

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

**Drug Monitoring der Serumkonzentration von Piperacillin/Tazobactam bei  
kritisch kranken Patienten und Evaluation des Einflusses verschiedener  
Parameter auf den Piperacillintalspiegel**

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

vorgelegt von  
Gundula Döbbeler

aus  
München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Mitberichterstatter: PD Dr. Peter Düwel  
PD Dr. Dr. Klaus Gutschow  
Prof. Dr. med. Matthias Graw

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 06.05.2021

In tiefer Dankbarkeit  
meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1. Schwere Infektionen und Sepsis - ein großes Problem für die Intensivmedizin .	8
1.2. Die Antibiotikakombination aus Piperacillin und Tazobactam .....	10
1.2.1. Pharmakodynamische Eigenschaften .....	11
1.2.1.1. Wirkmechanismus .....	11
1.2.1.2. Wirkspektrum .....	12
1.2.1.3. Minimale Hemmkonzentration .....	13
1.2.1.4. Klinische Anwendung .....	13
1.2.2. Pharmakokinetische Eigenschaften .....	14
1.2.2.1. Distribution .....	15
1.2.2.2. Metabolismus und Elimination.....	15
1.2.2.3. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.....	15
1.3. Pharmakokinetische Veränderungen bei septischen Intensivpatienten.....	16
1.4. Therapeutisches Drug Monitoring .....	19
1.5. Zielsetzung .....	20
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1. Studiendesign .....	21
2.1.1. Patientenkollektiv.....	22
2.1.2. Patientendokumentation.....	23
2.1.3. Probengewinnung.....	25
2.2. Analytik - Messung der Antibiotikakonzentration .....	28
2.2.1. Probenvorbereitung .....	28
2.2.2. UHPLC-MS/MS .....	29

2.3. Auswertung .....	30
2.3.1. Definition des Talspiegels.....	30
2.3.2. Definition des Zielbereichs der Serumkonzentration von Piperacillin .....	30
2.3.3. Definition des Zielbereichs der Serumkonzentration von Tazobactam....	31
2.3.4. Definition der Outcome-Gruppe.....	32
2.3.5. Potenzielle Wechselwirkung zwischen dem Piperacillintalspiegel und verschiedenen Parametern .....	32
2.3.6. Pharmakokinetische Auswertung .....	32
2.3.7. Statistik .....	33
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
3.1. Demographische Parameter .....	33
3.2. Nierenfunktion und Dosisschema .....	35
3.3. Outcome-Gruppe .....	36
3.4. Verlauf der Serumkonzentration von Piperacillin .....	36
3.4.1. Interindividuelle Variabilität.....	39
3.4.2. Intraindividuelle Variabilität.....	40
3.5. Verlauf der Serumkonzentration von Tazobactam.....	41
3.6. Korrelation der Talspiegel von Piperacillin und Tazobactam .....	43
3.7. Einfluss der Kreatinin-Clearance auf die Serumkonzentration von Piperacillin	46
3.8. Einfluss von Nierenersatzverfahren auf die Serumkonzentration von Piperacillin .....	48
3.9. Korrelation der Piperacillintalspiegel mit den Outcome-Parametern.....	49
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>49</b>

4.1. Diskussion der Methoden.....	50
4.1.1. Studiendesign.....	50
4.1.2. Dosisregime.....	51
4.1.3. Messung der Antibiotikakonzentration.....	52
4.1.4. Auswahl der Zielbereiche der Serumkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam.....	53
4.1.4.1. Zielbereich für Piperacillin .....	53
4.1.4.2. Zielbereich für Tazobactam.....	54
4.1.5. Auswahl möglicher Einflussfaktoren.....	55
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	56
4.2.1. Beurteilung des Patientenkollektivs.....	56
4.2.2. Verlauf der Talspiegel von Piperacillin .....	57
4.2.3. Verhältnis der Serumkonzentration von Piperacillin und Tazobactam zueinander.....	58
4.2.4. Serumkonzentration von Piperacillin in Abhängigkeit der Nierenfunktion.....	60
4.2.4.1. Patienten mit normaler bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion.....	60
4.2.4.2. Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion.....	61
4.2.4.3. Patienten mit Nierenersatzverfahren.....	61
4.2.5. Korrelation der Piperacillintalspiegel mit den Outcome-Parametern .....	62
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>64</b>
<b>6. Anhang.....</b>	<b>66</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>81</b>



## 1. Einleitung

### 1.1. Schwere Infektionen und Sepsis - ein großes Problem für die Intensivmedizin

Trotz allen medizinischen Fortschrittes stellen Infektionen mit Bakterien, Viren, Pilzen und/oder anderen Mikroorganismen auch heute noch eine große Herausforderung für die Intensivmedizin dar. Schwere Infektionen und die in vielen Fällen dadurch bedingte Sepsis sind mitverantwortlich für die hohe Morbidität sowie die hohen Mortalitätsraten auf Intensivstationen<sup>1,2,3</sup>. Weltweit steigen die Inzidenz und die Schwere der Sepsis<sup>4,5,6</sup>; das zeigt die enorme Bedeutung dieses Krankheitsbildes. In Deutschland nahm der Anteil der Sepsisfälle im Zeitraum von 2007 bis 2013 jährlich um durchschnittlich 5,7% zu und betrug 2013 335/100000 Einwohner<sup>7</sup>. Als ursächlich für den Inzidenzanstieg gelten zum einen die Zunahme von invasiven diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, eine steigende Zahl an multimorbiden und immunsupprimierten Patienten sowie die Entwicklung und Verbreitung multiresistenter Erreger<sup>2,8,9,10,11,12</sup>. Insgesamt ist die Krankenhausletalität bei der Sepsis sowie dem septischen Schock zwar rückläufig, dennoch ist sie im Jahr 2013 mit 24,3% bzw. 58,8% weiterhin hoch. Mehr als 67000 Menschen starben 2013 an einer Sepsis. Damit gehört sie zu einer der häufigsten Todesursachen in Deutschland<sup>7</sup>.

Dabei ist die Sepsis keineswegs eine neuzeitliche Erscheinung, sondern eines der ältesten klinischen Syndrome der Medizingeschichte. Der Begriff Sepsis (σηπω = faul machen) wurde von Hippokrates (ca. 460 - 370 v. Chr.) eingeführt. Er beschrieb sie als Fäulnisvorgang, der einige Tage nach einer Verwundung mit einem Fieber einhergeht und bei dem Fleisch verrottet und Wunden eitern<sup>13</sup>. Erst Anfang des 20. Jahrhunderts änderte sich die seit der Antike geltende Auffassung zur Sepsis. Die Grundlage hierfür legten die Begründer der modernen Mikrobiologie Louis Pasteur (1822 - 1895) und Robert Koch (1843 - 1910) Ende des 19. Jahrhunderts mit der Entdeckung kleinster einzelliger Lebewesen, den Bakterien<sup>14</sup>. So kam man zu der Einsicht, dass ein bakterieller Infektionsherd fundamentaler Bestandteil einer Sepsis ist und ausgehend

von diesem Herd pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und dadurch Krankheitserscheinungen auslösen. Durch die Weiterentwicklung im intensivmedizinischen Monitoring und Fortschritte in der Sepsisforschung kristallisierte sich Mitte der 80er Jahre heraus, dass die Sepsisentstehung nicht allein auf einem Infektionsherd beruht, sondern dass auch die Reaktion der körpereigenen Immunabwehr mit pro- und antiinflammatorischen Mediatoren eine wichtige Rolle spielt<sup>15</sup>. Nach zweijähriger Überarbeitung der letzten Sepsisleitlinie und langer Diskussion unter Experten wird die Sepsis in einer 2016 veröffentlichten neuen Leitlinie als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Körperantwort auf eine Infektion“ definiert<sup>16</sup>.

Wie schwer fassbar das Syndrom Sepsis ist, zeigt nicht nur die Schwierigkeit, sich bei diesem komplexen Krankheitsbild auf eine allgemeingültige Definition zu einigen, sondern auch die Tatsache, dass es bis heute keinen Goldstandard bei der Diagnosesicherung gibt, der die dysregulierte Immunantwort des Erkrankten in klar definierte klinische Kriterien umsetzt<sup>17</sup>. Gesichert ist allerdings, dass frühzeitig innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung kalkuliert mit einer breiten, hochdosierten, antimikrobiellen Therapie begonnen werden sollte<sup>18</sup>. In den ersten sechs Stunden nach dem Auftreten von ersten Symptomen eines septischen Schocks steigt die Mortalität mit jeder Stunde Verzögerung, die ohne adäquate Antibiotikatherapie vergeht, um 7,6%<sup>19</sup>. Da die Sepsis in Verlauf und Schwere von Patient zu Patient stark variiert, ist für den Therapieerfolg die frühzeitige Gabe eines geeigneten Antibiotikums nötig. Es muss an das individuelle Risikoprofil des Erkrankten und an die mikrobiologischen Resistenzmuster der jeweiligen Klinik angepasst werden. Von entscheidender Bedeutung ist jedoch auch eine adäquate Dosierung, die ausreichend hohe Wirkspiegel im Serum generiert<sup>18,20</sup>.

## 1.2. Die Antibiotikakombination aus Piperacillin und Tazobactam

Antibiotika werden im klinischen Alltag nicht nur zur Therapie von Infektionen verordnet, sondern auch zur Infektprophylaxe nach verschiedenen Erkrankungen wie der Endokarditis oder perioperativ eingesetzt. Studien aus dem letzten Jahrzehnt konnten zeigen, dass mehr als 60% aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes eine antibiotische Therapie erhalten haben<sup>21,22</sup>. 2013/14 wurde an Universitätskliniken in Deutschland im stationären Bereich ein Antibiotikaverbrauch von >60 DDD/100 Pflagetagen dokumentiert. Schon seit vielen Jahren stellen die  $\beta$ -Laktamantibiotika die am häufigsten verordnete Antibiotikaklasse im Krankenhaus dar. Auf Intensivstationen, wo die Verbrauchsdichte von Antibiotika etwa doppelt so hoch wie auf Normalstationen ist, machen gerade die Breitspektrum- $\beta$ -Laktame einen großen Anteil aus<sup>23</sup>. Oft werden Breit-spektrumantibiotika im Rahmen einer antimikrobiellen Therapie kalkuliert eingesetzt, wenn bei einer akuten Infektion die verursachenden Keime noch nicht identifiziert sind, aber man ein weites Erregerspektrum aus dem grampositiven und –negativen Bereich bekämpfen möchte<sup>24</sup>. Ein positiver Nachweis eines oder mehrerer Keime gelingt bei rund 70% der Sepsispatienten, wovon der Großteil gramnegative Erreger sind. Grampositive Erreger machen weniger als die Hälfte der isolierten Keime aus. Zu den am häufigsten gefundenen Bakterien aus dem gramnegativen Bereich zählen *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp. und *Acinetobacter* spp. Im grampositiven Bereich kommt vor allem *Staphylococcus aureus* vor<sup>21,25</sup>. Ein hoch potentes Antibiotikum aus der Gruppe der Breitspektrum- $\beta$ -Laktame, das auch gegen die meisten der genannten bakteriellen Erreger eingesetzt werden kann, stellt die Kombination aus dem Penicillinderivat Piperacillin und dem  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor Tazobactam dar. In vitro Beobachtungen zeigen eine anhaltend gute Wirksamkeit gegenüber nosokomial und ambulant erworbenen Problemkeimen. Des Weiteren zeichnet es sich durch eine sehr gute Verträglichkeit und eine geringe Toxizität aus<sup>26,27</sup>. Das erklärt die große Bedeutung von Piperacillin/Tazobactam im klinischen Alltag.

2013/14 war es die am zweithäufigsten verwendete Substanz aller parenteral verabreichten Antibiotika in Deutschland<sup>23</sup>.

## 1.2.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

### 1.2.1.1. Wirkmechanismus

Piperacillin ist ein halbsynthetisches Breitspektrumantibiotikum aus der Gruppe der Acylaminopenicilline. Das Grundgerüst aller Penicilline besteht aus einem bicyclischen Dipeptid aus den Aminosäuren Cystein und Valin, der sogenannten 6-Aminopenicillansäure. Diese enthält einen Thiazolidinring, der mit einem viergliedrigem  $\beta$ -Laktamring kondensiert ist<sup>28</sup>.

Wie die anderen Vertreter der Substanzklasse der  $\beta$ -Laktam-Antibiotika wirken Penicilline bakterizid, indem sie die Zellwandsynthese proliferierender Bakterien irreversibel hemmen. Essentieller Bestandteil zur Aufrechterhaltung der Integrität der bakteriellen Zellwand ist das Makromolekül Murein, auch Peptidoglykan genannt<sup>29</sup>. Es ist aus parallel angeordneten Polysaccharidsträngen aufgebaut, die durch ein Penicillin-bindendes Protein, die D-Alanin-Transpeptidase, über kurze Peptidketten miteinander quervernetzt werden<sup>30</sup>.

Der Wirkmechanismus aller  $\beta$ -Laktam-Antibiotika beruht auf der Hemmung des bakteriellen Enzyms D-Alanin-Transpeptidase. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zwischen dem Substrat der D-Alanin-Transpeptidase und der Penicilline im Bereich der 6-Aminopenicillansäure werden diese mit dem geöffneten  $\beta$ -Laktamring als falsches Substrat in das katalytische Zentrum der Transpeptidase gebunden. Hierdurch kommt es zur Blockierung der enzymatischen Aktivität<sup>30</sup>. Es entstehen Defekte in der bakteriellen Zellwand mit erheblichen Permeabilitätsstörungen und konsekutiver Lyse des Bakteriums<sup>31</sup>.

Um der bakteriziden Wirkung von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika zu entgehen, bilden viele Bakterien Enzyme zur Spaltung des  $\beta$ -Laktamrings, sogenannte  $\beta$ -Laktamasen<sup>30,32</sup>. Diese Enzyme katalysieren die hydrolytische Öffnung des  $\beta$ -Laktamrings, wodurch die Antibiotika ihre Wirksamkeit verlieren.

Um den Resistenzmechanismus zu umgehen, werden Penicilline als feste Kombinationen mit einem  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor verabreicht, so etwa Piperacillin mit dem  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor Tazobactam.  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren blockieren irreversibel die  $\beta$ -Laktamasen und verhindern so den Abbau der Penicilline. Tazobactam ist für sich selbst nur wenig antibakteriell wirksam, erweitert aber das antimikrobielle Spektrum von Piperacillin gegenüber  $\beta$ -Laktamase bildenden Bakterien, die eine Resistenz gegenüber Piperacillin gebildet haben<sup>31,33,34</sup>.

#### 1.2.1.2. Wirkspektrum

Die Kombination aus Piperacillin und Tazobactam besitzt ein breites Wirkspektrum sowohl gegenüber aeroben wie auch anaeroben Erregern aus dem grampositiven und gramnegativen Bereich<sup>34</sup>. Dazu gehören auch einige gramnegative Problemkeime wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, Klebsiellen und andere Enterobakterien<sup>26,35</sup>. Durch verschiedene erworbene Resistenzmechanismen wie der Bildung von  $\beta$ -Laktamasen oder Mutationen innerhalb der Penicillin-bindenden Proteine, die zu einer beeinträchtigten Aufnahme des Antibiotikums in die Bakterienzelle führen, gibt es zunehmend mehr Species, die nur noch bedingt empfindlich auf Piperacillin/Tazobactam reagieren<sup>36</sup>. Bei *Klebsiella* spp. und *E. coli*-Stämmen, die ESBL (Extended-Spektrum- $\beta$ -Laktamasen) bilden, ist Piperacillin/Tazobactam signifikant weniger wirksam als bei nicht ESBL-bildenden Species<sup>37,38</sup>. Die Prävalenz der Resistenzen variiert innerhalb verschiedener geografischer Regionen, zum Teil sogar innerhalb verschiedener Kliniken desselben Ortes. Gegenüber dem multiresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) ist

Piperacillin/Tazobactam wie alle anderen Penicilline nicht wirksam, da die Affinität für diese Substanzgruppe infolge eines modifizierten Penicillin-Bindeproteins PBP2a nur sehr gering ist<sup>39</sup>. Ebenso verhält es sich bei *Enterococcus faecium*, gegen den auf Grund eines ähnlichen Resistenzmechanismus Piperacillin/Tazobactam nicht eingesetzt werden kann<sup>40</sup>.

#### 1.2.1.3. Minimale Hemmkonzentration

Die antibakterielle Wirkung von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika ist zeitabhängig, d.h. die mikrobiologische und klinische Wirksamkeit von Piperacillin/Tazobactam korreliert eng mit dem Zeitraum, in der die Konzentration des ungebundenen Antibiotikaanteils im Serum oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (Minimum Inhibitory Concentration, MIC) eines Bakteriums liegt ( $fT > MIC$ )<sup>41</sup>. Die minimale Hemmkonzentration ist die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die das Wachstum der untersuchten Erreger gerade noch hindert. Somit ist die Zeit oberhalb der MIC ( $T_{>MIC}$ ) der entscheidende prädiktive Faktor zur Beurteilung der Effektivität von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika. Der Schwellenwert der minimalen Hemmkonzentration, der in vivo für einen maximalen Therapieerfolg notwendig ist, sowie die Zeitdauer, in der der freie Antibiotikaanteil oberhalb der MIC liegt, wird kontrovers diskutiert. Für Piperacillin/Tazobactam wird angenommen, dass eine optimale Wirksamkeit dann erreicht wird, wenn die Serumkonzentration zu 100% der Zeit oberhalb der MIC liegt bzw. wenn, die Serumkonzentration zu 50% der Zeit oberhalb der vierfachen MIC liegt<sup>42,43</sup>.

#### 1.2.1.4. Klinische Anwendung

Zum Anwendungsgebiet von Piperacillin/Tazobactam gehört ein weites Spektrum vor allem komplizierter Infektionen im abdominellen Bereich, in den Harnwegen

einschließlich der Pyelonephritis, im Bereich der Haut und des Weichteilgewebes. Auch für die Behandlung schwerer Pneumonien, einschließlich der nosokomialen und ventilatorassoziierten Pneumonien, sowie beim neutropenen Fieber ist es zugelassen<sup>44,45</sup>. Üblicherweise werden alle acht Stunden 4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam verabreicht.

Piperacillin/Tazobactam besitzt eine große therapeutische Breite und ist im Allgemeinen gut verträglich<sup>46</sup>. In klinischen Studien treten am häufigsten gastrointestinale (Übelkeit, Durchfall) und kutane (Ausschlag, Juckreiz) Nebenwirkungen auf<sup>44,47</sup>. Dennoch kann es gerade durch Überdosierung bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Schädigung der Blut-Hirn-Schranke zu neurotoxischen Effekten mit erhöhter neuromuskulärer Erregbarkeit und Krampfanfällen kommen. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass Penicilline in hohen Konzentrationen die GABA-vermittelten Hemmvorgänge im zentralen Nervensystem beeinflussen<sup>48</sup>.

### 1.2.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Da weder Piperacillin noch Tazobactam säurestabil sind und somit oral nicht resorbiert werden können, müssen beide Medikamente parenteral verabreicht werden<sup>44</sup>. Bei gleichzeitiger Gabe scheint Tazobactam die Pharmakokinetik von Piperacillin nicht zu beeinflussen<sup>49</sup>. Piperacillin hingegen erhöht die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ), die Area under the curve (AUC) und die Plasmahalbwertszeit von Tazobactam. Ursächlich hierfür ist die konkurrierende Wirkung auf dem renalen Eliminationsweg. Auf Grund der anteilig höheren Konzentration von Piperacillin kommt es zu dessen vorrangiger Ausscheidung<sup>49</sup>.

### 1.2.2.1. Distribution

Auf Grund der ausgesprochen hydrophilen Eigenschaften verteilen sich beide Substanzen gut in Körperflüssigkeiten und im Gewebe (außer im Fettgewebe)<sup>49,50</sup>. Sie erreichen dort Konzentrationen von 16 - 85% der Plasmakonzentration. Nur ein geringer Anteil des jeweiligen Wirkstoffes (etwa 20 - 30%) bindet an Plasmaproteine<sup>47</sup>.

### 1.2.2.2. Metabolismus und Elimination

Durch die Spaltung des  $\beta$ -Laktamrings wird Piperacillin zu einem Desethyl-Metaboliten mit unbedeutender mikrobiologischer Aktivität metabolisiert. Der Abbau von Tazobactam ergibt einen M1-Metaboliten ohne antimikrobielle Aktivität<sup>47</sup>. Beide Wirkstoffe werden zu einem großen Teil unverändert oder in Form von inaktiven Metaboliten durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion über die Niere eliminiert<sup>51</sup>. Ein geringer Prozentsatz wird biliär ausgeschieden<sup>49</sup>.

Nach Gabe von Einzel- oder Mehrfachdosen von Piperacillin/Tazobactam ergibt sich bei Gesunden eine Plasmahalbwertszeit von 0,7 bis 1,2 Stunden<sup>45</sup>.

### 1.2.2.3. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Zwar ändert sich das Verteilungsvolumen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gegenüber gesunden Patienten nicht<sup>51,52</sup>, die Eliminationshalbwertszeit erhöht sich jedoch mit abnehmender renaler Clearance um das Drei- bis Fünffache<sup>52</sup>. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion verdoppelt sich die Halbwertszeit von Piperacillin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 20 ml/min, die Halbwertszeit von Tazobactam vervierfacht sich<sup>45</sup>. Aronoff *et al.* verglichen in einer Studie die Kreatinin-Clearance ( $Cl_{cr}$ ) von nierengesunden und niereninsuffizienten Patienten nach einer Gabe von 60 mg/kg Piperacillin. Bei den

Patienten mit einer normalen Nierenfunktion ( $Cl_{cr} > 60$  ml/min) wurden 60% der verabreichten Dosis über den Urin ausgeschieden. Wohingegen die Patienten mit einer eingeschränkten Kreatinin-Clearance ( $Cl_{cr} 10 - 30$  ml/min) nur noch 35% der Piperacillindosis renal ausschieden<sup>52</sup>.

Um eine Akkumulation mit möglichen toxischen Nebenwirkungen zu vermeiden, ist eine eingeschränkte Nierenfunktion bei der Dosierung zu berücksichtigen<sup>44,52</sup>. Ab einer  $Cl_{cr} < 20$  ml/min wird eine Höchstdosis von 4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam alle 12 Stunden empfohlen<sup>45</sup>.

### 1.3. Pharmakokinetische Veränderungen bei septischen Intensivpatienten

Bedingt durch die proinflammatorische Reaktion des Immunsystems mit Freisetzung verschiedener endogener Mediatoren im Rahmen einer Sepsis kommt es unter anderem zu einer Schädigung des Gefäßendothels mit zum Teil ausgeprägten Zirkulationsstörungen. Daraus kann eine Minderperfusion der verschiedenen Organe bis hin zum Multiorganversagen resultieren.

Mit einer Vielzahl weiterer pathophysiologischer Veränderungen ist zu rechnen, die eine veränderte substanzspezifische Pharmakokinetik begünstigen.

*Makrozirkulation:* Zu den charakteristischen Merkmalen eines septischen Geschehens gehören hämodynamische Veränderungen beim Erkrankten. In der Anfangsphase eines septischen Schocks ist die Kreislaufsituation hyperdynam. Das Herzzeitvolumen und konsekutiv die Durchblutung wichtiger Organe wie Leber und Niere sind deutlich erhöht<sup>53</sup>. Durch die gesteigerte Perfusion der Niere nimmt die glomeruläre Filtration und die Clearance von renal eliminierten Substanzen zu<sup>54,55</sup>, was eine mögliche Ursache für subtherapeutische Konzentrationen der Antibiotika im Blut und am Wirkort ist<sup>56</sup>.

*Mikrozirkulation:* Bakterielle Endotoxine und körpereigene Mediatoren verursachen Veränderungen in der Mikrozirkulation, indem sie schädigend auf das Gefäßendothel einwirken. Eine Vasodilatation und eine gesteigerte Permeabilität der Kapillaren können die Folge sein<sup>57</sup>. Dieses sogenannte „capillary leak-Syndrom“ bedingt eine Flüssigkeitsverschiebung vom Intravasalraum ins Interstitium<sup>58</sup>. Hierdurch erhöht sich das Verteilungsvolumen von hydrophilen Antibiotika und vermindert deren Plasmakonzentration<sup>59</sup>. Durch das verringerte intravasale Volumen entsteht häufig eine Hypotension, die eine intensiviertere Volumentherapie notwendig macht und letztlich eine weitere Vergrößerung des Verteilungsvolumens bewirkt<sup>60</sup>. Frey *et al.* konnten zeigen, dass das Verteilungsvolumen von hydrophilen Substanzen bei septischen Intensivpatienten verglichen mit nicht kritisch erkrankten Patienten um das Zweifache erhöht ist<sup>61</sup>.

Das geschädigte Gefäßendothel kann zudem die Antibiotikaverteilung in den Geweben beeinträchtigen, so dass am Infektionsort möglicherweise keine ausreichend hohen Gewebespiegel erreicht werden. Boselli *et al.* konnten bei Intensivpatienten mit einer Beatmungspneumonie nur 40 - 50% der im Blut gemessenen Piperacillinkonzentration am Wirkort in den Alveolen nachweisen<sup>62</sup>.

*Plasmaproteinbindung:* Die Proteinbindung von Antibiotika nimmt entscheidend Einfluss auf deren Pharmakokinetik<sup>63</sup>. Besonders in der frühen Phase einer Erkrankung ist die Serumkonzentration von Albumin, eines der wichtigsten Plasmaproteine, bei kritisch Kranken deutlich vermindert. In der SAFE Studie aus dem Jahr 2006 wiesen mehr als 40% der untersuchten Intensivpatienten Albuminwerte  $\leq 25$  g/l auf, was deutlich unterhalb des Normwerts von 35 - 55 g/l liegt<sup>64</sup>. Die Hypoalbuminämie bewirkt, dass ein geringerer Anteil des Antibiotikums an Proteine gebunden vorliegt und somit die Serumkonzentration von freiem Antibiotikum größer ist<sup>65</sup>. Da nur der ungebundene Anteil hepatisch oder renal eliminiert wird, konnte zumindest ansatzweise gezeigt werden, dass durch die verminderte Plasmabindung die Elimination zunimmt<sup>66,67</sup>. Die verminderte Proteinbindung ist klinisch jedoch nur bei den Antibiotika relevant, die eine

hohe Proteinbindung ( $\geq 85 - 90\%$ ) aufweisen<sup>60</sup>. Bei Piperacillin und Tazobactam, die jeweils nur zu etwa 30% gebunden vorliegen, dürfte der Effekt eher gering ausfallen.

*Renale Dysfunktion:* Wie oben beschrieben kommt es im weiteren Verlauf der Sepsis häufig zu einer Minderperfusion der verschiedenen Organe. Sind die Nieren betroffen, äußert sich dies in einem akuten Nierenversagen mit verminderter renaler Ausscheidung von Antibiotika. In Folge dessen können die Wirkstoffe akkumulieren und zu toxischen Nebenwirkungen führen<sup>56,68</sup>.

Auf Grund der verschlechterten Nierenfunktion wird häufig mit einer renalen Ersatztherapie begonnen. Je nach Intensivstation unterscheiden sich jedoch die eingesetzten Verfahren (Hämofiltration, Hämodialyse oder Hämodiafiltration), die verwendeten Geräte und die jeweiligen Einstellungen voneinander. Hinzu kommen individuelle Einflussfaktoren auf die renale Elimination von Antibiotika, etwa eine erhaltene Restfunktion der Niere. Bei Patienten, die wegen eines akuten Nierenversagens mit einem renalen Ersatzverfahren behandelt werden, variieren die Talspiegel von Antibiotika stark. Werden die üblichen Dosisempfehlungen angewendet, liegt der Talspiegel in mindestens 25% der Zeit zwischen zwei Antibiotikagaben nicht im Zielbereich<sup>69</sup>. Die allgemeingültigen Dosierempfehlungen ermöglichen es in diesen Fällen kaum, optimale Wirkspiegel im Serum zu erzielen.

Die Serumkonzentration von Piperacillin/Tazobactam als renal eliminierte Substanz wird vermutlich gerade durch die renale Dysfunktion und das veränderte Verteilungsvolumen stark beeinflusst. Da Piperacillin und Tazobactam je zu etwa 30% proteingebunden im Serum vorliegen, sind die Effekte der Hypoalbuminämie hingegen zu vernachlässigen.

#### 1.4. Therapeutisches Drug Monitoring

Unter Einbeziehung der pharmakodynamischen und –kinetischen Eigenschaften eines Medikaments geben die Hersteller Empfehlungen bezüglich Dosierung und Häufigkeit der Gabe ab. Sie basieren sowohl auf in vitro wie auch auf klinischen Studien. In vivo Studien werden jedoch an gesunden Probanden vorgenommen und spiegeln nicht die vielfältigen pathophysiologischen Veränderungen wider, die bei kritisch kranken Patienten auftreten und zu erheblichen inter- und intraindividuellen Schwankungen der Serumkonzentrationen führen können. Gerade bei Intensivpatienten können Serumkonzentrationen im subtherapeutischen Bereich resultieren mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit eines verminderten Therapieerfolges bis hin zu einem Therapieversagen. Auch die Entwicklung von Resistenzen wird durch Antibiotikakonzentrationen unterhalb des therapeutisch wirksamen Bereichs gefördert<sup>70,71</sup>.

Eine Möglichkeit zur Individualisierung und Optimierung der antibiotischen Therapie bietet das Therapeutische Drug Monitoring (TDM). Grundprinzip hierbei ist die Konzentrationsbestimmung von Arzneimitteln in verschiedenen biologischen Flüssigkeiten (meist im Blutserum oder -plasma)<sup>72</sup>. Unter Berücksichtigung unterschiedlicher klinischer Parameter (wie Körpergröße, Gewicht, Dosisregime und Zeiten der Arzneistoffgabe und Probenentnahme) lassen sich mit Hilfe einer entsprechenden Software Konzentrations-Zeit-Profile erstellen und pharmakokinetische Parameter wie die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ), die Clearance (Cl) und das Verteilungsvolumen (Vd)) berechnen<sup>24,73,74</sup>. TDM bietet die Möglichkeit, für jeden Patienten unter Beachtung seiner Pharmakokinetik eine individuelle Dosisempfehlung zu geben. Bedingt durch verschiedene Einflussgrößen wie Alter, Grunderkrankung und Begleitmedikation unterscheiden sich Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Elimination von Arzneistoffen von Mensch zu Mensch, so dass bei gleicher Dosis ein mehr als 20facher Unterschied in der Steady-state-Konzentration auftreten kann<sup>75</sup>.

Hierauf beruht die große Bedeutung des Drug Monitorings für die Optimierung des Therapieregimes und die Minimierung der Nebenwirkungen.

Schon seit Langem wird Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie und Neurologie zur Therapieüberwachung bei Einnahme von trizyklischen Antidepressiva, Antikonvulsiva, Lithium sowie bei einigen Antipsychotika erfolgreich eingesetzt<sup>76</sup>. Im Bereich der Antibiotika wird bis jetzt nur bei den Aminoglykosiden Gentamicin, Amikacin und Tobramycin sowie bei dem Glykopeptid Vancomycin routinemäßig die Therapie an die gemessenen Serumspiegel angepasst<sup>77</sup>. Dies ist sinnvoll, da die therapeutische Breite gering ist und toxische Effekte schnell auftreten können<sup>59,78,79</sup>. Bisher erschien die Quantifizierung der  $\beta$ -Laktam-Antibiotika auf Grund der großen therapeutischen Sicherheit nicht notwendig<sup>77</sup>. Weil jedoch das Erreichen einer adäquaten Serumkonzentration eines Antibiotikums bei vielen kritisch kranken Patienten schwierig ist, wird eine individuelle Dosierung zur Verbesserung der Ansprechrate auf die Therapie und somit des Outcomes auch im gesamten Bereich der antimikrobiellen Therapie zunehmend bedeutsam<sup>80,81</sup>.

### 1.5. Zielsetzung

Als komplexes Krankheitsbild variiert die Sepsis in Schwere, Verlauf und Outcome zwischen den einzelnen Patienten in besonderem Maße. Die vielfältigen pathophysiologischen Veränderungen verlaufen individuell unterschiedlich und bedingen eine entsprechende Variabilität in der Pharmakokinetik der verabreichten Antibiotika. Die substanzspezifische Pharmakokinetik kann derartig verändert sein, dass die allgemeinen Dosisempfehlungen nicht zu ausreichend hohen Wirkspiegeln führen.

Die vorliegende Arbeit verfolgt im Wesentlichen zwei Ziele.

Mittels Messung der Serumkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam unter einheitlichen, kontrollierten Bedingungen soll evaluiert werden, inwieweit und über welchen Zeitraum sich der therapeutisch angestrebte Bereich erreichen lässt. Durch Korrelation der Serumkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam soll zudem ein möglicher Zusammenhang im Konzentrationsverlauf beider Antibiotika untersucht werden. Hierfür wurde eine relativ große Gruppe von Intensivpatienten mit heterogenen Charakteristika bezüglich demographischer und klinischer Eigenschaften und eine relativ lange Studiendauer von vier Tagen gewählt, um die in mehreren Studien vorgeschriebene intra- und interindividuelle Variabilität besser beurteilen zu können<sup>69,82,83</sup>.

Des Weiteren soll beurteilt werden, ob es bestimmte Parameter gibt, die einen signifikanten Einfluss auf die Serumkonzentration von Piperacillin ausüben. Dies wurde mit der Dokumentation verschiedener Laborparameter und klinischer Daten versucht. Besondere Beachtung verdienen dabei solche Parameter, die die Serumkonzentration der hauptsächlich renal eliminierten Antibiotikakombination beeinflussen. Dazu gehören Änderungen der Nierenfunktion und renale Ersatzverfahren. Aber auch das Dosisregime, da bei eingeschränkter Nierenfunktion die Antibiotikagabe in nierenadaptierter Dosierung verabreicht wird.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Das Studienprotokoll (Projekt 428 - 12) wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt und gemäß den allgemein zu beachteten

Ethikstandards, die seit 1964 in der Deklaration von Helsinki sowie deren Novellierungen festgelegt sind, durchgeführt.

#### 2.1.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen September 2013 bis September 2014 wurden 60 kritisch kranke Patienten, die auf einer der drei anästhesiologischen Intensivstationen des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München am Campus Großhadern behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen. Bei allen Intensivpatienten lag nach klinischer Einschätzung oder auch durch Laborparameter bestätigt eine Infektion vor, die auf Grund des vermuteten oder nachgewiesenen Erregerspektrums mit dem Antibiotikum Piperacillin/Tazobactam therapiert wurde. Die Therapieindikation erfolgte unabhängig von der Studienteilnahme.

Voraussetzung für eine Studienteilnahme war Volljährigkeit sowie eine schriftliche Einwilligung vom jeweiligen Patienten bzw. dem rechtmäßigen Betreuer. Zur Gewinnung valider Daten konnten nur die Patienten eingeschlossen werden, bei denen ein Intensivaufenthalt von mindestens drei Tagen vorhersehbar war. Um etwaige Einflüsse auf die Pharmakokinetik und den Therapieerfolg gering zu halten, durften die Patienten 14 Tage bis 48 Stunden vor Studienbeginn kein Piperacillin/Tazobactam im Rahmen einer vorangegangenen Therapie erhalten haben. Patienten, die nur prophylaktisch ohne Hinweis auf eine Infektion eine antibiotische Therapie erhielten, wurden nicht berücksichtigt.

## 2.1.2. Patientendokumentation

Sobald ein Patient in die Studie eingeschlossen wurde, erhielt er eine individuelle Nummer zugeteilt. Mittels dieser wurden die erhobenen Daten und entnommenen Blutproben anonymisiert. Die Dokumentation erfolgte in Papierform.

Mit Aufnahme in die Studie wurden von jedem Patienten einmalig personenbezogene Daten und Angaben zu seinen Krankheiten dokumentiert. Zusätzlich wurden täglich weitere Labor- und klinische Parameter sowie der APACHE II- und der SOFA-Score bestimmt. Grundlage für die Erhebung der Scoring Systeme waren jeweils die schlechtesten Werte der einzelnen abgefragten Organsysteme innerhalb der vorangegangenen 24 Stunden.

Eine Übersicht über die erhobenen Daten und Parameter findet sich in folgender Tabelle.

---

Personenbezogene Daten	Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht
------------------------	-----------------------------------

---

Krankheitsangaben	ARDS, Lungen-, Lebertransplantation, weitere Diagnosen
-------------------	--

---

Blutparameter	<ul style="list-style-type: none"><li>- Elektrolyte: Natrium, Kalium</li><li>- Leberwerte: AST, ALT, Pseudocholinesterase, Bilirubin gesamt, Albumin</li><li>- Nierenwerte: Kreatinin, Harnstoff</li><li>- Gerinnung: Quick, Antithrombin, Fibrinogen, pTT, Faktor V</li><li>- Blutbild: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten</li><li>- Entzündungswerte: CRP, Interleukin 6</li></ul>
---------------	--

---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glukose, anorganisches Phosphat</li> <li>- Arteriell Blutgase: Blut-pH, Laktat, Bikarbonat (jeweils der schlechteste Wert innerhalb von 24 Stunden)</li> </ul>
Klinische Daten	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glasgow-Coma-Score</li> <li>- APACHE II-Score</li> <li>- SOFA-Score</li> <li>- 24-Stunden Gesamtbilanz</li> <li>- Akutes Nierenversagen (nicht vorhanden oder AKIN-Stadium 1 - 3)</li> </ul>
Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ECMO-Verfahren (veno-venös, veno-arteriell)</li> <li>- Laufzeit</li> <li>- Blut- und Gasfluss</li> <li>- Membran</li> <li>- Kanülierung (Ort, Kanülengröße)</li> <li>- ECMO-Wechsel (Datum, Uhrzeit)</li> </ul>
Nierenersatzverfahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorbestehende Filterlaufzeit</li> <li>- Blut- und Dialysatfluss</li> <li>- Ultrafiltration</li> <li>- Citrat- und Calciumfluss</li> <li>- Arterieller, venöser und transmembranöser Druck</li> <li>- Bilanz (ml)</li> <li>- Katheterlage</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Filterwechsel (Datum, Uhrzeit)</li> <li>- Antikoagulation und Dosierung</li> </ul>
Urinausscheidung (jeweils über 24h hinweg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 24 Stunden Urinsammelmenge</li> <li>- Kreatinin-Clearance</li> <li>- Kreatinin</li> <li>- Albumin</li> </ul>

**Tabelle 1)** Daten bzw. Parameter, die einmalig zu Studienbeginn bzw. täglich erhoben wurden.

Mikrobiologische Befunde wurden sechs Tage vor bis sechs Tage nach Studienbeginn dokumentiert. Die Bestimmung der Empfindlichkeit von Bakterien auf Piperacillin/Tazobactam erfolgte in Anlehnung an die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing festgelegten Grenzwerte<sup>84</sup>.

### 2.1.3. Probengewinnung

Die in der Studie eingeschlossenen Patienten erhielten gemäß den gängigen Empfehlungen jeweils 4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam als intravenöse Bolusinfusion über 30 Minuten. Bei den Patienten mit einer normalen Nierenfunktion wurde die Antibiotikakombination dreimal täglich bzw. bei denen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (GFR < 20 ml/min) zweimal täglich verabreicht. Für die Antibiotikagabe waren feste Zeiträume vorgesehen (3x/d: 7:30 - 8:00 Uhr, 15:30 - 16:00 Uhr und 23:30 - 00:00 Uhr; 2x/d: 7:30 - 8:00 Uhr und 19:30 - 20:00 Uhr).

Die Studiendauer mit täglich mehrfachen Blutentnahmen und der genauen zeitlichen Dokumentation der tatsächlichen Antibiotikagaben und Blutentnahmen wurde pro Patient auf vier Tage festgelegt. Sobald die medizinische Indikation für die Gabe von Piperacillin/Tazobactam bei einem Patienten vorlag, wurden die Einschlusskriterien

geprüft und die Einwilligung zur Studienteilnahme vom Patienten bzw. dessen Betreuer eingeholt. Am nächsten Morgen bzw. spätestens 48 Stunden nach der ersten Gabe des Antibiotikums wurde mit den Blutentnahmen zur Bestimmung der Antibiotikakonzentration im Serum begonnen. Das Blut wurde in 1,2 ml Serummonovetten an liegenden, arteriellen oder zentralvenösen Kathetern abhängig vom Dosisregime nach unten stehendem zeitlichen Schema entnommen (Abbildung 1).

Zur Bestimmung der Talspiegel wurde morgens unmittelbar vor der Antibiotikagabe die erste Blutprobe abgenommen. Bei den Patienten, die dreimal täglich eine Antibiotikagabe erhielten, fanden an Tag 1 die weiteren Blutentnahmen während bzw. zwischen den einzelnen Gaben planmäßig 15, 30, 90, 240 und 475 Minuten nach Beginn der jeweiligen Infusion statt. Bei zweimal täglicher Antibiotikagabe waren die Blutentnahmen jeweils 15, 30, 90, 240, 435 und 715 Minuten nach Infusionsbeginn vorgesehen. Die Abnahmen, die nach 475 bzw. 715 Minuten erfolgten, dienten gleichzeitig der Talspiegelbestimmung vor der nächsten Antibiotikagabe.

Um den Blutverlust durch die Vielzahl an Blutentnahmen möglichst gering zu halten, wurden an den Studientagen 2, 3 und 4 nur die Blutproben abgenommen, die im Zeitraum zwischen der morgendlichen und der nachfolgenden Antibiotikagabe lagen (bei dreimal täglicher Gabe bis einschließlich der Abnahme um 15:25, bei zweimal täglicher Gabe bis einschließlich der Abnahme um 19:25). Insgesamt wurden den Patienten unabhängig vom Dosisregime zusätzlich maximal 39 ml Blut im Rahmen der Studienteilnahme über die vier Tage hinweg entnommen. Durch eine Probenmenge von 1,2 ml pro Entnahme hielt sich die Belastung durch die zusätzliche Blutentnahme für die Patienten in vertretbaren Grenzen. Um die Studie möglichst gut in den klinischen Alltag einbinden zu können, wurden die tatsächlichen Zeiten der Blutabnahmen sowie der Antibiotikagaben dokumentiert.

**a)**

Uhrzeit	7:25	7:30	7:45	8:00	9:00	11:30	15:25	15:30	15:45	16:00	17:00	19:30	23:25	23:30	23:45	00:00	1:00	3:30
Antibiotikagabe		—————						—————						—————				
Blutentnahmen Tag1																		
Blutentnahmen Tag 2 - 4																		
Zeit (min)	-5	0	15	30	90	240	475/ -5	0	15	30	90	240	475/ -5	0	15	30	90	240

**b)**

Uhrzeit	7:25	7:30	7:45	8:00	9:00	11:30	14:45	19:25	19:30	19:45	20:00	21:00	23:30	2:45
Antibiotikagabe		—————							—————					
Blutentnahmen Tag 1														
Blutentnahmen Tag 2 - 4														
Zeit (min)	-5	0	15	30	90	240	435	715/ -5	0	15	30	90	240	435

**Abbildung 1)** Schematische Darstellung der Antibiotikagaben und Blutentnahmen bei **a)** 3x täglicher Verabreichung, **b)** 2x täglicher Verabreichung

Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Abnahme in das Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums Großhadern geschickt. Nach Zentrifugation der Proben für 10 Minuten bei 4000 Umdrehungen wurde das Serum aliquotiert und in 2 ml Safe-Lock Tubes zunächst bei -20°C und spätestens nach 24 Stunden bei -80°C gelagert. Bei diesen Temperaturen sind keine bzw. nur sehr geringe lagerungsbedingte Einflüsse auf die Antibiotikakonzentrationen anzunehmen<sup>85</sup>.

## 2.2. Analytik - Messung der Antibiotikakonzentration

Die Messung der Piperacillin- und Tazobactamkonzentration fand durch die Mitarbeiter des Instituts für Laboratoriumsmedizin an den dortigen Geräten statt und erfolgte nach der in Zander *et al.* beschriebenen Methode mittels ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS)<sup>85</sup>. Kurz zusammengefasst wurden die Serumproben wie folgt analysiert.

### 2.2.1. Probenvorbereitung

Nach dem Auftauen wurde das Patientenserum mit dem internen Standard von 4 mg/l Piperacillin-D5 vermischt und die Serumproteine durch Zugabe von Acetonitril ausgefällt. Die Phasentrennung erfolgte mittels Zentrifugation. Der so erhaltene Überstand wurde abpipettiert und mit einer Methanol-Wasser-Lösung verdünnt. Diese Mischung diente letztlich zur Bestimmung der Serumkonzentration von Piperacillin und Tazobactam.

### 2.2.2. UHPLC-MS/MS

Für die Messungen wurde eine spezielle Art der Chromatographie, die sogenannte UHPLC, an ein Massenspektrometer gekoppelt. Auf Grund einer veränderten technischen Bauweise ermöglicht die UHPLC gegenüber der herkömmlichen HPLC eine schnellere Analysegeschwindigkeit und eine bessere Trennleistung, d.h. es können kleinere Moleküle aus einem Gemisch detektiert werden.

Im ersten Schritt wurde das Probengemisch dem Chromatographen zugeführt, in dem vereinfacht gesagt die Auftrennung in die einzelnen Substanzen erfolgte. Zunächst wurde das Gemisch in eine mobile Phase - bei dieser Methode aus Wasser und Ameisensäure bzw. Methanol und Acetonitril bestehend - eingebracht. In dieser gelöst wandert das Gemisch entlang einer stationären, nicht beweglichen Phase zum Tandem-Massenspektrometer. Zwischen der Probe sowie der mobilen und der stationären Phase entstehen Wechselwirkungen, die zu einer unterschiedlich schnellen Durchflussgeschwindigkeit der Moleküle und als Folge zu einer Auftrennung des Gemischs führen. Die einzelnen Substanzen gelangen nach unterschiedlichen Zeiten zum Massenspektrometer; dies kann in Form eines Chromatogramms abgebildet werden. Für jede zu analysierende Substanz ergibt sich abhängig von der Durchflussgeschwindigkeit ein charakteristischer Peak. Für Piperacillin zeigte sich dieser Peak nach 3,38 Minuten und für Tazobactam nach 2,41 Minuten. Zur Quantifizierung der Konzentration wurde die Area under the curve (AUC) des Peaks berechnet und zur Validierung der Ergebnisse mit der AUC des Peaks einer standardisierten Piperacillin- und Tazobactamstammlösung verglichen.

Zur Untersuchung der Substanzen auf molekularer Ebene wurde das Gemisch anschließend dem Tandem-Massenspektrometer zugeführt. Bei dieser Methode werden zwei Massenspektrometer hintereinander durch eine Kollisionszelle gekoppelt, um die Selektivität zu erhöhen. Im ersten Massenspektrometer erfolgt die Auftrennung der Ionen aus dem Gesamtionenstrom nach ihrem Masse-Ladungs-Verhältnis durch

die Anlage eines Hochspannungsfeldes. Die Ionen, die mit ihrem Masse-Ladungs-Verhältnis dem der Zielanalyte Piperacillin und Tazobactam entsprachen, wurden der Kollisionszelle zugeführt. Durch den Zusammenstoß mit Argongas zerfallen die Ionen hier in immer kleinere Teilchen. Im nachgeschalteten zweiten Massenspektrometer treffen die Fragmente auf einen Detektor, der die einzelnen Molekülzerfallsprodukte in Form von Peaks darstellt. Die Bestimmung der Konzentration von Piperacillin und Tazobactam erfolgte durch Abgleich des Peaks der Zielanalyte mit dem Peak, der durch einen internen Standard von Piperacillin und Tazobactam gemessen worden war.

## 2.3. Auswertung

### 2.3.1. Definition des Talspiegels

Um beurteilen zu können, ob die Antibiotikakonzentrationen im Serum innerhalb des definierten therapeutischen Bereichs lagen, wurde der jeweilige Talspiegel herangezogen. Dies ist die Serumkonzentration, die unmittelbar vor der nächsten Antibiotikagabe gemessen wurde. Blutproben, die nach Beginn der Antibiotikagabe abgenommen worden waren, wurden nicht berücksichtigt.

### 2.3.2. Definition des Zielbereichs der Serumkonzentration von Piperacillin

Da zu Beginn einer Antibiotikatherapie häufig noch keine mikrobiologischen Befunde zu dem potentiellen Erreger, der die Infektion ausgelöst hat, vorliegen und die für eine adäquate antibiotische Therapie notwendige minimale Hemmkonzentration (MIC) unbekannt ist, muss man von der höchsten minimalen Hemmkonzentration für ein Bakterium, das sensibel gegenüber dem verabreichten Antibiotikum ist, ausgehen<sup>86</sup>. Für die vorliegende Arbeit wurde die hochpathogene und klinisch höchst relevante

Species *Pseudomonas aeruginosa* gewählt. Bei Piperacillin liegt die MIC hier bei 16 mg/l<sup>82,84,86</sup>.

Da Piperacillin als Vertreter der  $\beta$ -Laktame eine zeitabhängige Abtötungskinetik aufweist, sollte zur wirksamen Erregerbekämpfung die Serumkonzentration 100% der Zeit zwischen zwei Antibiotikagaben oberhalb der genannten MIC von 16 mg/l liegen<sup>56,86</sup>. Wenn man von einer durchschnittlichen Plasmaproteinbindung von Piperacillin von 30% ausgeht<sup>65,87,88,89</sup> und man berücksichtigt, dass nur der freie, proteinungebundene Anteil antimikrobiell wirksam ist, benötigt man in Wirklichkeit eine Piperacillinkonzentration von 22,5 mg/l im Serum (bestehend aus dem proteingebundenem und dem freien Anteil von Piperacillin).

Der therapeutisch adäquate Bereich von Piperacillin wurde also zum einen über den Talspiegel von > 22,5 mg/l (Zielbereich 1) definiert. Gemäß der Literatur sollte als weiteres Kriterium die Serumkonzentration mindestens oder gleich die Hälfte der Zeit zwischen zwei Antibiotikagaben oberhalb der vierfachen MIC von 90 mg/l ( $\geq 50\%$  T > 90 mg/l; Zielbereich 2) liegen<sup>43,88</sup>.

### 2.3.3. Definition des Zielbereichs der Serumkonzentration von Tazobactam

Gemäß der Resistenztestung durch das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)<sup>84</sup> und den Ergebnissen von Melchers *et al.* wurde für Tazobactam einen therapeutisch adäquaten Talspiegel von 4 mg/l angenommen<sup>90</sup>. Aus der genannten Studie geht hervor, dass die Kombination des Antibiotikums Ceftolozan mit 4 mg/l Tazobactam am effektivsten bei *in vitro* Versuchen gegen die meisten ESBL-bildenden *Enterobacteriaceae* wirkt<sup>90</sup>. Da Tazobactam wie Piperacillin zu 30% proteingebunden vorliegt<sup>91</sup>, erhält man bei einer Serumkonzentration von 5,7 mg/l einen freien Anteil von 4 mg/l. Für Tazobactam wurde folglich der therapeutisch adäquate Bereich oberhalb von einer Serumkonzentration von 5,7 mg/l definiert.

#### 2.3.4. Definition der Outcome-Gruppe

Anhand der mikrobiologischen Befunde wurde eine Subgruppe, die sogenannte Outcome-Gruppe definiert. Dieser wurden die Patienten zugeordnet, bei denen Bakterienstämme isoliert werden konnten, auf die folgende Kriterien zutrafen: 1. Die mikrobiologischen Isolate wurden anhand der klinischen Befunde als Auslöser für die Infektion angesehen; 2. Alle Isolate waren Bakterien und reagierten nur auf Piperacillin/Tazobactam sensibel, nicht aber auf andere, den Patienten verabreichte Antibiotika.

#### 2.3.5. Potenzielle Wechselwirkung zwischen dem Piperacillintalspiegel und verschiedenen Parametern

Neben einem möglichen Einfluss der Nierenfunktion auf die Piperacillintalspiegel wurde auch untersucht, inwieweit die Talspiegel von allen vier Studientagen mit den Konzentrationen des Entzündungsmarkers C-reaktives Protein (CRP) korrelieren. Zudem wurde sogenannte Outcome-Parameter definiert und ein möglicher Zusammenhang zwischen diesen und den Talspiegeln von Tag 1 untersucht.

Als Outcome-Parameter dienten die Mortalität innerhalb der ersten 28 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation sowie die Anzahl der Tage, die ein Patient gemessen an Tag 28 nach Verlegung von der Intensivstation überlebt hatte. Beide Parameter wurden sowohl mit den Talspiegeln aller Patienten korreliert als auch mit denen der Outcome-Gruppe.

#### 2.3.6. Pharmakokinetische Auswertung

Die pharmakokinetische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels Microsoft Excel Tabellen und SPSS.

### 2.3.7. Statistik

Die graphische Darstellung der Talspiegel beider Antibiotika von allen Patienten erfolgte für jeden einzelnen Studientag mittels Boxplot. Dieser gibt durch die Darstellung des Minimums, Medians und Maximums sowie des unteren und oberen Quartils einen guten Überblick über die erhobenen Daten.

Um einen linearen Zusammenhang zwischen den Talspiegeln von Piperacillin und Tazobactam zu untersuchen, wurden die Werte mittels SPSS rangiert, d.h. die Messwerte wurden mit Rängen versehen. Mit ihnen ließ sich der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Spearman berechnen. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,01$ .

War hierbei ein signifikanter linearer Zusammenhang erkennbar, wurden mit Hilfe des linearen Regressionsmodells die Serumkonzentrationen beider Antibiotika miteinander korreliert. Die Ergebnisse wurden in einem Streudiagramm visualisiert.

Zur Beschreibung einer möglichen Korrelation zwischen den oben genannten Parametern (Kreatinin-Clearance, Nierenersatzverfahren) und der Talspiegel von Piperacillin wurde ebenfalls der Korrelationskoeffizient  $r$  nach Spearman mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,01$  bestimmt.

Anschließend wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test die Signifikanz dieser Korrelationen überprüft. Für die Berechnung wurden die Talspiegel verwendet, die bezogen auf den zu untersuchenden Parameter im oberen bzw. unteren Quartil lagen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Demographische Parameter

Insgesamt wurden 60 Patienten mit sehr unterschiedlichen Charakteristika bezüglich ihrer klinischen Daten und Laborparameter in der Studie eingeschlossen. Die

Auswertung der täglich erhobenen Scoring Systeme ergab für den APACHE II-Score einen durchschnittlichen Wert von 24. Für den SOFA-Score wurde ein Median von 11 errechnet; dieser Wert geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko von rund 40% einher und verdeutlicht, wie schwer die Patienten erkrankt waren<sup>92</sup>. 15 Patienten waren organtransplantiert, davon hatten sieben eine Lunge und acht eine Leber erhalten. Die häufigsten Ursachen einer Sepsis lagen in einer vorausgegangenen Pneumonie (n = 36), einer Peritonitis (n = 7) oder in katheterbedingten Infektionen (n = 5). Zu den selteneren Auslösern zählten eine Cholangitis, eine Mediastinitis, ein Peritonsillarabszess (jeweils n = 2), eine Osteomyelitis, eine Spondylodiszitis, eine Endoprotheseninfektion sowie eine Urosepsis (jeweils n = 1). Bei zwei Patienten konnte kein Infektfokus gefunden werden.

Insgesamt konnten 23-mal Pilze, sechsmal Viren sowie 33-mal grampositive und 19-mal gramnegative Bakterien nachgewiesen werden.

Weitere klinische Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Eigenschaften	Alle Patienten (n = 60)	Patienten mit 4,5 g Pip/Taz 3x/d (n = 45)	Patienten mit 4,5 g Pip/Taz 2x/d (n = 15)
Weiblich/männlich (n/n)	17/43	13/32	4/11
Alter (Jahren)	63 (54 - 75)	63 (55 - 74)	64 (54 - 78)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 (24 - 29)	26 (23 - 29)	29 (26 - 31)
Scoring Systeme			
APACHE II-Score	24 (18 - 31)	24 (17 - 32)	24 (18 - 29)
SOFA-Score	11 (9 - 14)	11 (9 - 13)	12 (11 - 17)
Kreatinin-Clearance (ml/min)	60 (24 - 119)	70 (40 - 130)	11 (6 - 19)

---

Maschinelle Unterstützung (n)

Nierenersatzverfahren*	16	7	7
ECMO	3	3	0

---

**Tabelle 2)** Klinische Daten der Studienpopulation am ersten Studientag; dargestellt ist der Median, in Klammern der Interquartilsabstand. \*Bei zwei Patienten wurde während der Studienteilnahme das Dosisschema der Antibiotikagabe von 3x/d auf 2x/d reduziert.

### 3.2. Nierenfunktion und Dosisschema

Der Referenzbereich für die Kreatinin-Clearance wurde entsprechend des Durchschnittsalters von 63 Jahren bei 60 - 110 ml/min festgelegt. Die durchschnittliche Kreatinin-Clearance aller Patienten lag bei 60 ml/min, wobei 14 Patienten über die gesamte Studiendauer anurisch waren. An Tag 1 ergaben sich Werte für die Kreatinin-Clearance zwischen 2 - 233 ml/min; insgesamt 22 Patienten lagen an Tag 1 mit ihrer Nierenfunktion unterhalb des Normbereichs.

Ein Viertel der Studienpopulation (15 Patienten) erhielt auf Grund ihrer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) zweimal täglich die Antibiotikakombination Piperacillin/Tazobactam.

16 Patienten benötigten intermittierend oder über die vier Studientage hinweg ein Nierenersatzverfahren. Zur Anwendung kamen die intermittierende Hämodialyse, die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse bzw. Hämofiltration sowie die Kombination beider, die kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration. Eine Übersicht über die angewendeten Verfahren und das jeweilige Dosisschema findet sich im Anhang (Tabelle 9, Anhang).

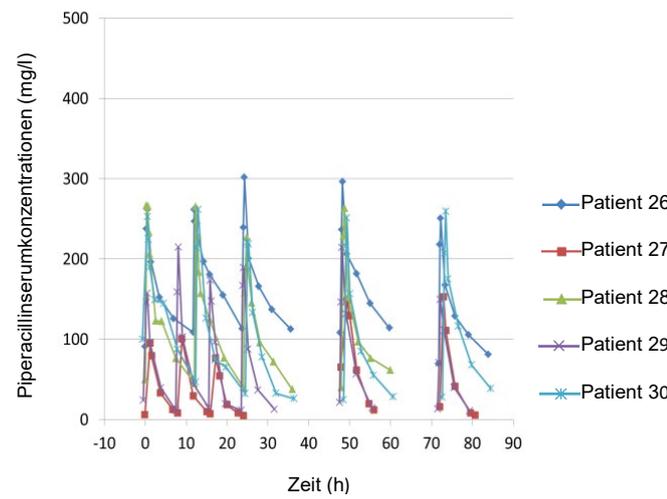
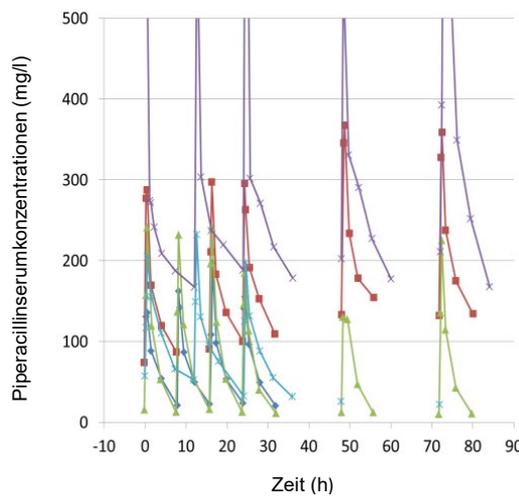
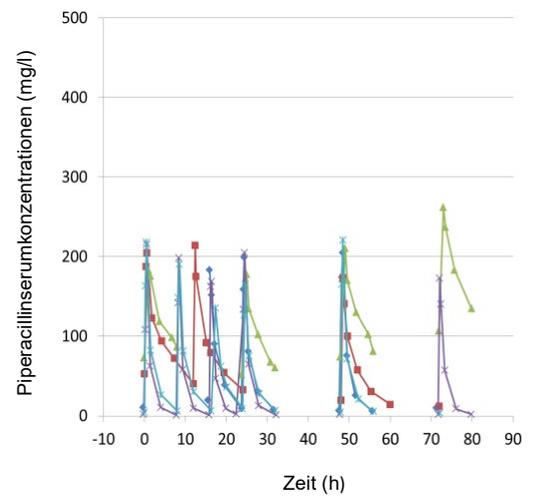
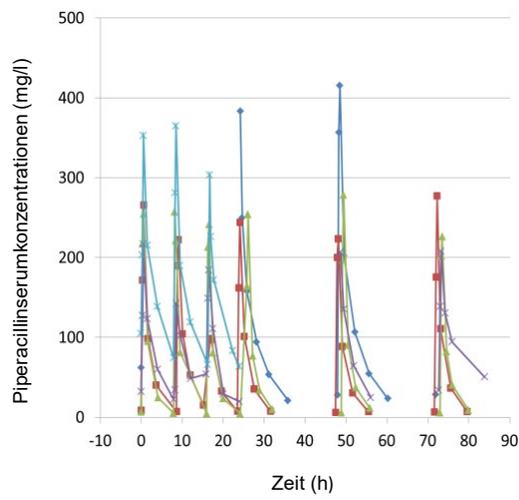
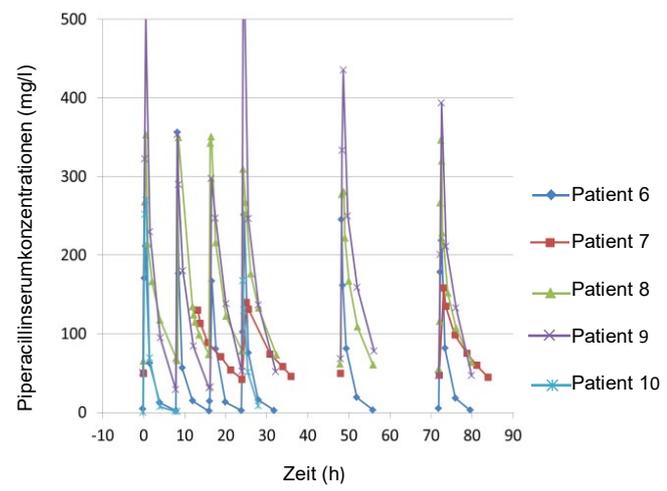
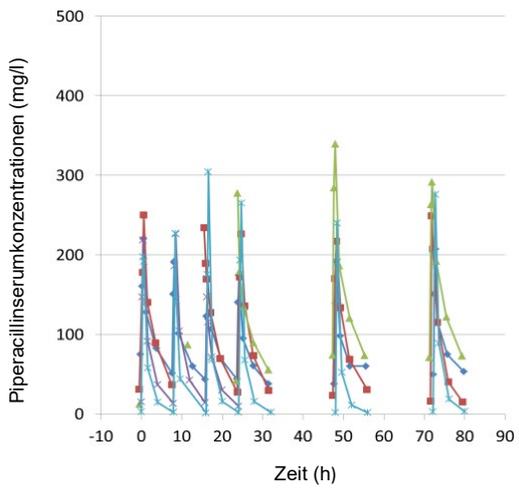
### 3.3. Outcome-Gruppe

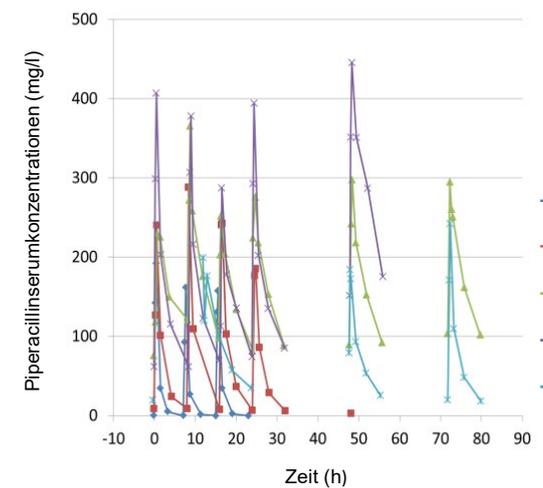
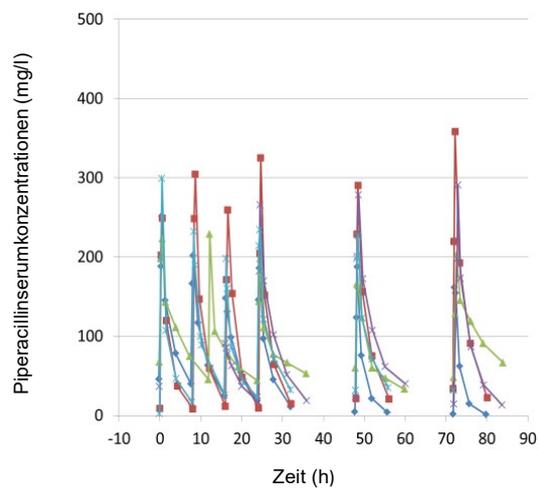
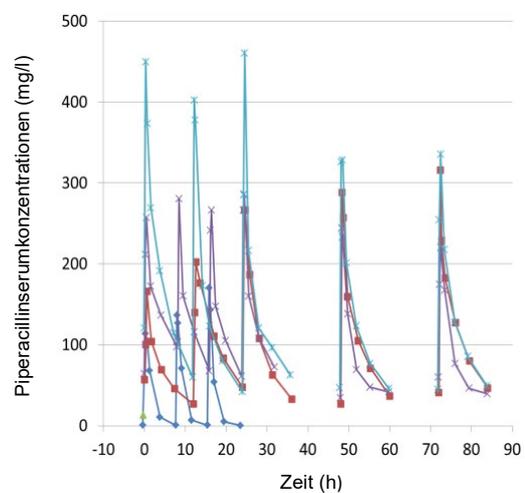
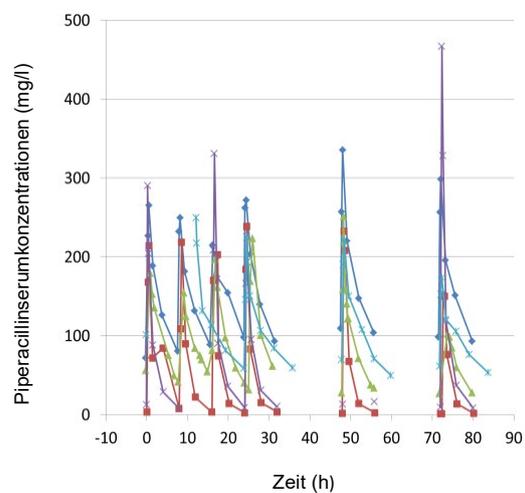
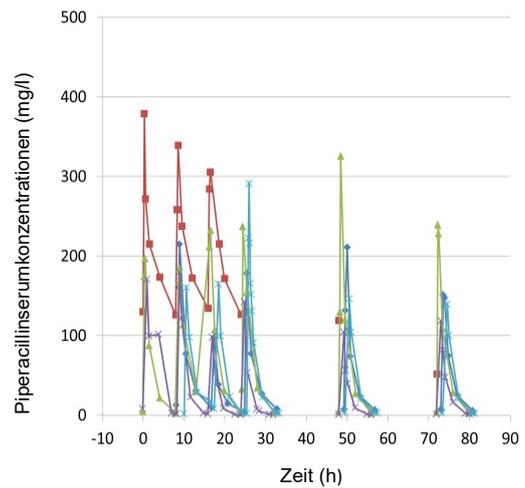
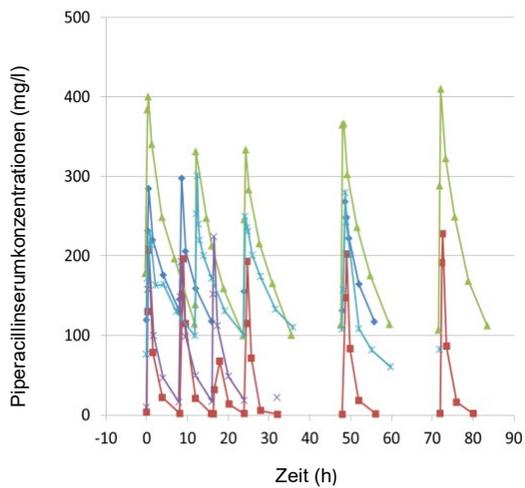
13 Patienten erfüllten die unter 2.3.4. aufgelisteten Kriterien und stellten somit die Outcome-Gruppe dar. Im Anhang findet sich eine Tabelle mit allen Patienten dieser Subgruppe und dem jeweils nachgewiesenen Keim (Tabelle 10, Anhang).

### 3.4. Verlauf der Serumkonzentration von Piperacillin

Nach der ersten Gabe von Piperacillin/Tazobactam wurde durchschnittlich nach 18,7 Stunden (IQR 6,9 - 45,6 Stunden) mit den Blutentnahmen begonnen. Während des gesamten Zeitraums wurden 20 - 33 Blutproben pro Patient entnommen (Median 29).

Zur Darstellung des Verlaufs der Serumkonzentration von Piperacillin über die vier Studientage hinweg wurde für jeden Patienten ein Serumkonzentrations-Zeit-Diagramm gefertigt





**Abbildung 2)** Verlauf der Serumkonzentration von Piperacillin (mg/l) über die Zeit (h), jeweils für die Patienten 1 - 60 dargestellt. Jeder Punkt auf der Kurve stellt eine Blutentnahme dar. Für

den Studientag 1 wurden alle Blutentnahmen dargestellt, für die Tage 2 - 4 nur die der jeweils ersten Gabe.

### 3.4.1. Interindividuelle Variabilität

Die 1627 ausgewerteten Serumkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam ergaben eine hohe Variabilität zwischen den einzelnen Patienten. Am Tag 1 lagen die Talspiegel von Piperacillin der einzelnen Patienten in einem Bereich zwischen 0,18 mg/l und 167 mg/l und unterschieden sich somit bis um das 928-fache. Ein vergleichbares Ergebnis konnte auch an jedem der folgenden Studientage beobachtet werden (Tabelle 3). Die Talspiegel variierten hier um das 123- bis 1785-fache.

	Niedrigster Talspiegel (mg/l)	Höchster Talspiegel (mg/l)	Variabilität
Tag 1	0,18	167	928-fach
Tag 2	0,1	178,5	1785-fach
Tag 3	0,74	203	274-fach
Tag 4	1,69	208	123-fach

**Tabelle 3)** Variabilität der Piperacillintalspiegel aller Patienten über die vier Studientage hinweg.

Um diese große interindividuelle Variabilität genauer aufzuschlüsseln, wurde der Einfluss der Nierenfunktion auf Piperacillin als überwiegend renal eliminiertes Antibiotikum untersucht. Hierfür wurde das Patientenkollektiv anhand des Dosisschemas in zwei Gruppen eingeteilt. Bei den Patienten, die auf Grund ihrer altersgerechten Nierenfunktion dreimal täglich die Antibiotikakombination erhielten, ließ sich eine ähnlich starke Schwankungsbreite nachweisen. An den unterschiedlichen Studientagen variierten die Talspiegel um das 99- bis 1549-fache (Tabelle 4).

	Niedrigster Talspiegel (mg/l)	Höchster Talspiegel (mg/l)	Variabilität
Tag 1	0,18	131	728-fach
Tag 2	0,1	154,9	1549-fach
Tag 3	0,74	155	209-fach
Tag 4	1,69	166	99-fach

**Tabelle 4)** Variabilität der Piperacillintalspiegel der Patienten mit einer Antibiotikagabe 3x/d.

Wesentlich geringer fiel hingegen die Variabilität bei den Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Mittelwert der Kreatinin-Clearance 11 ml/min) und somit zweimal täglichen Antibiotikagabe aus. Hier schwankten die Talspiegkonzentrationen an den vier Tagen zwischen dem 6,2- und dem 13,8-fachen (Tabelle 5).

	Niedrigster Talspiegel (mg/l)	Höchster Talspiegel (mg/l)	Variabilität
Tag 1	26,9	167	6,2-fach
Tag 2	18	178,5	9,9-fach
Tag 3	16,1	203	12,4-fach
Tag 4	15,1	208	13,8-fach

**Tabelle 5)** Variabilität der Piperacillintalspiegel der Patienten mit einer Antibiotikagabe 2x/d.

#### 3.4.2. Intraindividuelle Variabilität

Die ausgeprägte Variabilität der Talspiegel von Piperacillin innerhalb der Studienpopulation konnte bei den einzelnen Patienten nicht in demselben Maße beobachtet werden. Der Variationskoeffizient für die intraindividuelle Variabilität reichte von 6,4 bis 129% (Median 30%, IQR 23-44%). Bei mehr als der Hälfte der Patienten

waren die Talspiegel immer (n = 22) oder zumindest teilweise (n = 14) unterhalb des angestrebten therapeutischen Zielbereichs. Ein erkennbares Muster im Verlauf der Serumkonzentrationen konnte bei den meisten Patienten nicht nachgewiesen werden. Nur fünf Patienten zeigten innerhalb der vier Tage eine kontinuierliche Abnahme und ein Patient eine stetige Zunahme der Piperacillinspiegel.

### 3.5. Verlauf der Serumkonzentration von Tazobactam

Für Tazobactam wurden die Talspiegel nur bezüglich ihrer interindividuellen Variabilität ausgewertet.

Die Werte verhielten sich insgesamt vergleichbar denen zu Piperacillin. Sie variierten innerhalb der vier Studientage um das 192- bis 465-fache. Auch hier fiel eine deutlich höhere Variabilität der Talspiegel bei den Patienten mit einer dreimal täglichen Antibiotikagabe gegenüber den Patienten mit einer zweimal täglichen Gabe auf (4,2-fach vs. 242-fach an Tag 1). In den folgenden Tabellen sind die jeweils niedrigsten bzw. höchsten Werte der Talspiegel für alle Patienten (Tabelle 6) bzw. für die Patienten mit einer Antibiotikagabe von 3x/d (Tabelle 7) und 2x/d (Tabelle 8) dargestellt.

	Niedrigster Talspiegel (mg/l)	Höchster Talspiegel (mg/l)	Variabilität
Tag 1	0,1	29,32	293-fach
Tag 2	0,1	38,34	383-fach
Tag 3	0,1	46,95	469-fach
Tag 4	0,24	45,92	192-fach

**Tabelle 6)** Variabilität der Tazobactamtalspiegel aller Patienten über die vier Studientage.

	Niedrigster Talspiegel (mg/l)	Höchster Talspiegel (mg/l)	Variabilität
Tag 1	0,1	24,18	242-fach
Tag 2	0,1	22,75	228-fach
Tag 3	0,1	21,48	215-fach
Tag 4	0,24	20,75	87-fach

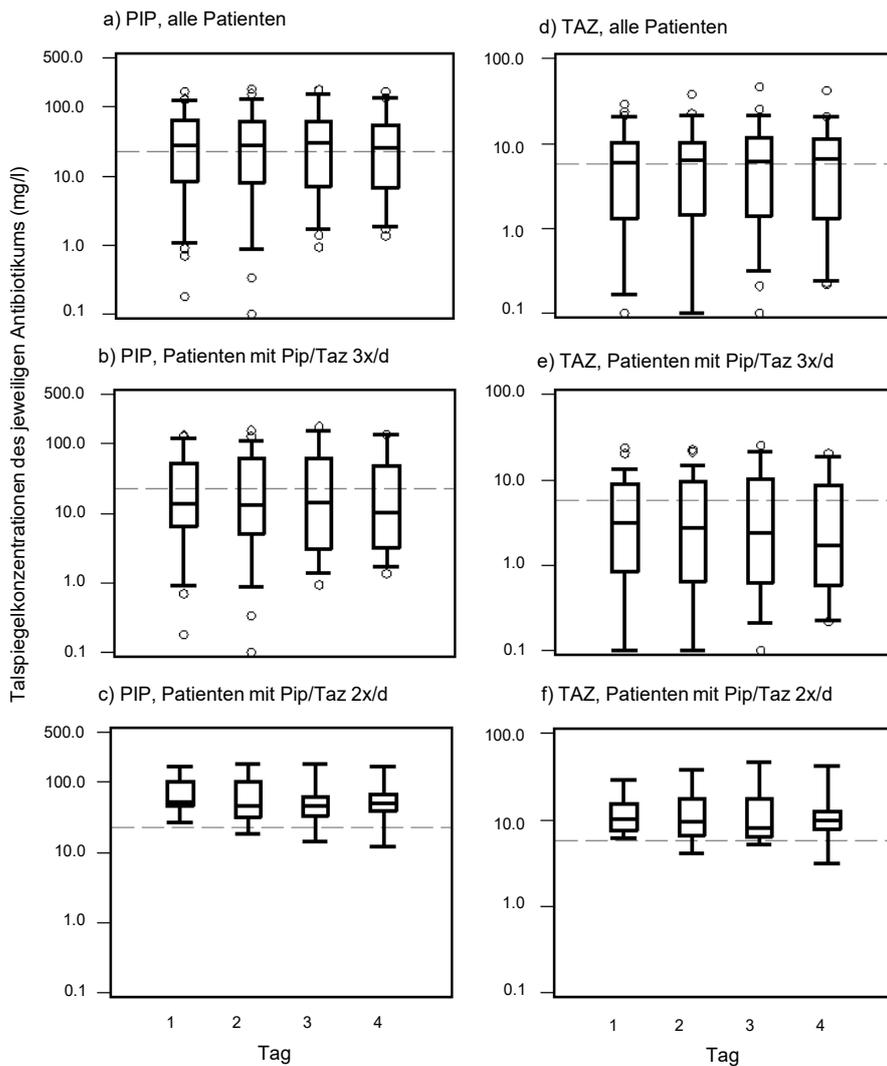
**Tabelle 7)** Variabilität der Tazobactamtalspiegel der Patienten mit einer Antibiotikagabe 3x/d über die vier Studientage.

	Niedrigster Talspiegel (mg/l)	Höchster Talspiegel (mg/l)	Variabilität
Tag 1	6,96	29,32	4,2-fach
Tag 2	3,69	38,34	10,4-fach
Tag 3	3,87	46,95	12,1-fach
Tag 4	2,88	45,92	15,9-fach

**Tabelle 8)** Variabilität der Tazobactamtalspiegel der Patienten mit einer Antibiotikagabe 2x/d über die vier Studientage.

Betrachtet man zusammenfassend nochmals die Anzahl der Patienten, deren Talspiegel unterhalb des definierten therapeutisch adäquaten Zielbereichs von 22,5 mg/l für Piperacillin bzw. 5,7 mg/l für Tazobactam lag, zeigt sich, dass an Tag 1 47% bzw. 50% der Patienten möglicherweise unterdosiert waren. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt man an den anderen Studientagen. An Tag 2 liegen bei 52% bzw. 54% der Patienten die Piperacillin- bzw. Tazobactamtalspiegel unterhalb des angestrebten Bereichs; an Tag 3 sind es 41% bzw. 47% und an Tag 4 48% bzw. 46%.

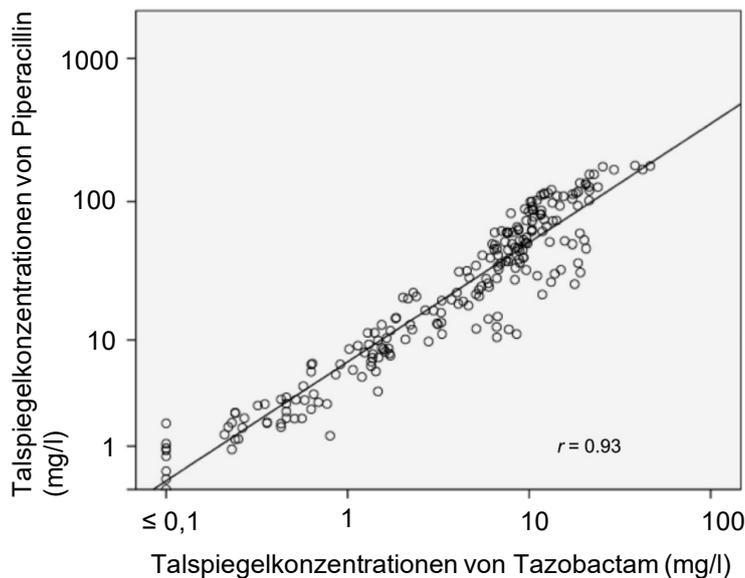
Die folgende Abbildung gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Auswertung der Talspiegel von Piperacillin und Tazobactam.



**Abbildung 3)** Talspiegel im Verlauf der vier Studientage. Talspiegel von Piperacillin für **a)** alle Patienten, **b)** Patienten mit einer Antibiotikagabe 3x/d, **c)** Patienten mit einer Antibiotikagabe 2x/d. Talspiegel von Tazobactam für **d)** alle Patienten, **e)** Patienten mit einer Antibiotikagabe 3x/d, **f)** Patienten mit einer Antibiotikagabe 2x/d. Die gestrichelte Linie markiert jeweils die untere Grenze des Zielbereichs; für Piperacillin **a) - c)** 22,5 mg/l, für Tazobactam **d) - f)** 5,7 mg/l.

### 3.6. Korrelation der Talspiegel von Piperacillin und Tazobactam

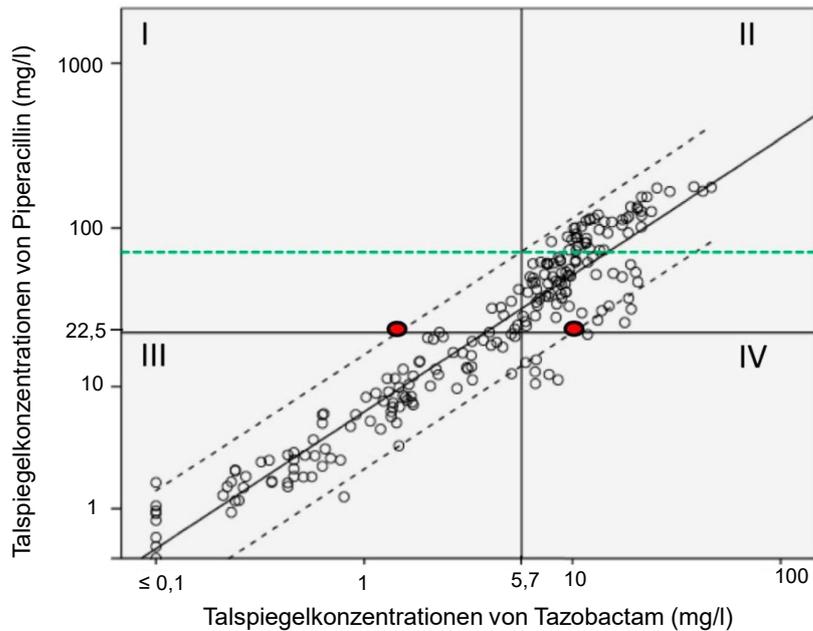
Korreliert man alle Talspiegel von Piperacillin und Tazobactam, ergibt sich mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,93$  ein enger Zusammenhang (Abbildung 4); dies gilt ebenso, wenn nur ein Talspiegel von Tag 1 für die Berechnung herangezogen wird ( $r = 0,97$ ).



**Abbildung 4)** Verhältnis aller Talspiegel von Piperacillin und Tazobactam zueinander. Die durchgängige Linie stellt die lineare Regressionsgerade dar.

Trotz dieses nahezu linearen Zusammenhangs lässt sich eine erhebliche Schwankungsbreite des Quotienten zwischen 1,3 und 10,4 beobachten. Interessanterweise ist der Variationsbereich unabhängig von der Höhe der gemessenen Piperacillinkonzentration. Vielmehr hängt der Quotient von der Zeitspanne zwischen der Probenentnahme und dem Zeitpunkt der vorangegangenen Antibiotikagabe ab (ca. 4,5 - 10 nach 15min, ca. 1,5 - 10 nach 12h).

Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse wurde die Abhängigkeit der Tazobactamspiegel von Piperacillin weiter untersucht. Die folgende Abbildung stellt die Ergebnisse dieser Analyse dar. Bei einem Piperacillintalspiegel von 22,5 mg/l ergaben sich Talspiegel von Tazobactam von 1,5 mg/l bis 10,1 mg/l.



**Abbildung 5)** Verhältnis der Talspiegel von Piperacillin und Tazobactam zueinander. Bereich I und II: Piperacillinspiegel im therapeutischen Bereich, Bereich I und III: Tazobactamspiegel im subtherapeutischen Bereich. Die schräge Linie stellt die lineare Regressionsgerade, die gestrichelten schrägen Linien die entsprechenden 95%-igen Konfidenzintervalle dar. Die senkrechte und horizontale Linie markiert die Grenzen der Zielbereiche für Piperacillin und Tazobactam. Die roten Punkte zeigen die Schnittpunkte zwischen dem Zielbereich von Piperacillin (22,5 mg/l) und dem entsprechenden 95%-igen Konfidenzintervall an. Hier lässt sich gut die große Variabilität der Tazobactamspiegel erkennen, die bei einer definierten Piperacillinkonzentration von 22,5 mg/l auftritt. Die grüne Linie repräsentiert eine Serumkonzentration von Piperacillin von 70 mg/l. Ab diesem Wert liegt ein Großteil der Tazobactamspiegel oberhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs von 5,7 mg/l.

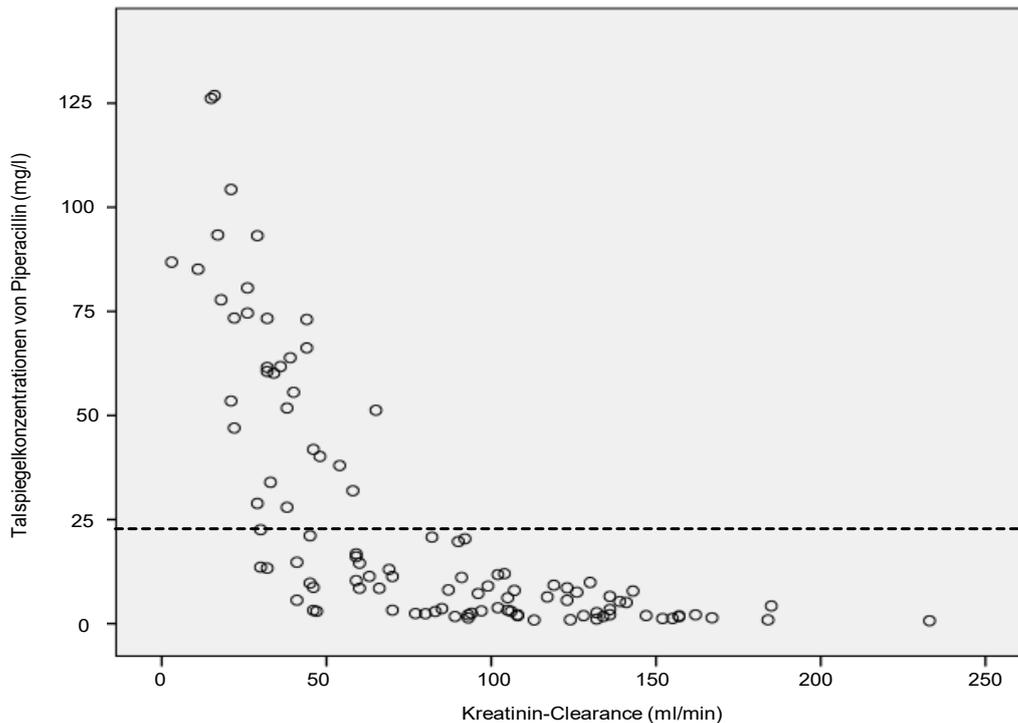
Betrachtet man das 95%- Konfidenzintervall der Regressionsgeraden, wäre ein Talspiegel von 70 mg/l für Piperacillin notwendig, um sicherzustellen, dass die Tazobactamkonzentrationen > 5,7 mg/l liegen.

### 3.7. Einfluss der Kreatinin-Clearance auf die Serumkonzentration von Piperacillin

Die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Piperacillinserumkonzentration und der Kreatinin-Clearance ergab Folgendes:

Bei etwa 50% der Studienpopulation wurden Piperacillintalspiegel unterhalb des Zielbereichs von 22,5 mg/l (Zielbereich 1) gemessen. Nahezu alle Patienten, die mit ihrer Kreatinin-Clearance im untersten Viertel (Kreatinin-Clearance von 2 - 19 ml/min) lagen, wiesen über die vier Studientage hinweg adäquate Talspiegel auf. Bei der Gruppe, die mit einer Kreatinin-Clearance von 108 - 233 ml/min im obersten Quartil lag, erreichte keiner der Patienten einen ausreichenden Talspiegel. Dies deckt sich mit dem Ergebnis, dass annähernd alle Patienten, die beide Antibiotika auf Grund ihrer eingeschränkten Nierenfunktion zweimal täglich erhielten, adäquate Talspiegel aufweisen (an Tag 1 100%; IQR der Kreatinin-Clearance 6 - 19 ml/min). Bei den Patienten mit einer täglich dreimaligen Antibiotikagabe erreichte nur ein geringer Teil adäquate Talspiegel von Piperacillin (an Tag 1 38%; IQR der Kreatinin-Clearance 40 - 130 ml/min). Betrachtet man nochmals den Zusammenhang zwischen der Kreatinin-Clearance und den Talspiegeln dieser Gruppe (ohne Patienten mit einem Nierenersatzverfahren) genauer, fällt auf, dass kein Patient an den Tagen mit einer gemessenen Clearance > 65 ml/min und nur 55% der Patienten an den Tagen mit einer gemessenen Clearance zwischen 30 - 65 ml/min adäquate Spiegel aufwiesen. Alle Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min erreichten allerdings den therapeutisch angestrebten Zielbereich von Piperacillin. Die Abhängigkeit der Talspiegel von Piperacillin von der Kreatinin-Clearance geht aus dem hohen Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,837$  hervor ( $p < 0,001$ ).

Die folgende Abbildung verdeutlicht nochmals den Zusammenhang zwischen dem Piperacillintalspiegel und der Kreatinin-Clearance. Je niedriger die Kreatinin-Clearance, umso eher liegt der Talspiegel von Piperacillin im therapeutisch angestrebten Bereich.



**Abbildung 6)** Verhältnis der Piperacillintalspiegel zur Kreatinin-Clearance für die Patienten, die 4,5 g Piperacillin/Tazobactam 3x/d verabreicht bekamen. Es wurden keine Patienten mit einem Nierenersatzverfahren einbezogen. Die gestrichelte Linie stellt den Zielbereich der Piperacillintalspiegel von 22,5 mg/l dar.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt man, wenn bei den genannten Patienten untersucht wird, wie weit der Zielbereich 2 ( $\geq 50\%$  T > 90) erreicht wird. Insgesamt erzielte nur ein geringer Anteil aller Patienten den definierten, therapeutisch adäquaten Bereich (etwa 40% während der vier Studientage). Vergleicht man jedoch den prozentualen Anteil der einzelnen Patientengruppen, die im Zielbereich 1 bzw. 2 lagen, wird deutlich, dass erheblich weniger Patienten den Zielbereich 2 erreichten. Dies betrifft vor allem die Patienten, die zweimal täglich die Antibiotikakombination erhielten bzw. die mit ihrer Kreatinin-Clearance im untersten Quartil lagen (Abbildung 7).

Patientengruppen, Anzahl der Patienten <sup>1</sup>	Prozentsatz der Patienten, die im jeweiligen Zielbereich lag			
	Talspiegel $\geq 22,5$ mg/l		$\geq 50\%$ der Zeit $> 90$ mg/l	
	Tag 1	Tag 4	Tag 1	Tag 4
Alle Patienten, n = 60	53%	52%	40%	38%
Kreatinin-Clearance im untersten Quartil <sup>2</sup> , n = 11	100%	86%	62%	67%
Kreatinin-Clearance im obersten Quartil <sup>3</sup> , n = 11	0%	0%	9%	0%
Mit Nierenersatzverfahren, n = 10	80%	71%	62%	57%
Ohne Nierenersatzverfahren, n = 50	48%	49%	36%	33%
4,5 g Piperacillin/Tazobactam 2x/d, n = 15	100%	82%	64%	50%
4,5 g Piperacillin/Tazobactam 3x/d, n = 45	38%	35%	33%	32%

**Abbildung 7)** Verteilung der Patientengruppen bezogen auf die Zielbereiche von Piperacillin.

<sup>1</sup> Anzahl der Patienten, die an Tag 1 in der Studie eingeschlossen waren, <sup>2</sup> Kreatinin-Clearance

2 - 19 ml/min, <sup>3</sup> Kreatinin-Clearance 108 - 233 ml/min.

### 3.8. Einfluss von Nierenersatzverfahren auf die Serumkonzentration von Piperacillin

Von den 16 Studienteilnehmern, die intermittierend oder über die vier Studientage hinweg ein Nierenersatzverfahren benötigten, erhielten jeweils sieben Patienten dreimal bzw. zweimal täglich die Antibiotikakombination verabreicht. Bei zwei Patienten wurde die Gabe während der Studienteilnahme von dreimal auf zweimal täglich reduziert.

Die meisten Patienten dieser Gruppe verfügten während der vier Studientage über adäquate Talspiegel. So erreichten an Tag 1 80% der Patienten und an Tag 4 immerhin noch 71% den angestrebten Zielbereich von Piperacillin. Zudem zeigte sich, dass diese Patientengruppe einen signifikant höheren Anteil von  $T > 22,5$  mg/l aufwies ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 7).

### 3.9. Korrelation der Piperacillintalspiegel mit den Outcome-Parametern

Weder in der gesamten Studienpopulation noch in der Outcome-Gruppe ergab sich zwischen den Piperacillintalspiegeln und der Mortalität bzw. der Anzahl der Tage, die ein Patient gemessen an Tag 28 außerhalb der Intensivstation verbracht hat, ein signifikanter Zusammenhang. Innerhalb der 28 Tage verstarben sechs Patienten, 40 Patienten waren auf eine Normalstation verlegt und 14 Patienten entlassen worden.

Bei der Evaluation eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Talspiegeln und dem Verlauf des Entzündungsparameters CPR über die vier Studientage hinweg zeigte sich eine negative Korrelation, die allerdings erst an Tag 4 mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,66$  signifikant war ( $p < 0,05$ ). Eine gewisse Tendenz zu einem schnelleren Abfall des Entzündungsmarkers findet sich also bei höheren Piperacillinserumkonzentrationen.

## 4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer prospektiven Observationsstudie, die die Variabilität der Piperacillin- und Tazobactamkonzentration und mögliche Einflußfaktoren auf die Piperacillinkonzentration im Serum bei kritisch kranken Patienten untersucht. Hierfür wurden 60 Patienten, bei denen auf Grund verschiedener

Infektionen die Indikation zur Therapie mit der Antibiotikakombination Piperacillin und Tazobactam bestand, eingeschlossen.

Abhängig vom Zeitpunkt der Antibiotikagabe wurde den Patienten zu festgelegten Zeitpunkten Blut entnommen und hieraus die Serumkonzentration des jeweiligen Antibiotikums gemessen. Die Auswertung der Daten ergab eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität innerhalb des Patientenkollektivs. Mit einem hohen Korrelationskoeffizienten ( $r = - 0,837$ ) konnte der entscheidende Einfluss der Nierenfunktion auf die Serumkonzentration von Piperacillin deutlich gezeigt werden. Je weniger ein Patient in seiner Nierenfunktion eingeschränkt ist, umso ausgeprägter geht die Tendenz zur Unterdosierung. Wohingegen bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion bzw. bei solchen mit einem Nierenersatzverfahren die Serumkonzentrationen eher im therapeutisch angestrebten Bereich liegen.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis stellte die Abhängigkeit der Serumkonzentration der beiden Antibiotika Piperacillin und Tazobactam dar. Trotz der engen Korrelation lässt sich jedoch die Tazobactamkonzentration nicht von der Piperacillinkonzentration ableiten.

#### 4.1. Diskussion der Methoden

##### 4.1.1. Studiendesign

Die 60 in der Studie eingeschlossenen Patienten wurden auf einer der drei anästhesiologischen Intensivstationen am Klinikum Großhadern behandelt. Die Auswertung berücksichtigte somit nur Daten eines einzigen Standorts. Um das Patientenspektrum einer Intensivstation jedoch möglichst gut abzubilden, wurde eine große Zahl an Patienten mit heterogenen demographischen Charakteristika eingeschlossen.

Anders als in vielen Studien, in denen Blutproben lediglich über ein bis zwei Tage gesammelt wurden<sup>86,93</sup>, unterlagen hier die Patienten einem Beobachtungszeitraum von bis zu vier Tagen. Zudem wurden im Mittel bei jedem Patienten 29 Blutproben entnommen, deutlich mehr als in anderen Studien<sup>82,86</sup>.

#### 4.1.2. Dosisregime

In Übereinstimmung mit den Angaben der Fachliteratur und gemäß den gängigen Empfehlungen erhielten die Patienten 4,5 g Piperacillin/Tazobactam in Abhängigkeit ihrer Nierenfunktion drei- bzw. zweimal täglich verabreicht. Die Gabe erfolgte intermittierend als Kurzinfusion über etwa 30 Minuten.

In der Annahme, dass die Wirkung der  $\beta$ -Laktam-Antibiotika zeitabhängig ist, wird in aktuellen Studien der mögliche Vorteil der kontinuierlichen bzw. prolongierten Gabe gegenüber der intermittierenden diskutiert. Von einer prolongierten Gabe spricht man, wenn die Infusion über einen Zeitraum von ungefähr 40 - 50% des Dosisintervalls verabreicht wird. Rhodes *et al.* konnten 2018 in einer Metaanalyse von 18 Studien mit über 3400 kritisch kranken Patienten zeigen, dass verglichen mit der intermittierenden Gabe eine kontinuierliche bzw. prolongierte Verabreichung die Mortalität deutlich verringert und das klinische Outcome verbessert<sup>94</sup>. Weitere, in dieser Metaanalyse nicht eingeschlossene Studien kamen zu einem ähnlichen Ergebnis mit klarer Favorisierung der Antibiotikazuführung über einen längeren Zeitraum hinweg<sup>95,96,97</sup>. Doch auch bei einem verlängerten Dosisregime lässt sich nicht immer eine ausreichend hohe Antibiotikakonzentration im Serum erzielen. So konnten Dhaese *et al.* nachweisen, dass nur 76 von 205 Patienten (37,1%), die Piperacillin/Tazobactam kontinuierlich erhalten hatten, über ausreichend hohe Wirkspiegel im Serum verfügten<sup>98</sup>.

Letztlich steht somit nicht nur die Verabreichungsdauer, sondern auch die Dosierung der Antibiotikakombination im Zentrum der Diskussion. Gerade bei Intensivpatienten, bei denen die Antibiotikakonzentration auf Grund verschiedener pharmakokinetischer Veränderungen im Serum großen Schwankungen unterliegt, könnte sich abhängig von der Nierenfunktion eine höhere Dosis von Piperacillin von bis zu 24 g/24 Stunden als vorteilhaft erweisen<sup>99</sup>.

#### 4.1.3. Messung der Antibiotikakonzentration

Die Messung der Konzentration von Piperacillin und Tazobactam in den Proben erfolgte mittels einer etablierten Methode, die Chromatographie und Massenspektrometrie kombiniert, die sogenannte UHPLC-MS/MS. Der Einsatz von Kalibratoren und Qualitätskontrollen ermöglichte präzise Messungen<sup>85</sup>.

Die genannte Methode erlaubt es, die Gesamtkonzentration des jeweiligen Antibiotikums zu ermitteln. Die Ergebnisse stellen die Summe aus dem proteingebundenen und dem freien, ungebundenen Anteil, der für die antibiotische Wirkung verantwortlich ist, dar. Bei der Definition der Zielkonzentrationen im Serum wurde angenommen, dass sowohl Piperacillin wie auch Tazobactam zu 30% v.a. an Albumin gebunden vorliegen. Möglicherweise spiegelt dies gerade bei Intensivpatienten, bei denen häufig eine Hypoalbuminämie zu finden ist, die tatsächliche Antibiotikakonzentration nicht richtig wider. Letztlich ist eine Proteinbindung von 30% jedoch eher als niedrig anzusehen und der mögliche Einfluss einer Hypoalbuminämie wäre somit vernachlässigbar.

Der Einfachheit halber wurde in der vorliegenden Studie die Antibiotikakonzentration im Serum gemessen. Infektionen spielen sich jedoch in der Regel im Interstitium ab. Entscheidend für die Wirksamkeit einer Therapie sind die Gewebegängigkeit des Antibiotikums und dessen Wirkspiegel in diesem Kompartiment. Auf Grund einer

Vielzahl an pharmakokinetischen Veränderungen ist die antibiotische Konzentration am Wirkort bei kritisch kranken Patienten individuell variabel. Somit lässt sich anhand der Serumkonzentration nicht unbedingt die tatsächliche Antibiotikakonzentration im Gewebe vorhersagen<sup>100</sup>. Aus Gründen der Praktikabilität wird jedoch auch zukünftig eine Therapieoptimierung im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings über die Bestimmung der Serumkonzentration eines Antibiotikums erfolgen.

#### 4.1.4. Auswahl der Zielbereiche der Serumkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam

##### 4.1.4.1. Zielbereich für Piperacillin

Die Wirksamkeit der Penicilline ist abhängig von der Zeitspanne, in der der ungebundene antibiotisch wirksame Anteil oberhalb der minimalen Hemmkonzentration eines Bakteriums ( $fT \geq MIC$ ) liegt. Es herrscht jedoch keine Einigkeit darüber, wieviel Prozent der Zeit innerhalb eines Dosisintervalls oberhalb der jeweiligen MIC liegen muss, um ein Bakterium effektiv abzutöten<sup>101</sup>. In vielen Studien wird ein Zeitintervall von 40 - 70%  $fT > MIC$  als Zielbereich angestrebt<sup>56,102</sup>. Da die Patienten einer Intensivstation jedoch kritisch krank sind, ist möglicherweise ein längeres Zeitintervall oberhalb der MIC von Vorteil. Gestützt wird diese Annahme unter anderem durch die DALI-Studie von Roberts *et al.* von 2014<sup>103</sup>. In dieser groß angelegten Multizenterstudie konnte gezeigt werden, dass das Outcome bei Intensivpatienten mit einer Sepsis bei einem Zeitintervall von 100%  $fT > MIC$  deutlich besser ist als bei einem von 50%  $fT > MIC$ . In Anlehnung an eine Vielzahl weiterer Studien<sup>65,69,82,86</sup> hielten wir es für sinnvoll, einen Talspiegel zu 100% eines Dosisintervalls oberhalb der MIC anzustreben. Gemäß der Empfehlung von EUCAST wurde für die minimale Hemmkonzentration ein Breakpoint von 16 mg/l für *Pseudomonas aeruginosa* angenommen<sup>84</sup>.

Um den antibakteriellen Therapieerfolg zu maximieren und der Entwicklung resistenter Erreger entgegenzuwirken, empfehlen einige Autoren, die Serumkonzentration von  $\beta$ -Laktamantibiotika auf mehr als das vier- bis achtfache der minimalen Hemmkonzentration zu erhöhen<sup>88,100,104,105</sup>. Dementsprechend legten wir als zweiten Zielbereich fest, dass  $\geq 50\%$  der Zeit eines Dosisintervalls oberhalb dem Vierfachen der MIC liegen sollte.

Zwar wurde in unserer Studie eine Untergrenze für die Serumkonzentration von Piperacillin definiert; auf die Festlegung einer Obergrenze wurde hingegen verzichtet, obwohl bei hohen Serumkonzentrationen die Wahrscheinlichkeit von neurotoxischen Nebenwirkungen steigt. Einige Studien empfehlen, ein besonderes Augenmerk auf mögliche, unerwünschte Nebenwirkungen im Bereich der Konzentrationsobergrenze zu legen<sup>106,107</sup>. Imani *et al.* weisen zum Beispiel darauf hin, dass das Risiko neurotoxischer Komplikationen ab des sehr hohen Talspiegels von  $> 361,4$  mg/l um 50% steigt. Besonders gefährdet sind Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion<sup>108</sup>. Dies gilt allerdings nur, wenn Piperacillin ohne  $\beta$ -Laktamasehemmer gegeben wird. In Kombination mit Tazobactam liegt die Obergrenze deutlich niedriger. Eine Studie von Quinton *et al.* zufolge können bei kombinierter Verabreichung bereits ab einer Piperacillinkonzentration oberhalb von 157 mg/l neurologische Nebenwirkungen auftreten<sup>109</sup>. Bei acht Patienten trat zwar während der Studienteilnahme ein Delir auf; dies lässt sich jedoch nicht sicher als neurotoxische Nebenwirkung werten, obwohl bei sieben von diesen Patienten vereinzelt Serumkonzentrationen  $> 157$  mg/l gemessen wurden. Eine genauere Auswertung wurde allerdings nicht durchgeführt.

#### 4.1.4.2. Zielbereich für Tazobactam

Es gibt bisher nur wenige Studien, die den nötige Talspiegel von Tazobactam für einen optimalen Therapieerfolg untersuchen. Louie *et al.* weisen darauf hin, dass der antibakterielle Effekt von  $\beta$ -Laktamaseinhibitoren auch von der Zeitspanne oberhalb

einer bestimmten Serumkonzentration abhängt<sup>110</sup>. Eine in vitro Studie von VanScoy, die die Wirkung von Tazobactam in Kombination mit Ceftolozan gegenüber  $\beta$ -laktamaseproduzierenden Stämmen von *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* untersucht hat, kommt zu demselben Ergebnis. Es ergab sich, dass der maximale antibakterielle Effekt zum einen dann zu erwarten ist, wenn die Konzentration von Tazobactam die gesamte Zeit innerhalb eines Dosisintervalls oberhalb der bakterienspezifischen Hemmkonzentration liegt. Zum anderen verringerte ein freier Serumanteil von Tazobactam von 4 mg/ml die minimale Hemmkonzentration von Ceftolozan deutlich. Einschränkend ist allerdings zu bemerken, dass dies nur an acht Wildtyp Stämmen getestet wurde<sup>91</sup>. Dennoch wird die Bedeutung einer ausreichend hohen Serumkonzentration von Tazobactam ersichtlich.

Weitere Studien sind nötig um zu klären, über welches Zeitintervall hinweg die Talspiegel von Piperacillin bzw. Tazobactam oberhalb der minimalen Hemmkonzentration liegen muss, um eine optimale Wirkung zu entfalten. Auch welches Vielfache der minimalen Hemmkonzentration bei bekanntem Erreger bzw. welche minimale Hemmkonzentration bei unbekanntem Erreger zu verwenden ist, bedarf der zukünftigen Forschung.

#### 4.1.5. Auswahl möglicher Einflussfaktoren

Piperacillin und Tazobactam werden auf Intensivstationen häufig in kombinierter Form verabreicht. Bisher wurde der Therapieerfolg vor allem über die Definition der Zielbereiche von Piperacillin im Serum festgelegt. Die Dosis von Tazobactam wurde entsprechend der Piperacillindosierung in einem festen Verhältnis angepasst. Vermutlich ist jedoch unterschätzt worden, dass auch Tazobactam einen ausreichenden Wirkspiegel im Serum erreichen muss, um die Bildung von  $\beta$ -Laktamasen erfolgreich zu inhibieren. Es erscheint somit sinnvoll, beide

Serumkonzentrationen getrennt zu erfassen und hinsichtlich einer möglichen gegenseitigen Beeinflussung zu evaluieren.

Gerade bei kritisch kranken Patienten treten im Rahmen eines septischen Geschehens häufig Beeinträchtigungen der Nierenfunktion auf. Dies legt die Untersuchung nahe, inwiefern sich eine eingeschränkte Nierenleistung auf die Serumkonzentration von Piperacillin - als renal eliminiertes Antibiotikum - auswirkt. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Nierenparametern wie etwa Kreatinin gemessen.

Vor dem Hintergrund, dass hohe Piperacillintalspiegel möglicherweise zu einem schnelleren Abfall des Entzündungsparameters CRP führen sowie die Mortalität bzw. die Anzahl der Tage verringern, die der Patient - gemessen am Tag 28 nach Studieneinschluss - außerhalb der Intensivstation verbracht hat, wurden die erhobenen Parameter miteinander korreliert. Zum einen erfolgte das innerhalb des gesamten Patientenkollektivs; zum anderen innerhalb einer Subgruppe, der sogenannten Outcome-Gruppe (Definition siehe Abschnitt 2.3.4.).

## 4.2. Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1. Beurteilung des Patientenkollektivs

Bei allen Studienteilnehmern wurde täglich der SOFA- wie auch der APACHE II-Score erhoben. Beide Scores dienen dazu, eine Aussage bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit und des Outcomes von Intensivpatienten zu treffen. Dazu werden der Zustand der verschiedenen Organsysteme wie dem Herz-Kreislaufsystem oder der Atmung und aktuelle Laborparameter erfasst. Je höher die errechnete Punktzahl ist, umso höher ist das Mortalitätsrisiko. In der vorliegenden Studie lag der Mittelwert des SOFA-Scores über die vier Studientage hinweg bei elf, der Mittelwert des APACHE II-Scores bei 24. Die Wahrscheinlichkeit, den Intensivaufenthalt nicht zu überleben, betrug insgesamt 40 - 50%<sup>111,112</sup>. Bei anderen

Studien mit Intensivpatienten lagen die Mittelwerte der Scores in einem ähnlichen Bereich<sup>54,82,86,98</sup>. Unsere Studienpopulation stellt somit ein durchschnittliches Kollektiv an kritisch kranken Patienten dar.

#### 4.2.2. Verlauf der Talspiegel von Piperacillin

Die Bestimmung der Talspiegel über den bis zu viertägigen Beobachtungszeitraum erlaubte es, eine prägnante Aussage über die inter- und intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen zu treffen. Übereinstimmend mit vielen anderen Studien<sup>69,82,89,107,113</sup> ließ sich auch in dieser Studie eine hohe Variabilität der Serumkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam beobachten, wobei eine Vielzahl der Proben im subtherapeutischen Bereich lag.

Die hohe Variabilität der Talspiegel stellt eine der größten Herausforderungen dar, wenn es darum geht, eine Dosierung für kritisch kranke Patienten zu finden, die zu optimalen therapeutischen Wirkspiegeln führt. Allein die Talspiegel von Piperacillin variierten interindividuell an den vier Studientagen zwischen dem 161- und 928-fachen. Interessanterweise schwankten die Messwerte am deutlichsten bei den Patienten, die Piperacillin dreimal täglich erhielten. Dies lässt sich zumindest teilweise durch das breitere Spektrum der gemessenen Kreatinin-Clearances erklären. Andere Studien beschreiben eine vergleichbare interindividuelle Variabilität<sup>69,82,88,89,107,113</sup>. Des Weiteren wurde ein ähnlich hoher Prozentsatz an Patienten mit Talspiegeln unterhalb von  $fT > MIC$ <sup>69,86</sup> sowie kleiner als  $50\% fT > 4 \times MIC$ <sup>43</sup> beobachtet.

Intraindividuell fiel die Variabilität der Talspiegel geringer aus. Der Variationskoeffizient reichte von 6 - 129% (Median 30%), was auf eine breite Streuung hinweist. Ähnliche Ergebnisse finden sich in anderen Studien und sind beispielsweise mit denen von Carlier *et al.* vergleichbar. Deren Messungen hatten einen Median von 40% ergeben.

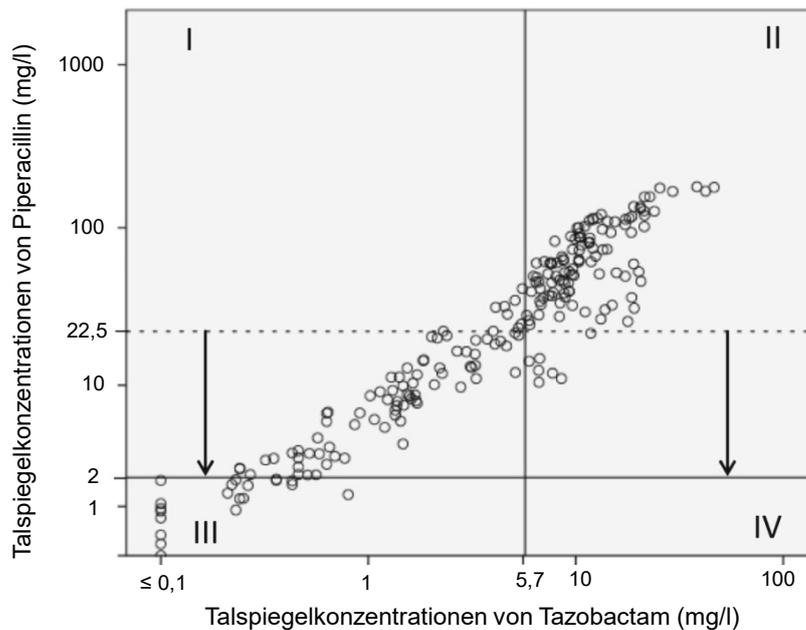
Hier war allerdings nur ein kleines Studienkollektiv von elf Patienten eingeschlossen worden und der Variationskoeffizient bewegte sich nur zwischen 20 -60%<sup>82</sup>.

Zusammenfassend ist das hohe Maß an Variabilität wohl auch durch die Vielzahl an pathophysiologischen Veränderungen bedingt, die individuell in unterschiedlichem Ausmaß ablaufen und sich gegenseitig beeinflussen können. Die im Vergleich zur Literatur hohe Variabilität der erhobenen Werte ist möglicherweise durch die große Anzahl an Talspiegelmesswerten und die ausgeprägte Heterogenität der Studienteilnehmer erklärbar.

#### 4.2.3. Verhältnis der Serumkonzentration von Piperacillin und Tazobactam zueinander

Untersucht man die Beziehung zwischen der Serumkonzentration von Piperacillin und Tazobactam, fällt zunächst der hohe Korrelationskoeffizient von  $> 0,9$  auf, der klar auf den engen Zusammenhang der Serumkonzentrationen beider Substanzen hinweist. Bei der Berechnung des Quotienten aus der jeweiligen Piperacillin- und Tazobactamkonzentration ergeben sich jedoch Werte zwischen knapp eins und zehn, was ein hohes Maß an Variabilität widerspiegelt. Mit der alleinigen Messung der Piperacillinserumkonzentration lässt sich somit die Tazobactamkonzentration nicht sicher vorhersagen. Selbst wenn die Serumkonzentration von Piperacillin im therapeutischen Bereich von  $\geq 22,5$  mg/l lag, fand sich eine Vielzahl an Messwerten von Tazobactam unterhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs von 5,7 mg/l. Für die klinische Praxis hat das folgende Bedeutung: Wenn im Rahmen einer Infektion der auslösende Erreger unbekannt ist, sollte ein hoher Zielbereich für die Talspiegel von Piperacillin (freier und proteingebundener Anteil) von 100%  $T_{>22,5 \text{ mg/l}}$  angestrebt werden. In unserer Studie würden in diesem Fall nur 8% der entnommenen Blutproben einen Tazobactamtalspiegel im subtherapeutischen Bereich von  $< 5,7$  mg/l aufweisen. Ist der Erreger jedoch bekannt, wird der Zielbereich für die Piperacillintalspiegel an die minimale Hemmkonzentration angepasst. Wenn man beispielsweise - wie in anderen

Studien<sup>107,114</sup> - bei bekanntem Keim einen niedrigeren Zielbereich von 2 mg/l festlegt, würden die Talspiegel von Tazobactam bei etwa 41% der Blutproben mit einer adäquaten Piperacillinkonzentration unterhalb von 5,7 mg/l liegen (Abbildung 8). Erst ab einer Piperacillinkonzentration von  $\geq 70$  mg/l erreicht man unseren Beobachtungen nach mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% Tazobactamkonzentrationen oberhalb von 5,7 mg/l.



**Abbildung 8)** Verhältnis der Talspiegel von Piperacillin und Tazobactam zueinander nach Anpassung des Zielbereichs der Talspiegel von Piperacillin auf 2 mg/l. Senkrechte Gerade: Zielbereich der Talspiegel von Tazobactam von 5,7 mg/l. Horizontale Gerade: angepasster Zielbereich der Talspiegel von Piperacillin von 2 mg/l. Bereich I, II: Piperacillinspiegel innerhalb des therapeutisch angestrebten Bereichs. Bereich I,III: Tazobactamspiegel unterhalb des therapeutisch angestrebten Bereichs.

Einen Zielbereich für den Talspiegel von Piperacillin im Bereich von 70 mg/l anzustreben, hätte zwei Vorteile. Zum einen läge die Serumkonzentration von Tazobactam eher im therapeutisch angestrebten Bereich, zum anderen wäre eine effektivere Wirkung für Piperacillin bei Minderung der Resistenzentwicklung denkbar.

#### 4.2.4. Serumkonzentration von Piperacillin in Abhängigkeit der Nierenfunktion

##### 4.2.4.1. Patienten mit normaler bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion

Viele Studien beschreiben die große Abhängigkeit der Piperacillinkonzentration von der Kreatinin-Clearance<sup>54,86,115,116</sup>. Mit einem hohen Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,837$  bei Patienten mit einer dreimal täglichen Antibiotikagabe ließ sich dieser Sachverhalt auch in unserer Studie nachweisen. Dennoch wird eine Dosisanpassung nur bei einer verminderten Kreatinin-Clearance von  $< 20$  ml/min empfohlen. Eine weitere Dosisanpassung findet nicht statt, d.h. ein Patient mit einer Clearance von 50 ml/min erhält dieselbe Dosierung wie einer mit einer dreimal so hohen Clearance.

Viele Patienten weisen gerade in der Initialphase eines septischen Geschehens eine erhöhte Clearance auf. Diese sogenannte „augmented renal clearance“ wird definiert als Clearanceleistung  $\geq 130$  ml/min. Sie führt zu einer gesteigerten renalen Elimination von Antibiotika mit der möglichen Folge von subtherapeutischen Wirkspiegeln<sup>55,113</sup>. Dies ließ sich auch in unserer Studie darstellen. Bei den elf Patienten, die mit ihren Kreatinin-Clearances im Bereich von 108 - 233 ml/min im höchsten Quartil lagen, erreichte keiner den Zielbereich 1 (Talspiegel von  $\geq 22,5$  mg/l) während der vier Studientage.

Interessanterweise wurden jedoch auch bei allen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $> 65$  ml/min und bei knapp der Hälfte derer mit einer leicht eingeschränkten Clearance (30 - 65 ml/min) Wirkspiegel im subtherapeutischen Bereich gemessen. Eine pauschale Gabe nach dem standardisierten Dosisregime mit einer dreimal täglichen Verabreichung führt also bei Patienten mit einer normalen bzw. leicht eingeschränkten Nierenfunktion nicht unbedingt zu ausreichend hohen Wirkspiegeln.

Ein möglicher Weg, um Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich zu erzielen, ist eine individuelle Anpassung der Dosierung mittels Therapeutischen Drug

Monitorings bzw. die Antibiotikaverabreichung über einen längeren Zeitraum hinweg als prolongierte Gabe.

#### 4.2.4.2. Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten, die auf Grund ihrer Nierenfunktion eine Dosisanpassung erhalten hatten, lagen mit ihren Serumkonzentrationen deutlich häufiger in den definierten Zielbereichen als die restlichen Studienteilnehmer. An Tag 1 erreichten alle Patienten den Zielbereich 1 (Talspiegel  $\geq 22,5$  mg/l), an Tag 4 immerhin noch 82%. Den Zielbereich 2 ( $\geq 50\%$  der Zeit  $> 90$  mg/l) erreichten allerdings weniger Patienten (Tag 1 64%, Tag 4 50%). Dies mag an der längeren Zeitspanne zwischen den einzelnen Gaben liegen, die eine ausreichend hohe Wirkkonzentration über einen längeren Zeitraum erschwert.

Warum weisen Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und deswegen angepasster Dosierung Serumkonzentrationen auf, die häufiger im therapeutisch angestrebten Bereich liegen? Eine mögliche Erklärung bietet die nicht-lineare Eliminationskinetik von Piperacillin, die von einigen Autoren für Patienten mit Niereninsuffizienz in Betracht gezogen wird. Das bedeutet, dass unabhängig von der Serumkonzentration eine konstante Menge an Piperacillin pro Zeiteinheit renal eliminiert wird<sup>52,116</sup>. Zudem konkurrieren Piperacillin und Tazobactam um dieselben Transporter bei der tubulären Sekretion<sup>49</sup>.

#### 4.2.4.3. Patienten mit Nierenersatzverfahren

16 der eingeschlossenen Patienten mussten während der Studienteilnahme mit einem Nierenersatzverfahren behandelt werden. Ein hoher Anteil von ihnen - nämlich 71 - 80% - wiesen während der vier Studientage Talspiegel oberhalb des Zielbereichs von

22,5 mg/l auf. Da jedoch jeweils unterschiedliche Behandlungsmethoden und Dosisregimes angewendet wurden, sind die einzelnen Subgruppen zu klein, um signifikante Aussagen über den Einfluss der verschiedenen Nierenersatzverfahren auf die Piperacillinserumkonzentration zu treffen. Trotz der geringen Patientenzahl deckt sich das Ergebnis mit anderen Studien. Jamal *et al.* fassten beispielsweise die Ergebnisse von 30 Studien über den Einfluss von unterschiedlichen Nierenersatzverfahren auf die Serumkonzentrationen verschiedener Antibiotika zusammen. Ihrer Analyse nach erreichten 83% der Patienten, die mit Piperacillin behandelt wurden, den angestrebten therapeutischen Zielbereich<sup>117</sup>.

#### 4.2.5. Korrelation der Piperacillintalspiegel mit den Outcome-Parametern

Die Korrelation der Outcome-Parameter - Mortalität innerhalb von 28 Tagen nach Studieneinschluss und die Anzahl der Tage, die außerhalb der Intensivstation verbracht wurden - mit den Piperacillintalspiegeln ergab keinen Zusammenhang. Dies mag an den heterogenen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten liegen, die keine einheitlichen Rückschlüsse auf mögliche Kurzzeiteffekte der antibiotischen Therapie ermöglichen.

Um den Einfluss der Piperacillintalspiegel auf den Verlauf des Entzündungsmarkers CRP zu evaluieren, wurden beide Parameter miteinander korreliert. Dies erfolgte zum einen mit den Werten des gesamten Patientenkollektivs, zum anderen mit denen der Outcome-Gruppe, der 13 Patienten angehörten. Nur in dieser Gruppe konnte eine negative Korrelation nachgewiesen werden, die zudem lediglich an Tag 4 signifikant war ( $p < 0,05$ ). Die Definition einer Outcome-Gruppe ermöglichte es, nur die Patienten zu betrachten, deren bakterielles Isolat sich einzig durch Piperacillin/Tazobactam effektiv behandeln ließ.

Unsere Daten stützen die Annahme, dass höhere Piperacillinserumkonzentrationen zu einem schnelleren Abfall des Entzündungsmarkers CRP führen. Man muss sich jedoch die begrenzte Aussagekraft unserer Ergebnisse bezüglich der Korrelation der Serumkonzentration von Piperacillin und dem CRP vor Augen halten. Zum einen beruht sie auf einem kleinen Patientenkollektiv. Zum anderen konnte nur an einem von vier Tagen eine signifikante Korrelation beobachtet werden.

#### 4.3. Ausblick

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie unterstreichen einmal mehr, dass die Serumkonzentrationen von unter vergleichbaren Bedingungen verabreichten Antibiotikagaben intra- und interindividuell verschieden hoch und nicht vorhersehbar sind. Das in der klinischen Praxis gebräuchliche Dosisregime von 3 x 4,5 g Piperacillin/Tazobactam pro Tag führt bei vielen kritisch kranken Patienten zu Serumkonzentrationen unterhalb des angestrebten therapeutisch adäquaten Bereichs.

Therapeutisches Drug Monitoring bietet die große Chance, die antibiotische Therapie individuell anzupassen - gerade bei Intensivpatienten, bei denen es ohnehin große Schwierigkeiten bereitet, den therapeutischen Zielbereich zu erreichen. Dies betrifft vor allem Patienten mit gesteigerter renaler Clearance und solche, die mit einem hoch resistenten Bakterienstamm infiziert sind.

Auch wenn Therapeutisches Drug Monitoring die Hoffnung auf eine optimierte und personalisierte antibiotische Therapie weckt, bleibt die Frage, welcher Wirksamkeitsbereich für eine optimale Therapie im Serum anzustreben ist. Dies müssen zukünftige Studien klären.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen eines septischen Geschehens treten eine Vielzahl an pathophysiologischen Veränderungen auf, die sich u.a. auf die Serumkonzentration der verabreichten Antibiotika auswirken können. Ziel der zugrundeliegenden Studie war es, die Variabilität der Serumkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam bei kritisch kranken Patienten und den Einfluss verschiedener Parameter, unter anderem der Nierenfunktion, auf die Piperacillinkonzentration zu evaluieren.

Bei den 60 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in Abhängigkeit von der Antibiotikagabe zu definierten Zeitpunkten an jeweils vier Tagen insgesamt 1627 Blutproben entnommen. Die Messung der Serumkonzentrationen beider Antibiotika erfolgte mittels UHPLC-MS/MS. In Abhängigkeit von der minimalen Hemmkonzentration des klinisch äußerst relevanten Bakteriums *Pseudomonas aeruginosa* wurde der Zielbereich für den therapeutisch adäquaten Talspiegel für Piperacillin bei  $> 22,5$  mg/l und für Tazobactam bei  $> 5,7$  mg/l festgelegt. Als zweiter Zielbereich für Piperacillin wurde eine Serumkonzentration definiert, die mindestens die Hälfte der Zeit zwischen zwei Antibiotikagaben oberhalb der vierfachen MIC von 90 mg/l liegt.

An Tag 1 lagen die Serumkonzentrationen von Piperacillin bzw. Tazobactam bei 47% bzw. 50% der Patienten unterhalb des angestrebten therapeutischen Bereichs. Gerade interindividuell fiel eine große Variabilität der Talspiegel von Piperacillin um das 161- bis 928-fache an den vier Studientagen auf.

Die Auswertung ergab zudem eine enge Korrelation der Serumkonzentrationen von Piperacillin und Tazobactam. Die breite Streuung der Werte des Quotienten der jeweiligen Serumkonzentrationen verdeutlicht jedoch, dass sich anhand der Serumkonzentration von Piperacillin nicht die von Tazobactam vorhersagen lässt.

Mit einer hohen Signifikanz konnte die Abhängigkeit der Piperacillinkonzentration von der Kreatinin-Clearance bestätigt werden. Je höhergradig ein Patient in seiner Nierenfunktion eingeschränkt ist, umso eher liegen die Serumkonzentrationen im therapeutisch angestrebten Bereich.

Die Ergebnisse verdeutlichen einmal mehr, wie wichtig eine Therapieüberwachung und -optimierung mittels Therapeutischen Drug Monitorings ist. Hierdurch ließen sich die vielfältigen Einflüsse auf die Serumkonzentration von antibiotischen Substanzen zum Teil ausgleichen und durch Individualisierung der Therapie möglicherweise das Outcome verbessern.

## 6. Anhang

Patientennummer	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
2	CVVHD 3x/d	CVVHD 3x/d	- 3x/d	CVVHD 3x/d
14	CVVHD 3x/d	CVVHD 3x/d	CVVHD 3x/d	CVVHD 2x/d
18	CVVH 3x/d	CVVHD 3x/d	CVVHD 3x/d	- 3x/d
22	- 3x/d	CVVHD 3x/d	CVVHD 3x/d	CVVHD 3x/d
23	CVVHD 3x/d	CVVHD 3x/d	CVVHD 3x/d	CVVHD 3x/d
26	- 2x/d	- 2x/d	- 2x/d	CVVHD 2x/d
28	CVVHD 2x/d	CVVHD 2x/d	CVVHD 2x/d	
30	- 2x/d	- 2x/d	CVVHDF 2x/d	- 2x/d
31	CVVHDF 3x/d	- 3x/d	CVVHD 3x/d	
35	- 2x/d	- 2x/d	IHD 2x/d	- 2x/d
45	IHD 2x/d	- 2x/d	IHD 2x/d	- 2x/d
49	- 3x/d	CVVHD 3x/d	CVVHD 2x/d	- 2x/d
50	CVVHD 2x/d	CVVHD 2x/d	CVVHD 2x/d	CVVHD 2x/d
53	- 2x/d	CVVH 2x/d	- 2x/d	- 2x/d
58	CVVHDF 3x/d	CVVHDF 3x/d	CVVHDF 3x/d	CVVHDF 3x/d
60	CVVHD 3x/d	CVVHD 3x/d	CVVHD 3x/d	- 3x/d

**Tabelle 9)** Nierenersatzverfahren und Dosisregime von Piperacillin und Tazobactam. CVVHD: kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse; CVVH: kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration; CVVHDF: kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration; IHD: intermittierende Hämodialyse;

3x/d: dreimal täglich 4,5 g Piperacillin/Tazobactam; 2x/d: zweimal täglich 4,5 g Piperacillin/Tazobactam.

<b>Bakterielle Isolate</b>	<b>Anzahl der Isolate</b>
<i>Burkholderia multivorans</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Pseudomonas oleovorans</i>	1
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4
β-hämolysierende Streptokokken der Gruppe C	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1

**Tabelle 10)** Isolierte Erreger der Outcome-Gruppe.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Angus, DC *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7): 1303–1310.
2. Brusselaers, N, Vogelaers, D & Blot, S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 47, doi: 10.1186/2110-5820-1-47.
3. Harrison, DA, Welch, CA & Eddleston, JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004. *Crit Care* 2006; 10(2): R42, doi: 10.1186/cc4854.
4. Dombrovskiy, VY *et al.* Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35(5): 1244–1250.
5. Hajj, J *et al.* The “Centrality of Sepsis”: A review on incidence, mortality, and cost of care. *Healthcare (Basel)* 2018; 6(3), doi: 10.3390/healthcare6030090.
6. Fleischmann, C *et al.* Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(3): 259–272, doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
7. Fleischmann, C *et al.* Hospital incidence and mortality rates of sepsis - an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 159–166.
8. Novosad, SA *et al.* Epidemiology of sepsis: prevalence of health care factors and opportunities for prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 864–869.
9. Angus, DC, Pereira, CA & Silva, E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; 6(2): 207–212.
10. Martin, GS *et al.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546–1554.

11. Martin, GS, Mannino, DM & Moss, M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34(1): 15–21.
12. Mayr, FB, Yende, S & Angus, DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014; 5(1): 4–11, doi: 10.4161/viru.27372.
13. Majno, G. The ancient riddle of σηψιζ (sepsis). *J Infect Dis.* 1991; 163: 937–945.
14. Kreymann, G & Wolf, M. Geschichte und Definition der Sepsis - Brauchen wir eine neue Terminologie? *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 1996; 31: 9–14.
15. <http://sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Geschichte+der+Sepsis?sid=3YSQZDjbRfmCJXeofG5gWg&iid=3>, 02.01.2017
16. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/65831/Sepsis-3-Neue-Definition-stellt-Organversagen-in-den-Mittelpunkt>, 15.09.2019
17. Vincent, JL *et al.* Sepsis definitions: time for change. *The Lancet* 2013; 381: 774–775.
18. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/079-001l\\_S2k\\_Sepsis\\_2010-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S2k_Sepsis_2010-abgelaufen.pdf), 02.01.2019
19. 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* 2006; 34: 1589–1596, doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
20. Pea, F, Viale, P & Furlanut, M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(10): 1009–1034, doi: 10.2165/00003088-200544100-00002.
21. Vincent, JL *et al.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21): 2323–2329, doi: 10.1001/jama.2009.1754.

22. Gerber, JS *et al.* Variability in antibiotic use at children's hospitals throughout the United States. *Pediatrics* 2010; 126(6): 1067–1073, doi: 10.1542/peds.2010-1275.
23. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GERMAP 2015 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2016.
24. Nosseir, NS *et al.* Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Antiinfektiva in der Intensivmedizin. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1889–1894, doi: 10.1055/s-0034-1387215.
25. Sakr, Y *et al.* Sepsis in intensive care unit patients: worldwide data from the intensive care over nations audit. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5(12): 1–9, doi: 10.1093/ofid/ofy313.
26. Johnson, DM, Biedenbach, DJ & Jones, RN. Potency and antimicrobial spectrum update for piperacillin/tazobactam (2000): emphasis on its activity against resistant organism populations and generally untested species causing community-acquired respiratory tract infections. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 43: 49–60.
27. Gin, A *et al.* Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5(3): 365–383, doi: 10.1586/14787210.5.3.365.
28. Nathwani, D & Wood, MJ. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1993; 45(6): 866–894, doi: 10.2165/00003495-199345060-00002.
29. Essack, SY. The development of  $\beta$ -Lactam antibiotics in response to the evolution of  $\beta$ -Lactamases. *Pharmaceutical Research* 2001; 18(10): 1391–1399.

30. Wilke, MS, Lovering, AL & Strynadka, NC.  $\beta$ -Lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Curr Opin Microbiol* 2005; 8(5): 525–533, doi: 10.1016/j.mib.2005.08.016.
31. Samaha-Kfoury, JM & Ara, GF. Recent developments in  $\beta$  lactamases and extended spectrum  $\beta$  lactamases. *BMJ* 2003; 327: 1209–1213.
32. Tenover, FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med* 2006; 119(6 Suppl1): 3–10.
33. Fass, RJ & Prior, RB. Comparative in vitro activities of piperacillin-tazobactam and ticarcillin-clavulanate. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33(8): 1268–1274.
34. Lee, N, Yuen, KY & Kumana, CR. Clinical role of  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Drugs* 2003; 63(14): 1511–1524, doi: 10.2165/00003495-200363140-00006.
35. Van der Auwera, P *et al.* Ex vivo pharmacodynamic study of piperacillin alone and in combination with tazobactam, compared with ticarcillin plus clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(9): 1860–1868.
36. Poole, K. Resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(17): 2200–2223, doi: 10.1007/s00018-004-4060-9.
37. Jones, RN, Pfaller, MA & the MYSTIC Study Group (Europe). Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(7): 708–712.
38. Ambrose, PG, Bhavnani, SM & Jones, RN. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of Cefepime and Piperacillin-Tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum  $\beta$ -Lactamases: Report from the ARREST program. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(5): 1643–1646.
39. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Staphylokokken\\_MRSA.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Staphylokokken_MRSA.html), 30.06.2019.

40. Rice, LB. Emergence of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7(2): 183–187.
41. Mouton, JW & Punt, N. Use of the  $t > MIC$  to choose between different dosing regimens of  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 500–501.
42. Craig, WA. Does the dose matter? *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33(Suppl 3): S 233–237.
43. Taccone, FS *et al.* Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010; 14(4): R126, doi: 10.1186/cc9091.
44. Perry, CM & Markham, A. Piperacillin/Tazobactam an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999; 57(5): 805–843.
45. Burgmann, H. Piperacillin/Tazobactam. *Antibiotika Monitor* 2009; 25: 16–24.
46. Kuye, O *et al.* Safety profile of piperacillin/tazobactam in phase I and III clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl A): 113–124.
47. Bryson, HM & Brogden, RN. Piperacillin/Tazobactam a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1994; 47(3): 506–535, doi: 10.2165/00003495-199447030-00008.
48. Davidoff, RA. Penicillin and inhibition in the cat spinal cord. *Brain Research* 1972; 45: 638–642.
49. Sörgel, F & Kinzig, M. Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam. *Intensive Care Med* 1994; 20: S14–20.
50. Kinzig, M *et al.* Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam and piperacillin in patients undergoing colorectal surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(9): 1997–2004.
51. Welling, PG *et al.* Pharmacokinetics of piperacillin in subjects with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23(6): 881–887.
52. Aronoff, GR *et al.* The effect of piperacillin dose on elimination kinetics in renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 543–547.

53. Di Giantomasso, D, May, CN & Bellomo, R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest* 2003; 124(3): 1053–1059.
54. 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? *Crit Care* 2013; 17(3): R84, doi: 10.1186/cc12705.
55. Udy, AA *et al.* Subtherapeutic initial  $\beta$ -lactam concentrations in selected critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012; 142(1): 30–39, doi: 10.1378/chest.11-1671.
56. Roberts, JA *et al.* Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(6): 498–509, doi: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2.
57. Van der Poll, T. Immunotherapy of sepsis. *Lancet Infect Dis* 2001; 1(3): 165–174, doi: 10.1016/S1473-3099(01)00093-7.
58. Gosling, P, Sanghera, K & Dickson, G. Generalized vascular permeability and pulmonary function in patients following serious trauma. *J Trauma* 1994; 36(4): 477–81.
59. Roberts, JA *et al.* Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37(3): 840–851, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff.
60. Blot, SI, Pea, F & Lipman, J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill Patient - Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 77: 3–11, doi: 10.1016/j.addr.2014.07.006.
61. Frey, OR *et al.* Fragen und Antworten zur individuellen Dosierung von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika bei kritisch Kranken. *Intensiv News* 2015; 19: 30–33.
62. Boselli, E *et al.* Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36(5): 1500–1506, doi: 10.1097/CCM.0b013e318170ba21.

63. Kunin, CM *et al.* Influence of binding on the pharmacologic activity of antibiotics. *Ann N Y Acad Sci* 1973; 226: 214–224.
64. SAFE Study Investigators *et al.* Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333(7577): 1044, doi: 10.1136/bmj.38985.398704.7C.
65. Wong, G *et al.* Protein binding of beta-lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 6165–6170, doi: 10.1128/AAC.00951-13.
66. Ulldemolins, M *et al.* The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(2): 99–110, doi: 10.2165/11539220-000000000-00000.
67. Mimosz, O *et al.* Ceftriaxone pharmacokinetics during iatrogenic hydroxyethyl starch-induced hypoalbuminaemia: a model to explore the effects of decreased protein binding capacity on highly bound drugs. *Anesthesiology* 2000; 93(3): 735–743.
68. Ulldemolins, M *et al.* Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest* 2011; 139(5): 1210–1220, doi: 10.1378/chest.10-2371.
69. Roberts, DM *et al.* Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicenter pharmacokinetic study. *Crit Care Med* 2012; 40(5): 1523–1528, doi: 10.1097/CCM.0b013e318241e553.
70. Wilke, M, Grube, RF & Bodmann, KF. 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* 2011; 16(7): 315–323, doi: 10.1186/2047-783X-16-7-315.

71. Veiga, RP & Paiva, JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care* 2018; 22(1): 233, doi: 10.1186/s13054-018-2155-1.
72. Kang, JS & Lee, MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 1–10, doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1.
73. Gross, AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 5–10.
74. Zhao, W & Jacqz-Aigrain, E. Principles of therapeutic drug monitoring. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 205: 77–90.
75. Hiemke, C *et al.* AGNP Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44(6):195–235, doi: 10.1055/s-0031-1286287.
76. Gründer, G *et al.* Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. *Nervenarzt* 2014; 85: 847–855, doi: 10.1007/s00115-013-3925-2.
77. Roberts, JA *et al.* Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 73(1): 27–36, doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04080.x.
78. Cano, EL *et al.* Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther* 2012; 34(1): 149–157, doi: 10.1016/j.clinthera.2011.12.013.
79. Pagkalis, S *et al.* Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs* 2011; 71(17): 2277–2294, doi: 10.2165/11597020-000000000-00000.
80. Garnacho-Montero, J *et al.* Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(12): 2742–2751, doi: 10.1097/01.CCM.0000098031.24329.10.
81. Hayashi, Y *et al.*  $\beta$ -Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimizing drug exposure in patients with fluctuating renal function and

- hypoalbuminaemia. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41(2): 162–166, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.10.002.
82. Carlier, M *et al.* Does consistent piperacillin dosing result in consistent therapeutic concentrations in critically ill patients? A longitudinal study over an entire antibiotic course. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43(5): 470–473, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.028.
83. Felton, TW *et al.* Population pharmacokinetics of extended-infusion piperacillin-tazobactam in hospitalized patients with nosocomial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4087–4094.
84. [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_9.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf), 07.07.2019.
85. 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* 2015; 53(5): 781–791, doi: 10.1515/cclm-2014-0746.
86. Udy, AA *et al.* Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care* 2015; 19: 28, doi: 10.1186/s13054-015-0750-y.
87. Lordise, TP Jr *et al.* Pharmacodynamic profiling of piperacillin in the presence of tazobactam in patients through the use of population pharmacokinetic models and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(12): 4718 - 4724.
88. Jamal, JA *et al.* Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomized controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 39–44, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.02.014.
89. Sime, FB *et al.* Altered pharmacokinetics of piperacillin in febrile neutropenic patients with hematological malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(6): 3533–3537, doi: 10.1128/AAC.02340-14.

90. Melchers, MJ, van Mil, AC & Mouton, JW. In vitro activity of Ceftolozane alone and in combination with Tazobactam against Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Harboring Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(8): 4521–4525, doi: 10.1128/AAC.04498-14.
91. VanScoy, B *et al.* Pharmacological basis of  $\beta$ -lactamase inhibitor therapeutics: tazobactam in combination with Ceftolozane. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(12): 5924–5930, doi: 10.1128/AAC.00656-13.
92. Ferreira, FL *et al.* Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286(14): 1754–1758.
93. Carrié, C *et al.* Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion. *J Crit Care* 2018; 48: 66–71, doi: 10.1016/j.jcrc.2018.08.026.
94. Rhodes, NJ *et al.* Prolonged infusion Piperacillin-Tazobactam decreases mortality and improves outcomes in severely ill patients: results of a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018; 46(2): 236–243, doi: 10.1097/CCM.0000000000002836.
95. Guilhaumou, R *et al.* Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care* 2019; 23(1): 104, doi: 10.1186/s13054-019-2378-9.
96. Lee, YR *et al.* Continuous infusion versus intermittent bolus of beta-lactams in critically ill patients with respiratory infections: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2018; 43: 155–170, doi: 10.1007/s13318-017-0439-5.

97. Lal, A, Jaoude, P & El-Solh, AA. Prolonged versus intermittent infusion of  $\beta$ -lactams for the treatment of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Infect Chemother* 2016; 48(2): 81–90, doi: 10.3947/ic.2016.48.2.81.
98. Dhaese, SAM *et al.* Early target attainment of continuous infusion piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients: a prospective observational study. *J Crit Care* 2019; 52: 75–79, doi: 10.1016/j.jcrc.2019.04.013.
99. Dhaese, SAM *et al.* Population pharmacokinetics of continuous infusion of piperacillin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51(4): 594–600, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.015.
100. Felton, TW, Hope, WW & Roberts, JA. How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients and what can be done about it? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79(4): 441–447, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.04.007.
101. Delattre, IK *et al.* Optimizing  $\beta$ -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(7): 677–688, doi: 10.1080/14787210.2017.1338139.
102. Roberts, JA *et al.* Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(4): 332–339, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008.
103. Roberts, JA *et al.* DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58(8): 1072–83, doi: 10.1093/cid/ciu027.
104. Li, C *et al.* Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(5): 1725–1730, doi: 10.1128/AAC.00294-06.
105. Muller, AE, Punt, N & Mouton, JW. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(4): 900–906, doi: 10.1093/jac/dks468.

106. Beumier, M *et al.* Elevated  $\beta$ -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81(5): 497–506.
107. Blondiaux, N *et al.* Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35(5): 500–503, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.01.018.
108. Imani, S *et al.* Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(10): 2891–2897, doi: 10.1093/jac/dkx209.
109. Quinton, MC *et al.* Neurotoxic concentration of Piperacillin during continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(9). pii: e00654-17. doi: 10.1128/AAC.00654-17.
110. Louie, A *et al.* Pharmacodynamics of  $\beta$ -lactamase inhibition by NXL 104 in combination with ceftaroline: examining organisms with multiple types of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(1): 258–270, doi: 10.1128/AAC.05005-11.
111. <https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score#evidence>, 19.06.2019.
112. <https://www.mdcalc.com/apache-ii-score#evidence>, 19.06.2019.
113. Huttner, A *et al.* Augmented renal clearance, low  $\beta$ -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45(4): 385–392, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.017.
114. De Waele, JJ *et al.* Therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin and meropenem: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2014; 40: 380–387.
115. Conil, JM *et al.* Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2006; 32(12): 2063–2066.

116. Patel, N *et al.* Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(1): 460–465, doi: 10.1128/AAC.00296-09.
117. Jamal, JA *et al.* The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens. *Crit Care Med* 2014; 42(7): 1640–1650, doi: 10.1097/CCM.0000000000000317.

## 8. Danksagung

Für die Überlassung des interessanten Themas möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Bernhard Zwißler bedanken.

Außergewöhnlich gut war die Zusammenarbeit mit meinen beiden Betreuern Herrn Prof. Dr. Johannes Zander und PD Dr. Michael Zoller. Sie haben mich in vielfacher Weise unterstützt und somit wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben. Ohne ihre Einwilligung hätte diese Arbeit nicht entstehen können. Bedanken möchte ich mich des Weiteren bei allen Pflegekräften und Assistenzärzten der anästhesiologischen Intensivstationen am Klinikum Großhadern, den Mitarbeitern/innen der Klinik für Laboratoriumsmedizin am Klinikum Großhadern und meinen Mitdoktoranden/innen Christina Neugebauer, Mika Huseyn-Zada und Dr. Christina Scharf, die mich im Zeitraum 09/2013 – 09/2014 bei der Gewinnung der zahlreichen Blutproben und Auswertung der Ergebnisse unterstützt haben.

Natürlich gebührt mein innigster Dank meinen Eltern Gerlinde und Peter Döbbeler und meinem Ehemann Florian Bernhardt für ihre anhaltend ermutigende und liebevolle Unterstützung und unseren Kindern Leni und Moritz, einfach dafür, dass es sie gibt.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, **Gundula Döbbeler**, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Drug Monitoring der Serumkonzentration von Piperacillin/Tazobactam bei kritisch kranken Patienten und Evaluation des Einflusses verschiedener Parameter auf den Piperacillintalspiegel“**

selbständig 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.

Bernbeuren, den 12.05.2021

Gundula Döbbeler