

Aus der Klinik für Anaesthesiologie

Klinikum der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Individualisierte, rationale Antibiotikatherapie bei
Intensivpatienten: die Rolle von Therapeutischem Drug Monitoring
und Populationspharmakokinetik am Beispiel von Meropenem**

Kumulative Habilitationsschrift

Vorgelegt von Dr. med. Uwe Liebchen

(2023)

Inhaltsverzeichnis

1. Bedeutung für das Fachgebiet.....	3
2. Hintergrund und Zielsetzung	4
3. Patienten und Methodik	5
2.1. Welche Rolle spielt TDM bei Intensivpatienten und wie wird dosiert?	5
2.2. Fehldosierungen von Meropenem bei Intensivpatienten?	8
2.3. Einfluss des Zytokinadsorbers CytoSorb® auf die Pharmakokinetik von Meropenem als Beispiel für den Einsatz von populationspharmakokinetischer Modellierung im klinischen Kontext	10
3.4. Der Nutzen von TDM während Slow-Extended Daily Dialysis (SLEDD) bei Intensivpatienten unter Meropenem Therapie.....	13
3.5. Welche Initialdosis von Meropenem ist vor der kontinuierlichen Infusion erforderlich?	14
3.6. Dosierungsalgorithmus von Meropenem bei gram-negativen Erregern basierend auf pharmakokinetischen Informationen und der spezifischen Resistenzsituation von Intensivpatienten	17
4. Zusammenfassung.....	20
5. Literaturverzeichnis	21

1. Bedeutung für das Fachgebiet

Die tägliche Arbeit von Intensivmedizinern wird maßgeblich durch Infektionen beeinflusst, wobei Meropenem eines der am häufigsten verwendeten Antibiotika ist [16].

Die vorliegende, kumulative Habilitationsarbeit zeigt, welchen Nutzen der Einsatz von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) und populationspharmakokinetischer Methoden für die moderne und rationale Antibiotikadosierung bei Intensivpatienten bietet.

Insbesondere konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch den Einsatz dieser Methoden Handlungsempfehlungen zur Dosierung von Meropenem für Situationen entwickelt werden, in denen die optimale Dosierung von Meropenem unklar war, wie beispielsweise der zeitgleichen Anwendung des Zytokin-Adsorbers CytoSorb® oder der „Slow-Extended Daily Dialysis“ (SLEDD). Darüber hinaus konnten – basierend auf der spezifischen Resistenzsituation von Intensivpatienten - auch generelle Dosierungsempfehlungen für Intensivpatienten erarbeitet werden. Die Einbeziehung einer großen Zahl von Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) in die Dosisfindung bietet die Möglichkeit, Meropenem rational zu dosieren und sowohl systematische Über- als auch Unterdosierungen zu vermeiden.

Zusammenfassend leistet die Arbeit einen Beitrag zur Rationalisierung der Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten.

Nachfolgend werden die Projekte der kumulativen Habilitationsschrift dargestellt und deren Bedeutung für das Fachgebiet projektbezogen erläutert.

2. Hintergrund und Zielsetzung

Infektionen sind für kritisch kranke Patienten lebensbedrohlich und führen zu einem verlängerten Intensivaufenthalt [6, 26]. Bei schweren Infektionen, insbesondere beim septischen Schock, ist die rechtzeitige Einleitung einer wirksamen Antibiotikatherapie entscheidend, da die Sterblichkeitsrate signifikant steigt [11]. Eine effektive Therapie besteht aus der richtigen Substanz und der richtigen Dosierung. Da Intensivpatienten pathophysiologischen Veränderungen unterliegen und ein hohes Risiko für weniger empfindliche Bakterien haben [15], ist es anspruchsvoll, das Antibiotikum bereits initial korrekt zu dosieren, um Antibiotikaresistenzen zu vermeiden und den maximalen therapeutischen Effekt zu erzielen [23]. Es gibt zahlreiche Berichte, dass ein relevanter Anteil der Intensivpatienten fehldosiert ist, wobei insbesondere Patienten mit erhöhter renaler Ausscheidung einem hohen Risiko für subtherapeutische Konzentrationen ausgesetzt sind [2, 5, 24, 27].

Der Erreger ist zu Beginn einer Therapie regelhaft unbekannt. Daher werden in diesem Stadium der Infektion Antiinfektiva mit einem breiten Wirkspektrum, z.B. Meropenem, zur kalkulierten Therapie eingesetzt. Meropenem weist eine exzellente Aktivität gegen grampositive, gramnegative und anaerobe Bakterien auf. Es hat eine zeitabhängige Wirkweise, d.h. der entscheidende pharmakokinetisch/pharmakodynamische (PK/PD) Index ist die Zeit, während der die freie und damit wirksame Konzentration die minimale Hemmkonzentration des Erregers überschreitet ($fT > MHK$) [1].

Für einige Patientengruppen mit komplexen intensivmedizinischen Krankheitsbildern gibt es jedoch aufgrund einer unzureichenden Datenlage besondere Unsicherheiten bezüglich der korrekten Dosierung von Meropenem. Es zeigten sich in (sehr) kleinen Untersuchungsgruppen große Variabilitäten in der Pharmakokinetik. Dies trifft z.B. für Patienten mit extrakorporalen Verfahren wie Cytosorb® oder Hämodialyse zu. Eine Adsorption des Antibiotikums wird v.a. für den Zytokinadsorber Cytosorb® vermutet [3, 8, 10, 22].

Eine standardisierte, adäquate Dosierung nach dem Prinzip „one size fits all“ erscheint somit nach derzeitiger Datenlage im intensivmedizinischen Setting für Meropenem nicht möglich. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Therapie von Meropenem bei Intensivpatienten durch TDM und Populationspharmakokinetik zu individualisieren und hierdurch zu optimieren.

3. Patienten und Methodik

Im Folgenden werden die Arbeiten der kumulativen Habilitationsleistung vorgestellt. Das TDM, bzw. alle Meropenem-Konzentrationsmessungen, die im Rahmen dieser Habilitationsschrift ausgewertet wurden, wurden durch das Institut für Laboratoriumsmedizin durchgeführt. Zur Quantifizierung von Meropenem wurde eine publizierte Methode mittels isotopen-markierter Tandem Massenspektrometrie angewendet (HPLC-MS/MS) [20]. Da Meropenem einer vernachlässigbaren Proteinbindung unterliegt, wurden ausschließlich totale Konzentrationen gemessen [12].

2.1. Welche Rolle spielt TDM bei Intensivpatienten und wie wird dosiert?

Liebchen U, Paal M, Scharf C, Schroeder I, Grabein B, Zander J, et al. The ONTAI study – a survey on antimicrobial dosing and the practice of therapeutic drug monitoring in German intensive care units. *Journal of Critical Care*. 2020

Studienablauf: Ziel der Studie war es, herauszufinden, welche Rolle TDM für Antiinfektiva in Deutschland spielt und welche Dosierungsschemata für Antibiotika in Deutschland angewendet werden. Hierzu wurde ein online Fragebogen mit 23 Fragen an alle Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) verschickt. Der Fragebogen wurde von einem interdisziplinären Team aus Intensivmedizinern und Mikrobiologen entwickelt. Es wurde u.a. das Arbeitsumfeld der Teilnehmer erfragt, welche Dosierungsregime (Kurzinfusionen, prolongierte Infusion, kontinuierliche Infusion) mit und ohne TDM bevorzugt werden und für welche Substanzen TDM wie schnell und wann verfügbar ist. Schließlich wurde ein klinischer Fall vorgestellt, um herauszufinden, welcher PK/PD Zielindex im Falle einer gramnegativen Sepsis (*Escherichia coli*) angestrebt wird.

Ergebnisse: Insgesamt beantworteten 398 Befragte die Umfrage vollständig, wobei 82% der Befragten auf einer anästhesiologischen Intensivstation arbeiteten. Die zwei am häufigsten angewendeten Antibiotika auf deutschen Intensivstationen sind (übereinstimmend mit den Angaben des Robert Koch Instituts [30]) Piperacillin/Tazobactam (auf 99% aller Intensivstationen) und Meropenem (96%). In der klinischen Routine dominierten für alle abgefragten Antibiotika intermittierende Verabreichungsformen gegenüber der kontinuierlichen Infusion. Für Meropenem gaben nur 21% aller Befragten an, dass die kontinuierliche Verabreichung der Standard sei (siehe Abbildung 1).

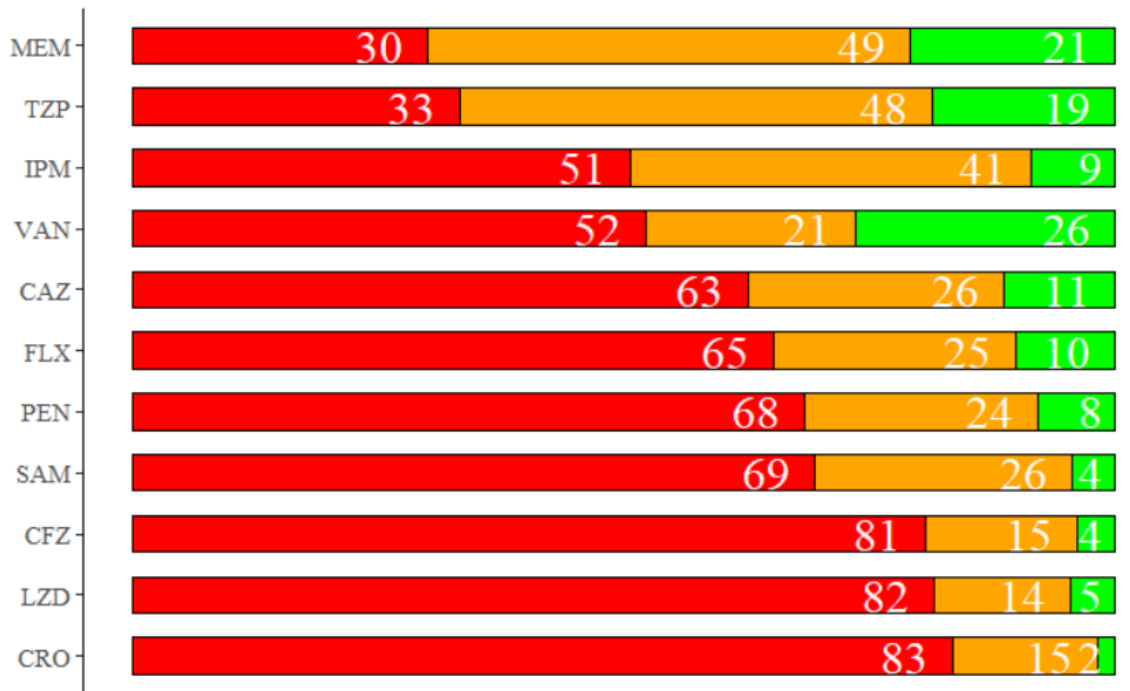


Abbildung 1: Anteil unterschiedlicher Infusionsregime für die am häufigsten verwendeten Antibiotika in Deutschland. Die weißen Zahlen zeigen den Anteil der jeweiligen Infusionsregime in Prozent an. Rot: Kurzinfusion, Orange: Prolongierte Infusion, Grün: kontinuierliche Infusion. Abkürzungen: TZP Piperacillin/Tazobactam, MEM Meropenem, SAM Ampicillin/Sulbactam, VAN Vancomycin, LZD Linezolid, CRO Ceftriaxone, FLX Flucloxacillin, CAZ Ceftazidime, CFZ Cefazolin, IPM Imipenem; Abbildung nach [16].

TDM wurde zwar für die meisten Antibiotika für sinnvoll erachtet, war jedoch deutlich seltener vorhanden als gewünscht. Einzig für Vancomycin stand bei den meisten Befragten (75%) ein TDM zur Verfügung, während es für Meropenem nur bei 22% vorhanden war. Auch die Zeit bis zum Eintreffen der Ergebnisse bzw. die Verfügbarkeit am Wochenende und Feiertagen war für Meropenem deutlich schlechter als für Vancomycin (siehe Abbildung 2).

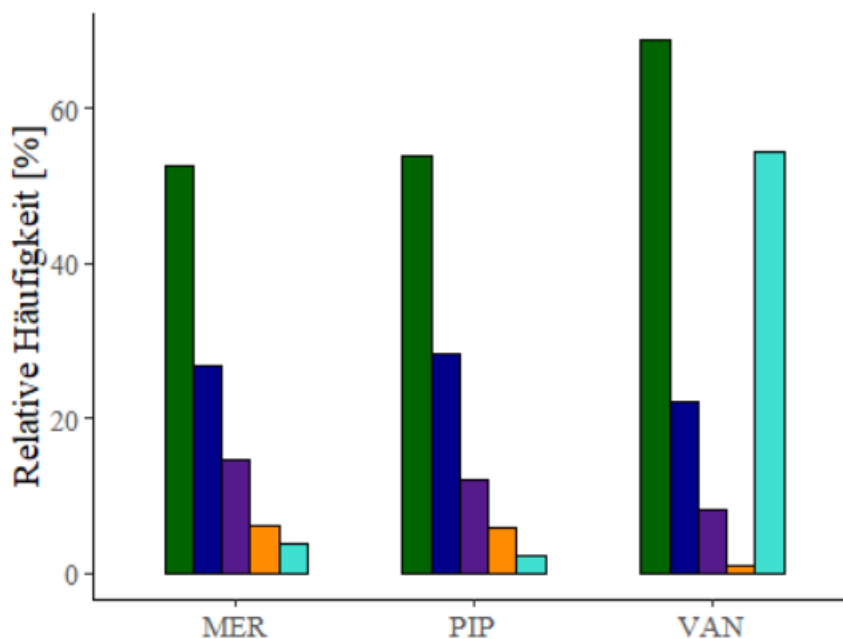


Abbildung 2: Zeit bis zum Eintreffen der Ergebnisse des Therapeutischen Drug Monitorings und Verfügbarkeit am Wochenende/Feiertag. Grün: Ergebnisse am gleichen Tag verfügbar, Blau: innerhalb des nächsten Tages, Lila: innerhalb von 72 Stunden, Orange: später als 72 Stunden, Türkis: TDM auch am Wochenende verfügbar. Abkürzungen: TZP Piperacillin/Tazobactam, MER Meropenem, VAN Vancomycin; Abbildung nach [16].

Auf die Frage nach dem relevanten PK/PD-Index war die häufigste Antwort „Ich weiß nicht, welcher Zielbereich der richtige ist“. Dies war sowohl der Fall, wenn die MHK vorhanden war, als auch, wenn die MHK unbekannt war. Sofern Zielbereiche von den Befragten konkretisiert wurden, lagen diese deutlich niedriger, wenn die MHK bekannt war im Vergleich zu einer unbekanntem MHK (siehe Abbildung 3).

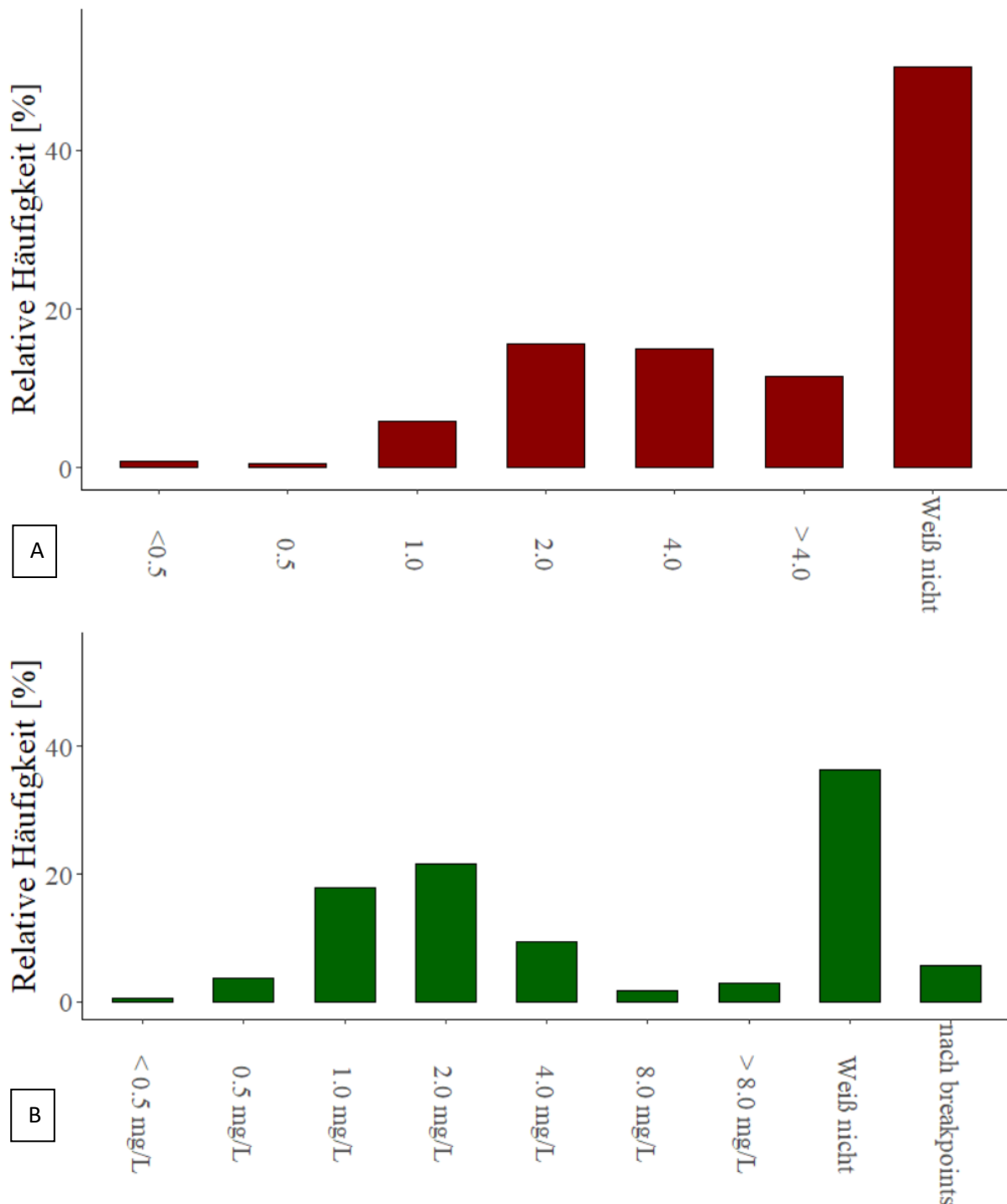


Abbildung 3: Frage: In einem septischen Patienten, der kalkuliert mit Meropenem behandelt wird, wird in der Folge ein Meropenem empfindlicher *Escherichia coli* in mehreren Blutkulturen entdeckt. Die minimale Hemmkonzentration ist A) nicht bekannt. B) 0.5 mg/L. Welche Meropenem Talspiegel streben Sie an? In A) wurde der Zielbereich im Verhältnis zum unspezifischen S/I breakpoint (= 2mg/L) abgefragt; Abbildung nach [16].

Bedeutung der Studie: Diese Studie erhob zum ersten Mal, welche Rolle TDM für Antibiotika auf deutschen Intensivstationen spielt und welche Verabreichungsformen gewünscht und durchgeführt werden. Interessanterweise zeigte sich eine große Diskrepanz zwischen dem tatsächlichen Einsatz von Therapeutischem Drug Monitoring und dem Wunsch danach. Obwohl die aktuelle deutsche Leitlinie zur parenteralen Antibiotikatherapie die kontinuierliche Infusion für Beta-Laktame empfiehlt und weitere Literatur dies unterstützt [7, 29], verabreichte nur eine Minderheit diese Substanzen kontinuierlich. Man könnte spekulieren, dass das fehlende TDM und die Angst davor, dauerhaft unter der MHK zu liegen, die Verabreichung als kontinuierliche Infusion verhindert. Darüber hinaus zeigte die vorliegende Studie die große Unsicherheit bezüglich des optimalen PK/PD-Index an. Hier scheint weitere Forschungsarbeit dringend notwendig. Die Studie machte jedoch deutlich, dass die Messung und Mitteilung von MHKs an die Kliniker eine rationale Antibiotikatherapie unterstützen könnte.

2.2. Fehldosierungen von Meropenem bei Intensivpatienten?

Scharf C, Paal M, Schroeder I, Vogeser M, Draenert R, Irlbeck M, Zoller M, **Liebchen U.** Therapeutic drug monitoring of meropenem and piperacillin in critical illness - experience and recommendations from one year in routine clinical practice. *Antibiotics* (Basel). 2020

Studienablauf: Es wurde eine retrospektive Studie bei Intensivpatienten der ITS2 und ITS3 der LMU München (Ethikvotum LMU München: 18-578; clinicaltrials.gov: NCT03985605) durchgeführt, um den Anteil inadäquater Meropenem Konzentrationen in einem Routinesetting während des ersten Jahres der Einführung von TDM zu analysieren. Hierbei wurden 200 Intensivpatienten nach Standarddosierung von Meropenem (3 x tgl. 1-2g als Kurzinfusion über 30 Minuten) mit insgesamt 1832 Talspiegelmessungen eingeschlossen. Demographische und klinische Variablen (Nieren-, Leberfunktionsparameter) wurden erhoben und mittels gängiger statistischer Tests ausgewertet. Als statistische Software wurde IBM SPSS statistics verwendet (IBM Corp. Released 2018. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.). Als Zielbereich für den Meropenem Talspiegel wurde eine Konzentration ≥ 8 mg/L definiert, was der 4-fachen Konzentration des S/I Grenzwertes der EUCAST für Enterobakterien darstellt [28]. Der Index 100% $T > 4 \times \text{MHK}$ wurde zuletzt mit maximalen therapeutischen Effekt verknüpft [7].

Ergebnisse: Die Mehrheit (70.2%) der gemessenen Talspiegel wurde nach 3 x 1g Dosierung erhoben, knapp ein Drittel (29.8%) der Proben nach 3 x 2g Dosierung. Die Zielkonzentration von 8 mg/L wurde in 39.3% der Fälle nicht erreicht. In der Gruppe 3 x 1g, bzw. 3 x 2g erreichten 40.8 %/35.0% der Proben nicht den Zielspiegel. Auffällig war, dass besonders Patienten mit erhaltener Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI Formel > 100 mL/min) mit 69.4 % einen deutlich erhöhten Anteil subtherapeutischer Konzentrationsmessungen hatten, während Patienten unter Nierenersatztherapie deutlich weniger (12.4%) subtherapeutische Spiegel zeigten (siehe Abbildung 4). Der Anteil

subtherapeutischer Spiegel im ersten und zweiten Halbjahr der Studie war etwa gleich (Erstes Halbjahr: 40.9 %, zweites Halbjahr: 38.0 %).

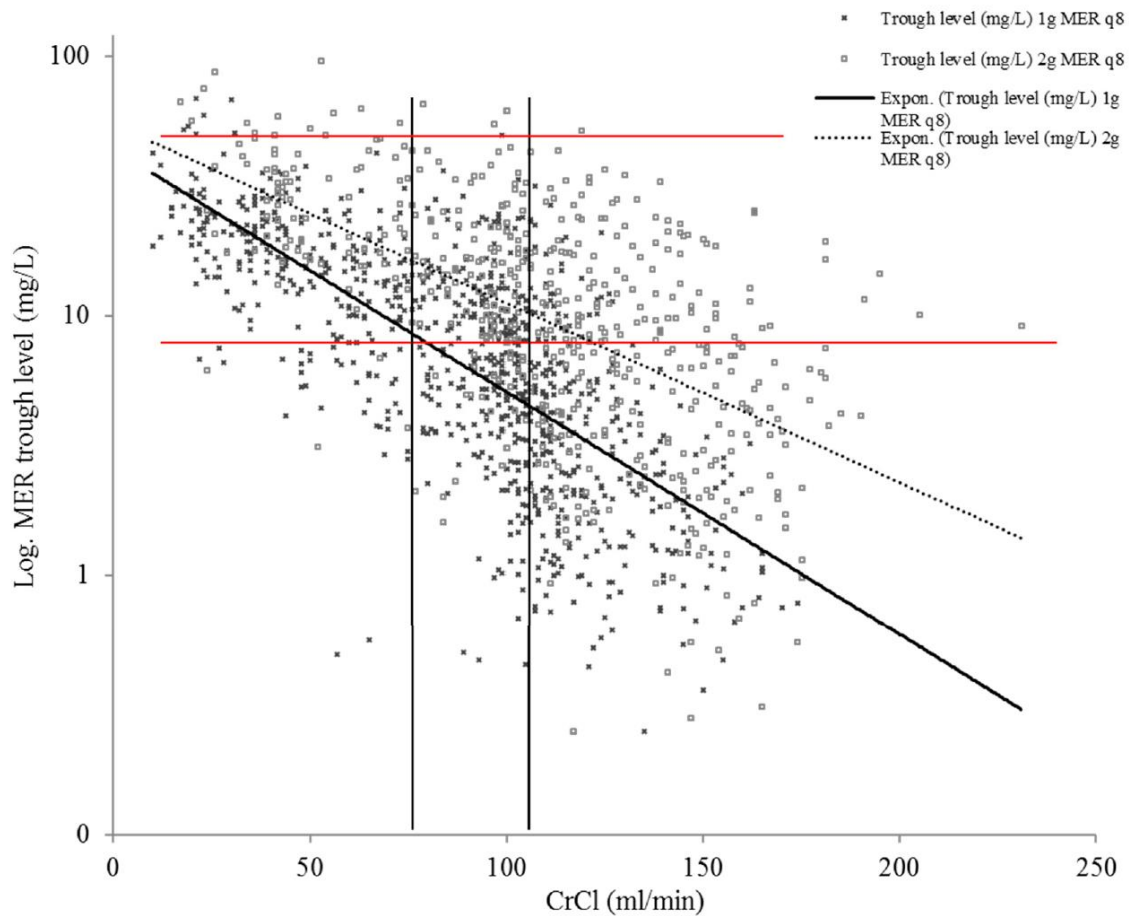


Abbildung 4: Verteilung der Meropenem Talspiegel nach der Verabreichung von 3x1 bzw. 3x2g pro Tag im Verhältnis zur Nierenfunktion bei Patienten ohne Nierenersatztherapie. Die vertikalen schwarzen Linien zeigen die Gruppeneinteilung der Nierenfunktion an. Die horizontalen roten Linien zeigen den therapeutischen Zielbereich an. Abkürzungen: CrCl: Kreatinin-clearance, MER: Meropenem, log: logarithmisch; Abbildung aus [21].

Bedeutung der Studie: Diese Studie brachte mehrere interessante Erkenntnisse hervor. Erstens zeigte sich (erneut), welche wichtige Rolle die Nierenfunktion auch bei Intensivpatienten für die Dosierung von Meropenem einnimmt. Gerade diejenigen Patienten, die eigentlich eine gut funktionierende Niere haben, sind besonders für Unterdosierungen gefährdet. Bei der Dosierung von Meropenem für Patienten mit einer guten Nierenfunktion sollte daher besonders sorgfältig vorgegangen werden. Zweitens zeigte diese Studie, dass TDM alleine nicht umgehend zum Erreichen der Zielspiegel führt. Das alleinige Messen der Konzentrationen führte offenbar nicht zu adäquaten Dosierungsanpassungen. Zwei Hypothesen für den fehlenden Erfolg sollen hier angeführt werden: 1. Aus dem Therapeutischen Drug Monitoring gehen keine Dosierungsempfehlungen hervor. Die Dosisanpassungen erfolgten möglicherweise nicht zielgerichtet. 2. Die Anwender waren im ersten Halbjahr nicht ausreichend geschult. Der marginal höhere Anteil therapeutischer Spiegel im zweiten Halbjahr könnte durch ein höheres Trainingsniveau erklärbar sein.

2.3. Einfluss des Zytokinadsorbers CytoSorb® auf die Pharmakokinetik von Meropenem als Beispiel für den Einsatz von populationspharmakokinetischer Modellierung im klinischen Kontext

Liebchen U, Scharf C, Zoller M, Weinelt F, Kloft C, the CytoMero collaboration team. No clinically relevant removal of meropenem by cytokine adsorber CytoSorb® in critically ill patients with sepsis or septic shock. Intensive Care Med. 2021

Studienablauf: In diese Studie (Ethikvotum LMU München: 18-578 und 428-12) wurden insgesamt 25 Intensivpatienten der Intensivstationen ITS2 und ITS3 der LMU München eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit Meropenem in unterschiedlicher Dosierung behandelt, erfüllten die Kriterien der Sepsis oder eines septischen Schocks und wurden mit einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse oder Hämodiafiltration behandelt. Bei 20 dieser Patienten wurde intermittierend der Zytokinadsorber CytoSorb® mit insgesamt 44 CytoSorb®-Behandlungen eingesetzt. Fünf Patienten ohne CytoSorb®-Behandlung wurden eingeschlossen, um eine präzise Schätzung der pharmakokinetischen Parameter ohne den Effekt des CytoSorb® zu gewährleisten. Es wurde ein TDM während und außerhalb der CytoSorb® Behandlung durchgeführt mit insgesamt 333 Serumkonzentrationen (davon 114 während einer CytoSorb®-Behandlung). Die Pharmakokinetik von Meropenem wurde mittels populationspharmakokinetischer Analysen charakterisiert. Als Software zur Bestimmung pharmakokinetischer Parameter wurde NONMEM® 7.4 (ICON Development and Solutions, Ellicott City, MD, USA), PsN 4.7.0 and Pirana 2.9.9 verwendet. Graphische und statistische Auswertungen sowie Simulationen wurden mit R/Rstudio (R version 4.02, CRAN.R-project.org, mrgsolve package) durchgeführt. Verschiedene kompartmentelle Verteilungsmodelle mit Infusion als Prozess 0. Ordnung und Elimination als Prozess 1. Ordnung wurden untersucht. Um eine Veränderung der Clearance durch den CytoSorb® zu untersuchen, wurden drei verschiedene Herangehensweisen betrachtet:

- a) Untersuchung einer proportionalen Erhöhung der Clearance
- b) Untersuchung von sättigbaren und nicht-sättigbaren Submodellen am CytoSorb®-Adsorbers:

$$CL_{Cytosorb} = V_1 \cdot k_{Cytosorb} \quad \text{eq. 1}$$

$$CL_{Cytosorb} = V_1 \cdot k_{max} \cdot \left(1 - \frac{A_{Cytosorb}}{A_{max}}\right) \quad \text{eq. 2}$$

$$CL_{Cytosorb} = V_1 \cdot \frac{k_{max} \cdot A_{50}}{A_{Cytosorb} + A_{50}} \quad \text{eq. 3}$$

$CL_{Cytosorb}$: Clearance am CytoSorb®, V_1 : zentrales Verteilungsvolumen, $k_{Cytosorb}$: Adsorptionsrate am CytoSorb®, $A_{Cytosorb}$: Substanzmenge, die bereits am Adsorber adsorbiert ist, A_{max} : maximale Adsorptionsmenge am CytoSorb®, A_{50} : Halbmaximale Adsorptionsmenge am CytoSorb®

- c) Erneute Schätzung des pharmakokinetischen Modells, wobei alle Proben während CytoSorb® Behandlungen ignoriert wurden und überprüft wurde, ob hierdurch ein Bias in der Vorhersage für diese Proben entsteht.

Ergebnisse: Ein klassisches Zwei-Kompartiment Modell beschrieb die gemessenen Konzentrationen adäquat. Tabelle 1 zeigt die Parameter des entwickelten Modells. Weder der Ansatz des proportionalen Effektes noch (nicht-)sättigbare Adsorptionsmodelle zeigten einen signifikanten Einfluss des CytoSorb® auf die Pharmakokinetik von Meropenem. Die maximale, nicht signifikante und als klinisch nicht relevant beurteilte Erhöhung der Clearance betrug 3.7%, wobei das Konfidenzintervall 0% einschloss. Die Tatsache, dass keine Adsorption vorlag, konnte durch die erneute Schätzung des Modells unter Ausschluss der Proben während CytoSorb® (Ansatz c) bestätigt werden. Abbildung 5 zeigt exemplarisch den Konzentrations-Zeit Verlauf für einen ausgewählten Patienten.

Tabelle 1: Parameter Schätzwerte für das pharmakokinetische Modell

Parameter Schätzwerte (RSE %)	
Parameter [Einheit]	
<i>Fixierte Effekt - Parameter</i>	
CL [L/h]	6.39 (6)
V1 [L]	11.6 (21)
V2 [L]	29.8 (25)
Q [L/h]	11.4 (39)
<i>Interindividuelle Variabilität</i>	
ω CL, CV %	20.2 (19)
ω V1, CV %	69.5 (33)
ω V2, CV %	69.9 (27)
<i>Residuelle Variabilität</i>	
σ Prop. CV %	30.0 (11)

Abkürzungen: CL: Clearance, V1: zentrales Verteilungsvolumen, V2: peripheres Verteilungsvolumen, Q: interkompartimentelle Clearance zwischen V1 und V2, CV: Coefficient of variation, Prop.: Proportional, RSE: relativer Standardfehler, ω : Parameter der interindividuellen Variabilität, σ : Parameter der residuellen Variabilität

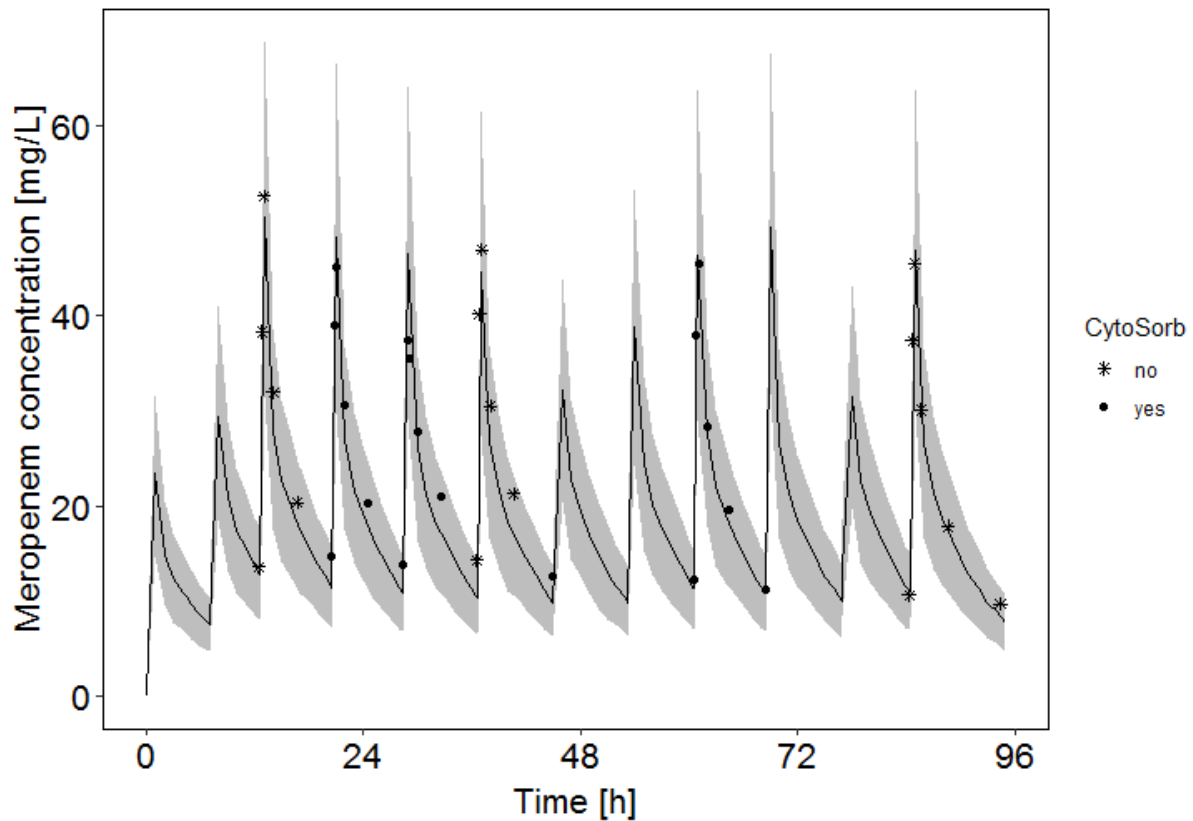


Abbildung 5: Gemessene Meropenem Konzentrationen und vorhergesagtes Meropenem Konzentrations-Zeit Profil für einen individuellen Patienten basierend auf einem pharmakokinetischen Modell ohne den Einfluss des CytoSorb®. Schwarze Linie: mediane Vorhersage, Grauer Schatten: 50% Vorhersageintervall. Symbole: Meropenem Proben während (Punkte) und ohne CytoSorb® (Sterne); Abbildung aus [18].

Bedeutung der Studie: In dieser Studie gelang es zum ersten Mal, das Adsorptionsverhalten des CytoSorb® systematisch an einer größeren klinischen Population zu untersuchen. Entgegen der „erwarteten“ Hypothese aus *in vitro* Versuchen, dass bis zu 400 mg Meropenem am CytoSorb® adsorbiert werden [10], konnte eine derartige Adsorption ausgeschlossen werden. Die bloße Analyse gemessener Konzentrationen hätte hier durch das heterogene Dosierungsverhalten keine verwertbaren Ergebnisse zugelassen. Diese Arbeit zeigt folglich, wie wertvoll ein populationspharmakokinetischer Ansatz in einem klinischen Setting sein kann. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich zwar nicht ohne weiteres auf andere Pharmaka übertragen. Die entwickelten Adsorptions(sub-)modelle sind jedoch einfach auf zukünftige Analysen übertragbar. Im Gegensatz zu rein deskriptiven Methoden erlauben sie eine Quantifizierung der Adsorption im klinischen Kontext, die exakte Dosierungsanpassungen ermöglicht. Darüber hinaus unterstreicht diese Arbeit, dass *in vitro* Daten zur Adsorption von Pharmaka am CytoSorb® nicht ohne weiteres auf ein klinisches Setting übertragbar sind.

3.4. Der Nutzen von TDM während Slow-Extended Daily Dialysis (SLEDD) bei Intensivpatienten unter Meropenem Therapie

Liebchen U, Paal M, Bucher V, Vogeser M, Irlbeck M, Schroeder I, Zoller M, Scharf C. Trough concentrations of meropenem and piperacillin during slow extended dialysis in critically ill patients with intermittent and continuous infusion: A prospective observational study. *Journal of Critical Care*. 2022

Studienablauf: Diese prospektive Beobachtungsstudie (Ethikvotum LMU München: 18-578; clinicaltrials.gov: NCT03985605) zielte darauf ab, die Talspiegel von Meropenem (und Piperacillin) während Slow-Extended Daily Dialysis (SLEDD) und ohne SLEDD zu vergleichen. Insgesamt wurden 11 Patienten/28 SLEDD Behandlungen unter Therapie mit Meropenem auf den Intensivstationen ITS2 und ITS3 der LMU München eingeschlossen. Die Dosierung erfolgte nach Maßgabe des behandelnden Ärzteteams, wobei sowohl kontinuierliche als auch intermittierende Dosierungsschemata zum Einsatz kamen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 81 Spiegel während SLEDD erhoben, 44/81 nach intermittierender und 37/81 nach kontinuierlicher Infusion. Außerdem wurden 48 Messungen ohne SLEDD durchgeführt (20 nach intermittierender Gabe, 28 nach kontinuierlicher Infusion). Die Meropenem-Talspiegel waren während SLEDD signifikant niedriger als ohne SLEDD (SLEDD: Median: 22.3 mg/L, IQR: 12.8, 25.6 mg/L; Kein SLEDD: Median: 28.3 mg/L, IQR: 16.9, 37.4 mg/L; $p < 0.001$). Die kontinuierliche Infusion zeigte hierbei deutlich höhere mediane Talspiegel während und außerhalb der SLEDD (SLEDD: 24.8 mg/L vs. 11.4 mg/L, $p < 0.001$; Kein SLEDD: 37.1 mg/L vs. 17.2 mg/L, $p < 0.001$). Abbildung 6 veranschaulicht die gemessenen Talspiegel. Keine der gemessenen Konzentrationen erreichte subtherapeutische Werte (2 mg/L).

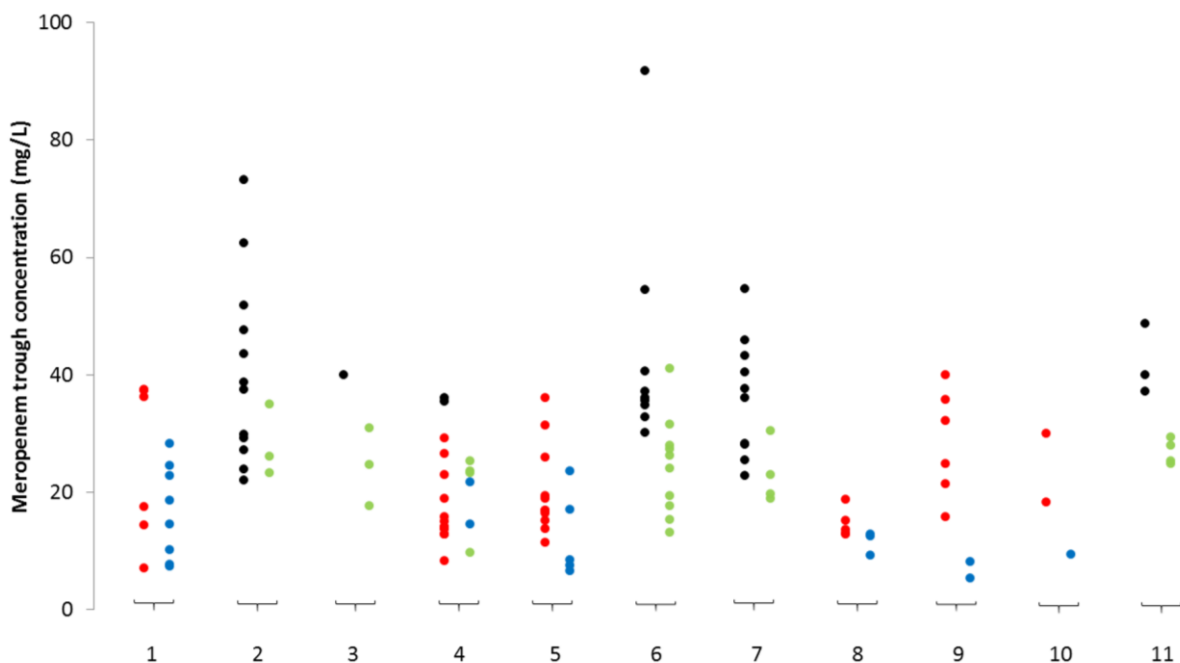


Abbildung 6: Gemessene Talspiegel von Meropenem während und außerhalb der slow extended daily dialysis (SLEDD). Rot: Kurzinfusion ohne SLEDD, Blau: Kurzinfusion mit SLEDD, Schwarz: Kontinuierliche Infusion ohne SLEDD, Grün: Kontinuierliche Infusion mit SLEDD, 1-11: Talspiegel der 11 Patienten, nummeriert nach ID; Abbildung nach [14].

Die Halbwertszeit von Meropenem war signifikant kürzer mit SLEDD als ohne SLEDD (SLEDD: 3.7h, IQR: 2.5 -5.1h; kein SLEDD: 7.2h, IQR: 5.0 – 8.4h; $p < 0.001$). Die relative Verminderung der Plasmakonzentration während SLEDD betrug im Median 47.5% (IQR: 33.3%, 58.8%), wobei mittels einer generalisierten Schätzgleichung (*generalized estimation equation*) die SLEDD-Behandlungsdauer und der Blutfluss als relevante Kovariaten identifiziert werden konnten.

Bedeutung der Studie: Die vorliegende Studie analysierte Talspiegel von Meropenem während SLEDD. Wie zu erwarten, aber zuvor nicht im Detail analysiert, zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Elimination von Meropenem und dadurch eine verkürzte Halbwertszeit während SLEDD. Es konnte herausgearbeitet werden, dass TDM, auch im SLEDD-freien Intervall, von großem Nutzen zur Therapiesteuerung sein kann: strebt man einen Talspiegel im freien Intervall an, der doppelt so hoch ist, wie der Zielspiegel, so ist davon auszugehen, dass auch im SLEDD-Intervall der Zielspiegel stets überschritten wird. Neben dieser eher konkreten Bedeutung der Studie zur Therapiesteuerung von Meropenem kann diese Studie darüber hinaus als Beispiel für den sinnvollen Einsatz von Therapeutischem Drug Monitoring beim Einsatz extrakorporaler Verfahren betrachtet werden.

3.5. Welche Initialdosis von Meropenem ist vor der kontinuierlichen Infusion erforderlich?

Liebchen U, Salletmeier H, Kallee S, Scharf C, Huebner L, Weber A, et al. Optimal loading dose of meropenem before continuous infusion in critically ill patients: a simulation study. *Sci Rep.* 2021

Studienablauf: Ziel der Studie war es, die optimale Loading Dose vor der kontinuierlichen Infusion zu bestimmen. Hierzu wurde eine Simulationsstudie basierend auf einem publizierten pharmakokinetischen Modell durchgeführt. Dieses Modell wurde in einer Vorarbeit bereits erfolgreich evaluiert und zeigte einen vernachlässigbaren Bias und eine

Liebchen U, Klose M, Paal M, Vogeser M, Zoller M, Schroeder I, et al. Evaluation of the MeroRisk Calculator, A User-Friendly Tool to Predict the Risk of Meropenem Target Non-Attainment in Critically Ill Patients. *Antibiotics (Basel).* 2021

zufriedenstellende Präzision [13].

Stochastische Simulationen unter der Verwendung von R/Rstudio (R version 4.0.2, CRAN.R-project.org, mrgsolve package) wurden durchgeführt, um Loading Doses von 0.15 – 2g (jeweils über 30 Minuten verabreicht) mit nachfolgender kontinuierlicher Infusion von 1.5 - 6g/24h zu untersuchen. Der Einfluss der Kovariaten des Modells (Albumin, Kreatininclearance nach Cockcroft-Gault und Körpergewicht) wurde einzeln untersucht. Die Loading Dose wurde als adäquat definiert, wenn die fünfte Perzentile der Vorhersageintervalle eine Plasmakonzentration von 8 mg/L (entspricht 4x dem S/I breakpoint von Enterobakterien nach EUCAST) überstieg. Die niedrigste adäquate Loading Dose wurde als rational definiert.

Ergebnisse: Hohes Körpergewicht, eine hohe Kreatininclearance und niedrige Albuminwerte führten zu einem erhöhten Bedarf der Loading Dose. Sofern jedoch nur eine der Kovariaten Extremwerte annahm, war eine Loading Dose von 0.33g ausreichend. Exemplarisch wird in Abbildung 7 der Einfluss der Kreatininclearance gezeigt.

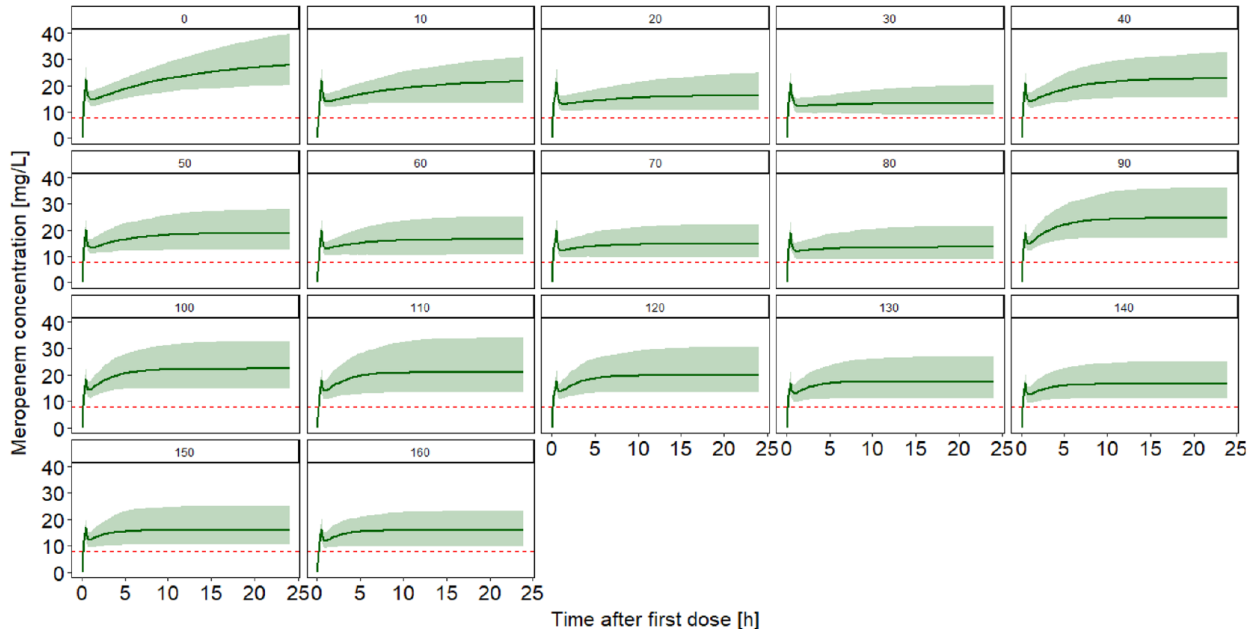


Abbildung 7: Simulation des Konzentrations-Zeit Profils im Plasma bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion und einer Loading Dose von 0.33 g. Albumin wurde auf 2.8 g/dL und das Körpergewicht auf 70 kg festgelegt. Es wurden Tagesdosen von 1.5 g verabreicht für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 0-30 mL/min, 3 g für eine Kreatinin-Clearance von 40-80 mL/min und 6 g für Patienten mit einem Kreatinin-Clearance-Wert von 90-160 mL/min. Linie: Median der Konzentration; schraffierte Fläche: 90%iges Vorhersageintervall; horizontale gestrichelte Linie: $4 \times S/I$ Breakpoint von *Pseudomonas aeruginosa* gemäß EUCAST; Abbildung aus [17].

Sofern jedoch alle drei Kovariaten äußerst ungünstige Werte (hier nur auf die Loading Dose bezogen) annehmen, wurde eine Dosis von 0.5 g erforderlich, da 0.33 g teilweise zu einem Unterschreiten des Zielbereiches führte. Dieses worst-case Szenario wird in Abbildung 8 dargestellt.

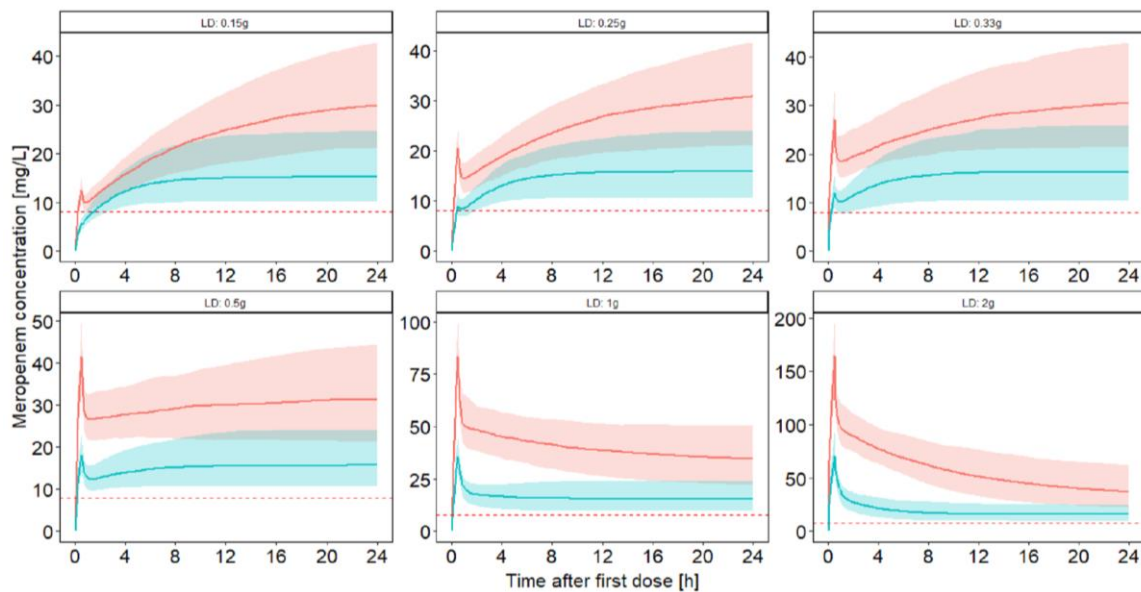


Abbildung 8: Vorhergesagtes Konzentrations-Zeit Profil im Plasma in einem „best“- und „worst-case“-Szenario mit sechs verschiedenen loading doses. Im „worst-case“-Szenario (blaue Linie = mediane Konzentration, blaue Fläche = 90%-Vorhersageintervall) wurde das Profil eines Patienten mit einer Kreatinin-Clearance nach Cockcroft und Gault von 160 mL/min, einer Albumin Konzentration von 1 g/dL und einem Körpergewicht von 150 kg (Erhaltungsdosis: 6 g/24 h) simuliert. Im „best-case“-Szenario (rote Linie = mediane Konzentration, roter Bereich = 90 % Vorhersageintervall) wurde das Profil eines Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 0 mL/min, einer Albumin-Konzentration von 4 g/dL und einem Körpergewicht von 50 kg (Erhaltungsdosis Dosis: 1,5 g/24 h) simuliert. Horizontale gestrichelte Linie: 4 × S/I Breakpoint von *Pseudomonas aeruginosa* gemäß EUCAST. Abkürzung: LD: Loading Dose; Abbildung aus [17].

Bedeutung der Studie: Die Verabreichung von Meropenem als kontinuierliche Infusion wird in aktuellen Leitlinien eindeutig empfohlen und ist der intermittierenden Gabe überlegen [7, 29]. Eine besonders wichtige Rolle kommt der Verabreichung einer Loading Dose zu: es zeigte sich eine Letalitätsverminderung, wenn eine Loading Dose verabreicht wird, verglichen mit keiner Loading Dose [25]. Dies ist einleuchtend, wenn man bedenkt, dass jede Stunde Verzögerung bis zum Beginn einer effektiven Antibiotikatherapie eine signifikante Letalitätserhöhung verursacht [11]. Bisherige Leitlinien waren in der Empfehlung der optimalen Loading Dose jedoch auf Grund von fehlenden Studien unpräzise [7]. Die Folge war regelhaft die Verwendung einer irrational hohen Loading Dose [25]. Im Kampf um die Verminderung des Antibiotikaverbrauchs in Deutschland und eine rationale Antibiotikatherapie stellt diese Studie somit einen wichtigen Baustein dar. Darüber hinaus kann diese Studie auch methodisch als Vorbild betrachtet werden, da Simulationsstudien mit evaluierten Modellen zum einen die Untersuchung einer unbegrenzten Anzahl möglicher Dosierungen zulässt, auf der anderen Seite aber den Aufwand, das Risiko und die Kosten einer pharmakokinetischen Studie vermeidet.

3.6. Dosierungsalgorithmus von Meropenem bei gram-negativen Erregern basierend auf pharmakokinetischen Informationen und der spezifischen Resistenzsituation von Intensivpatienten

Liebchen U[#], Weinelt F[#], Scharf C, Schroeder I, Paal M, Zoller M, Kloft C, Jung J[#], Michelet R[#], Combination of pharmacokinetic and pathogen susceptibility information to optimize meropenem treatment of gram-negative infections in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 epub ahead of print

geteilte Erstautorenschaft

Studienablauf: Basierend auf der Resistenzsituation von gramnegativen Bakterien von Intensivpatienten des LMU Klinikums sollte ein rationaler Dosierungsalgorithmus von Meropenem erstellt werden. Hierzu wurden alle Meropenem MHK-Messungen der Jahre 2016 – 2020 von Erregern, die bei Intensivpatienten detektiert wurden, systematisch ausgewertet und mit der Verteilung der EUCAST, die nicht ausschließlich Pathogene von Intensivpatienten aufführt, mittels Bootstrap-Analysen verglichen. Insgesamt standen 6520 MHK-Messungen zur Verfügung. Um zu überprüfen, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Therapie erfolgreich sein kann, wurden stochastische Simulationen (n=1000) für Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion mit einem zuvor evaluierten Modell durchgeführt [4, 13]. Als PK/PD Ziel wurde 4x 100% T>MHK und ein Talspiegel/steady state Konzentration unter 44,5 mg/L zur Vermeidung toxischer Nebenwirkungen definiert [9]. Basierend auf den Simulationen und der Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte MHK zu überschreiten (*Probability of target attainment*, PTA), wurde die sog. „cumulative fraction of response“ (CFR) berechnet. Die CFR entspricht der Wahrscheinlichkeit das PK/PD-Ziel für einen bestimmten Pathogen zu erreichen. Um Dosierungsempfehlungen für den Fall einer kalkulierten Meropenemgabe abzuleiten (d.h. kein Pathogen identifiziert), wurde die „local pathogen-independent mean fraction of response“ (LPIFR) berechnet, wie im Folgenden dargestellt:

$$LPIFR_D = \sum_{MHK} \left(PTA_{MIC,D} \times \frac{n_{MIC}}{N_{MIC,total}} \right) \quad (\text{eq. 4})$$

LPIFR_D: „local pathogen independent mean fraction of response“ für ein bestimmtes Dosierungsschema, MHK: minimale Hemmkonzentration, PTA_{MIC,D}: „Probability of target attainment“ für eine bestimmte MHK und ein bestimmtes Dosierungsschema, n_{MIC}: Anzahl einer bestimmten MHK innerhalb der Verteilung, N_{MIC, total}: Gesamtanzahl von MHKs

Basierend auf der Empfehlung der European Medicines Agency (EMA) wurde eine CFR/LPIFR von über 90% angestrebt.

Ergebnisse: Die MHK-Verteilung der Intensivpatienten unterschied sich signifikant von der EUCAST-Verteilung (siehe Abbildung 9), was die Erstellung eines für Intensivpatienten spezifischen Dosierungsalgorithmus rechtfertigte und motivierte. Anästhesiologisch und

internistisch geführte Intensivstationen hatten signifikant mehr resistente Pathogene als Intensivstationen anderer Fachbereiche ($p < 0,001$).

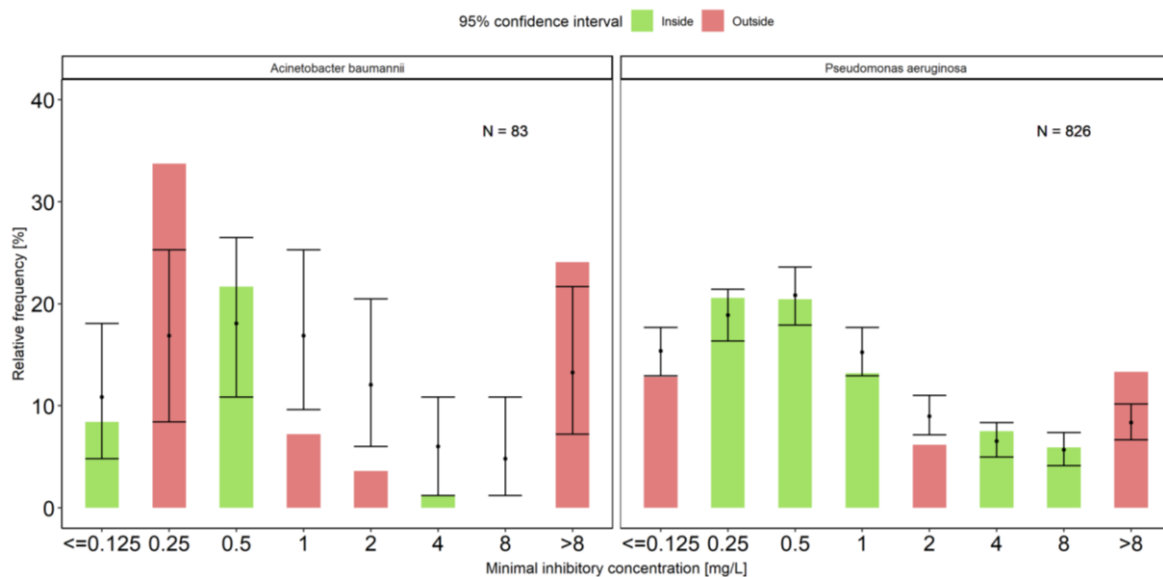


Abbildung 9: Beobachtete Verteilung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) verglichen mit der EUCAST-Verteilung für *Acinetobacter baumannii* (links) und *Pseudomonas aeruginosa* (rechts). Balken: MHK-Messwerte bei kritisch kranken Patienten am Universitätsklinikum München LMU zwischen 2016 und 2020. Punkte und Whiskers: Mediane Vorhersage und 95% Konfidenzintervall der EUCAST-Verteilung basierend auf 3000 bootstraps. Abkürzung: N Anzahl an Pathogenen; Abbildung aus [19].

Insgesamt zeigte sich die kontinuierliche Verabreichung eindeutig der intermittierenden überlegen. Interessant dabei war, dass bereits sehr niedrige Tagesdosierungen von 1,5 g/d zu erstaunlich guten Ergebnissen führte (siehe Abbildung 10). Basierend auf den Ergebnissen konnte in der Folge der Dosierungsalgorithmus erstellt werden (siehe Abbildung 11).

Bedeutung der Studie: Der vorliegende Dosierungsalgorithmus bietet einen rationalen Dosierungsansatz für Meropenem bei Intensivpatienten und berücksichtigt sowohl mikrobiologische wie auch pharmakokinetische Besonderheiten kritisch kranker Patienten. Darüber hinaus kombiniert der vorliegende Algorithmus das Ziel einer Vermeidung von Toxizität und einer zuverlässigen Abtötung der Bakterien. Zuvor publizierte Algorithmen berücksichtigten in der Regel ausschließlich pharmakokinetische Besonderheiten von Intensivpatienten, verwenden jedoch als MHK-Referenz von der EUCAST ausgegebene „breakpoints“ oder MHK-Verteilungen. Wie diese Arbeit zeigen kann, sind weder unspezifische breakpoints noch die MHK-Verteilung der EUCAST ein gutes Abbild der wahren Resistenzsituation bei Intensivpatienten. Die Ergebnisse dieser Studie sind nicht ohne weiteres auf andere Zentren übertragbar, da die lokale Resistenzsituation unterschiedlich sein kann. Das Studiendesign kann jedoch als Vorlage für andere Zentren dienen.

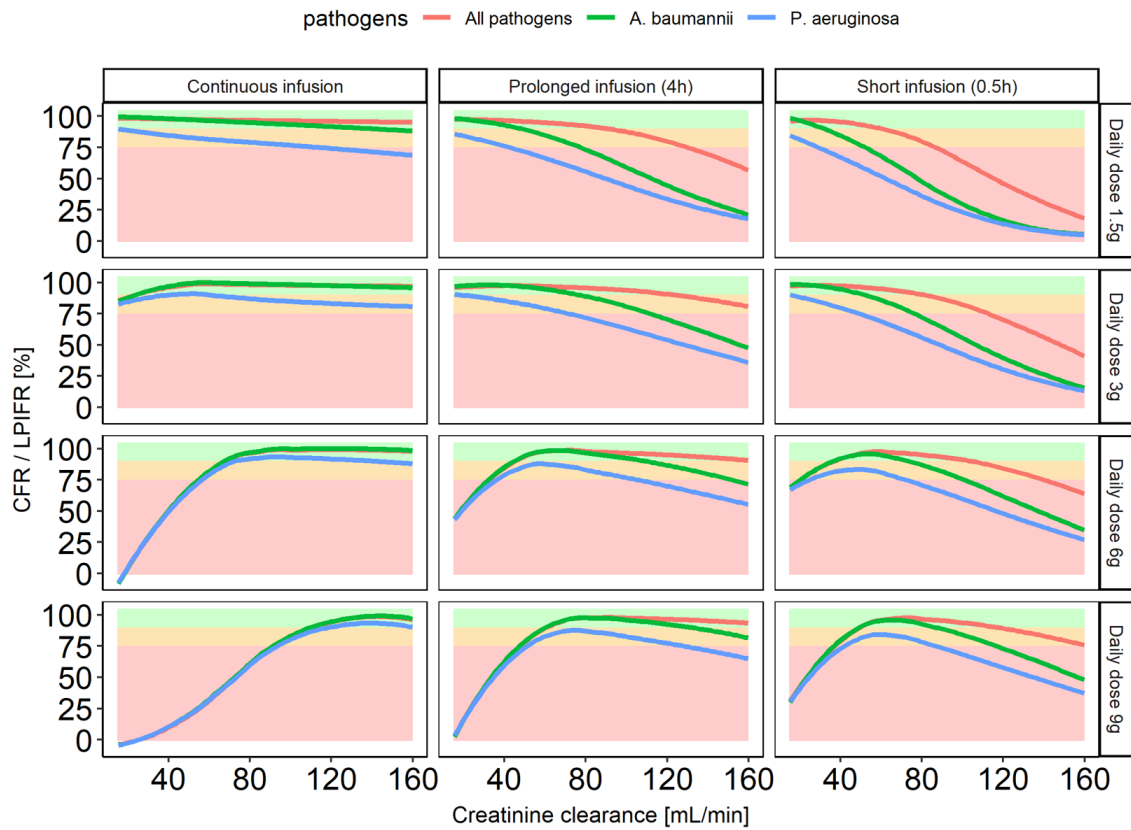


Abbildung 10: "Cumulative fraction of response" (CFR) und "Local pathogen-independent mean fraction of response" (LPIFR) für verschiedene Dosierungsschemata abhängig von der Nierenfunktion nach Cockcroft-Gault. Die unterschiedlichen Farben zeigen CFR/LPIFR für alle Keime (rot), A. baumannii (grün) und P. aeruginosa (blau) an; Abbildung aus [19].

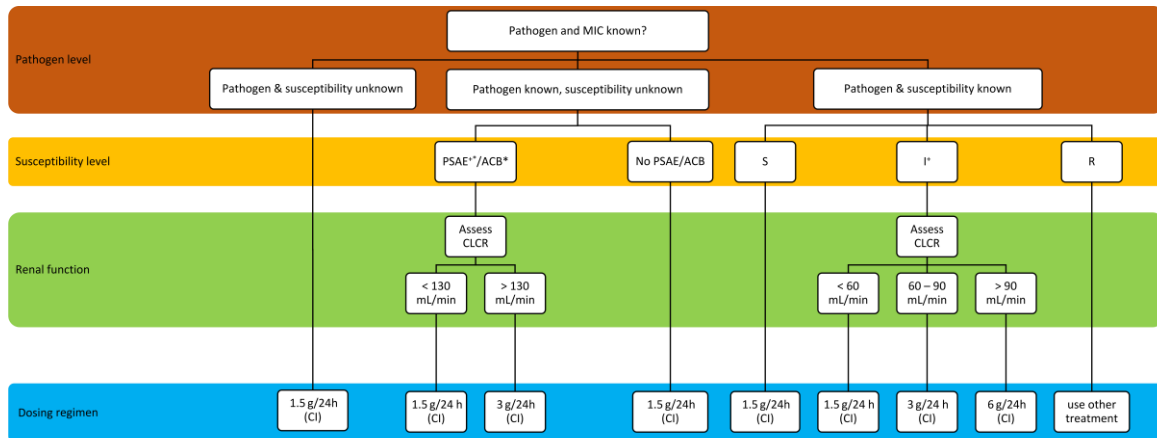


Abbildung 11: Dosierungsalgorithmus für Meropenem bei gramnegativen Pathogenen. Abkürzungen: ACB A. baumannii, CI kontinuierliche Infusion, CLCR: Kreatinin Clearance nach Cockcroft-Gault, PSAE: P. aeruginosa, S susceptible, I susceptible, increased exposure, R resistant; Abbildung aus [19].

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie die Anwendung des etablierten Antibiotikums Meropenem aktuell im intensivmedizinischen Kontext durchgeführt wird und wie sie noch optimiert werden könnte.

Es zeigte sich, dass Meropenem aktuell trotz vorhandener Evidenz für die kontinuierliche Verabreichungsform in Deutschland vorwiegend intermittierend verabreicht wird. Dies könnte an regelhaft fehlenden Möglichkeiten für TDM liegen.

Eben diese intermittierende Verabreichungsform führt jedoch zu einer bedrohlich hohen Anzahl von subtherapeutischen Plasmakonzentrationen, besonders bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion. Ein TDM alleine scheint unzuverlässig inadäquate Dosierungen zu vermeiden. Eine wichtige Rolle kann TDM jedoch in speziellen Situationen wie SLEDD spielen.

Bei der Auswahl optimaler Dosierungsstrategien sollten zentrumsspezifische Resistenzmuster berücksichtigt werden, wobei am Beispiel des LMU Klinikums München gezeigt werden konnte, dass die kontinuierliche Verabreichung von Meropenem der intermittierenden Verabreichung überlegen ist. Wird die kontinuierliche Infusion verwendet, sind bereits niedrige Tagesdosierungen mit einer hohen Erfolgsrate verbunden (ab 1,5 g/d). Vor der kontinuierlichen Infusion ist jedoch die Verabreichung einer Loading Dose zwingend erforderlich, da es sonst zu einer unnötigen Verzögerung bis zum Erreichen therapeutischer Wirkspiegel kommt. Eine Loading Dose von 0,5 g, verabreicht über 30 Minuten, mit sofort anschließender kontinuierlicher Infusion zeigte sich als adäquat für alle Patientengruppen.

Im Detail wurde auf die Dosierung von Meropenem während CytoSorb®-Therapie eingegangen, da bisherige Erkenntnisse auf eine Adsorption hindeuteten, deren Ausgleich zwingend notwendig gewesen wäre. Diese Adsorption konnte mittels populationspharmakokinetischer Analyse ausgeschlossen werden. Die entwickelten Adsorptionsmodelle können als Vorlage für zukünftige Studien verwendet werden.

Die Dosierung von Meropenem ist trotz einer hohen therapeutischen Breite nicht trivial. Die Verabreichung von Standarddosierungen nach dem Prinzip „one dose fits all“ wird kritisch kranken Patienten nicht gerecht. Diese Arbeit beleuchtet, wie individualisierte Dosierungsansätze wie TDM und populationspharmakokinetische Analysen ihren Beitrag zur Optimierung der Antibiotikatherapie leisten können.

5. Literaturverzeichnis

1. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ (2008) Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs* 68:803–838. <https://doi.org/10.2165/00003495-200868060-00006>
2. Blot S, Koulenti D, Akova M et al (2014) Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Critical Care* 18:R99. <https://doi.org/10.1186/cc13874>
3. Braune S, König C, Roberts JA et al (2018) Pharmacokinetics of meropenem in septic patients on sustained low-efficiency dialysis: a population pharmacokinetic study. *Crit Care* 22:25. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1940-1>
4. Ehmann L (2019) Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*:9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.06.016>.
5. Ehmann L, Zoller M, Minichmayr IK et al (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. *Critical Care* 21:263. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1829-4>
6. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G et al (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Medicine* 33:606–618. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0517-7>
7. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y et al (2019) 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). *Critical Care* 23:104. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2378-9>
8. Hahn J, Choi JH, Chang MJ (2017) Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients. *J Clin Pharm Ther* 42:661–671. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12636>
9. Imani S, Buscher H, Marriott D et al (2017) Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration–toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother* 72:2891–2897. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx209>
10. König C, Röhr AC, Frey OR et al (2019) In vitro removal of anti-infective agents by a novel cytokine adsorbent system. *Int J Artif Organs* 42:57–64. <https://doi.org/10.1177/0391398818812601>
11. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*: *Critical Care Medicine* 34:1589–1596. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
12. Liebchen U, Dorn C, Kees M et al (2020) Comment on „Meropenem, Cefepime, and Piperacillin Protein Binding in Patient Samples“. *Ther Drug Monit* 42:909–910. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000809>

13. Liebchen U, Klose M, Paal M et al (2021) Evaluation of the MeroRisk Calculator, A User-Friendly Tool to Predict the Risk of Meropenem Target Non-Attainment in Critically Ill Patients. *Antibiotics* 10:468. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040468>
14. Liebchen U, Paal M, Bucher V et al (2022) Trough concentrations of meropenem and piperacillin during slow extended dialysis in critically ill patients with intermittent and continuous infusion: A prospective observational study. *Journal of Critical Care* 67:26–32. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.011>
15. Liebchen U, Paal M, Jung J et al (2020) Therapeutic drug monitoring-guided high dose meropenem therapy of a multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* - A case report. *Respir Med Case Rep* 29:100966. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.100966>
16. Liebchen U, Paal M, Scharf C et al (2020) The ONTAI study – a survey on antimicrobial dosing and the practice of therapeutic drug monitoring in German intensive care units. *Journal of Critical Care* 60:260–266. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.08.027>
17. Liebchen U, Salletmeier H, Kallee S et al (2021) Optimal loading dose of meropenem before continuous infusion in critically ill patients: a simulation study. *Sci Rep* 11:17211. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96744-3>
18. Liebchen U, Scharf C, Zoller M et al (2021) No clinically relevant removal of meropenem by cytokine adsorber CytoSorb® in critically ill patients with sepsis or septic shock. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06487-y>
19. Liebchen U, Weinelt F, Scharf C et al (2022) Combination of Pharmacokinetic and Pathogen Susceptibility Information To Optimize Meropenem Treatment of Gram-Negative Infections in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 66:e01831-21. <https://doi.org/10.1128/aac.01831-21>
20. Paal M, Zoller M, Schuster C et al (2018) Simultaneous quantification of cefepime, meropenem, ciprofloxacin, moxifloxacin, linezolid and piperacillin in human serum using an isotope-dilution HPLC–MS/MS method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 152:102–110. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.01.031>
21. Scharf C, Paal M, Schroeder I et al (2020) Therapeutic drug monitoring of meropenem and piperacillin in critical illness - experience and recommendations from one year in routine clinical practice. *Antibiotics (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030131>
22. Sethi SK, Krishnappa V, Nangethu N et al (2018) Antibiotic Dosing in Sustained Low-Efficiency Dialysis in Critically Ill Patients. *Can J Kidney Health Dis* 5:2054358118792229. <https://doi.org/10.1177/2054358118792229>
23. Udy AA, Roberts JA, Lipman J (2013) Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Medicine* 39:2070–2082. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3088-4>
24. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M et al (2012) Subtherapeutic Initial β -Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients. *Chest* 142:30–39. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1671>
25. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A et al (2018) Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Infectious Diseases* 18:108–120. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30615-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30615-1)

26. Vincent J-L, Rello J, Marshall J et al (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama* 302:2323–2329
27. Zander J, Döbbeler G, Nagel D et al (2016) Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients – a prospective observational study. *Critical Care* 20:79. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1255-z>
28. (2016) EUCAST: Clinical breakpoints. <http://www.eucast.org/clinical-breakpoints/>. Zugegriffen: 17. Februar 2016
29. (2020) German S2k guideline parenteral antibiotics. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/S82-006I_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018-1.pdf. Zugegriffen: 18. November 2020
30. Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance. <https://avs.rki.de/Content/ReferenceData/AIReport.aspx>. Zugegriffen: 24. August 2020