin, deren Wirkung direkt mittels Blutdrucküberwachung überprüft und somit individuell angepasst werden kann, zeigt sich die Wirksamkeit eines Antibiotikums meist erst nach Tagen durch die Verbesserung des klinischen Zustands des Patienten, fallende Entzündungswerte und rückläufige Temperatur.

1.3. Meropenem

1.3.1. Dosierung und Elimination

Meropenem ist ein hydrophiles Carbapenem, das überwiegend renal sowohl durch glomeruläre Filtration sowie durch tubuläre Sekretion eliminiert wird¹⁵. Eine hepatische Elimination ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die empfohlene Tagesdosis liegt zwischen 1,5g und 6,0g, die intravenös, aufgeteilt auf zwei bis drei Teildosen, verabreicht wird. Bei der Tagesdosis sollte man sich an der Nierenfunktion orientieren und die zumeist verabreichte Standarddosis von drei Mal 1g gegebenenfalls anpassen.

Allgemein ist für die Wirkung von Antibiotika der freie, nicht-proteingebundene Anteil im Blut verantwortlich. So kann durch Veränderung der Eiweißmenge im Blut die Konzentration von Medikamenten mit hoher Plasmaeiweißbindung beeinflusst werden. Die Serumproteinbindung von Meropenem beträgt allerdings nur circa zwei Prozent und nimmt wenig Einfluss auf die Meropenemkonzentration im Blut¹⁵⁻¹⁷.

Die zeitabhängige bakterizide Wirkung von Meropenem erfolgt durch die Bindung an penicillin-bindende Proteine und die daraus resultierende gehemmte bakterielle

Zellwandsynthese¹⁸. Gegen die meisten β -Lactamasen ist Meropenem stabil, das heißt wird durch diese nicht hydrolysiert; weiter wird es durch die renale Dehydropeptidase-1 nicht inaktiviert¹⁹, weswegen eine Kombination mit einem Dehydropeptidase-1-Inhibitor nicht nötig ist.

Meropenem hat eine große therapeutische Breite und es zeigen sich erst bei sehr hohen Serumspiegeln geringe toxische Nebenwirkungen, die selten therapielimitierend sind^{19,20}. Allerdings kann es durch zu niedrige Konzentrationen im Blut zu einer unzureichenden Wirkung kommen. Dies könnte zu einer längeren Therapiedauer, zu Therapieversagen oder auch zu einer Förderung von Resistenzentwicklung führen²¹.

1.3.2. Pharmakokinetik

Meistens wird die Pharmakokinetik von Meropenem in der Literatur durch ein 2-Kompartiment-Modell beschrieben^{22,23}. Nach der intravenösen Gabe verteilt sich Meropenem rasch im zentralen Kompartiment. Durch einen hohen Gradienten zwischen zentralen und peripheren Kompartiment fließt so viel Meropenem nach peripher, bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hat. Der Wirkort ist gewöhnlich das periphere Kompartiment, da Meropenem nicht nur bei Infektionen des Blutes eingesetzt wird.

Die Elimination ist renal mit einer Halbwertszeit von circa einer Stunde bei gesunden Probanden^{15,20}. Dabei kommt es zu einem Rückfluss vom peripheren ins zentrale Kompartiment gemäß des nun in die andere Richtung wirkenden Gradienten, da die Elimination nur über das zentrale Kompartiment erfolgt. Dieses Modell wird in der nachfolgenden Abbildung noch verdeutlicht:

Meropenem i.v.

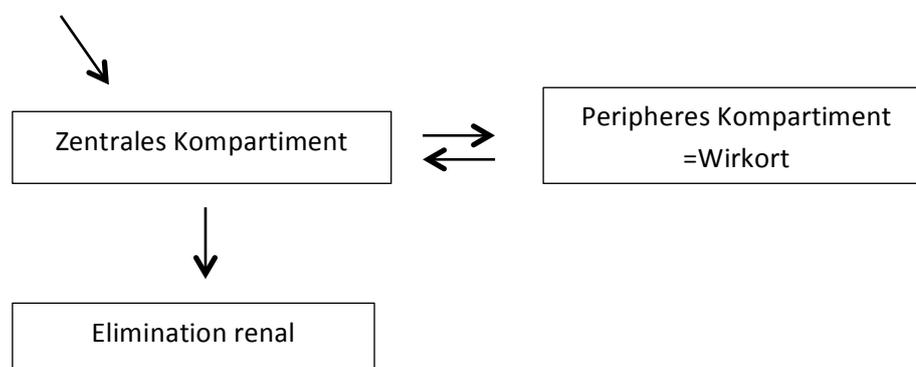


Abbildung 1: Modell zur Verteilung und Elimination von Meropenem nach intravenöser Gabe

1.3.3. Pharmakodynamik

Durch die oben beschriebene zeitabhängige Wirkung von Meropenem wird ein ausreichend langes Zeitintervall benötigt, bei dem die Konzentration im Blut oberhalb eines bestimmten Schwellenwerts liegt, um eine optimale Wirkung erzielen zu können²⁴. Sowohl das Festlegen eines Zeitintervalls „T“ als auch das Definieren eines Schwellenwerts, stellen eine große Herausforderung dar, sind aber zugleich zentrales Element zur Definition von subtherapeutischen Bereichen und Unterdosierung.

In vitro konnte eine bakterizide Wirkung von Meropenem bei *Pseudomonas aeruginosa* dann beobachtet werden, wenn die minimale Hemmkonzentration (MHK) des ursächlichen Keims zu 40% der Zeit überschritten war^{25,26}. Die unangepasste Übernahme dieses Schwellenwerts ist allerdings fraglich, da es sich um ein *in vitro* – Modell handelt, das nicht die Situation *in vivo* abbilden kann. So gehen einige Studien bei kritisch kranken Patienten von einem optimalen Therapieerfolg *in vivo* erst dann aus, wenn die Konzentrationen zu 100% der Zeit über der minimalen Hemmkonzentration liegt, die 4-fache MHK zu 40% der Zeit überschritten ist oder die 4-fach MHK zu 100% der Zeit überschritten ist^{14,27-29}.

1.3.4. Pharmakokinetische Veränderungen bei Intensivpatienten

Bei kritisch kranken Intensivpatienten kann es, im Vergleich zu nur leicht erkrankten Patienten, zu pathophysiologischen Veränderungen kommen, die einen Einfluss auf die Pharmakokinetik verschiedener Medikamente haben können. Einige dieser Einflussfaktoren sind in der Literatur bereits beschrieben:

Kardiovaskulärer Einfluss: Durch die im septischen Schock hyperdynamische Kreislaufsituation mit Tachykardie und erhöhtem kardialen Auswurf erhöht sich das Herzzeitvolumen. Dadurch erhöht sich gleichzeitig der renale Blutfluss und mit ihm potenziell die Kreatinin-Clearance³⁰. Auch wenn kein linearer Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Kreatinin-Clearance und der Meropenem-Clearance besteht³¹, wird die Halbwertszeit mit steigender Clearance trotzdem verkürzt. Dadurch fällt die Meropenemkonzentration schneller ab und es besteht die Gefahr der Unterdosierung.

Kapillarleck: Im septischen Schock findet eine Entzündungsreaktion statt und die Kapillaren werden durch Mediatoren durchlässiger für Flüssigkeit; dadurch kann intravasales Volumen in den Extrazellulärraum fließen. So steigt das Verteilungsvolumen für hydrophile Substanzen und die Plasmakonzentration sinkt durch den größeren Verteilungsraum³².

Renale Dysfunktion: Hat der Patient ein akutes oder chronisches Nierenversagen, das mit einem Abfall der renalen Clearance einhergeht, erhöht sich die Gefahr von toxischen Nebenwirkungen durch Kumulation des Antibiotikums, weil die Halbwertszeit von einer Stunde bei nierengesunden Erwachsenen auf bis zu 13,7 Stunden bei anurischen Patienten ansteigen kann^{33,34}.

Organersatztherapie: Bei anhaltend schlechter Nierenfunktion besteht die Möglichkeit eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens. Es gibt zwar einige Studien zur Dosierung von Meropenem unter kontinuierlicher Dialyse, allerdings limitiert die Anzahl der Studienpatienten oder die Anzahl der Blutentnahmen pro Patient die Aussagekraft hinsichtlich der Stärke des Einflusses^{33,35-40}. Zudem wird in diesen Studien nur die Meropenemkonzentration während eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens überwacht, ohne den Einfluss auf die Clearance von Meropenem zu klären oder zu quantifizieren. Weiter beschreiben nur wenige Studien den Einfluss von Verfahren zur extrakorporalen Membranoxygenierung auf die Meropenemkonzentration⁴¹. Hier gilt es zu klären, welchen Einfluss diese Therapieverfahren auf die Pharmakokinetik von Meropenem haben.

Hypoalbuminämie: Da Meropenem nur eine Plasmaeiweißbindung von circa 2% besitzt^{15,16}, ändert eine veränderte Menge an Eiweiß im Blut nur wenig an den Serumspiegeln von freien Meropenem. Bei anderen Medikamenten mit hoher Plasmaeiweißbindung kann eine Änderung der Eiweißmenge im Blut aber zu einer veränderten Pharmakokinetik führen^{42,43}.

1.3.5. Wirkspektrum

Das Einsatzgebiet und das Wirkspektrum von Meropenem sind breit gefächert; so wird Meropenem unter anderem bei pulmonalen Infekten und schweren abdominellen und

renalen Infektionen eingesetzt⁴⁴. Als Breitbandantibiotikum wirkt es gegen die meisten gram-positiven und gram-negativen Erreger.

Problematischer wird die Anwendung bei Keimen, die durch erworbene Resistenzen gar nicht oder nur bei hohen Serumkonzentrationen durch Meropenem abgetötet werden. Die Mutation im Bakterium und die daraus resultierende Resistenzen werden meist nur durch ein Antibiogramm nachgewiesen. Die Prävalenz der Resistenzen ist geographisch verschieden und so sollte man die örtlichen Gegebenheiten berücksichtigen. Allgemein zeigte sich in den letzten Jahren ein Anstieg der Resistenzen; so ist in Deutschland zwischen 2004 und 2007 die Resistenz von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Meropenem von 2.8% auf 3.4 % gestiegen⁴⁵.

1.3.6. *Pseudomonas aeruginosa* und Meropenem

Durch die EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) wurde für *P. aeruginosa* festgelegt, dass Keime mit einer MHK ≤ 2 mg/L als sensibel und > 8 mg/L als resistent bei der Behandlung mit Meropenem gelten; der Bereich dazwischen (4-8 mg/L) gilt als intermediärer Bereich⁴⁶. Diese Arbeit nimmt Bezug auf die durch die EUCAST definierten Grenzwerte.

1.4. Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) von Meropenem bei Intensivpatienten

1.4.1. Antibiotika, bei denen ein TDM sinnvoll erscheint

Im Allgemeinen gibt es Voraussetzungen, wann ein TDM von Antibiotika sinnvoll und durchführbar ist⁴⁷: Zuerst benötigt man eine günstige Messmethode, die eine schnelle und präzise Messung möglich macht. Besonders Substanzen mit einer geringen therapeutischen Breite und starken inter- und intraindividuellen Schwankungen sollten überwacht werden. Auch Substanzen, deren Pharmakokinetik leicht zu beeinflussen ist, und deren Variabilität größer ist als die therapeutische Breite, sind für ein Drug-Monitoring interessant: So steigt das Verteilungsvolumen von hydrophilen Substanzen durch ein kapilläres Leck auf das bis zu Zweifache an²⁹. Wird die Substanz renal eliminiert, kann es durch den erhöhten renalen Blutfluss zu einer schnelleren, oder

durch das Versagen der Nieren mit Minderdurchblutung zu einer langsameren Elimination kommen. Gleichzeitig muss aber der therapeutische Bereich bekannt sein, um nach Messung der Serumkonzentration die Dosierung anpassen zu können.

1.4.2. Gründe für ein therapeutisches Drug-Monitoring bei Meropenem

Viele der allgemeinen Voraussetzungen werden auch bei Meropenem erfüllt. Es ist ein hydrophiles Antibiotikum, das vorwiegend renal eliminiert wird und so pharmakokinetisch und bei einer Änderung der Nierenfunktion leicht zu beeinflussen ist. Gleichzeitig fördert ein zu niedriger Meropenemspiegel wie oben beschrieben einen Anstieg von Resistenzen. Zudem wurden in den letzten Jahren wenige neue Antibiotika entwickelt⁴⁸ und das Outcome der Intensivpatienten mit Sepsis ist anhaltend schlecht¹³.

Für jedes Antibiotikum gibt es einen therapeutischen Bereich, in dem die Substanz einerseits wirken kann, aber selten toxische Nebenwirkungen auftreten, wie es in der nachfolgenden Abbildung dargestellt ist:

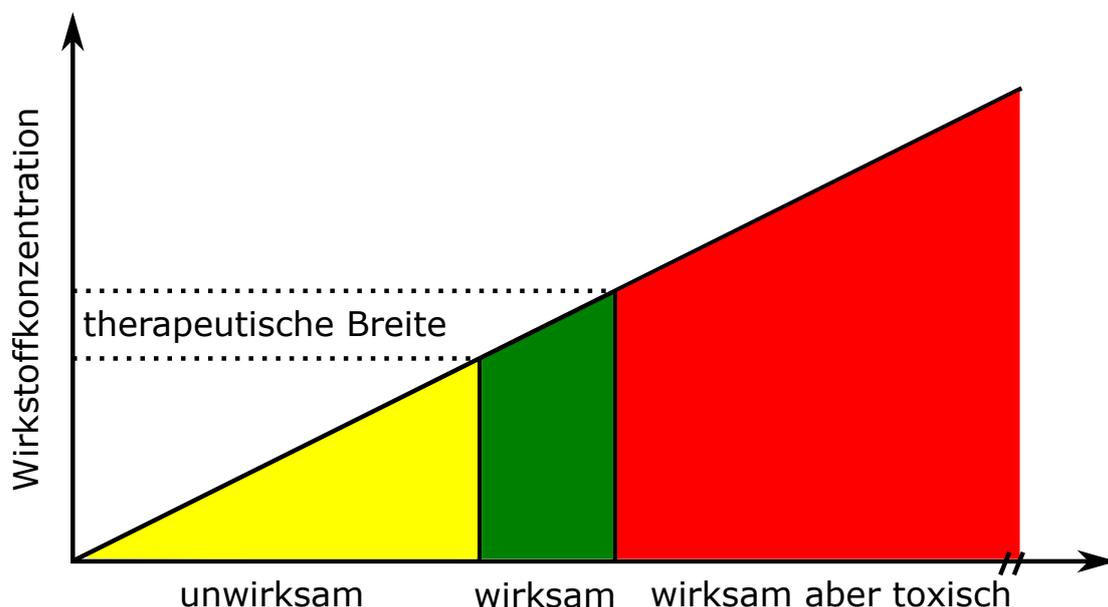


Abbildung 2: Wirkung von Antibiotika in Abhängigkeit der Wirkstoffkonzentration

Mit dem Erreichen der therapeutischen Breite, welche mittels TDM überwachbar ist, könnten so die vorhandenen Ressourcen besser genutzt werden, da potentiell Resistenzen vermindert und das Outcome verbessert wird.

1.4.3. Entwicklung der letzten Jahre

Die wenigen Beobachtungen, die in den letzten Jahren international durchgeführt wurden, geben einen ersten Anhalt dafür, dass es bei kritisch kranken Patienten zu starken Schwankungen der Meropenemkonzentration durch verschiedenste pathophysiologische Prozesse kommt^{13,14,34,49-51}. Jedoch wurden die Studien entweder an kleinen Studienpopulationen oder mit nur wenigen Messzeitpunkten pro Patient durchgeführt, wodurch die Aussagekraft verschiedener Studien limitiert ist und die Erstellung von zuverlässigen pharmakokinetischen Modellen nur schwer möglich ist. Schließlich gestaltet sich der Vergleich zwischen den einzelnen Studien zum Teil schwierig, insbesondere da unterschiedliche Zielbereiche für Meropenem in den einzelnen Studien herangezogen wurden.

Auch wenn diese Studien nicht direkt miteinander vergleichbar sind, weil sich die Studienbedingungen und Auswahlkriterien unterscheiden und die Messmethoden nicht einheitlich sind, weisen doch alle auf die inter- und intraindividuelle Variabilität der Meropenemkonzentrationen bei gleicher Dosierung hin. Problematisch ist, dass keine einheitliche T>MHK gewählt wurde, was die Vergleichbarkeit weiter limitiert. Des Weiteren ist in manchen Studien eine sehr kleine T>MHK gewählt, die eher die *in vitro* Bedingungen für einen optimalen Therapieerfolg widerspiegeln²⁷ und deren Anwendung bei Intensivpatienten fraglich ist. Zudem betrug die Studiendauer meist nur zwischen 24 und 36 Stunden; so konnte kein Verlauf des Serumspiegels über mehrere Tage beobachtet werden. Die meist geringe Anzahl an Messzeitpunkten pro Patient verhindert zudem die Erstellung einer Konzentrationszeitkurve über mehrere Tage.

1.4.4. Derzeitige Verwendung von TDM bei Antibiotika im klinischen Alltag

Für Aminoglykoside und Glykopeptide ist, insbesondere wegen der geringen therapeutischen Breite und den toxischen Nebenwirkungen, das therapeutische Drug-Monitoring schon standardmäßig in den klinischen Alltag etabliert und integriert und in den Leitlinien festgehalten⁴⁷.

Weiterhin gibt es viele Fürsprecher des TDM von Antibiotika bei Intensivpatienten zur Optimierung der Therapie^{47,52,53}, allerdings sind bisher nur für Glykopeptide und

Aminoglykoside kommerziell erhältliche Tests vorhanden. Für andere Antibiotika, einschließlich Meropenem, ist dagegen die Entwicklung von Nachweisverfahren (insbesondere HPLC oder LC-MS) durch Labore notwendig, die meist nur in spezialisierten Laboren durchgeführt werden können. Auch sind die benötigten Geräte in der Anschaffung sehr teuer und die Umsetzung der Methoden ist kompliziert und arbeitsaufwendig. Deswegen wird die Meropenemkonzentrationen, ausgenommen in Studien und ausgewählten Häusern, noch nicht routinemäßig überwacht, wenngleich ein routinemäßiger Einsatz dieser Methoden vorhergesagt und angestrebt wird⁵⁴.

1.5. Ziele der prospektiven Beobachtungsstudie

1.5.1. Untersuchung der Variabilität der Meropenemkonzentration an einem heterogenen Kollektiv kritisch kranker Intensivpatienten

Das erste große Ziel war es, die inter- und intraindividuelle Variabilität der Meropenemkonzentration an einer heterogenen Patientengruppe im Hinblick auf den therapeutischen Bereich zu evaluieren. Im Vergleich zu anderen ähnlichen Studien sollte hierbei ein eher großes Patientenkollektiv untersucht werden, um damit die beschriebene hohe Variabilität der Meropenemkonzentrationen bei kritisch kranken Intensivpatienten entweder zu bestätigen oder zu falsifizieren.

1.5.2. Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik von Meropenem bei gleicher Dosierung

Ein weiteres Ziel war zu prüfen, ob potenziellen Einflussfaktoren signifikanten Einfluss auf die Meropenemkonzentration haben. Bei gleicher Dosierung des Meropenems (bei 47 von 48 Patienten) wären die interindividuellen und intraindividuellen Spiegelschwankungen primär durch unterschiedliche Pharmakokinetik und -dynamik zu erklären. So könnten Faktoren wie Größe, Gewicht und massive Volumentherapie im septischen Schock mit einer Veränderung des Verteilungsvolumens für hydrophile Substanzen einhergehen; kontinuierliche Hämodialyse, Nierenfunktionsänderungen, Organtransplantation und Organversagen könnten jeweils Einfluss auf die

Abbaugeschwindigkeit und die daraus resultierende Halbwertszeit nehmen. Die genaue Auflistung der potentiellen Einflussfaktoren findet sich unter 2.2.2.2.

Da potenzielle Einflussfaktoren sich im Verlauf der Therapie unterschiedlich stark auf die Meropenemkonzentrationen auswirken könnten, erschien eine Studiendauer über mehrere Tage sinnvoll, um möglichst viele dieser potenziellen Einflussfaktoren zu erkennen.

1.5.3. Erstellen eines pharmakokinetischen Modells

Nach Abschluss der Datenerhebung könnte mit den gewonnenen Informationen ein pharmakokinetisches Modell erstellt werden. Durch dieses Modell könnten zum Beispiel verschiedene Zielbereiche simuliert und optimale Dosierungen gefunden werden. Dieses Modell ist nur am Rande Teil dieser Doktorarbeit und komplettiert viel mehr das Forschungsprojekt, in welchem diese Doktorarbeit einen Teilaspekt darstellt.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

2.1.1. Studienpopulation

Die folgenden Einschlusskriterien wurden für die Studienpatienten gefordert: erste Voraussetzung war die Volljährigkeit des Patienten und die Einwilligung zur Studie vom Patienten selbst oder des rechtmäßigen Betreuers vor Beginn der Studie. Des Weiteren musste die Indikation zur Therapie mit Meropenem mittels Bolusgabe unabhängig von der Studie gestellt werden, Meropenem durfte in den letzten 14 Tagen nicht verabreicht worden sein und das Intervall zwischen erster Gabe und erster Blutentnahme zur Bestimmung der Meropenemkonzentration durfte nicht größer als 48 Stunden sein. Im Verlauf musste der Patient über mindestens 36 Stunden, beginnend mit der ersten Blutentnahme, auf Station verbleiben, um aussagekräftige Daten erheben zu können. Mit einem rückläufigen zentral-venösen oder arteriellen Zugang konnten Blutentnahmen ohne wiederholtes Punktieren der Gefäße gewährleistet werden.

Ausschlusskriterien waren eine prophylaktische Antibiotikagabe, da eine Infektion nach klinischer Einschätzung durch den Stationsarzt vorliegen musste, oder der Patient / der Betreuer die Teilnahme nachträglich ablehnten. Das Studienprotokoll (NCT01793012) dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität anerkannt. Die Studie wurde gemäß der ethischen Standards, die in der Erklärung von Helsinki aus dem Jahre 1964 und den späteren Änderungen niedergelegt sind, durchgeführt.

So wurden im Zeitraum von September 2014 bis Januar 2015 48 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erfüllten die oben genannten Kriterien.

2.1.2. Meropenemgabe und zugehöriges Blutentnahmeschema

Nach Einschluss des Patienten in die Studie wurde am nächsten Morgen mit den Blutentnahmen zur Messung der Meropenemkonzentrationen begonnen. Im Folgenden

sind schematisch die Blutentnahmen in Abhängigkeit von der Meropenemgabe in Minuten bei dreimal täglicher Gabe dargestellt:

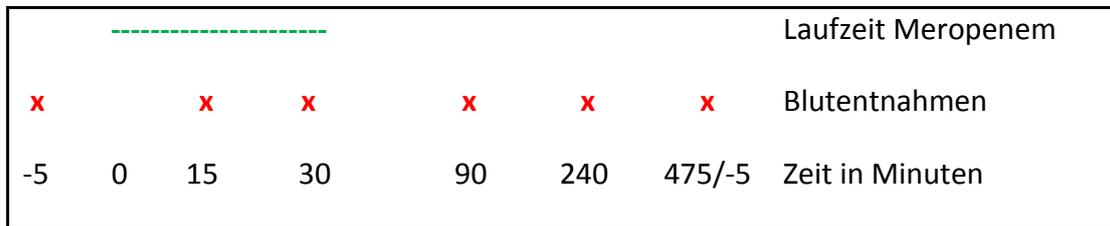


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Blutentnahmen in Abhängigkeit von der Meropenemgabe bei dreimal täglicher Gabe

Die erste Blutentnahme diente zur Talspiegelbestimmung und wurde kurz vor Beginn der Meropenem-Kurzinfusion durchgeführt. Danach erfolgte die Gabe von 1 g Meropenem mit einer Laufrate von 100ml/h über 30 Minuten (außer Patient 4; dieser erhielt 3 x täglich 2 g Meropenem als Kurzinfusion über 30 Minuten). Um im Verlauf den Anstieg und Abfall der Serumkonzentration beurteilen zu können, wurde nach 15, 30, 90 und 240 Minuten nach Start der Infusion Blut abgenommen. Anzumerken ist, dass die erste Abnahme nach Beginn der Gabe schon nach 15 Minuten erfolgte, also noch während Meropenem verabreicht wurde. Die Abnahme nach 30 Minuten erfolgte mit dem Ende des Gabeintervalls. Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde Meropenem dreimal täglich mit einem Zeitintervall von acht Stunden zwischen zwei Gaben verabreicht. Die Zeitangabe 475/-5 Minuten meint die Talspiegelbestimmung, die 475 Minuten nach Start der letzten, beziehungsweise fünf Minuten vor der nächsten Gabe stattfand.

Am ersten Studientag wurde dieses Schema bei allen drei Meropenemgaben durchgeführt; an den Tagen zwei bis vier nur noch bei der morgendliche Gabe, um einerseits die entnommene Blutmenge am Studienpatienten gering zu halten, andererseits um die Studie leichter in den klinische Alltag integrieren zu können. Insgesamt wurde dem Patienten im Rahmen der Studie maximal 36ml Blut in 4 Tagen entnommen; circa 20ml am 1. Tag und jeweils 5ml an den Tagen zwei bis vier. Um die für den klinischen Alltag nötige Flexibilität zu gewährleisten, wurden die tatsächlichen Abnahmezeiten dokumentiert, genauso wie der Zeitpunkt der Meropenemgabe. Durch diese Daten konnte dann ein Tagesprofil für den Verlauf der Meropenemkonzentration im Blut ermittelt werden.

2.1.3. Individuelle Patientendokumentation

Um alle relevanten Daten strukturiert erfassen zu können, wurde für jeden Studienpatienten ein Ordner angelegt. Darin wurden täglich die verschiedenen Parameter eingetragen. Da Meropenem renal eliminiert wird, lag auf der Nierenfunktion beziehungsweise deren Ersatz durch extrakorporale Verfahren ein besonderes Augenmerk. So wurde als Maß der Nierenfunktion der Urin des Patienten täglich gesammelt und aus dem 24 Stunden Sammelurin die Kreatinin-Clearance und die Albumin- und Kreatinin-Ausscheidung in 24 Stunden bestimmt. Auch Krankheits- und Therapieangaben wurden erfasst, um daran Analysen durchführen zu können. Grundsätzlich wird der APACHE II-Score nur bei Aufnahme der Patienten als Outcome-Parameter bestimmt. Für die Studie wurde er ähnlich dem SOFA-Score täglich erhoben. In der folgenden Tabelle werden alle dokumentierten Parameter dargestellt:

Datengruppe	Erhobene Parameter
Personenbezogene Daten	Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht
Entzündungswerte	CRP, Interleukin-6, CD 64
Leberparameter	ALT, AST, Bilirubin ges., Albumin, Faktor 5, Cholinesterase
Gerinnungsparameter	Quick, aPTT, Antithrombin 3, Fibrinogen
Nierenparameter	Harnstoff, Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Kreatinin-Ausscheidung Urin, Albumin-Ausscheidung Urin
Elektrolyte	Natrium, Kalium
Antibiotikum	Meropenem
Blutbild	Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämatokrit, Hämoglobin
SOFA – Score: schlechteste Werte über 24 Stunden, täglich erhoben ⁵⁵	siehe 6.6.
APACHE II – Score: schlechteste Werte über 24 Stunden, täglich erhoben	siehe 6.5.
Akutes Nierenversagen	AKIN-Stadium
Nierenersatzverfahren	Ultrafiltrationsrate, Blutfluss, Dialysatfluss, Membran, Hämofiltermodell, Laufzeit, Bilanz, Filtrat, Druck arteriell/venös
ECMO-Therapie	Blutfluss, Gasfluss, VV-ECMO / VA-ECMO / pECLA, Modell, Membran, Laufzeit
Mikrobiologie	Mikrobiologische Befunde 14 Tage vor Studienstart bis 14 Tage nach Studienende

Tabelle 1: alle dokumentierten Daten, die im Laufe der Studie einmalig oder täglich erhoben wurden

Alle Daten wurden, wie im Studienprotokoll (NCT01793012) beschrieben, pseudonymisiert.

2.1.4. Serumgewinnung und Lagerung für die Messung der Meropenemkonzentrationen

Nach der Blutentnahme beim Patienten wurde das Probenröhrchen direkt in das Institut für Laboratoriumsmedizin der Ludwig-Maximilian-Universität München geschickt. Dort wurde es schnellstmöglich bei 12 °C für zehn Minuten mit 3756 G zentrifugiert. Der Überstand wurde von den restlichen Bestandteilen getrennt und in Safe-lock Tubes 2ml bei -20°C zwischengelagert. Nach spätestens 36 Stunden wurden die Proben bei -80°C dauerhaft gelagert, um die Stabilität von Meropenem im Serum bis zur Messung der Meropenemkonzentration zu gewährleisten.

2.2. Analytik

Grundsätzlich wurden alle Parameter, außer Meropenem und CD64-Index, die für die Studie im Institut für Laboratoriumsmedizin der Universität München gemessen wurden, mittels etablierter Routinemethoden an Großgeräten nach den Richtlinien der RiliBÄK bestimmt. Auf die Analyse des Meropenems wird im folgenden genauer eingegangen, wenn gleich die Entwicklung der Methode zur Messung der Meropenemkonzentration nicht explizit Teil dieser Doktorarbeit ist.

2.2.1. Messung der Meropenemkonzentration

Die verwendeten Substanzen und Geräte wurden in Zander et al. beschrieben und beziehen sich explizit auf die Messung der für diese Doktorarbeit verwendeten Daten⁵⁶.

2.2.1.1. Probenvorbereitung

Zu Beginn wurde die bei -80°C gelagerte Probe aufgetaut. Danach wurden 50µl des Patientenserums, worin das Meropenem mit einem Molekulargewicht von 383 g/mol enthalten war, mit 50µl des internen Standards und 100µl Acetonitril vermischt. Der interne Standard war eine Methanol – Wasser Lösung im Verhältnis 1:9; diese enthielt 4 mg/L Meropenem-D6, das ein Molekulargewicht von 389 g/mol besaß. Diese Mischung

wurde bei Raumtemperatur zehn Minuten geschüttelt und weitere zehn Minuten mit 15000 G bei 15°C zentrifugiert. Um die Probe zu verdünnen wurden 10µl des gewonnenen Überstands mit 500µl einer Methanol – Wasser Lösung (Verhältnis 1:9) gemischt. Diese Mischung stellte den Ausgangspunkt zur Messung der Meropenemkonzentration im Serum mittels ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) dar.

2.2.1.2. Kalibratoren und Qualitätskontrolle

Um die Genauigkeit und Funktionalität der Methode überprüfen zu können, wurden Kalibratoren und Qualitätskontrollen etabliert. Durch die Zugabe von definierten Mengen an Meropenem zu anonymisiertem Patientenserum, das primär kein Meropenem enthielt, entstanden neun Kalibratoren mit den Serumkonzentrationen (mg/L) 0, 0.25, 0.5, 1.0, 4.0, 10.0, 25.0, und 50.0. Aus einem zweiten, gleich hergestellten Pool, wurden drei Qualitätskontrollen für die Methode erstellt; diese hatten eine Konzentration von (mg/L) 0.75, 8.0, und 40.0. Schließlich wurde ein Serum-Pool von Patienten gebildet, die mit Meropenem behandelt wurden. Dieser hatte eine Konzentration von circa 13 mg/L.

2.2.1.3. UHPLC – MS / MS

Ziel der Analyse war es, das im Patientenserum enthaltene Meropenem bestmöglich mit wenigen Störsignalen zu identifizieren und zu quantifizieren.

2.2.1.3.1. Chromatographie

Grundlage der Chromatographie ist die Trennung von Substanzgemischen in dessen Einzelteile⁵⁷⁻⁶². In der Chromatographie wurden eine feste und eine mobile Phase verwendet, die mit den Substanzen interagierten. Der in der mobilen Phase gelöste und zu analysierende Stoff wanderte entlang der stationären Phase. Die Affinität zur stationären Phase bestimmt die Geschwindigkeit des Durchflusses und ermöglichte die Trennung der unterschiedlichen Substanzen. Bei reverse-Phase-Säulen, wie in dieser Arbeit verwendet (Acquity UPLC BEH Phenyl 1.7 µm, 2.1 x 100 mm, Waters, Mildford,

MA, USA), binden lipophile Substanzen stärker an die feste Phase als Hydrophile. Da Meropenem eher hydrophil ist, wandert es relativ schnell durch die Säule.

Das Ergebnis der Chromatographie ist ein Chromatogramm. Dieses enthält für jede enthaltene Substanz einen Peak, der nach einer charakteristischen Zeit entsteht. Für Meropenem entstand bei der für diese Arbeit verwendeten Methode der Peak nach 2,21 Minuten⁵⁶. Quantifiziert wurde die identifizierte Substanz durch die Berechnung der AUC (Area under the curve) des Peaks und dem Vergleich mit vorher etablierten Kalibratoren.

In der durchgeführten Studie wurde das Verfahren der UHPLC (ultra high pressure liquid chromatography) gekoppelt mit einer Massenspektrometrie verwendet. Die UHPLC ist eine spezielle Art der Chromatographie, die mit höheren Drücken arbeitet. Hierbei ist die mobile Phase flüssig. Diese wird mittels Gradientenelution zur stationären Phase gegeben und mit 500 bar durch die Säule gepresst. Bei UHPLC-Verfahren wird die mobile Phase durch eine feine Kapillare geleitet, an die eine Spannung angelegt ist. Bei Kopplung der UHPLC an einen Massenspektrometer verdampft durch einen zugeführten heißen Stickstoffstrom der flüssige Teil der mobilen Phase und der enthaltene Zielanalyt wird mittels Elektrospray-Ionisation ionisiert und aerolisiert. Die Aerosole werden über die Kapillare weiter zum Massenspektrometer geleitet.

2.2.1.3.2. Massenspektrometrie

Ziel der Massenspektrometrie ist die Analyse verschiedener Substanzen auf molekularer Ebene. Hierfür werden die Ionen unter Atmosphärenbedingungen in einem elektromagnetischen Feld bewegt. Grundlage der in der Studie verwendeten Tandem-Massenspektrometrie ist die Kopplung von zwei Quadrupol-Filtern durch eine dazwischen liegende Kollisionszelle. Es wurde der Quattro Micro Tandem-Massenspektrometer von Walters verwendet.

Der erste Quadrupol-Filter mit angelegter Gleichspannung und Radiofrequenzspannung diente zur Trennung von einzelnen Ionen (in diesem Fall der Zielanalyt Meropenem) vom Gesamtionenstrom durch Anlage bestimmter Feldstrukturen. Durch ein bestimmtes Radiofrequenzmuster wurden nur Ionen mit einem definierten Masse-Ladungs-Verhältnis in die Kollisionszelle transportiert; die restlichen Ionen wurden eliminiert. Die intakten Ionen in der Kollisionszelle wurden als Mutterionen bezeichnet. Diese kollidierten mit

Argonmolekülen und fragmentierten nach dem immer gleichen Schema in sogenannte Tochterionen. Diese bildeten unter anderem Quantifier und Qualifier⁶³. Der Quantifier diente zur Berechnung der Konzentration des Zielanalyten, der Qualifier war eine Absicherung, dass der Quantifier ein Tochterion ist und nicht Teil eines anderen Ions.

Die Fragmente wurden in den zweiten Quadrupol geleitet und erreichten dort den Ionendetektor. Aus dem Verhältnis von Quantifier zu Qualifier wurde die Ion Ratio berechnet, die immer annähernd konstant sein sollte. Zur Quantifizierung des Zielanalyts wurde der Peak des Zielanalyts in Relation zum Peak, der durch den zugegebenen internen Standard entsteht, gesetzt. Der interne Standard hatte ein Molekulargewicht von 389 g/mol, wohingegen das Meropenem nur ein Molekulargewicht von 383 g/mol hatte.

2.2.2. Interaktion zwischen Patienten - Parametern und Meropenemtalspiegel

2.2.2.1. Definition eines Talspiegels

Im Ergebnisteil beziehen sich viele Rechnungen auf die Talspiegel der Patienten. Für diese Berechnungen wurden ausschließlich Talspiegel verwendet, bei denen die Blutabnahme 7 bis 9 Stunden nach Beginn der letzten Meropeneminfusion stattfand und bei denen die folgende Meropenemgabe noch nicht begonnen hatte. Für die Berechnungen wurde immer der erste Talspiegel des Tages herangezogen. Erfüllte dieser nicht die Anforderungen, wurde, falls vorhanden, auf den 2. zurückgegriffen.

2.2.2.2. Potenzielle Einflussfaktoren auf den Talspiegel

Anhand beschriebener Einflussfaktoren aus der Literatur sowie eigenen Überlegungen wurden vor Studienbeginn verschiedene Parameter ausgewählt und es wurde untersucht, ob und wie stark eine Korrelation mit den Meropenem-Talspiegeln vorhanden war. Die folgenden Parameter wurden hierfür untersucht: Alter*, Gewicht*⁶⁴, BMI*, Geschlecht*, ECMO-Therapie*, kontinuierliches Nierenersatzverfahren*^{40,65}, Lungentransplantation*, Diagnose ARDS*, Diagnose Peritonitis*, Kreatinin-Clearance¹⁵, Kreatinin im Serum, Harnstoff, Albumin, Fibrinogen, Antithrombin 3, Faktor 5, Bilirubin,

Cholinesterase, Laktat, Bikarbonat und pH-Wert. Parameter, die mit einem * gekennzeichnet sind, wurden einmalig zu Beginn des Beobachtungszeitraums erhoben. Die restlichen Parameter wurden täglich erhoben.

2.2.2.3. Parameter, die potenziell durch die Meropenemkonzentration beeinflusst wurden

Weiterhin waren auch Parameter denkbar, die potenziell durch die Meropenemkonzentration im Serum beeinflusst werden könnten. Hierfür kamen Entzündungsparameter und Scores zur Darstellung des Schweregrades von Erkrankungen in Frage. Daher wurde untersucht, ob es eine Korrelation gibt und wie stark diese ist zwischen Meropenem-Talspiegeln des jeweiligen Studientags und den folgenden Parametern: C-reaktives Protein, Interleukin 6, CD64-Index, Leukozytenzahl, SOFA-Score und APACHE II Score. Diese Parameter wurden alle täglich erhoben.

2.2.3. Statistische Überprüfung der Signifikanz der ausgewählten potenziellen Einflussfaktoren

2.2.3.1. Univariate Analyse mittels Spearman-Korrelationskoeffizient

Mit Hilfe von SPSS wurde im ersten Schritt eine univariate Analyse der ausgewählten potenziellen Einflussfaktoren auf die Talspiegel an den Studientagen 1-4 durchgeführt. Durch eine Korrelation mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten wurde der Einfluss der Parameter auf die Talspiegel mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ überprüft.

2.2.3.2. Multivariate Analyse mittels linearer Regression

Im nächsten Schritt wurden die durch den Spearman-Korrelationskoeffizienten als signifikant beurteilten Parameter durch eine multivariate Analyse weiter überprüft. Durch Transformation der ordinalen und metrischen Parameter wurden Rangfolgen gebildet. Diese wurden mittels linearer Regression, mit dem Meropenemtalspiegel als

abhängige Variable, unter Verwendung der Rückwärtsselektion und des paarweisen Fallausschlusses, analysiert.

Um das multiple Testproblem zu berücksichtigen, wurde ein relativ kleiner p-Wert gefordert. So wurde bei 21 untersuchten Parametern, die Einfluss auf den Talspiegel haben könnten, ein p-Wert von $<0,00238$ ($0,05/21$) als Kriterium der Signifikanz definiert. Bei den sechs Parametern, bei denen ein Einfluss des Meropenem-Talspiegels auf diese Parameter untersucht wurde, ergab sich ein errechneter p-Wert von $p < 0,0083$ ($0,05/6$) als Kriterium der Signifikanz.

Bestätigte sich nun, dass ein Parameter signifikanten Einfluss auf den Talspiegel an einem bestimmten Tag hatte, oder ein Parameter signifikant durch den Talspiegel beeinflusst wurde, konnte durch den Regressionskoeffizienten die Höhe und die Richtung des Einflusses beurteilt werden.

2.2.3.3. Mann-Whitney U-Test zur Signifikanztestung des oberen und unteren Quartils

Bei den Parametern, die signifikanten Einfluss auf den Talspiegel hatten, wurden die Talspiegel der Patienten verglichen, die sich im Bezug auf den Einflussfaktor im oberen beziehungsweise unteren Quartil des Einflussfaktors befanden. Hieran wurde untersucht, ob sich die Talspiegel der Patienten, die sich im oberen Quartil des Einflussfaktors befanden signifikant vom unteren Quartil unterschieden. Dafür wurde der Mann-Whitney U-Test herangezogen und ein p-Wert von $<0,05$ gefordert. Dies ist ein nichtparametrischer Test zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben.

2.2.4. Pharmakokinetisches Modelling mittels NONMEM

Mittels NONMEM 7.3. wurde durch Kollegen der Freien Universität Berlin unter Leitung von Prof. Dr. rer. nat. habil. Charlotte Kloft ein pharmakokinetisches Modell erstellt, in das die erhobenen Daten integriert wurden. Mit dem Modell wurden verschiedene Zielbereiche simuliert und verglichen und es wurde geschätzt, wie viele Patienten je nach verwendetem Zielbereich unterdosiert wären. Dies ist nicht Teil dieser Dissertation und wird nicht näher beschrieben.

2.2.5. Breakpoints zur Beurteilung des Therapieerfolgs

Um beurteilen zu können, ob die Patienten verschiedene Zielbereiche erreichen, brauchte es auf verschiedenen Ebenen Grenzwerte. Einerseits musste man festlegen, zu wie viel Prozent der Zeit der Meropenemspiegel oberhalb des Grenzwerts liegen sollte ($T > \text{MHK}$). Die in den Ergebnissen dargestellten Berechnungen bezogen sich auf die gemessenen Talspiegel, das heißt die $T > \text{MHK}$ wurde auf 100% festgelegt, so wie es auch oft in der Literatur für kritisch Kranke zu finden ist^{13,27,28,40}. Weiter musste man sich für eine MHK entscheiden. In der Auswertung wurde sowohl der S/I-Grenzwert von 2 mg/L, als auch der I/R-Grenzwert von 8 mg/L der EUCAST für Meropenem verwendet⁴⁶.

2.2.6. Definition einer Outcome-Gruppe

Bei allen Patienten wurde routinemäßig Material zur Keimanalyse gewonnen. Je nach detektierten Keimen mit dazugehörigen Antibiogrammen konnte eruiert werden, ob die kalkulierte Therapie mit Meropenem für den Patienten sehr wahrscheinlich relevant war. Als Kriterien für Relevanz galten: Die Materialgewinnung zum Keimnachweis fand in einem für die Studie relevanten Zeitraum statt (3 Tage vor dem Beobachtungszeitraum bis Ende des Beobachtungszeitraums), der Keim war sensibel auf Meropenem, der Patient wurde gleichzeitig nicht mit einem anderen antibakteriellen Wirkstoff behandelt, der auch gegen diesen Keim wirkt, der Keimnachweis war am Ort der vermuteten Infektion und es gab keinen anderen Infektfokus oder Keim, der die vermutete Infektion bedingen hätte können. Die Gesamtheit der Patienten, die alle Kriterien erfüllte, wurde als Outcome-Gruppe definiert.

2.2.7. Definition der niereninsuffizienten Subgruppe

Für weitere statistische Untersuchungen wurde eine Subgruppe von niereninsuffizienten Patienten gebildet. Die Kriterien hierfür waren entweder ein kontinuierliches renales Ersatzverfahren während des Beobachtungszeitraums oder eine Kreatinin-Clearance < 30 ml/min an mindestens einem Tag im Beobachtungszeitraum. Patienten, die diese Kriterien erfüllten, bildeten die Subgruppe der niereninsuffizienten Patienten.

3. Ergebnisse

3.1. Patientendatenanalyse

3.1.1. Demographische Parameter

In die durchgeführte Observationsstudie wurden 48 kritisch kranke Intensivpatienten eingeschlossen⁶⁶. 28 der Patienten waren immunsupprimiert bei vorangegangener Transplantation (18 bei Lungentransplantation, zehn bei Lebertransplantation). Es konnte bei 40 Patienten (83,3%) ein definierter Infektionsort nachgewiesen werden; 30 hatten eine Pneumonie, davon 12 ein ARDS (acute respiratory distress syndrome), 8 Patienten hatten eine Peritonitis, ein Patient hatte eine Urosepsis und ein Patient einen Bauchwandabszess. Bei acht Patienten blieb der Infektfokus unklar.

Im Schnitt wurde bei den Patienten im Zeitraum von 4 Tagen 29,7 mal Blut zur Messung der Meropenemkonzentration entnommen. Minimal wurde 17 mal Blut entnommen und maximal 33 mal. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten demographischen Parameter:

	Anzahl	Mittelwert	IQ-Range	SD
Patienten	48	-	-	-
Männlich	27	-	-	-
Alter (Jahre)	-	53,9	48,5-61,5	11,7
Größe (cm)	-	172,2	166,5-180	8,3
Gewicht (kg)	-	75,8	61,5-83,5	21,7
APACHE II –Score	163	25,1	18,4-32	7,9
SOFA-Score	163	10,6	7,0-12,9	4,6
ECMO	6	-	-	-
CRRT	7	-	-	-
28-Tage Letalität	5	-	-	-
Verweildauer ITS (Tage)		17,3	3,5-22	20,4

Tabelle 2: wichtige demographische Parameter zur Charakterisierung der Patienten

3.1.2. Entzündungsparameter, SOFA-Score und APACHE II Score aller Patienten

Für die Studie wurden das CRP und das Interleukin-6 an acht Tagen (Tag -1 bis Tag 6) bestimmt und der CD64-Index an vier Tagen (Tag 1-4). Im Mittel war die Interleukin 6-Konzentration an Tag 0 am höchsten und fällt dann kontinuierlich über die Zeit ab. Die höchsten CRP-Werte fanden sich anders als bei Interleukin 6 im Mittel erst an Tag 2; ab dann fielen die Werte aber auch stetig ab. Der Verlauf des CD64-Index ist im Mittel ähnlich dem des CRP mit einem Maximum an Tag 2 und einen Abfall an den Tagen 3 und 4. Richtige Referenzwerte sind für den CD64-Index noch nicht bekannt; bei Patienten mit systemischer Infektion liegt der Wert typischerweise über 3. Eine tabellarische Darstellung der einzelnen Parameter über die Zeit findet sich im Anhang Tab. 16-18.

Die nachfolgende Grafik bietet eine Zusammenschau der Mittelwerte der betrachteten Entzündungsparameter im Verlauf von acht Tagen in logarithmischer Darstellung. Die Messung der Meropenemkonzentration fand an den Tagen 1-4 statt.

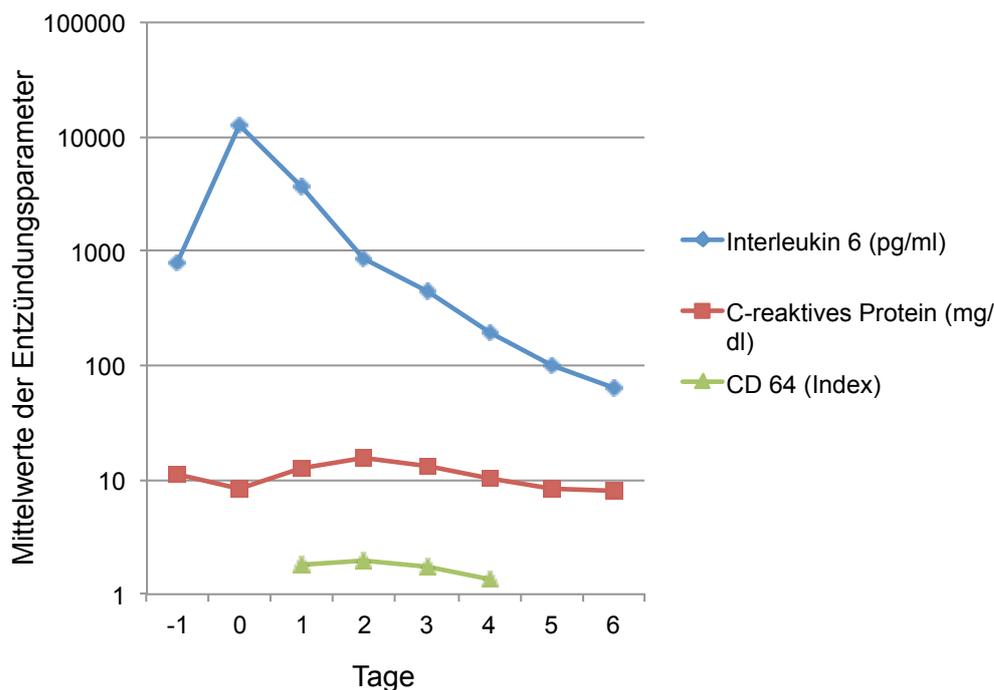


Abbildung 4: Mittelwerte der Entzündungsparameter über die Zeit

Zusätzlich wurde an den Tagen 1-4 der SOFA-Score und der APACHE II-Score bestimmt. Für beide Scores konnte kein klarer Trend über die Zeit festgestellt werden. Eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse findet sich im Anhang Tab. 19-20.

3.1.3. Entzündungsparameter, SOFA-Score und APACHE II Score der Outcome-Gruppe

In der Outcome-Gruppe zeigte sich ein ähnlicher Verlauf der oben genannten Parameter im Vergleich zur gesamten Studienpopulation. Die Interleukin-6 Mittelwerte der Outcome-Gruppe waren an den Tagen 0 bis 4 im Schnitt dreimal so hoch im Vergleich zur Gesamtpopulation. Durch ein schnelleres Absinken bei der Outcome-Gruppe glichen sich die Mittelwert beider Gruppen am 6. Tag an.

Auch der Verlauf des CRP-Werts ähnelte dem der gesamten Beobachtungsgruppe mit einem Maximum an Tag 2 und kontinuierlichen Abfall an den Folgetagen. Alle Patienten der Outcome-Gruppe hatten an den Tagen 1 bis 6 einen erhöhten CRP-Wert. Vergleicht man die Mittelwerte dieser Patienten mit allen Patienten fiel auf, dass das CRP der Outcome-Gruppe an den Tagen 0 bis 3 im Durchschnitt um etwa 25% höher war; danach glichen sich die CRP-Werte an, da es in der Outcome-Gruppe schneller abfiel. Der CD64-Index der Outcome-Gruppe war im Mittel um fast 30% höher als der CD64-Index aller Studienpatienten.

Die folgende Abbildung zeigt diese drei Parameter im Vergleich von Outcome-Gruppe zu allen Patienten.

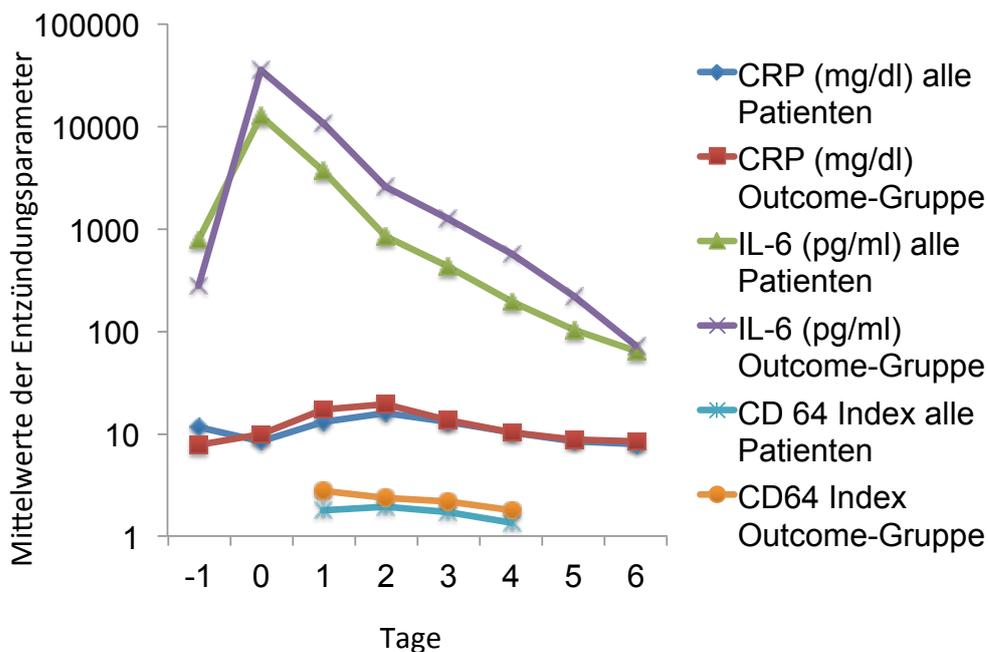


Abbildung 5: Mittelwerte der Entzündungsparameter im Vergleich

Der SOFA-Score lag im Mittel bei den gesamten Studienpatienten um 11% höher als bei der Outcome-Gruppe. Beim APACHE-Score waren die Werte aller Studienpatienten um 15% höher im Vergleich zur Outcome-Gruppe.

3.1.4. Nierenparameter

Kreatinin wurde an allen vier Studientagen bestimmt. Am 1. und 2. Tag hatten ein Drittel der Patienten Werte oberhalb des Normbereichs, am Tag 3 waren es 37,5% und am 4. Tag 44,4% der Patienten. Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Kreatininwerte der Patienten im Verlauf.

Tag	Anzahl	Niedrigstes Krea	Höchstes Krea	Mittelwert	SD
1	48	0,6	3,1	1,29	0,56
2	48	0,5	3,5	1,32	0,55
3	48	0,5	3,9	1,38	0,69
4	45	0,5	3,6	1,41	0,72

Tabelle 3: Kreatinin (mg/dL) im Serum, Normwert 0,5 – 1,2 mg/dL

Weiter hatten am 1. Studientag 37,5% der Patienten Harnstoffkonzentrationen oberhalb der Norm, am 2. Tag 56,3%, am 3. Tag 63,8% und am 4. Tag 64,3% der Patienten. Auch hierzu findet sich nachfolgend eine Tabelle.

Tag	Anzahl	Niedrigstes Urea	Höchstes Urea	Mittelwert	SD
1	48	18	125	50	24,2
2	48	12	142	60	28,9
3	47	19	173	72	39,0
4	42	22	199	82	47,2

Tabelle 4: Harnstoff (mg/dL) im Serum, Normwert 9 – 50 mg/dL

Die im Folgenden aufgeführten Nierenparameter beziehen sich nur mehr auf die Patienten ohne CRRT (kontinuierliches Nierenersatzverfahren). Am 1. Tag hatten 39,5% der Patienten ohne CRRT eine Kreatinin-Clearance unterhalb des Normbereichs. Am 2. Tag lagen 44,4% darunter, am 3. Tag unterschritten 55,5% der Patienten den Normbereich und am 4. Beobachtungstag hatten 50% der Patienten zu niedrige Werte. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über den Wertebereich.

Tag	Anzahl	Anzahl Krea-Cl. <30ml/min	Niedrigste Krea-Cl.	Höchste Krea-Cl.	Mittelwert	SD
1	38	5	19	457	88	74,2
2	36	6	5	228	81	51,4
3	27	4	9	183	75	47,0
4	24	2	6	167	80	41,4

Tabelle 5: Kreatinin-Clearance der nicht – CRRT – Patienten (ml/min), Normwert 70 – 160 ml/min

Am 1. Tag hatten 39,5% der Patienten ohne CRRT eine zu geringe Kreatinin-Ausscheidung im Urin. Am 2. Tag lagen 47,2%, am 3. Tag 44,4% und am 4. Tag 52,2% der Patienten unterhalb der Norm. Weiterhin war am 1. Tag bei 18,4% der Patienten zu viel Albumin im Urin, am 2. Tag bei 22,2%, am 3. Tag bei 25,9% und am 4. Tag bei 16,7% der Patienten.

In dem beobachteten Zeitraum von 4 Tagen hatten 16 (33,3%) der 48 Patienten mindestens einmal eine Kreatinin-Clearance < 30 ml/min oder erhielten ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren.

3.1.5. Leberparameter

Die in der Studie obligat gemessenen Lebersyntheseparameter waren Cholinesterase (Normwert: 4,62 – 11,5 kU/L), Fibrinogen (Normwert: 210 – 400 mg/dL), Faktor 5 (Normwert: 70 – 130 %), Antithrombin 3 (Normwert: 83 – 118 %) und Albumin (Normwert: 3,5 – 5,0 g/dL).

Am 1. Tag hatten 60,4% der Patienten eine zu niedrige Cholinesterase im Blut. Am 2. Tag waren es 68,8%, am 3. Tag 76,1% und am 4. Tag 76,9% der Patienten. Im Normbereich des Fibrinogens lagen am 1. Studientag 52,1% der Patienten, 12,5% lagen unterhalb der Norm, 35,4% darüber. Am 2. Studientag hatten 8,3% der Patienten Werte unterhalb des Normbereichs, 54,2% oberhalb. Am 3. Tag lagen 11,1% der gemessenen Werte unter der Norm, 57,8% der Werte darüber. Am 4. Studientag hatten 10,5% der Patienten einen zu niedrigen Fibrinogen-Wert, 44,7% einen zu hohen. Am 1. Tag hatten 72,9% der Patienten einen zu niedrigen Antithrombin 3-Spiegel. Am 2. Tag waren es 70,1%, am 3. Tag 63,0%

und am 4. Tag 52,3% der Patienten. Am 1. Studientag hatten 18,8% der Patienten einen zu niedrigen Faktor V Spiegel, am 2. Tag 12,5%, am 3. Tag 2,2% und am 4. Tag 5,4% der Patienten. Am 1. Studientag war bei 91,7% der Patienten der Albuminspiegel im Blut zu niedrig. Am 2. Tag bei 95,8% der Patienten, am 3. Tag bei 95,6% und am 4. Tag bei 95% der Patienten.

Zusätzlich wurde auch Bilirubin bestimmt. Am 1. Tag hatten 50% der Patienten ein erhöhtes Gesamtbilirubin im Serum. Am 2. Tag waren es 41,7%, am 3. Tag 36,2% und am 4. Tag 38,6% der Patienten.

3.1.7. Weitere Parameter

Auch Laktat und Bikarbonat wurden bestimmt: Am 1. Studientag hatten 52,1% der Patienten einen erhöhten Laktatwert (Normwert: 0,5 – 1,6 mmol/L), am 2. Tag 43,8%, am 3. Tag 31,9% und am 4. Tag 27,5% der Patienten.

Das Bikarbonat (Normwert: 22-26 mmol/L) war am 1. Tag bei 60,4%, am 2. Tag bei 64,9%, am 3. Tag bei 76,6% und am 4. Tag bei 70% der Patienten erhöht. Unterhalb des Grenzwertes lagen am 1. Tag 20,8% der Patienten, am 2. Tag 29,2%, am 3. Tag 29,8% und am 4. Tag 25%.

3.1.8. Mikrobiologie

Bei 39 Studienpatienten (81,3%) konnten, in einem für die Studie relevanten Zeitraum, bakterielle Erreger nachgewiesen werden.

14 Patienten (29,2%) erfüllten die in 2.2.6. definierten Kriterien und bilden somit die Outcome-Gruppe. In der folgenden Tabelle sind die Patienten der Outcome-Gruppe dargestellt und welcher Keim wann und wo nachgewiesen wurde.

Patient	Keim	Nachweisort	Tag Nachweis
1	<i>Enterobacter cloacae</i>	Bronchus Empfänger bei LungenTx	0
7	<i>Clostridium clostridiforme</i>	Drainage bei Peritonitis	2
9	<i>Bacillus species</i>	Abdomen bei LeberTx	0
11	<i>S. aureus, Corynebacterium striatum</i>	Spenderlunge bei LungenTx	-1
14	<i>Escheria coli</i>	Blutkultur	1
17	<i>Staphylococcus hominis</i>	Thoraxdrainage bei LungenTx	1
20	<i>Escheria coli</i>	Spenderlunge bei LungenTX	.1
23	<i>Escheria coli</i>	ENTA bei Pneumonie	1
26	<i>Escheria coli 3MRGN</i>	Drainage bei Peritonitis	4
31	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sputum bei Pneumonie	0
35	<i>Staphylococcus aureus</i>	ENTA bei LungenTx	2
37	<i>Klebsiella oxytoca, Enterobacter cloacae</i>	Spenderlunge bei LungenTx	0
41	<i>S. aureus, Parvimonas micra</i>	Bronchus bei LungenTx	0
43	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Spenderlunge bei LungenTx	0

Tabelle 6: Outcome-Gruppe mit Keimspektrum und Nachweisort

3.2. Meropenemkonzentration im Verlauf

Für jeden Studienpatienten wurde eine Konzentrations-Zeit-Kurve erstellt, welche die Meropenemkonzentrationen im Verlauf über mehrere Tage darstellt. Der Zeitpunkt „0“ in den folgenden Bildern beschreibt dabei die erste Blutentnahme innerhalb der Studie. Die Darstellung der Zeitachse ist nicht verhältnisskaliert; vielmehr stellt jeder Punkt eine Blutentnahme dar – im Abstand von 15 Minuten bis 4 Stunden⁶⁶.

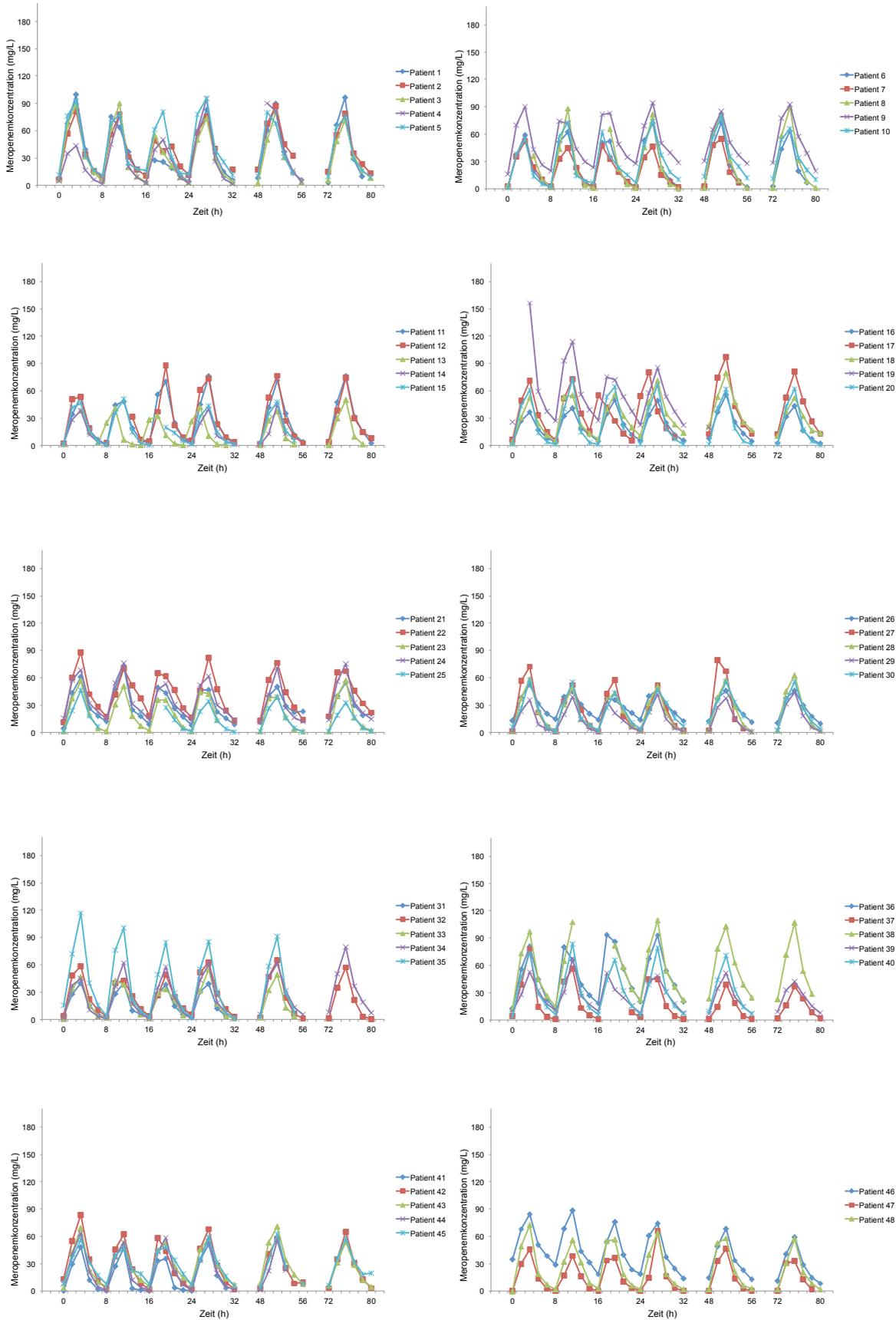


Abbildung 6: Verlauf der Meropenemkonzentration (mg/L) über die Zeit (h)

Die oben dargestellten Ergebnisse bilden die Basis für alle statistischen Berechnungen.

3.3. Gemessene Talspiegel aller Patienten in Relation zu verschiedenen Grenzwerten

3.3.1. MHK = 2 mg/L; S/I-Breakpoint

Die folgende Abbildung zeigt die 373 gemessenen Talspiegel der 48 Patienten in logarithmischer Darstellung. Die rote Linie ist der S/I-Breakpoint laut EUCAST von 2 mg/L.

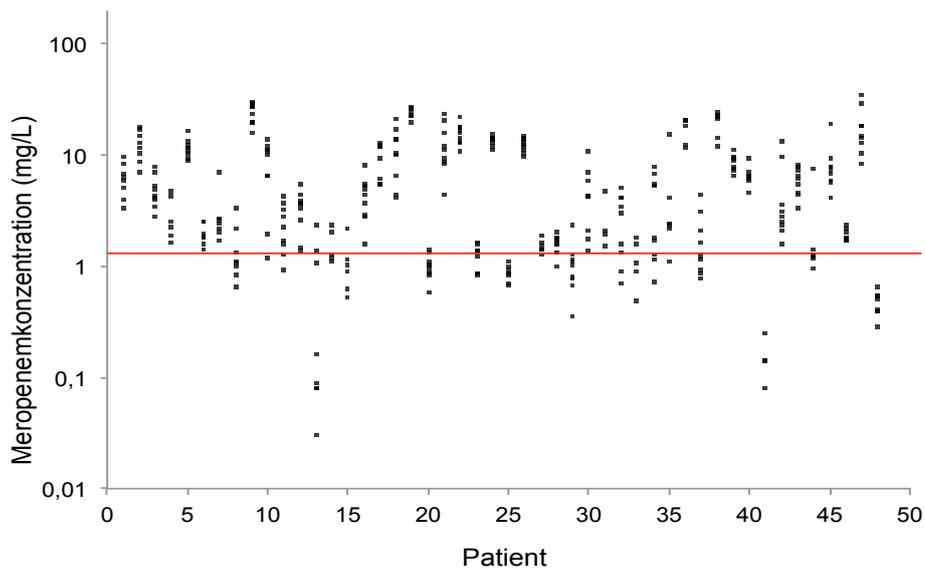


Abbildung 7: Talspiegel (mg/L) aller Studienpatienten in Relation zum S/I-Breakpoint

Von 373 gemessenen Talspiegeln waren 132 Talspiegel (35,4%) unterhalb des S/I-Breakpoints. Bei nur 19 Patienten (39,6%) waren alle Talspiegel oberhalb des Grenzwerts. Bei 8 Patienten (16,7%) wurde zu keiner Zeit im Beobachtungszeitraum ein Talspiegel oberhalb des Grenzwertes gemessen.

3.3.2. MHK = 8 mg/L; I/R-Breakpoint

Die folgende Abbildung zeigt die 373 gemessenen Talspiegel der 48 Patienten in logarithmischer Darstellung. Die rote Linie ist der I/R-Breakpoint von 8 mg/L.

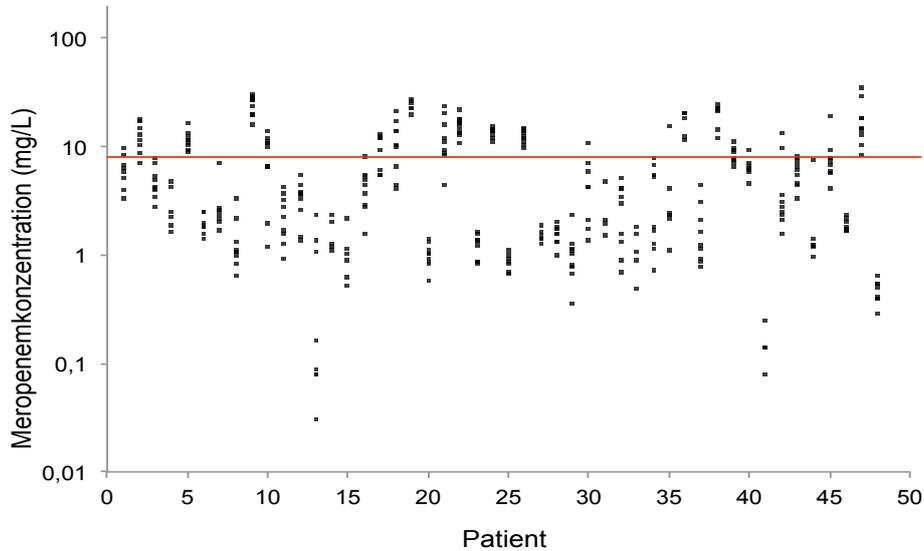


Abbildung 8: Talspiegel (mg/L) aller Studienpatienten in Relation zum I/R-Breakpoint

Von 373 gemessenen Talspiegeln waren 255 Talspiegel (68,4%) unterhalb des I/R-Breakpoints. Bei nur 9 Patienten (18,7%) waren alle Talspiegel oberhalb des Grenzwerts. Bei 23 Patienten (47,9%) wurde zu keiner Zeit im Beobachtungszeitraum ein Talspiegel oberhalb des Grenzwertes gemessen.

3.4. Inter- und intraindividuelle Variabilität des Talspiegels

Von allen gemessenen Talspiegeln war der niedrigste Talspiegel 0,03 mg/L und der Höchste 34,68 mg/L. Daraus ergibt sich eine interindividuelle Variabilität der Talspiegel mit Faktor 1156.

Gleichzeitig konnte eine relativ hohe intraindividuelle Variabilität nachgewiesen werden. Die Abbildungen 7 und 8 zeigen die Talspiegel der einzelnen Patienten und deren Variabilität. Die größte intraindividuelle Variabilität im Beobachtungszeitraum von vier Tagen zeigte sich bei Patient 13 mit Faktor 73,7 – berechnet aus dem niedrigsten Talspiegel des Patienten von 0,03 mg/L und dem Höchsten von 2,31 mg/L. Insgesamt zeigte ein Patient eine intraindividuelle Variabilität von > 20, drei Patienten eine intraindividuelle Variabilität von > 10 und 13 der Patienten eine intraindividuelle Variabilität der Talspiegel von >5.

3.5. Talspiegel der niereninsuffizienten Patienten in Relation zu verschiedenen Grenzwerten

Eingeschlossen wurden die Patienten, die in 2.2.7. als niereninsuffiziente Subgruppe definiert wurden. Die Kriterien erfüllten 16 Patienten.

Von 132 gemessenen Talspiegeln waren sechs Talspiegel (4,5 %) unterhalb des S/I-Breakpoints. Bei 13 Patienten (81,2 %) waren alle Talspiegel oberhalb des Grenzwerts. Bei Annahme des I/R-Breakpoints lagen 29 Talspiegel (22 %) unterhalb des Grenzwerts. Bei 9 Patienten (56,2 %) waren alle Talspiegel oberhalb des I/R-Grenzwerts.

Im Vergleich zur gesamten Studienpopulation zeigte sich, dass bei gleicher Dosierung niereninsuffiziente Patienten alle Grenzwerte mit höherer Wahrscheinlichkeit erreichen. Obwohl die Tagesdosis an Meropenem bei diesen Patienten nicht angepasst wurde, erreichten noch immer nicht alle Patienten die angestrebten Bereiche.

3.6. Pharmakokinetisches Modell: Simulation des 1. Therapietags

Mittels NONMEM 7.3 wurde ein pharmakokinetisches Modell erstellt. Dieses Modell ergab folgende Werte: zentrale Verteilungsvolumen 8,62 L, peripheres Verteilungsvolumen 18,7 L, interkompartimentelle Clearance 30,6 L/h und Meropenem-Clearance 8,31 L/h. Auf Basis dieser Ergebnisse und der Ergebnisse der 48 Studienpatienten konnten die ersten 24 Stunden der antibiotischen Therapie simuliert werden, die ja nicht gleich dem 1. Studientag entsprachen. Für $T > \text{MHK}$ wurde 98% der Zeit gewählt. Mit der Annahme des S/I-Breakpoints laut EUCAST erreichten am 1. Therapietag 58,3% der Patienten den Zielbereich, das heißt hatten nach dem initialen Anfluten des Meropenems immer einen Serummeropenemspiegel von ≥ 2 mg/L. Verwendet man den I/R-Breakpoint von 8 mg/L als Zielbereich, erreichten diesen in den ersten 24 Stunden der Therapie nur 25% dauerhaft.

Die dargestellte Grafik verdeutlicht wie viele Patienten die Zielbereiche bei unterschiedlichen minimalen Hemmkonzentrationen und einer 98% $T > \text{MHK}$ erreicht hätten.

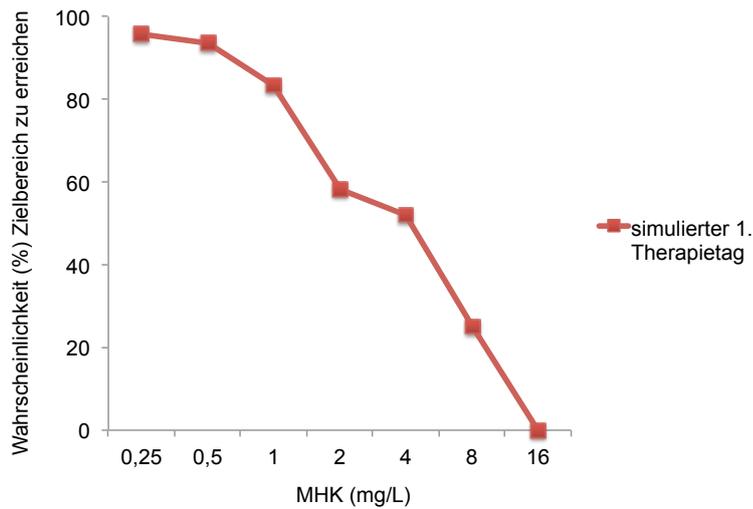


Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit, dass der Zielbereich T98% > MHK erreicht wird

3.7. Vergleich der gemessenen Talspiegel mit dem im pharmakokinetischen Modell simulierten 1. Therapietag

Der Vergleich des simulierten 1. Therapietags mit den gemessenen Talspiegeln der Studientage ergab, dass mit der MHK des S/I-Breakpoints (≥ 2 mg/L) 64,6% der gemessenen Talspiegel den Zielbereich erreichten – simuliert waren es 58,3%. Nur 31,6% der gemessenen Talspiegel erreichten den Zielbereich mit der MHK des I/R-Breakpoints (> 8 mg/L) – simuliert waren es 25%. Wie die nachfolgende Grafik deutlich macht, lag die Anzahl der Patientin (%), die die verschiedenen Therapieziele erreichten, beim simulierten 1. Therapietag bei allen Grenzwerten unterhalb der gemessenen Talspiegel.

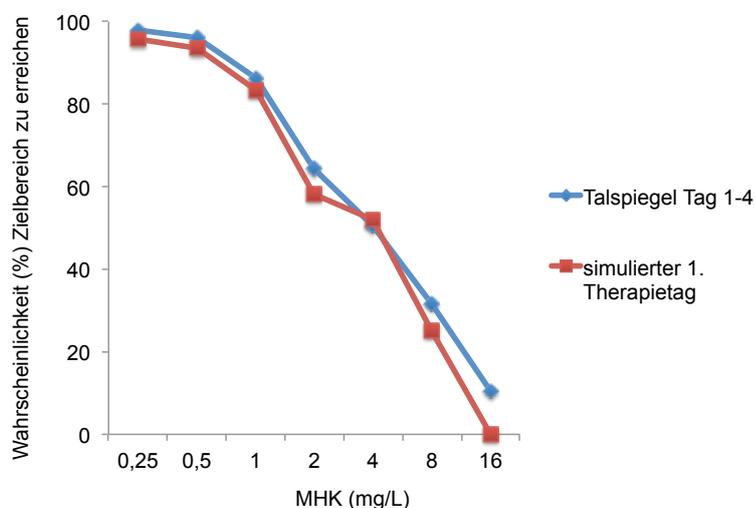


Abbildung 10: Vergleich von simulierten 1. Therapietag und gemessenen Talspiegeln im Bezug auf die Anzahl der Patienten (%), die verschiedene Zielbereiche (mg/L) erreicht haben

3.8. Signifikante Einflussfaktoren auf den Meropenemtalspiegel

3.8.1. Tag 1

Am 1. Studientag zeigte die univariate Analyse mittels Spearman auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ für die Parameter Gewicht, BMI, Kreatinin-Clearance, Albumin, Kreatinin und Harnstoff einen signifikanten Einfluss auf den Talspiegel. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse.

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Gewicht	0,004	-0,405
BMI	0,001	-0,472
Kreatinin-Clearance	<0,001	-0,798
Albumin	<0,001	-0,498
Kreatinin	<0,001	0,569
Harnstoff	0,001	0,449

Tabelle 6: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 1. Tag in der univariaten Analyse

Die lineare Regression zeigte auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,00238$ für die Parameter BMI, Kreatinin-Clearance und Kreatinin einen signifikanten Einfluss, der nachfolgend dargestellt wird.

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
BMI	<0,001	-0,332
Kreatinin-Clearance	<0,001	-0,516
Kreatinin	<0,001	0,353

Tabelle 7: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 1. Tag in der multivariaten Analyse

Die Analyse ergab letztendlich, dass ein hoher BMI-Wert am 1. Beobachtungstag mit niedrigeren Meropenemtalspiegeln einhergeht (Korrelationskoeffizient -0,332). Genauso bedingte eine niedrige Kreatinin-Clearance höhere Talspiegel (Korrelationskoeffizient -0,516). Bei hohen Kreatininwerten im Serum war der Talspiegel eher höher (Korrelationskoeffizient 0,353).

3.8.2. Tag 2

Am 2. Studientag zeigte die univariate Analyse mittels Spearman auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ für die Parameter BMI, Kreatinin-Clearance, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Cholinesterase und pH-Wert einen signifikanten Einfluss auf den Talspiegel. Die Ergebnisse stellt die folgende Tabelle dar.

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
BMI	0,004	-0,406
Kreatinin-Clearance	<0,001	-0,772
Albumin	<0,001	-0,573
Kreatinin	<0,001	0,612
Harnstoff	<0,001	0,494
Cholinesterase	0,008	-0,379
pH-Wert	0,009	-0,374

Tabelle 8: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 2. Tag in der univariaten Analyse

Die lineare Regression zeigte auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,00238$ für die Parameter BMI, Kreatinin-Clearance, Albumin und Kreatinin einen signifikanten Einfluss, wie die nachfolgende Tabelle zeigt.

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
BMI	<0,001	-0,303
Kreatinin-Clearance	<0,001	-0,430
Albumin	0,001	-0,275
Kreatinin	0,002	0,319

Tabelle 9: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 2. Tag in der multivariaten Analyse

Die statistische Auswertung des 2. Tages zeigte, dass auch an diesem Tag bei Patienten mit hohem BMI (Korrelationskoeffizient -0,303) oder hoher Kreatinin-Clearance (Korrelationskoeffizient -0,430) signifikant niedrigere Talspiegel gemessen wurden. Auch bestätigte sich am 2. Tag, dass Patienten mit hohem Kreatinin im Serum höhere Talspiegel hatten (Korrelationskoeffizient 0,319). Neu dazu kam das Albumin als

signifikanter Einflussfaktor; bei hohen Albuminspiegel im Blut waren die Talspiegel eher niedriger (Korrelationskoeffizient -0,275).

3.8.3. Tag 3

Am 3. Studientag zeigte die univariate Analyse mittels Spearman auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ für die Parameter Kreatinin-Clearance, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Antithrombin 3, Bilirubin, pH-Wert und Bikarbonat einen signifikanten Einfluss auf den Talspiegel. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse.

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Kreatinin-Clearance	<0,001	-0,858
Albumin	0,008	-0,404
Kreatinin	<0,001	0,644
Harnstoff	<0,001	0,647
Antithrombin 3	0,003	-0,441
Bilirubin	0,003	0,442
pH-Wert	<0,001	-0,544
Bikarbonat	0,002	-0,468

Tabelle 10: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 3. Tag in der univariaten Analyse

Die lineare Regression zeigte auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,00238$ für die Parameter Kreatinin-Clearance, Albumin, Kreatinin, pH-Wert und Bikarbonat einen signifikanten Einfluss, was die nachfolgende Tabelle darstellt.

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Kreatinin-Clearance	<0,001	-1,158
Albumin	0,001	-0,271
Kreatinin	<0,001	0,599
pH-Wert	<0,001	-0,334
Bikarbonat	<0,001	-0,258

Tabelle 11: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 3. Tag in der multivariaten Analyse

Am 3. Tag hatten weiterhin Patienten mit niedriger Kreatinin-Clearance signifikant höhere Talspiegel (Korrelationskoeffizient -1,158). Patienten mit hohen Albumin hatten niedrigere Talspiegel (Korrelationskoeffizient -0,271) und Patienten mit hohen Kreatinin tendenziell höhere Talspiegel (Korrelationskoeffizient 0,599). Ein hoher pH-Wert (Korrelationskoeffizient -0,334) und ein hohes Bikarbonat (Korrelationskoeffizient -0,258) bedingten niedrigere Talspiegel.

3.8.4. Tag 4

Am 4. Studientag zeigte die univariate Analyse mittels Spearman auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ für die Parameter Kreatinin-Clearance, Albumin, Kreatinin, Harnstoff und Cholinesterase einen signifikanten Einfluss auf den Talspiegel. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zu sehen.

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Kreatinin-Clearance	<0,001	-0,777
Albumin	0,003	-0,495
Kreatinin	<0,001	0,675
Harnstoff	<0,001	0,737
Cholinesterase	<0,001	-0,577

Tabelle 12: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 4. Tag in der univariaten Analyse

Die lineare Regression zeigte auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,00238$ für den Parameter Kreatinin einen signifikanten Einfluss, was die folgende Tabelle darstellt.

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Kreatinin	<0,001	0,736

Tabelle 13: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 4. Tag in der multivariaten Analyse

Am 4. Beobachtungstag hatten also weiterhin Patienten mit hohen Kreatinin (Korrelationskoeffizient 0,736) signifikant höhere Meropenemtalspiegel.

3.9. Nicht-signifikante Einflussfaktoren auf die Meropenemkonzentration

3.9.1. Tag 1

In die univariate Analyse wurden 21 Parameter eingeschlossen; davon erwiesen sich sechs Parameter als signifikant mit $p < 0,01$, die restlichen Parameter hatten einen zu hohen p-Wert. Die Ergebnisse der nicht-signifikanten potenziellen Einflussfaktoren finden sich im Anhang in Tabelle 21.

Die in der univariaten Analyse signifikanten Einflussfaktoren wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Dabei wurden weitere drei Einflussfaktoren als nicht-signifikant ($p > 0,0024$) identifiziert; auch diese Ergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle 22.

3.9.2. Tag 2

In die univariate Analyse wurden 21 Parameter eingeschlossen; davon erwiesen sich sieben Parameter als signifikant mit $p < 0,01$, die restlichen 14 Parameter hatten einen zu hohen p-Wert. Die Ergebnisse der nicht-signifikanten Parameter finden sich im Anhang in Tabelle 23.

Die in der univariaten Analyse signifikanten Einflussfaktoren wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Dabei wurden weitere drei Einflussfaktoren als nicht-signifikant ($p > 0,0024$) identifiziert; auch diese Ergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle 24.

3.9.3. Tag 3

In die univariate Analyse wurden 21 Parameter eingeschlossen; davon erwiesen sich acht Parameter als signifikant mit $p < 0,01$, die restlichen 13 Parameter hatten einen zu hohen p-Wert. Die Ergebnisse der nicht-signifikanten Parameter finden sich im Anhang in Tabelle 25.

Die in der univariaten Analyse signifikanten Einflussfaktoren wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Dabei wurden drei weitere Einflussfaktoren als nicht-signifikant ($p > 0,0024$) identifiziert; auch diese Ergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle 26.

3.9.4. Tag 4

In die univariate Analyse wurden 21 Parameter eingeschlossen; davon erwiesen sich fünf Parameter als signifikant mit $p < 0,01$, die restlichen 16 Parameter hatten einen zu hohen p-Wert. Die Ergebnisse der nicht-signifikanten Parameter finden sich im Anhang Tabelle 27.

Die in der univariaten Analyse signifikanten Einflussfaktoren wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Dabei wurden vier weitere Einflussfaktor als nicht-signifikant ($p > 0,0024$) identifiziert; auch diese Ergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle 28.

3.10. Talspiegel in Abhängigkeit vom oberen und unteren Quartil der signifikanten Einflussfaktoren

Im folgenden wurden die Talspiegel der Patienten verglichen, die sich im Bezug eines signifikanten Einflussfaktors im oberen beziehungsweise unteren Quartil dieses Einflussfaktors befanden; zum Beispiel die Talspiegel der Patienten mit niedrigen Kreatinin-Wert und die der Patienten mit hohen Kreatinin-Wert. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob der Unterschied der Talspiegel mit $p < 0,05$ signifikant ist. Alle im Verlauf dargestellten Parameter bewirkten eine signifikante Änderung des Talspiegels. Die blaue Linie im Boxplot ist der Median, der farbige Kasten wird durch die mittleren 50% der Talspiegel gebildet (Quartil 2 und 3). Die Antennen ragen maximal mit einer Länge von 1,5-mal des Interquartilabstands über den Kasten hinaus. Werte, die stärker abweichen wurden nicht mitabgebildet.

3.10.1. Tag 1

Die Talspiegel von unteren und oberen Quartil des BMI, des Kreatinins und der Kreatinin-Clearance waren am 1. Tag mit $p < 0,05$ signifikant verschieden. Der Median aller Talspiegel war am 1. Tag 2,76 mg/L. Die folgende Abbildung zeigt den Einfluss der Faktoren BMI, Kreatinin-Clearance und Kreatinin auf den Talspiegel. Die Talspiegel, die in der nachfolgenden Abbildung als Grenzwerte verwendet wurden, finden sich im Anhang in Tabelle 29.

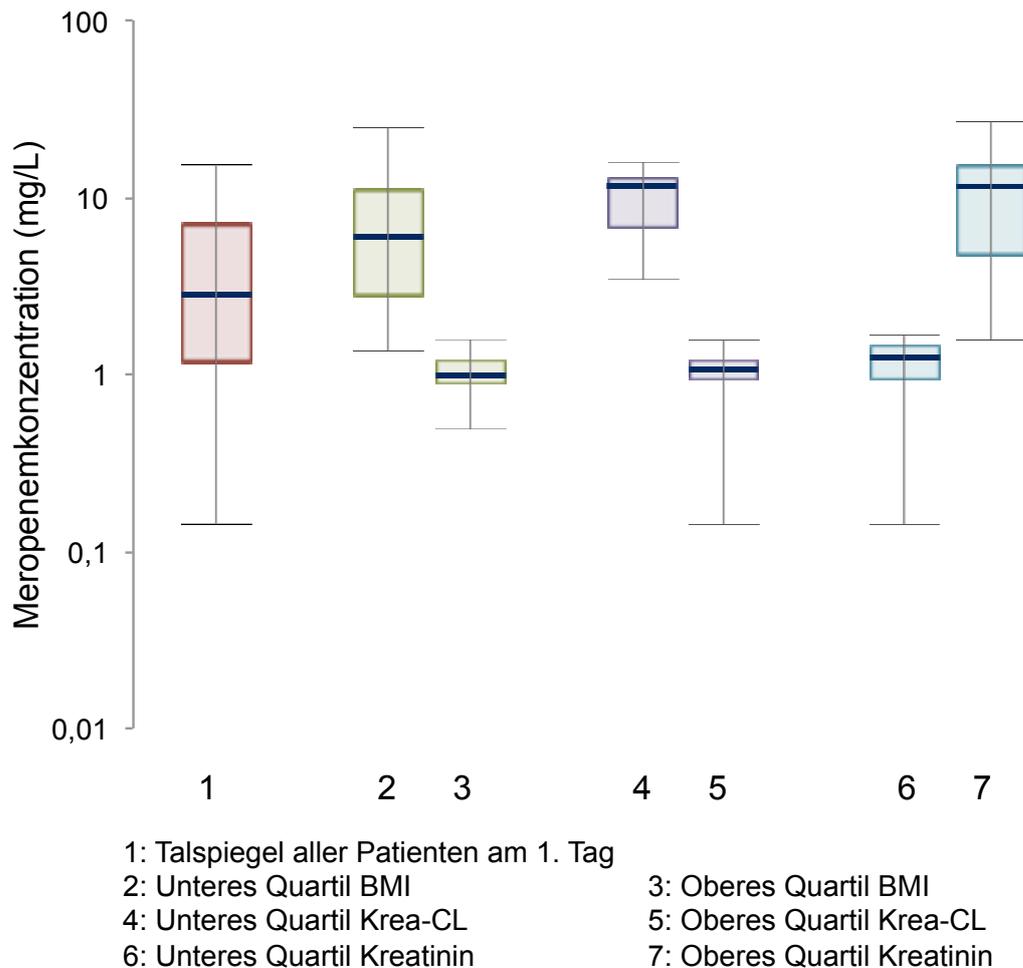


Abbildung 11: Talspiegel (mg/L) am 1. Tag in Abhängigkeit vom oberen und unteren Quartil der signifikanten Einflussfaktoren

Am 1. Studientag hatten Patienten im oberen Quartil des BMI um 5,97fach niedrigere Talspiegel als Patienten im unteren Quartil. 10,76-mal so hohe Spiegel hatten Patienten im unteren Quartil der Kreatinin-Clearance im Vergleich zum Oberen. Im unteren Quartil des Kreatinins waren die Talspiegel 8,84-mal niedriger als im oberen Quartil.

3.12.2. Tag 2

Die Talspiegel der Patienten am 2. Tag im unteren und oberen Quartil des Albumins, der Kreatinin-Clearance, des Kreatinins und des BMI waren mit $p < 0,05$ signifikant verschieden. Der Median aller Talspiegel war am 2. Tag 2,45 mg/L. Die folgende Abbildung zeigt den Einfluss der signifikanten Einflussfaktoren auf den Talspiegel. Die Talspiegel, die in der nachfolgenden Abbildung als Grenzwerte verwendet wurden, finden sich im Anhang in Tabelle 30.

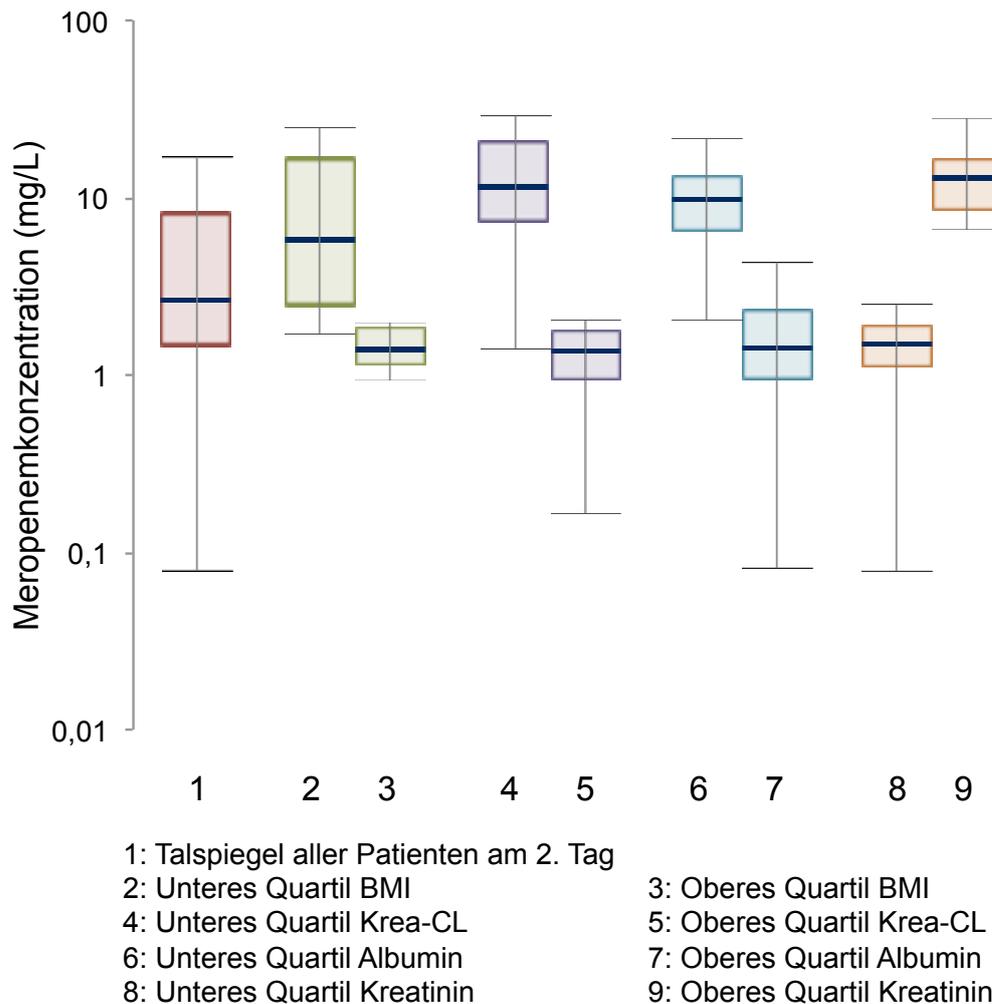


Abbildung 12: Talspiegel (mg/L) am 2. Tag in Abhängigkeit vom oberen und unteren Quartil der signifikanten Einflussfaktoren

Am 2. Studientag zeigten Patienten im unteren Quartil des BMI-Werts 4,09fach höhere Spiegel als die im oberen Quartil. Patienten im unteren Quartil der Kreatinin-Clearance hatten 8,14-mal so hohe Spiegel wie jene im oberen Quartil. 6,79fach niedriger waren die Talspiegel der Patienten im oberen Quartil des Albumins im Vergleich zum unteren Quartil. 8,56-mal so hoch waren die Talspiegel im oberen Quartil des Kreatinins im Vergleich zum Unteren.

3.12.3. Tag 3

Die Talspiegel am 3. Tag waren in Abhängigkeit vom unteren und oberen Quartil des Kreatinins, der Kreatinin-Clearance, des Albumins, des pH-Werts und des Bikarbonats mit $p < 0,05$ signifikant verschieden. Der Median aller Talspiegel war am 3. Tag 4,16 mg/L. Die folgende Abbildung zeigt den Einfluss der signifikanten Einflussfaktoren auf den

Talspiegel. Die Talspiegel, die in der nachfolgenden Abbildung als Grenzwerte verwendet wurden, finden sich im Anhang in Tabelle 31.

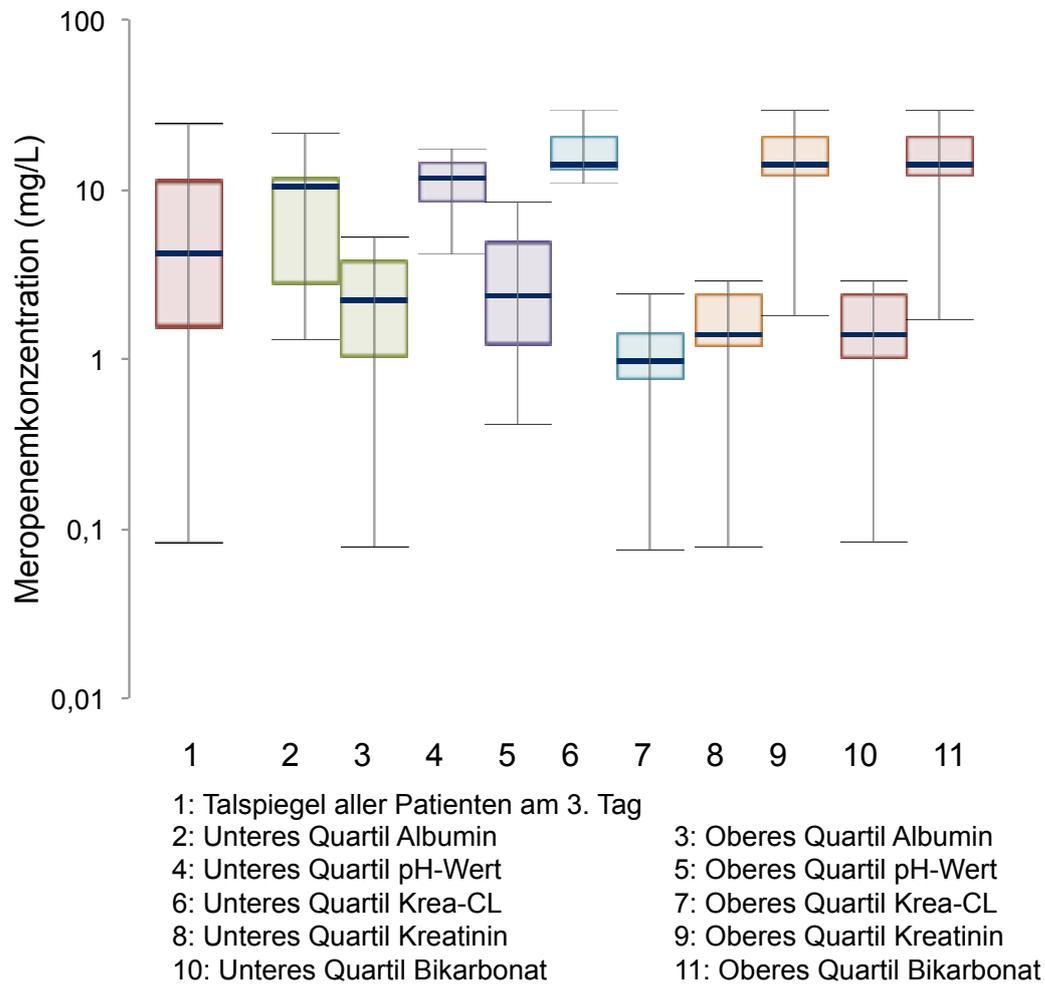


Abbildung 13: Talspiegel am 3. Tag (mg/L) in Abhängigkeit vom oberen und unteren Quartil der signifikanten Einflussfaktoren

Am 3. Beobachtungstag hatten Patienten im unteren Quartil des Albumins 4,67fach höhere Talspiegel als die Vergleichsgruppe im oberen Quartil. Die Talspiegel der Patienten, die mit der Kreatinin-Clearance im unteren Quartil lagen, waren 14,1-mal so hoch wie die Talspiegel der Patienten im oberen Quartil. Bei einem Kreatininwert im unteren Quartil lag der Talspiegel im Mittel 10,91-mal niedriger als bei Patienten im oberen Quartil. Patienten im unteren Quartil des pH-Werts zeigten 5,02fach höhere und im unteren Quartil des Bikarbonats 6,63fach höhere Talspiegel als die jeweilige Vergleichsgruppe des oberen Quartils.

3.12.4. Tag 4

Die Talspiegel des 4. Tages waren in Abhängigkeit vom unteren und oberen Quartil des Kreatinins mit $p < 0,05$ signifikant verschieden. Der Median aller Talspiegel war am 4. Tag 4,53 mg/dL. Die folgende Abbildung zeigt den Einfluss des Kreatinins auf den Talspiegel. Die Talspiegel, die in der nachfolgenden Abbildung als Grenzwerte verwendet wurden, finden sich im Anhang in Tabelle 32.

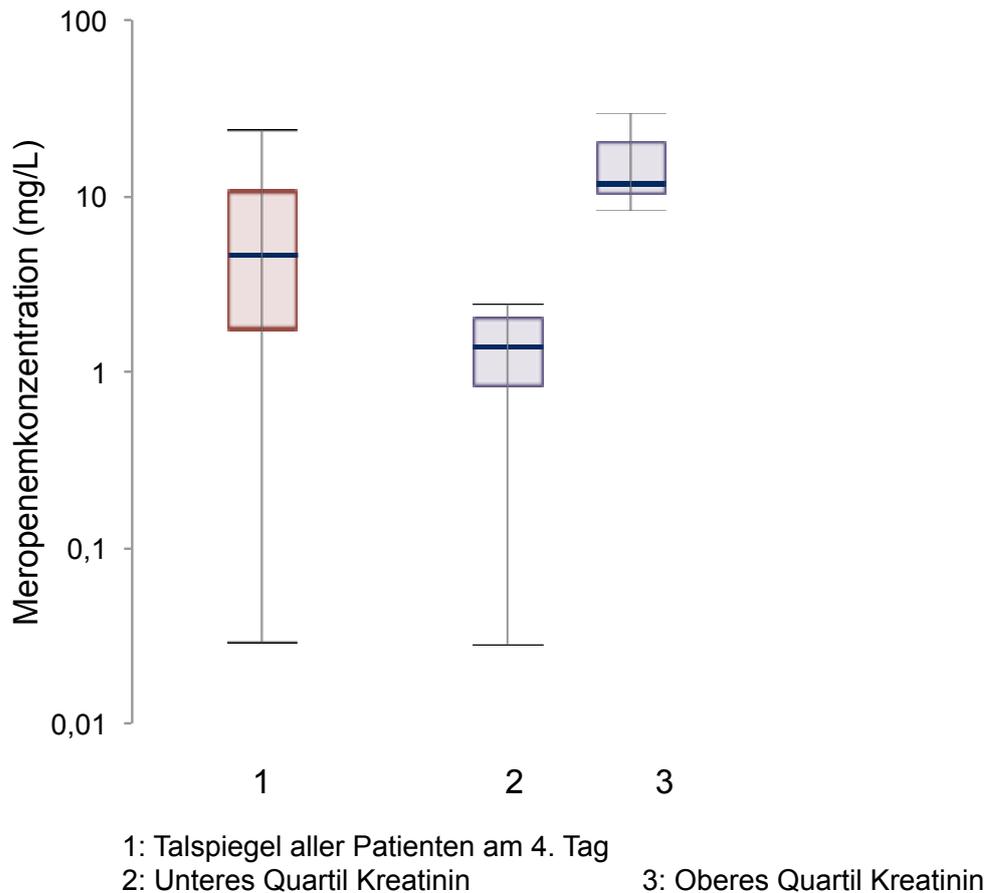


Abbildung 14: Talspiegel (mg/L) am 4. Tag in Abhängigkeit vom oberen und unteren Quartil der signifikanten Einflussfaktoren

Am 4. Tag hatten Patienten im unteren Quartil des Kreatinins 8,64-fach niedrigere Talspiegel als die Patienten im oberen Quartil.

3.11. Talspiegel in Abhängigkeit der signifikanten Einflussfaktoren mit Korrelationskoeffizient $> 0,5$

In der multivariaten Analyse gab es im Beobachtungszeitraum insgesamt fünf Parameter, die einen Korrelationskoeffizienten von $> +/- 0,5$ erreichten. Diese Parameter hatten den in Relation gesehen größten Einfluss auf den Talspiegel. Am 1. und 3. Tag waren dies die Kreatinin-Clearance und das Kreatinin, am 4. Tag nur das Kreatinin.

Die nachfolgenden Grafiken zeigen die Talspiegel in Abhängigkeit der Höhe des jeweiligen Einflussfaktors. Die beiden roten horizontalen Linien stellen die durch die EUCAST definierten Grenzwerte von 2 mg/L und 8 mg/L dar. Die vertikalen grünen Linien rahmen den Normalbereich des Einflussfaktors ein.

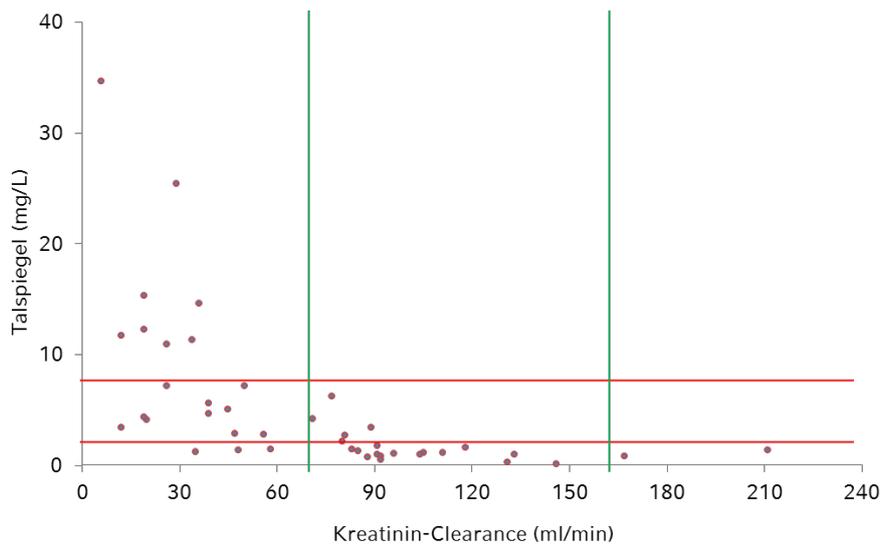


Abbildung 15: Talspiegel (mg/L) am 1. Tag in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance

Von 20 Patienten, die am 1. Beobachtungstag eine normale Kreatinin-Clearance hatten (70-120 ml/min), waren 75% der Talspiegel unterhalb des S/I-Breakpoints von 2 mg/L. Mit der Annahme des I/R-Breakpoints lagen 100% der Talspiegel unterhalb des Grenzwerts. Bei den 21 niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) waren 14,3% der Talspiegel unterhalb des S/I-Breakpoints und 61,9% der Talspielspiegel unterhalb des I/R-Breakpoints.

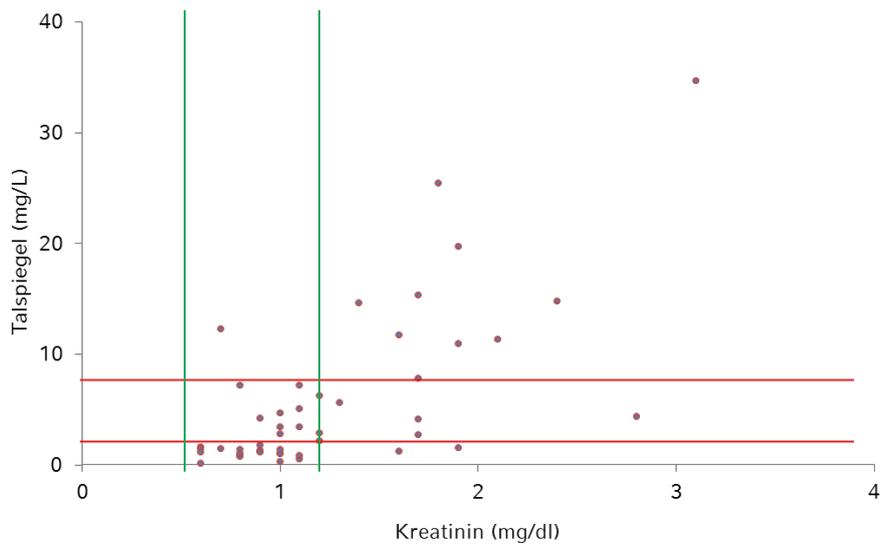


Abbildung 16: Talspiegel (mg/L) am 1. Tag in Abhängigkeit des Serumkreatinins

Von 32 Patienten, die am 1. Beobachtungstag einen normalen Kreatinin-Wert hatten (0,5-1,2 mg/dL), waren 62,5% der Talspiegel unterhalb des S/I-Breakpoints von 2 mg/L. Mit der Annahme des I/R-Breakpoints lagen 96,9% der Talspiegel unterhalb des Grenzwerts. Nur ein Patient mit normalem Kreatinin-Wert lag über dem I/R-Grenzwert. Bei den 16 Patienten mit erhöhtem Kreatinin (> 1,2 mg/dL) hatten 14,3% einen Talspiegel unterhalb des S/I-Breakpoints und 43,8% einen Talspiegel unterhalb des I/R-Breakpoints.

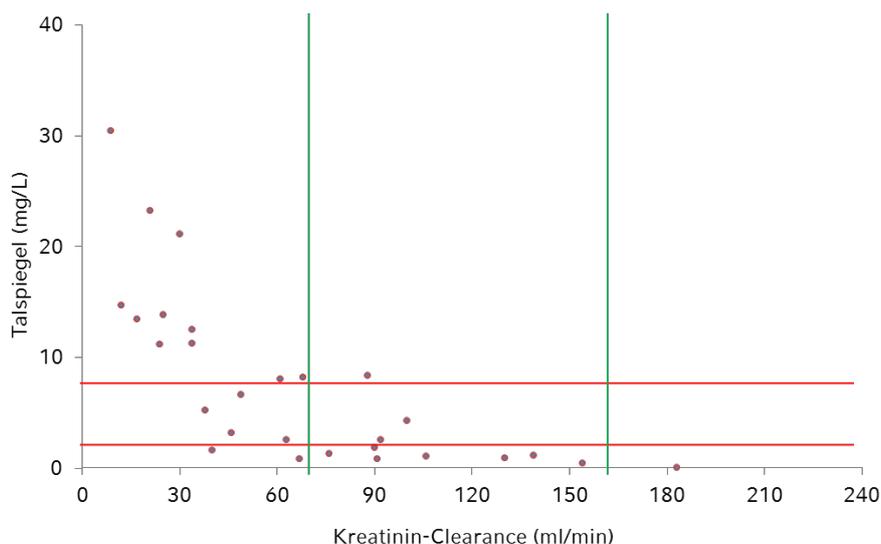


Abbildung 17: Talspiegel (mg/L) am 3. Tag in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance

Von 10 Patienten, die am 3. Beobachtungstag eine normale Kreatinin-Clearance hatten (70-120 ml/min), waren 70% der Talspiegel unterhalb des S/I-Breakpoints von 2 mg/L. Mit der Annahme des I/R-Breakpoints lagen 90% der Talspiegel unterhalb des Grenzwerts. Nur ein Patient hatte einen Talspiegel von > 8 mg/L. Bei den 17 niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) hatten 11,8% einen Talspiegel unterhalb des S/I-Breakpoints und 35,3% einen Talspielspiegel unterhalb des I/R-Breakpoints.

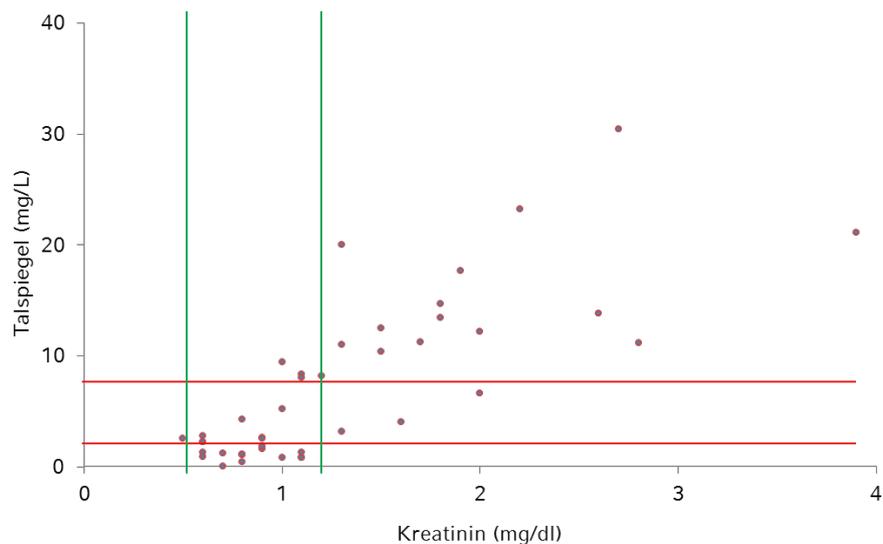


Abbildung 18: Talspiegel (mg/L) am 3. Tag in Abhängigkeit des Serumkreatinins

Von 25 Patienten, die am 3. Beobachtungstag einen normalen Kreatinin-Wert hatten (0,5-1,2 mg/dL), lagen 56% der Talspiegel unterhalb des S/I-Breakpoints von 2 mg/L. Mit der Annahme des I/R-Breakpoints lagen 88% der Patienten unterhalb des Grenzwerts. Bei den 17 Patienten mit erhöhtem Kreatinin (> 1,2 mg/dL) hatte keiner dieser Patienten einen Talspiegel unterhalb des S/I-Breakpoints und 17,6% einen Talspielspiegel unterhalb des I/R-Breakpoints.

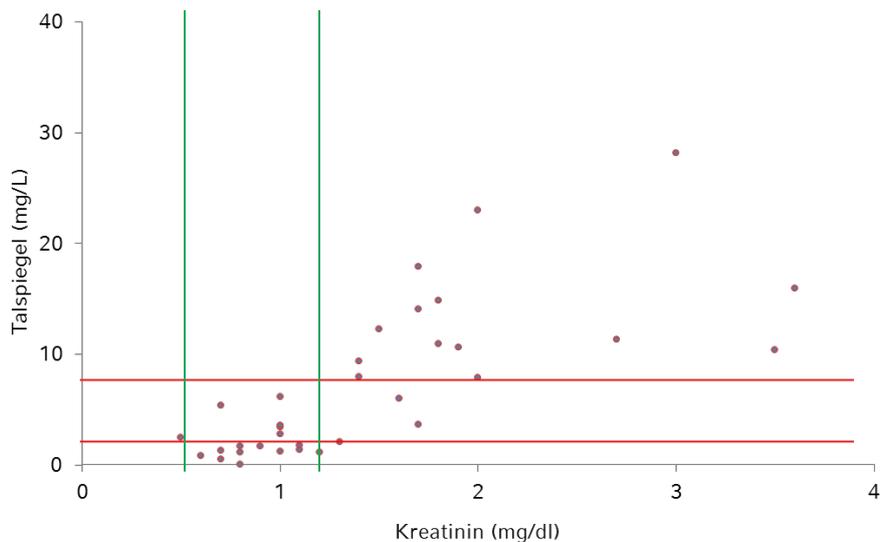


Abbildung 19: Talspiegel (mg/L) am 4. Tag in Abhängigkeit des Serumkreatinins

Von 17 Patienten, die am 4. Beobachtungstag einen normalen Kreatinin-Wert hatten (0,5-1,2 mg/dL), lagen 64,7% der Talspiegel unterhalb des S/I-Breakpoints von 2 mg/L. Mit der Annahme des I/R-Breakpoints lagen alle Patienten unterhalb des Grenzwerts. Bei den 17 Patienten mit erhöhtem Kreatinin (> 1,2 mg/dL) hatte keiner dieser Patienten einen Talspiegel unterhalb des S/I-Breakpoints und 29,4% einen Talspielspiegel unterhalb des I/R-Breakpoints; 70,6% lagen oberhalb der betrachteten Grenzwerte.

3.12. Parameter, die durch den Meropenemtalspiegel nicht-signifikant beeinflusst werden

In diesem Teil der statistischen Untersuchung wurden nur Patienten der Outcome-Gruppe miteinbezogen. Schon in der univariaten Analyse zeigte sich, dass die Höhe des Talspiegels auf keinen der sechs untersuchten Faktoren, an einem der vier Tage signifikanten Einfluss ($p < 0,01$) ausübte. Untersucht wurden APACHE II – Score, SOFA-Score, Interleukin-6, CRP, CD64-Index und Leukozytenzahl. Im Anhang sind die genauen Ergebnisse der statistischen Untersuchung in den Tabellen 33-38 dargestellt.

3.13. Korrelation der Leberfunktionsparameter mit den Talspiegeln der niereninsuffizienten Patienten

Im beobachteten Patientenkollektiv waren 16 Patienten laut Definition in 2.2.7. niereninsuffizient. Die Talspiegel dieser Subgruppe wurden mit den Leberfunktionsparametern korreliert. Am 1. und 2. Beobachtungstag erwies sich die Cholinesterase als signifikanter Einflussfaktor auf den Talspiegel in der univariaten Analyse.

Am 1. Tag ergab sich für die Cholinesterase ein Korrelationskoeffizient von $-0,641$ bei einem p-Wert von $0,007$, das heißt bei hohen Cholinesterasekonzentrationen im Blut war der Talspiegel bei niereninsuffizienten Patienten signifikant niedriger. Am 2. Tag war der p-Wert auch $0,007$ und der Korrelationskoeffizient $-0,647$; auch hier bedingten hohe Cholinesterasekonzentration im Blut niedrigere Talspiegel bei niereninsuffizienten Patienten. Ab dem 3. Tag ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Cholinesterase und Talspiegel. Die genauen Ergebnisse der statistischen Berechnungen finden sich im Anhang in den Tabellen 39-42.

3.14. Einfluss der Cholinesterase auf den Talspiegel der niereninsuffizienten Patienten

Die Talspiegel der niereninsuffizienten Patienten mit normaler Cholinesterase und zu niedriger Cholinesterase sind am 1. Tag mit $p=0,005$ und am 2. Tag mit $p=0,008$ signifikant verschieden. Der signifikante Unterschied der Talspiegel der beiden Gruppen wurde durch den Mann-Whitney U-Test bestätigt.

Am 1. Tag waren die Talspiegel der niereninsuffizienten Patienten mit Cholinesterasespiegel im Normalbereich 3,52-mal niedriger als die Talspiegel der niereninsuffizienten Patienten mit zu niedrigem Cholinesterasespiegel im Blut. Am 2. Tag waren die Talspiegel der Patienten mit normaler Cholinesterase 2,78fach niedriger als die der Patienten mit zu niedriger Cholinesterase. Die folgende Graphik verdeutlicht die oben genannten Ergebnisse; die blaue Linie im Boxplot ist der Median, der farbige Kasten wird durch die mittleren 50% der Talspiegel gebildet (Quartil 2 und 3). Die Antennen ragen maximal mit einer Länge von 1,5-mal des Interquartilabstands über den Kasten hinaus.

Werte, die stärker abweichen werden nicht mitabgebildet. Die darunterliegende Tabelle zeigt die Werte, die zur Erstellung der Abbildung verwendet wurden. Die Zahlen von 1-6 in der ersten Spalte der Tabelle beziehen sich auf die sechs Boxplots in der Abbildung mit darunterliegender Beschriftung.

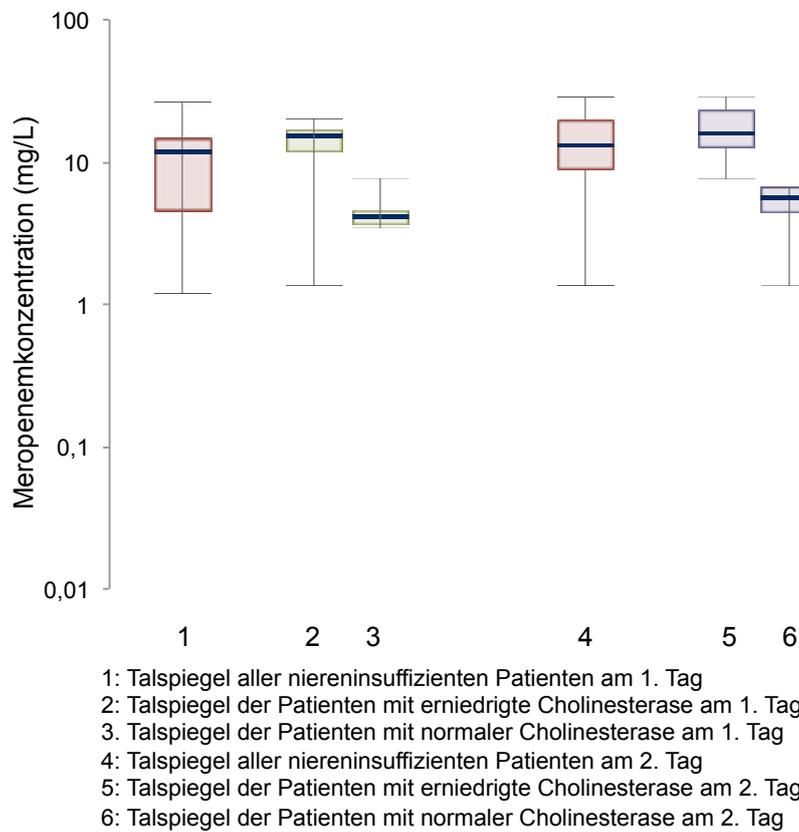


Abbildung 20: Talspiegel (mg/L) der niereninsuffizienten Patienten am 1. und 2. Tag in Abhängigkeit der Cholinesterase

	Anzahl	Median	Oberes Quartil	Unteres Quartil	Obere Antenne	Untere Antenne
1	16	11,52	14,8	4,39	25,42	1,19
2	11	14,62	16,41	11,63	19,7	1,38
3	5	4,15	4,33	3,58	4,39	3,39
4	16	12,75	18,68	8,49	27,46	1,37
5	12	15,27	21,61	12,41	27,46	7,50
6	4	5,49	6,69	4,29	6,69	1,37

Tabelle 15: Talspiegel (mg/L), die in Abbildung 21 als Grenzwerte verwendet wurden

4. Diskussion

4.1. Wurden die Ziele der Studie erreicht?

Die zugrunde liegende Studie dieser Doktorarbeit war eine prospektive Beobachtungsstudie mit dem Ziel die Meropenemkonzentration bei kritisch kranken Intensivpatienten zu überwachen. Dies gelang durch den Einschluss von 48 Patienten, die mit Meropenem behandelt wurden. Den Patienten wurde zu definierten Zeitpunkten in Relation zur Meropenemgabe Blut entnommen. Anhand der gewonnenen Daten war es möglich die Einflussfaktoren auf die Meropenemkonzentration zu identifizieren. Dafür wurden die Talspiegel in Abhängigkeit verschiedener Parameter untersucht. Durch den Einschluss von 48 Patienten, die verschiedene Grunderkrankungen und Gründe für die Meropenemtherapie hatten, konnte die inter- und intraindividuelle Variabilität der Meropenemkonzentration an einem heterogenen Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Durch die breitgefächerte Dokumentation relevanter Patientendaten und die Messung multipler Meropenemkonzentration pro Patient war es möglich ein pharmakokinetisches Modell zu erstellen. Somit wurden alle zu Beginn definierten Ziele der Studie erreicht.

4.2. Diskussion der Methoden

4.2.1. Studiendesign

Alle Patienten erfüllten die vor Studienbeginn festgelegten Einschlusskriterien. Die Studienteilnehmer oder deren rechtmäßige Betreuer erhielten eine umfassende Aufklärung durch einen für diese Studie zugelassenen Prüfarzt. Zwar war die Rekrutierung von Patienten auf die anästhesiologischen Intensivstationen am Klinikum Großhadern beschränkt, doch konnte auch hier ein breites Spektrum an Patienten beobachtet werden. Durch einen Beobachtungszeitraum von bis zu vier Tagen hob sich die Studie von anderen ähnlichen Studien ab. Diese beobachteten die Patienten oft nur ein bis zwei Tage^{23,34,40,51,64,67}. Weiter wurden im Mittel 30 Messzeitpunkte pro Patient durchgeführt was auch bei keiner der vorher genannten Studien der Fall war. So ließ sich der Verlauf der Meropenemkonzentration im Blut genauer über die Zeit darstellen. Durch die sehr

geringe Menge an Blut pro Blutentnahme (1,2ml) konnte eine Gefährdung des Patienten durch den Blutverlust minimiert werden. Durch das Erstellen eines pharmakokinetischen Modells, das die Talspiegel des ersten Therapietags simulieren konnte, relativierte sich, dass der Beginn des Beobachtungszeitraums nicht gleich dem Zeitpunkt der ersten Meropenemgabe war.

4.2.2. Messung der Meropenemkonzentration

Die Meropenemkonzentration wurde mittels UHPLC-MS/MS gemessen. Diese Methode kombiniert Chromatographie und Massenspektrometrie. Dieses Verfahren ist zur Messung der Meropenemkonzentration etabliert^{40,67}. Durch die Entwicklung einer Multi-Methode war es möglich, gleichzeitig fünf andere Antibiotika zu messen⁵⁶. Durch das Etablieren von Kallibratoren und Qualitätskontrollen wurden Sicherheitsmaßnahmen ergriffen, die eine bestmögliche Messung möglich machten und ungenauen Messergebnissen vorbeugten. Es wurde nicht nur das freie Meropenem gemessen, das für die Wirkung verantwortlich ist, sondern die Gesamtmeropenemkonzentration. Bei einer Proteinbindung von weniger als 2% ist dieser Faktor aber zu vernachlässigen¹⁵.

4.2.3. Pharmakokinetisches Modell

Das pharmakokinetische Modell wurde von Kollegen der Freien Universität Berlin erstellt. Dafür wurde das Programm NONMEM 7.3. verwendet, das eine bewährte Methode darstellt^{40,51,68}. Das zugrundeliegende Zwei-Kompartiment-Modell spiegelte die Verteilung des Meropenems im Körper wieder. Das Modell zeichnete sich weiter dadurch aus, dass es auf Basis von 1422 gemessenen Meropenemkonzentrationen bei 48 Patienten erstellt wurde. Andere Modelle entstehen auf Basis von 32⁶⁹, 69⁷⁰ oder 153⁴⁰ gemessenen Meropenemkonzentrationen.

4.2.4. Auswahl der Einflussfaktoren

Dadurch, dass Meropenem renal eliminiert wird¹⁵, war es sinnvoll, Parameter in die Liste der potenziellen Einflussfaktoren aufzunehmen, die die Nierenfunktion abbilden⁷¹. Auch wenn bisher keine hepatische Elimination beschrieben war, könnte die Funktion der Leber Einfluss auf die Meropenemkonzentration haben. Deswegen wurden verschiedene

Lebersyntheseparameter als potenzielle Einflussfaktoren untersucht. Trotz geringer Proteinbindung des Meropenems könnte die Höhe des Albumins auch Einfluss auf den Talspiegel haben⁵¹. Auch Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Gewicht und BMI könnten Einfluss auf die Meropenemkonzentrationen haben⁵¹. Weiter war der Vergleich verschiedener Subgruppen sinnvoll, da weitere Studien folgen könnten, sollte eine Subgruppe einen signifikanten Einfluss auf die Meropenemkonzentration haben.

Mit der Idee, dass ein höherer Talspiegel bei Patienten der Outcome-Gruppe zu einem schnelleren Abfall der Entzündungsparameter, des APACHE II-Scores und des SOFA-Scores führt, wurden die Parameter mit den Talspiegeln dieser Patienten korreliert.

Grundsätzlich kann nicht garantiert werden, dass alle signifikanten Einflussfaktoren detektiert wurden; doch durch die Untersuchung der potenziellen Einflussfaktoren an einem relativ großen, heterogenen Patientenkollektiv gelang der Nachweis vieler signifikanter Einflüsse und der Ausschluss vieler nicht-signifikanter Faktoren.

4.2.5. Auswahl der Breakpoints

International herrscht keine Einigkeit über die Länge des Zeitintervalls, in welchem die Meropenemkonzentration über der minimalen Hemmkonzentration liegen muss, damit eine optimale Wirkung erzielt wird. Weiter ist auch nicht klar, von welcher minimalen Hemmkonzentration man ausgehen muss, solange keine mikrobiologische Auswertung vorliegt. Noch dazu ist nicht klar ob die MHK als einfacher oder vierfacher Wert zur Definition des Zielbereichs verwendet werden soll.

Auch wenn *in vivo* eine Wirkung bereits bei 40%T>MHK erzielt wurde^{25,26}, verabschieden sich immer mehr Experten von diesem Zielbereich für kritisch kranke Patienten. Die Spanne der verwendeten Zielbereiche in anderen Studien bei Intensivpatienten ging von 54%T>MHK⁶⁸, über 40%T>4*MHK^{72,73}, über 100%T>MHK^{40,65,67,74,75}, bis hin zu 100%T>4*MHK^{27,64} mit der Annahme des S/I-Breakpoints von 2mg/L laut EUCAST als minimale Hemmkonzentration. Mit der Annahme von 100% T>MHK lag diese Studie im mittleren Bereich, welcher auch von vielen anderen Autoren gewählt wurde. Fraglich ist aber, ob es ausreicht von einer minimalen Hemmkonzentration von 2 mg/L bei Intensivpatienten auszugehen und ob eine Annahme der einfachen MHK ausreichend ist.

Diese Studie schließt sich durch die Betrachtung der Talspiegel der Meinung vieler Autoren an, dass ein Zeitintervall von 100% der Zeit oberhalb der MKH sinnvoll ist. Auch wenn sich keine der Studien auf eine minimale Hemmkonzentration von 8 mg/L bezog, könnten mit der Annahme des I/R-Breakpoints deutlich mehr Keime behandelt werden. Deswegen hat diese Studie den oft verwendeten Grenzwert von 2 mg/L mit dem I/R-Grenzwert von 8 mg/L verglichen. Unabhängig davon stellt der Grenzwert von 8 mg/L gleichzeitig die 4-fach MHK von 2 mg/L dar und schloss sich damit Studien an, die 100% der Zeit einen Meropenemspiegel oberhalb der 4-fach MHK forderten^{27,62}.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Bewertung des Patientenguts

In die durchgeführte Observationsstudie wurden 48 Patienten eingeschlossen. Bei der Bewertung des Patientenguts stellte sich die Frage, ob es sich bei den Studienpatienten tatsächlich um kritisch kranke Intensivpatienten handelte. Der Mittelwert des SOFA-Scores aller 4 Tage war bei den Studienpatienten 10,6. Andere Studien, die die Patienten auch als kritisch krank bezeichneten, hatten am 1. Tag einen SOFA-Score von 8⁷⁶ oder 3,5⁷⁷. Der Mittelwert des APACHE II Score war beim betrachteten Patientengut 25,1. In anderen Studien war der APACHE II Score 18⁷⁸, 19,4⁷⁷ und 21,1⁷⁹. Die 28-Tage-Letalität betrug bei den hier untersuchten Patienten 10,4%; in einer anderen Studie 8,3%⁷⁷. Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten auf den anästhesiologischen Intensivstationen war 17,3 Tage; in anderen Studien 13 Tage⁷⁸ und 18,2 Tage⁷⁷. Durch den Vergleich mit anderen Studien zeigte sich, dass es sich bei den hier untersuchten Patienten um kritisch kranke Intensivpatienten handelte.

Ein Einschlusskriterium war auch, dass die Patienten das Antibiotikum nicht prophylaktisch erhalten haben. Am 1. Beobachtungstag war keiner der gemessenen Interleukin-6 und CRP-Werte im Normalbereich. Somit scheint dieses Kriterium erfüllt zu sein, da jeder Patient einen entzündlichen Prozess hatte.

Um den Einfluss der Nierenfunktion auf den Meropenemspiegel beurteilen zu können, musste gewährleistet sein, dass die Patienten unterschiedliche Nierenfunktionen hatten. Bei einem Drittel der Patienten handelte es sich um Patienten mit schwerer

Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance < 30 ml/min oder kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Ein Drittel war niereninsuffizient mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-70 ml/min und ein Drittel der Patienten hatte eine normale oder zu hohe Kreatinin-Clearance. Mit diesen Voraussetzungen konnte der Einfluss der Nierenfunktion auf den Meropenemkonzentration beurteilt werden.

Mikrobiologisch erwies sich die Behandlung mit Meropenem im Nachhinein bei 14 Patienten als sicher relevant, da bei einem nachgewiesenen Keim kein anderes wirksames Antibiotikum verabreicht wurde und Meropenem selbst sensibel war. Bei diesen Patienten wurden zehn verschiedene Keime nachgewiesen, die mit Meropenem behandelt werden konnten. Auch *Pseudomonas aeruginosa* fand sich bei zwei Patienten. Viele Studien verwendeten die minimale Hemmkonzentration dieses Keims als Referenz^{34,64,67}. Allerdings weiß man zu Beginn der Therapie meist nicht, welcher Keim die Infektion verursacht. Deswegen ist es sinnvoller von der minimalen Hemmkonzentration eines unbekanntes Keims auszugehen, wie es in dieser Studie gemacht wurde. Diese ist für Meropenem die Gleiche wie für *P. aeruginosa*⁵², nämlich 2 mg/L.

4.3.2. Verlauf der Meropenemkonzentration

Es brachte mehrere Vorteile, nicht alleine den Talspiegel zu messen, sondern zu definierten Zeitpunkten in Abhängigkeit zur Meropenemgabe weitere Messungen der Meropenemkonzentration durchzuführen.

Primär konnte der Verlauf der Meropenemkonzentration im Blut über die Zeit nachvollzogen werden. Weiter konnte durch die gewonnen Daten ein pharmakokinetisches Modell erstellt werden, das nicht nur auf Basis von Talspiegeln beruht. Auch wenn es aktuell für Meropenem noch keinen definierten toxischen Bereich gibt, erlaubt die Messung von Spitzenspiegeln eine nachträgliche Analyse und könnte nach Festlegung eines toxischen Bereichs beantworten, ob eine 30-minütige Kurzinfusion zu toxischen Spitzenspiegeln geführt hat.

Durch den Beobachtungszeitraum von vier Tagen konnte der Verlauf der Meropenemkonzentration über mehrere Tage dargestellt werden. Dadurch wurde gewährleistet, dass auch sich rasch ändernde pathophysiologische Veränderungen, die bei kritisch kranken Patienten nachgewiesen wurden, beobachtet werden konnten^{29,34}.

4.3.3. Inter- und intraindividuelle Variabilität der Talspiegel

Durch die Messung der Talspiegel im Verlauf mehrerer Tage zeigte sich, dass sich diese interindividuell um den Faktor 1156 unterschieden, obwohl fast alle Patienten (47 von 48 Patienten) dreimal täglich 1 g Meropenem intravenös erhielten. In der Literatur werden zwar pathophysiologische Veränderungen beschrieben, die die Antibiotikaspiegel beeinflussen können²⁹, trotzdem ist diese hohe interindividuelle Variabilität bisher nicht bekannt.

Weiter war auch klar, dass sich gerade bei Intensivpatienten die pathophysiologischen Einflüsse schnell ändern, doch dass dies zu einer intraindividuellen Variabilität von bis zu 73,7 führt, war auch noch nicht bekannt.

4.3.4. Welcher Zielbereich ist der Richtige?

Auf Basis der internationalen Meinungen wurden zwei Zielbereiche definiert: $100\%T > 2\text{mg/L}$ und $100\%T > 8\text{mg/L}$. Bei der minimalen Hemmkonzentration von 2 mg/L waren 35,4% der gemessenen Talspiegel unterhalb des Grenzwerts. Mit der Annahme einer minimalen Hemmkonzentration von 8 mg/L waren 68,4% der gemessenen Talspiegel zu niedrig. Gleichzeitig konnte man den Grenzwert von 8 mg/L als 4-fach MHK von 2 mg/L verstehen. Das heißt mit der Annahme der 4-fach MHK über 100% der Zeit bei einer MHK von 2 mg/L wären auch 68,4% der Talspiegel zu niedrig.

Um sich auf den richtigen Grenzwert einigen zu können, fehlen allerdings Outcome-Studien, die bewerten, bei welchem Zielbereich das Outcome der Patienten am besten ist. Solange es diese Studien nicht gibt, kann auch nur von Tendenzen gesprochen werden. Auch wenn der richtige Zielbereich noch nicht bekannt ist, kristallisiert sich doch heraus, dass viele Patienten die gewählten Zielbereiche, die sich an der internationalen Literatur orientieren, trotz leitlinienkonformer Dosierung nicht erreichen.

Selbst wenn man den bei Intensivpatienten oft verwendeten Zielbereich von $100\%T > 2\text{mg/L}$ wählt, erreichen nur 39,6% der Patienten zu jeder Zeit des Beobachtungszeitraums diesen Zielbereich; oder anders gesagt sind 60,4% der Patienten an mindestens einem Zeitpunkt nicht optimal antibiotisch behandelt.

In anderen Studien, die auch von einer MHK von 2 mg/L und einem Zeitintervall von 100% ausgehen, sind 7%³⁴, 14,2%⁶⁴, 18%⁶⁸ und 45%⁶⁷ der gemessenen Talspiegel nicht im Zielbereich.

4.3.5. Talspiegel der niereninsuffizienten Patienten ohne Dosisanpassung

In der Fachinformation von Meropenem wird empfohlen die Dosis bei niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml/min zu halbieren und das Dosisintervall von acht auf zwölf Stunden zu verlängern; bei einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min wird sogar ein Dosisintervall von 24 Stunden empfohlen⁴⁴.

Die 16 Studienpatienten, die eine Kreatinin-Clearance < 30 ml/min oder ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren hatten, erhielten die gleiche Dosierung wie die nierenkompetenten Patienten von dreimal täglich 1 g Meropenem. Trotz der laut Fachinformation zu hohen Dosierung lagen 4,5% der gemessenen Talspiegel unterhalb des Zielbereichs von 100%T>2mg/L und 19,8% der Patienten waren an mindestens einem Zeitpunkt nicht optimal therapiert. Mit der Annahme des Zielbereichs von 100%>8mg/L lagen 22% der gemessenen Talspiegel darunter und 43,8% der Patienten waren an mindestens einem Zeitpunkt nicht optimal behandelt.

Kombinierte man dieses Wissen mit der Erkenntnis, dass ein negativer Zusammenhang zwischen Kreatinin-Clearance und Talspiegel besteht, stellte sich die Frage, ob die Dosisempfehlung in der Fachinformation⁴⁴ für Intensivpatienten zu niedrig ist, wenn schon Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und zu hoher Dosierung trotzdem teilweise unterdosiert waren.

4.3.6. Relevanz des 1. Therapietags

Studien belegten, dass mit jeder Stunde ohne adäquate antibiotische Therapie das Outcome der Sepsis-Patienten schlechter wird⁸. Gleichzeitig ist eine adäquate Therapie der Sepsis mit einem besseren Outcome assoziiert⁸⁰. Dies machte deutlich, wie wichtig der 1. Therapietag der Sepsis ist. Um diesen Zeitraum genauer zu beleuchten, wurde dieser anhand des pharmakokinetischen Modells simuliert, da es nicht möglich war den

Beobachtungszeitraum mit der initialen Meropenemgabe gleichzusetzen. Als T>MHK wurden 98% gewählt. Die 98% erschließen sich, wenn man bedenkt, dass mit Beginn der Therapie Meropenem erst einmal anfluten musste, bevor es einen gewissen Wirkspiegel erreichte. Dieses initiale Anfluten bei der ersten Meropenemgabe bedingte den Abzug von 2% der Zeit.

Im Modell zeigte sich, dass die Talspiegel am 1. Therapietag noch niedriger waren, als die Talspiegel im Beobachtungszeitraum, das heißt noch weniger der Patienten die jeweiligen Zielbereiche erreichten. Dies könnte daran liegen, dass es erst zu einer Aufsättigung des Verteilungsraums mit Meropenem kommen muss. Doch gerade weil die initiale Therapiephase so wichtig ist, sind diese Ergebnisse fatal. Umgehen könnte man das Problem durch eine initial höhere Dosierung des Meropenems oder ein therapeutisches Drug-Monitoring mit Beginn der Therapie.

4.3.7. Beurteilung der Einflussfaktoren auf den Talspiegel

Es hat sich gezeigt, dass es einerseits zu starken inter- und intraindividuellen Schwankungen der Talspiegel kam und andererseits viele Talspiegel nicht die angestrebten Zielbereiche erreichten. Weiter wurden die Einflussfaktoren identifiziert, die sich auf die Höhe des Talspiegels auswirken.

Am 1. und 2. Beobachtungstag zeigte sich, dass ein hoher BMI mit niedrigeren Talspiegeln einhergeht. Dies lässt sich mit dem initial höheren Verteilungsvolumen begründen. Wird dann nach Tagen ein gewisser Grad der Sättigung erreicht, hat der BMI keinen signifikanten Einfluss mehr.

Bei Patienten mit hoher Kreatinin-Clearance war am 1.-3. Beobachtungstag der Talspiegel signifikant niedriger. Dieser Zusammenhang scheint schlüssig, wenn man bedenkt, dass Meropenem renal eliminiert wird und die Kreatinin-Clearance ein Marker der Nierenfunktion ist. Dies ist bereits in der Literatur beschrieben^{34,51,67}.

Genauso schlüssig scheint, dass Patienten mit hohem Kreatinin-Spiegel am 1.-4. Beobachtungstag signifikant höhere Talspiegel haben. Die Begründung liegt wieder in der renalen Elimination des Meropenems.

Am 2.-3. Beobachtungstag hatte Albumin signifikanten Einfluss auf den Talspiegel; hohe Albuminspiegel bedingen niedrigere Talspiegel. In der Literatur konnte dieser Einflussfaktor bisher noch nicht als signifikant nachgewiesen werden⁵¹. Ein Erklärungsansatz für diesen Zusammenhang ist, dass durch hohe Albuminspiegel die Richtung des kolloidosmotischen Gradienten nach intravasal zeigt und es so zu einem größeren intravasalen Kompartiment mit resultierender Verdünnung des Meropenems kommt. Dadurch, dass die Elimination nur aus dem zentralen Kompartiment stattfindet, gelingt dies schneller und der Talspiegel der Patienten mit hohen Albuminspiegeln ist niedriger.

Am 3. Beobachtungstag hatten einmalig die Faktoren pH-Wert und Bikarbonat Einfluss auf den Talspiegel. Warum hohe pH- und Bikarbonat-Werte mit signifikant niedrigeren Talspiegeln einhergehen, lässt sich auch mit Hilfe der Literatur nicht begründen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass im Verlauf vor allem Kreatinin, Kreatinin-Clearance und Albumin signifikanten Einfluss auf den Talspiegel hatten.

4.3.8. Unerwartet nicht-signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel

In der univariaten Analyse wurde ein Einflussfaktor dann als signifikant anerkannt, wenn der p-Wert $< 0,01$ war. Allgemein lag die Vermutung nahe, dass extrakorporale Organersatzverfahren einen signifikanten Einfluss auf den Talspiegel haben, da der Verteilungsraum vergrößert wird. Diese Vermutung konnte in der statistischen Analyse nicht bestätigt werden. Auch das Gewicht hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Talspiegel, obwohl der BMI des Patienten Einfluss hatte.

Weiter hatte keine der Subgruppen, zum Beispiel Diagnose ARDS oder Zustand nach Lungentransplantation signifikanten Einfluss auf den Talspiegel. Dadurch wurde klar, dass man sich, sollte ein therapeutisches Drug-Monitoring für Meropenem etabliert werden, nicht nur auf einzelne Subgruppen beschränken darf.

4.3.9. Warum hat der Talspiegel der Outcome-Gruppe keinen Einfluss auf die Entzündungsparameter?

Die Unterscheidung zwischen Einflussfaktoren, die den Talspiegel beeinflussen und die durch den Talspiegel beeinflusst werden ist relativ neu⁸¹. Bei kritisch kranken Patienten, die mit Piperacillin behandelt wurden und die Therapie sicher relevant war, zeigte sich, dass das CRP bei Patienten mit höheren Talspiegeln signifikant schneller absinkt⁸¹. Diese Idee wurde auf die untersuchte Studienpopulation übertragen, ohne, dass sich dieser Zusammenhang statistisch signifikant bestätigen ließ.

Ein Grund hierfür könnten sein, dass bei mehr als den 14 identifizierten Patienten der Outcome-Gruppe die Meropenemtherapie relevant war. Weiter könnte es noch einen anderen Fokus der Infektion gegeben haben, der nicht identifiziert werden konnte, oder der Anstieg der Entzündungsparameter war reaktiv nach einer Operation. Weiterhin könnte es auch eine zu geringe Anzahl an Patienten sein, um einen signifikanten Einfluss zu sehen. Somit ließ sich die Frage, warum ein höherer Talspiegel nicht zu einem schnelleren Abfall der Entzündungsparameter führt, nicht beantworten.

4.3.10. Die Rolle der Leber bei niereninsuffizienten Patienten

Die Korrelation der Talspiegel der niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min oder CRRT) mit den Lebersyntheseparametern ergab, dass am 1. und 2. Tag des Beobachtungszeitraums die Höhe der Cholinesterase signifikanten Einfluss auf den Talspiegel hatte: hohe Cholinesterase-Spiegel bedingten niedrigere Talspiegel. Dieser Zusammenhang ist bisher nicht in der Literatur beschrieben. Eine Erklärungsmöglichkeit ist, dass bei Patienten mit sehr schlechter Nierenfunktion ein alternativer Abbauweg des Meropenems über die Leber existiert. Dies wurde dadurch untermauert, dass die Talspiegel dieser Patienten mit normalem Cholinesterasespiegel signifikant niedriger waren, als die Talspiegel der Patienten mit erniedrigter Cholinesterase.

4.4. Relevanz der Studie für die Zukunft

Neue Erkenntnisse dieser Studie sind, dass es eine noch höhere als bisher in der Literatur beschriebene inter- und intraindividuelle Variabilität des Meropenemtalspiegels gibt. Dies könnte am Einschluss eines sehr breiten Patientenkollektivs liegen. Für die Zukunft lässt diese Erkenntnis die Einführung des therapeutischen Drug-Monitorings für Meropenem bei Intensivpatienten in den Fokus rücken. Doch selbst wenn dadurch eine Kontrolle der Serumspiegel möglich ist, fehlen Outcomestudien zur Evaluation des richtigen Zielbereichs.

In der initialen Phase der Therapie hatten die Patienten noch niedrigere Meropenemtalspiegel als im Verlauf. Gleichzeitig ist eine frühe und adäquate Antibiotikatherapie relevant für das Outcome der Patienten. Abhilfe könnte Dosissteigerung zu Beginn der Therapie schaffen, die in Kombination mit einem therapeutischen Drug-Monitoring eine Kontrolle gewährleistet.

Weiter hat sich gezeigt, dass selbst Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz Talspiegel unterhalb der Zielbereiche hatten, obwohl die Dosierung nicht angepasst wurde. Dies stellt das Konzept der Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten in Frage, da diese selbst mit Standarddosierung teilweise unterdosiert waren.

Die Korrelation der Einflussfaktoren hat gezeigt, dass vor allem Albumin, Kreatinin und die Kreatinin-Clearance den Talspiegel beeinflussten. Auf Basis dieser Ergebnisse können in der Zukunft Interventionsstudien durchgeführt werden, bei denen Meropenem je nach Höhe des Einflussfaktors dosiert wird.

Die Entdeckung, dass die Leber bei niereninsuffizienten Patienten am Abbau des Meropenems beteiligt sein könnte, legt den Grundstein für weitere Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen.

Zusammenfassend unterstreichen die Ergebnisse dieser Studie die Relevanz von Outcomestudien, die Entwicklung von routinetauglichen Methoden zur Messung der Meropenemkonzentration und die Einführung des therapeutischen Drug-Monitorings für Meropenem bei Intensivpatienten.

5. Zusammenfassung

Infektionen bei Intensivpatienten stellen ein großes Problem und eine große Herausforderung mit anhaltend schlechtem Outcome dar¹³. Meropenem ist ein bei diesen Patienten häufig eingesetztes Antibiotikum, das aktuell meist ohne therapeutisches Drug-Monitoring verabreicht wird. Es ist bekannt, dass es bei Intensivpatienten zu multiplen pathophysiologischen Veränderungen kommt²⁹, die potenziell Auswirkungen auf den Meropenemspiegel haben. Ziel der Studie, die an 48 kritisch kranken Intensivpatienten durchgeführt wurde, war das Drug-Monitoring von Meropenem, die Definition von subtherapeutischen Bereichen und der Vergleich der gemessenen Talspiegel mit den Zielbereichen. Weiter sollten potenzielle Einflussfaktoren auf den Meropenemtalspiegel identifiziert werden.

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde zu definierten Zeitpunkten in Abhängigkeit zur Meropenemgabe Blut abgenommen. Die Meropenemkonzentration wurde mittels UHPLC-MS/MS bestimmt. Aus den Ergebnissen und den dokumentierten Patientendaten wurde zusätzlich ein pharmakokinetisches Modell erstellt. Als Zeitintervall, das oberhalb der MHK liegen sollte, wurden 100% gewählt. Als MHK wurden zwei durch die EUCAST definierte Grenzwerte verwendet: S/I-Breakpoint von 2 mg/L und I/R-Breakpoint von 8 mg/L.

Mit der Annahme des S/I-Breakpoints lagen 35,4% der gemessenen Talspiegel im subtherapeutischen Bereich. Bei den Talspiegeln der niereninsuffizienten Patienten lagen 4,5% unterhalb dieses Zielbereichs. Beim I/R-Breakpoint lagen 68,4% aller Talspiegel und 22% der Talspiegel der niereninsuffizienten Patienten darunter. Am, durch das pharmakokinetische Modell simulierten, 1. Therapietag erreichten 41,7% der Patienten nicht den Zielbereich $98\%T > 2\text{mg/L}$ und 75% der Patienten nicht den Zielbereich $98\%T > 8\text{mg/L}$.

Bis zu 1156-fach war die interindividuelle Variabilität der Talspiegel; intraindividuell war die Variabilität bis zu 73,7-fach.

Am 1. Beobachtungstag hatten BMI ($r = -0,332$), Kreatinin-Clearance ($r = -0,516$) und Kreatinin ($r = 0,353$) signifikanten Einfluss auf den Talspiegel. Am 2. Tag BMI ($r = -0,303$), Kreatinin-Clearance ($r = -0,43$), Albumin ($r = -0,275$) und Kreatinin ($r = 0,319$), am 3. Tag

Kreatinin-Clearance ($r = -1,158$), Albumin ($r = -0,271$), Kreatinin ($r = 0,599$), pH-Wert ($r = -0,334$) und Bikarbonat ($r = -0,258$) und am 4. Tag Kreatinin ($r = 0,736$). Bei den 16 niereninsuffizienten Patienten zeigte sich, dass die Höhe der Cholinesterase am 1. ($r = -0,641$) und 2. Beobachtungstag ($r = -0,647$) einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Talspiegels dieser Patienten hatte.

Auf Basis der Studienergebnisse sind für die Zukunft Outcomestudien zur Evaluation des richtigen Zielbereichs zu empfehlen. Weiter empfiehlt sich ein therapeutisches Drug-Monitoring von Meropenem bei Intensivpatienten mit Beginn der Therapie, da viele Faktoren Einfluss auf die Meropenemkonzentration haben und sich die pharmakokinetischen Einflüsse bei Intensivpatienten schnell verändern und somit keine sichere Vorhersage der Meropenemkonzentration möglich ist.

6. Anhang

6.1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell zur Verteilung und Elimination von Meropenem nach intravenöser Gabe	11
Abbildung 2: Wirkung von Antibiotika in Abhängigkeit der Wirkstoffkonzentration	15
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Blutentnahmen in Abhängigkeit von der Meropenemgabe bei dreimal täglicher Gabe	20
Tabelle 1: alle dokumentierten Daten, die im Laufe der Studie einmalig oder täglich erhoben wurden	21
Tabelle 2: wichtige demographische Parameter zur Charakterisierung der Patienten	29
Abbildung 4: Mittelwerte der Entzündungsparameter über die Zeit.....	30
Abbildung 5: Mittelwerte der Entzündungsparameter im Vergleich	31
Tabelle 3: Kreatinin (mg/dL) im Serum, Normwert 0,5 – 1,2 mg/dL	32
Tabelle 4: Harnstoff (mg/dL) im Serum, Normwert 9 – 50 mg/dL	32
Tabelle 5: Kreatinin-Clearance der nicht – CRRT – Patienten (ml/min), Normwert 70 – 160 ml/min.	33
Abbildung 6: Verlauf der Meropenemkonzentration (mg/L) über die Zeit (h)	36
Abbildung 7: Talspiegel (mg/L) aller Studienpatienten in Relation zum S/I-Breakpoint	37
Abbildung 8: Talspiegel (mg/L) aller Studienpatienten in Relation zum I/R-Breakpoint	38
Abbildung 9: Wahrscheinlichkeit, dass der Zielbereich T98% > MHK erreicht wird	40
Abbildung 10: Vergleich von simulierten 1. Therapietag und gemessenen Talspiegeln im Bezug auf die Anzahl der Patienten (%), die verschiedene Zielbereiche (mg/L) erreicht haben.....	40
Tabelle 6: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 1. Tag in der univariaten Analyse.....	41
Tabelle 7: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 1. Tag in der multivariaten Analyse....	41
Tabelle 8: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 2. Tag in der univariaten Analyse.....	42
Tabelle 9: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 2. Tag in der multivariaten Analyse....	42
Tabelle 10: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 3. Tag in der univariaten Analyse	43
Tabelle 11: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 3. Tag in der multivariaten Analyse .	43
Tabelle 12: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 4. Tag in der univariaten Analyse	44
Tabelle 13: Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 4. Tag in der multivariaten Analyse .	44

Abbildung 11: Talspiegel (mg/L) am 1. Tag in Abhängigkeit vom oberen und unteren Quartil der signifikanten Einflussfaktoren	47
Abbildung 12: Talspiegel (mg/L) am 2. Tag in Abhängigkeit vom oberen und unteren Quartil der signifikanten Einflussfaktoren	48
Abbildung 13: Talspiegel am 3. Tag (mg/L) in Abhängigkeit vom oberen und unteren Quartil der signifikanten Einflussfaktoren	49
Abbildung 14: Talspiegel (mg/L) am 4. Tag in Abhängigkeit vom oberen und unteren Quartil der signifikanten Einflussfaktoren	50
Abbildung 15: Talspiegel (mg/L) am 1. Tag in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance.....	51
Abbildung 16: Talspiegel (mg/L) am 1. Tag in Abhängigkeit des Serumkreatinins	52
Abbildung 17: Talspiegel (mg/L) am 3. Tag in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance.....	52
Abbildung 18: Talspiegel (mg/L) am 3. Tag in Abhängigkeit des Serumkreatinins	53
Abbildung 19: Talspiegel (mg/L) am 4. Tag in Abhängigkeit des Serumkreatinins	54
Abbildung 20: Talspiegel (mg/L) der niereninsuffizienten Patienten am 1. und 2. Tag in Abhängigkeit der Cholinesterase	56
Tabelle 15: Talspiegel (mg/L), die in Abbildung 21 als Grenzwerte verwendet wurden	56
Tabelle 16: Interleukin-6-Konzentration (pg/dL), Richtwert < 5,9 pg/dL.....	76
Tabelle 17: CRP-Konzentration im Blut (mg/dL), Richtwert <0,5 mg/dL.....	76
Tabelle 18: CD64-Index im Blut	76
Tabelle 19: SOFA-Score der Studienpatienten an den Tagen 1-4.....	77
Tabelle 20: APACHE II-Score der Studienpatienten an den Tagen 1-4.....	77
Tabelle 21: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 1. Tag in der univariaten Analyse	77
Tabelle 22: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 1. Tag in der multivariaten Analyse	78
Tabelle 23: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 2. Tag in der univariaten Analyse	78
Tabelle 24: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 2. Tag in der multivariaten Analyse	78
Tabelle 25: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 3. Tag in der univariaten Analyse	79

Tabelle 26: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 3. Tag in der multivariaten Analyse	79
Tabelle 27: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 4. Tag in der univariaten Analyse	80
Tabelle 28: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 4. Tag in der multivariaten Analyse	80
Tabelle 29: Talspiegel (mg/L), die in Abbildung 11 als Grenzwerte verwendet wurden	81
Tabelle 30: Talspiegel (mg/L), die in Abbildung 12 als Grenzwerte verwendet wurden	81
Tabelle 31: Talspiegel (mg/L), die in Abbildung 13 als Grenzwerte verwendet wurden	82
Tabelle 32: Talspiegel (mg/L), die in Abbildung 14 als Grenzwerte verwendet wurden	82
Tabelle 33: Einfluss des Talspiegels auf APACHE-Score in der univariaten Analyse.....	82
Tabelle 34: Einfluss des Talspiegels auf SOFA-Score in der univariaten Analyse	82
Tabelle 35: Einfluss des Talspiegels auf IL-6 in der univariaten Analyse	83
Tabelle 36: Einfluss des Talspiegels auf CRP in der univariaten Analyse.....	83
Tabelle 37: Einfluss des Talspiegels auf CD64-Index in der univariaten Analyse	83
Tabelle 38: Einfluss des Talspiegels auf Leukozytenzahl	83
Tabelle 39: Univariate Korrelation der Leberfunktionsparameter der niereninsuffizienten Patienten mit den Talspiegeln des 1. Tages.....	84
Tabelle 40: Univariate Korrelation der Leberfunktionsparameter der niereninsuffizienten Patienten mit den Talspiegeln des 2. Tages.....	84
Tabelle 41: Univariate Korrelation der Leberfunktionsparameter der niereninsuffizienten Patienten mit den Talspiegeln des 3. Tages.....	84
Tabelle 42: Univariate Korrelation der Leberfunktionsparameter der niereninsuffizienten Patienten mit den Talspiegeln des 4. Tages.....	85

6.3. Verwendete Abkürzungen

AKIN/ANV:	Akutes Nierenversagen
ALT:	Alanin-Aminotransferase
APACHE:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
aPTT:	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS:	acute respiratory distress syndrome

AST:	Aspartat-Aminotransferase
AT3:	Antithrombin 3
AUC:	Area under the curve
BMI:	Body-Mass-Index
cm:	Zentimeter
Cmax:	Spitzenspiegel
CRP:	C-reaktives Protein
CRRT:	continuous renal replacement therapy
d:	Tag
dL:	Deciliter
ECMO:	extracorporal membran oxygenation
vv:	venovenöse ECMO
va:	venoarterielle ECMO
ENTA:	endotracheale Absaugung
EUCAST:	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
T>MHK:	Zeitintervall, das oberhalb der MHK liegt
g:	Gramm
G:	Giga
g:	Beschleunigung als Vielfaches der mittleren Erdbeschleunigung
GCS:	Glasgow-Coma-Scale
h:	Stunde
HPLC:	high performance liquid chromatography
IL-6:	Interleukin 6
IQ-Range:	Interquartil-Range
I/R-Breakpoint:	von der MHK abhängiger Grenzwert der EUCAST, der zwischen dem intermediären und resistenten Bereich eines Keims liegt
ITS:	Intensivstation
i.v.:	intravenös
L:	Liter
LC-MS:	liquid chromatography - mass spectrometry
k:	Tausend
Krea:	Kreatinin
Krea-Cl:	Kreatinin-Clearance
MAP:	mittlerer arterieller Druck

mg:	Milligramm
MHK:	minimale Hemmkonzentration
min:	Minuten
ml:	Milliliter
mm:	Millimeter
mol:	Molekulargewicht
NONMEM:	nonlinear mixed effects modelling
p:	Signifikanzwert
paO ₂ :	arterieller Sauerstoffpartialdruck
<i>P. aeruginosa</i> :	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
pECLA:	pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung
pg:	Pikogramm
r:	Korrelationskoeffizient
SD:	Standardabweichung
S/I-Breakpoint:	von der MHK abhängiger Grenzwert der EUCAST, der zwischen dem sensiblen und intermediären Bereich eines Keims liegt
SOFA:	Sequential Organ Failure Assessment
SPSS:	Marke der Softwarefirma IBM
T:	Zeit
TDM:	therapeutisches Drug – Monitoring
Tx:	Transplantation
U:	Enzymaktivität
UHPLC – MS/MS:	ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry
µg:	Mikrogramm
µl:	Mikroliter
µm:	Mikrometer
%:	Prozent
°C:	Grad Celsius
<:	kleiner
>:	größer

6.4. Ergänzende Tabellen

Tag	Anzahl	Niedrigstes IL-6	Höchstes IL-6	Mittelwert	SD
-1	13	4,9	8060	793	2101
0	36	9,1	197000	12489	36998
1	48	9,9	135000	3649	19386
2	48	9,2	33903	851	4830
3	45	7	14432	436	2133
4	40	4,8	4585	194	717
5	38	3,1	1502	102	260
6	37	2,9	448	64	101

Tabelle 16: Interleukin-6-Konzentration (pg/dL), Richtwert < 5,9 pg/dL

Tag	Anzahl	Niedrigstes CRP	Höchstes CRP	Mittelwert	SD
-1	19	0,2	58,7	11,4	12,6
0	46	0	33,9	8,3	8,6
1	48	2	34,6	12,8	9,0
2	48	3	44,8	15,8	9,4
3	48	2,1	36,7	13	8,6
4	45	1,1	29,3	10,1	7,8
5	43	0,6	28	8,5	7,5
6	43	0,7	26,2	7,9	7,1

Tabelle 17: CRP-Konzentration im Blut (mg/dL), Richtwert <0,5 mg/dL

Tag	Anzahl	Niedrigster CD64 Index	Höchster CD64 Index	Mittelwert	SD
1	39	0,33	10,52	1,80	1,76
2	39	0,39	7,90	1,94	1,39
3	36	0,40	5,22	1,72	1,10
4	27	0,37	4,42	1,33	0,98

Tabelle 18: CD64-Index im Blut

Tag	Anzahl	Niedrigster SOFA-Score	Höchster SOFA-Score	Mittelwert	SD
1	48	2	24	11,6	4,3
2	46	2	24	10,8	5,2
3	37	3	24	11,2	4,9
4	32	2	24	11,2	5,5

Tabelle 19: SOFA-Score der Studienpatienten an den Tagen 1-4

Tag	Anzahl	Niedrigster APACHE II	Höchster APACHE II	Mittelwert	SD
1	48	11	42	26,1	8,0
2	46	13	42	26,4	8,7
3	37	12	42	26,0	8,9
4	32	12	44	26,9	8,6

Tabelle 20: APACHE II-Score der Studienpatienten an den Tagen 1-4

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Alter	0,619	0,074
Geschlecht	0,587	-0,080
CRRT	0,035	0,305
ECMO	0,081	0,255
ARDS	0,030	0,313
Peritonitis	0,785	-0,040
Lu-TX	0,343	-0,140
Fibrinogen	0,291	-0,156
Antithrombin 3	0,044	-0,293
Bilirubin	0,109	0,234
Cholinesterase	0,024	-0,325
Faktor 5	0,091	-0,247
pH-Wert	0,178	-0,198
Laktat	0,806	0,036
Bikarbonat	0,053	-0,281

Tabelle 21: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 1. Tag in der univariaten Analyse

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Gewicht	0,707	-0,062
Harnstoff	0,482	-0,114
Albumin	0,012	-0,387

Tabelle 22: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 1. Tag in der multivariaten Analyse

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Alter	0,958	0,008
Geschlecht	1,000	0,000
Gewicht	0,027	-0,318
CRRT	0,038	0,300
ECMO	0,173	0,200
ARDS	0,038	0,300
Peritonitis	0,765	-0,044
Lu-TX	0,359	-0,135
Fibrinogen	0,287	-0,157
Antithrombin 3	0,011	-0,368
Bilirubin	0,021	0,333
Faktor 5	0,058	-0,278
Laktat	0,438	0,115
Bikarbonat	0,022	-0,329

Tabelle 23: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 2. Tag in der univariaten Analyse

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Harnstoff	0,887	-0,025
Cholinesterase	0,607	-0,090
pH-Wert	0,056	-0,322

Tabelle 24: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 2. Tag in der multivariaten Analyse

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Alter	0,879	0,024
Geschlecht	0,833	-0,034
Gewicht	0,058	-0,295
BMI	0,020	-0,358
CRRT	0,011	0,387
ECMO	0,070	0,282
ARDS	0,270	0,174
Peritonitis	0,987	0,003
Lu-TX	0,829	0,034
Fibrinogen	0,044	-0,312
Cholinesterase	0,011	-0,387
Faktor 5	0,016	-0,371
Laktat	0,100	0,257

Tabelle 25: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 3. Tag in der univariaten Analyse

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Harnstoff	0,003	0,229
Bilirubin	0,040	0,452
Antithrombin 3	0,008	-0,169

Tabelle 26: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 3. Tag in der multivariaten Analyse

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Alter	0,622	0,088
Geschlecht	0,681	-0,073
Gewicht	0,137	-0,260
BMI	0,067	-0,318
CRRT	0,056	0,330
ECMO	0,042	0,351
ARDS	0,326	0,174
Peritonitis	0,478	-0,126
Lu-Tx	0,560	0,104
Fibrinogen	0,022	-0,390
Antithrombin 3	0,064	-0,322
Bilirubin	0,086	0,299
Faktor 5	0,059	-0,328
pH-Wert	0,044	-0,348
Laktat	0,748	0,057
Bikarbonat	0,060	-0,326

Tabelle 27: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 4. Tag in der univariaten Analyse

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Cholinesterase	0,289	-0,237
Harnstoff	0,072	0,382
Albumin	0,008	-0,314
Krea-Clearance	0,039	-0,424

Tabelle 28: Nicht-Signifikante Einflussfaktoren auf den Talspiegel am 4. Tag in der multivariaten Analyse

	Anzahl	Median	Oberes Quartil	Unteres Quartil	Obere Antenne	Untere Antenne
1	48	2,76	7,15	1,16	15,31	0,14
2	12	5,91	10,97	2,69	25,42	1,38
3	12	0,99	1,19	0,85	1,55	0,49
4	11	11,3	13,03	6,45	15,31	3,39
5	11	1,05	1,20	0,93	1,55	0,14
6	12	1,26	1,44	0,96	1,63	0,14
7	12	11,14	15,31	4,39	25,42	1,55

Tabelle 29: Talspiegel (mg/L), die in Abbildung 11 als Grenzwerte verwendet wurden

	Anzahl	Median	Oberes Quartil	Unteres Quartil	Obere Antenne	Untere Antenne
1	48	2,45	8,11	1,39	16,21	0,08
2	12	5,60	16,21	2,36	22,75	1,7
3	12	1,37	1,83	1,12	1,96	0,90
4	10	10,83	20,15	7,10	27,46	1,37
5	10	1,33	1,75	0,9	2,03	0,16
6	12	9,30	13,09	6,38	20,37	2,00
7	12	1,37	2,27	0,90	4,29	0,08
8	12	1,49	1,92	1,12	2,53	0,08
9	12	12,75	16,21	8,49	27,46	6,69

Tabelle 30: Talspiegel (mg/L), die in Abbildung 12 als Grenzwerte verwendet wurden

	Anzahl	Median	Oberes Quartil	Unteres Quartil	Obere Antenne	Untere Antenne
1	42	4,16	11,20	1,47	23,22	0,08
2	11	10,36	11,83	2,75	21,08	1,27
3	11	2,22	3,69	1,06	5,23	0,08
4	11	11,15	13,03	8,15	17,7	4,25
5	11	2,22	4,71	1,19	8,36	0,40
6	7	14,66	21,62	13,76	30,41	11,15
7	7	1,04	1,49	0,79	2,55	0,08
8	11	1,27	2,25	1,11	2,79	0,08
9	11	13,86	18,55	11,96	23,22	6,61
10	11	12,19	18,29	10,95	21,08	4,07
11	11	1,84	4,50	1,31	8,00	0,83

Tabelle 31: Talspiegel (mg/L), die in Abbildung 13 als Grenzwerte verwendet wurden

	Anzahl	Median	Oberes Quartil	Unteres Quartil	Obere Antenne	Untere Antenne
1	34	4,53	10,8	1,68	22,96	0,03
2	9	1,31	2,30	0,93	2,49	0,03
3	9	11,32	21,21	10,71	28,17	7,85

Tabelle 32: Talspiegel (mg/L), die in Abbildung 14 als Grenzwerte verwendet wurden

Tag	p-Wert	Korrelationskoeffizient
1	0,631	0,141
2	0,377	0,269
3	0,722	0,139
4	0,729	0,146

Tabelle 33: Einfluss des Talspiegels auf APACHE-Score in der univariaten Analyse

Tag	p-Wert	Korrelationskoeffizient
1	0,182	0,379
2	0,218	0,366
3	0,308	0,384
4	0,146	0,563

Tabelle 34: Einfluss des Talspiegels auf SOFA-Score in der univariaten Analyse

Tag	p-Wert	Korrelationskoeffizient
1	0,334	0,279
2	0,899	-0,037
3	0,534	-0,200
4	0,546	-0,233

Tabelle 35: Einfluss des Talspiegels auf IL-6 in der univariaten Analyse

Tag	p-Wert	Korrelationskoeffizient
1	0,054	-0,525
2	0,288	-0,305
3	0,203	-0,396
4	0,306	-0,385

Tabelle 36: Einfluss des Talspiegels auf CRP in der univariaten Analyse

Tag	p-Wert	Korrelationskoeffizient
1	0,385	-0,309
2	0,611	-0,173
3	0,987	-0,006
4	0,729	0,200

Tabelle 37: Einfluss des Talspiegels auf CD64-Index in der univariaten Analyse

Tag	p-Wert	Korrelationskoeffizient
1	0,126	-0,429
2	0,513	-0,191
3	0,812	-0,077
4	0,342	0,360

Tabelle 38: Einfluss des Talspiegels auf Leukozytenzahl

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Albumin	0,133	-0,392
Fibrinogen	0,746	-0,088
Antithrombin 3	0,170	-0,361
Bilirubin	0,753	-0,085
Cholinesterase	0,007	-0,641
Faktor 5	0,712	-0,100

Tabelle 39: Univariate Korrelation der Leberfunktionsparameter der niereninsuffizienten Patienten mit den Talspiegeln des 1. Tages

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Albumin	0,250	-0,305
Fibrinogen	0,897	0,035
Antithrombin 3	0,506	-0,179
Bilirubin	0,398	-0,227
Cholinesterase	0,007	-0,647
Faktor 5	0,850	0,052

Tabelle 40: Univariate Korrelation der Leberfunktionsparameter der niereninsuffizienten Patienten mit den Talspiegeln des 2. Tages

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Albumin	0,456	0,217
Fibrinogen	0,648	0,134
Antithrombin 3	0,391	0,249
Bilirubin	0,578	0,163
Cholinesterase	0,413	-0,238
Faktor 5	0,805	0,073

Tabelle 41: Univariate Korrelation der Leberfunktionsparameter der niereninsuffizienten Patienten mit den Talspiegeln des 3. Tages

Parameter	p-Wert	Korrelationskoeffizient
Albumin	0,760	0,094
Fibrinogen	0,388	0,261
Antithrombin 3	0,378	0,267
Bilirubin	0,459	-0,225
Cholinesterase	0,405	-0,253
Faktor 5	0,156	0,418

Tabelle 42: Univariate Korrelation der Leberfunktionsparameter der niereninsuffizienten Patienten mit den Talspiegeln des 4. Tages

6.5. APACHE II-Score

Variable	0	+1	+2	+3	+4
Temp (°C)	36-38,4	38,5-38,9 34-35,9	32-33,9	39-40,9 30-31,9	>40,9 <30
MAP (mmHg)	70-109		110-129 50-69	130-159	>159 <50
HF/min	70-109		110-139 55-69	140-179 40-54	>179 <40
AF/min	12-24	25-34 10-11	6-9	35-49	>49 <6
paO2 (mmHg)	>70	61-70		55-60	<55
pH	7,33-7,49	7,5-7,59	7,25-7,32	7,6-7,69 7,15-7,24	>7,69 <7,15
Natrium	130-149	150-154	155-159 120-129	160-179 111-119	>179 <111
Kalium	3,5-5,4	5,5-5,9 3-3,4	2,5-2,9	6-6,9	>6,9 <2,5
Krea (mg/dL, bei ANV x2)	0,6-1,4		1,5-1,9 <0,6	2-3,4	>3,4
Hämatokrit (%)	30-45,9	46-49,9	50-59,9 20-29,9		>59,9 <20
Leukozyten (x1000)	3-14,9	15-19,9	20-39,9 1-2,9		>39,9 <1
GCS	Punkte=	15-aktueller	GCS-Wert		
Alter (Jahre)	<44		45-54	55-64	65-74 (+5) > 75 (+6)

Tabelle 44: APACHE II-Score

6.6. SOFA-Score

Variable	0	+1	+2	+3	+4
Horowitz-Index	>400	300-400	200-299	100-199	<100
Thrombozyten (x1000)	>150	100-150	50-99	20-49	<20
Bilirubin (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>11,9
Hypotension	MAP >70	MAP < 70	Dopamin/ Dobutamin- Gabe	Noradrenalin <0,1 mg/h	Noradrenalin >0,1 mg/h
GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Kreatinin (mg/dL) /Urinausscheidung (ml/d)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 / < 500 ml Urin/Tag	> 5,0 / <200 ml Urin/Tag

Tabelle 45: SOFA-Score

7. Literaturverzeichnis

- 1 Engel, C. *et al.* Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* **33**, 606-618, doi:10.1007/s00134-006-0517-7 (2007).
- 2 Quenot, J. P. *et al.* The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* **17**, R65, doi:10.1186/cc12598 (2013).
- 3 Angus, D. C. *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* **29**, 1303-1310 (2001).
- 4 Martin, C. M. *et al.* A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med* **37**, 81-88, doi:10.1097/CCM.0b013e31819285f0 (2009).
- 5 Levy, M. M. *et al.* Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* **12**, 919-924, doi:10.1016/S1473-3099(12)70239-6 (2012).
- 6 Petros, S. & John, S. [The 2016 Surviving Sepsis Campaign sepsis guideline]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, doi:10.1007/s00063-017-0298-5 (2017).
- 7 Shankar-Hari, M. *et al.* Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**, 775-787, doi:10.1001/jama.2016.0289 (2016).
- 8 Kumar, A. *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* **34**, 1589-1596, doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9 (2006).
- 9 Ibrahim, E. H., Sherman, G., Ward, S., Fraser, V. J. & Kollef, M. H. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* **118**, 146-155 (2000).
- 10 Kumar, A. *et al.* Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* **136**, 1237-1248, doi:10.1378/chest.09-0087 (2009).
- 11 Pea, F., Viale, P. & Furlanut, M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* **44**, 1009-1034, doi:10.2165/00003088-200544100-00002 (2005).
- 12 Goncalves-Pereira, J. & Pova, P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* **15**, R206, doi:10.1186/cc10441 (2011).
- 13 Roberts, J. A. *et al.* DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* **58**, 1072-1083, doi:10.1093/cid/ciu027 (2014).
- 14 Taccone, F. S. *et al.* Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* **14**, R126, doi:10.1186/cc9091 (2010).
- 15 Craig, W. A. The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clin Infect Dis* **24 Suppl 2**, S266-275 (1997).
- 16 Robatel, C. *et al.* Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *J Clin Pharmacol* **43**, 1329-1340, doi:10.1177/0091270003260286 (2003).
- 17 Wong, G. *et al.* Protein binding of beta-lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother* **57**, 6165-6170, doi:10.1128/AAC.00951-13 (2013).
- 18 Nicolau, D. P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis* **47 Suppl 1**, S32-40, doi:10.1086/590064 (2008).

- 19 Cottagnoud, P. Cellular and molecular aspects of drugs of the future: meropenem. *Cell Mol Life Sci* **59**, 1928-1933 (2002).
- 20 Mouton, J. W. & van den Anker, J. N. Meropenem clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* **28**, 275-286, doi:10.2165/00003088-199528040-00002 (1995).
- 21 Wilke, M., Grube, R. F. & Bodmann, K. F. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res* **16**, 315-323 (2011).
- 22 Ramon-Lopez, A. *et al.* Dosing regimen of meropenem for adults with severe burns: a population pharmacokinetic study with Monte Carlo simulations. *J Antimicrob Chemother* **70**, 882-890, doi:10.1093/jac/dku429 (2015).
- 23 Ohata, Y., Tomita, Y., Nakayama, M., Tamura, K. & Tanigawara, Y. Optimal treatment schedule of meropenem for adult patients with febrile neutropenia based on pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *J Infect Chemother* **17**, 831-841, doi:10.1007/s10156-011-0271-9 (2011).
- 24 Turnidge, J. D. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis* **27**, 10-22 (1998).
- 25 Ong, C. T., Tessier, P. R., Li, C., Nightingale, C. H. & Nicolau, D. P. Comparative in vivo efficacy of meropenem, imipenem, and cefepime against *Pseudomonas aeruginosa* expressing MexA-MexB-OprM efflux pumps. *Diagn Microbiol Infect Dis* **57**, 153-161, doi:10.1016/j.diagmicrobio.2006.06.014 (2007).
- 26 Mattoes, H. M., Kuti, J. L., Drusano, G. L. & Nicolau, D. P. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther* **26**, 1187-1198 (2004).
- 27 Wong, G. *et al.* An international, multicentre survey of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* **69**, 1416-1423, doi:10.1093/jac/dkt523 (2014).
- 28 Taccone, F. S., Cotton, F., Roisin, S., Vincent, J. L. & Jacobs, F. Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septic shock. *Antimicrob Agents Chemother* **56**, 2129-2131, doi:10.1128/AAC.06389-11 (2012).
- 29 Roberts, J. A. *et al.* Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* **14**, 498-509, doi:10.1016/S1473-3099(14)70036-2 (2014).
- 30 Wang, P., Zhou, M., Rana, M. W., Ba, Z. F. & Chaudry, I. H. Differential alterations in microvascular perfusion in various organs during early and late sepsis. *Am J Physiol* **263**, G38-43 (1992).
- 31 Casu, G. S. *et al.* Can changes in renal function predict variations in beta-lactam concentrations in septic patients? *Int J Antimicrob Agents* **42**, 422-428, doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.06.021 (2013).
- 32 Binder, L. *et al.* Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with severe infections. *Ther Drug Monit* **35**, 63-70, doi:10.1097/FTD.0b013e31827d496c (2013).
- 33 Thalhammer, F. & Horl, W. H. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* **39**, 271-279, doi:10.2165/00003088-200039040-00003 (2000).
- 34 Goncalves-Pereira, J., Silva, N. E., Mateus, A., Pinho, C. & Povoia, P. Assessment of pharmacokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients. *BMC Pharmacol Toxicol* **15**, 21, doi:10.1186/2050-6511-15-21 (2014).
- 35 Valtonen, M., Tiula, E., Backman, J. T. & Neuvonen, P. J. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* **45**, 701-704 (2000).
- 36 Giles, L. J. *et al.* Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med* **28**, 632-637 (2000).
- 37 Bugge, J. F. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* **45**, 929-934 (2001).

- 38 Bilgrami, I. *et al.* Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* **54**, 2974-2978, doi:10.1128/AAC.01582-09 (2010).
- 39 Roberts, D. M. *et al.* Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med* **40**, 1523-1528, doi:10.1097/CCM.0b013e318241e553 (2012).
- 40 Ulldemolins, M. *et al.* Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **59**, 5520-5528, doi:10.1128/AAC.00712-15 (2015).
- 41 Jamal, J. A., Economou, C. J., Lipman, J. & Roberts, J. A. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care* **18**, 460-471, doi:10.1097/MCC.0b013e32835685ad (2012).
- 42 Roberts, J. A., Pea, F. & Lipman, J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet* **52**, 1-8, doi:10.1007/s40262-012-0018-5 (2013).
- 43 Ulldemolins, M., Roberts, J. A., Rello, J., Paterson, D. L. & Lipman, J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* **50**, 99-110, doi:10.2165/11539220-000000000-00000 (2011).
- 44 <https://www.fachinfo.de/pdf/007113>, 11.10.2017
- 45 <http://www.p-e-g.org/econtext/Berichte%20der%20Studien/>, 11.10.2017
- 46 http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_7.1_Breakpoint_Tables.pdf, 10.11.2017
- 47 http://www.chemotherapie-journal.de/uploads/media/CTJ_2004_02_Parenterale_Initialtherapie.pdf, 11.10.2017
- 48 Clarke, T. Drug companies snub antibiotics as pipeline threatens to run dry. *Nature* **425**, 225, doi:10.1038/425225a (2003).
- 49 Roberts, J. A. *et al.* 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. *J Antimicrob Chemother* **64**, 142-150, doi:10.1093/jac/dkp139 (2009).
- 50 Lheureux, O. *et al.* Serum beta-lactam concentrations in critically ill patients with cirrhosis: a matched case-control study. *Liver Int* **36**, 1002-1010, doi:10.1111/liv.13039 (2016).
- 51 Jaruratanasirikul, S. *et al.* Population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* **59**, 2995-3001, doi:10.1128/AAC.04166-14 (2015).
- 52 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf, 10.11.2017
- 53 Dellinger, R. P. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* **41**, 580-637, doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af (2013).
- 54 Leung, K. S. & Fong, B. M. LC-MS/MS in the routine clinical laboratory: has its time come? *Analytical and bioanalytical chemistry* **406**, 2289-2301, doi:10.1007/s00216-013-7542-5 (2014).
- 55 Vincent, J. L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine* **22**, 707-710 (1996).
- 56 Zander, J. *et al.* Quantification of piperacillin, tazobactam, cefepime, meropenem, ciprofloxacin and linezolid in serum using an isotope dilution UHPLC-MS/MS method with semi-automated sample preparation. *Clin Chem Lab Med* **53**, 781-791, doi:10.1515/cclm-2014-0746 (2015).

- 57 Vogeser, M. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry--application in the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med* **41**, 117-126, doi:10.1515/CCLM.2003.020 (2003).
- 58 Vogeser, M. & Seger, C. LC-MS/MS in clinical chemistry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **883-884**, 1-2, doi:10.1016/j.jchromb.2012.01.001 (2012).
- 59 Vogeser, M. & Parhofer, K. G. Liquid chromatography tandem-mass spectrometry (LC-MS/MS)--technique and applications in endocrinology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **115**, 559-570, doi:10.1055/s-2007-981458 (2007).
- 60 Vogeser, M. & Seger, C. Pitfalls associated with the use of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. *Clin Chem* **56**, 1234-1244, doi:10.1373/clinchem.2009.138602 (2010).
- 61 Vogeser, M. & Seger, C. A decade of HPLC-MS/MS in the routine clinical laboratory--goals for further developments. *Clin Biochem* **41**, 649-662, doi:10.1016/j.clinbiochem.2008.02.017 (2008).
- 62 Vogeser M, Massenspektrometrie in der Medizin – Stellenwert der molekularen Analytik Dtsch Ärzteblatt 2007; 104(48)
- 63 Zander, J., Maier, B., Zoller, M., Teupser, D. & Vogeser, M. Quantification of linezolid in serum by LC-MS/MS using semi-automated sample preparation and isotope dilution internal standardization. *Clin Chem Lab Med* **52**, 381-389, doi:10.1515/cclm-2013-0594 (2014).
- 64 Alobaid, A. S. *et al.* What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? *J Antimicrob Chemother* **71**, 696-702, doi:10.1093/jac/dkv412 (2016).
- 65 Shekar, K. *et al.* The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care* **18**, 565, doi:10.1186/s13054-014-0565-2 (2014).
- 66 Ehmann, L. *et al.* Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* **21**, 263, doi:10.1186/s13054-017-1829-4 (2017).
- 67 Carlier, M. *et al.* Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Critical care* **17**, R84, doi:10.1186/cc12705 (2013).
- 68 Li, C., Du, X., Kuti, J. L. & Nicolau, D. P. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* **51**, 1725-1730, doi:10.1128/AAC.00294-06 (2007).
- 69 Kees, M. G. *et al.* Population pharmacokinetics of meropenem during continuous infusion in surgical ICU patients. *Journal of clinical pharmacology* **56**, 307-315, doi:10.1002/jcph.600 (2016).
- 70 Nehus, E. J., Mizuno, T., Cox, S., Goldstein, S. L. & Vinks, A. A. Pharmacokinetics of meropenem in children receiving continuous renal replacement therapy: Validation of clinical trial simulations. *Journal of clinical pharmacology* **56**, 291-297, doi:10.1002/jcph.601 (2016).
- 71 Isla, A., Canut, A., Arribas, J., Asin-Prieto, E. & Rodriguez-Gascon, A. Meropenem dosing requirements against Enterobacteriaceae in critically ill patients: influence of renal function, geographical area and presence of extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **35**, 511-519, doi:10.1007/s10096-015-2568-6 (2016).
- 72 Lheureux, O. *et al.* Serum beta-lactam concentrations in critically ill patients with cirrhosis: a matched case-control study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, doi:10.1111/liv.13039 (2015).
- 73 Jamal, J. A. *et al.* Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *International journal of antimicrobial agents* **45**, 41-45, doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.09.009 (2015).
- 74 Huttner, A. *et al.* Augmented renal clearance, low beta-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *International*

- journal of antimicrobial agents* **45**, 385-392, doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.12.017 (2015).
- 75 Wong, G. *et al.* Comparison of the accuracy and precision of pharmacokinetic equations to predict free meropenem concentrations in critically ill patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **59**, 1411-1417, doi:10.1128/AAC.04001-14 (2015).
- 76 Hoeboer, S. H. & Groeneveld, A. B. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients. *PLoS One* **8**, e65564, doi:10.1371/journal.pone.0065564 (2013).
- 77 Udy, A. A. *et al.* Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care* **19**, 28, doi:10.1186/s13054-015-0750-y (2015).
- 78 Hites, M. *et al.* Case-control study of drug monitoring of beta-lactams in obese critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* **57**, 708-715, doi:10.1128/AAC.01083-12 (2013).
- 79 Bor, C., Demirag, K., Okcu, O., Cankayali, I. & Uyar, M. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with intensive antibiotic usage. *Pak J Med Sci* **31**, 1441-1446, doi:10.12669/pjms.316.8038 (2015).
- 80 Gonzalez, A. L. *et al.* [Effect of adequate initial antimicrobial therapy on mortality in critical patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia]. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud* **34 Suppl 1**, 58-66, doi:10.1590/S0120-41572014000500008 (2014).
- 81 Zander, J. *et al.* Variability of piperacillin concentrations in relation to tazobactam concentrations in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* **48**, 435-439, doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.06.013 (2016).

8. Danksagung

Mein erster herzlicher Dank geht an Herrn Prof. Dr. Zwißler. Danke, dass Sie mir diese Arbeit an Ihrer Klinik ermöglicht haben und mir stets konstruktive und wertvolle Kritik gegeben haben. Ich freue mich, auch weiterhin Teil Ihrer Klinik sein zu dürfen.

Weiter möchte ich mich von ganzen Herzen bei meinen beiden Betreuern Herrn Dr. Zoller und Herrn PD Dr. Zander bedanken. Lieber Michael, lieber Johannes, ich hätte mir keine besseren Betreuer für meine Doktorarbeit vorstellen können. Ich konnte mit meinen Fragen immer zu Euch kommen und Ihr wart mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Ich weiß es mehr als zu schätzen, dass Ihr soviel Eurer Zeit investiert habt, damit diese Arbeit entstehen konnte.

Ein weiterer besonderer Dank gilt allen Pflegern und Ärzten, die zwischen Juni 2014 und Januar 2015 auf den anästhesiologischen Intensivstationen im Klinikum Großhadern gearbeitet haben. Ohne Euch wäre die Erhebung der Daten niemals möglich gewesen.

Weiterhin danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Laboratoriumsmedizin am Klinikum Großhadern und der Pharmakologie der Freien Universität Berlin für die allzeit gute Zusammenarbeit.

Meine Hochachtung gilt den 48 Patienten und deren Angehörigen, ohne Diese die Studie niemals hätte stattfinden können. Danke für Ihre Offenheit und Kooperation in einer für Sie so schwierigen Zeit.

„Von allen Geschenken, die uns das Schicksal gewährt, gibt es kein größeres Gut als die Freundschaft – keinen größeren Reichtum, keine größere Freude.“ (Epikur von Samos)
Liebe Rebecca, danke für Deine Freundschaft und so viel mehr. Du hast mich stets ermutigt weiterzumachen, mir den Rücken gestärkt und warst immer an meiner Seite. Ich fühle mich geehrt eine Freundin wie Dich zu haben.

„Die Liebe ist langmütig und freundlich, die Liebe eifert nicht, die Liebe treibt nicht Mutwillen, sie bläht sich nicht auf, sie verhält sich nicht ungehörig, sie sucht nicht das Ihre, sie lässt sich nicht erbittern, sie rechnet das Böse nicht zu.“ (1. Kor. 13, 4-5)

Liebe Mama, lieber Papa, mit Worten kann man nicht beschreiben, wie dankbar ich Euch bin. Ihr habt mir stets den Weg geebnet, standet mir immer zur Seite und habt mir Eure bedingungslose Liebe geschenkt. Ihr habt mich in all meinen Tun unterstützt und gefördert - von Kindesbeinen an bis zum Medizinstudium, Ihr wart immer da. Ihr habt Euch mit mir gefreut, habt mich ermutigt nicht aufzugeben und mich nie alleine gelassen. Ich danke Gott für das Geschenk, Eltern wie Euch zu haben; mehr braucht es im Leben nicht.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, **Christina Dagmar Scharf**, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Drug-Monitoring der Meropenemkonzentration bei kritisch kranken Intensivpatienten und Analyse der Einflussfaktoren auf den Talspiegel“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde

München, den 18.10.2018

Christina Dagmar Scharf