

Aus der Klinik für Anaesthesiologie

Klinikum der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Nutzen und Herausforderungen eines  
routinemäßigen therapeutischen Drug-Monitorings  
von Antibiotika bei IntensivpatientInnen**

Kumulative Habilitationsschrift

vorgelegt von

Dr. med. Christina Scharf, MBA

(2023)

## **Inhaltsverzeichnis**

1.	Einleitung	S. 3
	1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund	
	1.2 Fragestellungen	
	1.3 Methodische Umsetzung	
2.	Ergebnisse	S. 7
3.	Zusammenfassung	S. 26
4.	Ausblick	S. 27
5.	Literaturverzeichnis	S. 28
6.	Publikationen der kumulativen Habilitationsschrift	S. 30

# 1. Einleitung

## 1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Therapie des septischen Schocks stellt trotz modernster Intensivmedizin eine große Herausforderung dar und die Letalität ist anhaltend hoch. Durch die Infektion mit einem Pathogen (zumeist Bakterium) kommt es zu einer immunantwortvermittelten Vasodilatation mit Kapillarleck, was zu einer Kreislaufinsuffizienz führt. Im Verlauf treten häufig Organinsuffizienzen auf, wobei das akute dialysepflichtige Nierenversagen die häufigste Entität darstellt (Poston and Koyner 2019). Neben der supportiven Therapie wie Volumensubstitution oder der Gabe von Hydrocortison ist die antibiotische Therapie, welche neben der chirurgischen Infektsanierung die einzige kausale Therapiemöglichkeit darstellt, essentiell. Hierbei ist es von enormer Wichtigkeit, dass ein für den ursächlichen Keim wirksames Antibiotikum in ausreichender Dosierung prompt nach Diagnosestellung verabreicht wird (Pickens and Wunderink 2019). Das Antibiotikum und dessen Dosierung werden abhängig vom Ort der Infektion, der Schwere der Erkrankung, patientenindividuellen Faktoren und regionalen Resistenzmustern gewählt. Der Stellenwert des raschen Therapiebeginns wird dadurch deutlich, dass eine Verzögerung zu einem relevanten Anstieg der Letalität (bis zu 6% pro Stunde) führt (Kumar 2010).

Die optimale Dosierung der Antibiotika stellt insbesondere bei schwerkranken PatientInnen eine große Herausforderung dar. Pathophysiologische Veränderungen der IntensivpatientInnen im Rahmen der Sepsis (z.B. vergrößerter Extravasalraum durch Kapillarleck, akutes Nierenversagen, Hypoproteinämie, erhöhtes oder erniedrigtes Herzzeitvolumen, Organersatzverfahren) führen zu einer veränderten Pharmakokinetik der verabreichten Substanzen (Roberts et al. 2011; Barrasa et al. 2020; Braune et al. 2018). Dabei konnten verschiedene AutorInnen zeigen, dass es bei diversen Antibiotika zu einem relevanten Anteil an Blutkonzentrationen außerhalb eines definierten therapeutischen Bereichs kommt. Zu niedrige, subtherapeutische Konzentrationen können dabei in einem therapeutischen Versagen enden. Im Umkehrschluss kann ein verzögerter Abbauprozess zu toxischen Konzentrationen führen, die wiederum Nebenwirkungen bedingen können (Roberts et al. 2014; Beumier et al. 2015). Beide Szenarien sollten vermieden werden und eine Dosierung im therapeutischen Bereich im gesamten Verlauf der Therapie ist anzustreben.

Die in Deutschland aktuell gültige S2k Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) zur parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen empfiehlt ein routinemäßiges therapeutisches Drug Monitoring (TDM) für Aminoglykoside, Glykopeptide und Beta-Lactame bei IntensivpatientInnen (Bodmann et al. 2018). Allerdings ist die Verfügbarkeit eines routinemäßigen TDM in Deutschland nicht flächendeckend sichergestellt (Liebchen, Paal, Scharf, et al. 2020). Zudem gibt es für die meisten Antibiotika keine einheitlich definierten therapeutischen Bereiche, was eine Dosisanpassung bei vorhandener Antibiotikakonzentration im Blut erschwert.

## 1.2 Fragestellungen

In der Annahme eines verfügbaren TDM in der klinischen Routine ergeben sich einige Herausforderungen, die beachtet und untersucht werden müssen und die letztendlich auf die Frage des tatsächlichen Nutzens abzielen. Die verschiedenen Herausforderungen werden im Rahmen des Habilitationsprojekts bearbeitet und Fragestellungen dahingehend abgeleitet. Ziel ist es schlussendlich die Frage nach dem Nutzen beantworten zu können.

Fraglich ist, ob durch ein routinemäßiges TDM der therapeutische Bereich mit hoher Wahrscheinlichkeit erreicht wird und somit subtherapeutische und toxische Konzentrationen vermieden werden können. Voraussetzung für interpretierbare Resultate des TDMs ist eine Koordination zwischen Antibiotikagabe und Messung; nur so wird insbesondere bei intermittierender Gabe z.B. ein Talspiegel bestimmt, welcher dann bewertet werden kann. Die sinnvolle Anpassung der Dosierung gelingt zudem nur, wenn das Ergebnis zeitnah zur Verfügung steht.

Weiterhin ist der therapeutische Bereich für viele Antibiotika bisher nicht einheitlich definiert. Dabei sind *in-vitro* Daten zur Effektivität vermutlich nicht für die Anwendung bei kritisch kranken IntensivpatientInnen geeignet. Eine stete Adjustierung des Zielbereichs „nach oben“ ohne Hinweise für eine Verbesserung des Therapieerfolgs ist ebenso zu hinterfragen. Deshalb wäre es erstrebenswert, verschiedene Zielbereiche hinsichtlich des therapeutischen Erfolgs zu evaluieren. Die Definition eines geeigneten, einheitlichen Zielbereichs ist zudem für die Anpassung der Dosierung unabdingbar.

Wie bereits erläutert, sind einige Faktoren bekannt, die Einfluss auf die Verteilung und Elimination der Antibiotika bei IntensivpatientInnen haben. Doch insbesondere Organersatzverfahren wie die ECMO-Therapie, (intermittierende) Dialyseverfahren, oder spezialisierte Therapieverfahren wie der Einsatz des Zytokinadsorbers Cytosorb®, die potentiell Einfluss auf die Antibiotikakonzentration haben, sind bisher wenig untersucht. Die Kenntnis von relevanten Einflussfaktoren und damit einhergehende Dosierungsempfehlungen sind für die Steuerung der Therapie ebenso essenziell wie die Möglichkeit eines routinemäßigen TDMs.

Zuletzt ist bisher auch nur in Ansätzen untersucht, ob der Ort der Infektion auch zu einer relevanten Veränderung der Antibiotikakonzentration im Blut führt. Die Messung von Antibiotikakonzentrationen im Blut dient in den meisten Fällen nur als Surrogatparameter für die Konzentration am Ort der Infektion (z.B. Lunge bei einer Pneumonie). Ob es zu veränderten Konzentrationen im Blut je nach Infektionsort kommt, gilt es zu untersuchen.

## 1.3 Methodische Umsetzung

Die oben genannten Fragestellungen machen deutlich, dass neben der Einführung eines routinemäßigen TDMs bei IntensivpatientInnen die Herausforderungen basierend auf klinischen Daten untersucht und durch Empfehlungen verbessert

werden sollten. Aus diesen Ergebnissen könnte dann der Nutzen für einzelne PatientInnengruppen abgeleitet werden.

Am LMU-Klinikum wurde 2018 ein routinemäßiges TDM-Programm für IntensivpatientInnen initiiert, wobei initial die Messung der beiden Beta-Lactame Meropenem und Piperacillin zur Verfügung stand. Dies gelang in Zusammenarbeit mit dem Institut für Laboratoriumsmedizin. Die Anzahl an Antibiotika, bei denen routinemäßig ein TDM durchgeführt wurde, erhöhte sich in den Folgejahren. Die Grundlage für die Initiierung des TDMs von Antibiotika in der klinischen Routine war die prospektive „DRAK“-Studie (Drug Monitoring der Antibiotikakonzentration bei kritisch kranken PatientInnen), die zwischen 2013 und 2015 auf den anästhesiologischen Intensivstationen des LMU Klinikums durchgeführt wurde. Daten der DRAK-Studie zeigten, dass es bei kritisch kranken PatientInnen zu einer hohen Anzahl an subtherapeutischen Antibiotikakonzentrationen (Meropenem, Piperacillin und Linezolid) kommt, wenn diese als Bolusinfusion in Anlehnung an die Fachinformation gegeben werden (Zoller et al. 2014; Zander et al. 2016; Ehmann et al. 2017).

Mit Einführung des routinemäßigen TDMs am LMU Klinikum wurde die prospektive „TAPSI“-Studie (Therapeutisches-Drug-Monitoring von Antiinfektiva bei Intensivpatienten) (NCT:03985605, Registrierungsnummer des Ethikantrags: 18-578) initiiert.

Primäres Ziel der Studie ist es festzustellen, welche Dosierungsschemata von Antibiotika zu welchen Konzentrationen im Blut führen und welcher Therapieeffekt damit erzielt wird.

Sekundäre Studienziele sind:

- 1) die Untersuchung der Variabilität der Antibiotikakonzentrationen bei bestimmten Subgruppen (z.B. PatientInnen mit Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung)
- 2) die Untersuchung des Einflusses verschiedener Organersatzverfahren (z.B. kontinuierliche Dialyse, intermittierende Dialyse, ECMO, Cytosorb®) auf die Serumkonzentration von Antibiotika
- 3) die Identifikation von klinischen (z.B. Krankheitsschwere, Ort der Infektion) und laborchemischen Parametern (z.B. Kreatinin-Clearance), die Einfluss auf die Serumkonzentrationen von Antibiotika haben
- 4) die Evaluation des Outcomes der PatientInnen in Abhängigkeit der Antibiotikakonzentration.

Alle inkludierten Publikationen sind im Rahmen der genannten Studie entstanden.

## 2. Ergebnisse

*Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem and Piperacillin in Critical Illness-Experience and Recommendations from One Year in Routine Clinical Practice*  
*(Scharf, Paal, et al. 2020)*

Die Messung der Meropenem- und Piperacillin-Serumkonzentrationen aus der klinischen Routine wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin durchgeführt. Diese entwickelten eine massenspektrometrische Methode, die für den klinischen Alltag geeignet ist und eine hohe Messpräzision aufweist (Paal et al. 2018). Nachdem das routinemäßige TDM für Meropenem und Piperacillin ein Jahr am LMU Klinikum verfügbar war, wurden die gemessenen Antibiotikatspiegel durch die Korrelation mit klinischen und laborchemischen Parametern untersucht und das Erreichen des therapeutischen Bereichs berechnet.

Diese Auswertungen und daraus resultierende Empfehlungen für die klinische Praxis werden im Folgenden vorgestellt (Scharf, Paal, et al. 2020). Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS statistics (IBM Corp. Released 2018. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt. Die Daten wurden im Hinblick auf das Erreichen des therapeutischen Bereichs und den Einfluss der Kreatinin-Clearance auf den Talspiegel untersucht. Der Mann–Whitney *U*-Test und der Pearson-Korrelationskoeffizient wurden zur Detektion von signifikanten Unterschieden bzw. Korrelationen verwendet. In die Auswertung wurden 289 PatientInnen inkludiert, wovon 200 mit Meropenem (1834 gemessene Serumkonzentrationen) und 89 mit Piperacillin-Tazobactam (644 gemessene Serumkonzentrationen) behandelt wurden.

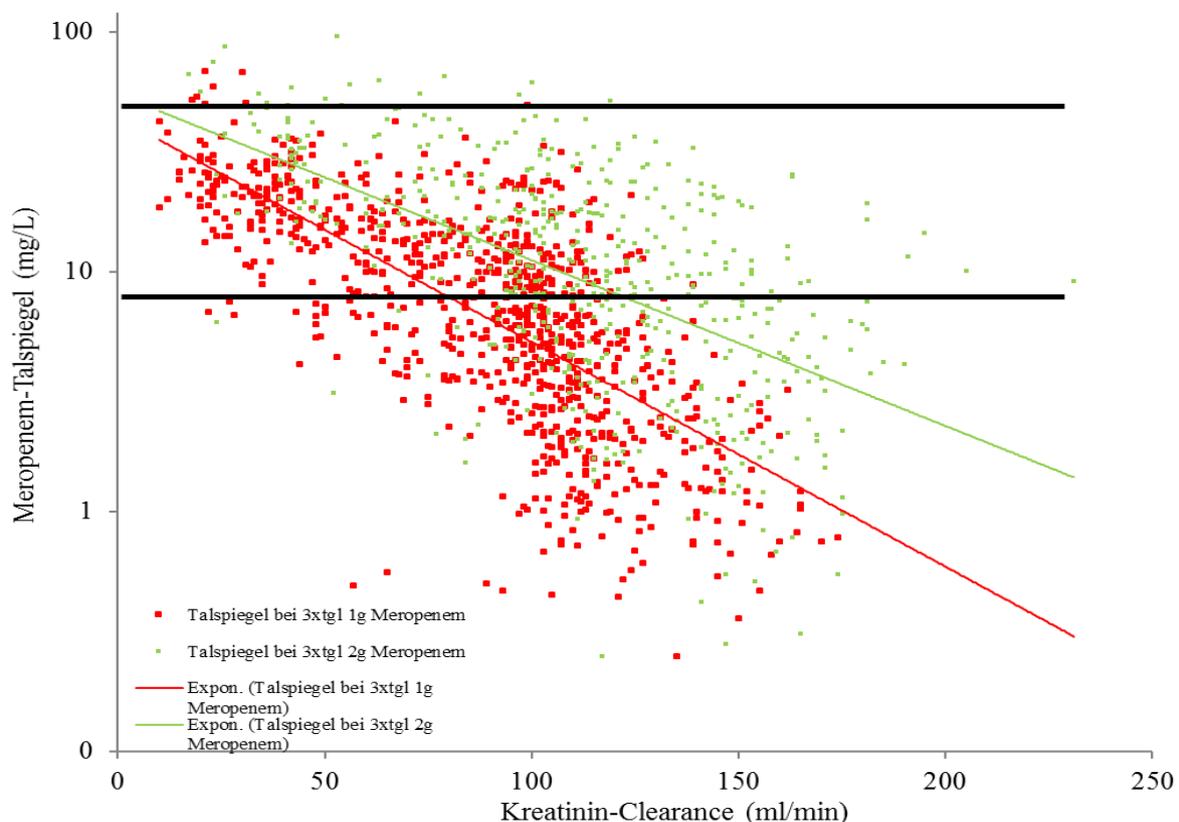
Der therapeutische Bereich für den Meropenemtalspiegel wurde mit 8 – 45 mg/L definiert. Meropenem wurde als Bolusinfusion über 30 Minuten dreimal täglich verabreicht, wobei die Einzeldosis jeweils 1g oder 2g betrug. Insgesamt waren 58,6% der Meropenemtalspiegel im therapeutischen Bereich; 39,3% lagen darunter und 2,1% darüber. Es zeigte sich eine signifikante, indirekte Korrelation zwischen Meropenemtalspiegel und Kreatinin-Clearance der PatientInnen (Korrelationskoeffizient 0,53). Mit steigender Kreatinin-Clearance stieg somit auch die Rate an subtherapeutischen Meropenemkonzentrationen bedingt durch die gesteigerte Elimination. Meropenemtalspiegel, die bei einer Kreatinin-Clearance von >100 ml/min gemessen wurden, waren zu 69,4% subtherapeutisch. Auch die dreimal tägliche Gabe von 2g Meropenem als Kurzinfusion war mit 55% subtherapeutischen Meropenemtalspiegeln assoziiert. Die Dosierung und Dosisanpassung war in der Verantwortlichkeit der behandelnden Ärzte. Die nachfolgende Tabelle 1 illustriert die Meropenemtalspiegel abhängig der Nierenfunktion (Gruppe 1: kontinuierliches oder intermittierendes Nierenersatzverfahren, Gruppe 2: Kreatinin-Clearance <70 ml/min, Gruppe 3: Kreatinin-Clearance 70-100 ml/min und Gruppe 4: Kreatinin-Clearance >100 ml/min) und der verabreichten Dosierung von 1g oder 2g Meropenem.

Tabelle 1: Meropenemtalspiegel in Abhängigkeit von Nierenfunktion und Dosierung

		Talspiegel (%)		<2 mg/L (%)		>45 mg/L (%)	
Alle		100		39.3		2.1	
3x tgl 1g		70.2		40.8		1.3	
3x tgl 2g		29.8		35.0		3.8	
Gruppe 1	Alle	24.3		12.4		4.5	
	3x tgl 1g	3x tgl 2g	19.4	4.9	13.8	6.7	3.1
Gruppe 2	Alle	17.7		11.1		7.4	
	3x tgl 1g	3x tgl 2g	13.5	4.2	13.4	3.9	2.8
Gruppe 3	Alle	19.0		37.5		1.4	
	3x tgl 1g	3x tgl 2g	13.2	5.8	46.7	16.8	0.4
Gruppe 4	Alle	39.0		69.4		0.1	
	3x tgl 1g	3x tgl 2g	20.6	18.4	82.3	55.0	0.0

In der nachfolgenden Abbildung 1 werden die Meropenemtalspiegel in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance dargestellt. Hierdurch wird der Zusammenhang zwischen Meropenemspiegel und Nierenfunktion verdeutlicht.

Abbildung 1: Meropenemtalspiegel (mg/L, logarithmische Darstellung) in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance (ml/min). Die schwarzen Linien markieren den therapeutischen Bereich.



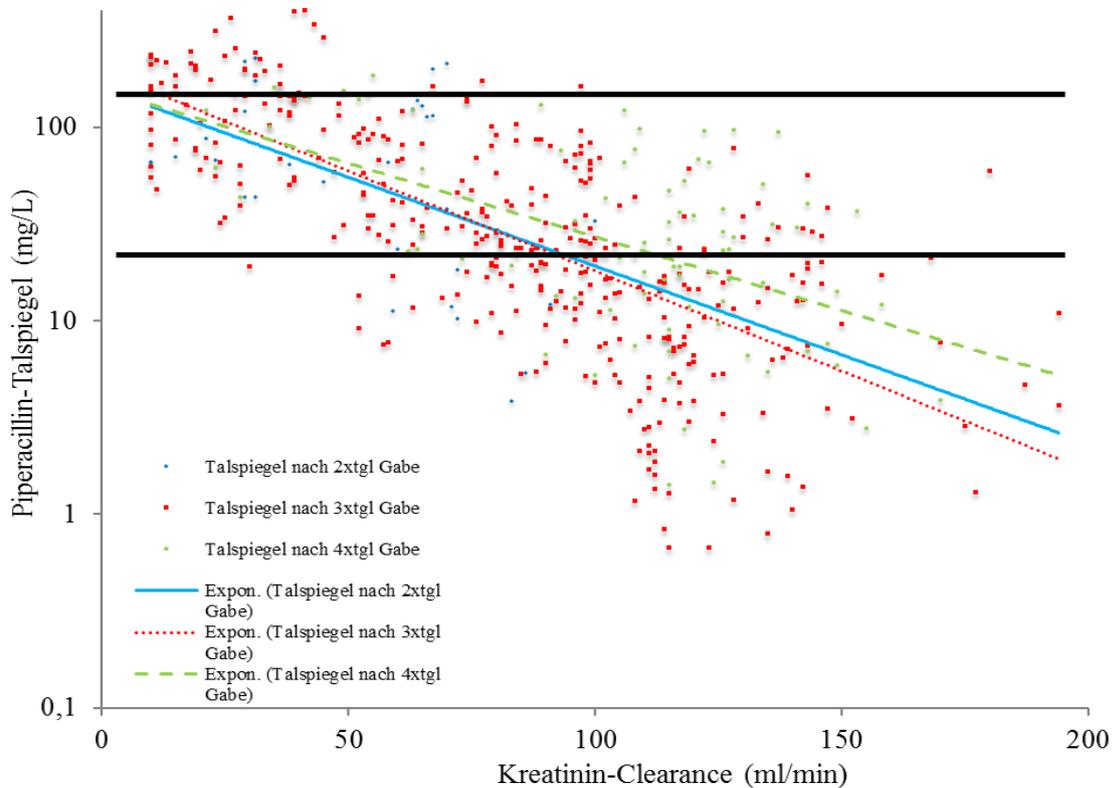
Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Auswertung der gemessenen Piperacillintalspiegel. Hier wurde der therapeutische Bereich mit 22,5 – 150 mg/L angegeben. Piperacillin-Tazobactam wurde als Kurzinfusion zwei bis viermal täglich verabreicht. 55,4% der Piperacillintalspiegel waren im therapeutischen Bereich; 33,6% lagen darunter und 11,0% darüber. Äquivalent zu Meropenem zeigte sich eine signifikante, indirekte Korrelation zwischen Piperacillintalspiegel und Kreatinin-Clearance (Korrelationskoeffizient 0,63). Piperacillintalspiegel, die bei einer Kreatinin-Clearance von >100 ml/min gemessen wurden, waren zu 74,2% subtherapeutisch. Auch die viermal tägliche Gabe von Piperacillin-Tazobactam als Kurzinfusion war mit 53,4% subtherapeutischen Piperacillintalspiegeln assoziiert. Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Piperacillintalspiegel abhängig der Nierenfunktion (Gruppe 1: kontinuierliches oder intermittierendes Nierenersatzverfahren, Gruppe 2: Kreatinin-Clearance <70 ml/min, Gruppe 3: Kreatinin-Clearance 70-100 ml/min und Gruppe 4: Kreatinin-Clearance >100 ml/min) und der verabreichten Dosierungshäufigkeit von zwei-, drei- oder viermal täglich.

Tabelle 2: Piperacillintalspiegel in Abhängigkeit von Nierenfunktion und Dosierung

				Talspiegel (%)			<22,5 mg/L (%)			>150 mg/L (%)		
Alle				100			33.6			11.0		
4xtgl				12.6			45.0			10.2		
3xtgl				77.8			33.8			12.3		
2xtgl				9.3			18.6			3.7		
Gruppe 1	Alle			24.8			3.3			15.3		
	4x	3x	2x	0	22.9	1.9		3.6	0.0		16.7	0.0
Gruppe 2	Alle			25.2			5.6			26.2		
	4x	3x	2x	2.2	19.5	3.5	0.0	5.8	4.5	21.4	28.2	18.2
Gruppe 3	Alle			20.1			43.0			2.3		
	4x	3x	2x	1.6	17.1	1.4	60.0	39.4	66.7	0.0	1.8	11.1
Gruppe 4	Alle			29.9			74.2			0.0		
	4x	3x	2x	9.1	20.8	0.0	53.4	83.3		0.0	0.0	

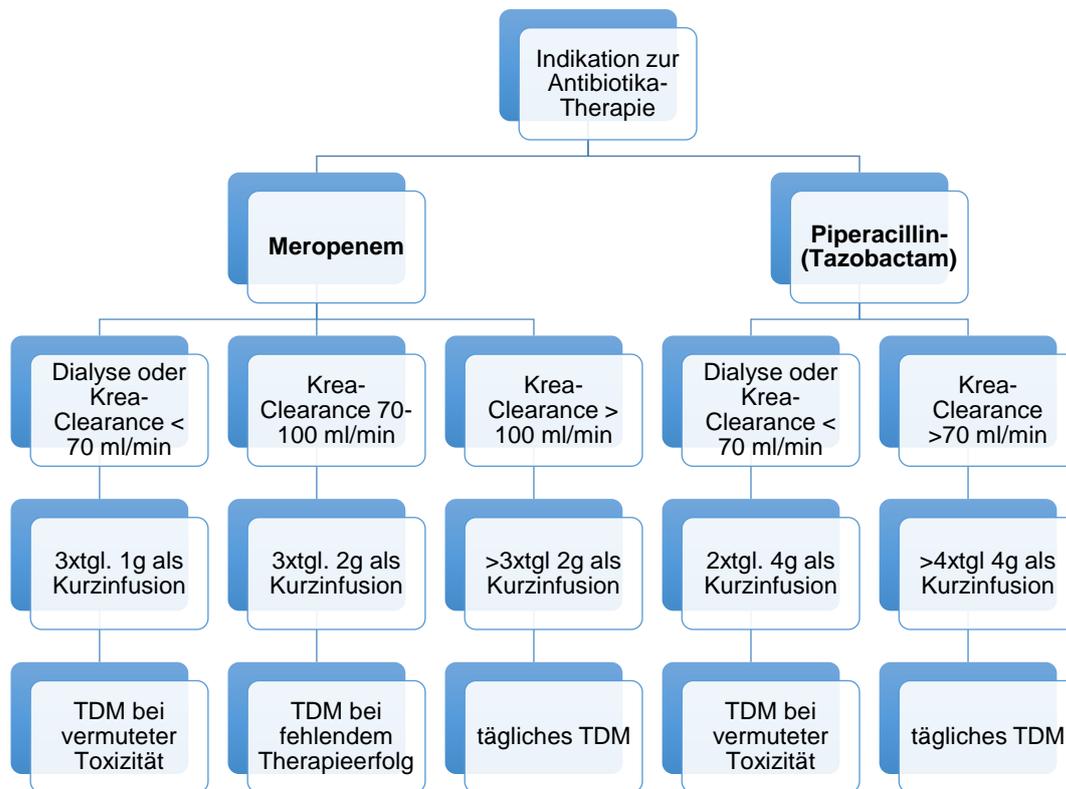
In der nachfolgenden Abbildung 2 werden die Piperacillintalspiegel in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance dargestellt. Hierdurch wird der Zusammenhang zwischen Piperacillinspiegel und Nierenfunktion verdeutlicht.

Abbildung 2: Piperacillintalspiegel (mg/L, logarithmische Darstellung) in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance (ml/min). Die schwarzen Linien markieren den therapeutischen Bereich.



Mit den gewonnenen Erkenntnissen wurde für beide Antibiotika ein Dosierungsalgorithmus basierend auf der Nierenfunktion entwickelt, der nachfolgend dargestellt ist. Für Meropenem empfiehlt sich bei einem bestehenden Nierenersatzverfahren oder einer Kreatinin-Clearance von unter 70 ml/min die dreimal tägliche Gabe von 1g Meropenem als Kurzinfusion. Äquivalent empfiehlt sich bei genannter Nierenfunktion die zweimal tägliche Gabe von 4g Piperacillin (bzw. 4,5g Piperacillin-Tazobactam) als Kurzinfusion. Die Messung der Antibiotikatalespiegel sollte insbesondere zum Ausschluss von toxischen Konzentrationen und assoziierten Nebenwirkungen durchgeführt werden. Bei einer Kreatinin-Clearance von >100 ml/min werden mit einer Standarddosierung im Rahmen der Fachinformation, verabreicht als Kurzinfusion, keine adäquaten Talspiegel erreicht. Deswegen ist bei diesen PatientInnen einerseits ein regelmäßiges TDM notwendig, andererseits braucht es alternative Dosierungsschemata, damit der gewünschte Zielbereich erreicht wird. Die nachfolgende Abbildung 3 zeigt einen Algorithmus zur Dosierung von Meropenem um Piperacillin bei IntensivpatientInnen in Abhängigkeit der Nierenfunktion.

Abbildung 3: Dosierungsalgorithmus zum Einsatz von Meropenem und Piperacillin bei IntensivpatientInnen basierend auf der Kreatinin-Clearance oder vorhandenem Nierenersatzverfahren



Möglichkeiten der Optimierung für IntensivpatientInnen mit erhaltener Nierenfunktion (insbesondere mit einer Kreatinin-Clearance >100ml/min) sind die prolongierte oder kontinuierliche Infusion, da bei gleicher verabreichter Dosis höhere Talspiegel erreicht werden können. Verschiedene AutorInnen konnten zudem zeigen, dass durch die prolongierte oder kontinuierliche Infusion die 30-Tage-Letalität im Vergleich zur Bolusinfusion sinkt (Abdul-Aziz et al. 2016; Chen et al. 2020). Auf den anästhesiologischen Intensivstationen wird 2023 Meropenem und Piperacillin als kontinuierliche Infusion mit täglichem TDM verabreicht.

*Therapeutic drug monitoring-guided high dose meropenem therapy of a multidrug resistant Acinetobacter baumannii - A case report. (Liebchen, Paal, Jung, et al. 2020)*

Ohne verfügbares TDM ist es schwierig zu rechtfertigen, dass PatientInnen pro Tag eine Dosierung von z.B. Meropenem erhalten, die höher als die zugelassene Tagesmaximaldosis der Fachinformation ist. Zudem werden toxische Nebenwirkungen wie Nephro- und Neurotoxizität durch Multiorganversagen und Sedierung bei IntensivpatientInnen häufig verschleiert (Imani et al. 2017). Mit einem routinemäßig verfügbare TDM sind dauerhafte Antibiotikakonzentrationen oberhalb des therapeutischen Bereichs und damit assoziierte toxische Nebenwirkungen

unwahrscheinlich, sodass Dosierungen über der empfohlenen Maximaldosis vertretbar sind. Damit ist es auch möglich, dass eine bessere Behandlung von multiresistenten Erregern mit hohen minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gelingt.

Dies konnte eindrucksvoll anhand des Fallberichts eines 32-jährigen Patienten mit Zystischer Lungenfibrose gezeigt werden (Liebchen, Paal, Jung, et al. 2020). Der Patient wurde bei pulmonaler Exazerbation auf die Intensivstation aufgenommen und als Überbrückungskonzept zur Lungentransplantation wurde eine venovenöse-ECMO Therapie gestartet. Bei einer Besiedelung der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* wurde die Meropenemtherapie begonnen (3x täglich 1g als Kurzinfusion). Bei einer gesteigerten Kreatinin-Clearance von über 130 ml/min wurden so Meropenemtalspiegel von nur 1,2 – 2,1 mg/L erzielt. Im Rahmen einer Therapieanpassung konnten durch die kontinuierliche Gabe von 6g Meropenem pro Tag (250 mg/h) Meropenemkonzentrationen zwischen 17,3 und 23,2 mg/L erreicht werden.

Am 17. Tag nach Aufnahme erhielt der Patient eine Doppellungentransplantation und die vv-ECMO Therapie konnte in der Folge komplikationslos beendet werden. In den routinemäßigen Abstrichen der Spenderlunge wurde ein multiresistenter *Acinetobacter baumannii* mit einer MHK von 32mg/L für Meropenem nachgewiesen. Durch die Steigerung der Meropenemtagesdosis auf 8g, verabreicht als kontinuierliche Infusion (= 333 mg/h), konnte im Mittel eine Meropenemkonzentration von 40mg/L im Blut erzielt werden, die oberhalb der MHK des nachgewiesenen *Acinetobacter baumannii* lag. Eine bronchoalveoläre Lavage an Tag 28 (elf Tage nach Transplantation) zeigte keinen Nachweis von Pathogenen und insbesondere keinen Nachweis von *Acinetobacter baumannii*, sodass die Meropenemtherapie an Tag 33 beendet wurde. Der Patient konnte in der Folge ohne weitere Komplikationen von der Intensiv- auf die Normalstation verlegt werden. Eine bronchoalveoläre Lavage an Tag 42 zeigte ebenso einen negativen Befund.

Zusammenfassend verdeutlicht dieser Fallbericht, dass sich ein tägliches TDM, mit steter Adjustierung der Dosierung, zum dauerhaften Erreichen des Zielbereichs eignet.

*The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome. (Scharf, Liebchen, et al. 2020)*

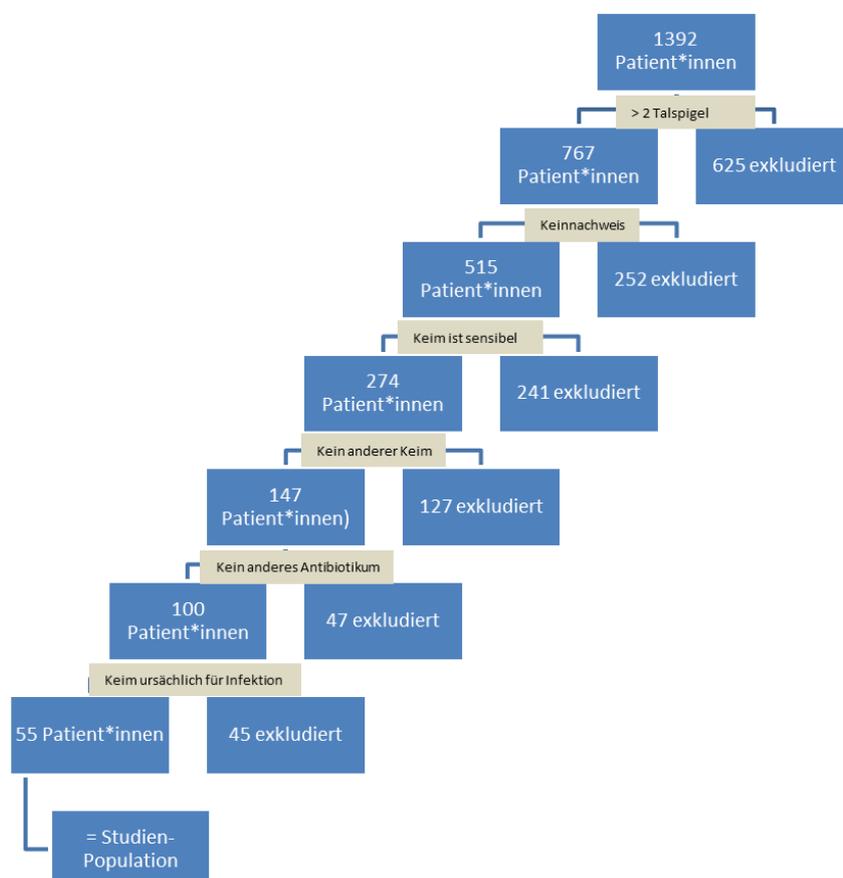
Die Definition des therapeutischen Bereichs für die einzelnen Antibiotika bzw. Substanzklassen ist komplex. Dadurch, dass es bisher keine Daten zum optimalen Zielbereich für Betalactam-Antibiotika gibt, ging der Trend der letzten Jahre zu immer höheren Zielbereichen bzw. Talspiegeln. Initial wurde postuliert, dass 100% der Zeit über der MHK ausreichend für die Eradikation des Erregers ist. Die international anerkannte französische Leitlinie fordert für Betalactame allerdings zuletzt Talspiegel, die über der 4-8fachen MHK liegen (Guilhaumou et al. 2019). Fraglich ist, ob immer höhere Konzentrationen wirklich mit einem besseren Outcome assoziiert sind. Diese

Fragestellung wurde für die Betalactame Meropenem und Piperacillin in der nachfolgend präsentierten Arbeit beleuchtet (Scharf, Liebchen, et al. 2020).

Grundlage für die Analyse waren Daten von fast 1400 IntensivpatientInnen, die mit den beiden genannten Substanzen behandelt wurden. Wichtig ist, dass zur Bewertung einer Outcome-Verbesserung nicht alle PatientInnen betrachtet werden dürfen, die mit Meropenem oder Piperacillin behandelt wurden. So haben eine prophylaktische Gabe, fehlende Konzentrationsmessungen der Antibiotika oder eine chirurgische Infektsanierung sowohl Einfluss auf das Outcome und ebenso kann das Outcome durch fehlende Messwerte nicht adäquat bewertet werden. Aus diesem Grund wurden verschiedene Kriterien definiert, die bei allen initial inkludierten PatientInnen angewendet wurden.

Eingeschlossen wurden nur PatientInnen, wenn mindestens drei Talspiegel gemessen wurden, ein Erreger nachgewiesen wurde, der sensibel auf Meropenem oder Piperacillin war, kein anderer Keim nachgewiesen und kein anderes Antibiotikum verabreicht wurde. Zudem wurden PatientInnen mit Keimnachweisen, die nur als Besiedelung zu werten waren, exkludiert. Bei den verbliebenen PatientInnen war davon auszugehen, dass die Meropenem- bzw. Piperacillintherapie die einzige kausale Therapie zur Behandlung der Infektion war. Die folgende Abbildung 4 zeigt die Selektion der PatientInnen und wie viele jeweils im genannten Schritt exkludiert wurden.

Abbildung 4: Selektion der Studienpopulation



Die Studienpopulation (55 PatientInnen) wurde in drei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 inkludierte 17 PatientInnen mit einem Talspiegel, der unterhalb der MHK des detektierten Keims lag. Gruppe 2 schloss 24 PatientInnen ein, deren Talspiegel im Bereich der ein- bis vierfachen MHK lagen. Gruppe 3 wiederum bestand aus 14 PatientInnen, deren Talspiegel oberhalb der vierfachen MHK des nachgewiesenen Keims lagen. Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS statistics (IBM Corp. Released 2018. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt.

Untersucht wurde, ob das Erreichen bzw. nicht-Erreichen eines bestimmten Zielbereichs mit dem Abfall an Entzündungswerten an Tag drei der Therapie korreliert und ein Unterschied in der tatsächlichen und erwarteten 28-Tage-Letalität besteht. Die erwartete Letalität wurde mit dem APACHE II Score berechnet. Diese betrug 15%, 25%, 40%, 55%, 75% und 85% für einen APACHE II Score von 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34 und >34 Punkten (Knaus 2002). Um Unterschiede zwischen den drei Gruppen zu detektieren, wurde eine einseitige Varianzanalyse (ANOVA) in Kombination mit dem post-hoc *Tukey*-Test durchgeführt. Zur Identifikation von Einflussfaktoren auf die Krankenhaussterblichkeit, wurde eine bivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Der Mann Whitney *U*-Test wurde zum Vergleich von tatsächlicher und erwarteter Letalität angewendet.

In der einseitigen Varianzanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0.015$ ) in der Veränderung des CRP von Therapiebeginn bis Tag 3 ( $\Delta$  CRP) in den drei Gruppen. Im Detail konnte bei PatientInnen in Gruppe 2 ein signifikant stärkerer Abfall des CRPs im Vergleich zu Gruppe 1 ( $p = 0.033$ , 95% Konfidenzintervall: -11.2 – -0.4 mg/dl) beobachtet werden. Dies zeigte sich ebenso beim Vergleich von Gruppe 1 und Gruppe 3 ( $p = 0.026$ , 95% Konfidenzintervall: -12.9 – -0.7 mg/dl). Kein signifikanter Unterschied in der Änderung des CRPs konnte beim Vergleich der Gruppen 2 und 3 festgestellt werden ( $p = 0.903$ ).

Die nachfolgende Abbildung 5 zeigt die Veränderung des CRPs von Tag 1 zu Tag 3 in den drei Gruppen. Die rote Linie stellt den Median dar, die graue Box das IQR. Die Antennen sind jeweils auf das 1,5-fache IQR begrenzt.

In der einseitigen Varianzanalyse wurde ein signifikanter Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit in den verschiedenen Gruppen detektiert ( $p = 0.002$ ). Der post-hoc *Tukey*-Test zeigte eine signifikant höhere Krankenhaussterblichkeit in Gruppe 3 im Vergleich zu Gruppe 1 ( $p = 0.001$ , Konfidenzintervall: -0.7 – -0.06) und Gruppe 2 ( $p = 0.017$ , Konfidenzintervall: -0.8 – -0.2). Im Gegensatz dazu konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 festgestellt werden ( $p = 0.728$ ).

Die beobachtete Krankenhaussterblichkeit in den Gruppen 1, 2 und 3 lag bei 17.6%, 8.3% und 57.0%. Die auf dem APACHE II Score basierende erwartete Mortalität betrug dagegen 49.0%, 48.0% und 61.0%. Die beobachtete Krankenhaussterblichkeit war in den Gruppen 1 ( $p = 0.001$ ) und 2 ( $p < 0.001$ ) signifikant niedriger als die erwartete

Krankenhaussterblichkeit. Kein signifikanter Unterschied konnte diesbezüglich in Gruppe 3 festgestellt werden ( $p = 0.54$ ). Die nachfolgende Abbildung 6 zeigt die erwartete und tatsächliche Krankenhaussterblichkeit in den verschiedenen Gruppen.

Abbildung 5:  $\Delta$ CRP (Tag 1 – Tag 3) in den drei Gruppen

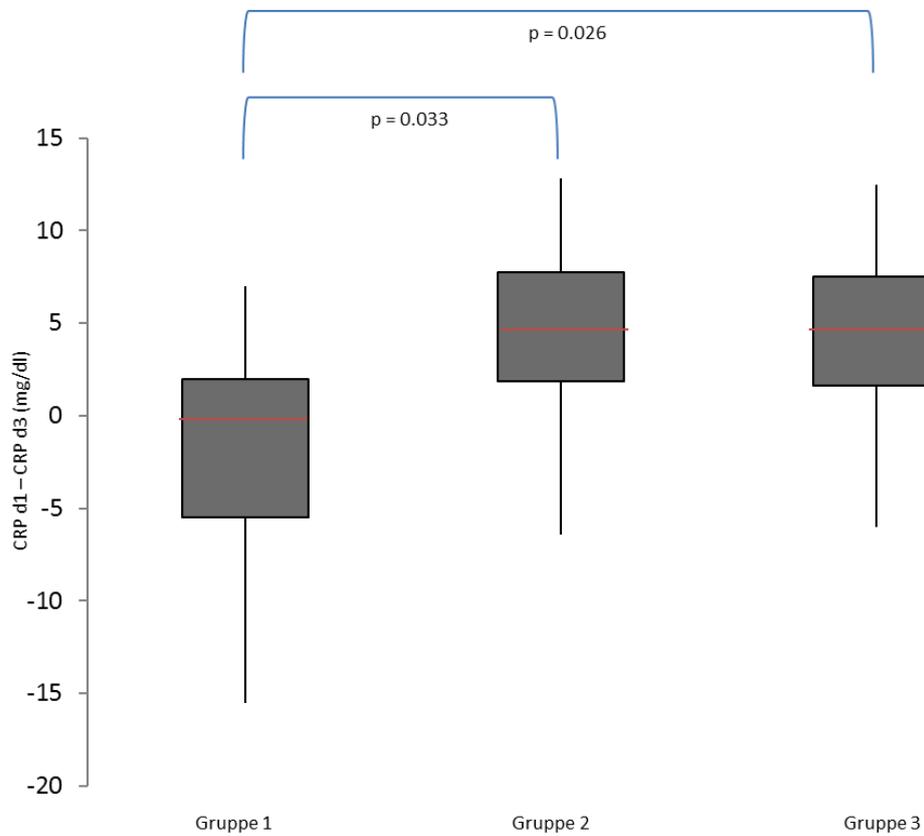
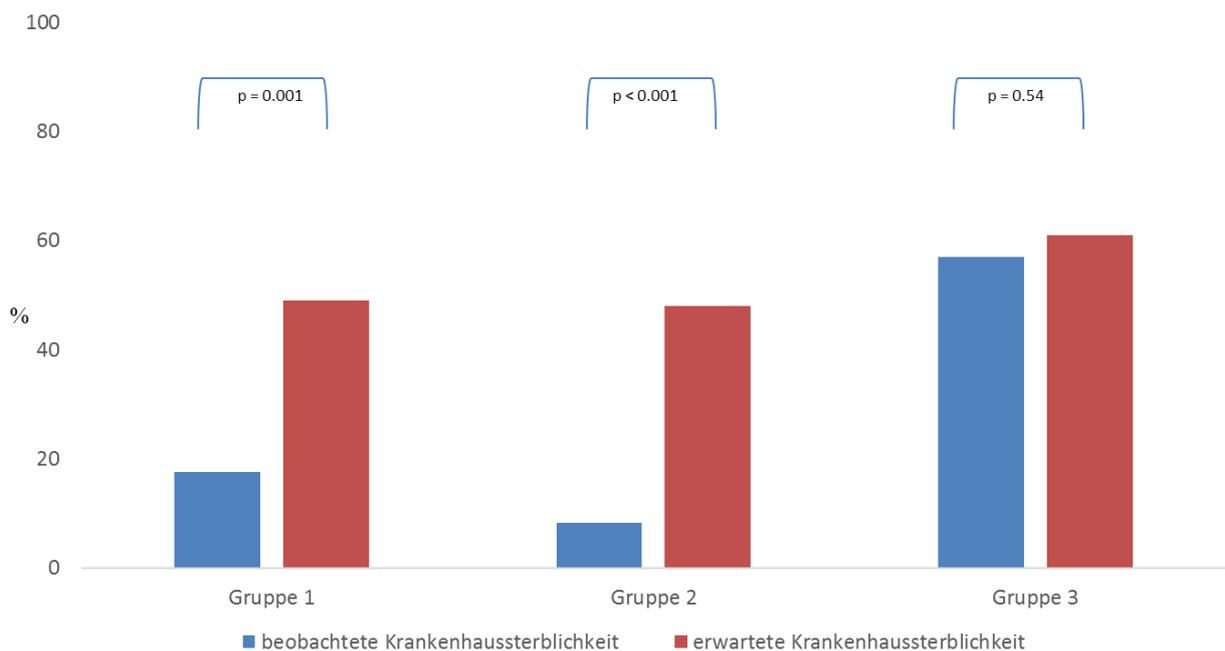


Abbildung 6: Erwartete und tatsächliche Krankenhaussterblichkeit in den drei Gruppen



Eine bivariate logistische Regressionsanalyse mit der Krankenhaussterblichkeit als abhängige Variable wurde durchgeführt, um unterscheiden zu können, ob die höhere Krankenhaussterblichkeit in Gruppe 3 durch die Antibiotikakonzentration oder durch andere Faktoren bedingt wurde. Neben „Gruppe“ wurden die nachfolgenden potentiellen Einflussfaktoren in das Modell inkludiert: APACHE II Score bei Therapiebeginn, SOFA Score bei Therapiebeginn, CRP bei Therapiebeginn, IL-6 bei Therapiebeginn, Bilirubin bei Therapiebeginn, AST bei Therapiebeginn, Kreatinin bei Therapiebeginn, Nierenersatzverfahren bei Therapiebeginn, Alter, Geschlecht, BMI, invasive Beatmung bei Therapiebeginn, Noradrenalin >1mg/h bei Therapiebeginn, Ort der Infektion und die erwartete Krankenhaussterblichkeit basierend auf dem APACHE II bei Therapiebeginn.

In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass der APACHE II Score bei Therapiebeginn ( $p = 0.03$ , Konfidenzintervall: 1.08 – 4.59), der SOFA Score bei Therapiebeginn ( $p = 0.05$ , Konfidenzintervall: 0.37 – 1.00), Bilirubin bei Therapiebeginn ( $p = 0.014$ , Konfidenzintervall: 1.3 – 10.67 mg/dl), AST bei Therapiebeginn ( $p = 0.023$ , Konfidenzintervall: 1.68 – 1099 U/l), Noradrenalinindosis >1.0 mg/h bei Therapiebeginn ( $p = 0.015$ , Konfidenzintervall: 0.96 – 1.00) und die erwartete Letalität basierend auf dem APACHE II bei Therapiebeginn ( $p = 0.031$ , Konfidenzintervall: 0.00 – 0.095) signifikanten Einfluss auf die Krankenhausmortalität hatten. Die Zuordnung zur Gruppe, basierend auf den gemessenen Antibiotikakonzentrationen, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Krankenhaussterblichkeit.

Zusammenfassend ist die Definition des optimalen Zielbereichs sehr schwierig, da es an Daten zur Bewertung eines Vorteils hinsichtlich Kontrolle der Infektion und Überleben mangelt. Diese Daten prospektiv zu erheben ist nicht möglich, da die Antibiotikakonzentration im Blut auf Grund der multiplen Einflussfaktoren nicht exakt vorhergesagt werden kann und somit die notwendige Dosierung nicht festzulegen ist. Gleichzeitig wäre es ethisch nicht vertretbar schwerstkranken PatientInnen wissentlich eine zu niedrige Dosierung zu verabreichen. Hierfür wären z.B. retrospektive Analysen von Datenbanken mit Antibiotikakonzentrationen und zugehörigen klinischen und laborchemischen Parametern sinnvoll. Die Daten aus der vorgestellten Arbeit lassen erkennen, dass der Trend mit einer stetigen Erhöhung des therapeutischen Bereichs im Hinblick auf die Kontrolle der Infektion nicht von Vorteil ist.

*Trough concentrations of meropenem and piperacillin during slow extended dialysis in critically ill patients with intermittent and continuous infusion: A prospective observational study. (Liebchen, Paal, et al. 2021)*

Wie bereits beschrieben, erschweren pharmakokinetische Veränderungen bei IntensivpatientInnen das Erreichen eines angestrebten Zielbereichs enorm. Bei den Betalactam-Antibiotika spielen insbesondere die Nierenfunktion und deren Variabilität eine entscheidende Rolle, da diese Medikamente renal eliminiert werden. Im Hinblick

auf die Dosierung der Betalactame ist die intermittierende Dialyse mit den größten Schwankungen der Antibiotikakonzentration im Blut assoziiert, da während der Dialyse die Antibiotika eliminiert werden und diese in dialysefreien Intervallen akkumulieren. Allerdings gibt es in diesem Themenbereich kaum Daten zu IntensivpatientInnen und daraus resultierende Dosierungsempfehlungen für die klinische Praxis.

Mit der im Folgenden präsentierten Studie wurde begonnen diese Lücke zu schließen (Liebchen, Paal, et al. 2021). In die Datenauswertung wurden IntensivpatientInnen, die ein dialysepflichtiges Nierenversagen hatten, mit Meropenem oder Piperacillin behandelt wurden und intermittierende Dialyse erhielten, eingeschlossen. Ziel war es, den Antibiotikatspiegel vor und nach sowie die Halbwertszeit der Antibiotika vor und während der intermittierenden Dialyse zu bewerten. Dabei wurden sowohl PatientInnen mit Bolus-, als auch mit kontinuierlicher Infusion des Antibiotikums inkludiert. Die Antibiotikakonzentration wurde vor, während und nach der intermittierenden Dialyse bestimmt. Die Indikation zur Antibiotikatherapie und dessen Dosierung wurde durch die behandelnden Ärzte studienunabhängig durchgeführt. Für die intermittierende Dialyse wurde GENIUS® sleddFlux (Membranoberfläche 0.7 m<sup>2</sup>) verwendet. Die Halbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) wurde für beide Antibiotika bei PatientInnen mit Bolusdosierung unter den Annahmen einer Abbaukinetik 1. Ordnung und einem Ein-Kompartiment-Modell berechnet. Die Eliminationskonstante (k<sub>el</sub>) wurde berechnet mit:

$$k_{el} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{\Delta T},$$

wobei zwei Antibiotikakonzentrationen (C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub>) in einem Dosierungsintervall und der zeitliche Abstand zwischen den Abnahmen in die Formel eingehen. Die Halbwertszeit des Antibiotikums (t<sub>1/2</sub>) wurde mit der folgenden Formel berechnet:

$$t(1/2) = \frac{\ln 2}{k_{el}}.$$

Die statistische Analyse erfolgte separat für Meropenem und Piperacillin mit IBM SPSS statistics (IBM Corp. Released 2018. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Bei fehlender Normalverteilung der Parameter wurden nicht-parametrische Tests verwendet (*U*-Test für unabhängige Variablen und *Wilcoxon*-Test für abhängige Variablen). Die relative Reduktion des Antibiotikatspiegels (%) während der intermittierenden Dialyse wurde berechnet mit: [(Antibiotikatspiegel ohne Dialyse – Antibiotikatspiegel mit Dialyse) / Antibiotikatspiegel ohne Dialyse] \* 100. Der Einfluss von Kovariaten auf die relative Reduktion des Talspiegels wurde mit einem generalisierten linearen Modell evaluiert, wobei die relative Veränderung des Talspiegels die abhängige Variable war. In das Modell wurden folgende Kovariaten inkludiert: Antibiotikatspiegel vor der Dialyse, Applikationsart des Antibiotikums (Bolus oder kontinuierlich), Dialysedauer und Blutfluss.

In die Studie wurden insgesamt 17 PatientInnen eingeschlossen, wovon elf mit Meropenem und sechs mit Piperacillin-Tazobactam behandelt wurden. Die nachfolgende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Charakteristika der PatientInnen, wichtige Laborwerte und die Charakteristika der intermittierenden Dialyse.

Tabelle 3: PatientInnencharakteristika, Laborwerte und Dialysecharakteristika unterteilt nach Meropenem- und Piperacillin-Therapie

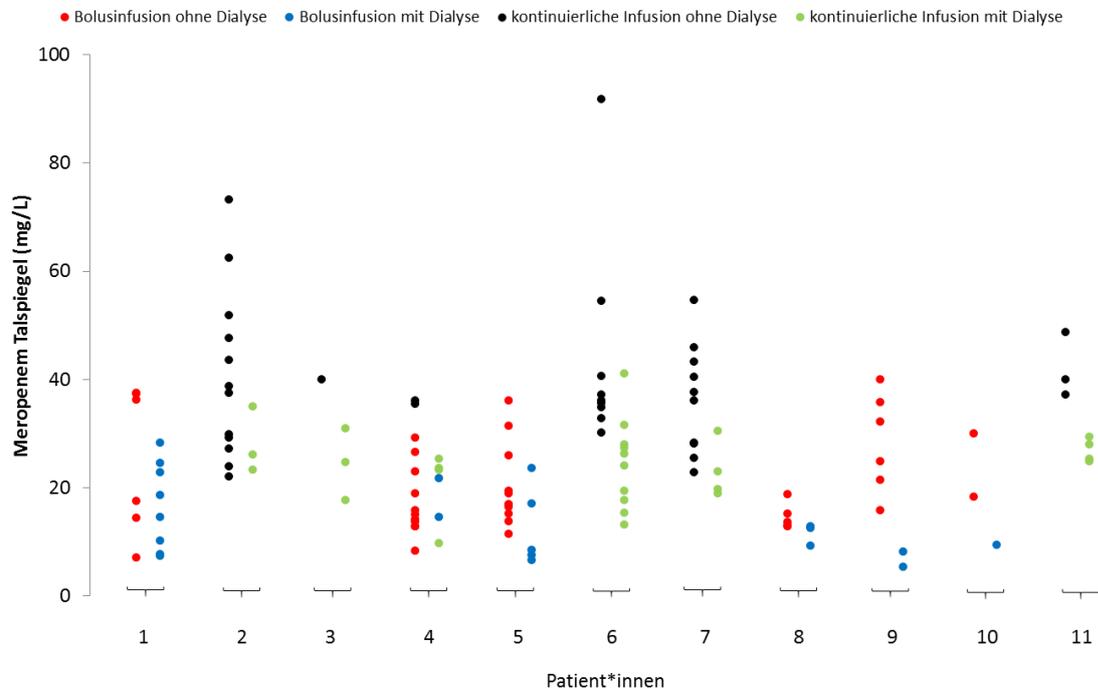
	n (%) oder Median [IQR] Meropenem	n (%) oder Median [IQR] Piperacillin
<b>PatientInnencharakteristika</b>		
Anzahl PatientInnen	11 (100)	7 (100)
Alter (Jahre)	66 [50, 70]	67 [65, 69]
Geschlecht (männlich)	8 (72.7)	2 (28.6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.2 [22.1, 28.4]	25.3 [20.4, 26.8]
Krankenhaussterblichkeit	4 (36.4)	3 (42.9)
SAPS II Behandlungstag	53 [44, 84]	45 [38, 50]
<b>Laborwerte</b>		
Harnstoff (mg/dl) vor Dialyse	101 [84, 140]	55 [29, 70]
Harnstoff (mg/dl) nach Dialyse	82 [46, 104]	28 [19, 40]
Kreatinin (mg/dl) vor Dialyse	3.3 [2.1, 3.5]	0.9 [0.5, 2.0]
Kreatinin (mg/dl) nach Dialyse	2.3 [1.8, 2.9]	0.5 [0.4, 1.0]
<b>Dialysecharakteristika</b>		
Residuelle Diurese (ml/24h)	100 [0, 700]	200 [0, 400]
Dauer Dialyse (h)	7.0 [6.0, 7.75]	8.0 [7.0, 8.75]
Blutfluss / Dialysatfluss (ml/min)	180 [150, 200]	170 [120, 200]
Ultrafiltration (ml/h)	280 [200, 400]	375 [300, 570]
Totales Blutvolumen (l)	80 [64, 85]	77 [68, 86]

Bei den 11 PatientInnen, die mit Meropenem behandelt wurden, wurden 28 Behandlungszyklen mit intermittierender Dialyse eingeschlossen. Dabei wurden 81 Meropenemtalspiegel während und direkt nach der Dialyse (44 mit Bolusinfusion, 37 mit kontinuierlicher Infusion) und 48 Talspiegel ohne Dialyse gemessen (20 mit Bolusinfusion, 28 mit kontinuierlicher Infusion). Die medianen Meropenemtalspiegel mit und ohne Dialyse betragen 22.3 mg/L (IQR: 12.8, 25.6 mg/L) und 28.3 mg/L (IQR: 16.9, 37.4 mg/L), wobei die Meropenemtalspiegel während oder nach Dialyse signifikant niedriger waren als vor der Dialyse ( $p < 0.001$ ). Die kontinuierliche Infusion von Meropenem führte sowohl mit als auch ohne Dialyse zu signifikant ( $p < 0.001$ ) höheren Meropenemtalspiegeln im Vergleich zur Bolusinfusion (mit Dialyse: 24.8 mg/L vs. 11.4 mg/L, ohne Dialyse: 37.1 mg/L vs. 17.2 mg/L). Es zeigte sich im Median eine relative Reduktion des Meropenemtalspiegels von 47.5% (IQR: 33.3%, 58.8%) durch die intermittierende Dialyse. Keiner der gemessenen Talspiegel lag unter 2 mg/L und war damit subtherapeutisch. Die nachfolgende Abbildung 7 illustriert die Meropenemtalspiegel mit und ohne intermittierende Dialyse in Abhängigkeit des Dosierungsregimes (Bolusinfusion vs. kontinuierliche Infusion).

Im generalisierten linearen Modell zeigte sich, dass die Dauer der Dialyse (Konfidenzintervall: 26 – 144%,  $p < 0.01$ ) und der Blutfluss (Konfidenzintervall: 13 –

84%,  $p < 0.01$ ) signifikanten Einfluss auf die relative Reduktion des Meropenemtalspiegels haben.

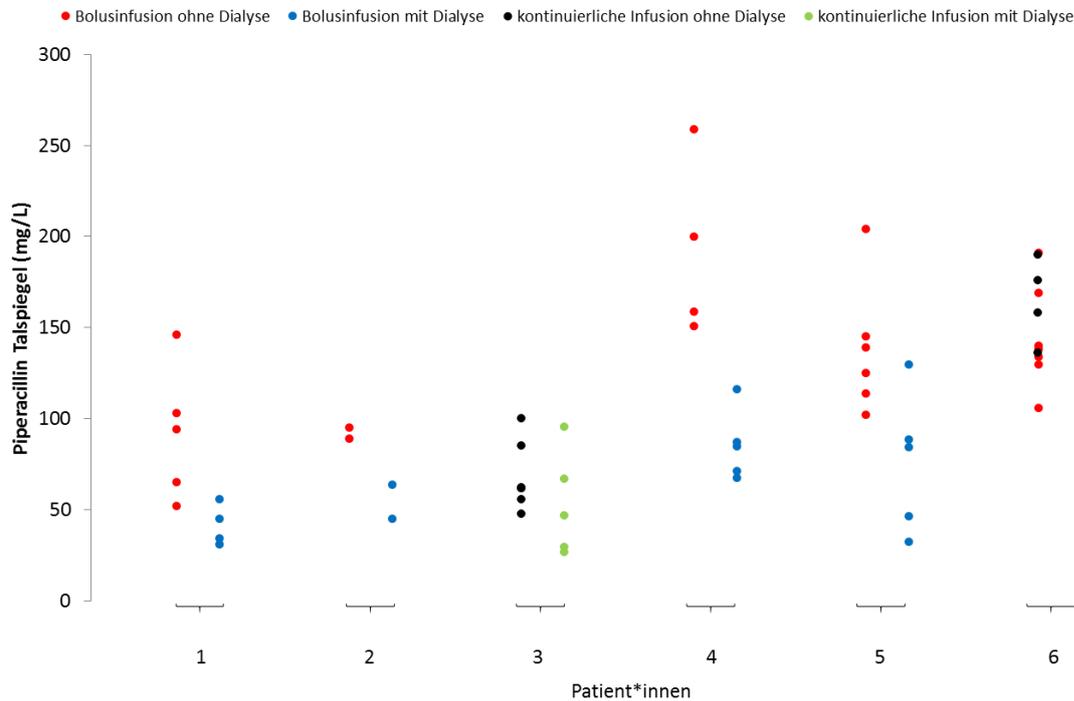
Abbildung 7: Meropenemtalspiegel mit und ohne Dialyse bei Bolusinfusion und kontinuierlicher Infusion



Bei den sechs PatientInnen, die mit Piperacillin behandelt wurden, konnten 20 Behandlungszyklen mit intermittierender Dialyse in die Datenerhebung eingeschlossen werden. Es wurden 25 Piperacillintalspiegel während bzw. direkt nach der Dialyse (17 mit Bolusinfusion, 8 mit kontinuierlicher Infusion) und 35 Talspiegel ohne Dialyse gemessen (25 mit Bolusinfusion, 10 mit kontinuierlicher Infusion). Die medianen Piperacillintalspiegel mit und ohne Dialyse betragen 55.8 mg/L (IQR: 45.1, 84.9 mg/L) und 130 mg/L (IQR: 91.5, 154.5 mg/L), wobei die Talspiegel mit Dialyse signifikant niedriger waren ( $p < 0.001$ ). Es zeigte sich eine mediane relative Reduktion des Piperacillintalspiegels von 47.5% (IQR: 36.3%, 52.1%) durch die Anwendung der intermittierenden Dialyse. Keiner der gemessenen Talspiegel lag unter 20,8 mg/L und war damit subtherapeutisch. Die nachfolgende Abbildung 8 illustriert die Piperacillintalspiegel mit und ohne intermittierende Dialyse in Abhängigkeit vom Dosierungsregime (Bolusinfusion vs. kontinuierliche Infusion).

Im generalisierten linearen Modell zeigte sich, dass die Dauer der Dialyse (Konfidenzintervall: 27 – 189%,  $p < 0.01$ ) signifikanten Einfluss auf die relative Reduktion des Piperacillintalspiegels hat.

Abbildung 8: Piperacillintalspiegel mit und ohne Dialyse bei Bolusinfusion und kontinuierlicher Infusion



Die Halbwertszeit mit und ohne Dialyse wurde für Meropenem und Piperacillin anhand der oben genannten Formel berechnet. Die mediane Meropenem-Halbwertszeit ohne Dialyse betrug 7.2 Stunden (IQR: 5.4 – 8.2 Stunden); mit Dialyse war sie mit 3.7 Stunden (IQR: 2.7 – 4.4 Stunden) signifikant ( $p < 0.001$ ) niedriger. Die mediane Piperacillin-Halbwertszeit ohne Dialyse betrug 10.3 Stunden (IQR: 7.6 – 14.6 Stunden); mit Dialyse war sie 3.4 Stunden (IQR: 2.6 – 3.8 Stunden) und damit signifikant ( $p < 0.001$ ) niedriger.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die intermittierende Dialyse zu einer etwa 50-prozentigen Reduktion des Talspiegels von Meropenem und Piperacillin führte. Trotzdem wurde bei keinem der PatientInnen eine subtherapeutische Antibiotikakonzentration detektiert, was durch ausreichend hohe Talspiegel vor Beginn der Dialyse bedingt war. Wenn der Talspiegel nach der Dialyse etwa 50% niedriger ist als zuvor, dann kann ein Talspiegel, der vor Dialyse mindestens doppelt so hoch ist wie der untere Grenzwert des Zielbereichs, das Risiko von subtherapeutischen Antibiotikatalspiegeln nach Dialyse minimieren. Limitierend hierfür ist, dass die intermittierende Dialyse ein individuelles Therapieverfahren ist, sodass eine lange Anwendung und ein hoher Blutfluss zu einer höheren Reduktion des Antibiotikatalspiegels führen können. Diese Punkte merkten Honore et al. in einem „Letter to the Editor“ an. Hinzu kommt, dass verschiedene Kliniken und Dialysemodalitäten nur eingeschränkt vergleichbar sind (Honore et al. 2022).

Diese Anmerkungen müssen grundsätzlich beachtet werden. Allerdings sind für den klinischen Alltag pragmatische und problemlos anwendbare Ansätze wie die oben genannten erforderlich, da eine rezidivierende Messung der Antibiotikakonzentration

während der intermittierenden Dialyse zur Vermeidung von subtherapeutischen Konzentrationen im klinischen Alltag nicht durchführbar ist (Liebchen and Scharf 2022).

*Does the cytokine adsorber CytoSorb® reduce vancomycin exposure in critically ill patients with sepsis or septic shock? A prospective observational study (Scharf et al. 2022)*

Neben klassischen Organersatzverfahren wie der kontinuierlichen oder intermittierenden Dialyse werden bei schwerkranken PatientInnen zusätzliche Geräte wie den Zytokinadsorber Cytosorb® angewendet. Die Wirkungsweise beruht auf der Adsorption von insbesondere hydrophoben Molekülen mit einer Größe von < 55kDa durch hochporöse Hightech-Polymerkügelchen. Im Adsorptionsbereich liegen beispielsweise Zytokine, Bilirubin oder Myoglobin, sodass Cytosorb® in den Indikationen Sepsis bzw. Hyperinflammation, Leberversagen und Rhabdomyolyse häufig Anwendung findet und auch zugelassen ist (Scharf, Liebchen, Paal, Becker-Pennrich, et al. 2021; Scharf, Liebchen, Paal, Irlbeck, et al. 2021; Scharf, Schroeder, et al. 2021). Insbesondere die Evidenz hinsichtlich einer Verbesserung des Überlebens oder einer schnelleren Stabilisierung der PatientInnen im Rahmen der Sepsis ist bis dato unklar.

Da durch Cytosorb® eine unselektive Adsorption stattfindet, stellt sich die Frage, ob auch Antibiotika adsorbiert werden. Dies kann insbesondere bei der Indikation „Sepsis“ fatale Folgen haben, da bei den betroffenen PatientInnen das verabreichte Antibiotikum die zumeist einzige kausale Therapie darstellt. Bei der Bearbeitung der Fragestellung nach der Adsorption von Antibiotika durch Cytosorb® müssen verschiedene Antibiotika bzw. Substanzklassen betrachtet werden, da die Adsorptionskinetik wahrscheinlich differiert. Für Meropenem konnte beispielsweise gezeigt werden, dass kein relevanter Anteil durch Cytosorb® adsorbiert wird und somit keine zusätzliche Dosierung notwendig ist (Liebchen, Scharf, et al. 2021).

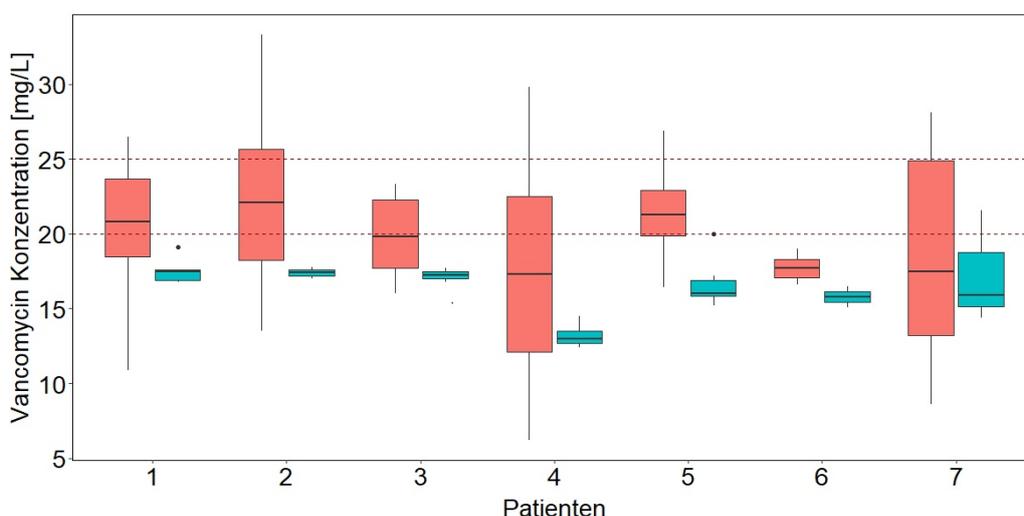
Die gleiche Fragestellung wurde für das Glykopeptid Vancomycin untersucht. Die Ergebnisse werden im Folgenden präsentiert (Scharf et al. 2022). Die Indikation zur Vancomycintherapie und zum Einsatz von Cytosorb® wurde durch die behandelnden ÄrztInnen gestellt. Vancomycin wurde nach einer gewichtsadaptierten Initialdosis als kontinuierliche Infusion verabreicht. Die Vancomycinkonzentration im Blut wird regelhaft mindestens einmal täglich bestimmt. Da es sich um eine kontinuierliche Vancomycingabe handelt, gibt es keinen Talspiegel, da von einer gleichbleibenden Konzentration auszugehen ist. Cytosorb® wurde in ein bestehendes kontinuierliches Nierenersatzverfahren integriert. Die primäre Fragestellung war, ob es durch Cytosorb® zu einer erhöhten Vancomycin-Clearance kommt, die durch dessen Adsorption bedingt ist.

In die Studie wurden PatientInnen eingeschlossen, bei denen mindestens zwei Vancomycin-Serumkonzentrationen während der Anwendung von Cytosorb®

gemessen wurden. Der therapeutische Bereich für die Vancomycin-Serumkonzentration wurde mit 20 – 25 mg/L definiert. Basierend auf den klinischen und laborchemischen Parametern wurde ein Ein-Kompartimentmodell mit Input (= kontinuierliche Gabe von Vancomycin) nullter und Eliminierung erster Ordnung erstellt. Hierfür wurde NONMEM 7.4 (ICON Development and Solutions, Ellicot City, MD, USA) verwendet. PatientInnen- und Dialysecharakteristika (mit Ausnahme der CytoSorb®-Behandlung), die potenziell die Pharmakokinetik von Vancomycin beeinflussen könnten, wurden als mögliche Kovariaten untersucht. Zur Detektion von signifikanten Unterschieden wurde R/Rstudio (R version 4.02, CRAN.R-project.org, mrgsolve package) verwendet.

Auf der Grundlage der Parameterschätzungen und der interindividuellen Variabilität des endgültigen Modells wurden stochastische Simulationen durchgeführt, um die Vancomycin-Serumkonzentration mit und ohne CytoSorb® zu bewerten. Insbesondere wurde untersucht, wie stark die Vancomycin-Serumkonzentration durch CytoSorb® reduziert wird, um die klinische Relevanz zu bewerten und Empfehlungen für gegebenenfalls notwendige Dosisanpassungen geben zu können. Im ersten Schritt wurde die niedrigste Erhaltungsrate (Vancomycindosierung pro Stunde) ermittelt, mit welcher der Vancomycinspiegel im Blut im Median dauerhaft über 20 mg/L und damit im therapeutischen Bereich liegt. In einem zweiten Schritt wurde der Einfluss von CytoSorb® auf den Vancomycinspiegel untersucht. In die Studie wurden sieben PatientInnen (20 Cytosorb® Anwendungen) eingeschlossen. Bei der betrachteten Population wurden 160 Vancomycin-Serumkonzentrationen gemessen, davon 24 während der Anwendung von Cytosorb®. Die Vancomycin-Serumkonzentration war mit CytoSorb® signifikant niedriger als ohne CytoSorb® (Median: 16.7 vs. 20.4 mg/L,  $p < 0.001$ ), obwohl die verabreichte Dosis während CytoSorb® signifikant höher war (Median: 70 vs. 40 mg/h,  $p < 0.001$ ). Die nachfolgende Abbildung 9 zeigt die Vancomycinkonzentration im Blut mit und ohne Cytosorb® bei der Studienpopulation.

Abbildung 9: Vancomycinkonzentration im Blut mit und ohne Cytosorb® bei den sieben PatientInnen.



Anmerkung: rote Boxplots sind Vancomycinkonzentrationen ohne die Anwendung und blaue Boxplots mit der Anwendung von Cytosorb®.

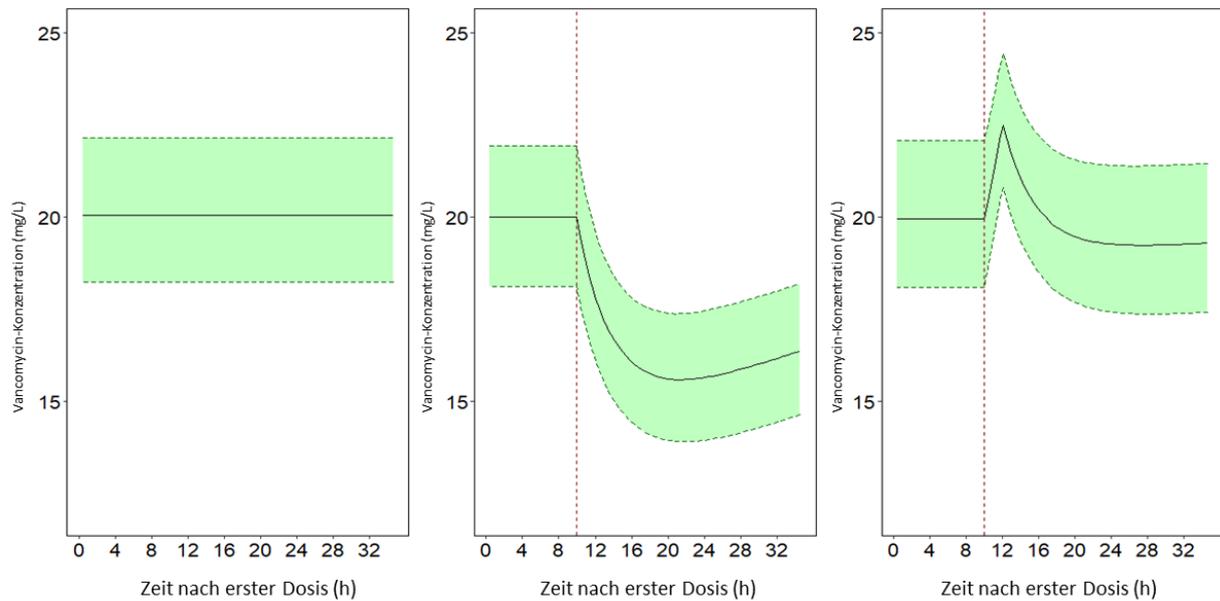
Durch die Abbildung wird deutlich, dass die gemessenen Vancomycinkonzentrationen im Blut bei allen PatientInnen während der Anwendung von CytoSorb® abnahmen. Von den 24 Konzentrationsmessungen während Cytosorb® lagen nur zwei im therapeutischen Bereich von 20 – 25 mg/L, d. h. 95.6 % waren subtherapeutisch. Allerdings lagen auch 48,9 % der Konzentrationen ohne CytoSorb® im subtherapeutischen Bereich.

Wie im vorherigen Absatz beschrieben, wurde ein pharmakokinetisches Modell erstellt, das den Effekt von Cytosorb® hinsichtlich der Adsorption von Vancomycin bewerten soll. Ein Teilmodell, welches eine lineare Abnahme der Adsorptionsrate nach dem Einbau von CytoSorb® beschreibt, zeigte die beste Vorhersageleistung. Die mittlere Adsorptionskapazität für Vancomycin beträgt 572 mg (90% Konfidenzintervall: 305 – 1750 mg) und die mittlere Vancomycin-Clearance ist direkt nach Einbau von Cytosorb® im Mittel um 292% gesteigert (90% Konfidenzintervall: 147 - 522%). Die mittlere Vancomycin-Clearance mit und ohne Cytosorb® beträgt 8.96 und 2.29 L/h.

Anhand von Modellsimulationen wurden verschiedene Szenarien nachgestellt, sodass Dosierungsempfehlungen für Vancomycin während der Anwendung von Cytosorb® möglich waren. Basierend auf einem Standardpatienten mit bestehendem Nierenersatzverfahren, wie es in der betrachteten Population der Fall ist, führte die Gabe von 46 mg/h Vancomycin zu einer dauerhaften Vancomycinkonzentration >20 mg/L. Unmittelbar nach dem Einbau von CytoSorb® fiel die Vancomycinkonzentration deutlich ab und stieg, trotz fortgeführter kontinuierlicher Infusion, danach nur langsam wieder an. Dies hatte zur Folge, dass diese in den nächsten Stunden konstant im Bereich von 15-20 mg/h und damit im subtherapeutischen Bereich lag. Verabreicht man mit dem Einbau von Cytosorb® 500mg Vancomycin als prolongierte Infusion über 2 Stunden, dann bleibt die Vancomycinkonzentration konstant und subtherapeutische Konzentrationen können vermieden werden.

Die nachfolgende Abbildung 10 verdeutlicht die durchgeführten Simulationen. Im linken Bild ist die Vancomycinserumkonzentration mit der kontinuierlichen intravenösen Gabe von 46 mg/h Vancomycin bei einem Standardpatienten ohne Cytosorb® dargestellt. Die mittlere Grafik zeigt die Vancomycinserumkonzentration mit der Initiierung von Cytosorb® nach 10 Stunden ohne eine zusätzliche Dosis und die rechte Grafik mit einer zusätzlichen Dosis von 500mg Vancomycin als prolongierte Infusion über 2 Stunden.

Abbildung 10: Prognostiziertes (n=3000) pharmakokinetisches Plasmaprofil von Vancomycin



Anmerkung: Schwarze Linie: Medianvorhersage, grüne Schattierung: 50% Vorhersageintervall, rote vertikale Linie: Beginn CytoSorb®.

*Serum linezolid concentrations are reduced in critically ill patients with pulmonary infections: a prospective observational study (Zoller et al. 2022)*

Daten eines pharmakokinetischen Modells von schwerkranken IntensivpatientInnen zeigen, dass die Linezolid-Serumkonzentration signifikant von der Kovariate „ARDS“ beeinflusst wird (Taubert et al. 2016). Somit scheint nicht nur die Funktion der Organe und der Einsatz von Organersatzverfahren Einfluss auf die Konzentration von Linezolid im Blut zu haben, sondern auch der Infektionsort.

Linezolid ist ein Oxazolidion, das bei schwerkranken PatientInnen häufig zur Therapie von grampositiven Infektionen eingesetzt wird. Es zeigt eine gute Gewebegängigkeit ins infizierte Gewebe. Der Abbaumechanismus ist bis dato nicht abschließend geklärt (Hashemian, Farhadi, and Ganjparvar 2018). Für Linezolid wird eine konzentrationsabhängige Wirksamkeit angenommen, sodass die „area under the curve“ (AUC) der relevante Parameter zur Therapiesteuerung ist. Da die AUC in der klinischen Routine nicht bestimmt werden kann, wird der Talspiegel als Surrogatparameter herangezogen. Auch wenn es, vergleichbar mit anderen Antibiotika, keinen einheitlichen Zielbereich für den Talspiegel gibt, wurde in Anlehnung an bestehende Literatur ein Zielbereich von 2 – 10 mg/L in der vorliegenden Arbeit verwendet.

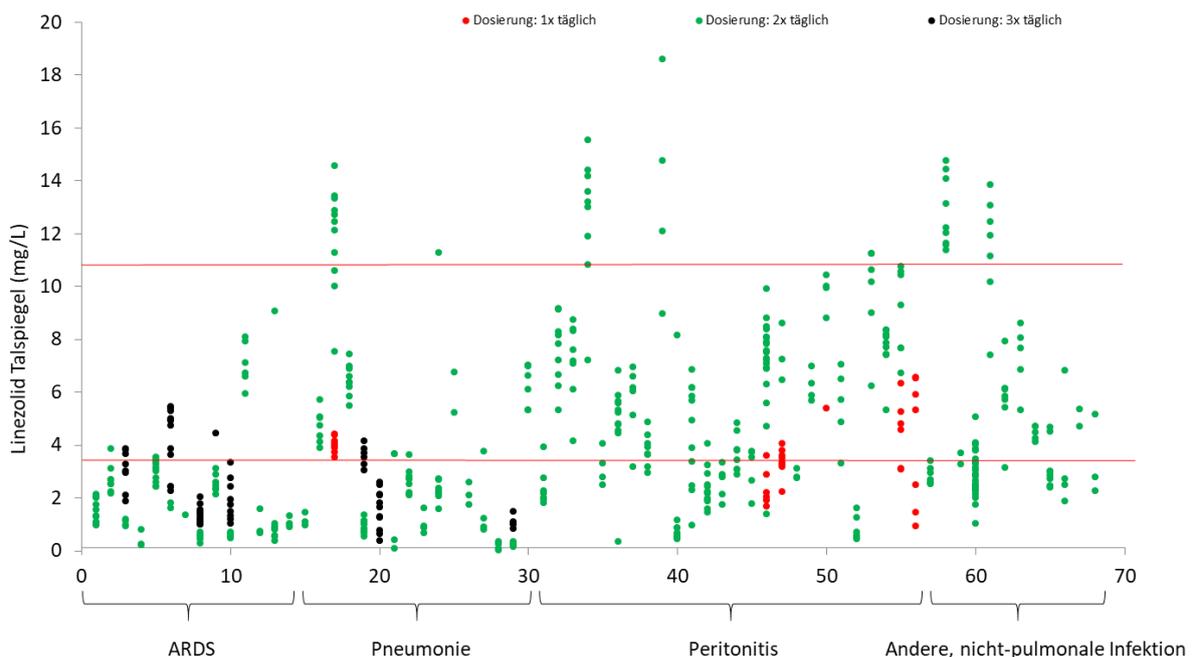
Basierend auf ersten Daten lässt sich die Hypothese generieren, dass es einen Zusammenhang zwischen Linezolid-Serumkonzentration und Infektionsort gibt. Diese Hypothese wurde näher untersucht. Die Ergebnisse der Arbeit werden nachfolgend

genauer erläutert (Zoller et al. 2022). In die klinische Studie wurden zwischen 2020 und 2021 68 IntensivpatientInnen, die mit Linezolid behandelt wurden, eingeschlossen. Linezolid wurde stets intravenös mit einer Initialdosis von zweimal 600mg als prolongierte Infusion über 120 Minuten verabreicht. Im Verlauf fand, basierend auf einem täglichen routinemäßigen TDM durch die behandelnden ÄrztInnen, eine Anpassung der Therapie statt.

Das Konzentrations-Zeit-Profil von Linezolid wurde basierend auf den gemessenen Linezolidkonzentrationen und einem bestehenden pharmakokinetischen Modell berechnet (Taubert et al. 2016). Damit war auch eine Berechnung des Linezolidtalspiegel möglich. Für die statische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics (IBM Corp.; released 2018; IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0; Armonk, NY: IBM Corp.) verwendet. Der Pearson Korrelationskoeffizient wurde zur Korrelation von Talspiegel mit verschiedenen Kovariaten (Alter, Gewicht, Geschlecht, ECMO-Therapie, Nierenersatzverfahren, Kreatinin-Clearance, Kreatinin, Bilirubin, ARDS, Pneumonie, abdominelle Infektion, andere nicht-pulmonale Infektion und SAPS II) herangezogen. Ein generalisiertes lineares Modell wurde mit jenen Parametern erstellt, bei denen eine signifikante Korrelation mit dem Linezolidtalspiegel bestand. Der Linezolidtalspiegel war die abhängige Variable.

Insgesamt wurden 567 Linezolidtalspiegel bei 68 IntensivpatientInnen in die Analysen inkludiert. Die Indikationen zur Therapie waren: Peritonitis (26 PatientInnen, 217 Talspiegel), Pneumonie (17 PatientInnen, 130 Talspiegel), ARDS (13 PatientInnen, 129 Talspiegel) und andere, nicht-pulmonale Infektion (12 PatientInnen, 91 Talspiegel). Die nachfolgende Abbildung zeigt die Linezolidtalspiegel je nach Indikation. Zudem wird zwischen ein-, zwei- und dreimal täglicher Gabe unterschieden.

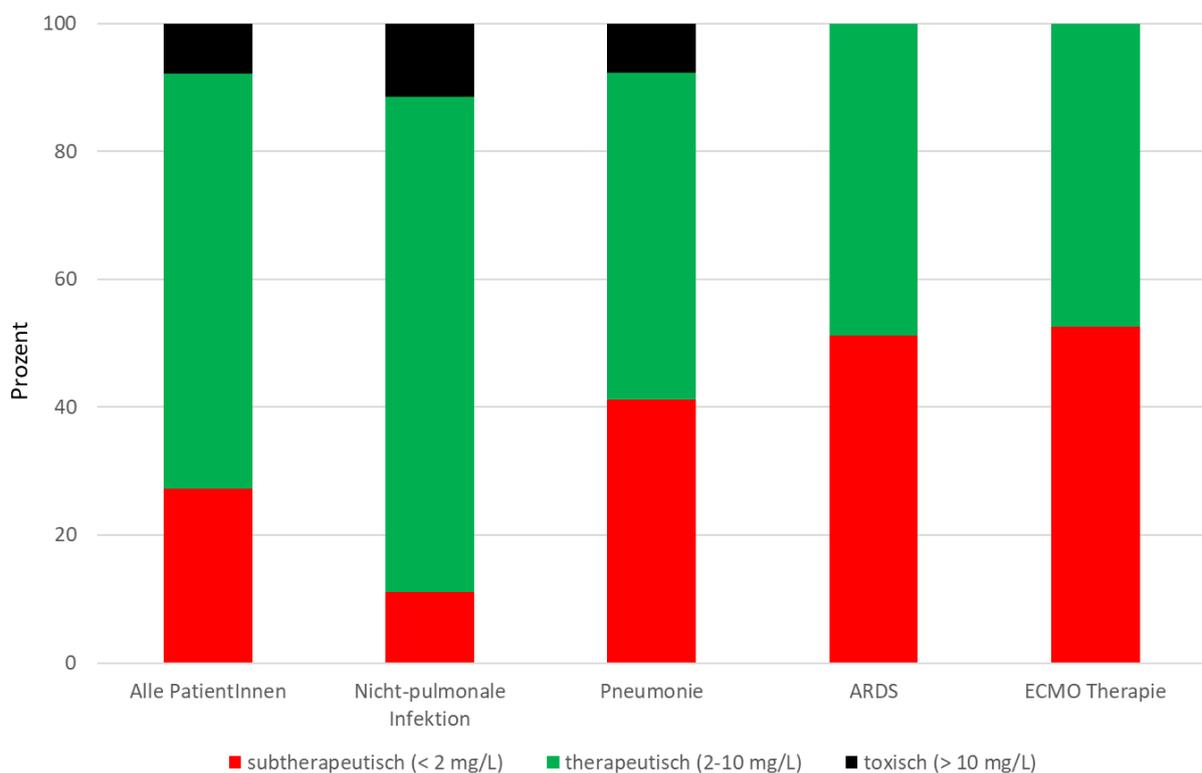
Abbildung 11: Linezolidtalspiegel



Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Talspiegel und Kreatinin-Clearance, ECMO, Gewicht, Alter, Geschlecht, ARDS, Pneumonie, Peritonitis und andere, nicht-pulmonale Infektion. Im generalisierten linearen Modell zeigten sich nur mehr ARDS (Mittelwert: -2.1mg/L, 95%-Konfidenzintervall: -3.0 - -1.2 mg/L) und Pneumonie (Mittelwert: -2.2mg/L, 95%-Konfidenzintervall: -2.8 - -1.6mg/L) als signifikante Einflussfaktoren auf den Linezolidtalspiegel. Dies bedeutet, dass der Linezolidtalspiegel bei PatientInnen mit ARDS und Pneumonie im Mittel 2.1 mg/L niedriger ist als bei jenen mit nicht-pulmonaler Infektion.

Insgesamt waren 27.2% der Talspiegel subtherapeutisch und 7.9% der Talspiegel toxisch. Dies verteilte sich ungleich auf die verschiedenen Indikationen der Therapie. Bei PatientInnen mit ARDS waren 51% subtherapeutisch und kein Talspiegel toxisch. Die Verteilung subtherapeutisch, therapeutisch und toxisch war bei PatientInnen mit Pneumonie 41%, 51% und 8%. PatientInnen mit abdominaler Infektion erreichten den Zielbereich zu 76% (15% subtherapeutisch, 9% toxisch) und jene mit anderer, nicht-pulmonaler Infektion zu 80% (3% subtherapeutisch, 17% toxisch). In einer Subgruppenanalyse wurde zudem untersucht, ob die ECMO-Therapie bei ARDS-PatientInnen Einfluss auf den Linezolidtalspiegel hat. Hierbei zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied im Talspiegel. Die nachfolgende Abbildung zeigt die Verteilung der Linezolidtalspiegel (subtherapeutisch, therapeutisch, toxisch) in den verschiedenen Indikationen bzw. PatientInnengruppen.

Abbildung 12: Subtherapeutische, therapeutische und toxische Linezolidtalspiegel in verschiedenen Populationen



### 3. Zusammenfassung

Trotz verfügbarem TDM lagen im 1. Jahr nach Einführung 41% der Meropenem- und 45% der Piperacillintalspiegel nicht im therapeutischen Bereich (Scharf, Paal, et al. 2020). Zuletzt publizierte Daten einer multizentrischen Studie zeigten, dass trotz verfügbarem TDM 63% der gemessenen Piperacillinkonzentrationen nicht im therapeutischen Bereich lagen (Hagel et al. 2022). Gründe hierfür sind u.a. die multiplen Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik der Antibiotika bei IntensivpatientInnen, die sich im Verlauf der Therapie auch verändern können.

Um die Dosierung basierend auf einem gemessenen Talspiegel anpassen zu können, sind zudem einheitlich definierte Zielbereiche erforderlich, die am besten auf Grund eines verbesserten Outcomes definiert werden. Diese Daten fehlen für Betalactam-Antibiotika, sodass es auch in der Literatur keine einheitlichen Zielbereiche gibt. Entgegen dem Trend von immer höheren Zielbereichen konnte gezeigt werden, dass eine Kontrolle der Infektion, definiert durch ein fallendes CRP, auch mit einem Meropenem- bzw. Piperacillintalspiegel erreicht wird, der oberhalb der einfachen MHK des ursächlichen Erregers liegt (Scharf, Liebchen, et al. 2020).

Ein pragmatischer Dosierungsalgorithmus wurde für IntensivpatientInnen, die intermittierend Dialyse erhalten und mit Meropenem oder Piperacillin behandelt werden, entwickelt. Unter der Voraussetzung eines täglich verfügbaren TDMs für Meropenem und Piperacillin ist eine Adjustierung der Dosis nicht notwendig, wenn der Talspiegel vor der Dialyse mindestens doppelt so hoch wie der untere Grenzwert des Zielbereichs ist (Liebchen, Paal, et al. 2021).

Ein pharmakokinetisches Modell wurde basierend auf klinischen Daten von IntensivpatientInnen, die mit Vancomycin und Cytosorb® behandelt wurden, erstellt. Es zeigte sich, dass es insbesondere in den ersten zwei Stunden zu einer relevanten Adsorption von Vancomycin kommt. Durch die zusätzliche Gabe von 500mg Vancomycin als prolongierte Infusion mit Beginn der Cytosorb®-Anwendung können subtherapeutische Konzentrationen verhindert werden.

Als neuer Einflussfaktor auf den Linezolidtalspiegel konnte der Infektionsort identifiziert werden. So hatten PatientInnen mit pulmonaler Infektion im Mittel einen 2.1 mg/L niedrigeren Talspiegel als jene ohne pulmonale Infektion (Zoller et al. 2022). Dieses Erkenntnis ist von hoher Wichtigkeit für die Therapie von schwerkranken PatientInnen und sollte zukünftig unbedingt Beachtung finden.

## 4. Ausblick

Die Messung von Antibiotikakonzentrationen bietet die Möglichkeit, nach Erhalt der Ergebnisse, die Therapie zu adjustieren. Dies gelingt allerdings nur retrospektiv, da insbesondere die Initialphase der Therapie mit TDM nicht überwacht werden kann. Für eine erfolgreiche Therapie der Sepsis spielt allerdings die Initialphase eine entscheidende Rolle, wobei das Paradigma „go hard and go home“ lautet und darunter eine hochdosierte Therapie mit einem Breitbandantibiotikum verstanden wird (Lipman and Boots 2009). Unklar ist, ob das frühe Erreichen von verschiedenen Zielbereichen mit einem verbesserten Outcome assoziiert ist. Diese Fragestellung kann nicht zuletzt aus ethischen Gründen nur retrospektiv bearbeitet werden und sollte in der Zukunft forciert werden. Pharmakokinetische Modelle, wie jenes für die Vancomycinadsorption durch Cytosorb<sup>®</sup>, können verschiedene Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik der Antibiotika berücksichtigen und die optimale Dosierung zum Erreichen des Zielbereichs vorhersagen. Eine Integration solcher Modelle in den klinischen Alltag wäre wünschenswert, sollte allerdings nur nach erfolgreicher Validierung erfolgen. Diese Validierungen sollten zukünftig Ziel weiterer Forschung sein.

Die gemessene Antibiotikakonzentration im Blut dient, ausgenommen Blutstrominfektionen, nur als Surrogatparameter für die potenzielle Konzentration am Ort der Infektion. Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Antibiotikakonzentration am Wirkungsort (z.B. Lunge, Liquor oder Weichteile), bedingt durch die Penetration ins Gewebe, anders ist als im Blut. Penetrationsraten variieren insbesondere bei kritisch kranken IntensivpatientInnen und sind häufig nicht bekannt. Die Messung der Antibiotika im Blut und am Ort der Infektion würde sowohl Einblicke in deren Penetrationsraten und gegebenenfalls Variabilität in der Penetration als auch Aufschluss über das Erreichen von Zielbereichen am Wirkungsort geben. Ein Beispiel hierfür sind die Messung der Antibiotikakonzentration in der bronchoalveolären Lavage bei PatientInnen mit Pneumonie.

Zusammenfassend sind im Rahmen des Habilitationsprojekts wichtige Erkenntnisse für die Verbesserung der antibiotischen Therapie bei IntensivpatientInnen generiert worden. Die dabei neu entstandenen Fragestellungen sollten zukünftig bearbeitet werden.

## 5. Literaturverzeichnis

- Abdul-Aziz, M. H., J. Lipman, M. Akova, M. Bassetti, J. J. De Waele, G. Dimopoulos, J. Dulhunty, K. M. Kaukonen, D. Koulenti, C. Martin, P. Montravers, J. Rello, A. Rhodes, T. Starr, S. C. Wallis, J. A. Roberts, and Dali Study Group. 2016. 'Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort', *J Antimicrob Chemother*, 71: 196-207.
- Barrasa, H., A. Soraluze, E. Uson, J. Sainz, A. Martin, J. A. Sanchez-Izquierdo, J. Maynar, A. Rodriguez-Gascon, and A. Isla. 2020. 'Impact of augmented renal clearance on the pharmacokinetics of linezolid: Advantages of continuous infusion from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective', *Int J Infect Dis*, 93: 329-38.
- Beumier, M., G. S. Casu, M. Hites, F. Wolff, F. Cotton, J. L. Vincent, F. Jacobs, and F. S. Taccone. 2015. 'Elevated beta-lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients', *Minerva Anesthesiol*, 81: 497-506.
- Bodmann, K.F., B. Grabein, M. Kresken, H. Derendorf, R. Stahlmann, and S.R. Ott. 2018. "S2K Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), Rheinbach." In.
- Braune, S., C. König, J. A. Roberts, A. Nierhaus, O. Steinmetz, M. Baehr, S. Kluge, and C. Langebrake. 2018. 'Pharmacokinetics of meropenem in septic patients on sustained low-efficiency dialysis: a population pharmacokinetic study', *Crit Care*, 22: 25.
- Chen, P., F. Chen, J. Lei, and B. Zhou. 2020. 'Clinical outcomes of continuous vs intermittent meropenem infusion for the treatment of sepsis: A systematic review and meta-analysis', *Adv Clin Exp Med*, 29: 993-1000.
- Ehmann, L., M. Zoller, I. K. Minichmayr, C. Scharf, B. Maier, M. V. Schmitt, N. Hartung, W. Huisinga, M. Vogeser, L. Frey, J. Zander, and C. Kloft. 2017. 'Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study', *Crit Care*, 21: 263.
- Guilhaumou, R., S. Benaboud, Y. Bennis, C. Dahyot-Fizelier, E. Dailly, P. Gandia, S. Goutelle, S. Lefeuvre, N. Mongardon, C. Roger, J. Scala-Bertola, F. Lemaitre, and M. Garnier. 2019. 'Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Societe Francaise de Pharmacologie et Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR)', *Crit Care*, 23: 104.
- Hagel, S., F. Bach, T. Brenner, H. Bracht, A. Brinkmann, T. Annecke, A. Hohn, M. Weigand, G. Michels, S. Kluge, A. Nierhaus, D. Jarczok, C. König, D. Weismann, O. Frey, D. Witzke, C. Müller, M. Bauer, M. Kiehnopf, S. Neugebauer, T. Lehmann, J. A. Roberts, M. W. Pletz, and Target Trial Investigators. 2022. 'Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial', *Intensive Care Med*, 48: 311-21.
- Hashemian, S. M. R., T. Farhadi, and M. Ganjparvar. 2018. 'Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care', *Drug Des Devel Ther*, 12: 1759-67.
- Honore, P. M., S. Redant, P. Djimafo, T. Preseau, B. V. Cismas, K. Kaefer, L. Barreto Gutierrez, S. Anane, A. Gallerani, and R. Attou. 2022. 'Letter to the editor: "Trough concentrations of meropenem and piperacillin during slow extended dialysis in critically ill patients with intermittent and continuous infusion: A prospective observational study"', *J Crit Care*, 70: 154028.
- Imani, S., H. Buscher, D. Marriott, S. Gentili, and I. Sandaradura. 2017. 'Too much of a good thing: a retrospective study of beta-lactam concentration-toxicity relationships', *J Antimicrob Chemother*, 72: 2891-97.
- Knaus, W. A. 2002. 'APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections', *Arch Surg*, 137: 37-41.
- Kumar, A. 2010. 'Early antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock', *Curr Infect Dis Rep*, 12: 336-44.
- Liebchen, U., M. Paal, V. Bucher, M. Vogeser, M. Irlbeck, I. Schroeder, M. Zoller, and C. Scharf. 2021. 'Trough concentrations of meropenem and piperacillin during slow extended dialysis in critically ill patients with intermittent and continuous infusion: A prospective observational study', *J Crit Care*, 67: 26-32.

- Liebchen, U., M. Paal, J. Jung, I. Schroeder, L. Frey, M. Zoller, and C. Scharf. 2020. 'Therapeutic drug monitoring-guided high dose meropenem therapy of a multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* - A case report', *Respir Med Case Rep*, 29: 100966.
- Liebchen, U., M. Paal, C. Scharf, I. Schroeder, B. Grabein, J. Zander, C. Siebers, and M. Zoller. 2020. 'The ONTAI study - a survey on antimicrobial dosing and the practice of therapeutic drug monitoring in German intensive care units', *J Crit Care*, 60: 260-66.
- Liebchen, U., and C. Scharf. 2022. 'Authors response: "Trough concentrations of meropenem and piperacillin during slow extended dialysis in critically ill patients with intermittent and continuous infusion: A prospective observational study"', *J Crit Care*, 70: 154060.
- Liebchen, U., C. Scharf, M. Zoller, F. Weinelt, C. Kloft, and team CytoMero collaboration. 2021. 'No clinically relevant removal of meropenem by cytokine adsorber CytoSorb((R)) in critically ill patients with sepsis or septic shock', *Intensive Care Med*, 47: 1332-33.
- Lipman, J., and R. Boots. 2009. 'A new paradigm for treating infections: "go hard and go home"', *Crit Care Resusc*, 11: 276-81.
- Paal, M., M. Zoller, C. Schuster, M. Vogeser, and G. Schutze. 2018. 'Simultaneous quantification of cefepime, meropenem, ciprofloxacin, moxifloxacin, linezolid and piperacillin in human serum using an isotope-dilution HPLC-MS/MS method', *J Pharm Biomed Anal*, 152: 102-10.
- Pickens, C. I., and R. G. Wunderink. 2019. 'Principles and Practice of Antibiotic Stewardship in the ICU', *Chest*, 156: 163-71.
- Poston, J. T., and J. L. Koyner. 2019. 'Sepsis associated acute kidney injury', *BMJ*, 364: k4891.
- Roberts, J. A., S. K. Paul, M. Akova, M. Bassetti, J. J. De Waele, G. Dimopoulos, K. M. Kaukonen, D. Koulenti, C. Martin, P. Montravers, J. Rello, A. Rhodes, T. Starr, S. C. Wallis, J. Lipman, and Dali Study. 2014. 'DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients?', *Clin Infect Dis*, 58: 1072-83.
- Roberts, J. A., M. S. Roberts, A. Semark, A. A. Udy, C. M. Kirkpatrick, D. L. Paterson, M. J. Roberts, P. Kruger, and J. Lipman. 2011. 'Antibiotic dosing in the 'at risk' critically ill patient: Linking pathophysiology with pharmacokinetics/pharmacodynamics in sepsis and trauma patients', *BMC Anesthesiol*, 11: 3.
- Scharf, C., U. Liebchen, M. Paal, A. Becker-Pennrich, M. Irlbeck, M. Zoller, and I. Schroeder. 2021. 'Successful elimination of bilirubin in critically ill patients with acute liver dysfunction using a cytokine adsorber and albumin dialysis: a pilot study', *Sci Rep*, 11: 10190.
- Scharf, C., U. Liebchen, M. Paal, M. Irlbeck, M. Zoller, and I. Schroeder. 2021. 'Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis', *Crit Care*, 25: 41.
- Scharf, C., U. Liebchen, M. Paal, M. Taubert, M. Vogeser, M. Irlbeck, M. Zoller, and I. Schroeder. 2020. 'The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome', *J Intensive Care*, 8: 86.
- Scharf, C., M. Paal, I. Schroeder, M. Vogeser, R. Draenert, M. Irlbeck, M. Zoller, and U. Liebchen. 2020. 'Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem and Piperacillin in Critical Illness-Experience and Recommendations from One Year in Routine Clinical Practice', *Antibiotics (Basel)*, 9.
- Scharf, C., I. Schroeder, M. Paal, M. Winkels, M. Irlbeck, M. Zoller, and U. Liebchen. 2021. 'Can the cytokine adsorber CytoSorb((R)) help to mitigate cytokine storm and reduce mortality in critically ill patients? A propensity score matching analysis', *Ann Intensive Care*, 11: 115.
- Scharf, C., F. Weinelt, I. Schroeder, M. Paal, M. Weigand, M. Zoller, M. Irlbeck, C. Kloft, J. Briegel, and U. Liebchen. 2022. 'Does the cytokine adsorber CytoSorb((R)) reduce vancomycin exposure in critically ill patients with sepsis or septic shock? a prospective observational study', *Ann Intensive Care*, 12: 44.
- Taubert, M., M. Zoller, B. Maier, S. Frechen, C. Scharf, L. M. Holdt, L. Frey, M. Vogeser, U. Fuhr, and J. Zander. 2016. 'Predictors of Inadequate Linezolid Concentrations after Standard Dosing in Critically Ill Patients', *Antimicrob Agents Chemother*, 60: 5254-61.
- Zander, J., G. Dobbeler, D. Nagel, B. Maier, C. Scharf, M. Huseyn-Zada, J. Jung, L. Frey, M. Vogeser, and M. Zoller. 2016. 'Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients--a prospective observational study', *Crit Care*, 20: 79.
- Zoller, M., B. Maier, C. Hornuss, C. Neugebauer, G. Dobbeler, D. Nagel, L. M. Holdt, M. Bruegel, T. Weig, B. Grabein, L. Frey, D. Teupser, M. Vogeser, and J. Zander. 2014. 'Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study', *Crit Care*, 18: R148.
- Zoller, M., M. Paal, A. Greimel, S. Kallee, M. Vogeser, M. Irlbeck, I. Schroeder, U. Liebchen, and C. Scharf. 2022. 'Serum linezolid concentrations are reduced in critically ill patients with pulmonary infections: A prospective observational study', *J Crit Care*, 71: 154100.

## 6. Publikationen der kumulativen Habilitationsschrift

**C. Scharf**, M. Paal, I. Schroeder, M. Vogeser, R. Draenert, M. Irlbeck, M. Zoller, U. Liebchen. Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem and Piperacillin in Critical Illness-Experience and Recommendations from One Year in Routine Clinical Practice. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Mar 21;9(3):131. doi: 10.3390/antibiotics9030131.

U. Liebchen, M. Paal, J. Jung, I. Schroeder, L. Frey, M. Zoller, **C. Scharf**. Therapeutic drug monitoring-guided high dose meropenem therapy of a multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* - A case report. *Respir Med Case Rep*. 2019 Nov 12;29:100966. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100966.

**C. Scharf**, U. Liebchen, M. Paal, M. Taubert, M. Vogeser, M. Irlbeck, M. Zoller, I. Schroeder. The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome. *J Intensive Care*. 2020 Nov 23;8(1):86. doi: 10.1186/s40560-020-00504-w.

U. Liebchen, M. Paal, V. Bucher, M. Vogeser, M. Irlbeck, I. Schroeder, M. Zoller, **C. Scharf**. Trough concentrations of meropenem and piperacillin during slow extended dialysis in critically ill patients with intermittent and continuous infusion: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2022 Feb;67:26-32. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.09.011.

U. Liebchen, **C. Scharf**. Authors response: "Trough concentrations of meropenem and piperacillin during slow extended dialysis in critically ill patients with intermittent and continuous infusion: A prospective observational study". *J Crit Care*. 2022 Aug;70:154060. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154060.

**C. Scharf**, F. Weinelt, I. Schroeder, M. Paal, M. Weigand, M Zoller, M. Irlbeck, C. Kloft, J. Briegel, U. Liebchen. Does the cytokine adsorber CytoSorb® reduce vancomycin exposure in critically ill patients with sepsis or septic shock? A prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2022 May 23;12(1):44. doi: 10.1186/s13613-022-01017-5.

M. Zoller, M. Paal, A. Greimel, S. Kallee, M. Vogeser, M. Irlbeck, I. Schroeder, U. Liebchen, **C. Scharf**. Serum linezolid concentrations are reduced in critically ill patients with pulmonary infections: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2022 Oct;71:154100. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154100.