

---

**Pharmakokinetik ausgewählter  
Antiinfektiva unter  
sustained low-efficiency dialysis (SLED)**  
- am Beispiel von Meropenem und Ceftazidim

---

**DISSERTATION**

zur Erlangung des Doktorgrades

an der Fakultät für

Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften,

Fachbereich Chemie

der Universität Hamburg

vorgelegt von

CHRISTINA KÖNIG

30. November 2016

GUTACHTER: PD Dr. Claudia Langebrake

Prof. Dr. Elke Oetjen

Tag der Disputation: 17.02.2017

Diese Arbeit entstand in der Zeit von April 2012 bis Juli 2016 in Zusammenarbeit mit der Klinikapotheke und der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

## **DANKSAGUNG**

Allen voran danke ich meinen Eltern, die immer an mich geglaubt und mich unterstützt haben- Danke für Euer Vertrauen! Besonderer Dank gilt auch Dr. Claudia Langebrake, die diese Arbeit ins Leben gerufen und mir die Möglichkeit gegeben hat mich mit ihr zu entfalten. Danke, dass du mir jederzeit als Doktormutter helfend zur Seite standest. Für die erfolgreiche Kooperation mit der Klinik für Intensivmedizin des UKE danke ich Prof. Dr. Stefan Kluge und Dr. Stephan Braune. Besonders den Studienschwestern Birgit Füllekrug und Brigitte Singer, sowie allen Studienärzten danke ich für Eure Ausdauer und Motivation. Auch meinen Mitdoktoranden möchte ich für die konstruktiven Gespräche, Ratschläge und Gesellschaft an langen Tagen im Labor danken. Meinen Freunden danke ich für das Verständnis, das sie während dieser Zeit aufgebracht haben- ich habe Euch nicht vergessen! Außergewöhnlicher Dank geht auch an Dr. Otto R. Frey, Anka C. Röhr und Dr. Wiltrud Probst, die einem in kniffligen Situationen immer mit Rat und Tat zur Seite stehen- ich danke Euch!

*„In der Mitte von Schwierigkeiten liegen oft Möglichkeiten.“*

- Albert Einstein

Publikationsliste

Paper

- König, C., Stephan Braune, S., Roberts, J.A., Nierhaus, A., Steinmetz, O.M., Baehr, M., Frey, O.R., Langebrake, C., Stefan Kluge, S.

“Population pharmacokinetics and dosing simulations of ceftazidime in critically ill patients receiving sustained low-efficiency dialysis”, under review at JAC

- Klupp E-M, Both A, Belmar Campos C, Büttner H, König C, Christopeit M, et al.

“Tedizolid susceptibility in linezolid- and vancomycin-resistant Enterococcus faecium isolates”; European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2016 Aug

Kongressbeiträge

- König, C., Braune, S., Roberts, J.A., Nierhaus, A., Steinmetz, O.M., Baehr, M., Langebrake, C., Kluge, S.

„Meropenem Pharmakokinetik bei kritisch kranken Patienten unter sustained low-efficiency dialysis (SLED)“, DGIIN, Berlin, 2016

- König, C., Braune, S., Steinmetz, O.M., Baehr, M., Roberts, J.A., Kluge, S., Langebrake, C.

“The Effect of Sustained Low-Efficiency Dialysis on Meropenem Pharmacokinetics in the Critically Ill” , Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2015

- König, C., Roehr, A.C., Frey, O.R., Fuchs, T., Köberer, A., Kluge, S., Braune, S., Nierhaus, A., Wichmann, D., Langebrake, C., Brinkmann, A.

“Adsorptive capacity of a novel cytokine filter for meropenem and ciprofloxacin” , 27th European Society of Intensive Care Medicine, Barcelona, Spain, 2014

- König, C., Roehr, A.C., Frey, O.R., Köberer, A., Nierhaus, A., Langebrake, C., Kluge, S., Brinkmann, A.

“Complete in vitro adsorption of anti-infective drugs to an extracorporeal cytokine filter”, 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spain, 2014

- König, C., Braune, S., Kluge, S., Baehr, M., Langebrake, C.

“Pharmakokinetik ausgewählter Antiinfektiva unter sustained low- efficiency dialysis”,  
38. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung der ADKA, Dresden, 2013

- König, C., Roehr, A., Frey, O., Preisenberger, J., Helbig, S., Baehr, M., Langebrake, C., Brinkmann, A.

“*In-vitro* Dialysierbarkeit antiinfektiver Arzneistoffe unter sustained low-efficiency dialysis”,  
15. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Berlin, 2013

#### Buchbeitrag

- Brinkman, A., Roehr, A.C., Köberer, A., Fuchs, T., Preisenberger, J., Helbig, S., König, C., Frey, O.R.

“Therapeutisches Drug Monitoring und individualisierte Dosierung von  $\beta$ -Laktam-Antibiotika bei Intensivpatienten”, in: Loseblattsammlung Intensivmedizin. Ecomed, pp. VIII-6.3 1-18, 2015

INHALTSVERZEICHNIS

<b>Publikationsliste.....</b>	<b>V</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>VII</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>11</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>13</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>15</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>16</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>18</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>20</b>
1.1 Infektionen .....	21
1.1.1 Antibiotische Therapie.....	21
1.1.2 Spezielle Aspekte der Pharmakokinetik in kritisch kranken Patienten.....	22
1.2 Akutes Nierenversagen .....	23
1.2.1 Ursachen, Formen, Risiken.....	24
1.2.2 Indikationen für ein Nierenersatzverfahren.....	25
1.3 Nierenersatzverfahren .....	26
1.3.1 Formen der Nierenersatztherapie.....	26
1.3.1.1 Physikalische Prozesse.....	26
1.3.1.1.1 Diffusion .....	26
1.3.1.1.2 Konvektion .....	27
1.3.1.2 Kontinuierliche Nierenersatzverfahren (CRRT) .....	28
1.3.1.2.1 Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD).....	28
1.3.1.2.2 Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) .....	28
1.3.1.2.3 Kontinuierliche venovenöse Hämodialfiltration (CVVHDF).....	29
1.3.1.3 Intermittierende Nierenersatzverfahren (IRRT) .....	29
1.3.2 Sustained low-efficiency dialysis (SLED) & extended daily dialysis (EDD).....	30
1.3.2.1 Wie wird eine SLED durchgeführt? .....	30
1.3.3 Hämodialysefilter.....	31
1.3.4 Einfluss der RRT auf die Pharmakokinetik von Antiinfektiva .....	33
1.4 Pharmakodynamik von Meropenem und Ceftazidim .....	36
1.5 Pharmakokinetik von Meropenem und Ceftazidim.....	38
1.6 PK/PD-Korrelation von Meropenem und Ceftazidim.....	39
1.7 Populationspharmakokinetische Datenanalyse.....	40
<b>2 Zielsetzung .....</b>	<b>42</b>
<b>3 Methoden .....</b>	<b>43</b>
3.1 Evaluierung der geeigneten zu untersuchenden Antibiotika.....	43
3.2 In-vitro-Dialysierbarkeit antiinfektiver Substanzen unter SLED .....	43
3.2.1 Versuchsaufbau.....	43
3.3 Klinische Studie: Pharmakokinetik ausgewählter Antiinfektiva unter SLED.....	44
3.3.1 Studiendesign.....	44
3.3.2 Fallzahl.....	44
3.3.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	44
3.3.4 Primärer Endpunkt.....	45
3.3.5 Sekundäre Endpunkte.....	45
3.3.6 Proben-/Blutentnahmen.....	45
3.4 Datenerhebung .....	46
3.4.1 Demographische Daten .....	46

3.4.2	<i>Simplified acute physiology score (SAPS II)</i> .....	46
3.4.3	<i>Sequential organ failure assessment score (SOFA)</i> .....	47
3.4.4	<i>Dialyseparameter</i> .....	47
3.4.5	<i>Applikationszeiten der Antibiotika</i> .....	48
3.4.6	<i>Laborparameter</i> .....	48
3.5	Meropenem- und Ceftazidim-Analytik .....	48
3.5.1	<i>High Performance Liquid Chromatography (HPLC)</i> .....	48
3.5.2	<i>Interner Standard</i> .....	50
3.5.3	<i>Probenaufbereitung</i> .....	51
3.5.4	<i>Auswertung</i> .....	51
3.6	HPLC-Methodenvalidierung .....	51
3.6.1	<i>Identifizierung</i> .....	51
3.6.2	<i>Linearität</i> .....	52
3.6.3	<i>Auflösung</i> .....	52
3.6.4	<i>Präzision</i> .....	53
3.6.4.1	Messpräzision .....	53
3.6.4.2	Methodenpräzision .....	53
3.6.4.2.1	Intraday-Präzision .....	54
3.6.4.2.2	Interday-Präzision .....	54
3.6.5	<i>Richtigkeit</i> .....	54
3.6.6	<i>Selektivität</i> .....	54
3.6.7	<i>Wiederfindungsrate</i> .....	55
3.6.8	<i>Nachweis- und Bestimmungsgrenzen</i> .....	55
3.6.8.1	Nachweisgrenze .....	56
3.6.8.2	Bestimmungsgrenze .....	56
3.6.9	<i>Stabilität</i> .....	56
3.6.9.1	Langzeitstabilität .....	56
3.6.9.2	Kurzzeitstabilität .....	57
3.6.9.3	Gefrier-Tau-Stabilität .....	57
3.7	Populationspharmakokinetische Auswertung .....	58
3.7.1	<i>Populationspharmakokinetisches Basismodell</i> .....	58
3.7.2	<i>Restfehlermodelle</i> .....	58
3.7.3	<i>Identifikation, Bewertung und Umgang mit Ausreißern</i> .....	59
3.7.4	<i>Modelldiagnostik</i> .....	59
3.7.4.1	Korrelationskoeffizient .....	59
3.7.4.2	Log-likelihood .....	60
3.7.4.3	Visuelle Inspektion der Graphik .....	60
3.7.4.3.1	Beobachtete Messwerte (Obs) vs. Populationsvorhersage (popPRED) .....	60
3.7.4.3.2	Beobachtete Messwerte (Obs) vs. individuelle Vorhersage (indPRED) .....	60
3.7.4.3.3	Visual Predictive Check (VPC) .....	61
3.7.4.3.4	Gewichtete Residuen .....	61
3.7.5	<i>Kovariablen</i> .....	62
3.7.6	<i>Monte-Carlo-Simulationen</i> .....	63
3.7.7	<i>Probability of target attainment</i> .....	63
3.7.8	<i>Fractionate target attainment</i> .....	64
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>65</b>
4.1	Ergebnis der Evaluierung geeigneter Antibiotika .....	65
4.2	Ergebnis in-vitro-Versuch .....	65
4.3	HPLC Validierung .....	66
4.3.1	<i>Identifizierung der Analyten und Retentionszeit</i> .....	66
4.3.2	<i>Linearität</i> .....	67
4.3.3	<i>Auflösung</i> .....	68
4.3.4	<i>Messpräzision</i> .....	69
4.3.5	<i>Intraday-Präzision</i> .....	71
4.3.6	<i>Interday-Präzision</i> .....	72



4.3.7	<i>Richtigkeit</i> .....	73
4.3.8	<i>Wiederfindungsrate</i> .....	74
4.3.9	<i>Bestimmungsgrenze</i> .....	75
4.3.10	<i>Nachweisgrenze</i> .....	76
4.3.11	<i>Langzeitstabilität</i> .....	77
4.3.12	<i>Gefrier-Tau-Zyklen</i> .....	78
4.4	Studienpopulation.....	79
4.4.1	<i>Patientencharakteristika</i> .....	79
4.4.2	<i>Scores und Laborparameter</i> .....	81
4.4.3	<i>Dialyseeinstellungen</i> .....	83
4.4.4	<i>Plasmakonzentrationen</i> .....	83
4.4.4.1	Plasmakonzentrationen vs. EUCAST-Breakpoints.....	84
4.5	Populationspharmakokinetische Auswertung Meropenem.....	85
4.5.1	<i>Populationspharmakokinetisches Basismodel</i> .....	85
4.5.2	<i>Entwicklung des Kovariablenmodells für Meropenem</i> .....	86
4.5.3	<i>Modelldiagnostik</i> .....	89
4.5.3.1	Obs vs. popPRED Plots für Meropenem.....	89
4.5.3.2	Obs vs. IndPRED Plots für Meropenem.....	90
4.5.3.3	Visual Predictive Check des Meropenem-Modells.....	91
4.5.3.4	Gewichtete Residuen vs. individuell vorhergesagte Meropenem-Konzentrationen.....	92
4.5.3.5	Gewichtete Residuen vs. Zeit für das Meropenem-Modell.....	93
4.5.4	<i>Finales Modell</i> .....	94
4.5.5	<i>Probability of target attainment verschiedener Meropenem-Dosierungen</i> .....	95
4.5.6	<i>Fractionate target attainment verschiedener Meropenem-Dosierungen</i> .....	99
4.6	Populationspharmakokinetische Auswertung Ceftazidim.....	100
4.6.1	<i>Populationspharmakokinetisches Basismodell</i> .....	100
4.6.2	<i>Entwicklung des Kovariablenmodell</i> .....	101
4.6.3	<i>Modelldiagnostik</i> .....	103
4.6.3.1	Obs vs. popPRED Plots für Ceftazidim.....	103
4.6.3.2	Obs vs. indPRED Plots für Ceftazidim.....	104
4.6.3.3	Visual Predictive Check des Ceftazidim-Modells.....	105
4.6.3.4	Gewichtete Residuen vs. individuell vorhergesagte Ceftazidim-Konzentrationen.....	106
4.6.3.5	Gewichtete Residuen vs. Zeit für das Ceftazidim-Modell.....	107
4.6.4	<i>Finales Modell</i> .....	108
4.6.5	<i>Probability of target attainment für verschiedene Ceftazidim-Dosierungen</i> .....	108
4.6.6	<i>Fractionate target attainment für verschiedene Ceftazidim-Dosierungen</i> .....	111
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>111</b>
5.1	In-vitro-Versuch.....	112
5.2	Studiendesign.....	112
5.3	Studienpopulation.....	113
5.4	Dialyse.....	114
5.5	Probenentnahmen.....	115
5.6	HPLC-Methode.....	115
5.7	Populationspharmakokinetische Analyse.....	117
5.7.1	<i>Populationspharmakokinetisches Modell für Meropenem</i> .....	117
5.7.2	<i>Populationspharmakokinetisches Modell für Ceftazidim</i> .....	119
5.8	Populationspharmakokinetische Parameter.....	120
5.8.1	<i>Pharmakokinetische Parameter für Ceftazidim und Meropenem</i> .....	120
5.9	Probability of target attainment & fractionate target attainment.....	122
5.10	Weitere Limitationen der Studie.....	124
<b>6</b>	<b>Ausblick</b> .....	<b>127</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>128</b>
	<b>Anlagen</b> .....	<b>142</b>

<b>B. Materialien.....</b>	<b>144</b>
<b>C. HPLC Reagenzien .....</b>	<b>145</b>
<b>D. Ethikvotum der Ärztekammer Hamburg .....</b>	<b>147</b>
<b>E. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>150</b>

## Abkürzungsverzeichnis

---

### ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

#### A

AKIN = engl.: *acute Kidney Injury Network*

ANV = akutes Nierenversagen

#### B

BFR = Blutflussrate

CNV = chronisches Nierenversagen

ALAT = Alanin-Aminotransferase

ASAT = Aspartat-Aminotransferase

#### C

CEF = Ceftazidim

CL = Clearance

CLSI = Clinical and Laboratory Standards  
Institute

CNV = chronisches Nierenversagen

CRP = C-reaktives Protein

CRRT = kontinuierliche Nierenersatztherapie  
(engl.: *continuous renal replacement  
therapy*)

CVVH = kontinuierliche veno-venöse  
Hämodiltration

CVVHD = kontinuierliche veno-venöse  
Hämodialyse

CVVHDF = kontinuierliche veno-venöse  
Hämodiafiltration

#### D

DFR = Dialysatflussrate

#### E

EDD = Extended Daily Dialysis

ESRD = terminales Nierenversagen  
(engl.: *end stage renal dysfunction*)

EUCAST = *European Committee on  
Antimicrobial Susceptibility Testing*

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate  
(engl.: *estimated GFR*)

#### F

F = Freie Fraktion

FCS = Fetales Kälberserum

FDA = Food and Drug Administration (USA)

FiO<sub>2</sub> = inspiratorische Sauerstoffkonzentration

$fT_{>MHK}$  = Zeit oberhalb der MHK

FTA = Wahrscheinlichkeit das vorgegebene  
pharmakodynamische Ziel innerhalb einer  
Erreger-Population zu erreichen  
(engl.: *fractionate target attainment*)

#### G

GGT = Gamma-Glutamyltransferase

GTfCh = Gesellschaft für Toxikologische und  
Forensische Chemie

#### H

H<sub>2</sub>O = Wasser

#### I

ICU = Intensivstation

(engl.: *intensive care unit*)

IndPred = individuell vorhergesagte  
Konzentrationen  
(engl.: *individual predicted*)

IHD = Intermittierende Hämodialyse

#### K

KIM = Klinik für Intensivmedizin

#### L

LLoQ = Bestimmungsgrenze  
(engl.: *lower limit of quantification*)

LOD = Nachweisgrenze  
(engl.: *lower limit of detection*)

LOS = Verweildauer  
(engl.: *length of stay*)

#### M

mAU = *milli absorbance units*

MER = Meropenem

MeOH = Methanol

MHK = minimale Hemmkonzentration

#### N

NI = Nosokomiale Infektion

## Abkürzungsverzeichnis

---

### O

Obs = beobachtete Konzentrationen  
(*engl.: observed*)

### P

PaO<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck

PB = Plasmaeiweißbindung

PBP = Penicillin-bindendes-Protein

PCT = Procalcitonin

PK/PD = Pharmakokinetisch/  
pharmakodynamisch

PIRRT = verlängerte intermittierende Nierenersatztherapie

(*engl.: prolonged intermittent renal replacement therapy*)

popPK = Poupulationspharmakokinetik

PopPred= für die Population vorhergesagte Konzentrationen

(*engl.: population predicted*)

PTA =Wahrscheinlichkeit das gegebene pharmakodynamische Ziel zu erreichen

(*engl.: probability of target attainment*)

### R

RP = Umkrehphase  
(*engl.: reverse phase*)

Rs = chromatographische Auflösung  
(*engl.: resolution*)

RRT = Nierenersatzverfahren  
(*engl.: renal replacement therapy*)

RT = Raumtemperatur

### S

SLED = *engl.: sustained low-efficiency dialysis*

SAPS II = *engl.: simplified acute physiology score*

S/N = Signal/Rausch-Verhältnis

SOFA = *engl.: sequential organ failure assessment*

### T

t<sub>1/2</sub> = Halbwertszeit

### U

UFR = Ultrafiltrationsrate

### V

V<sub>d</sub> = Verteilungsvolumen

VPC = *engl.: visual predictive check*

### W

WRES = gewichtete Residuen  
(*engl.: weighted residuals*)

### Z

ZNS = Zentrales Nervensystem

ZVK = Zentraler Venenkatheter

### ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik beim Intensivpatienten.....	23
Abbildung 2: Konvektion und Diffusion .....	27
Abbildung 3: Aufbau des Genius®-Systems.....	31
Abbildung 4: Ceftazidim Strukturformel.....	37
Abbildung 5: Meropenem Strukturformel.....	37
Abbildung 6: <i>in-vitro</i> -Versuchsaufbau.....	44
Abbildung 7: Chromatogramm .....	66
Abbildung 8: Chromatogramm FCS (Leerserum).....	66
Abbildung 9: Linearität der Ceftazidim und Meropenem HPLC-Methode.....	68
Abbildung 10: Langzeitstabilität von Ceftazidim und Meropenem bei -70 °C.....	77
Abbildung 11: Gefrier-Tau-Stabilität von Ceftazidim und Meropenem.....	78
Abbildung 12: Ein-Kompartiment-Modell.....	86
Abbildung 13: Zwei-Kompartiment-Modell.....	86
Abbildung 14: populationsvorhergesagte vs. gemessene Meropenem-Konzentration.....	89
Abbildung 15: individuell vorhergesagte vs. gemessene Meropenem-Konzentration .....	90
Abbildung 16: <i>Visual Predictive Check</i> des Meropenem-Modells .....	91
Abbildung 17: WRES vs. individuell vorhergesagte Meropenem-Konzentration .....	92
Abbildung 18: WRES für Meropenem-Konzentrationen vs. Zeit .....	93
Abbildung 19: 40 % $fT_{>MIC}$ PTA verschiedener Meropenem-Dosierungen bei unterschiedlicher RD .....	96
Abbildung 20: 100 % $fT_{>MIC}$ PTA verschiedener Meropenem-Dosierungen bei unterschiedlicher RD.....	98
Abbildung 21: populationsvorhergesagte vs. gemessene Ceftazidim-Konzentration.....	103
Abbildung 22: individuell vorhergesagte vs. gemessene Ceftazidim Konzentration.....	104

## Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 23: <i>Visual Predictive Check</i> des Ceftazidim-Modells .....	105
Abbildung 24: WRES vs. individuell vorhergesagt Ceftazidim-Konzentrationen .....	106
Abbildung 25: WRES für Ceftazidim-Konzentrationen vs. Zeit .....	107
Abbildung 26. PTA für 50 und 100 % $fT >_{\text{MHK}}$ für verschiedene Ceftazidim-Dosierungen .....	109
Abbildung 27: PTA von 1000 mg Ceftazidim q 8 h für 70, 85 und 110 kg Körpergewicht.....	110

## Tabellenverzeichnis

---

### TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Schweregrade des akuten Nierenversagens nach <i>Acute Kidney Injury Network</i> Kriterien.....	24
Tabelle 2: Leistungskriterien FX 60®-Filter .....	32
Tabelle 3: Effektivität verschiedener Nierenersatzverfahren .....	33
Tabelle 4: Dosisempfehlungen für Meropenem und Ceftazidim unter verschiedenen RRT .....	35
Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter von Ceftazidim und Meropenem .....	38
Tabelle 6: Ausgewählte MHK-Breakpoints für Ceftazidim und Meropenem (EUCAST).....	39
Tabelle 7: Simplified acute physiology score (SAPS) II-Parameter .....	46
Tabelle 8: Sequential organ failure assessment (SOFA) Score- Parameter.....	47
Tabelle 9: Gradientenelution.....	50
Tabelle 10: Ergebnisse <i>in-vitro</i> -Dialysierbarkeit von Antiinfektiva unter SLED .....	65
Tabelle 11: Linearität der Meropenem und Ceftazidim HPLC-Methode .....	67
Tabelle 12: Messpräzision Ceftazidim.....	69
Tabelle 13: Messpräzision Meropenem.....	70
Tabelle 14: Intraday-Präzision .....	71
Tabelle 15: Interday-Präzision .....	72
Tabelle 16: Richtigkeit.....	73
Tabelle 17: Wiederfindungsrate Ceftazidim .....	74
Tabelle 18: Wiederfindungsrate Meropenem .....	74
Tabelle 19: Bestimmungsgrenze.....	75
Tabelle 20: Nachweisgrenze .....	76
Tabelle 21: Langzeitstabilität von Ceftazidim und Meropenem bei -70 °C .....	77
Tabelle 22: Gefrier-Tau-Stabilität.....	78

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 23: Patientencharakteristika.....	80
Tabelle 24: Mikrobiologische Befunde.....	81
Tabelle 25: Organfunktion und Krankheitsschwere .....	82
Tabelle 26: Dialyseparameter .....	83
Tabelle 27: Korrelationskoeffizienten der vorhergesagten Parameter vs. potentieller Kovariablen .....	87
Tabelle 28: <i>Goodness-of-fit</i> Parameter für die getesteten Meropenem-Modelle.....	88
Tabelle 29: popPK-Parameter des finalen Modells für Meropenem .....	94
Tabelle 30: FTA von Meropenem gegen die <i>P. aeruginosa</i> MHK-Verteilung bis MHK < 2 mg/l ( <i>gerichtete Therapie</i> ) .....	99
Tabelle 31: FTA von Meropenem gegen die gesamte <i>P. aeruginosa</i> -Population ( <i>empirische Therapie</i> ) .....	99
Tabelle 32: Korrelationskoeffizienten der vorhergesagten Parameter vs. Kovariablen für das Ceftazidim-Modell .....	101
Tabelle 33: <i>Goodness-of-fit</i> für die getesteten Ceftazidim-Modelle.....	102
Tabelle 34: FTA für verschiedene Ceftazidim-Dosierungen .....	111



### ZUSAMMENFASSUNG

Ein Nierenersatzverfahren (RRT) ist für die Behandlung des akuten Nierenversagens die einzige Möglichkeit den Funktionsausfall der Niere z. B. im Rahmen einer schweren Infektion zu ersetzen. Trotz verbesserter RRT-Techniken wie z. B. der sustained low-efficiency dialysis (SLED) als Hybridtechnik zwischen kontinuierlicher und intermittierender RRT ist die Mortalität und Morbidität insbesondere bei septischen Patienten weiterhin hoch. In diesem Rahmen kommt der Effektivität der antibiotischen Therapie eine immense Bedeutung zu. Jedoch gibt es bis heute keinen Konsens über die adäquate Dosierung von Antibiotika beim septischen Intensivpatienten unter SLED.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde in einer monozentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie der Effekt der SLED auf die Pharmakokinetik von Ceftazidim und Meropenem beim Intensivpatienten untersucht. Es erfolgte eine Untersuchung an 16 bzw. 19 Patienten die aufgrund verschiedener Infektionen im Zeitraum zwischen Juni 2013 und Dezember 2014 auf einer der Intensivstationen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) mit Ceftazidim oder Meropenem unter SLED behandelt wurden. Dabei wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen unter SLED Meropenem- und Ceftazidim-Konzentrationen im Blut bestimmt um ein pharmakokinetisches Profil zu erstellen. Die Messungen erfolgten mit einer eigens hierfür etablierten und validierten High Performance Liquid Chromatographie (HPLC) Methode mit UV-Detektion.

Als populationspharmakokinetisches Modell eignete sich ein Zwei-Kompartiment-Modell am besten um die Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe vorauszusagen. Dialysat- und Blutflussrate zeigten in beiden Modellen keinen Effekt auf die Clearance (CL) unter SLED. Bei Meropenem führte die Restdiurese (RD) als Kovariable für die CL ohne Dialyse zu einer Verbesserung der Vorhersage. Auf Basis dieser Modelle wurden Monte-Carlo-Simulationen verschiedener Dosierungsregime und einer 5-6 stündigen SLED ausgeführt. Die *Probability of Target Attainment* (PTA) und das *Fractional Target Attainment* (FTA) wurden unter Annahme des pharmakokinetisch/-dynamischen Ziels (PK/PD) von 40 % für Meropenem und 50 % für Ceftazidim bzw. 100 %  $fT_{>MHK}$  berechnet. Für Meropenem wurden die Dosierungen unter Berücksichtigung der RD untersucht. Hierbei ist eine Dosis von 500 mg alle 8 h über alle RD-Bereiche (0-300 ml/d), mit einer PTA > 90 % und einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) von 2 mg/l ausreichend, um das konservative Ziel von 40 %  $fT_{>MHK}$  zu erreichen. Für das Ziel 100 %  $fT_{>MHK}$  werden 500 mg alle 8 h (RD 0 ml/h) bzw. 2000 mg alle 8 h (RD 300 ml/d) benötigt um eine PTA > 90 % zu erreichen. Unter Berücksichtigung der MHK-Verteilung für Meropenem-sensible *Pseudomonas aeruginosa* und einer MHK von 2 mg/l ergibt sich die FTA. Für das konservative Ziel von

40 %  $fT_{>MHK}$  erscheint eine Dosis von 500 mg alle 8-12 h über alle RD (0-300 ml/d) ausreichend um Meropenem-sensible *Pseudomonas aeruginosa* zu behandeln. Für das Ziel 100 %  $fT_{>MHK}$  sollte eine Dosis von 2000 mg alle 8 h gewählt werden um auch Patienten mit einer RD von 300ml/d adäquat zu behandeln.

Für Ceftazidim konnte gezeigt werden, dass für eine PTA > 90 % bei einem konservativen Ziel von 50 %  $fT_{>MHK}$  eine Dosis von 1000 mg Ceftazidim alle 8-12 h ausreichend ist. Für das Ziel von 100 %  $fT_{>MHK}$  sollte eine Dosis von 2000 mg alle 8-12 h gewählt werden. Unter Berücksichtigung der MHK-Verteilung für *Pseudomonas aeruginosa* und einer MHK von 8 mg/l ergibt sich die FTA. Hier erscheint eine Dosis von 500 mg alle 8 h für das Ziel von 50 %  $fT_{>MHK}$  ausreichend. Wird ein Ziel von 100 %  $fT_{>MHK}$  angestrebt so sind 1000 mg alle 12 h ausreichend.

Das hier untersuchte Patientengruppe ist mit  $n=16$  und  $n=19$  das bisher größte untersuchte Kollektiv unter der Anwendung von SLED. Für das hier untersuchte Kollektiv und die im UKE angewendeten SLED-Parameter zeigte sich, dass je nach angestrebtem PK/PD-Ziel geringere Dosierungen als bisher angenommen nötig sind um adäquate Plasmaspiegel von Meropenem und Ceftazidim unter SLED zu gewährleisten. Zukünftig bedarf es größerer, homogener Studien mit definierten SLED-Parametern um den Einfluss der SLED bzw. der gewählten Flussraten auf die CL von Meropenem und Ceftazidim genauer zu quantifizieren. Darüber hinaus gilt es zu klären welches PK/PD-Ziel im kritisch Kranken anzustreben ist, um das Outcome septischer Patienten im ANV unter SLED zu verbessern. Im Hinblick darauf sollte im nächsten Schritt ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) etabliert werden um aktuelle Dosierungsstrategien zu prüfen und die Therapie individuell anzupassen.

### ABSTRACT

In particular in patients with life-threatening infections, renal replacement therapies (RRT) are the only way to cover the lack of renal function in acute kidney injury (AKI). However, mortality and morbidity in those patients still remains high, even though RRT techniques have improved with the development of new methods, like sustained low-efficiency dialysis (SLED) which was thought to be a hybrid method between continuous and intermittent RRT. In critically ill septic patients, especially with AKI, antibiotic therapy is crucial to patient outcome and survival. Despite that, today there is still no consensus for appropriate antibiotic dosing in critically ill septic patients undergoing SLED.

This work presents a prospective, monocentric, observational trial investigating the effect of SLED on the pharmacokinetics of meropenem and ceftazidime in critically ill septic patients. Sixteen and nineteen patients receiving meropenem and/or ceftazidime under SLED were recruited between June 2013 and December 2014 at intensive care units of the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (UKE), Germany. Blood samples of meropenem and ceftazidime were taken on three consecutive days of SLED to build a pharmacokinetic profile. Drug concentrations were measured by a specifically developed and validated High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method with UV-detection.

A two-compartment population pharmacokinetic model was best to describe the plasma-concentration-time-curves for meropenem and ceftazidime. Dialysate- and blood-flow did not affect the model regarding the clearance (CL) of both substances under SLED. However, residual diuresis (RD) was detected as a covariate on non-dialysis CL with improvement of the model fit. Monte Carlo simulations were performed for several dosage regimens and SLED duration of 5-6 h. Probability of target attainment and fractional target attainment were performed on the basis of a minimal inhibitory concentration (MIC) of 2 or 8 mg/l for meropenem and ceftazidime, respectively choosing a pharmacokinetic/-dynamic (PK/PD) target of 40, 50 or 100 %  $fT_{>MIC}$ . Meropenem dosages were tested accordingly to the RD. Therefore, 500 mg q 8 h is adequate to achieve the conservative target with an MIC of 2 mg/l while covering the whole RD range (0-300 ml/d). For 100 %  $fT_{>MIC}$  500 mg q 8 h (RD 0 ml/h) or 2000 mg q 8 h (RD 300 ml/d) are sufficient to achieve the target. Taking into account the MIC distribution for *Pseudomonas aeruginosa* with MIC < 2 mg/l, a dosing regimen of 500 mg q 8-12 h is sufficient for a target of 40 %  $fT_{>MIC}$ . With a target of 100 %  $fT_{>MIC}$  while covering the whole RD range (0-300 ml/d) a dosage of 2000 mg meropenem is enough to cover strains with MIC up to 2 mg/l.

We showed that 1000 mg ceftazidime q 8-12 h is enough to achieve the conservative target of 50 %  $fT_{>MIC}$ . Regarding a PK/PD target of 100 %  $fT_{>MIC}$ , 2000 mg q 8-12 h are necessary to maintain adequate concentrations. Taking into account the MIC distribution of *Pseudomonas aeruginosa* with MIC < 8 mg/l, a dosing regimen of 500 mg q 8 h or 1000 mg q 12 h is sufficient.

To the best of my knowledge, this work represents the largest trial investigating the effect of SLED on meropenem and ceftazidime. The study shows that, depending on the chosen PK/PD target, slightly lower dosages might be appropriate to achieve sufficient plasma levels of meropenem and ceftazidime. Future studies should provide more data in a larger and less heterogenic cohort, studying and quantifying the effect of SLED flow rates on the CL of antibiotics. Moreover, it has to be proven which concept concerning appropriate PK/PD targets in the critically ill is the best to improve the outcome of septic patients with AKI undergoing SLED. Regarding the outcome, therapeutic drug monitoring (TDM) should be established into daily routine to verify current dosing strategies and to customize an individual therapy.

### 1 Einleitung

Der Einsatz von Nierenersatzverfahren (RRT) bei kritisch kranken Patienten gehört seit vielen Jahren zur Standardtherapie des akuten Nierenversagens (ANV) auf der Intensivstation (ICU). Die bestehende Notwendigkeit der RRT wird bei einer Inzidenz des ANV auf der ICU von 16-62 %<sup>1-4</sup> deutlich. Bis zu 6-22 %<sup>1,5-7</sup> der Patienten mit ANV entwickeln ein ANV der Stufe 3 mit einem fast vollständigen Verlust der Nierenfunktion. Von diesen Patienten werden ca. 50 %<sup>6,8,9</sup> dialysepflichtig und im Laufe des Intensivaufenthalts mit einer RRT therapiert. Trotz modernsten Behandlungsverfahren zeigen Studien der letzten Jahre eine weiterhin hohe Sterblichkeit von 19-42 % über alle Stufen des ANV bei ICU-Patienten.<sup>5,10</sup> Unter Berücksichtigung der höheren Erkrankungsschwere der ICU Patienten welche oftmals im Rahmen eines akuten septischen Schocks mit Organversagen ein ANV erleiden, ist die Mortalität erklärbar.<sup>9</sup> Im Rahmen des Einsatzes von RRT bei ANV ist die sustained low-efficiency dialysis (SLED) im UKE zu einem festen Bestandteil des Behandlungsportfolio geworden. Die SLED stellt eine Hybridform zwischen intermittierender (IRRT) und kontinuierlicher RRT dar. Sie bietet hämodynamische und kardi-ovaskuläre Stabilität, sowie Flexibilität für Interventionen und somit eine gute und vermehrt eingesetzte Therapieoption im ANV.

Der frühen und adäquat dosierten Antibiotikatherapie kommt bei kritisch kranken Patienten eine besondere Bedeutung zu.<sup>11</sup> In der prädialytischen Phase werden die Antibiotika in der Regel nach erfolgter Initialdosis an die Restnierenfunktion angepasst. Mit Beginn der RRT muss eine zusätzliche Elimination der Arzneistoffe über das Dialysat und Filtrat bei der Dosierungsstrategie berücksichtigt werden. Jedoch ist der Einfluss der SLED auf die Eliminationsrate von Antibiotika bis heute nur für einzelne Substanzen untersucht. Lediglich einige Substanzen wie Levofloxacin, Ampicillin/Sulbactam, Ertapenem, Meropenem aber auch Echinocandine wurden in kleinen Patientengruppen (n = 5-10) unter definierten SLED-Bedingungen untersucht.<sup>12-16</sup> Dies sind zu wenig Daten für gezielte Dosisempfehlungen, gerade weil sich in der Praxis die gewählten SLED-Einstellungen variabel zeigen. Die Uneinheitlichkeit und Unsicherheit bezüglich der Dosierungsstrategien von Antibiotika unter SLED konnten auch Harris et al.<sup>17</sup> in ihrer Arbeit verdeutlichen. So fanden die Autoren allein für Meropenem mehr als sechs verschiedene Dosisregime. Dieser Umstand betrifft viele weitere in der Sepsis benötigte antibiotische Wirkstoffe, die unter SLED appliziert werden müssen um das Überleben von kritisch kranken Patienten zu sichern.

### 1.1 Infektionen

Die Prävalenz nosokomialer Infektionen (NI) an deutschen Krankenhäusern lag in der letzten veröffentlichten Erhebung von 2011 laut dem nationalen Referenzzentrum bei ca. 5 %. Insgesamt traten postoperative Wundinfektionen (26 %), Harnwegsinfektionen (24 %) und Atemwegsinfektionen (23 %) am häufigsten auf.<sup>18</sup> Von allen erhobenen NI traten allein 18,6 % der Infektionen auf Intensivstationen auf. Diese Zahl spiegelt sich auch in der mit 50 % hohen Prävalenz des Antibiotikaeinsatzes bei Patienten auf deutschen Intensivstationen wieder.<sup>18</sup> Trotz modernster Therapie- und Präventionsmaßnahmen entwickeln ca. 12 % der intensivmedizinisch behandelten Patienten eine Sepsis und unterliegen damit dem Risiko einer erhöhten 90-Tage-Sterblichkeit von 54 %.<sup>19</sup> Zur Reduktion der Letalität sind der Zeitpunkt der Diagnose und die frühzeitige Initiierung einer antibiotischen Therapie die entscheidenden Faktoren. Denn mit jeder Stunde Verzögerung der antibiotischen Therapie steigt das Mortalitätsrisiko der Patienten um etwa 7 %.<sup>20</sup>

#### 1.1.1 Antibiotische Therapie

„Hit hard and early“ ist das Credo der antibiotischen Therapie bei Infektionen in der Intensivmedizin. Denn eine inadäquate antibiotische Therapie ist ein wesentlicher Faktor für eine erhöhte Mortalität.<sup>21</sup> Dabei beinhaltet eine adäquate Therapie sowohl die Auswahl des richtigen Antibiotikums in der richtigen Dosierung, als auch die schnellstmögliche Einleitung der Therapie. Um das Outcome der Patienten zu verbessern wird empfohlen innerhalb der ersten sogenannten „golden hour“ die antibiotische Therapie einzuleiten (Empfehlungsgrad B, Ic).<sup>22</sup> Dieses Vorgehen zwingt jedoch initial zu einer möglichst breiten antibiotischen Therapie, denn ein Erregernachweis ist je nach Nachweismethode frühestens nach 24-48 h zu erwarten. Die aktuelle Leitlinienempfehlung lautet für die Initialtherapie der Sepsis ein pseudomonaswirksames Antibiotikum wie Piperacillin/Tazobactam, Dritt-/Viertgenerations-Cephalosporine (z. B. Ceftazidim) oder Carbapeneme (z. B. Meropenem) einzusetzen (Expertenmeinung, V).<sup>22</sup> Dies geschieht unter Berücksichtigung patientenindividueller Risikofaktoren (z. B. Grunderkrankungen, stattgehabte Antibiotikatherapien) und der lokalen Resistenzlage. Im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) wird die Therapie der Sepsis in der Regel mit Meropenem initiiert. Bei Nichtansprechen oder klinischer Verschlechterung wird auf das Viertgenerations-Cephalosporin Ceftazidim, häufig in Kombination mit Ciprofloxacin, gewechselt.

### 1.1.2 Spezielle Aspekte der Pharmakokinetik in kritisch kranken Patienten

Neben der Auswahl und dem Zeitpunkt der Antibiotikatherapie spielt auch die richtige Dosis eine bedeutende Rolle. Bei der Auswahl der Dosierung gilt es physiologische und pharmakokinetische Veränderungen bei kritisch kranken Patienten zu berücksichtigen. In Abbildung 1 sind diverse Einflussfaktoren auf die pharmakokinetischen Parameter dargestellt.<sup>23</sup> So kann eine aggressive Flüssigkeitstherapie oder ein kapilläres Leck in einem erhöhten Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) und geringeren Plasmakonzentrationen resultieren.<sup>24</sup> Außerdem kann es in der Frühphase der Sepsis zu einem Anstieg der renalen Clearance und somit zu verringerten Plasmakonzentrationen kommen.<sup>25,26</sup> Auch Taccone et al. konnten zeigen, dass die Standarddosierungen von Antibiotika bei kritisch kranken Patienten zu inadäquaten Plasmakonzentrationen führen können.<sup>27</sup> Ferner können extrakorporale Verfahren wie Nieren- und Leberersatz zu einer erhöhten Elimination und verringerten Plasmakonzentrationen diverser Wirkstoffe führen.<sup>28</sup> Bei vielen Arzneistoffen wie Antihypertensiva, Insulin oder Katecholaminen kann die Wirkung direkt am Effekt auf die klinischen Parameter abgelesen und die Dosis angepasst werden. Veränderte Plasmaspiegel von Antibiotika sind oft ohne ein regelhaftes Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) nicht erkennbar und gefährden den Therapieerfolg. Überdosierungen begünstigen unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Unterdosierungen jedoch bedingen Unwirksamkeit und fördern die Resistenzbildung.<sup>29-32</sup> Aufgrund der Komplexität des Zusammenspiels im ICU Patienten und bedingt vorhersagbaren pharmakokinetischen Parametern können oft keine generellen Dosisempfehlungen getroffen werden.

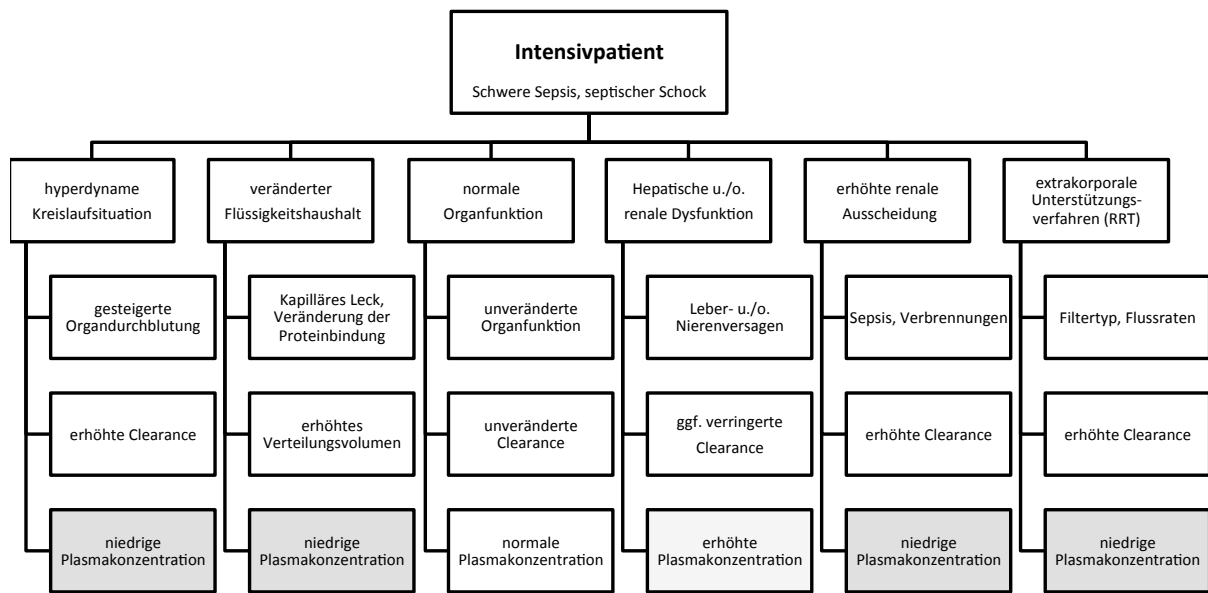


Abbildung 1: Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik beim Intensivpatienten (modifiziert nach J.A. Roberts<sup>33</sup>)

## 1.2 Akutes Nierenversagen

Bei dem akuten Nierenversagen (ANV) handelt es sich um eine rapide Abnahme der Nierenfunktion innerhalb eines kurzen Zeitraums, die häufig reversibel ist.<sup>34</sup> Zur Definition, Diagnose und Einschätzung des Schweregrades gab es in den letzten Jahren verschiedene Klassifizierungssysteme. Im Jahr 2012 veröffentlichte die *Acute Kidney Injury Work Group* die KDIGO (*kidney disease improving global outcomes*)–Guideline für ANV in der beide bis dato verwendeten RIFLE- (*risk-injury-failure-loss-endstage kidney disease*) und AKIN- (*acute kidney injury network*) Kriterien als geeignet beschrieben wurden um ein ANV zu diagnostizieren und nach Schweregrad einzustufen.<sup>35–37</sup> Beide Kataloge verwenden Serumkreatinin, Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und die Urinausscheidung zur Bewertung der Nierenfunktion. Um zukünftig nach einer einheitlichen Definition zu arbeiten und Studien international vergleichbar zu machen, hat die KIDGO 2012 beide Systeme zusammengeführt. Demnach liegt heute per Definition nach KIDGO ein ANV vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wird:<sup>35</sup>

- Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,3 mg/dl innerhalb von 48 h
- Anstieg des Serumkreatinins auf mindestens das 1,5-fache eines bekannten oder angenommenen Ausgangswertes innerhalb von 7 Tagen
- Abfall der Urinausscheidung auf weniger als 0,5 ml/kg Körpergewicht/h für mindestens 6 h



Zur Definition des Schweregrades des ANV betrachtet man serologische Markersubstanzen wie Harnstoff, Kreatinin und Cystatin C sowie die Urinproduktion. Eine Anurie (< 50-100 ml Urin/d) oder Oligurie (< 500 ml Urin/d) ist oftmals bereits ein guter Indikator für ein akutes Nierenversagen. Ein ANV kann sich jedoch auch bei einem polyurischen (> 2 l Urin/d) Patienten manifestieren und eine Dialysebehandlung erforderlich machen.<sup>38</sup> Aus diesen Gründen kann die Nierenfunktion des Patienten nicht allein nach der Diurese beurteilt werden. In Folge einer verminderten Nierenleistung kommt es zur Erhöhung der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff, einer Hyperkaliämie sowie zu einer metabolischen Azidose.<sup>39</sup> Zur genaueren Beurteilung der Nierenleistung und Einteilung der Schweregrade nach AKIN zieht man folgende Kriterien heran:<sup>40</sup>

Grad	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl oder das 1,5- bis 1,9-fache des Ausgangswertes	< 0,5 ml/kgKG/h 6-12 h
2	Anstieg auf das 2,0- bis 2,9-fache des Ausgangswertes	< 0,5 ml/kgKG/ $\geq 12$ h
3	Anstieg auf das $\geq 3,0$ -fache des Ausgangswertes oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl oder Beginn einer Nierenersatztherapie	< 0,3 ml/kgKG/h $\geq 24$ h oder Anurie $\geq 12$ h
<i>oder bei Patienten &lt; 18 Jahre; Abnahme der eGFR &lt; 35 ml/min/1,73m<sup>2</sup></i>		

Tabelle 1: Schweregrade des akuten Nierenversagens nach *Acute Kidney Injury Network* Kriterien

### 1.2.1 Ursachen, Formen, Risiken

Das ANV tritt häufig als Komorbidität zu anderen Grunderkrankungen auf. So sind eine vorbestehende kompensierte Retention, fortgeschrittenes Alter (> 65 Jahre), Diabetes mellitus, aber auch schwere Grunderkrankungen, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen als Risikofaktoren definiert. Weiter gelten schwere Infektionen, Tubulusnekrosen und der Gebrauch von nephrotoxischen Arzneistoffen als potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung des ANV.<sup>39,41</sup> Bei 32-47 % der Patienten ist ein ANV direkt mit einer Sepsis oder einem septischem Schock assoziiert.<sup>5,6,10</sup> Eine schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion tritt bei Patienten mit Sepsis bereits früh auf, so fanden Kim et al. bereits 24 Stunden nach ICU Aufnahme bei 62 % ein ANV.<sup>3</sup> In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass die Letalität der Patienten mit Sepsis auf bis zu 67 % ansteigt, wenn die Patienten zusätzlich zur Sepsis oder zum septischem Schock ein ANV entwickelten.<sup>42</sup>

Bei der Form des ANV wird nach der Ursache unterschieden. Demnach gibt es das prärenale, intrarenale und postrenale ANV.<sup>38</sup> Das prärenale Nierenversagen resultiert aus einer Minderperfusion der Niere. Ursache hierfür kann u. a. eine Sepsis begleitende Vasodilatation und Hypoten-

sion, aber auch ein schwerer Blutverlust im hämorrhagischen Schock sein.<sup>43</sup> Bedingt durch eine Minderperfusion der Nieren kann es zu einer Sauerstoffunterversorgung und damit zum Absterben von Zellen im Tubulussystem kommen. Die Aktivierung des Immunsystems führt zu einem weiteren Abfall der Nierenfunktion.<sup>38</sup> Beim intrarenalen ANV liegt eine direkte Schädigung des Nephrons vor. Die Ursache der Schädigung können verschiedene Formen der Nephritis oder Vaskulitis, aber auch ein Multiorganversagen im Rahmen einer schweren Sepsis sein.<sup>44</sup> Die Ursache eines postrenalen ANV ist häufig ein Verschluss der ableitenden Harnwege wie z. B. bei katheterassoziierten Problemen.<sup>41</sup> Hier kommt es nach Beseitigung der Ursache in der Regel zu einer vollständigen Regeneration der Nierenfunktion.<sup>38</sup>

Trotz modernster Therapien und besserer Kenntnisse über die Pathophysiologie des ANV werden bis zu 50 % der Patienten im ANV im Laufe des Intensiv Aufenthaltes dialysepflichtig.<sup>6,8,9</sup> Der Einsatz von RRT in diesem Zusammenhang dient jedoch im engeren Sinne nicht der aktiven Behandlung des ANV. Hierzu muss die Ursache, wie z. B. der septische Schock oder der Infektionsfokus, eine Hypovolämie aber auch z. B. intrarenale auch immunologisch getriggerte Entzündungen behoben werden.<sup>45</sup> Dazu müssen unter Umständen Antibiotika-, Flüssigkeits- und andere medikamentöse Therapien oder Operationen zum Einsatz kommen. Ist die Ursache behandelbar, ist ein ANV in der Regel reversibel, wobei sich in einigen Fällen eine chronisch eingeschränkte Nierenfunktion entwickeln kann.<sup>41</sup>

### **1.2.2 Indikationen für ein Nierenersatzverfahren**

Ob, wann und welches RRT bei einem ANV zum Einsatz kommt ist bis heute eine fundamentale Frage die sich Nephrologen und Intensivmediziner im klinischen Alltag stellen. Eine Studie konnte vor Kurzem zeigen, dass kritisch kranke Patienten mit einem früh initiierten RRT bei ANV ein besseres Outcome aufwiesen, als solche bei denen eine RRT verzögert eingesetzt wurde.<sup>46</sup> Dennoch gibt es aktuell keinen allgemein akzeptierten Konsens über laborchemische Richtwerte und den Startzeitpunkt von RRT im Rahmen eines ANV.<sup>47</sup> Daher wird heute ein RRT initiiert, wenn Patienten im ANV eine schwere Hyperkaliämie (Serumkalium > 6,5 mmol/l), metabolische Azidose, Ödeme oder eine massive, diuretika-resistente Volumenüberladung z. B. im Rahmen eines kardiorenalen Syndroms aufweisen. Außerdem können urämische Komplikationen wie Neuro-, Myo- und Enzephalopathien oder eine Perikarditis Indikationen sein um eine RRT zu initiieren.<sup>48</sup> Das Ziel der Dialyse beim ANV liegt primär darin, den Elektrolyt- und Säure-/Basen-Haushalt zu normalisieren, Urämetoxine zu entfernen und den Flüssigkeitshaushalt zu kontrollieren. Daneben wird die Niere vor weiteren Insulten geschützt und eine Regeneration der Nierenfunktion ermöglicht.<sup>49,50</sup> Als weitere Indikation ist die Behandlung von schweren le-

bensbedrohlichen Vergiftungen z. B. mit Arzneimitteln wie Valproinsäure, Lithium oder Carbamazepin zu nennen.<sup>51</sup> Im Rahmen des terminalen Nierenversagens (ESRD = *End stage renal disease*) mit der Option auf eine Nierentransplantation dient der Einsatz eines RRT zur Überbrückung bis zur Transplantation.<sup>52</sup>

### **1.3 Nierenersatzverfahren**

Als Nierenersatzverfahren „im physikalischen Sinn wird ein Vorgang bezeichnet, durch den Urämietoxine, wasserlösliche Substanzen und/oder Wasser über extra- [...] korporale Membranen mittels Diffusion, Ultrafiltration und Konvektion aus dem Körper entfernt werden. Gleichzeitig erfolgt die Regulation des Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushaltes.“<sup>48</sup>

*Definition der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 2014.*

Dabei können Nierenersatzverfahren (RRT) je nach Krankheitsschwere des Patienten und Indikation auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden. Nachfolgend werden die Indikationen und verschiedenen RRT zur Behandlung des ANV und dem chronischen Nierenversagen (CNV) im intensivmedizinischen Setting näher beschrieben.

#### **1.3.1 Formen der Nierenersatztherapie**

Generell lassen sich die in der Intensivmedizin verwendeten Nierenersatztherapien in drei verschiedenen Kategorien einteilen: intermittierende (IRRT), kontinuierliche (CRRT = *Continuous RRT*) und verlängerte Nierenersatzverfahren (PIRRT = *Prolonged intermittent RRT*), wobei die verschiedenen RRT unterschiedlichen Einsatz finden.

##### **1.3.1.1 Physikalische Prozesse**

Alle Verfahren haben gemein, dass an der Elimination von Urämietoxinen, wasserlöslichen Substanzen und Flüssigkeit hauptsächlich zwei physikalische Prozesse, nämlich Diffusion und Konvektion, beteiligt sind.

###### **1.3.1.1.1 Diffusion**

Bei der Diffusion werden Moleküle entlang eines Konzentrationsgradienten durch die semipermeable Dialysemembran transportiert. Hierbei bewegen sich die Moleküle von der Seite der höheren Konzentration (in der Regel die Blutseite) zu der Seite der niedrigeren Konzentration

(Dialyseflüssigkeit). Der Stofftransport wird dabei durch die Porengröße (*cut-off*) der verwendeten Membran limitiert. Moleküle, welche die Porengröße überschreiten, können nicht mittels Diffusion abgetrennt werden und verbleiben im Blut (s. Abbildung 2).<sup>53</sup> Für eine kontinuierliche Diffusion und einen konstanten Stoffaustausch muss der Konzentrationsgradient zwischen Blut- und Dialyseflüssigkeit während der Dialysesitzung aufrecht gehalten werden.<sup>54</sup> Dies gelingt indem dem Blut ständig frische Dialyseflüssigkeit entgegen strömt. Die verwendete Dialyseflüssigkeit entspricht in ihrer Zusammensetzung in etwa dem Plasmawasser von nierengesunden Patienten. Die eingesetzte Dialyselösung beeinflusst so die Zusammensetzung des Blutes.<sup>54</sup>

### 1.3.1.1.2 Konvektion

Bei der Konvektion werden Moleküle entlang eines Druckgradienten durch die semipermeable Membran transportiert und so dem Blut entzogen. Hierbei wird durch Pumpen auf der Blutseite des Filters ein hoher hydrostatischer Druck erzeugt, der dafür sorgt, dass die Moleküle zusammen mit Plasmawasser auf die Ultrafiltratseite übertreten (s. Abbildung 2).<sup>53</sup> Auch hier wird die Größe der Moleküle, welche die Membran passieren, durch den *cut-off* des Filters bestimmt. Nichtproteingebundene Moleküle werden bis zum *cut-off* der Membran eliminiert.<sup>54</sup> Die entzogene Flüssigkeit sowie Mineralien, werden in der Regel nach dem Filter, d. h. im postdilutions-Modus substituiert. Eine Flüssigkeitssubstitution vor dem Filter (Prädilution) ist ebenfalls möglich, verringert aber die Dialyseeffektivität bedingt durch einen Verdünnungseffekt vor dem Filter.

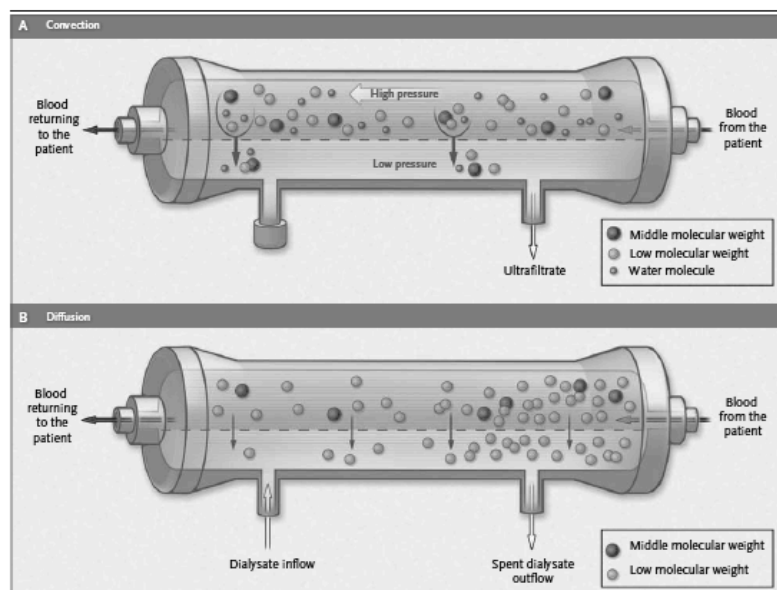


Abbildung 2: Konvektion und Diffusion (aus Tolwani et al.<sup>53</sup>)

### **1.3.1.2 Kontinuierliche Nierenersatzverfahren (CRRT)**

Bedingt durch die Schwere ihrer Erkrankung, medikamentöser und maschineller Kreislaufunterstützung und eingeschränkter Organfunktionen sind kritisch kranke Patienten hämodynamisch instabil. Für diese Patienten scheint ein schonender, kontinuierlicher Eingriff in den Volumen- und Stoffhaushalt durch ein CRRT oder PIRRT besser geeignet. Allerdings konnten klinische Studien und systematische Reviews sowie zwei Metaanalysen bis heute nicht zeigen, dass sich CRRT im Vergleich zu IRRT besser auf die Mortalität oder die Regeneration der Nierenfunktion auswirken.<sup>55-58</sup> Auch Vergleiche zwischen CRRT und PIRRT zeigten keine Unterschiede im Bezug auf die Hämodynamik und das klinische Outcome.<sup>59-62</sup> Auf Basis dieser Daten empfiehlt die KIDGO IRRT bzw. PIRRT und CRRT als gleichwertige Therapien anzusehen, wobei der Konsens besteht, die CRRT bevorzugt bei hämodynamisch instabilen Patienten einzusetzen.<sup>40</sup>

#### **1.3.1.2.1 Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD)**

Der CVVHD liegt das Prinzip der Diffusion zugrunde. Mittels einer Pumpe wird Dialyseflüssigkeit (2000 ml/h) im Gegenstrom zum Blut (100 ml/min) durch das Außenkompartiment des Filters geleitet. Die Substanzenentfernung erfolgt entlang des Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Dialyseflüssigkeit. Dementsprechend diffundieren Moleküle von der Blutseite durch die semipermeable Membran des Hämodialysefilters in die Dialyseflüssigkeit. Der Einsatz niedriger Blut- und Dialysatflussraten ermöglicht eine nahezu vollständige Aufsättigung des Dialysats mit Urämietoxinen und resultiert durch die kontinuierliche Anwendung in einer guten Dialyseclearance.<sup>54</sup> Eine Flüssigkeitssubstitution ist bei diesem Verfahren nicht notwendig. Bedingt durch den Einsatz neuester hochpermeabler (*high-flux*) Filter findet bei diesem Verfahren in kleinerem Umfang eine konvektive Blutreinigung durch Ultrafiltration statt.<sup>39,63,64</sup>

#### **1.3.1.2.2 Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH)**

Diese Dialysemethode basiert auf dem Trennprinzip der Konvektion durch Ultrafiltration. Das Blut wird hierbei mit 100-200 ml/min durch einen hochpermeablen, großporigen Filter gepumpt, wobei das Plasmawasser mit seinen gelösten Bestandteilen als Ultrafiltrat mit einer Rate von 1000-2000 ml/h abgepresst wird. Die eliminierten Substanzen werden nach ihrer Molekülgröße durch den eingesetzten Dialysefilter und dessen *cut-off* bestimmt. Durch eine Steigerung der Ultrafiltrationsrate (UFR) wird die CL dieses Verfahrens beträchtlich erhöht.<sup>54</sup> Mit der Erhöhung der UFR steigt auch die Notwendigkeit der Flüssigkeitssubstitution, da die UFR dem Flüssigkeitsentzug entspricht. Zur Bilanzierung wird Flüssigkeit vor (Prädilution) oder nach der Filtereinheit (Postdilution) substituiert. In der Regel wird die Flüssigkeitszufuhr im Postdiluti-

onsmodus durchgeführt. Dabei wird überschüssig entzogene Flüssigkeit hinter dem Dialysefilter wieder zugeführt. In diesem Modus ist die Effektivität des Verfahrens besonders hoch, da die Substanzen in der Konzentration eliminiert werden, in der sie im Plasmawasser vorliegen.<sup>39</sup> Das nötige Substitutionsvolumen wird gravimetrisch bestimmt und direkt über das CRRT-Gerät gesteuert. Dadurch kann der Flüssigkeitsumsatz zur Erhöhung des konvektiven Transportes gesteigert und der Patient dennoch ausreichend bilanziert werden.<sup>54</sup>

### **1.3.1.2.3 Kontinuierliche venovenöse Hämodialfiltration (CVVHDF)**

Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus Hämodialyse und Hämofiltration, demnach sind hier sowohl Diffusion und Konvektion durch Ultrafiltration beteiligt. Die Flüssigkeitssubstitution erfolgt auch hier entweder im Prä- oder Postdilutionsmodus. Die Blutflussrate (BFR) liegt bei ca. 100 ml/min, Dialysatfluss (DFR) bei ca. 2000 ml/h und UFR bei ca. 1000 ml/h.<sup>54</sup> Durch die Kombination aus Konvektion und Diffusion kommt es zu einer äußerst effektiven Elimination von kleinen und mittelmolekularen Toxinen. Dieses Verfahren profitiert von der Kombination von Ultrafiltration und Diffusion vor allem in der Eliminationsleistung im niedermolekularen Bereich.<sup>54</sup>

### **1.3.1.3 Intermittierende Nierenersatzverfahren (IRRT)**

Mit diesem Verfahren werden stabile, ambulant versorgte Patienten in der Regel 3- bis 4-mal pro Woche über 4-5 Stunden dialysiert. Die IRRT wird vor allem bei ambulanten und klinisch stabilen Patienten bevorzugt, um einen Kompromiss zwischen medizinischer Notwendigkeit und dem Patientenwunsch nach möglichst langen dialysefreien Intervallen gerecht zu werden. Bei diesen Verfahren gibt es, wie bei der CRRT, verschiedene Modi in denen sie durchgeführt werden können. Bei der Hämodialyse (HD) werden Substanzen primär über Diffusion entfernt. Bei der Hämofiltration (HF) werden Substanzen und Wasser mittels Konvektion eliminiert. Als Kombination aus Diffusion und Konvektion steht auch hier der Modus der Hämodiafiltration (HDF) zur Verfügung. Allen intermittierenden Verfahren ist gemein, dass hohe BFR (200-300 ml/min), DFR (> 500 ml/min) und UFR (ca. 1/3 des BFR, d. h.  $\cong$  100 ml/min) zum Einsatz kommen.<sup>54</sup> Daraus ergeben sich oft hohe Flüssigkeitsverschiebungen für den Patienten, die bei ca. 20-30 % der Dialysesitzungen zu systemischen Hypotensionen führen.<sup>65</sup> Aufgrund der hohen Rate an Hypotensionen besteht der Konsens, hämodynamisch instabile Intensivpatienten nicht mit solchen Verfahren zu behandeln.<sup>40</sup>

### 1.3.2 Sustained low-efficiency dialysis (SLED) & extended daily dialysis (EDD)

Unter *extended daily dialysis* (EDD) und *sustained low-efficiency dialysis* (SLED) versteht man ein intermittierendes auf 6 bzw. 12 h/d verlängertes Dialyseverfahren.<sup>48</sup> Die SLED und EDD werden als Hybridform zwischen intermittierender und kontinuierlicher RRT bezeichnet und vereinen eine schonende Blutreinigung bei geringen BFR und DFR (150-300 ml/min) mit langen Behandlungszeiten und einem intermittierenden Dialyseschema.<sup>66</sup> Bei dieser RRT-Form werden BFR und DFR verwendet, die zwischen denen der CRRT und IRRT liegen. Dadurch ermöglicht dieses Verfahren eine gute Entgiftungsleistung kombiniert mit guter hämodynamischer Stabilität sowie Flexibilität für Interventionen. Mit diesem Verfahren kann schonend, aber mit gleicher Effektivität wie CRRT, jedoch über einen kürzeren Zeitraum dialysiert werden.<sup>67</sup> Große klinische Studien konnten bislang keinen Vorteil von CRRT gegenüber SLED bzw. EDD oder IRRT bzgl. der Mortalität bei Intensivpatienten mit ANV zeigen. Patienten in den CRRT-Gruppen waren in der Regel schwerer krank, wodurch eine Aussage über das Mortalitätsrisiko erschwert wird. Zudem wurden die Untersuchungen über lange Zeiträume durchgeführt, in denen es jedoch große Veränderungen in der Nierenersatztherapie gab.<sup>68</sup> Favorisiert werden in der klinischen Praxis beim hämodynamisch instabilen Intensivpatienten zur Zeit CRRT. Entsprechend der im Jahr 2015 erschienen S2-Leitlinie „Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis“ werden auch im UKE hämodynamisch instabile Patienten zunächst mit einem CRRT behandelt (Empfehlungsgrad C, IIb).<sup>22</sup> Im Verlauf und/oder bei klinischer Verbesserung werden Intensivpatienten am UKE mittels SLED oder EDD mit dem Genius®-System (Firma Fresenius Medical Care) weiterbehandelt.

#### 1.3.2.1 Wie wird eine SLED durchgeführt?

Wie bei allen RRT wird das Blut des Patienten über einen Dialysekatheter mittels Pumpen durch ein Schlauchsystem zum Dialysefilter gefördert. Dabei fließen Blut und Dialyselösung mit einer BFR/DFR von 150-350 ml/min im Gegenstrom zueinander an der Dialysemembran vorbei. Der Stoffaustausch erfolgt hierbei entlang einer semipermeablen Dialysemembran. Urämietoxine und andere niedermolekulare Substanzen werden so während der Dialysezeit mittels Diffusion, Konvektion oder osmotischer Prozesse aus dem Patientenblut entfernt.<sup>66</sup> Das gereinigte Blut wird dem Patienten wieder über den Dialysekatheter zugeführt. Das Blut des Patienten zirkuliert über die Dauer der Dialysesitzung zwischen Patient und Dialysemaschine. In einem mobilen, thermisch isolierten 90 l Glaskontainer befindet sich die benötigte Dialyselösung. Während der Dialysebehandlung werden frische Dialyselösung und Blut mit maximal 350 ml/min zum Dialysator gepumpt. Die doppelseitige Pumpe fördert Blut und Dialyseflüssigkeit in der Regel im Ver-

hältnis 1:1 im Gegenstrom durch den Dialysator. Das gebrauchte Dialysat wird über ein Glasrohr zurück in den Tank geführt und der frischen Dialyseflüssigkeit unterschichtet. Durch Temperatur- und Dichteunterschiede bleiben beide Flüssigkeiten im Glastank über den ganzen Dialyseprozess voneinander getrennt (s. Abbildung 3). Das Genius®-System ermöglicht die Anwendung von IRRT (3 h/d), EDD (> 6 h/d) sowie SLED (> 12 < 24 h/d). Zur Herstellung der verwendeten Dialyselösungen wird Umkehrosmosewasser vor Ort über den Aquator bereitgestellt und im Preparator durch Hinzugabe der Trocken-Hämodialysekonzentrate die Dialyseflüssigkeiten hergestellt. So sind industriell gefertigte, hoch-volumige, häufig zu wechselnde Dialyselösungen, wie sie bei der CRRT Anwendung finden, nicht mehr notwendig. Daneben dient der Preparator auch der Befüllung, Entleerung sowie der Reinigung des Glastanks. In ihm wird das Umkehrosmosewasser erwärmt. Zur Desinfektion des Tanks wird die verwendete Druckluft mit einem Peressigsäure-Aerosol angereichert. Parallel dazu, sowie während der Dialysesitzungen leuchtet die UV-C-Lampe, die Keimwachstum im Tank verhindert.<sup>69</sup>

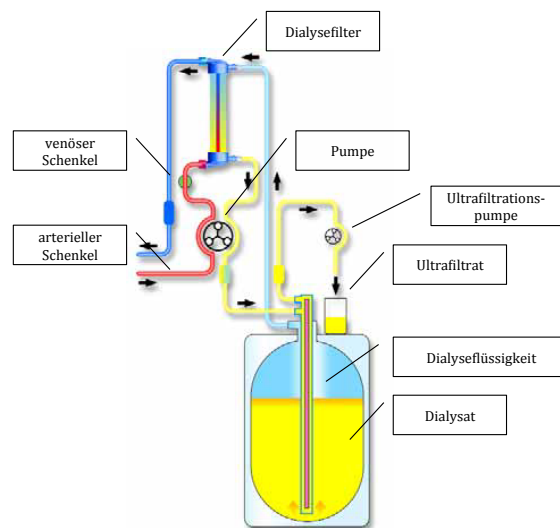


Abbildung 3: Aufbau des Genius®-Systems (modifiziert nach Fresenius Medical Care<sup>69</sup>)

### 1.3.3 Hämodialysefilter

Bei den zur Verfügung stehenden Dialysefiltern unterscheidet man zwischen Kapillar- und Plattendialysatoren, wobei in beiden Systemen Blut und Dialyseflüssigkeit in alternierenden Schläuchen durch die Dialysator-Kartusche strömen. In Plattendialysatoren fließt das Blut in breiten, mehrlagigen Schläuchen. Zwischen den Schläuchen verlaufen feine Mikrokanäle, in denen die Dialyseflüssigkeit entgegen dem Blutfluss strömt.<sup>70</sup> Heute werden größtenteils Kapillardialysatoren eingesetzt. In diesen liegen feine Kapillaren mit einem Durchmesser von ca. 200 µm vor,



durch welche das Blut im Gegenstrom zum Dialysat strömt. Diese Konstruktion mit bis zu 20.000 nebeneinander gelagerten Kapillaren ermöglicht eine große Membranoberfläche von bis zu 2,5 m<sup>2</sup>. Die verwendeten Membranen sind heute hauptsächlich aus synthetischen Materialien wie z. B. Polysulfon oder Polyamid. Sie zeichnen sich durch eine gute Permeabilität im höhermolekularen Bereich sowie durch eine gute Biokompatibilität aus.<sup>71</sup> Zur Beschreibung der Leistungsfähigkeit kommen Markermoleküle unterschiedlicher Molekülgrößen zum Einsatz. Sie dienen dazu die Dialysatorleistung/CL für Urämietoxine verschiedener Größen einschätzen zu können. Harnstoff (60 Da) und Kreatinin (113 Da) dienen als Marker für niedermolekulare Toxine. Harnstoff wird glomerulär filtriert, verteilt sich gleichmäßig im Körperwasser und ist gut dialysierbar. Vitamin B<sub>12</sub> (1355 Da), Inulin (3500-5000 Da) und β<sub>2</sub>-Mikroglobulin (11.800 Da) stehen als Surrogatmarker für höhermolekulare Toxine. Über diese Marker kann die CL stellvertretend für ähnlich große Moleküle anhand der Produktinformation eingeschätzt werden.<sup>70</sup> Die Bezeichnung *high-flux* und *low-flux* Dialysefilter richtet sich nach der Wasserdurchlässigkeit und der Permeabilität für unterschiedlich große Substanzen.<sup>71</sup> So lassen *high-flux* Dialysefilter Moleküle bis zu einem *cut-off* von ca. 45.000-60.000 Da frei diffundieren und weisen einen Ultrafiltrationskoeffizienten von > 20 ml/min x mmHg auf.<sup>70,71</sup> Der *cut-off* von *low-flux* Dialysefiltern liegt hingegen bei ca. 4.000 Da und der Ultrafiltrationskoeffizient bei < 20 ml/min x mmHg.<sup>48</sup>

Der FX 60®-Filter (Firma Fresenius Medical Care), der im UKE bei der Therapie mit dem Genius®-System eingesetzt wird, ist ein Polysulfon-Filter von Kapillarstruktur mit einer Membranoberfläche von 1,4 m<sup>2</sup> und besitzt die Eigenschaften eines *high-flux* Dialysefilters (s. Tabelle 2).<sup>72</sup>

	Blutfluss 200 ml/min	Blutfluss 300 ml/min
Clearance [ml/min]		
Harnstoff	193	261
Kreatinin	182	230
Phosphat	177	220
Vitamin B <sub>12</sub>	135	155
Inulin	95	104
Ultrafiltrationsfaktor [ml/h x mmHg]	46	
Oberfläche [m <sup>2</sup> ]	1,4	
Füllvolumen [ml]	74	
Membranmaterial	Polysulfon (Helixone®)	
Blutflussbereich [ml/min]	150- 400	

Tabelle 2: Leistungskriterien FX 60®-Filter<sup>72</sup>

### 1.3.4 Einfluss der RRT auf die Pharmakokinetik von Antiinfektiva

Bei kritisch kranken Patienten sind schwere Infektionen und das Auftreten eines akuten Nierenversagens schwerwiegende Komplikationen, die im Laufe der intensivmedizinischen Behandlung auftreten können. Kommt es im Rahmen einer schweren Infektion oder Sepsis zu einem Verlust der Nierenfunktion müssen Antibiotika oftmals auch während der Durchführung eines RRT angewendet werden.

Viele Antibiotika, wie z. B. aus der Klasse der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika oder Aminoglycoside, werden hauptsächlich renal eliminiert und die Arzneistoff-CL korreliert direkt mit der Nierenfunktion des Patienten. Daher erfolgt im prädialytischen Stadium der Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung unter Berücksichtigung der aktuellen Nierenfunktion sowie weiteren patientenindividuellen Faktoren wie Flüssigkeitshaushalt, Infektionsfokus und der minimalen-Hemmkonzentration (MHK) des Keims.<sup>73</sup> So kann eine Akkumulation von Arzneistoffen vermieden und weiterhin eine ausreichende Wirksamkeit gewährleistet werden. Wird die Behandlung mit einem RRT nötig, gilt es bei der Dosierung eine zusätzliche potentielle Elimination des Wirkstoffs über den Dialysefilter zu berücksichtigen. Dabei wird die Elimination des Arzneistoffes durch die pharmakokinetischen und substanzspezifischen Eigenschaften, dem RRT Modus sowie patientenindividuellen Parametern wie z. B. dem Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) bestimmt.<sup>74</sup> Dabei ist die Eliminationsleistung der RRT abhängig vom gewählten Modus (H, HD, HDF), den Filtereigenschaften (Oberfläche, Material, Porengröße, Filteralter) und den RRT-Einstellungen (BFR/UFR/DFR, Prä-/Postdilution).<sup>75</sup> Die Effektivität der verschiedenen RRT sind anhand der Harnstoff-CL in Tabelle 3 dargestellt.<sup>70,76</sup>

	CVVH	CVVHD	CVVHDF	SLED	IRRT
Harnstoff-CL [ml/min]	25-42	25-42	33-50	50-100	> 100
primäres Wirkprinzip	Konvektion	Diffusion	Diffusion & Konvektion	Diffusion	Diffusion
eliminierte Molekülgröße [Da]	< 40.000-60.000	< 35.000-50.000	< 35.000-50.000	< 45.000-50.000	< 35.000- 50.000 (< 4.500*)

\* in der Regel Einsatz von *low-flux* Dialysefiltern

Tabelle 3: Effektivität verschiedener Nierenersatzverfahren<sup>70,76</sup>

Einige Untersuchungen zeigten, dass z. B. die Elimination von Meropenem und Ceftazidim mit einer Steigerung der DFR korreliert. Abhängig vom eingesetzten Filtertyp inkl. Material und Oberfläche sowie den RRT-Einstellungen und den angestrebten PK/PD-Zielparametern ( $\% fT_{>MHK}$ ) resultieren aufgrund der schwankenden Eliminationsleistungen variable Dosisempfehlungen für Meropenem und Ceftazidim unter verschiedenen RRT (s. Tabelle 4). So zeigten Thalhammer et al., dass 50 % des applizierten Meropenems unter IRRT, hingegen 13-53 %, je nach CRRT Modus, eliminiert werden.<sup>77</sup> Eine *in-vitro*-Versuchsreihe konnte zeigen, dass die SLED als Hybridmethode mit ihrer Eliminationsleistung zwischen IRRT und CRRT liegt.<sup>78-80</sup> Zusätzlich zu den RRT-Parametern müssen Arzneistoffeigenschaften, wie Hydrophilie,  $V_d$  und die Plasmaeiweißbindung (PB) berücksichtigt werden. Arzneistoffe mit einer hohen PB, wie z. B. Echinocandine mit einer PB > 90 %, werden durch die gängigen CRRT und IRRT kaum dialysiert.<sup>13,81-83</sup> Da nur die ungebundene, freie Fraktion (F) des Arzneistoffes der RRT unterliegt, werden Substanzen mit niedriger PB mit einer höheren Wahrscheinlichkeit dialysiert. Lipophile Substanzen mit einem hohen  $V_d$  wie z. B. Ciprofloxacin oder Tigecyclin reichern sich der Theorie nach primär im Gewebe an und stehen damit nicht direkt der Elimination über die Dialyse zur Verfügung.<sup>23</sup> Bei CRRT kann es, bedingt durch das kontinuierliche Verfahren, zu einer langsamen Diffusion auch aus tieferen Kompartimenten kommen. So empfiehlt eine aktuelle Arbeit z. B. bei CVVH und CVVHF und einem erhöhtem Körpergewicht hohe Dosierungen von Ciprofloxacin einzusetzen.<sup>84</sup> Auch die Molekülgröße der Arzneistoffe ist relevant für eine zusätzliche Elimination über die RRT. Je nach Filtertyp können Moleküle bis zu einer Größe von < 60.000 Da aus dem Blut eliminiert werden (s. 1.3.3). Kleine, hydrophile Moleküle wie Meropenem (383 Da) und Ceftazidim (546 Da) mit kleinem  $V_d$  und einer niedrigen PB werden daher zu einem relevanten Anteil via RRT eliminiert.<sup>85-91</sup> Neben dem *cut-off* und dem Alter des Filters beeinflusst aber auch das Filtermaterial und die Filteroberfläche die Kinetik der Arzneistoffe. So hat eine *in-vitro*-Untersuchung gezeigt, dass es zu Adsorptionseffekten von Rifampicin an der Filteroberfläche moderner Polysulfon-Filter kommt.<sup>92</sup>

RRT	Substanz	Filter	m <sup>2</sup>	Flussrate	Dauer n	MHK [mg/l]	PK/PD-Ziel	Dosisempfehlung	Quelle	Jahr
SLED	Meropenem	Polysulfon	0,7	BFR 100-200 ml/min DFR 100-200 ml/min UFR 0,02-0,2 l/h	8 h	10 2	100 % FT > MHK	1 g q 12 h	Deshpande et al. <sup>16</sup>	2010
SLED		Polysulfon	1,3	BFR 160 ml/min DFR 160 ml/min UFR k.A.	6 h	10 2	100 % FT > MHK	0,5-1 g q 8 h	Kielstein et al. <sup>93</sup>	2006
CVVH		AN69	2,15	UFR 4-6 l/h BFR 15 l/h	24 h	10 4*	100 % FT > MHK	1 g q 8 h	Bilgrami et al. <sup>85</sup>	2010
CVVHDF		AN69	0,9	BFR 100 ml/min DFR 1,5 l/h	24 h	9 < 4-8	100 % FT > MHK	1 g q 12 h	Krueger et al. <sup>89</sup>	1998
CVVHDF		AN69	0,9	BFR k.A. UFR 1-1,5 l/h DFR 1-1,5 l/h UFR 1-2 l/h	24 h	5 4	60 % FT > MHK	1 g q 12 h	Giles et al. <sup>94</sup>	2000
CVVH						5				
CVVHDF/ CVVH		AN69 AN69	1,5 0,9	BFR 200 ml/min DFR 2,5 l/h	24 h	30 < 2	40 % FT > MHK 100 % FT > MHK 100 % FT > MHK	0,5 g q 8 h 0,5 g q 8 h bei Oligo-/Anurie 0,5 g q 8 h über 3 h bei Diurese	Ulldemolins et al. <sup>95</sup>	2015
CVVH		Polysulfon	1,2	UFR 1,5-2 l/h	24 h	8 2	100 % FT > 4 <sub>SMHK</sub>	0,5-1 g q 8 h	Jamal et al. <sup>88</sup>	2015
SLED	Ceftazidim	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CVVH		AN69	0,7	BFR 143 ml/min UFR 2,8 l/h	24 h	12 < 16	100 % FT > 4 <sub>SMHK</sub>	2 g q 8 h	Traunmüller et al. <sup>91</sup>	2002
CVVHDF		AN69	0,9	BFR 140 ml/min DFR 0,5-1 l/h UFR 1 l/h	24 h	4 4-8	100 % FT > MHK	1-2 g q 6 h	Isla et al. <sup>96</sup>	2007
CVVH				BFR 130 ml/min UFR 1 l/h						
IRRT		Literaturrecherche & populationspharmakokinetische Analyse			6	16-32	70 % FT > MHK	0,5-1 g q 24 h	Loo et al. <sup>87</sup>	2013

BFR = Blutflussrate; CVVH = kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration; CVVHD = kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse; CVVHDF = kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration; DFR = Dialysatflussrate; IRRT = Intermittierende Nierensatzverfahren; MHK = minimale Hemmkonzentration; n = Anzahl an Patienten in der Untersuchung; PK/PD = pharmakokinetisch/pharmakodynamisch; RRT = Nierensatzverfahren; SLED= sustained low-efficiency dialysis; UFR = Ultrafiltrationsrate; \*Behandlung von *Burkholderia pseudomallei*

Tabelle 4: Dosisempfehlungen für Meropenem und Ceftazidim unter verschiedenen RRT

Neben den bisher genannten apparativen Unterschieden zwischen den RRT erschwert die hohe Variabilität der intra- und interindividuellen Pharmakokinetik eine Abschätzung der individuellen Eliminationsleistung. So zeigten bereits Roberts et al. in ihrer Untersuchung zu  $\beta$ -Lactam-Antibiotika in ICU Patienten, vor allem für Meropenem und Piperacillin, eine hohe Variabilität in den erreichten Plasmaspiegeln.<sup>93</sup> Außerdem unterscheiden sich die in Studien untersuchten Patientenkollektive sowie die verwendeten Verfahren in ihren Einstellungen, Filtertypen und -oberflächen (s. Tabelle 4). So empfehlen Deshpande et al. in ihrer Arbeit im Vergleich zu Kielstein et al. geringere Meropenem-Dosierungen von 1 g alle 12 h bei niedrigeren BFR/DFR unter SLED, einer geringeren Filteroberfläche aber längeren Dialysesitzungen im Studienkollektiv.<sup>16,94</sup> Außerdem untersuchten sie nur ein Dosisintervall unter Dialyse, sodass potentielle Kumulationseffekte bei Fortführung der Therapie nicht beobachtet werden konnten. Betrachtet man Dosisempfehlungen unter CRRT variieren diese ebenfalls stark je nach eingesetztem Verfahren (HD vs. HDF) und sind untereinander allein aufgrund von verschiedenen Flussraten, Filtertypen und -oberflächen nicht vergleichbar. Dazu unterscheiden sich die Empfehlungen analog des gewählten PK/PD-Zieles. Aggressivere Ziele münden in der Regel in höheren Dosisempfehlungen. Dies beobachtet man auch bei den Daten zu Ceftazidim. Insgesamt existieren für Ceftazidim unter CRRT nur wenige Studien, die aufgrund der vorgenannten Faktoren in unterschiedlichen Empfehlungen resultieren.<sup>87,90,91,95</sup> Für SLED gibt es bis heute keine Studie zur Kinetik von Ceftazidim. Eine Extrapolation auf die SLED oder ein Kompromiss aus Dosisempfehlungen der CRRT und IRRT für die SLED ist jedoch aufgrund der multiplen Einflussfaktoren nicht ratsam. Vielmehr kann ein simples Abschätzen der einzusetzenden Dosierung anhand von CRRT- und IRRT-Daten den Therapieerfolg gefährden. Von besonderer Bedeutung ist dies im Rahmen der kalkulierten antiinfektiven Therapie septischer, kritisch kranker Patienten. Hier darf die Wirksamkeit der Antibiotika durch eine bisher nicht quantifizierte zusätzliche Elimination über die SLED nicht gefährdet werden. Neben Überdosierungen sind es potentielle Underdosierungen die das Outcome der Patienten negativ beeinflussen können.

Bisher werden am UKE Meropenem und Ceftazidim mangels SLED-spezifischer Daten auf Basis von Empfehlungen unter CRRT (s. Tabelle 4) dosiert. Daraus resultieren Dosierungen von 1 g Meropenem alle 8 h und 1-2 g Ceftazidim alle 8 h.

### **1.4 Pharmakodynamik von Meropenem und Ceftazidim**

Strukturell zählt Meropenem zu der Gruppe der Carbapeneme und Ceftazidim zu der Gruppe der Cephalosporine (s. Abbildung 4, Abbildung 5). Als gemeinsames Merkmal weisen beide Arzneistoffgruppen einen  $\beta$ -Laktam-Ring in ihrer chemischen Struktur auf und zählen somit zur

übergeordneten Gruppe der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, deren ältester Vorreiter das Penicillin ist. Hauptangriffspunkt der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika ist die Peptidoglycansynthese bei der Zellteilung der Bakterien.<sup>96</sup> Peptidoglycane bestehen aus den  $\beta(1\rightarrow4)$ -glycosidisch verknüpften Zuckerderivaten N-Acetylglucosamin und N-Acetylmuraminsäure und bilden eine lineare Kette. Von jedem N-Acetylmuraminsäure-Molekül geht eine Oligopeptidkette verschiedenster Zusammensetzung zum N-Acetylmuramin-Molekül einer benachbarten Kette.<sup>97</sup> Für die Verbindung der Peptidketten sorgt das Enzym Transpeptidase, welches die linearen Ketten quervernetzt. Die Transpeptidase wird auch als Penicillin-bindendes-Protein (PBP) bezeichnet, da dieses Enzym den Hauptangriffspunkt von Penicillinen und  $\beta$ -Lactam-Antibiotika darstellt.<sup>97</sup> Durch die hohe Affinität von Carbapenemen und Cephalosporinen zu PBP wird die Quervernetzung der Peptidketten gehemmt und somit die Zellwandsynthese gestört. Dies führt zu einer erhöhten Permeabilität der Zellwände, somit zur Zellyse und dem Tod des Bakteriums.<sup>98</sup>  $\beta$ -Lactam-Antibiotika wirken auf Grund ihres Wirkmechanismus nur bakterizid auf sich vermehrende Stämme. Auf ruhende Keime üben  $\beta$ -Lactam-Antibiotika jedoch eine bakteriostatische Wirkung aus.

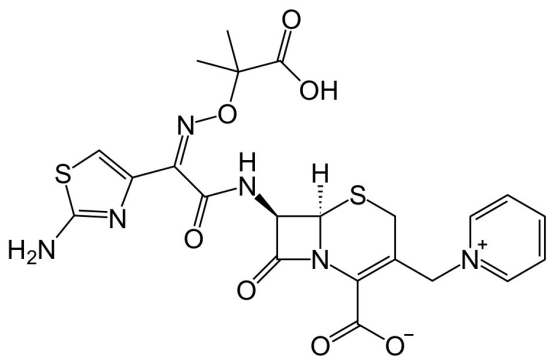


Abbildung 4: Ceftazidim Strukturformel<sup>99</sup>

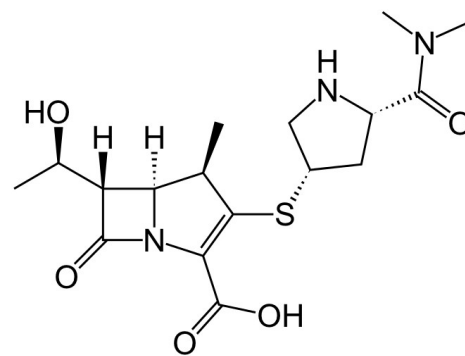


Abbildung 5: Meropenem Strukturformel<sup>99</sup>

Aufgrund der hohen Affinität zu den meisten PBP und der Stabilität gegenüber Betalactamasen zeichnet sich Meropenem durch ein breites Wirkspektrum gegenüber grampositiven und gramnegativen Erregern inkl. Anaerobiern aus. Ceftazidim weist ebenfalls eine breite Wirksamkeit gegenüber grampositiven und -negativen Erregern auf, ist jedoch gegen Anaerobier unwirksam. Beide Wirkstoffe werden daher als Breitspektrumantibiotika in kritisch kranken Patienten zur kalkulierten Therapie von Infektionen eingesetzt. Beide Antibiotika verfügen über eine Wirksamkeit gegenüber *P. aeruginosa*. Im Rahmen der globalen Resistenzentwicklung von gramnegativen Bakterien sind Carbapenemase-bildende Stämme sehr gefürchtet.<sup>100</sup> Solche Stämme sind zum Teil nur noch mit alten Reserveantibiotika wie z. B. Colistin behandelbar. Auf den Intensivstationen des UKE wurden bereits im Jahr 2014 nur noch 74 % bzw. 66 % der *Pseudomonas ssp.* sensibel auf Ceftazidim und Meropenem getestet.<sup>101</sup> Vor diesem Hintergrund und dem Voran-

schreiten der Resistenzentwicklung gewinnt die adäquate Antibiotikatherapie mehr und mehr an Bedeutung.

### 1.5 Pharmakokinetik von Meropenem und Ceftazidim

Das Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) von Meropenem und Ceftazidim liegt bei ca. 0,25 l/kgKG und 0,2 l/kgKG, respektive.<sup>102,103</sup> Damit zählen beide Substanzen zu hydrophilen Wirkstoffen mit kleinem  $V_d$ , die sich primär in den wässrigen Kompartimenten wie dem Blut aufhalten. Meropenem zeigt eine Penetration in Gewebe und Körperflüssigkeiten wie Lunge, Haut, Faszie aber auch Bronchialsekret, Galle und Liquor. Ceftazidim erreicht ebenfalls ausreichend hohe Konzentrationen in der Galle sowie dem Sputum aber auch im Herzen. Die Plasmaproteinbindung von Meropenem liegt bei weniger als 5 % und für Ceftazidim zwischen 10 und 20 %.<sup>104,105</sup> Damit liegt der überwiegende Anteil beider Wirkstoffe frei im Serum vor. Meropenem wird zu ca. 28 % durch Hydrolyse des  $\beta$ -Lactam-Rings inaktiviert und zu ca. 70 % unverändert über die Nieren ausgeschieden. Nur ca. 2 % werden über die Fäzes eliminiert. Ceftazidim wird zu > 90 % renal eliminiert, unterliegt keinem Metabolismus und wird nur zu 1 % biliär ausgeschieden.<sup>102,103</sup> Demnach ist die CL beider Substanzen abhängig von der Nierenfunktion. Die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) einer Substanz korreliert direkt mit der CL und unterliegt den gleichen Einflussfaktoren. Für Meropenem beträgt die  $t_{1/2}$  im nierengesunden, nicht-intensivpflichtigen Patienten ca. 1 h.<sup>106,107</sup> Die  $t_{1/2}$  von Ceftazidim liegt zwischen 1,5 und 2 h.<sup>108,109</sup> Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

	<b>Meropenem</b>	<b>Ceftazidim</b>
Normdosis	3x1 g	3x(1)-2 g
$t_{1/2}$ [h]	1	1,5-2
$V_d$ [l/kgKG]	0,25	0,2
$C_{max}$ [mg/l]	40-50	185-233*
PB [%]	< 5	10-20
CL [l/h]	14-18	6
Elimination	70 % renal	80-90 % renal

CL = Clearance;  $C_{max}$  = Spitzenspiegel;  $V_d$  = Verteilungsvolumen;  $t_{1/2}$  = Halbwertszeit; PB = Proteinbindung; \*für 2 g Ceftazidim

Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter von Ceftazidim und Meropenem<sup>102,103</sup>

### 1.6 PK/PD-Korrelation von Meropenem und Ceftazidim

Die für die Bakterizidie von Ceftazidim und Meropenem relevante Dosis-Wirkungs-Beziehung ist die Zeit, in der die Plasmakonzentration der Substanzen oberhalb der MHK ( $fT >_{\text{MHK}}$ ) der zu behandelnden Keime liegt. Für  $\beta$ -Lactam-Antibiotika hat man dies bereits früh an Hand von Maus-Modellen und *in-vitro*-Untersuchungen festgestellt.<sup>110,111</sup> Es wurde für  $\beta$ -Lactam-Antibiotika gezeigt, dass Plasmaspiegel von 50 %  $fT >_{\text{MHK}}$  ein geeigneter Zielparameter für die Wirksamkeit sind. Wie lange jedoch die Zeit oberhalb der MHK in der klinischen Praxis zu halten ist, ist derzeit noch nicht final geklärt. Laut EUCAST ist für Meropenem von 40 %  $fT >_{\text{MHK}}$  und für Ceftazidim von 50 %  $fT >_{\text{MHK}}$  auszugehen. Expertenmeinungen favorisieren bei kritisch kranken Patienten aggressivere Ziele von 100 %  $fT >_{\text{MHK}}$  oder gar 100 %  $fT >_{4-6 \times \text{MHK}}$ .<sup>23,93</sup> Diese Konzepte sollen auch das Erreichen von tiefen Kompartimenten und schwer zu penetrierenden Fokussen ermöglichen. Bei noch höheren Konzentrationen ist jedoch von keiner Verbesserung der Wirksamkeit auszugehen.<sup>112</sup> Einen ausgewählten Überblick über das Wirkspektrum und die EUCAST-MHK-Grenzwerte gibt Tabelle 6.

Keime	Ceftazidim		Meropenem	
	S [mg/l]	R [mg/l]	S [mg/l]	R [mg/l]
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	> 8	≤ 2	≥ 8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 8	> 8	≤ 2	≥ 8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 0,5	≤ 2	> 2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 0,5	≤ 0,125	> 0,125
speziesunabhängig	≤ 4	> 8	≤ 2	≥ 8

R = resistent; S = sensibel

Tabelle 6: Ausgewählte MHK-Breakpoints für Ceftazidim und Meropenem (EUCAST)<sup>104,105</sup>

Als Nebenwirkungen zeigen sowohl Ceftazidim als auch Meropenem das Risiko von Eosinophilie, Thrombozytose, Anstieg der Leberenzyme und Diarrhoen.<sup>102,103</sup> Die Fachinformation zu Meropenem weist zusätzlich das Risiko der Krampfneigung aus. Eine aktuelle Arbeit zeigt, dass bei hohen Talspiegeln auch ein erhöhtes Risiko von neurologischen Symptomen besteht. In dieser Untersuchung zeigten Beumier et al., dass es höherem Quotienten Konzentration im Minimum ( $C_{\text{min}}$ )/MHK zu einem signifikanten Anstieg neurologischer Nebenwirkungen unter Meropenem kommt.<sup>113</sup>



### 1.7 Populationspharmakokinetische Datenanalyse

Unter einer pharmakokinetischen-Analyse versteht man die Anwendung von speziellen mathematisch-statistischen Verfahren, die es ermöglichen Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe zu charakterisieren und vorausszusagen. Dabei unterliegen die Verläufe einer mathematischen Gleichung und weisen immer eine gewisse Streuung der Messwerte um die Modellkurve herum auf.<sup>114</sup> Im Rahmen der populationspharmakokinetischen Analyse wird das zu Grunde gelegte Modell an vorhanden Messwerte einer Population angepasst. Dies führt optimaler Weise zu einer Verringerung der Streuung um die Modellkurve und ermöglicht es diese Streuung mittels bekannter Patientenparameter zu erklären und zu quantifizieren. Eine solche popPK-Analyse ermöglicht es, auch spärliche pharmakokinetische Daten, d. h. Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe von bislang nicht detailliert untersuchten Patientenkollektiven mit einem Modell zu beschreiben. Sie kann Aufschluss über die inter- und intraindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter, z. B.  $V_d$  oder CL, in der untersuchten Population geben. In diesem Zusammenhang ist es von großem Interesse, die Variabilität der Parameter durch Berücksichtigen bekannter Patientenmerkmale (Kovariablen) zu erklären. Dazu wird davon ausgegangen, dass die Streuung der pharmakokinetischen Parameter einer Population in eine interindividuelle, durch Patientenmerkmale potentiell erklärbare, und eine intraindividuelle, nicht erklärbare, Variabilität zerlegbar ist.<sup>115</sup> Um diese Variabilität zu erklären und die Vorhersage des Modells zu verbessern werden Kovariablen physiologisch sinnvoll mit den kinetischen Parametern verknüpft. So steht die CL häufig in Zusammenhang mit dem Körpergewicht, Alter oder der Nierenfunktion. Das  $V_d$  korreliert in der Regel ebenfalls mit dem Körpergewicht.  $v$  werden insbesondere bei kritisch kranken Patienten zusätzlich häufig mit Krankheitsschwere-Scores korreliert. Unter Verwendung dieser Kovariablen ist es das Ziel ein Modell zu finden, welches die Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe des untersuchten Kollektivs möglichst gut charakterisiert. Dabei sollte es in sich physiologisch sinnvoll und dabei so einfach wie möglich sein.

Ein solches Modell kann entweder mittels parametrischer oder non-parametrischer Methoden entwickelt werden. Unter einem parametrischen Ansatz versteht man, dass die gesuchten Parameter (z. B. CL und  $V_d$ ), wie viele Effekte in der Statistik, einer Normal- oder Gauß-Verteilung unterliegen und die Standardabweichung (SD) und der Mittelwert die Form der Verteilungskurve beschreiben. Mit dieser Annahme wird die Form sowie die Verteilung der Parameter vorgegeben sodass möglicherweise nicht die gesamte Verteilung der Parameter abgebildet wird. Bei non-parametrischen Methoden hingegen, wird keine Gauß-Verteilung für die gesuchten Parameter vorgegeben. Hier wird angenommen, dass jeder einzelne Parameter mit einer Wahrscheinlichkeit verknüpft ist und die Verteilung der Parameter nur durch die Rohdaten der einzelnen

Patienten der Population vorgegeben wird.<sup>116</sup> Die einzige Annahme die bezüglich der Verteilung getroffen wird ist, dass die Verteilung für alle Patienten der Population gleich ist. Durch diesen Ansatz können auch Subgruppen identifiziert werden, was hingegen bei parametrischen Ansätzen nicht möglich ist. Ein Nachteil der non-parametrischen Methoden ist, dass diese nicht in der Lage sind, die Variabilität innerhalb einer Population in die inter- und intraindividuelle Komponente zu splitten. Ein deutlicher Vorteil der non-parametrischen Methode liegt jedoch in der mathematischen Konsistenz des Ansatzes.<sup>117,118</sup> Außerdem generiert er für jeden Patient der Population Schätzwerte der Parameter mit entsprechenden Wahrscheinlichkeiten. Auf diesem Weg kommt man den idealen, individuellen Parametern am nächsten.

Auf Basis des entwickelten popPK-Modells können dann im Anschluss mittels Monte-Carlo-Simulationen Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven für neue Dosierungen vorhergesagt werden.<sup>119</sup> So lassen sich in diesem Fall für zukünftige Patienten mit den Eigenschaften der hier zu Grunde liegenden Population Vorhersagen zur optimalen Dosierung von Meropenem und Ceftazidim unter SLED treffen.

Aufgrund der verfahrensabhängigen und interindividuellen Variablen ist die Pharmakokinetik für Ceftazidim und Meropenem bei kritisch Kranken unter SLED schwer abzuschätzen. Eine konkrete Dosisempfehlung für Ceftazidim existiert bislang unter diesen Umständen nicht. Daher wurde in dieser Arbeit die Pharmakokinetik von Meropenem und Ceftazidim unter SLED untersucht. Anhand eines populationspharmakokinetischen (popPK) Modells wurden die aktuelle Dosierung sowie alternative Dosierungsschemata geprüft, um zukünftig eine adäquate, effektive Dosierung bei kritisch kranken Patienten zu ermöglichen.

### 2 Zielsetzung

Aufgrund der RRT-verfahrensabhängigen und interindividuellen Variablen ist die Pharmakokinetik für Ceftazidim und Meropenem bei kritisch Kranken unter SLED schwer abzuschätzen.

Um den Einfluss der SLED auf die Kinetik von Meropenem und Ceftazidim und im Hinblick auf das Erreichen der PK/PD-Ziele zu untersuchen, wurde eine Studie mit folgenden Endpunkten und Fragestellungen durchgeführt:

- Prim. Endpunkte:
  - Liegen die Plasmakonzentrationen der Patienten für Meropenem 40 % und für Ceftazidim 50 % des Dosierintervalls oberhalb der MHK?
  - Liegen die Plasmakonzentrationen beider Substanzen 100 % des Dosierintervalls oberhalb der MHK?
    - Erreichen die Patienten mit der UKE Standarddosis am Ende des Dialyseintervalls ausreichend hohe Plasmakonzentrationen?
- Sek. Endpunkte:
  - Gibt es Faktoren, welche mit den erreichten Plasmaspiegeln korrelieren? (z. B. BFR und DFR vs. Arzneistoff-CL unter SLED?)
  - Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und Krankenhaus
  - Mortalität
  - Verlauf der laborchemischen Infektionsparameter

Um diese Fragestellungen zu beantworten wurde zunächst eine zuverlässige, quantitative Analyse mittels *High Performance Liquid Chromatography* mit UV-Detektion (HPLC-UV) zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen entwickelt und validiert. Im Anschluss wurde eine einarmige, offene, prospektive, monozentrische, nichtinterventionelle PK-Studie geplant und durchgeführt. Insgesamt sollten jeweils 20 Patienten mit Meropenem- bzw. Ceftazidim-Therapie unter SLED eingeschlossen und untersucht werden. Die anschließende popPK-Auswertung sollte Aufschluss über die pharmakokinetischen Parameter geben, sowie die aktuellen Dosisempfehlungen prüfen und ggf. neue optimierte Regime generieren.

### 3 Methoden

#### 3.1 *Evaluierung der geeigneten zu untersuchenden Antibiotika*

Zur Evaluation der zu untersuchenden Antibiotika wurden Meropenem und Ceftazidim auf ihre Applikationshäufigkeit in der Klinik für Intensivmedizin am UKE geprüft. Hierzu wurde eine Datenerhebung über vier Monate (Oktober 2011- Januar 2012) über die Verordnungshäufigkeit von Meropenem und Ceftazidim ausgeführt. Anschließend wurde bei den entsprechenden Patienten das in der elektronischen Patientenakte Soarian® (Firma Siemens) verfügbare Dialyseprotokoll auf die verordnete Dialyseart überprüft.

#### 3.2 *In-vitro-Dialysierbarkeit antiinfektiver Substanzen unter SLED*

Um bereits vor Beginn der Studie einen Eindruck über die Dialyseeigenschaften und den potentiellen Einfluss der PB auf die Dialysierbarkeit diverser antiinfektiver Substanzen unter SLED zu gewinnen, wurde zunächst folgendes *in-vitro*-Experiment durchgeführt:

##### 3.2.1 Versuchsaufbau

Lösungen von Vancomycin (VA; 40mg/l), Gentamicin (G; 20mg/L), Ceftazidim (CEF; 80mg/l), Meropenem (MER; 20mg/l), Metronidazol (MET; 20mg/l), Ciprofloxacin (CIP; 15mg/l), Piperacillin (PIP; 80mg/l), Flucloxacillin (F; 80mg/l), Voriconazol (VOR; 10mg/l), Rifampicin (RIF; 10mg/l) und Linezolid (LIN, 20mg/l) wurden jeweils in 1000 ml NaCl 0,9% und 500 ml Humanalbumin 5 % hergestellt. Beide Lösungen wurden jeweils mittels einer SLED (Genius®-System) mit einem BFR/DFR von 100 ml/min, minimaler UFR (50 ml/min) und unter Einsatz eines FX 60® classic-Filters (Firma Fresenius Medical Care) über eine Stunde dialysiert. Um eine kontinuierliche Durchmischung der Flüssigkeit zu gewährleisten wurde diese während der gesamten Untersuchungszeit mittels eines Magnetrührers gerührt. Durch die Positionierung des venösen und arteriellen Schenkel im Abstand von ca. 20 cm wurde eine direkte Rezirkulation am venösen Schenkel verhindert (s. Abbildung 6). Es wurden zu den Zeitpunkten 0, 5, 15, 25, 35, 45 und 55 min prä- und post-Filter sowie aus der Gesamtlösung Proben entnommen. Die Quantifizierung der Antiinfektiva erfolgte mittels HPLC-UV und Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay (AxSYM, Firma Abbott Diagnostics).

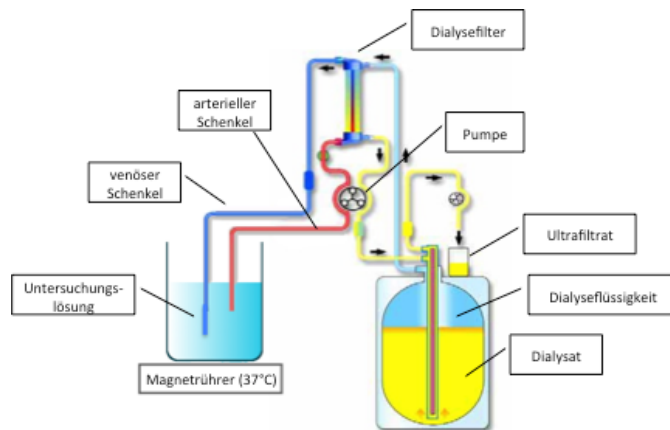


Abbildung 6: *in-vitro*-Versuchsaufbau

### 3.3 *Klinische Studie: Pharmakokinetik ausgewählter Antiinfektiva unter SLED*

#### 3.3.1 Studiendesign

Bei der im Folgenden beschriebenen Studie handelte es sich um eine einarmige, offene, monozentrische, prospektive, nichtinterventionelle Beobachtungsstudie, die Aufschluss darüber geben sollte, wie sich die Plasmaspiegel von Ceftazidim und Meropenem unter SLED verhalten. Ein positives Ethikvotum wurde am 29.04.2013 von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg erteilt (s. Anhang D).

#### 3.3.2 Fallzahl

Die statistische Beratung am Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie im UKE ergab, dass mangels Literaturdaten eine Fallzahlbestimmung für die geplante Studie nicht möglich ist. Um ein aussagekräftiges Modell und valide pharmakokinetische Parameter zu erhalten, sollten 20 Patienten pro Arzneistoff untersucht werden. Unter Berücksichtigung einer Drop-out-Rate von 50-75 % sollten maximal 70 Patienten pro Arzneistoff eingeschlossen werden.

#### 3.3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es erfolgte ein konsekutiver Einschluss aller erwachsenen Patienten (Alter  $\geq 18$  Jahre) beiderlei Geschlechts, die aufgrund einer Abnahme der Nierenfunktion oder einem ANV mit der SLED und parallel dazu mit Ceftazidim und/oder Meropenem behandelt wurden.

Als Ausschlusskriterien wurden ein Patientenalter von  $< 18$  Jahren und eine fehlende Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie festgelegt. Aufgrund der limitierten Stabilität der Proben bei Raumtemperatur und 2-8 °C und der daraus resultierenden Unschärfe wurden in der

Nacht sowie am Wochenende keine Proben entnommen.<sup>120,121</sup> Daher wurden Patienten, die in der Nacht dialysiert wurden, ebenfalls ausgeschlossen. Patienten bei denen aufgrund von akuten medizinischen Interventionen wie Operationen weniger als drei Proben zur Verfügung standen, wurden nicht in die Auswertung integriert. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Proben von Patienten bei denen das Antibiotikum bereits vor Probenentnahme länger als 8 h abgesetzt war. Dies war der Fall wenn zwischen Patienteneinschluss und Probenstart die antibiotische Therapie aufgrund der klinischen Entwicklung geändert wurde.

### **3.3.4 Primärer Endpunkt**

Die primären Endpunkte bestanden in den Plasmaspiegeln von Ceftazidim und Meropenem unter SLED. Betrachtet wurde das PK/PD-Ziel von 40 % für Ceftazidim und 50 %  $fT_{>MIC}$  für Meropenem sowie 100 %  $fT_{>MIC}$  für beide Arzneistoffe.

### **3.3.5 Sekundäre Endpunkte**

Sekundäre Endpunkte waren die 28-Tage-Mortalität, sofern die Patienten weiterhin stationär im UKE behandelt wurden, die Aufenthaltsdauer (LOS = *length of stay*) auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus. Zudem wurde der Verlauf der laborchemischen Parameter für Infektionen wie z. B. die Leukozytenanzahl, das C-reaktive Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) erhoben.

### **3.3.6 Proben-/Blutentnahmen**

Nach der Aufklärung durch die behandelnden Ärzte und der schriftlichen Einwilligung der Patienten oder des gesetzlichen Vertreters erfolgte der Einschluss in die Studie. Blutentnahmen von ca. 2 ml (S-Monovette 2,6 ml Z-Gel, Firma Sarstedt) erfolgten an drei aufeinanderfolgenden Tagen unter SLED. Die Entnahmen wurden über einen bereits im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie vorhandenen peripheren oder zentralen Venenkatheter entnommen. Zur Bestimmung des Minimumspiegels erfolgte eine Blutentnahme im dialysefreien Dosisintervall in der Regel um 5 Uhr vor der morgendlichen Antibiotikagabe um 6 Uhr. Je nach gewähltem Dosisintervall (alle 8 oder 12 h) wurden die Applikationszeiten standardmäßig auf 6-14-22 oder 6-18 Uhr gesetzt. Die SLED erfolgte nach der 6 Uhr Gabe und die Dauer und Intensität richtete sich nach den individuellen Anforderungen des Patienten. Mit diesem Schema wurde gewährleistet, dass die SLED zwischen den Antibiotika-Gaben durchgeführt wurde. Die Blutentnahmen erfolgten dann 0, 1, 2, 4 h nach SLED-Start, sowie am Ende der SLED. Zusätzlich wurden 2 h nach SLED-Start prä- und post-Filterproben entnommen.

### 3.4 Datenerhebung

#### 3.4.1 Demographische Daten

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurde eine Datenerhebung aus der elektronischen Patientenakte Soarian® (Firma Siemens) und dem klinischen Informationssystem ICM® (Firma Dräger) des UKE durchgeführt. Diese elektronischen Akten enthalten alle relevanten Informationen wie z. B. Befunde, Diagnosen, Laborparameter, Medikationen, Dokumentationen und Krankenhausaufenthalte. Folgende Daten wurden pro Patient erhoben:

- Geschlecht [m/w]
- Alter [J]
- Körpergewicht [kg]
- Körpergröße [m]
- Body-Mass-Index
- Aufenthaltsdauer im Krankenhaus [d]
- Aufenthaltsdauer auf ICU [d]
- Tod auf ITS

#### 3.4.2 Simplified acute physiology score (SAPS II)

Der *simplified acute physiology score* (SAPS II) wurde entwickelt um ein intensivmedizinisch betreutes Patientenkollektiv bei Einschluss in eine klinische Studie bezogen auf ihren allgemeinen Gesundheitszustand zu klassifizieren. Erfasst werden hierbei jeweils die schlechtesten Ergebnisse innerhalb der ersten 24 h auf ICU. Insgesamt können Werte zwischen 0 und 163 erreicht werden.<sup>122</sup> Dieser Score wurde für alle Patienten am Tag der Aufnahme auf die ICU erhoben (Tabelle 7).

Diverse	Vitalzeichen	Labor	Chronische Leiden	Art der Aufnahme
Alter	Herzfrequenz [1/min]	Serumharnstoff [g/l]	Metastasierende Neoplasie	Elektiv
Invasive oder nichtinvasive Beatmung	Systolischer Blutdruck [mmHg]	Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	Maligne, hämatolog. Erkrankung	Ungeplant chirurgisch
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg]	Temperatur [°C]	Kalium [mmol/l]	AIDS	internistisch
Urinmenge [l/d]	Glasgow coma scale	Natrium [mmol/l]		
Bilirubin [ $\mu\text{mol/l}$ ]		Bicarbonat [mmol/l]		

AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome; PaO<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]; FiO<sub>2</sub> = inspiratorische Sauerstoffkonzentration [mmHg]

Tabelle 7: Simplified acute physiology score (SAPS) II-Parameter

### 3.4.3 Sequential organ failure assessment score (SOFA)

Zusätzlich wurde für alle Patienten bei Aufnahme auf die ICU sowie am ersten Tag der Probenentnahme der *sequential organ failure assessment* (SOFA) Score ermittelt. Mit dem SOFA-Score (0- 24 Punkte) kann die Krankheitsschwere bzw. das Ausmaß des Organversagens eines Patienten während seines Aufenthalts auf ICU verfolgt werden.<sup>123-125</sup> Er beschreibt den Zustand der Organfunktion und kann als prognostischer Faktor für das Outcome herangezogen werden. So korreliert ein initialer SOFA-Score von > 11 mit einer Mortalität von mehr als 80 %.<sup>126</sup> Hierzu werden sechs Organe an Hand spezifischen Parameter bewertet (s. Tabelle 8).

Lunge	ZNS	Herz/Kreislauf	Leber	Gerinnung	Niere
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg]	Glasgow coma scale	mittlerer Blutdruck [mmHg] oder Einsatz von Vasopressoren	Bilirubin [mg/dl]	Thrombozyten [10 <sup>3</sup> /μl]	Serumkreatinin [mg/dl] oder Urinmenge [l/d]

PaO<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffpartialdruck [mmHg]; FiO<sub>2</sub> = inspiratorische Sauerstoffkonzentration [mmHg]

Tabelle 8: Sequential organ failure assessment (SOFA) Score- Parameter

### 3.4.4 Dialyseparameter

Neben den reinen Plasmaspiegeln sind für die detaillierte PK/PD-Analyse noch weitere Parameter wie z. B. Dialyselauzeit, BFR (ml/min), DFR (ml/min) und die UFR (ml/h) relevant. Für die Auswertung dieser Parameter wurden die im Soarian® eingescannten Dialyseprotokolle der entsprechenden Tage hinzugezogen. Hieraus wurden die Flussraten für Blut und Dialysat, die Bilanz sowie die Gesamtdialysezeit erhoben.

#### Flussraten

Da die BFR, DFR sowie die UFR in der Regel aufgrund der patientenindividuellen Verträglichkeit nicht konstant gehalten werden können, treten im Verlauf der Dialyse starke Schwankungen innerhalb dieser Parameter auf. Sollte eine Dialysesitzung zum Beispiel aufgrund von Operationen, diagnostischen Maßnahmen oder eines *Clottings* (= Gerinnungsaktivierung innerhalb des RRT-Kreislaufs) unterbrochen und im Anschluss weitergeführt worden sein, so wurde die absolute Behandlungsdauer zur Berechnung verwendet. Da bei der hier verwendeten SLED BFR und DFR über eine gemeinsame Pumpe gesteuert werden, stehen BFR und DFR im Verhältnis 1:1 zueinander. Daher wurden hier nur die mittleren Laufraten für BFR und UFR über die folgenden Formeln bestimmt.



$$\text{mittlere BFR [ml/min]} = \frac{BFR1 \times \text{Laufzeit1} + BFR2 \times \text{Laufzeit2} [+ \dots] + BFRX \times \text{LaufzeitX}}{\text{Gesamtlaufzeit [min]}} \quad (1)$$

$$\text{mittlere UFR [ml/h]} = \frac{UFR1 \times \text{Laufzeit1} + UFR2 \times \text{Laufzeit2} [+ \dots] + UFRX \times \text{LaufzeitX}}{\text{Gesamtlaufzeit [min]}} \quad (2)$$

Darüber hinaus wurde die Bilanz [l] und das insgesamt umgesetzte Volumen [l] der SLED dokumentiert. Fehlten diese Angaben in der Zusammenfassung, wurden die letzten durch die Dialysefachkraft dokumentierten Werte aus dem Protokoll entnommen.

### 3.4.5 Applikationszeiten der Antibiotika

Die Applikationszeiten der Antibiotika wurden aus dem klinischen Informationssystem ICM® entnommen. Die von der Pflege dokumentierte Uhrzeit der Antibiotikagabe wurde als Applikationszeitpunkt für die Datenerhebung festgelegt.

### 3.4.6 Laborparameter

Die Laborparameter wurden der elektronischen Patientenakte Soarian®, ICM® oder Ixserv® (Firma iximid Software Technologie GmbH) entnommen. Konkret wurden folgende Parameter, soweit vorhanden, an den Tagen der Probenentnahme erhoben:

- Serumkreatinin [mg/dl], Harnstoff [mmol/l], Albumin [g/dl], Restdiurese [ml/d]
- ASAT [U/l], ALAT [U/l], GGT [U/l], AP [IU/l], gesamt-Bilirubin [mg/dl], INR, Quick [%]
- CRP [mg/dl], PCT [µg/l], Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ], Hämatokrit [%]

## 3.5 Meropenem- und Ceftazidim-Analytik

### 3.5.1 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Meropenem und Ceftazidim wurden mittels HPLC mit UV-Detektion im Serum bestimmt. Die HPLC ist eine analytische Methode, mit der Substanzen voneinander getrennt, identifiziert und quantifiziert werden können. Bei diesem chromatographischen Verfahren kommen zwei nicht miteinander mischbare Stoffe zum Einsatz. Dabei handelt es sich um eine stationäre Phase (Trennsäule) und eine flüssige mobile Phase (Elutionsmittel). Die zu untersuchenden Substanzen werden mit der Flüssigkeit über die stationäre Phase transportiert. Die Trennung erfolgt bei der HPLC hauptsächlich über Adsorptions- und Verteilungsmechanismen. Unter Adsorption versteht man die Bindung eines Stoffes an eine Oberfläche. Dabei beruht die Bindung meist auf polaren Wechselwirkungen zwischen Stoff und Oberfläche. Mithilfe der flüssigen Phase kann der

Analyt von der Oberfläche gelöst werden. Dabei erfolgt die Trennung an polaren Normalphasen hauptsächlich aufgrund von Polaritätsunterschieden der Analyten. Das bedeutet, je polarer eine Substanz ist, desto länger verbleibt sie auf der Trennsäule. Werden stärker polare Elutionsmittel verwendet, so wird der Analyt schneller von der Trennsäule gelöst und früher von der Säule eluiert. Heute werden in der Regel stationäre Phasen von unpolarer Natur verwendet. Bei diesen wird die polare Oberfläche des Kieselgels mit Alkylchlorsilanen (z. B. C18-Ketten) überzogen, wodurch eine unpolare Oberfläche entsteht. Durch die Umkehrung der Polarität am Kieselgel spricht man von einer *reversed phase*-Chromatographiesäule (z. B. RP-C18). Bei diesen Säulen wird die Trennung primär von Verteilungsmechanismen beeinflusst. Hierbei erfolgt die Trennung hauptsächlich nach Löslichkeitsunterschieden in der stationären Phase. Als mobile Phase werden Lösungsmittelgemische eingesetzt, welche mithilfe einer Pumpe durch die Säule befördert werden. Die zu untersuchende Probe wird in sehr geringer Konzentration injiziert und mit dem Fluss des Elutionsmittels durch die Säule gepumpt. Mittels eines Detektors wird der Analyt detektiert und seine spezifische Retentionszeit zur Identifizierung erhalten.

Die Retentionszeit ist von verschiedenen chemisch-physikalischen Eigenschaften der Substanz sowie deren Wechselwirkung zwischen stationärer und mobiler Phase abhängig. Je unpolarer der Analyt ist, desto länger verbleibt er auf der RP-Säule, desto größer wird seine Retentionszeit und umso später wird er durch das Elutionsmittel von der Säule gespült. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieses Verfahrens ist die Diffusion und Verteilung des Analyten über die mobile Phase in die stationäre Phase und zurück. Durch den Einsatz von unpolaren Elutionsmitteln kann die Retentionszeit von unpolaren Analyten stark verkürzt sein, da deren Affinitäten zum Elutionsmittel steigen. Für die Trennung von polaren Substanzen wie z. B.  $\beta$ -Laktamen werden häufig Mischungen aus Acetonitril und Wasser als Elutionsmittel verwendet. Ändert sich das Mischungsverhältnis während der Analyse so wird dies als Gradientenelution bezeichnet. Durch ein solches Vorgehen ändert sich die Polarität des Elutionsmittels im Verlauf der Analyse und Substanzen können besser getrennt werden. Ihre Trennung erfolgt demnach nach der Affinität des Analyten zu der jeweilig vorliegenden Fließmittelzusammensetzung. Bei Verwendung eines UV/VIS-Detektors wird der Analyt anhand der Retentionszeit bei einer bestimmten Wellenlänge identifiziert. Voraussetzung dafür ist das Vorhandensein eines Chromophors im Analyten. Als Chromophor bezeichnet man den Teil eines Moleküls welcher für die Absorption von sichtbarem (VIS) oder ultraviolettem (UV)-Licht verantwortlich ist. Strahlt man eine Substanz mit Licht an, so absorbiert die Substanz Licht einer bestimmten Wellenlänge, die zur Anregung von Elektronenübergängen im Molekül ausreicht. Diese spezifische Wellenlänge wird als Absorptionsmaximum einer Substanz bezeichnet. Wird ein Chromatogramm auf dem oder in der Nähe des Absorptionsmaximums des Analyten aufgenommen kommt es zur Absorption welche

als Detektorsignal ausgegeben wird.<sup>127</sup> Ceftazidim und Meropenem zeigen eine gute das Absorption bei  $\lambda = 300$  nm. Diese Wellenlänge ermöglicht eine selektive Detektion von Meropenem und Ceftazidim. Quantifiziert wird der Analyt über die Peakfläche welche bei gegebener Linearität proportional zur Konzentration ist.

Für die quantitative Bestimmung von Meropenem und Ceftazidim im Serum wurde die HPLC-Anlage Agilent 1100 (Firma Agilent) verwendet. Die Anlage bestand aus Degasser, binärer Pumpe, Autosampler, Säulenofen und UV/VIS-Detektor. Die Steuerung und chromatographische Auswertung erfolgte über die Software Chemstation® (Version B.02.01, Firma Agilent). Als wässrige mobile Phase A wurde 0,05 % Ameisensäure in Wasser (HPLC-Grade) verwendet. Das lipophile Elutionsmittel B setzte sich aus 10 % Wasser, 0,05 % Ameisensäure in Acetonitril (HPLC-Grade) zusammen. Es erfolgte eine Gradientenelution auf einer RP-Säule (Synergi 4u Fusion RP 80A, 150x4,6 mm; Firma Phenomenex) nach folgendem Schema:

Zeit [min]	% Eluent B	Flussrate [ml/min]
0,0	10	1
2,0	10	1
5,0	50	1
6,1	70	1
8	70	1
8,1	10	1
10,5	10	1

Tabelle 9: Gradientenelution

### 3.5.2 Interner Standard

Bedingt durch die Probenvorbereitung oder aber auch durch die Analyse selbst können Verluste von Probenbestandteilen auftreten. Solche Verluste aber auch Pipettierfehler werden durch den Internen Standard ausgeglichen und somit bei der Analyse zu berücksichtigen. Als interner Standard dient in der Regel eine Substanz, die mit dem Analyten chemisch verwandt aber nicht identisch ist und in den später zu analysierenden Proben nicht enthalten ist. In diesem Fall wurde Ertapenem als interner Standard ausgewählt und in bekannter Konzentration zu jeder Probe und jedem Standard hinzugefügt. Ertapenem ließ sich aufgrund ähnlicher Strukturmerkmale mit derselben Methode wie Ceftazidim und Meropenem analysieren, wird aber im UKE nicht eingesetzt und dementsprechend nicht im zu untersuchenden Probenmaterial erwartet.

### 3.5.3 Probenaufbereitung

Zunächst wurden 250 µl des Patientenserum mit 50 µl des internen Standards Ertapenem (= 10 µg) und 500 µl Fällungsreagenz (Methanol/Acetonitril 1:1) in einem Eppendorf-Cap versetzt. So kommt es zur Proteinfällung durch Denaturierung der im Serum enthaltenen Proteine. Dieser Schritt ist notwendig um die RP-Säule vor dem Verstopfen durch große Moleküle wie Proteine zu schützen. Anschließend wurde 10 Sek. gemischt und 5 Min. bei 12000 U/min zentrifugiert um einen klaren Überstand zu erhalten. 200 µl des Überstandes wurden in ein HPLC-Vial überführt, mit 600 µl Wasser versetzt und erneut gemischt. Mittels automatisierter Injektion (Autosampler) wurden 50 µl der Probe zur chromatographischen Trennung in die HPLC eingespritzt.

### 3.5.4 Auswertung

Die Detektion und Auswertung der Chromatogramme erfolgte bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 300$  nm. Die Berechnung der Konzentrationen erfolgte nach der Methode des internen Standards. Hierbei wurde das Verhältnis der Peakflächen von Analyt (Meropenem/Ceftazidim) und internem Standard (Ertapenem) gebildet und in die nachfolgende Geradengleichung (3) eingesetzt. Diese Methode berücksichtigt Verluste von Probenbestandteilen sowie andere systematische Fehler bei der Probenaufbereitung.<sup>127</sup>

$$C [A] = \frac{C [IS] \left( \frac{\text{Peakfläche A}}{\text{Peakfläche IS}} - n \right)}{m} \quad (3)$$

$m$  = Steigung;  $C [A]$  = Konzentration Analyt;  $C [IS]$  = Konzentration interner Standard

## 3.6 HPLC-Methodenvalidierung

Die Methoden wurde analog den Richtlinien der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) „*Guidance for Industry: Biochemical Method Validation*“ und der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) validiert.<sup>128,129</sup>

### 3.6.1 Identifizierung

Zur Identifizierung der Analyten wurden zunächst einzeln wässrige Proben mit 32 mg/l Ceftazidim und 20 mg/l Meropenem mit der HPLC-UV Methode vermessen und die Retentionszeiten sowie die Intensität der Peaks zur Identifizierung berücksichtigt.

### 3.6.2 Linearität

Zunächst wurde die Linearität der Methode überprüft und mittels einer Kalibriergerade charakterisiert. Hierzu wurden jeweils sieben Kalibrierstandards in fetalem Kälberserum (FCS) mit Ceftazidim und Meropenem hergestellt. Die hierzu ausgewählten Konzentrationen entsprachen denen der in der Probe zu erwartenden Mengen. Orientiert wurde sich bei hohen Konzentrationen an beschriebenen Spitzenspiegeln ( $C_{max}$ ) für Meropenem (50 mg/l) und Ceftazidim (230 mg/l).<sup>102-105</sup> Es wurden zunächst FCS-Kalibrierstandards von 2, 4, 8, 16, 32, 64, 80, 200, 300 mg/l Ceftazidim und 1, 5, 10, 20, 50, 80, 100 mg/l Meropenem hergestellt. Anschließend wurden die Kalibrierstandards analog zu dem Vorgehen für die Proben (s. 3.5.3) aufgearbeitet und mit 50 µl des internen Standards Ertapenem versetzt. Es erfolgte eine sechsfache Bestimmung mit der zu validierenden Methode.

Die mittleren Peakflächenverhältnisse von Analyt zu Ertapenem wurden gegen die eingesetzten Soll-Konzentrationen aufgetragen. Die Linearität wurde im Anschluss durch eine lineare Ausgleichsgerade und durch Ermittlung des Korrelationskoeffizienten ( $R^2$ ), als Maß für den linearen Zusammenhang der Messwerte, bestimmt.

Nach Empfehlung der GTFCh wurden die Ergebnisse mittels des Grubbs-Tests auf einem Signifikanzniveau von 95 % auf Ausreißer getestet. Nach Angaben der GTFCh dürfen nicht mehr als zwei Ausreißer auftreten und diese müssen sich auf unterschiedlichen Konzentrationsniveaus befinden. Um zu überprüfen, ob eine einfache lineare Regression mit Bestimmung des  $R^2$  möglich ist, wird ein F-Test auf Varianzhomogenität durch die GTFCh empfohlen.<sup>129</sup>

### 3.6.3 Auflösung

Die Auflösung ( $R_s$ ) einer chromatographischen Methode beschreibt die Güte der Trennung zweier Substanzen unter den gewählten physikalischen (z. B. Länge, Durchmesser der Säule, Fließgeschwindigkeit des Eluenten) und chemischen (z. B. Polarität, pH-Wert etc.) Bedingungen. Eine gute chromatographische Trennung weist eine hohe Auflösung auf. Überlappen sich noch 2 % der Peakflächen entspricht dies einer Auflösung von  $R_s = 1,0$ . Ab einer Auflösung von  $R_s = 1,5$  ist von einer vollständigen Trennung zweier Substanzen auszugehen. Die  $R_s$  wurde nach dem Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur. 8. Ausgabe; 2015) aus dem Abstand der Peaks und der Peakbreite auf halber Höhe bestimmt.<sup>127,130</sup> Diese Auswertung wurde innerhalb der Steuerungs- und Auswertungssoftware Chemstation® (Version B.02.01, Firma Agilent) automatisiert durchgeführt.

### 3.6.4 Präzision

Im nächsten Schritt wurde die Präzision der Methode überprüft. Die Präzision beschreibt die Übereinstimmung der Ergebnisse wiederholter Messungen. Sie dient als Maß für die Streuung der Messergebnisse um den Mittelwert und wird zur Erfassung von zufälligen Fehlern herangezogen. Unterschieden werden muss zwischen Messpräzision und Methodenpräzision. Die Messpräzision erfasst zufällige Fehler, die durch gerätebedingte Abweichungen entstehen und auch durch genaues Arbeiten nicht vermieden werden können. Sie steht somit für die Präzision des Analyseverfahrens. Dem gegenüber steht die Methodenpräzision, die zufällige Fehler beschreibt, die zum Beispiel durch die Probenvorbereitung entstehen können. Bei der Methodenpräzision unterscheidet man zusätzlich zwischen Intraday- und Interday-Präzision. Bei der Intraday-Präzision wird durch eine Mehrfachbestimmung inkl. Probenvorbereitung die Abweichung der Messergebnisse innerhalb eines Tages bestimmt. Durch die Interday-Präzision hingegen lässt sich die Streuung der Messergebnisse zwischen mehreren Tagen bestimmen.<sup>127,129</sup>

Als Maß für die Präzision wurde die relative Standardabweichung (Varianz) in Prozent angegeben. Innerhalb des Arbeitsbereichs durfte die Abweichung nicht größer sein als  $\pm 15\%$ . An der Nachweisgrenze (LLoQ = *lower limit of quantification*) durfte die Abweichung maximal  $\pm 20\%$  betragen. Zusätzlich kann die Genauigkeit (Verhältnis von gemessener und Soll-Konzentration in Prozent) des Ergebnisses berechnet werden. Die maximal zulässige Abweichung lag auch hier bei  $\pm 15\%$ .<sup>128,129</sup>

#### 3.6.4.1 Messpräzision

Zur Bestimmung der Messpräzision wurde eine Sechsfachbestimmung von Konzentrationen aus dem niedrigen, mittleren und hohen Konzentrationsbereich durchgeführt. Dazu wurde ein Probenpool aus FCS und den zu untersuchenden Ceftazidim (8, 16, 64 mg/l) und Meropenem (10, 20, 80 mg/l)-Konzentrationen hergestellt. Aus den Ergebnissen wurde der Mittelwert, die Standardabweichung (SD) sowie die relative SD (Varianz) ermittelt. Die relative SD sollte  $< 15\%$  sein.

#### 3.6.4.2 Methodenpräzision

Für die Methodenpräzision erfolgte ebenfalls eine Sechsfachbestimmung von Konzentrationen aus dem niedrigen, mittleren und hohen Bereich. Dabei wird die Intraday-Präzision, d. h. die Präzision innerhalb eines Tages, von der Interday-Präzision, d. h. der Präzision zwischen verschiedenen Tagen unterschieden.

#### **3.6.4.2.1 Intraday-Präzision**

Für die Intraday-Präzision erfolgte eine einzelne Aufarbeitung und Vermessung von jeweils sechs Proben von je drei Konzentrationen innerhalb eines Tages. Dazu wurden die entsprechenden Konzentrationen des Probenpools aufgetaut, aufgearbeitet und jeweils ein Mal vermessen. Verwendet wurden 8, 16, 64 mg/l Ceftazidim-Standardproben und 10, 20, 80 mg/l Meropenem-Standardproben. Die relative SD durfte hier maximal  $\pm 15 \%$  betragen.<sup>128</sup>

#### **3.6.4.2.2 Interday-Präzision**

Für die Interday-Präzision wurden jeweils Konzentrationen aus dem niedrigen, mittleren und hohen Konzentrationsbereich von Ceftazidim und Meropenem an sieben verschiedenen Tagen aus dem Probenpool aufgetaut, aufgearbeitet und vermessen. Verwendet wurden 8, 16, 64 mg/l Ceftazidim-Standardproben und 10, 20, 80 mg/l Meropenem-Standardproben. Die relative SD der Messergebnisse der einzelnen Konzentrationen durfte nicht größer als  $\pm 15 \%$  sein.<sup>128</sup>

### **3.6.5 Richtigkeit**

Die Richtigkeit einer analytischen Methode beschreibt die Nähe des mit der Methode erzeugten Ergebnisses zu dem wahren Wert (Konzentration) eines Analyten.<sup>127</sup> Dazu wurden an jeweils acht verschiedenen Tagen jeweils zwei Proben von jeweils drei verschiedenen Konzentrationen aufgearbeitet und vermessen. Verwendet wurden 8, 16, 64 mg/l Ceftazidim-Standardproben und 10, 20, 80 mg/l Meropenem-Standardproben.

Das Ausmaß der Richtigkeit wird in der Regel mittels eines systematischen Fehlers (Bias) (s. Gleichung 4) ausgedrückt. Bias-Werte bis zu  $\pm 15 \%$  vom wahren Sollwert gelten als akzeptabel. An der Bestimmungsgrenze sollte der Mittelwert nicht um mehr als 20 % vom wahren Wert abweichen.<sup>129</sup>

$$\text{Bias [\%]} = \frac{X - \text{Sollwert}}{\text{Sollwert}} \times 100 \% \quad (4)$$

$X$  = Mittelwert aller Bestimmungen

### **3.6.6 Selektivität**

Unter Selektivität versteht man die Fähigkeit einer Analysemethode, verschiedene, nebeneinander vorliegende Substanzen aus einer Probe voneinander zu trennen und zu quantifizieren. Bedingt durch die Detektion mittels eines Wellenlängendetektors ist bei der hier gewählten HPLC-Analysenmethode eine hohe Selektivität zu erwarten.<sup>127</sup> Dennoch muss untersucht werden, ob

sich die zu bestimmenden Substanzen (Ceftazidim, Meropenem) mit der ausgewählten Methode ohne Interferenzen mit anderen Komponenten (Arzneistoffe, endogene Substanzen, Verunreinigungen) die in der Probe enthalten sein können, bestimmen lassen. Hauptaugenmerk bei dieser Prüfung lag darin, zu überprüfen ob weitere Substanzen die in der Probe vorliegen können zur gleichen Zeit wie Ceftazidim und Meropenem eluiert werden und somit die Signale der zu untersuchenden Stoffe überdecken können. Dazu wurde Leerserum aufgearbeitet und vermessen, um zu überprüfen, ob in der Leermatrix bei den Retentionszeiten von Meropenem und Ceftazidim Signale auftreten.

### 3.6.7 Wiederfindungsrate

Bedingt durch die Abtrennung von Plasmaproteinen durch eine Eiweißfällung mit Acetonitril/Methanol (1:1) kann es zu einer Verminderung der Analytenkonzentration kommen. Um einen eventuellen Verlust zu quantifizieren, muss die Wiederfindungsrate für die verwendete Methode bestimmt werden. Dabei handelt es sich um das Verhältnis der Menge des Analyten, der vor der Probenaufbereitung zu einer Probe in einer spezifischen Menge hinzugefügt wird, und der Menge des Analyten, die als Messergebnis ermittelt wird. Der Wert ist in Prozent anzugeben. Dabei muss die Wiederfindungsrate nicht 100 % betragen. Die wiedergefundene Menge an Analyt und internem Standard sollte konstant, präzise und reproduzierbar sein.<sup>128,129</sup>

Die Bestimmung erfolgte, indem drei Standardproben in FCS aus dem niedrigen, mittleren und hohen Konzentrationsbereich aufgearbeitet, vermessen, die Peakflächen ermittelt und diese mit den Peakflächen der entsprechenden wässrigen Standards verglichen wurden. Dabei entsprechen die wässrigen nicht extrahierten Standards einer Wiederfindung von 100 %. Verwendet wurden 8, 16, 64 mg/l Ceftazidim-Standardproben und 10, 20, 80 mg/l Meropenem-Standardproben in FCS und wässrigem Medium.

### 3.6.8 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Da die zu validierende chromatographische Methode zur Bestimmung von Antibiotika-Spiegel im Serum von sich in Behandlung befindenden Personen gedacht ist, orientieren sich die Bestimmungsgrenzen neben dem Signal/Rausch-Verhältnis ( $SN = \text{signal-to-noise ratio}$ ) auch an den zu erreichenden MHK- spezifischen Konzentrationen der Arzneistoffe. Das S/N ergibt sich aus dem Koeffizienten von Peakhöhe [mAu] und Grundrauschen [mAu]. In der Regel weisen die mit Meropenem und Ceftazidim behandelten sensiblen Keime eine MHK von 2-8 mg/l auf.<sup>104,105</sup> Für eine ausreichende Wirkung der Antibiotika werden Wirkspiegel oberhalb der MHK über die Hälfte oder des gesamten Dosierungsintervalls (50-100 %  $fT_{>MHK}$ ) angestrebt. Das heißt die mi-



nimal quantifizierbare Konzentration kann für Meropenem bei 2 mg/l und für Ceftazidim bei 8 mg/l liegen. Messwerte unterhalb dieser Konzentrationen liegen nicht im therapeutischen Bereich.

### 3.6.8.1 Nachweisgrenze

Für die Bestimmung der Nachweisgrenze (LOD = engl.: *limit of detection*) wurden jeweils drei Konzentrationen aus dem unteren Konzentrationsbereich in FCS hergestellt und einmalig vermessen. Für Ceftazidim wurden Konzentrationen von 4, 2 und 0,8 mg/l und für Meropenem 5, 3 und 1 mg/l angefertigt. Die Peakhöhen der resultierenden Signale sowie das Grundrauschen (0-1 min) wurden mittels der HPLC-Steuerungssoftware (Chemstation®, Version B.02.01, Firma Agilent) aufgenommen. Ein S/N von 3:1 an der LOD wurde als ausreichend angesehen.<sup>129</sup>

### 3.6.8.2 Bestimmungsgrenze

Zur Ermittlung der Bestimmungsgrenze LLoQ wurden sechs Proben von 0,8 mg/l Ceftazidim und 1 mg/l Meropenem in FCS hergestellt, gemessen, die Peakhöhe der resultierenden Signale sowie das Grundrauschen (0-1 Min.) aufgenommen. Ein S/N von 6:1 an der LLoQ wird von der FDA als ausreichend angesehen. Die FDA fordert zusätzlich eine Genauigkeit von  $\pm 20\%$ , die über den Mittelwert der sechs vermessenen Proben bestimmt wird. Ebenso wird eine Präzision von  $\pm 20\%$  an der LLoQ gefordert. Daher wurden die hergestellten Proben einer Sechsfachbestimmung unterzogen.<sup>128</sup>

## 3.6.9 Stabilität

Die FDA-Guideline gibt vor, dass die Stabilität des Analyten unter verschiedenen Lagerungsbedingungen zu untersuchen ist. Zum einen soll die Langzeitstabilität unter realen Lagerungsbedingungen und die Kurzzeitstabilität bei Raumtemperatur (RT) ermittelt werden. Die Prüfung der Langzeitstabilität gibt Auskunft darüber, wie lange die Proben unter den gegebenen Bedingungen gelagert werden können, ohne dass es zu quantitativen Verlusten der Probe kommt. Durch die Untersuchung der Kurzzeitstabilität lassen sich Rückschlüsse auf die Stabilität im Autosampler und während der Aufarbeitung der Proben ziehen. Des Weiteren soll die Stabilität des Analyten nach drei Gefrier-Tau-Zyklen untersucht werden. Alle Proben zur Stabilitätsuntersuchung wurden hierzu in FCS hergestellt und unter den genannten Bedingungen gelagert.

### 3.6.9.1 Langzeitstabilität

Für die Langzeitstabilität von Meropenem und Ceftazidim in humanem Plasma gibt es bereits Angaben in der Literatur.<sup>131</sup> Die gefundenen Daten reichen allerdings nur bis zu einer Lage-

rungszeit von 8 Wochen bei -80 °C. Um die Stabilität bei -70 °C und einer Lagerungszeit von bis zu 6 Monaten zu untersuchen, wurde FCS mit entsprechenden Konzentrationen von Meropenem (20 mg/l) und Ceftazidim (16 mg/l) versetzt, aliquotiert und bei -70 °C tiefgefroren. Nach 2, 6, 8, 16 und 24 Wochen wurden jeweils einzelne Proben aufgetaut, aufgearbeitet und vermessen, um eine mögliche Abweichung von der Ausgangskonzentration festzustellen.

### **3.6.9.2 Kurzzeitstabilität**

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um die Zeit, in der Proben unbearbeitet vor oder auch während der Analyse bei Raumtemperatur (RT) gelagert werden. Die Aufarbeitung der Proben erfolgte immer direkt nach dem Auftauen, sodass maximal eine Lagerung von 20 min nach Auftauen zu erwarten war. Im Anschluss wurden die Proben aufgearbeitet und bis zur Analyse im Autosampler bei RT gelagert. Die Literaturrecherche ergab, dass Meropenem im Serum bei RT bis zu 24 h stabil ist.<sup>132</sup> Für Ceftazidim im Serum kann bei RT von einer Stabilität von ca. 9 h ausgegangen werden.<sup>131</sup> Aufgrund dieser Daten wurden die Proben maximal 9 h im Autosampler belassen. Um einen möglichen Verlust des Analyten während der Analysenzeit zu berücksichtigen, wurde der Kalibrator nach jeweils 10 Proben erneut vermessen. Unter der Annahme, dass sich der Zerfall im Kalibrator ähnlich zu dem in der Probe verhält, wurde in nachfolgend vermessenen Proben der potentielle Verlust des Analyten einberechnet. Eine eigene Untersuchung zur Kurzzeitstabilität wurde aufgrund von vorhandenen Daten nicht durchgeführt.

### **3.6.9.3 Gefrier-Tau-Stabilität**

Für die Stabilität von Meropenem und Ceftazidim nach drei Gefrier-Tau-Zyklen wurde FCS mit Meropenem (20 mg/l) und Ceftazidim (16 mg/l) versetzt und bei -70 °C tiefgefroren. Die Proben wurden jeweils dreimal im Abstand von 24 h bei -70°C eingefroren und bei RT wieder aufgetaut. Nach dem Durchlaufen von drei Zyklen wurden die Proben aufgearbeitet und vermessen.<sup>128</sup> Diese Untersuchung gibt Aufschluss, ob gewonnene Proben nach der ersten Analyse erneut eingefroren und weiter gelagert werden können ohne einen Wirkstoffverlust zu riskieren.

### 3.7 Populationspharmakokinetische Auswertung

Das populationspharmakokinetische (popPK) Modell wurde mit der Software Pmetrics® (Version 1.3.2.) für R Studio® (Version 0.99.903) ausgeführt.<sup>133</sup> Das popPK-Modell erfolgte mit Hilfe des in Pmetrics® implementierten NPAG (*non-parametric adaptive grid*) Algorithmus. NPAG verwendet einen non-parametrischen Ansatz zur popPK-Analyse (s. 1.7).

Die zugrunde liegenden Daten wurden vor der popPK-Auswertung mit Excel® 2013 (Firma Microsoft) bearbeitet und in ein Pmetrics®-kompatibles Textdokument (.csv) umgewandelt. Die Graphiken wurden entweder direkt in R® erzeugt oder mit GraphPad Prism® 5.0 (Firma GraphPad) erstellt.

#### 3.7.1 Populationspharmakokinetisches Basismodell

Die popPK-Auswertung besteht in der Regel aus der Adaption eines bestehenden, anerkannten Basismodells an erhobenen Plasmakonzentrations-Zeit-Daten. Als mögliche Basismodelle für beide Arzneistoffe wurden zunächst Ein- und Zwei-Kompartiment-Modelle untersucht.

#### 3.7.2 Restfehlermodelle

Bedingt durch analytische Messfehler (Assayvarianz), fehlerhafte Dokumentation der Antibiotikagaben oder der Probenabnahmezeitpunkte besteht ein zusätzlicher Restfehler. Um diesen, die verbleibende Variabilität zusätzlich beeinflussenden Faktor zu berücksichtigen, wird in Pmetrics® jeder Messwert mit einem Fehlermodell mit  $1/\text{Error}^2$  gewichtet. Das Gamma-Fehlermodell beschreibt dabei ein multiplikatives Modell, wobei gut designte Studien ein Gamma von 1 erreichen können, wohingegen eine schlechte Datenqualität zu höheren Gamma Werten führt. Lambda liegt ein additives Model zugrunde und liegt zwischen 0,1 und 1.<sup>134</sup>

$$\text{Error} = SD \times \text{Gamma} \quad (5)$$

$$\text{Error} = (SD^2 + \text{Lambda}^2)^{0,5} \quad (6)$$

SD = Standardabweichung; Gamma = Multiplikator; Lambda = Summand

Zusätzlich wurde die SD mit jedem Messwert verknüpft und hierdurch die gemessene Konzentration im Model entsprechend gewichtet. Dies geschah durch eine Polynomgleichung erster, zweiter und dritter Ordnung, angepasst an die beobachteten Konzentrationen und deren Stan-

dardabweichung (SD). Die gemessene Konzentration wird mit dem reziproken Wert der  $SD^2$  gewichtet. Idealerweise stammen die Werte für die Koeffizienten (C) aus der Methodvalidierung (z. B. SD der Intraday-Präzision). Für  $C_0$  wurde der kleinste im Datenset enthaltene Messwert eingesetzt. Die Koeffizienten  $C_2$  und  $C_3$  können null sein, so ergibt sich eine Geradengleichung (7) welche die SD nur in  $C_1$  berücksichtigt.<sup>134</sup>

$$Y = C_0 + C_1 \times (\text{Obs}) + C_2 \times (\text{Obs})^2 + C_3 \times (\text{Obs})^3 \quad (7)$$

$C_1$ -3 = Standardabweichung bei einer Konzentration; Obs = beobachtete Konzentrationen

### 3.7.3 Identifikation, Bewertung und Umgang mit Ausreißern

Im Rahmen des Modeling-Prozesses galt es, Ausreißer in der Datenqualität zu identifizieren und adäquat zu bewerten. Als Ausreißer sind Messwerte zu betrachten, die außerhalb des erwarteten Konzentrationsbereichs liegen. Sie entstehen entweder durch Fehler in der Probenaufbereitung (z. B. Pipettierfehler), HPLC-Analytik (z. B. Integrationsfehler) oder durch fehlerhafte Probenentnahmen bzw. frühzeitige Antibiotikainfusion. Zur Bewertung wurden die Messergebnisse im zeitlichen Zusammenhang zur Applikationszeit und den folgenden Messwerten betrachtet und zusätzlich die entsprechenden Chromatogramme gesichtet. Möglicherweise fehlerhaft integrierte Chromatogramme wurden erneut ausgewertet. Wurde eine fehlerhafte Analytik ausgeschlossen, konnte davon ausgegangen werden, dass es sich bei überhöhten Talwerten um eine Abnahme nach der Antibiotikainfusion handelte. Diese Messwerte wurden von der abschließenden Auswertung ausgenommen.

### 3.7.4 Modelldiagnostik

Die Güte der Anpassung (*goodness-of-fit*) der getesteten Modelle wurde über verschiedene Parameter sowie die visuelle Inspektion verschiedener Graphiken beurteilt. Berücksichtigt wurde der Korrelationskoeffizient ( $R^2$ ), die Abnahme der *log-likelihood*, die Güte der Graphiken der gemessenen (Obs) vs. individuelle (indPRED)/für die populations Vorhersage (popPRED). Außerdem werden der *Visual Predictive Check* (VPC) sowie die Verteilung der gewichteten Residuen vs. die indPRED und die Zeit berücksichtigt.

#### 3.7.4.1 Korrelationskoeffizient

Der Korrelationskoeffizient ( $R^2$ ) der Obs gegenüber der individuell (indPRED) oder für die Population (popPRED) vorhergesagten Konzentrationen beschreibt die Güte des linearen Zusam-

menhangs. Je näher  $R^2$  an die Zahl Eins heranreicht, desto besser ist die Korrelation zwischen indPRED und Obs.

### 3.7.4.2 Log-likelihood

Bei der *likelihood*-Funktion handelt es sich um eine Schätzfunktion für die Wahrscheinlichkeit mit der ein Messwert in der Population zu beobachten ist. Um das Maximum der Wahrscheinlichkeit zu berechnen, muss die zweite Ableitung gebildet werden, d. h. die Funktion logarithmiert werden. Die *log-likelihood* stellt dann die maximale Wahrscheinlichkeit dar, mit der ein Wert in der untersuchten Population auftritt. Dabei wird davon ausgegangen, dass die  $-2 \times \log\text{-likelihood}$  proportional zum *Model-Fit* ist. Mittels des *log-likelihood ratio*-Tests wurde bei einem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  eine Verringerung der *log-likelihood* im Vergleich zum Basismodell um mehr als 3,84 (basierend auf  $X^2_{\alpha=0,05, v=1} = 3,84$ ) als signifikante Verbesserung des *Model-Fits* erachtet.<sup>114</sup>

Die Präzision der Parameterabschätzung wurde zusätzlich mittels des Bias und der Genauigkeit der Obs vs. indPRED bzw. popPRED bewertet. Außerdem wurden zwei Informationskriterien, das Akaike (AIC) und das Bayessche Informationskriterium (BIC) benutzt, um den *Model-Fit* zu bewerten. Beide Kriterien beschreiben das Maß der Anpassungsgüte eines Modells als minimale Varianz der Residuen.

### 3.7.4.3 Visuelle Inspektion der Graphik

#### 3.7.4.3.1 Beobachtete Messwerte (Obs) vs. Populationsvorhersage (popPRED)

Mit der Betrachtung des Streudiagramms in dem die gemessenen Konzentrationen (Obs) gegen die für die Population vorhergesagten Werte (popPRED) aufgetragen wurden, kann auf einfache Weise die Güte des Modells bewertet werden. Unter der Annahme, dass alle Individuen einer Population die gleichen kinetischen Parameter besitzen, sind die popPRED mit den Obs identisch und es ergibt sich eine Gerade mit einer einheitlichen Steigung von 1 sowie einem  $R^2$  von 1. Aufgrund der bestehenden intraindividuellen Variabilität in der Population tritt dieser Fall in der Realität nicht auf. So musste das Streudiagramm für die hier untersuchten Modelle auf eine andere Art betrachtet werden. So wurde für die *goodness-of-fit* der Modelle die symmetrische Verteilung der Punkte entlang der gesamten Gerade betrachtet. Als weiterer Punkt wurde die Dichte, mit der sich die Punkte um die gesamte Gerade verteilen betrachtet.<sup>135</sup>

#### 3.7.4.3.2 Beobachtete Messwerte (Obs) vs. individuelle Vorhersage (indPRED)

Hierbei wurden die gemessenen Werte (Obs) mit den individuell vorhergesagten Werten (indPRED) verglichen. In der indPRED werden intraindividuelle Unterschiede (Kovariablen) bei

der Vorhersage der Konzentrationen berücksichtigt. Durch diese Berücksichtigung liegen die indPRED in der Regel näher an den Obs und man erhält bei der Analyse der Graphik ein höheres  $R^2$ . Die Begutachtung der Darstellung erfolgte auch hier im Hinblick auf die symmetrische Verteilung der Punkte sowie deren Dichte auf jeder Seite der Geraden. Außerdem wurde die Streuung der Punkte um die Gerade bewertet.<sup>135</sup>

Zeigten die o. g. Darstellungen ein systematisches Unter-/Überschätzen der vorhergesagten Werte, deutete dies auf ein Problem innerhalb des Modells hin, welches nicht durch Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität korrigiert werden konnte.

### **3.7.4.3.3 Visual Predictive Check (VPC)**

Der *Visual Predictive Check* (VPC) ist eine Methode zur internen Validierung des Modells. Dabei werden nach der Methode von Mentré und Escolano die *normalized prediction distribution errors* (NPDE) errechnet.<sup>136</sup> Dabei dient jedes Individuum der Population als Muster für die Simulation 1000 weiterer Konzentrations-Zeit-Profile. Die Simulationen beruhen dabei auf dem zugrunde liegenden Strukturmodell, dessen kinetischen Parametern und der Wahrscheinlichkeitsverteilung, also dem zu validierenden popPK-Modell. Die simulierten Konzentrations-Zeit-Profile wurden anschließend in Korrelation zu den Obs gesetzt. Dabei sollten die Obs homogen innerhalb der Quartile verteilt sein und max. 10 % der Obs außerhalb des vorhergesagten Konzentrations-Zeit-Verlaufs liegen.

### **3.7.4.3.4 Gewichtete Residuen**

Als Residuen (RES) versteht man die Differenz zwischen den indPRED und den Obs. Werden die Residuen zum Beispiel mit der Restvariabilität des Modells normalisiert ergeben sich daraus die gewichteten Residuen (WRES = *weighted residuals*). Durch die Normalisierung können die WRES als Indikator für die SD des Modells angesehen werden. Die WRES sollten in der Regel mit einer Varianz von 1 normalverteilt um den Wert 0 vorliegen. Mit einer Toleranz von einer dreifachen SD um den wahren Wert sollten die WRES zwischen +3 und -3 liegen.<sup>114,135</sup> Zeigten sich bei diesen Darstellungen Werte  $> 3$ , so waren dies Punkte an denen das popPK-Modell indPRED-Werte berechnet, die niedriger sind als die Obs (indPRED  $<$  Obs). Dies indizierte ein Unterschätzen der Messwerte durch das Modell. Waren die WRES  $< 3$  so wurde vom umgekehrten Fall ausgegangen und das gewählte Modell führte zu einem Überschätzen der indPRED.<sup>114</sup>

### Gewichtete Residuen vs. individuelle Vorhersagen (indPRED)

Um bewerten zu können ob das Modell über den gesamten Konzentrationsbereich ausreichend genaue Vorhersagen treffen kann, wurden die WRES vs. indPRED betrachtet.

### Gewichtete Residuen vs. Zeit

Da popPK-Modelle direkt von der Zeit abhängig sind, musste auch die Verteilung der WRES im zeitlichen Verlauf begutachtet werden um die Güte des Modells zu bewerten. Durch eine solche Betrachtung konnte geprüft werden, ob das Modell auch im zeitlichen Verlauf konstant gute Werte vorhersagt.<sup>135</sup>

### **3.7.5 Kovariablen**

Das Ziel des Berücksichtigens von Kovariablen in popPK-Modellen ist es, die verbleibende Variabilität in relevanten pharmakokinetischen Parametern, wie CL oder  $V_d$ , zu erklären und die Vorhersage des Modells zu verbessern.

Als Kovariablen kommen in der Regel demographische Daten (z. B. Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht) oder Parameter, die den aktuellen Erkrankungsgrad oder eine Organfunktion (z. B. SAPS II, SOFA, CRP, Serumkreatinin) beschreiben, in Frage. Um geeignete Kovariablen auszuwählen wurde berücksichtigt, welche Faktoren biologisch sinnvoll erschienen, um die Kinetik von Meropenem und Ceftazidim zu beeinflussen.

Um für das Modell geeignete Kovariablen zu identifizieren, wurden zunächst die durch das Basismodell abgeschätzten PK-Parameter via Excel® in Relation zu potentiellen Kovariablen gesetzt. Sinnvoll zusammenhängende PK-Parameter und Kovariablen wurden in Graphiken dargestellt. Die graphische Darstellung erleichterte die Auswahl geeigneter Kovariablen und lieferte Hinweise auf deren Einfluss auf die interindividuelle Variabilität. So identifizierte Kovariablen wurden im nächsten Schritt nacheinander (*forward inclusion*) im Modell berücksichtigt.

Als geeignete Kovariablen wurden folgende Parameter getestet: Körpergewicht (WT), Größe (HT), SOFA, SAPS II, Restdiurese (RD), BFR, UFR, und eGFR. Dabei wurden kontinuierliche Kovariablen nach der Standardisierung auf den Mittelwert entweder durch einen linearen oder exponentiellen Zusammenhang berücksichtigt.

So wurde der Effekt des Körpergewichts auf das  $V_d$  oder CL z. B. durch folgende Gleichungen (8/9) getestet:

$$V = V_p \times (WT/MW) \quad (8)$$

$$CL = CL_p \times (WT/MW)^{0,75} \quad (9)$$

CL = individuell vorhergesagte Clearance;  $CL_p$  = für die Population abgeschätzte Clearance; MW = Mittelwert des Körpergewichts der untersuchten Population; V = individuell vorhergesagtes Verteilungsvolumen;  $V_p$  = für die Population abgeschätztes Verteilungsvolumen; WT = Körpergewicht [kg]

### 3.7.6 Monte-Carlo-Simulationen

Um bei jedem behandelten Patienten das PD-Ziel und damit einen Therapieerfolg zu erzielen, muss die Exposition des Antibiotikums gegenüber dem Keim ausreichend hoch sein. Diese Exposition variiert unter den Patienten aufgrund von pharmakokinetischen Unterschieden im  $V_d$  oder der CL. Genau diese Unterschiede müssen jedoch berücksichtigt werden, um die optimale Dosis zu ermitteln. Da jedoch in der Regel wenig valide Daten vorliegen um diese Variabilität zu definieren, wird ein statistisches Verfahren, die Monte-Carlo-Simulation (MCS) verwendet. Auf Basis einer Wahrscheinlichkeitstheorie, hier das popPK-Modell, werden Vorhersagen zu Plasmakonzentrationsverläufen für verschiedene Dosierungen zukünftiger Patienten getroffen.<sup>137,138</sup> Berücksichtigt wurden bei dieser Berechnung die kinetischen Parameter des Modells, der Einfluss von Kovariablen, die verbleibende Variabilität sowie die Proteinbindung (PB) der untersuchten Arzneistoffe. Insgesamt wurden pro Dosierungsschema 1000 Patienten ( $n = 1000$ ) mit zufällig gewählten Werten für  $V_d$  und CL auf Basis des Mittelwertes und der SD des zugrunde liegenden Modells simuliert. So wurde der mittlere Plasmakonzentrationsverlauf sowie die SD der vorhergesagten Kurven berechnet. Simuliert wurde für die ersten 24 h der Therapie mit Meropenem und Ceftazidim. Der Einsatz der SLED wurde mit 5 bzw. 6 h im letzten Intervall bei einer Dosierung alle 8 h oder in der zweiten Hälfte des Intervalls bei einer Dosierung alle 12 h simuliert. Die Plasmaproteinbindung von Meropenem und Ceftazidim wurde mit 2 bzw. 17 % berücksichtigt.<sup>95,139</sup> Als Dosierungen wurden 500-2000 mg alle 8-12 h getestet.

### 3.7.7 Probability of target attainment

Um die Wahrscheinlichkeit, mit der das PD-Ziel (PTA = *Probability of target attainment*) für verschiedenen Dosierungen erreicht wird, zu berechnen, wurden die Ergebnisse der MCS in Relation zur MHK der für das Antibiotikum sensiblen Keime gestellt.<sup>140</sup> Dabei wird keine MHK-Verteilung berücksichtigt. Das Ergebnis der Simulation repräsentiert die Wahrscheinlichkeit, mit



der die gewählte Dosierung das vorgegebene Ziel von 40/50 oder 100 %  $fT >_{\text{MHK}}$  für eine empirische Therapie mit unbekanntem, aber für das Antibiotikum sensiblen Keim, erreicht.

### **3.7.8 Fractionate target attainment**

Bei dem *fractionate target attainment* (FTA) wurde die antibiotische Exposition gegenüber der MHK-Verteilung der Population eines spezifischen Keimes, hier *Pseudomonas aeruginosa*, untersucht. Diese Untersuchung berücksichtigt die MHK-Verteilung in der Wahrscheinlichkeit mit der das PD-Ziel für diesen Keim erreicht wird.

Dabei wurden die Ergebnisse der MCS in Relation der MHK-Verteilung für Ceftazidim und Meropenem von *Pseudomonas aeruginosa* und dem pharmakodynamischen Ziel von 40/50 oder 100 %  $fT >_{\text{MHK}}$  gesetzt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnis der Evaluierung geeigneter Antibiotika

Die Datenanalyse ergab dass 61 % (25/41) der Dialyse-Patienten innerhalb von vier Monaten mit Ceftazidim unter SLED behandelt wurden. Für das Meropenem-Kollektiv zeigte sich eine Rate von 42 % (28/66). Daher wurden Meropenem und Ceftazidim als geeignete Substanzen für die hier vorgestellte Studie klassifiziert.

### 4.2 Ergebnis in-vitro-Versuch

CEF, CIP, FLU, GEN, LIN, MER, MET, PIP, VAN und VOR diffundierten in NaCl 0,9 % frei durch den Filter. Die jeweiligen CL waren vergleichbar (s. Tabelle 10). Ein sofortiger überproportionaler Verlust von RIF (94 % in den ersten 15 Minuten), verbunden mit einem visuellen Wechsel der Filterfarbe von weiß nach rot, indizierte dessen Bindung an die Oberfläche des Filtermaterials. Nach 45 min des Untersuchungszeitraumes lagen die Arzneistoffkonzentrationen weit unterhalb der Nachweisgrenze der HPLC. Die Abnahme der Arzneistoff-CL in Human Albumin 5 % korrelierte mit der Zunahme der zugehörigen Proteinbindungen.

	CEF	CIP	FLU	GEN	LIN	MER	MET	PIP	VAN	VOR
<b>CL in NaCl 0,9 % [l/h]</b>	4,5	4,5	4,1	4,1	4,3	4,7	4,9	4,5	3,3	4,3
<b>CL in HA 5 % [l/h]</b>	2,5	2,0	0,6	3,0	2,2	3,0	2,4	1,6	2,2	1,9
<b>PB in HA 5 % [%]</b>	13,8	13,7	66,7	35,3	25,7	0	3,5	6,0	32,4	39,6

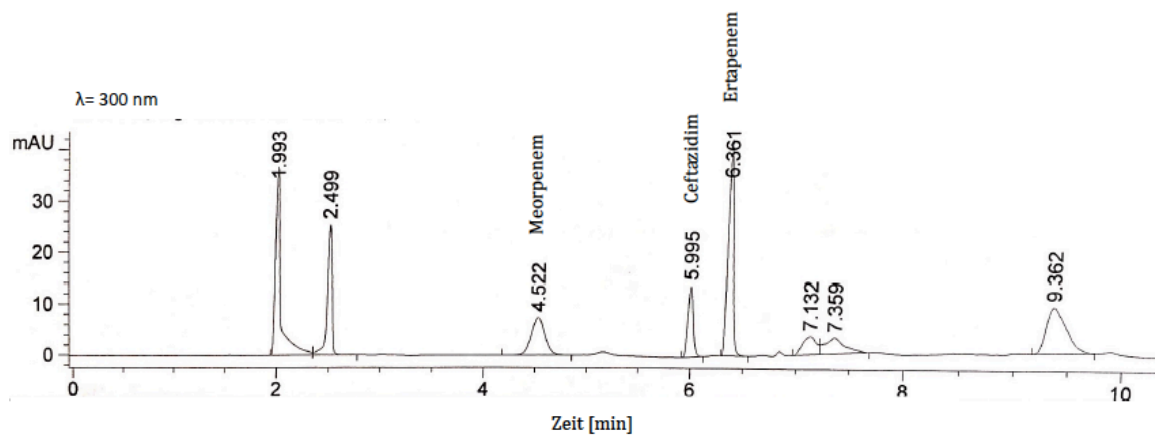
CEF = Ceftazidim; CIP = Ciprofloxacin; CL = Clearance; FLU = Flucloxacillin; GEN = Gentamicin;  
 HA = human Albumin; LIN = Linezolid; MER = Meropenem; MET = Metronidazol; NaCl = Kochsalzlösung;  
 PIP = Piperacillin; VAN = Vancomycin; VOR = Voriconazol

Tabelle 10: Ergebnisse *in-vitro*-Dialysierbarkeit von Antiinfektiva unter SLED

### 4.3 HPLC Validierung

#### 4.3.1 Identifizierung der Analyten und Retentionszeit

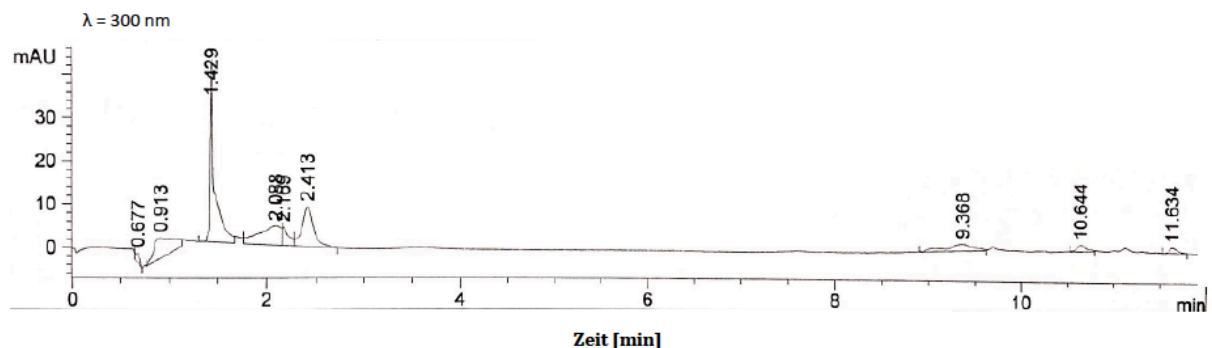
Bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 300$  nm konnten sowohl Meropenem als auch Ceftazidim identifiziert werden. Bei einem Injektionsvolumen von je 50  $\mu$ l betrug die Retentionszeit für Meropenem 4,5 Min., für Ceftazidim 5,9 Min. und für den internen Standard Ertapenem 6,4 Min. (s. Abbildung 7).



mAU = *milli absorbance units*; nm = Nanometer;  $\lambda$  = Wellenlänge

Abbildung 7: Chromatogramm

Das Chromatogramm des Leerserums zeigte zu den identifizierten Retentionszeiten von Meropenem und Ceftazidim keine störenden Signale (s. Abbildung 8).



mAU = *milli absorbance units*; nm = Nanometer;  $\lambda$  = Wellenlänge

Abbildung 8: Chromatogramm FCS (Leerserum)

### 4.3.2 Linearität

Nach Festlegung der linearen Ausgleichsgerade nach Auftragen des Peakflächenverhältnisses Analyt/IS Ertapenem gegen das Verhältnis Konzentration Analyt/IS, ergab sich ein  $R^2$  für Ceftazidim von 0,999 und für Meropenem von  $R^2 = 0,9979$  (s. Abbildung 9). Ein  $R^2$  nahe an eins weist eine hohe Linearität aus. Der Grubbs-Test von Meropenem ergab keinen Ausreißer. Bei Ceftazidim dagegen ergab sich ein Ausreißer bei einer Konzentration von 32 mg/l (hier wurde die Vermessung unterbrochen und die Vials standen ca. 48 h bei RT im Autosampler).

Konzentrations- verhältnis Ceftazidim/IS	Flächenverhältnis Ceftazidim/IS	Konzentrations- verhältnis Meropenem/IS	Flächenverhältnis Meropenem/IS
0,2	0,0676	0,1	0,0493
0,4	0,1150	0,5	0,1970
0,8	0,2495	1	0,3582
1,6	0,5010	2	0,7000
3,2	1,0794	5	1,6694
6,4	2,0434	8	2,8929
8,0	2,5741	10	3,7002

Tabelle 11: Linearität der Meropenem und Ceftazidim HPLC-Methode

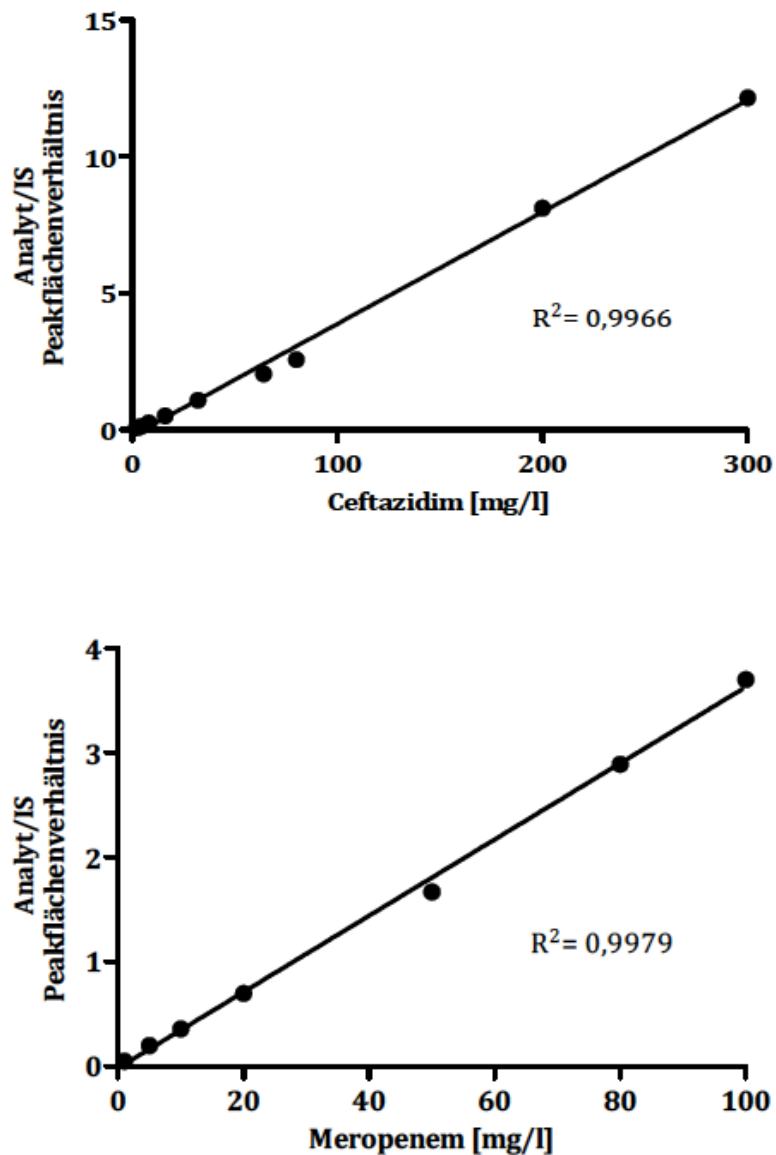


Abbildung 9: Linearität der Ceftazidim und Meropenem HPLC-Methode

### 4.3.3 Auflösung

Die Auflösung der verwendeten Methode war über den ganzen Konzentrationsbereich ausreichend. Im niedrigen Konzentrationsbereich für Ceftazidim von 0,8 mg/l lag die  $R_s$  bei 4,29 und für Meropenem von 1 mg/l bei  $R_s$  von 1,5. Meropenem wies bei einer Retentionszeit von  $3,9 \pm 5\%$  keinen Konkurrenzpeak neben sich auf. Auch bei hohen Konzentrationen von Ceftazidim 64 mg/l ( $R_s = 16,36$ ) und Meropenem 80 mg/l ( $R_s = 5,22$ ) zeigte die Methode eine hohe Auflösung.

#### 4.3.4 Messpräzision

Die Sechsfachbestimmung der drei Standardproben sind in Tabelle 12 und Tabelle 13 aufgeführt. Die relative SD als Maß für die Messgenauigkeit des Verfahrens lag unterhalb von 1 %. Damit sind gerätebedingte Schwankungen als sehr gering zu bewerten.

Messpräzision (sechsfache Vermessung eines Standards)									
Ceftazidim									
	[mg/l]	Grubbs-Test		[mg/l]	Grubbs-Test		[mg/l]	Grubbs-Test	
	<b>8</b>	xi-x	xi-x / STABW	<b>16</b>	xi-x	xi-x / STABW	<b>64</b>	xi-x	xi-x / STABW
Tag 1	7,83	-0,13	1,8235	15,85	0,14	0,8486	65,34	0,86	1,5355
Tag 2	7,96	0,00	0,0456	15,92	0,06	0,4086	64,3	0,18	0,3286
Tag 3	8,01	0,05	0,6382	16,15	0,16	1,0371	64,81	0,33	0,5855
Tag 4	7,99	0,03	0,3647	15,78	0,21	1,2886	63,87	0,61	1,0993
Tag 5	7,95	-0,01	0,1823	16,05	0,07	0,4086	64,63	0,15	0,2629
Tag 6	8,04	0,08	1,0485	16,16	0,18	1,1000	63,95	0,53	0,9559
Mittelwert [mg/l]	7,96			15,99			64,48		
SD	0,0731			0,1591			0,5579		
rel, SD [%]	0,9182			0,9953			0,8652		
xi-x / STABW > p ? p= 1,8871	<u>Kein</u> <u>Ausrei-</u> <u>ßer</u>			<u>Kein</u> <u>Ausrei-</u> <u>ßer</u>			<u>Kein</u> <u>Ausrei-</u> <u>ßer</u>		
Abweichung < 1 %	<u>&lt; 1 %</u>			<u>&lt; 1 %</u>			<u>&lt; 1 %</u>		
Genauigkeit [%]	<u>99,54</u>			<u>99,91</u>			<u>100,76</u>		

Tabelle 12: Messpräzision Ceftazidim

## Ergebnisse

Messpräzision (sechsfache Vermessung eines Standards)									
Meropenem									
	[mg/l]	Grubbs-Test		[mg/l]	Grubbs-Test		[mg/l]	Grubbs-Test	
	<b>10</b>	xi-x	xi-x / STABW	<b>20</b>	xi-x	xi-x / STABW	<b>80</b>	xi-x	xi-x / STABW
Tag 1	10,27	0,01	0,1083	20,00	0,05	0,8100	83,25	0,34	1,6860
Tag 2	10,25	0,01	0,2167	20,06	0,01	0,1955	83,02	0,11	0,5566
Tag 3	10,20	0,06	1,0292	20,03	0,02	0,2801	82,91	0,00	0,0164
Tag 4	10,24	0,02	0,3792	20,17	0,12	1,8814	82,79	0,12	0,5729
Tag 5	10,24	0,02	0,3792	20,00	0,05	0,8100	82,69	0,22	1,0640
Tag 6	10,38	0,12	1,8959	20,04	0,01	0,1767	82,78	0,13	0,6220
Mittelwert [mg/l]	10,26			20,05			82,91		
SD	0,0615			0,0632			0,2036		
rel. SD [%]	0,5996			0,3150			0,2456		
xi-x /STABW > p? p= 1,8871	<u>Ein Ausrei- ßer</u>			<u>Kein Ausreißer</u>			<u>Kein Aus- reißer</u>		
Abweichung < 1 %	<u>≤ 1 %</u>			<u>≤ 1 %</u>			<u>≤ 1 %</u>		
Genauigkeit [%]	<u>102,63</u>			<u>100,26</u>			<u>103,63</u>		

Tabelle 13: Messpräzision Meropenem

#### 4.3.5 Intraday-Präzision

Die relative Standardabweichung als Maß für die Methodenpräzision lag für Ceftazidim zwischen 1,1 % und 2,9 % und für Meropenem zwischen 2,2 % und 9,6 %. Hiermit wird die Vorgabe einer Abweichung max.  $\pm 15$  % der FDA-Guideline für bioanalytische Analysenmethoden über den gesamten Konzentrationsbereich eingehalten (siehe Tabelle 14).

<b>Intraday-Präzision</b>						
	<b>Ceftazidim [mg/l]</b>			<b>Meropenem [mg/l]</b>		
	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>64</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>80</b>
	7,52	16,41	63,31	8,59	20,06	75,45
	7,72	16,46	64,07	8,46	20,05	77,8
	8,25	16,39	66,84	9,00	19,91	81,09
	7,94	16,89	64,99	10,61	17,91	78,05
	7,74	16,69	65,17	10,52	19,17	76,69
	7,98	16,72	63,32	10,34	19,56	78,02
<b>Auswertung</b>						
Mittelwert [mg/l]	7,88	16,59	64,62	9,59	19,44	77,85
SD	0,2318	0,1854	1,2299	0,9213	0,7534	1,7163
rel. SD [%]	2,9426	1,1170	1,9034	9,6102	3,8748	2,2047
Abweichung < $\pm 15$ %	<u><math>\leq 15</math> %</u>	<u><math>\leq 15</math> %</u>	<u><math>\leq 15</math> %</u>	<u><math>\leq 15</math> %</u>	<u><math>\leq 15</math> %</u>	<u><math>\leq 15</math> %</u>
Genauigkeit [%]	98,48	103,71	100,96	95,87	97,22	97,31

Tabelle 14: Intraday-Präzision



#### 4.3.6 Interday-Präzision

Die Untersuchung der Interday-Präzision (s. Tabelle 15) zeigte, dass die Abweichung der Messergebnisse zwischen verschiedenen Tagen etwas höher lag als innerhalb eines Tages. Dennoch wurde die Grenzen von  $< \pm 15\%$  eingehalten.

<b>Interday-Präzision</b>						
	<b>Ceftazidim [mg/l]</b>			<b>Meropenem [mg/l]</b>		
	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>64</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>80</b>
Tag 1	8,01	16,18	65,83	9,15	17,6	70,15
Tag 2	8,07	16,23	63,86	10,25	20,06	83,02
Tag 3	8,25	16,39	66,84	11,00	21,53	81,54
Tag 4	7,88	16,23	63,19	9,59	19,4	72,88
Tag 5	7,27	15,68	65,43	9,57	17,89	79,07
Tag 6	7,38	15,39	59,59	9,29	17,88	64,73
<b>Auswertung</b>						
Mittelwert [mg/l]	7,81	16,02	64,12	9,81	19,06	75,23
SD	0,3612	0,3566	2,3626	0,6353	1,4211	6,5425
rel. SD [%]	4,6243	2,2267	3,6845	6,4772	7,4555	8,6965
Abweichung $< \pm 15\%$	<u><math>&lt; 15\%</math></u>	<u><math>&lt; 15\%</math></u>	<u><math>&lt; 15\%</math></u>	<u><math>&lt; 15\%</math></u>	<u><math>&lt; 15\%</math></u>	<u><math>&lt; 15\%</math></u>
Genauigkeit [%]	97,63	100,10	100,19	98,08	95,30	94,04

Tabelle 15: Interday-Präzision

### 4.3.7 Richtigkeit

Das Ausmaß der Richtigkeit wurde mittels des systematischen Fehlers (Bias) beschrieben. Die Untersuchung der Richtigkeit (s. Tabelle 16) ergab für alle untersuchten Konzentrationen einen Bias von max.  $\pm 15\%$ .

<b>Richtigkeit</b>						
	<b>Ceftazidim [mg/l]</b>			<b>Meropenem [mg/l]</b>		
	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>64</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>80</b>
Tag 1/1	7,26	15,78	69,95	10,20	20,03	82,91
Tag 1/2	7,18	15,83	69,89	10,24	20,17	82,79
Tag 2/1	7,94	16,69	64,99	7,67	15,11	69,80
Tag 2/2	7,74	16,62	65,17	7,38	16,17	68,68
Tag 3/1	7,25	16,62	63,19	9,59	19,27	72,88
Tag 3/2	7,88	16,23	60,16	9,38	19,40	75,97
Tag 4/1	7,27	15,68	65,43	9,57	18,01	78,08
Tag 4/2	7,07	15,55	65,68	9,56	20,39	74,63
Tag 5/1	7,38	15,39	59,59	9,29	17,88	64,73
Tag 5/2	7,49	15,52	61,97	8,25	15,12	64,60
Tag 6/1	7,37	14,88	63,76	11,23	20,67	85,18
Tag 6/2	7,15	14,08	62,30	11,72	20,94	86,00
Tag 7/1	8,07	16,23	63,86	11,00	21,53	81,54
Tag 7/2	7,99	16,38	64,58	11,09	21,63	81,28
Tag 8/1	8,01	16,18	65,83	9,15	17,60	70,15
Tag 8/2	7,70	15,93	64,33	8,50	17,02	68,82
<b>Auswertung</b>						
Mittelwert [mg/l]	7,55	15,85	64,42	9,61	18,81	75,50
SD	0,3502	0,6877	2,8314	1,2684	2,1633	7,2270
Bias [%]	<u>5,66</u>	<u>0,94</u>	<u>0,65</u>	<u>3,86</u>	<u>5,96</u>	<u>5,62</u>
rel. SD [%]	4,64	4,34	4,40	13,19	11,50	9,57
Bias < 15 %	<u>&lt; 15 %</u>	<u>&lt; 15 %</u>	<u>&lt; 15 %</u>	<u>&lt; 15 %</u>	<u>&lt; 15 %</u>	<u>&lt; 15 %</u>
Genauigkeit [%]	94,34	99,06	100,65	96,14	94,04	94,38

Tabelle 16: Richtigkeit

#### 4.3.8 Wiederfindungsrate

Sowohl für Meropenem als auch für Ceftazidim waren die Wiederfindungsraten in FCS konstant, reproduzierbar und mit  $\geq 75\%$  ausreichend hoch (s. Tabelle 17, Tabelle 18). Aufgrund dessen wurde davon abgesehen, einen Ausgleichsfaktor zu bestimmen.

Wiederfindungsrate Ceftazidim				
	in FCS		in Wasser	
	4 [mg/l]	64 [mg/l]	4 [mg/l]	64 [mg/l]
Peakfläche [mAu*s]	1087044	21821916	1429070	20433611
Peakfläche [mAu*s]	1088880	21806740	1431294	20409927
Peakfläche [mAu*s]	1073707	21800288	1439146	20391304
Peakfläche [mAu*s]	1089264	21770850	1426848	20339990
Peakfläche [mAu*s]	1081528	21749715	1422018	20388425
Peakfläche [mAu*s]	1089256	21729607	1426416	20326389
Mittelwert [mAu*s]	1084946	21779852	1429132	20381607
Wiederfindung [%]	<u>75,92</u>	<u>106,86</u>	= 100,00	= 100,00

FCS = Fetales Kälberserum; mAu\*s = *milli absorbance units* \* Sekunde = Peakfläche

Tabelle 17: Wiederfindungsrate Ceftazidim

Wiederfindungsrate Meropenem				
	in FCS		in Wasser	
	20 [mg/l]	80 [mg/l]	20 [mg/l]	80 [mg/l]
Peakfläche [mAu*s]	7790578	23075258	7509132	26123691
Peakfläche [mAu*s]	7602263	23053822	7525388	26253784
Peakfläche [mAu*s]	7519951	22991647	7488864	26047705
Peakfläche [mAu*s]	7509676	23005022	7478781	26037527
Peakfläche [mAu*s]	7703014	22951985	7491801	25997614
Peakfläche [mAu*s]	7622097	13975493	7440046	25984137
Mittelwert [mAu*s]	7624597	21508871	7489002	26074076
Wiederfindung [%]	<u>101,81</u>	<u>82,49</u>	= 100,00	= 100,00

FCS = Fetales Kälberserum; mAu\*s = *milli absorbance units* \* Sekunde = Peakfläche

Tabelle 18: Wiederfindungsrate Meropenem

#### 4.3.9 Bestimmungsgrenze

Im Zuge der Bestimmung der Nachweisgrenze (s. 4.2.9) zeigte sich, dass das S/N bei einer Konzentration von 1 mg/l für Meropenem mit 18:1 und bei 0,8 mg/l für Ceftazidim bei 13:1 noch oberhalb des geforderten Wert von 6:1 liegt (s. Tabelle 19). Daher wurden diese Konzentrationen auch für die Ermittlung der Bestimmungsgrenze verwendet und zusätzlich die Präzision (rel. SD %) und Genauigkeit (%) der Methode bei diesen Konzentrationen untersucht. Sowohl die relative SD und die Genauigkeit lagen innerhalb der geforderten Grenzen.

<b>Bestimmungsgrenze</b>		
	<b>Ceftazidim [mg/l]</b>	<b>Meropenem [mg/l]</b>
	<b>0,8</b>	<b>1</b>
Messung 1	0,73	1,09
Messung 2	0,78	1,12
Messung 3	0,78	0,97
Messung 4	0,80	1,08
Messung 5	0,75	0,99
Messung 6	0,74	1,02
Mittelwert [mg/l]	0,76	1,05
SD	0,0273	0,0602
rel. SD [%]	<u>3,58</u>	<u>5,77</u>
Genauigkeit [%]	<u>95,42</u>	<u>104,50</u>

Tabelle 19: Bestimmungsgrenze

#### 4.3.10 Nachweisgrenze

Die für die Nachweisgrenze untersuchten Konzentrationen in FCS zeigten ein ausreichendes S/N mit einem Verhältnis von größer 3:1 (s. Tabelle 20). Aufgrund der Tatsache, dass Konzentrationen unterhalb von 2-8 mg/l für die untersuchten Betalaktam-Antibiotika als subtherapeutisch gelten, wurde für Meropenem 1 mg/l und für Ceftazidim 0,8 mg/l als ausreichend niedrige Nachweisgrenze festgelegt. Aufgrund des guten S/N von 6:1 entspricht die Nachweisgrenze auch der Bestimmungsgrenze (s. 4.2.8).

<b>Nachweisgrenze</b>						
	<b>Meropenem</b>			<b>Ceftazidim</b>		
Konzentration [mg/l]	5	3	<b>1</b>	4	2	0,8
Peakhöhe [mAu*s]	1,7	1,2	0,55	1,6	0,76	0,33
Grundrauschen [mAu*s]	0,336	0,318	0,422	0,323	0,414	0,022
<b>S/N</b>	<b>52,9</b>	<b>34,5</b>	<b>18,4</b>	<b>54,10</b>	<b>35,0</b>	<b>13,60</b>

mAu\*s = *milli absorbance units* \* Sekunde = Peakfläche; S/N = Signal-Rausch-Verhältnis

Tabelle 20: Nachweisgrenze

### 4.3.11 Langzeitstabilität

Über die Untersuchungszeit von ca. 17 Monaten war ein Substanzverlust bei Meropenem von 36,3 % und bei Ceftazidim von 8,9 % zu beobachten (s. Tabelle 21, Abbildung 10). Bei Meropenem zeigte sich ein erheblicher Verlust innerhalb des ersten Monats.

Tage	Ceftazidim [mg/l] (Soll: 16)	Tage	Meropenem [mg/l] (Soll: 20)
0	15,48	0	19,98
30	14,94	30	16,14
500	14,1	500	14,73
Verlust [%]	<u>8,91</u>	Verlust [%]	<u>36,28</u>

Tabelle 21: Langzeitstabilität von Ceftazidim und Meropenem bei -70 °C

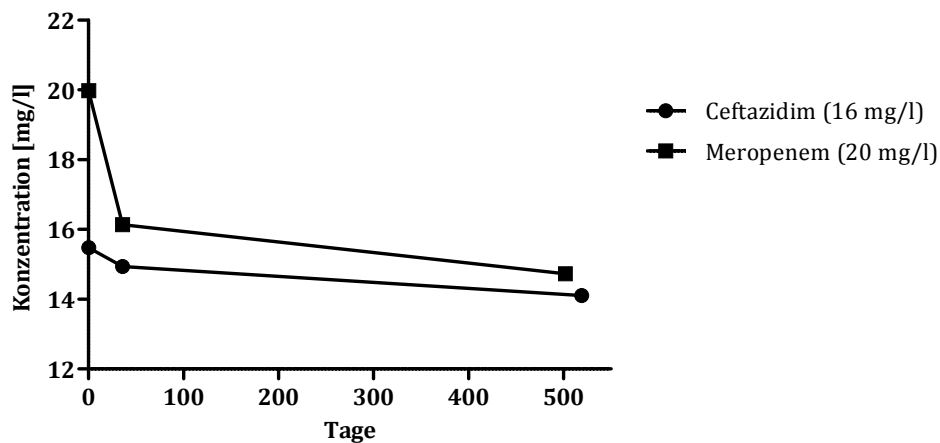


Abbildung 10: Langzeitstabilität von Ceftazidim und Meropenem bei -70 °C

#### 4.3.12 Gefrier-Tau-Zyklen

Nach jeweils drei Gefrier-Tau-Zyklen pro Substanz zeigte sich für beide Wirkstoffe ein erheblicher Verlust (s. Tabelle 22, Abbildung 11). Bei Cefprozid betrug der Verlust durch den Gefrier-Tau-Prozess 32,9 % und für Meropenem sogar 42,8 %. Aufgrund dieser Daten wurden die entnommenen und bei -70 °C gelagerten Proben nach einmaligem Auftauen und anschließendem Aufarbeiten nicht wieder eingefroren. Ein wiederholtes Auftauen, um zum Beispiel aufgrund eines Mess- oder Systemfehlers die Probe erneut zu analysieren, hätte unter diesen Bedingungen zu verfälschten Ergebnissen geführt.

Gefrier-Tau-Stabilität		
Zyklus	Ceftazidim [mg/l] (Soll: 16)	Meropenem [mg/l] (Soll: 20)
0	15,48	19,98
3	10,38	11,43
<b>Verlust [mg]</b>	5,1	8,55
<b>Verlust [%]</b>	<b><u>32,95</u></b>	<b><u>42,79</u></b>

Tabelle 22: Gefrier-Tau-Stabilität

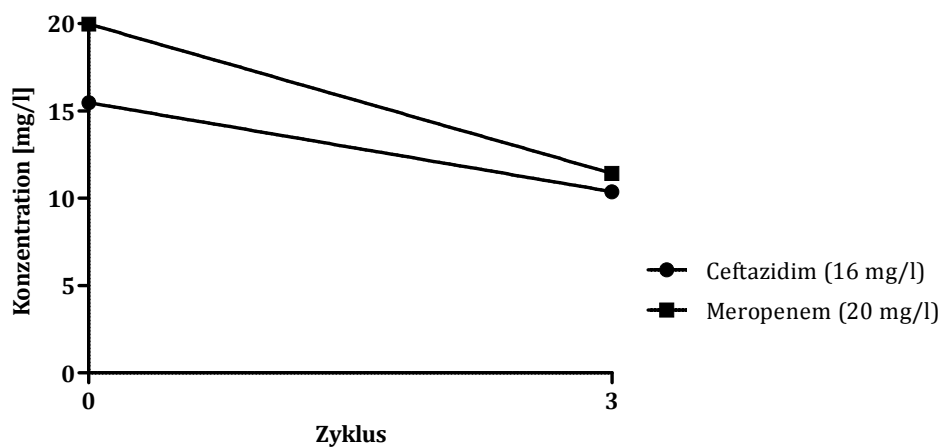


Abbildung 11: Gefrier-Tau-Stabilität von Ceftazidim und Meropenem

#### **4.4 Studienpopulation**

##### **4.4.1 Patientencharakteristika**

###### Meropenem

Für Meropenem wurden 19 Patienten, die im Median 66 Jahre [52-74] alt und zu 73,7 % männlich waren, in die Studie eingeschlossen. Das Körpergewicht und die Körpergröße lagen im Median bei 81 kg [70-183] und 1,73 m [1,68-1,82]. 63,2 % der Patienten wurden aufgrund einer Pneumonie als Infektionsfokus mit Meropenem behandelt. Als weiterer Fokus kam bei 42,1 % der Patienten am ehesten eine abdominelle Infektion in Frage. Die mediane Krankenhaus- und Intensivverweildauer (LOS) lag bei 56 [42-106] bzw. 36 [23-79] Tagen. 47,4 % der Patienten verstarben während des Aufenthalts auf Intensivstation.

###### Ceftazidim

Für Ceftazidim konnten 16 Patienten eingeschlossen werden, die im Median 62,5 Jahre [56-67] alt und zu 68,8 % männlich waren. Das Körpergewicht und die Körpergröße lagen im Median bei 78 kg [69-90] und 1,77 m [1,69-1,82]. 81 % der Patienten erhielten Ceftazidim aufgrund einer Pneumonie als Infektionsfokus. Als weiterer Fokus kam mit 31,3 % eine ZVK-Infektion als Infektionsfokus in Frage. 56,3 % der Patienten verstarben auf der Intensivstation, wobei die mediane Krankenhaus- und Intensivverweildauer bei 90 [58-114] und 67 [54-94] Tagen lag. Die Charakteristika beider Studienpopulationen sind in Tabelle 23 zusammengefasst.



	<b>Meropenem (n = 19)</b>	<b>Ceftazidim (n = 16)</b>
Geschlecht, m [%]	73,7	68,8
Alter [Jahre]	66 [52-74]	62,5 [56-67]
Körpergewicht [kg]	81 [70-183]	78 [69-90]
Körpergröße [m]	1,73 [1,68-1,82]	1,77 [1,69-1,82]
Krankenhausverweildauer (d)	56 [42-106]	90 [58-114]
Intensivverweildauer (d)	36 [23-79]	67 [54-94]
Tod [%]	47,4	56,3
Dosierungsregime		
Arzneistoffmenge [mg]	1000	2000
Dosisintervall [h]	8	8
Indikation [%]*		
Pneumonie	63,2	81,3
Abdominalinfektion	42,1	12,5
Urosepsis	15,8	6,3
Weichteilinfektion	21,1	25,0
ZVK-Infektion	26,3	31,3
ZNS-Infektion	15,8	0
unklarer Infekt	10,5	6,3
Multiorganversagen [%]	57,9	93,8
Nierenversagen [%]		
ANV auf CNV	26,3	31,2
ANV	47,4	62,5
ESRD	26,3	0
NTx	0	12,5
Grund des Nierenversagens [%]*		
Volumenmangel	21,1	31,3
kardiorenales Syndrom	0	6,3
septisch	68,4	81,3
Rhabdomyolyse	10,5	12,5

ANV = Akutes Nierenversagen; CNV = chronisches Nierenversagen; ESRD = terminales Nierenversagen; n = Patientenzahl; NTx = Nierentransplantation; ZVK = zentraler Venenkatheter; ZNS = zentrales Nervensystem; \* Mehrfachnennungen möglich; [ ] = Interquartilrange mit Median

Tabelle 23: Patientencharakteristika

In der Mehrzahl der Fälle wurde eine kalkulierte Meropenem- oder Ceftazidim-Therapie durchgeführt. Mikrobiologische Befunde, soweit vorhanden, sind in Tabelle 24 aufgeführt.

	Meropenem (n = 19)	Ceftazidim (n = 16)
<b>Therapieansatz</b>		
kalkulierte Therapie	15	9
gezielte Therapie	2	7
<b>Mikrobiologische Befunde</b>		
<i>MSSA</i>	2*	1*
<i>MRSA</i>	1*	2*
<i>koagulase-negative Staphylokokken</i>	7*	1*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia*</i>	1*	1*
<i>Escherichia coli</i>	1	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0
<i>Proteus species</i>	1	1
<i>Serratia marcerensis</i>	2	1

MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; MSSA = Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*; \*diese Keime werden von dem gewählten Antibiotikum in der Regel nicht erfasst

Tabelle 24: Mikrobiologische Befunde (multiple Befunde pro Patient möglich)

#### 4.4.2 Scores und Laborparameter

Der SAPS II bei ICU-Aufnahme lag im Median bei 46 [34-50] für Meropenem und bei 46 [26-52] für Ceftazidim. Der SOFA-Score war vom Zeitpunkt der ICU-Aufnahme bis zum Tag 1 der Studie konstant. An Tag eins der PK-Untersuchung lag der SOFA-Score für Meropenem bei 11 [9-13] und für Ceftazidim bei 10 [8-11].

Die Nierenfunktionsparameter (Harnstoff, Serumkreatinin) waren an Tag eins der Studie beeinträchtigt. Für die Berechnung der körpereigenen Restnierenfunktion (z. B. über Cockcroft-Gault) konnten sie jedoch nicht angewendet werden, da sie durch den Einsatz der Dialyse falsch niedrig waren. Daher wurde die GFR der Patienten hier nicht errechnet. In beiden Untersuchungsgruppen war die Mehrheit der Patienten (Meropenem 76 %; Ceftazidim 68 %) an den Beobachtungstagen mit einer Restdiurese (RD) von < 50 ml/d anurisch.

Das Serumalbumin der Patienten lag in beiden Gruppen unterhalb von 20 g/l. Die Leberfunktionsparameter (ASAT, ALAT, GGT) der Patienten lagen bis auf die GGT im mittleren Normbereich. Auch der Bilirubinwert war nur bei einem Patienten in der Meropenem Gruppe auf ein Maximum von 8,2 mg/dl erhöht. In beiden Studiengruppen zeigten sich erhöhte Entzündungswerte mit einem CRP und PCT von > 100 mg/l und > 1 ng/ml, respektive.

	<b>Meropenem (n = 19)</b>	<b>Ceftazidim (n = 16)</b>
<b>Erkrankungsschwere</b>		
SAPS II bei ICU Aufnahme	46 [34-50]	46 [26-52]
SOFA bei ICU-Aufnahme	10 [9-13]	10 [5-14]
SOFA an Tag 1 der Studie	11 [9-13]	10 [8-11]
<b>Nierenfunktionsparameter*</b>		
Serumkreatinin [mg/dl]	2,6 [1,7-4]	2,2 [1,4-3,2]
Harnstoff [mg/dl]	42 [29-59]	36 [29-45]
<b>Leberfunktionsparameter</b>		
Albumin [g/l]	14 [13-19]	15 [13-18]
ASAT [U/l]	47 [28-88]	34 [21-49]
ALAT [U/l]	23 [29-59]	16 [12-27]
GGT [U/l]	32 [14-35]	136 [89-208]
Bilirubin, gesamt [mg/dl]	0,5 [0,4-1,0]	0,5 [0,3-0,85]
<b>Entzündungsparameter</b>		
PCT [ng/ml]	1,48 [0,72-3,02]	1,53 [0,8-2,93]
CRP [mg/l]	101 [51-161]	101 [65-142]
Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	13 [8,5-16]	10 [7,7-17,7]

ALAT = Alanin-Aminotransferase; ASAT = Aspartat-Aminotransferase; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; CRP = C-reaktives Protein; PCT = Procalcitonin; SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score; \* ggf. beeinflusst durch vorangegangene CRRT und SLED; Angaben erfolgen als Median und Interquartilrange [ ] oder Mittelwert und SD ( )

Tabelle 25: Organfunktion und Krankheitsschwere

### 4.4.3 Dialyseeinstellungen

Patienten der Meropenem-Gruppe wurden im Median 315 min [275-354] und in der Ceftazidim-Gruppe 299 min [251-345] dialysiert. Dabei betrug der über die Zeit gemittelte BFR und DFR im Median 250 ml/min [208-278] für Meropenem und 254 ml/min [244-300] für Ceftazidim. Die UFR unterschied sich zwischen beiden Patientengruppen nur geringfügig. Tabelle 26 fasst die Ergebnisse der Dialyseeinstellungen zusammen.

	<b>Meropenem (n = 51*)</b>	<b>Ceftazidim (n = 38)</b>
Dialysedauer [min]	315 [275-354]	299 [251-345]
BFR und DFR [ml/min]	250 [208-278]	254 [244-300]
UFR [ml/h]	500 [400-597]	503 [433-675]
Gesamtvolumen [l]	79 [63-90]	80 [72-90]
Bilanz [-l]	2 [2-3]	2 [2-2,5]
Patienten mit Dialysezeit > 6 h [%]	12 [23]	8 [21]

BFR = Blutflussrate; DFR = Dialysatflussrate; UFR = Ultrafiltrationsrate; \* zwei fehlende Dialyseprotokolle, insgesamt 53 Dialysesitzungen; die Angaben erfolgen als Median und Interquartilrange [ ]

Tabelle 26: Dialyseparameter

### 4.4.4 Plasmakonzentrationen

#### Meropenem

Insgesamt wurden 53 Dosisintervalle bei 19 Patienten mit insgesamt 308 Plasmaproben untersucht. Bei 14 zu beobachteten Intervallen ergaben die 5 Uhr-Blutentnahmen nicht plausible Konzentrationen, d. h. die Konzentrationen vor der Antibiotikagabe lagen bereits höher als der darauffolgende Spiegel unter RRT. Bei fünf Dosisintervallen fehlten die 5 Uhr-Blutentnahmen ganz. Im Median wurden drei [1,75-3] Dosisintervalle pro Patient untersucht.

In der Meropenem-Gruppe wurde der höchste Spitzenspiegel von 147 mg/l mit einer Dosis von 2 g erreicht. Die mittlere Plasmakonzentration unter Meropenem lag bei 32 mg/l (SD = 22). Die geringste Konzentration am Ende der Dialysesitzung lag bei 4 mg/l. Die Konzentration vor der nächsten Gabe lag im Median bei 30 [21,9-36,8] mg/l.

### Ceftazidim

Für Ceftazidim wurden bei 16 Patienten Blutentnahmen durchgeführt und über 38 Dosisintervalle sowie 218 Plasmaproben untersucht. Im Median wurden auch hier drei [2,5-3] Dosisintervalle pro Patient untersucht. Dabei wurden fünf 5 Uhr-Blutentnahmen versäumt und acht 5 Uhr-Entnahmen ergaben unplausible Messwerte mit höheren Konzentrationen als an den darauffolgenden Abnahmezeitpunkten.

In der Spitze wurden Ceftazidim-Spiegel von 249 mg/l erreicht. Die mittlere Plasmakonzentration lag bei 87 mg/l (SD = 48). Die geringste Plasmakonzentration, die am Ende des Dialyseintervalls erreicht wurde, lag bei 11 mg/l. Die Konzentration vor der Gabe von Ceftazidim lag im Median bei 80,2 [55,7-118,2] mg/l.

#### **4.4.4.1 Plasmakonzentrationen vs. EUCAST-Breakpoints**

### Meropenem

Unter Annahme von sensiblen Keimen, wie z. B. *P. aeruginosa* mit einem MHK-Breakpoint von 2 mg/l für Meropenem war am Ende der Dialyse keiner der Patienten des untersuchten Kollektivs unterdosierte.<sup>104</sup> Zudem zeigte sich, dass die Patienten mit 30 [21,9-36,8] mg/l in Relation zur MHK sensibler Keime erhöhte Talspiegel vor der nächsten SLED erreichten.

### Ceftazidim

Betrachtet man die Plasmakonzentration vor dem Hintergrund des EUCAST-Breakpoints von 8 mg/l für Ceftazidim<sup>105</sup> für sensible Keime, wie z.B. *P. aeruginosa*, so sind auch in dieser Patientengruppe keine subtherapeutischen Spiegel am Ende der Dialyse aufgetreten. Auch unter Ceftazidim zeigten sich mit 80,2 [55,7-118,2] mg/l in Relation zur MHK erhöhte Talspiegel vor der nächsten SLED-Sitzung.

## **4.5 Populationspharmakokinetische Auswertung Meropenem**

### **4.5.1 Populationspharmakokinetisches Basismodell**

Als Strukturmodelle wurden zunächst ein Ein- und Zwei-Kompartiment-Modell (s. Abbildung 12, 12) getestet. Das Zwei-Kompartiment-Modell schätzte die Plasmakonzentrationen für Meropenem in Relation zu den tatsächlich gemessenen Werten besser ab als das Ein-Kompartiment-Modell. Dies zeigte sich deutlich bei der graphischen Überlagerung der tatsächlichen Werte mit der Modellvorhersage. Auch die Verringerung der *log-likelihood* im Vergleich zum Ein-Kompartiment-Modell um mehr als 3,84 (basierend auf  $X^2_{\alpha=0,05, \nu=1} = 3,84$ ) bestätigte die signifikante Verbesserung des *Model-Fits* durch das Zwei-Kompartiment-Modell. Zusätzlich unterstützte die visuelle Inspektion der *goodness-of-fit plots* durch eine symmetrischere Streuung der Messwerte um die Ausgleichsgerade, die Überlegenheit des Zwei-Kompartiment-Modells.

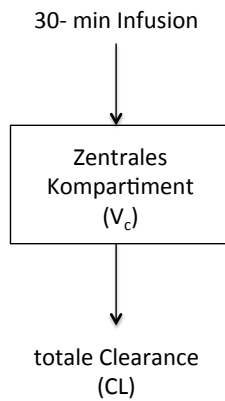


Abbildung 12: Ein-Kompartiment-Modell

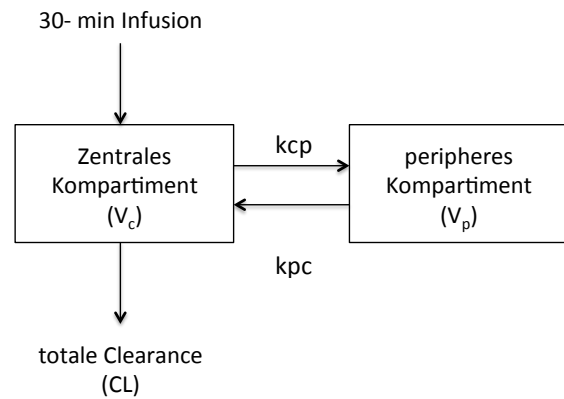


Abbildung 13: Zwei-Kompartiment-Modell

Dem potentiellen Einfluss der SLED auf die Meropenem-CL wurde durch folgendes Modell (10) Rechnung getragen:

$$CL = CL_{\text{NON-SLED}} + CL_{\text{SLED}} \times \text{SLED} \quad (10)$$

CL = Gesamt-Clearance [l/h];  $CL_{\text{NON-SLED}}$  = CL ohne SLED [l/h];  $CL_{\text{SLED}}$  = CL SLED [l/h]; SLED an =1, SLED aus = 0

Dabei wurde SLED als Kovariable mit der Zahl 1 für eine aktive SLED und 0 für Zeiträume ohne SLED in das Datenset eingefügt.

#### 4.5.2 Entwicklung des Kovariablenmodells für Meropenem

Zur Abschätzung möglicher Korrelationen zwischen den durch das Basismodell abgeschätzten Parametern und möglichen Kovariablen wurden Graphiken in Excel® (Microsoft 2011) erstellt. Die erstellten Graphiken ergaben keine eindeutige Korrelationen für  $CL_{\text{NON-SLED}}$ ,  $CL_{\text{SLED}}$  oder das  $V_c$  (s. Tabelle 27). Lediglich die Restdiurese (RD) deutete auf einen Zusammenhang mit der  $CL_{\text{NON-SLED}}$  ( $R^2 = 0,323$ ) hin.

vorhergesagte Parameter vs. Kovariable	R <sup>2</sup>
CL <sub>NON-SLED</sub> vs. RD	0,323
CL <sub>NON-SLED</sub> vs. Bilirubin	0,009
CL <sub>NON-SLED</sub> vs. Alter	0,001
CL <sub>SLED</sub> vs. BFR	0,123
CL <sub>SLED</sub> vs. UFR	0,117
V <sub>c</sub> vs. SAPS II	0,129
V <sub>c</sub> vs. SOFA	0,011
V <sub>c</sub> vs. Gewicht	0,001

CL<sub>NON-SLED</sub>= Clearance ohne SLED; CL<sub>SLED</sub>= Clearance mit SLED; BFR= Blutflussrate; UFR= Ultrafiltrationsrate; SAPS II= Simplified Acute Physiology Score II ; SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score; RD= Restdiurese; V<sub>c</sub>= zentrales Verteilungsvolumen

Tabelle 27: Korrelationskoeffizienten der vorhergesagten Parameter vs. potentieller Kovariablen

Die RD wurde mittels folgender Gleichung (11) in das Modell integriert:

$$CL_{NON-SLED} = CL_{NON-RENAL} + (CL_{NATIV} \times RD/100) \quad (11)$$

CL<sub>NON-RENAL</sub>= nicht-renale Clearance [l/h]; CL<sub>NATIV</sub>= Clearance [l/h] die durch die restliche Nierenfunktion und Diurese beeinflusst ist; CL<sub>NON-SLED</sub>= Clearance [l/h] ohne SLED; RD= Restdiurese [ml/d]

Die Berücksichtigung einer nicht-renalen CL (CL<sub>NON-RENAL</sub>) sowie einer nativen CL (CL<sub>NATIV</sub>), die von der RD beeinflusst wird, hat zu einer signifikanten Besserung der Anpassungsgüte und Abnahme der *log-likelihood* geführt. Die Berücksichtigung des Gewichts (Wt) führte zunächst zu einer Verbesserung des Model-Fits, allerdings war diese der alleinigen Berücksichtigung der CL<sub>NATIV</sub> unterlegen (s. Tabelle 28). Auch die Berücksichtigung der UFR und BFR auf die CL<sub>SLED</sub> führte zu keiner signifikanten Verbesserung des Model-Fits. Ferner zeigte die empirische Berücksichtigung des Körpergewichts auf das Verteilungsvolumen keine Verbesserung der Anpassungsgüte des Modells. Auch die AIC und BIC bestätigten durch niedrigere Werte (1542 und 1549) als bei den zu vergleichenden Modellen, das Model mit der Berücksichtigung einer nativen CL (CL<sub>NATIV</sub>), die von der RD beeinflusst wird, auszuwählen.



Ergebnisse

	PK-Parameter	Kovariablen	log-likelihood	AIC	BIC	R <sup>2</sup>
Zwei-Kompartiment Modell	$V_c, CL_{SLED}, CL_{NON-SLED}, CL_{NON-RENAL}, CL_{NATIV}, k_{cp}, k_{pc}$	$CL_{NATIV} * RD/100$	1510	1524	1549	0,934
Zwei-Kompartiment Modell	$V_c, CL_{SLED}, CL_{NON-SLED}, k_{cp}, k_{pc}$	$CL_{NON-SLED} \times (Wt/70^{0,75}); V_c=V \times (Wt/70)$	1519	1532	1553	0,928
Zwei-Kompartiment Modell	$V_c, CL_{SLED}, CL_{NON-SLED}, CL_{NON-RENAL}, k_{cp}, k_{pc}$	$V_c=V \times (Wt/70)$	1523	1538	1562	0,947
Zwei-Kompartiment Modell	$V_c, CL_{SLED}, CL_{NON-SLED}, CL_{NON-RENAL}, k_{cp}, k_{pc}$	$CL_{NON-SLED} \times (Wt/70^{0,75}); V_c=V \times (Wt/70)$	1622	1637	1661	0,897
Zwei-Kompartiment Modell	$V_c, CL_{SLED}, CL_{NON-SLED}, CL_{NON-RENAL}, k_{cp}, k_{pc}$	$CL_{NON-SLED}/Wt^{0,75}$	1627	1642	1666	0,985

AIC = Akaike Informationskriterium; BIC = Bayessches Informationskriterium;  $CL_{NON-RENAL}$ = nicht-renale Clearance [l/h];  $CL_{NATIV}$ = Clearance [l/h], die durch die restliche Nierenfunktion und Diurese beeinflusst ist;  $CL_{NON-SLED}$ = Clearance [l/h] ohne SLED;  $k_{pc}$ = Eliminationskonstante vom peripheren ins zentrale Kompartiment [ $h^{-1}$ ];  $k_{cp}$ = Eliminationskonstante vom zentralen ins periphere Kompartiment [ $h^{-1}$ ];  $CL_{SLED}$ = Clearance [l/h] unter SLED; RD= Restdiurese [ml/d];  $V_c$ = Verteilungsvolumen [l] des zentralen Kompartiments; V= Verteilungsvolumen [l]; Wt= Gewicht [kg]

Tabelle 28: *Goodness-of-fit* Parameter für die getesteten Meropenem-Modelle

### 4.5.3 Modelldiagnostik

#### 4.5.3.1 Obs vs. popPRED Plots für Meropenem

Betrachtete man die populationsvorhergesagten (popPRED) Meropenem-Konzentrationen des finalen Zwei-Kompartiment-Modells verglichen mit den gemessenen Werten (Obs) (s. Abbildung 14) zeigte sich eine Korrelation von  $R^2 = 0,701$ . Lediglich die Berücksichtigung der Kovariablen sorgte für eine Korrelation, so dass hier ein geringeres  $R^2$  erwartet und toleriert wurde.

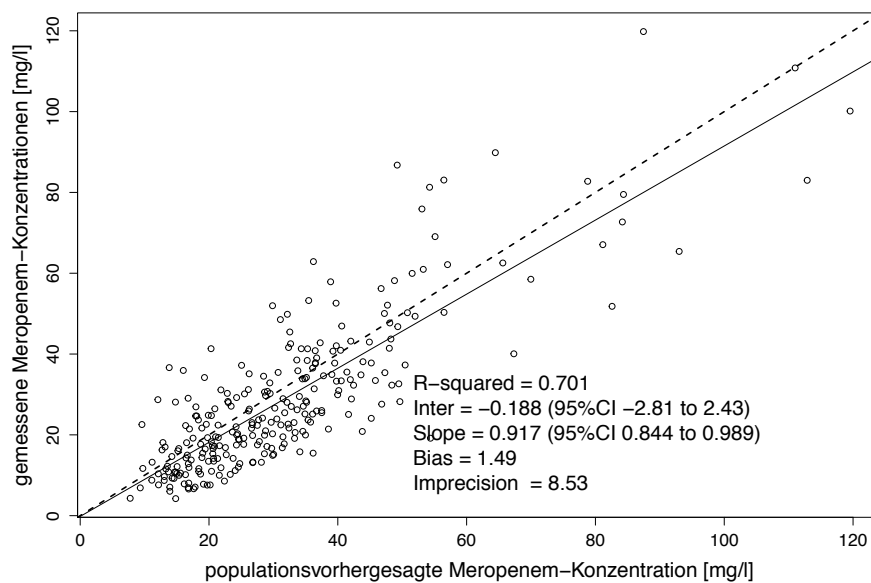


Abbildung 14: populationsvorhergesagte vs. gemessene Meropenem-Konzentration

#### 4.5.3.2 Obs vs. IndPRED Plots für Meropenem

Das finale Modell zeigte durch die Berücksichtigung der Variabilität mit einem  $R^2 = 0,934$  eine gute Anpassungsgüte der Obs an die indPRED (s. Abbildung 15). Im Gegensatz zur Populationsvorhersage wurde bei den individuell vorhergesagten Plasmakonzentrationen die individuelle Variabilität zwischen Patienten berücksichtigt. Die Messwerte streuten gleichmäßig um die Gerade. Auch die Dichte der Punkte auf jeder Seite der Gerade war einheitlich.

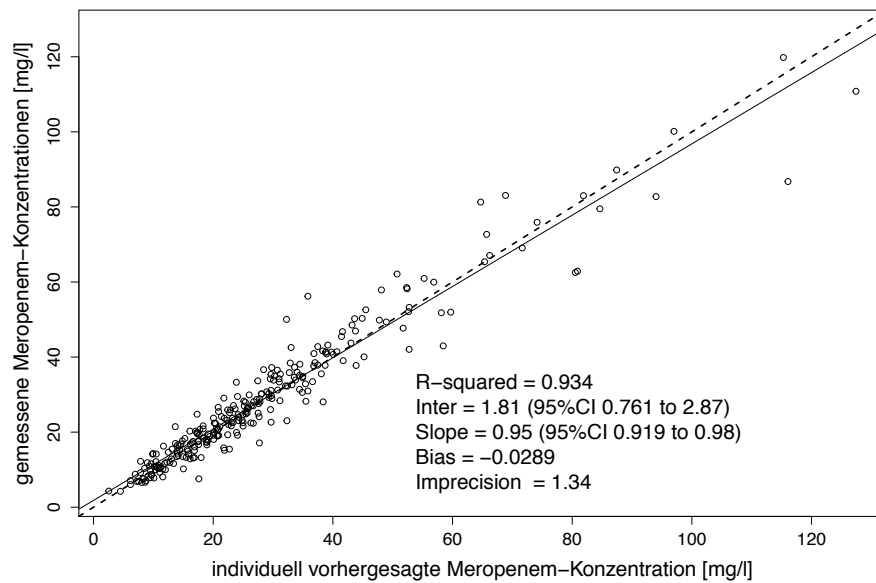


Abbildung 15: individuell vorhergesagte vs. gemessene Meropenem-Konzentration

### 4.5.3.3 Visual Predictive Check des Meropenem-Modells

Der *Visual Predictive Check* (VPC) (s. Abbildung 16) wurde ausgeführt, um die Güte der Vorhersage der Plasmakonzentrationen über den zeitlichen Verlauf in Relation zu den Obs (blaue Punkte) zu beurteilen. Maximal 10 % der Messwerte sollten außerhalb der vorhergesagten Quartile liegen und die Obs gleichmäßig in den Quartilen verteilt sein. Diese Bedingungen erfüllte das finale Model für Meropenem.

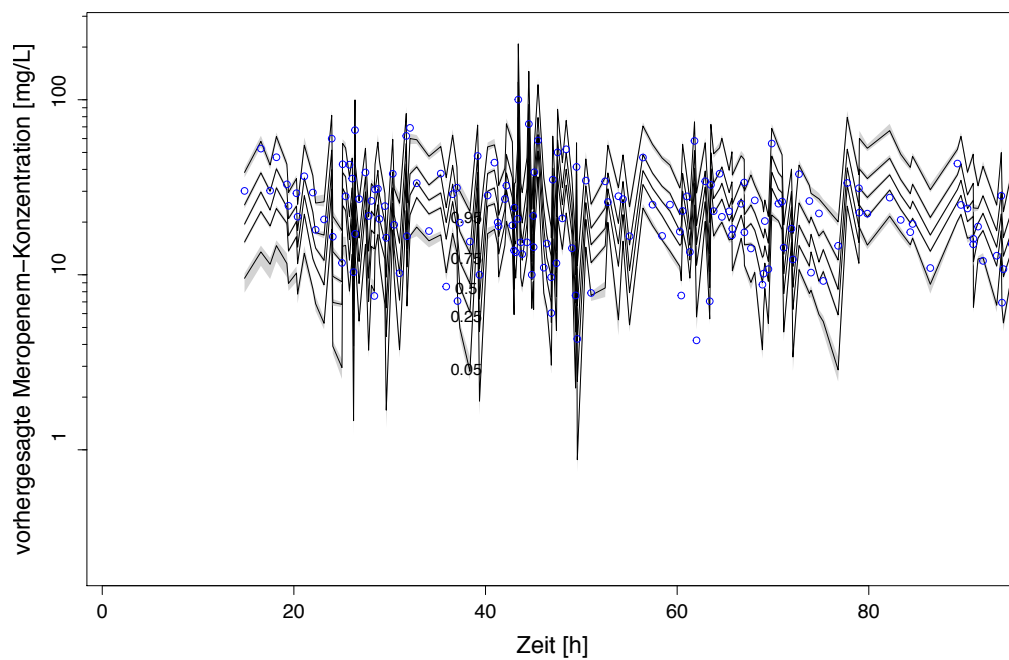


Abbildung 16: *Visual Predictive Check* des Meropenem-Modells

#### 4.5.3.4 Gewichtete Residuen vs. individuell vorhergesagte Meropenem-Konzentrationen

Die WRES (s. Abbildung 17) beschreiben die Differenz zwischen den gemessenen und individuell vorhergesagten Konzentrationen in Relation zur Restvariabilität des Modells. Bis auf wenige Punkte lagen die WRES innerhalb der Toleranzgrenze von  $\leq \pm 3$ . Die zwei vorhandenen Ausreißer deuteten darauf hin, dass das Modell die individuell vorhergesagten Konzentrationen im Vergleich zu den Messwerten zum Teil eher unterschätzte.

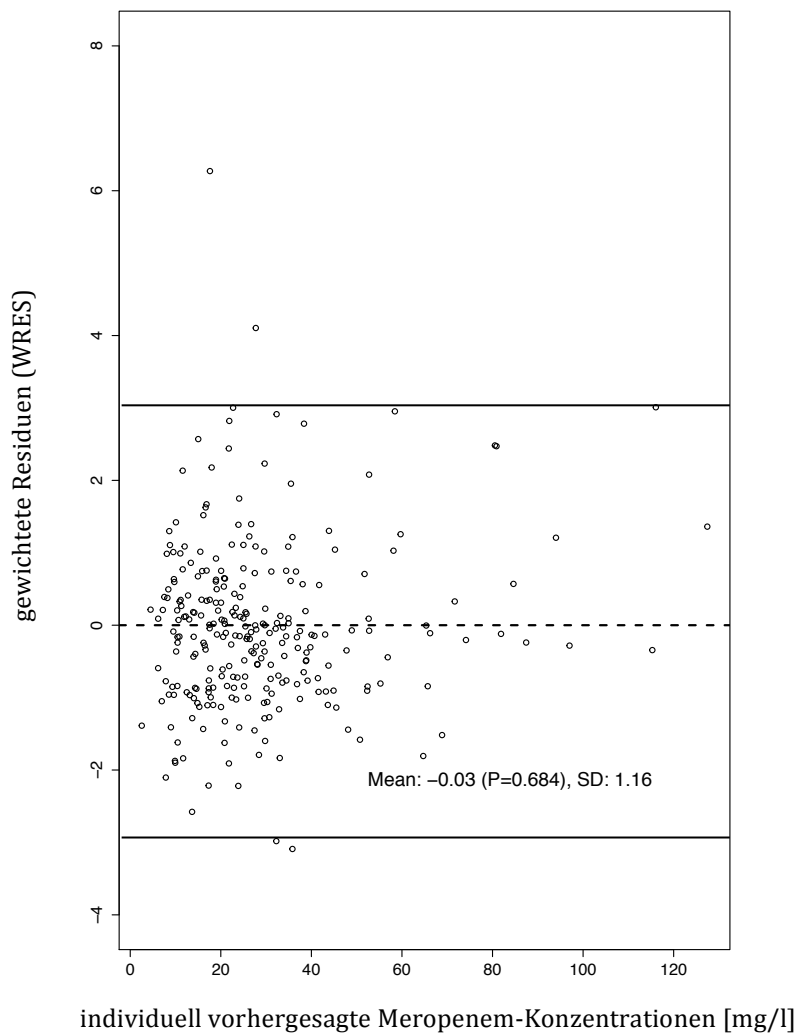


Abbildung 17: WRES vs. individuell vorhergesagte Meropenem-Konzentration

#### 4.5.3.5 Gewichtete Residuen vs. Zeit für das Meropenem-Modell

Zur Beurteilung, ob das Modell auch über den zeitlichen Verlauf konstant gute Werte vorhersagen kann, betrachtet man die WRES über die Zeit (s. Abbildung 18). Als Toleranzgrenzen galten hier ebenfalls  $\leq \pm 3$ . Anhand der homogenen und relativ symmetrischen Verteilung über die Zeit war ablesbar, dass das Modell auch im zeitlichen Verlauf gute Werte vorhersagen konnte. Lediglich zwei Ausreißer deuteten darauf hin, dass das Modell zu Beginn der Vorhersagen Messwerte unterschätzen könnte.

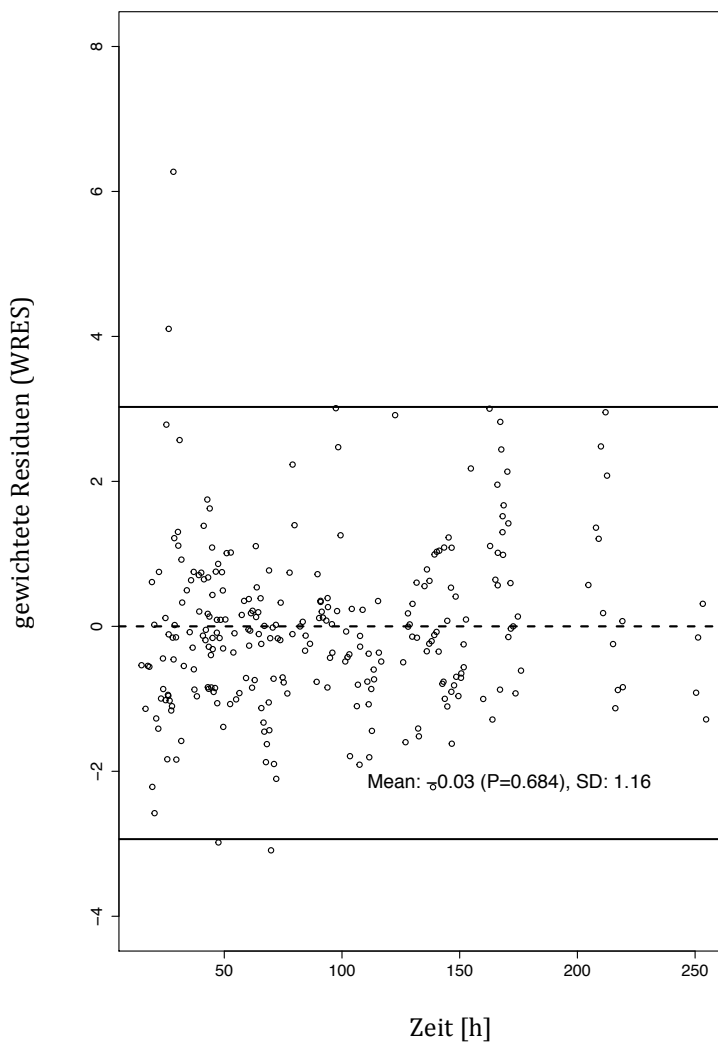


Abbildung 18: WRES für Meropenem-Konzentrationen vs. Zeit

#### 4.5.4 Finales Modell

Das finale Modell, welches die gemessenen Plasmakonzentrationen der Studienpopulation am besten voraussagen konnte, war ein Zwei-Kompartiment-Modell mit einer Absorption und Elimination Kinetik 1. Ordnung mit folgender Struktur (12):

$$CL = CL_{\text{NON-SLED}} + CL_{\text{SLED}} * \text{SLED} \quad (12)$$

$$CL_{\text{NON-SLED}} = CL_{\text{NON-RENAL}} + (CL_{\text{NATIV}} * \text{RD} / 100)$$

CL = Gesamt-Clearance [l/h];  $CL_{\text{NATIV}}$  = Clearance [l/h] beeinflusst durch die restliche Nierenfunktion und Diurese;  $CL_{\text{NON-RENAL}}$  = nicht-renale Clearance [l/h];  $CL_{\text{NON-SLED}}$  = CL ohne SLED [l/h];  $CL_{\text{SLED}}$  = CL SLED [l/h]; RD = Restdiurese [ml/d]; SLED an = 1, SLED aus = 0

Da intravenös verabreichtes Meropenem eine 100-prozentige Bioverfügbarkeit ( $F = 1$ ) aufweist, konnte  $F$  im Modell vernachlässigt werden. Die abgeschätzten Parameter für  $CL_{\text{NON-SLED}}$ ,  $CL_{\text{SLED}}$ ,  $CL_{\text{NON-RENAL}}$  und  $V_c$  sind in Tabelle 29 zusammengefasst.

	Mittelwert	SD	Variationskoeffizient (%)	Median
$CL_{\text{SLED}}$ [l/h]	7,9	4,2	53,6	6,8
$CL_{\text{NON-SLED}}$ [l/h]	1,5	2,1	134,7	0,7
$CL_{\text{NON-RENAL}}$ [l/h]	2,6	1,2	44,9	2,3
$V_c$ [l]	8,1	7,1	87,9	4,9
kcp [h <sup>-1</sup> ]	10,3	8,8	85,4	7,9
kpc [h <sup>-1</sup> ]	1,8	1,9	104,4	1,2

$CL_{\text{NON-RENAL}}$  = nicht-renale Clearance [l/h];  $CL_{\text{NON-SLED}}$  = CL ohne SLED [l/h];  $CL_{\text{SLED}}$  = CL unter SLED [l/h];  $V_c$  = Zentrales Verteilungsvolumen [l]; kcp = Eliminationskonstante vom zentralen in das periphere Kompartiment [h<sup>-1</sup>]; kpc = Eliminationskonstante vom peripheren in das zentrale Kompartiment [h<sup>-1</sup>]

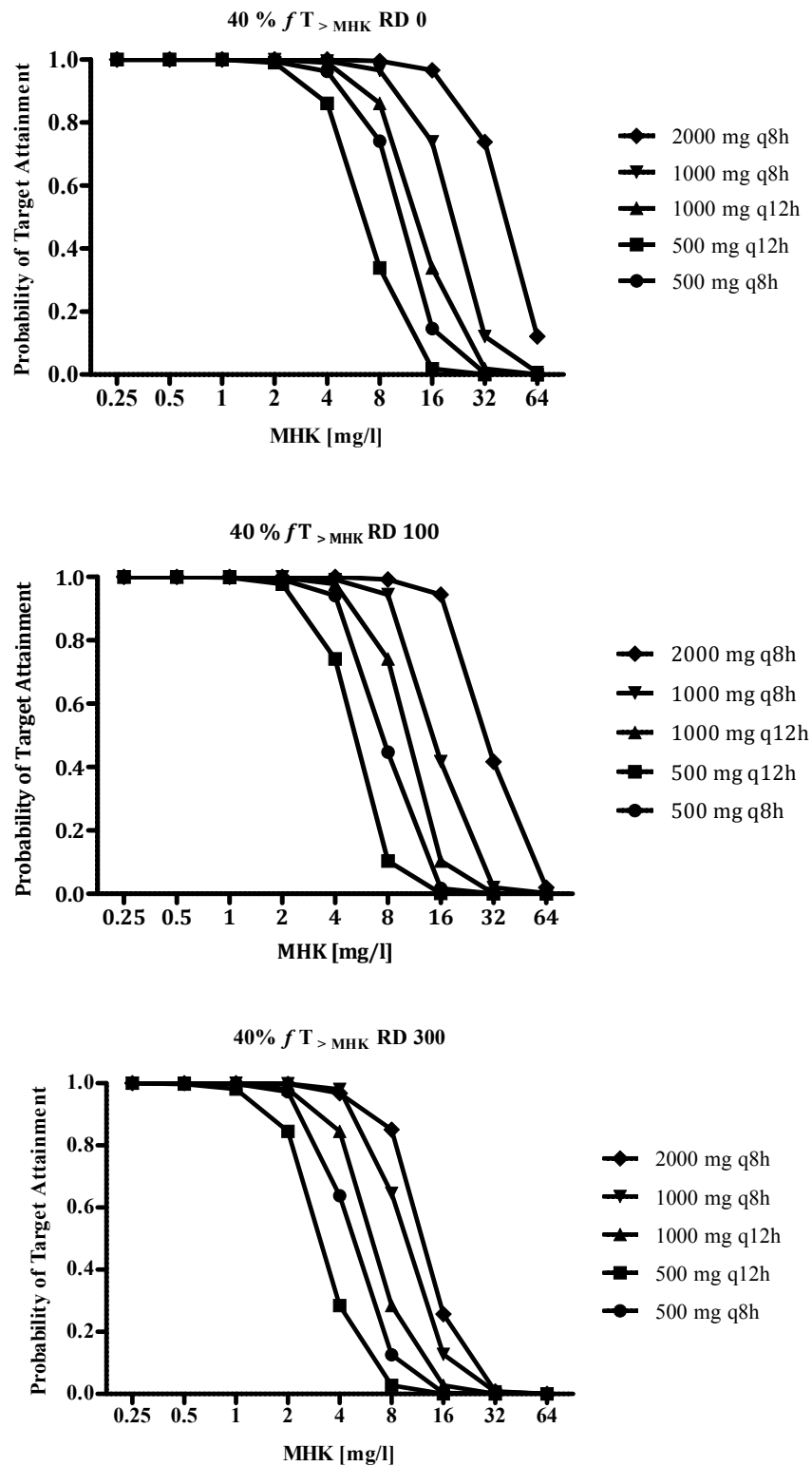
Tabelle 29: popPK-Parameter des finalen Modells für Meropenem

#### 4.5.5 *Probability of target attainment* verschiedener Meropenem-Dosierungen

Zur Berechnung der mittleren PTA wurden MCS ( $n = 1000$ ) für verschiedene Meropenem-Dosierungen (500-2000 mg alle 8-12 h) durchgeführt. Da sich als Kovariable die RD als geeignet erwiesen hat, wurden zusätzlich die verbleibende RD von 0, 100 und 300 ml/d in der MCS berücksichtigt. Es wurde eine 5-stündige SLED im letzten Dosisintervall bei einer Dosierung alle 8 h und in der letzten Hälfte des zweiten Intervalls bei einer Gabe alle 12 h simuliert. Die PB von Meropenem wurde mit 2 % berücksichtigt.<sup>139</sup>

Die Analyse ergab, dass Dosierungen von 500 mg Meropenem alle 8-12 h ausreichend wären, um das PK/PD-Ziel von  $40\% fT >_{\text{MHK}}$  bei Keimen mit  $\text{MHK} \leq 2 \text{ mg/l}$  über den gesamten RD-Bereich von 0-300 ml/d zu erreichen. Die PTA für ein Dosierungsregime von 500 mg alle 12 h nahm mit zunehmender RD bis auf ca. 80 % ab (s. Abbildung 19). Für intermediär sensible Keime ( $\text{MHK} 2\text{-}8 \text{ mg/l}$ ) wären bei einer RD von 100 ml/d Dosierungen von 1000 mg alle 8-12 h ausreichend, um bei einem PK/PD-Ziel von  $40\% fT >_{\text{MHK}}$  eine PTA von  $> 90\%$  zu erreichen. Steigt die RD auf 300 ml/d konnte eine PTA  $> 90\%$  nur noch mit 2000 mg alle 8 h erzielt werden.



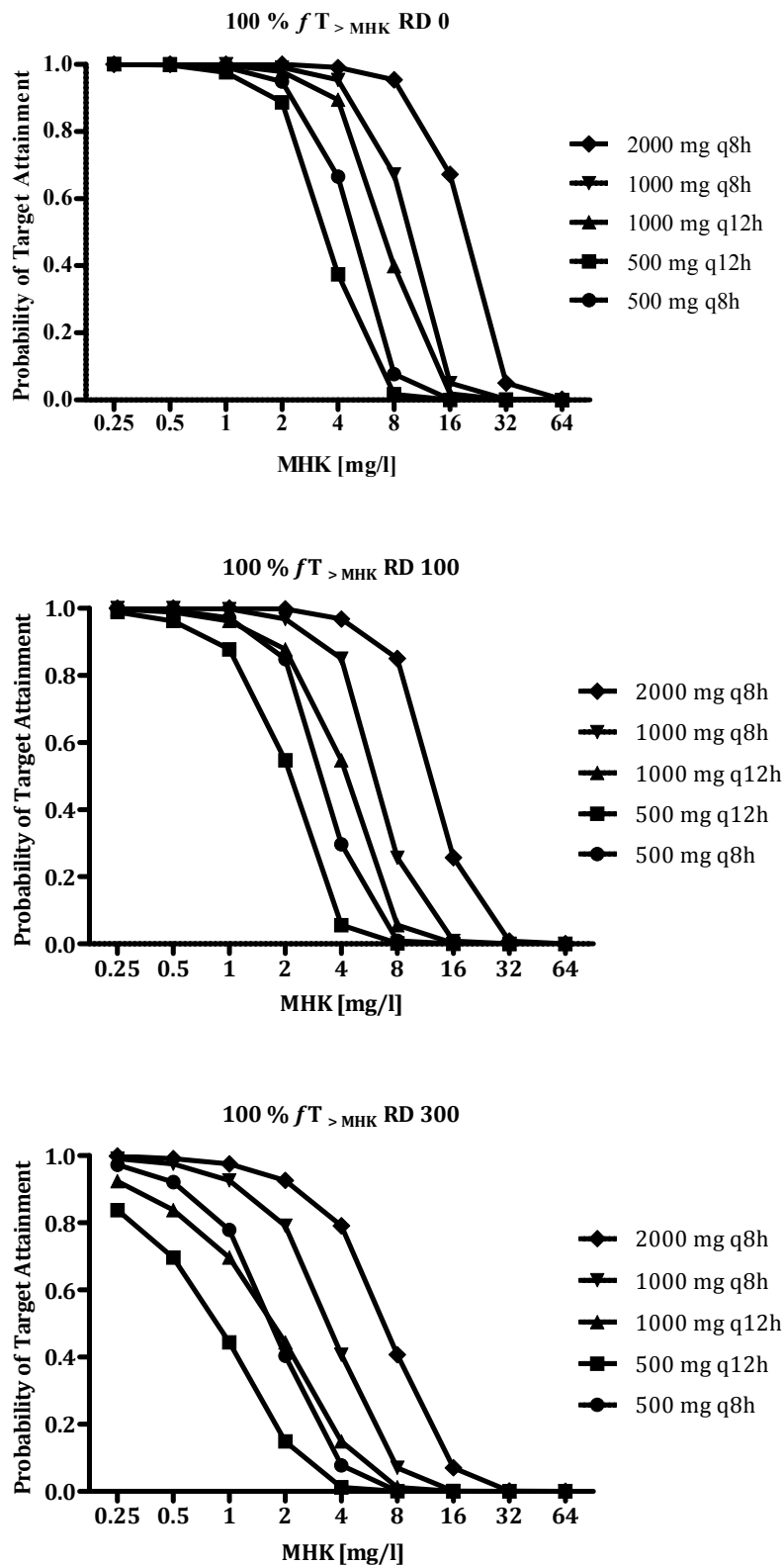


MHK = Minimale-Hemmkonzentration; RD = Restdiurese [ml/d]; %  $fT >_{MHK}$  = Zeit oberhalb der MHK [%]

Abbildung 19: 40 %  $fT >_{MIC}$  PTA verschiedener Meropenem-Dosierungen bei unterschiedlicher RD

Betrachtete man das optimale Ziel von  $100\% fT >_{\text{MHK}}$  (s. Abbildung 20) zeigte die Auswertung, dass bei einer RD von 0 ml/d Dosierungen von 500 mg alle 8- 12 h ausreichend wären um dieses Ziel bei Keimen mit  $\text{MHKs} \leq 2 \text{ mg/l}$  zu erreichen. Bei einer RD von 100 ml/d würden nur noch höhere Dosierungen von 1000 mg alle 8-12 h eine  $\text{PTA} > 90\%$  erzielen. Lag die RD bei 300 ml/d zeigte nur noch einen Dosis von 2000 mg alle 8 h eine ausreichend hohe PTA.

Für intermediär sensible Keime mit  $\text{MHKs}$  von  $> 2- 8 \text{ mg/l}$  zeigte die Simulation, dass ab einer RD von 50 ml/d nur noch hohe Dosierungen von bis zu 2000 mg alle 8 h ausreichend wären um bei einem PK/PD-Ziel von  $100\% fT >_{\text{MHK}}$  eine PTA von  $> 90\%$  zu erreichen. Mit einem Anstieg der RD auf 300 ml/d sank die PTA für 2000 mg alle 8 h auf ca. 50 % und wäre damit nicht mehr ausreichend.



MHK = Minimale-Hemmkonzentration; RD = Restdiurese [ml/d]; %  $fT_{>MHK}$  = Zeit oberhalb der MHK [%]

Abbildung 20: 100 %  $fT_{>MIC}$  PTA verschiedener Meropenem-Dosierungen bei unterschiedlicher RD

#### 4.5.6 Fractionate target attainment verschiedener Meropenem-Dosierungen

Dargestellt ist die durchschnittliche FTA verschiedener Meropenem-Dosierungen und variabler RD für eine gerichtete Therapie gegen *P. aeruginosa*-Stämme bis zu einer MHK von < 2 mg/l (s. Tabelle 30). Dosierungen die eine FTA > 90 % erreichten sind grau hinterlegt. Dosierungen von 500 mg alle 8-12 h erwiesen sich über alle RD Bereiche als ausreichend um eine FTA > 90 % bei einem Ziel von 40 %  $fT >_{MHK}$  zu erzielen. Bei einem Ziel von 100 %  $fT >_{MHK}$  wären Dosierungen von 500 mg alle 8-12 h nur noch in einem RD Bereich von 0- 100 ml/d ausreichend. Bei einer RD von 300 ml/d zeigte lediglich die hohe Dosis von 2000 mg alle 8 h eine ausreichend hohe FTA von > 90 %.

40 % $fT >_{MIC}$					
RD [ml/d]	0,5 g q8	0,5 g q12	1 g q12	1 g q8	2 g q8
0	99,9%	99,9%	99,9%	100%	100%
100	99,9%	99,7%	99,9%	100%	100%
300	99,6%	97,8%	99,7%	99,9%	100%
100 % $fT >_{MIC}$					
0	99,3%	94,0%	99,7%	99,9%	100%
100	97,5%	91,3%	97,5%	99,6%	99,9%
300	86,3%	67,8%	81,8%	86,6%	97,0%

Tabelle 30: FTA von Meropenem gegen die *P. aeruginosa* MHK-Verteilung bis MHK < 2 mg/l (gerichtete Therapie)

Betrachtet man die FTA von Meropenem gegenüber der gesamten *P. aeruginosa*-Population (s. Tabelle 31), welche auch Keime mit einer MHK > 2 mg/l einschließt, zeigte sich, dass nur noch wenige Dosierungsschemata potentiell ausreichend wären, um eine ausreichende Wirksamkeit zu erzeugen. Lediglich hohe Konzentrationen von 1000 mg alle 8 h könnten über alle RD-Bereiche bei einem Ziel von 40 %  $fT >_{MHK}$  eine FTA > 90 % erzielen. Das optimale Ziel von 100 %  $fT >_{MHK}$  wäre nur noch mit 2000 mg alle 8 h bis zu einer RD von 100 ml/d zu erreichen.

40 % $fT >_{MIC}$					
RD [ml/d]	0,5 g q8	0,5 g q12	1 g q12	1 g q8	2 g q8
0	90,8%	86,9%	93,0%	96,5%	98,8%
100	88,1%	84,6%	90,7%	94,1%	98,3%
300	84,0%	79,6%	86,5%	90,3%	95,9%
100 % $fT >_{MIC}$					
0	83,6%	80,50%	87,4%	89,7%	95,9%
100	79,4%	72,8%	81,3%	86,1%	92,3%
300	69,0%	53,9%	65,9%	69,2%	84,9%

Tabelle 31: FTA von Meropenem gegen die gesamte *P. aeruginosa*-Population (empirische Therapie)

## 4.6 Populationspharmakokinetische Auswertung Ceftazidim

### 4.6.1 Populationspharmakokinetisches Basismodell

Als Strukturmodelle wurden auch hier zunächst ein Ein- und Zwei-Kompartiment-Modell (s. Abbildung 12, Abbildung 13) getestet. Das Zwei-Kompartiment-Modell schätzte die Plasmakonzentrationen in Relation zu den tatsächlich gemessenen Werten besser ab als das Ein-Kompartiment-Modell. Dies zeigte sich deutlich bei der graphischen Überlagerung der tatsächlichen Werte mit der Modellvorhersage. Auch die Verringerung der *log-likelihood* im Vergleich zum Ein-Kompartiment-Modell um mehr als 3,84 (basierend auf  $X^2_{\alpha=0,05, v=1} = 3,84$ ) bestätigte die signifikante Verbesserung des *Model-Fits* durch das Zwei-Kompartiment-Modell. Zusätzlich unterstützte die visuelle Inspektion der *goodness-of-fit plots* durch eine symmetrischere Streuung der Messwerte um die Ausgleichsgerade, die Überlegenheit des Zwei-Kompartiment-Modells.

Dem potentiellen Einfluss der SLED auf die Ceftazidim-CL wurde durch folgendes Modell (13) Rechnung getragen:

$$CL = CL_{\text{NON-SLED}} + CL_{\text{SLED}} * SLED \quad (13)$$

CL = Gesamt-Clearance [l/h];  $CL_{\text{NON-SLED}}$  = CL ohne SLED [l/h];  $CL_{\text{SLED}}$  = CL unter SLED [l/h]; SLED an= 1, SLED aus= 0

Dabei wurde SLED als Kovariable mit der Zahl 1 für eine aktive SLED und 0 für Zeiträume ohne SLED in das Datenset eingefügt.

#### 4.6.2 Entwicklung des Kovariablenmodell

Zur Abschätzung möglicher Korrelationen zwischen den durch das Basismodell abgeschätzten Parametern und potentieller Kovariablen wurden Graphiken in Excel® (Microsoft 2011) erstellt. Diese ergaben keine Korrelationen für  $CL_{\text{NON-SLED}}$ ,  $CL_{\text{SLED}}$  oder das  $V_c$  (s. Tabelle 32).

vorhergesagte Parameter vs. Kovariable	R <sup>2</sup>
$CL_{\text{NON-SLED}}$ vs. RD	0,029
$CL_{\text{NON-SLED}}$ vs. Bilirubin	0,259
$CL_{\text{NON-SLED}}$ vs. Alter	0,037
$CL_{\text{NON-SLED}}$ vs. Gewicht	0,074
$CL_{\text{SLED}}$ vs. BFR	0,135
$CL_{\text{SLED}}$ vs. UFR	0,151
$V_c$ vs. SAPS II	0,076
$V_c$ vs. SOFA	0,004
$V_c$ vs. Gewicht	0,001

$CL_{\text{NON-SLED}}$ = Clearance ohne SLED;  $CL_{\text{SLED}}$ = Clearance mit SLED; BFR= Blutflussrate; UFR= Ultrafiltrationsrate; SAPSII= Simplified Acute Physiology Score II ; SOFA= Sequential Organ Failure Assessment Score; RD= Restdiurese;  $V_c$ = zentrales Verteilungsvolumen

Tabelle 32: Korrelationskoeffizienten der vorhergesagten Parameter vs. Kovariablen für das Ceftazidim-Modell

Aufgrund des pathophysiologischen Zusammenhangs sowie des, wenn auch geringen,  $R^2$  (0,135; 0,151) aus der graphischen Darstellung (s. Tabelle 32) wurden BFR und UFR als Kovariablen für die  $CL_{\text{SLED}}$  in das Modell integriert. BFR und UFR führten jedoch zu keiner signifikanten Besserung der *log-likelihood*. Nach Berücksichtigung dieser Parameter verschlechterte sich der *goodness-of-fit* Plot, sodass UFR und BFR als Kovariablen abgelehnt wurden. Auch der Bilirubinwert wurde als Kovariable für die  $CL_{\text{NON-SLED}}$  geprüft. Es zeigte sich keine Verbesserung des *goodness-of-fit* sowie der *log-likelihood* im Vergleich zum initialen Modell. Lediglich das Körpergewicht (Wt) wurde empirisch als Kovariable für das zentrale Verteilungsvolumen und die  $CL_{\text{NON-SLED}}$  berücksichtigt.

Das Körpergewicht wurde mittels folgender Gleichung (14) in das Modell integriert:

$$CL = CL_{\text{NON-SLED}} * (Wt/70^{0,75}) + CL_{\text{SLED}} * \text{SLED} \quad (14)$$

$$V = V_c * Wt/70$$

CL= Gesamt-Clearance [l/h];  $CL_{\text{NON-SLED}}$ = CL ohne SLED [l/h];  $CL_{\text{SLED}}$ = CL unter SLED [l/h]; SLED= SLED an =1, SLED aus = 0; V= Gesamt-Verteilungsvolumen [l];  $V_c$ = Zentrales Verteilungsvolumen [l]; Wt= Körpergewicht [kg]

Dies hatte eine Besserung der Anpassungsgüte und Abnahme der *log-likelihood* zur Folge (s. Tabelle 33). Weitere getestete Kovariablen verbesserten die Güte der Anpassung und die *log-likelihood* nicht, sodass sie nicht in das Modell integriert wurden.

	<b>PK-Parameter</b>	<b>Kovariablen</b>	<b>log-likelihood</b>	<b>AIC</b>	<b>BIC</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
Ein-Kompartiment Modell	$V, CL_{\text{SLED}}, CL_{\text{NON-SLED}}$	-	1710	1718	1731	0,668
Zwei-Kompartiment Modell	$V_c, CL_{\text{SLED}}, CL_{\text{NON-SLED}}, k_{cp}, k_{pc}$	-	1426	1438	1457	0,926
Zwei-Kompartiment Modell	$V_c, CL_{\text{SLED}}, CL_{\text{NON-SLED}}, k_{cp}, k_{pc}$	Wt	1417	1429	1448	0,919

AIC = Akaike Informationskriterium; BIC = Bayessches Informationskriterium;  $CL_{\text{NON-SLED}}$ = Clearance [l/h] ohne SLED;  $CL_{\text{SLED}}$ = Clearance [l/h] unter SLED;  $k_{pc}$ = Eliminationskonstante vom peripheren ins zentrale Kompartiment [h<sup>-1</sup>];  $k_{cp}$ = Eliminationskonstante vom zentralen ins periphere Kompartiment [h<sup>-1</sup>];  $V_c$ = Verteilungsvolumen [l] des zentralen Kompartiments; V= Gesamt-Verteilungsvolumen [l]; Wt= Gewicht [kg]

Tabelle 33: *Goodness-of-fit* für die getesteten Cefazidim-Modelle

### 4.6.3 Modelldiagnostik

#### 4.6.3.1 Obs vs. popPRED Plots für Ceftazidim

Vergleich man die popPRED Ceftazidim-Konzentrationen mit den Obs (s. Abbildung 21) zeigte sich, wie erwartet, ein geringer  $R^2$  von 0,469. Lediglich die Berücksichtigung der Kovariablen sorgte für eine Korrelation, so dass hier ein geringeres  $R^2$  erwartet und toleriert wurde.

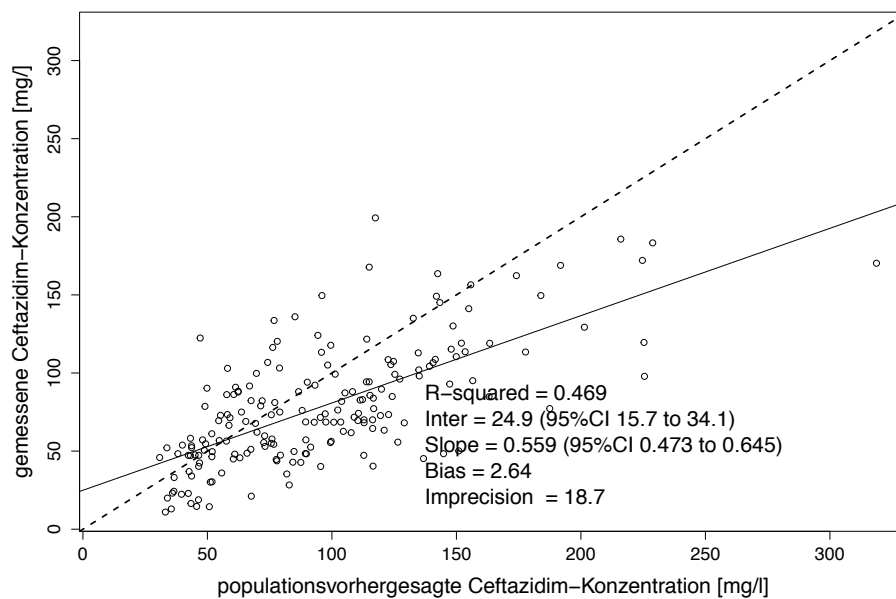


Abbildung 21: populationsvorhergesagte vs. gemessene Ceftazidim-Konzentration



#### 4.6.3.2 Obs vs. indPRED Plots für Ceftazidim

Das finale Modell zeigte mit einem  $R^2 = 0.919$  eine gute Anpassungsgüte der Obs an die indPRED Ceftazidim-Konzentrationen (s. Abbildung 22). Im Gegensatz zur Populationsvorhersage wurde bei den individuell vorhergesagten Plasmakonzentrationen die individuelle Variabilität zwischen Patienten berücksichtigt. Die Messwerte streuten gleichmäßig um die Gerade. Auch die Dichte der Punkte auf jeder Seite der Gerade war einheitlich.

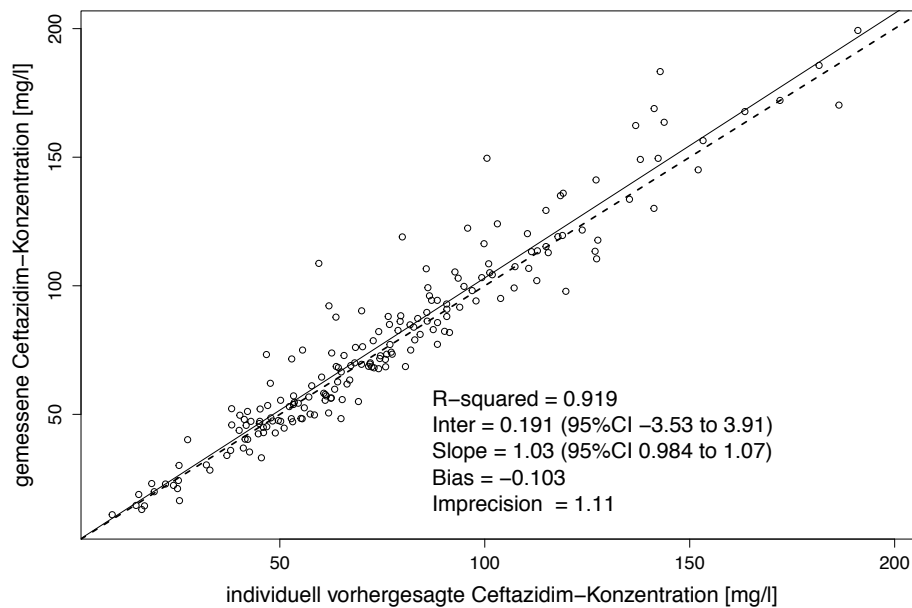


Abbildung 22: individuell vorhergesagte vs. gemessene Ceftazidim Konzentration

#### 4.6.3.3 Visual Predictive Check des Ceftazidim-Modells

Der Visual Predictive Check (s. Abbildung 23) prüft mit welcher Güte die Plasmakonzentrationen über den zeitlichen Verlauf in Relation zu den gemessenen Werten (blaue Punkte) vorhergesagt werden können. Dabei durften maximal 10 % der Messwerte außerhalb der vorhergesagten Quartile liegen. Diese Bedingung erfüllte das finale Modell für Ceftazidim. Außerdem sollten die Obs homogen über die Quartile verteilt sein. Die Obs lagen vermehrt in den oberen, d. h. dem 75 und 95 % Quartil, was auf ein leichtes Überschätzen der CL hindeutete.

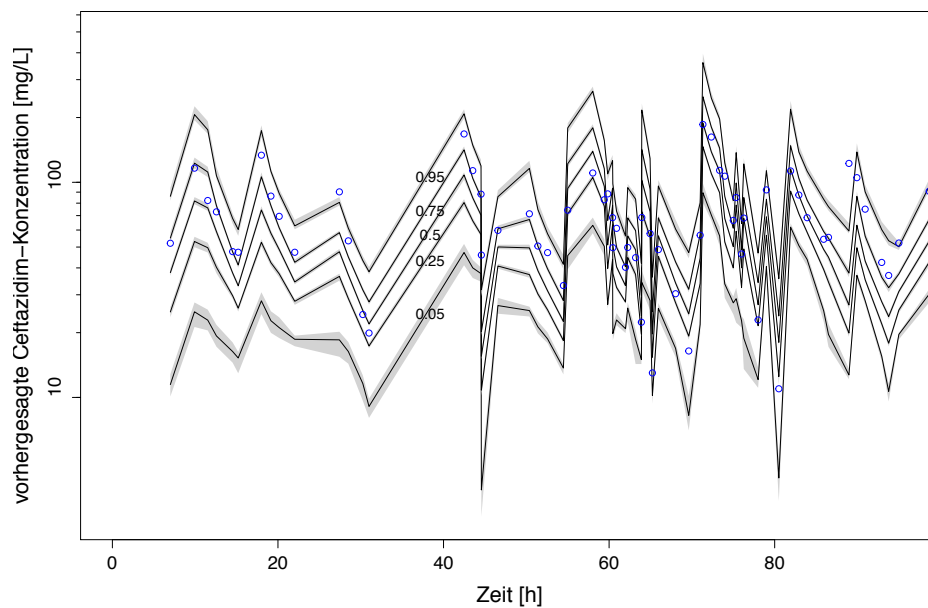


Abbildung 23: *Visual Predictive Check* des Ceftazidim-Modells

#### 4.6.3.4 Gewichtete Residuen vs. individuell vorhergesagte Ceftazidim-Konzentrationen

Die WRES (s. Abbildung 24) beschreiben die Differenz zwischen den gemessenen und individuell vorhergesagten Konzentrationen in Relation zur Restvariabilität des Modells. Bis auf wenige Punkte lagen die WRES innerhalb der Toleranzgrenze von  $\leq \pm 3$ . Diese Ausreißer deuteten darauf hin, dass das Modell die individuell vorhergesagten Konzentrationen im Vergleich zu den Messwerten sowohl unter ( $> 3$ ) - als auch überschätzen ( $< -3$ ) könnte.

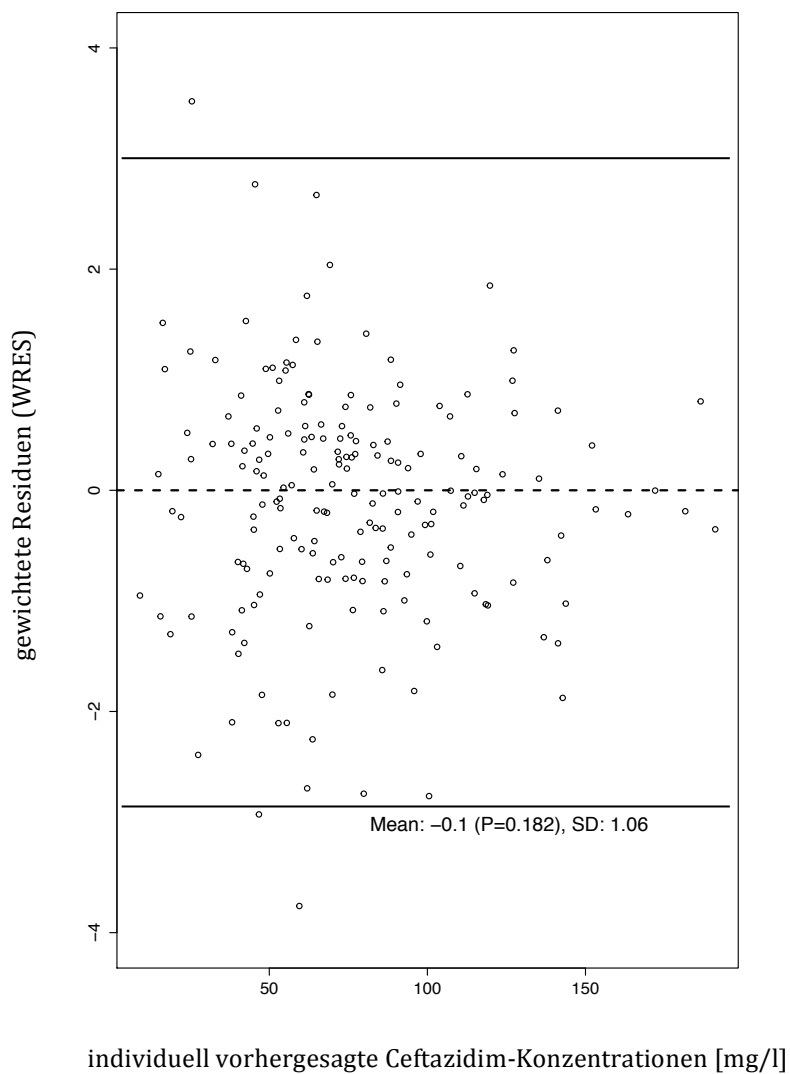


Abbildung 24: WRES vs. individuell vorhergesagt Ceftazidim-Konzentrationen

#### 4.6.3.5 Gewichtete Residuen vs. Zeit für das Cefprozid-Modell

Bei der Betrachtung der WRES über den zeitlichen Verlauf (s. Abbildung 25) berücksichtigt man ebenfalls die Toleranzgrenze von  $\leq \pm 3$ . Die homogene und relativ symmetrische Verteilung über die Zeit zeigte, dass das Modell auch im zeitlichen Verlauf gute Werte vorhersagen konnte. Lediglich zwei Ausreißer deuteten darauf hin, dass das Modell bei ca. 50 h Werte auch über- oder unterschätzen könnte.

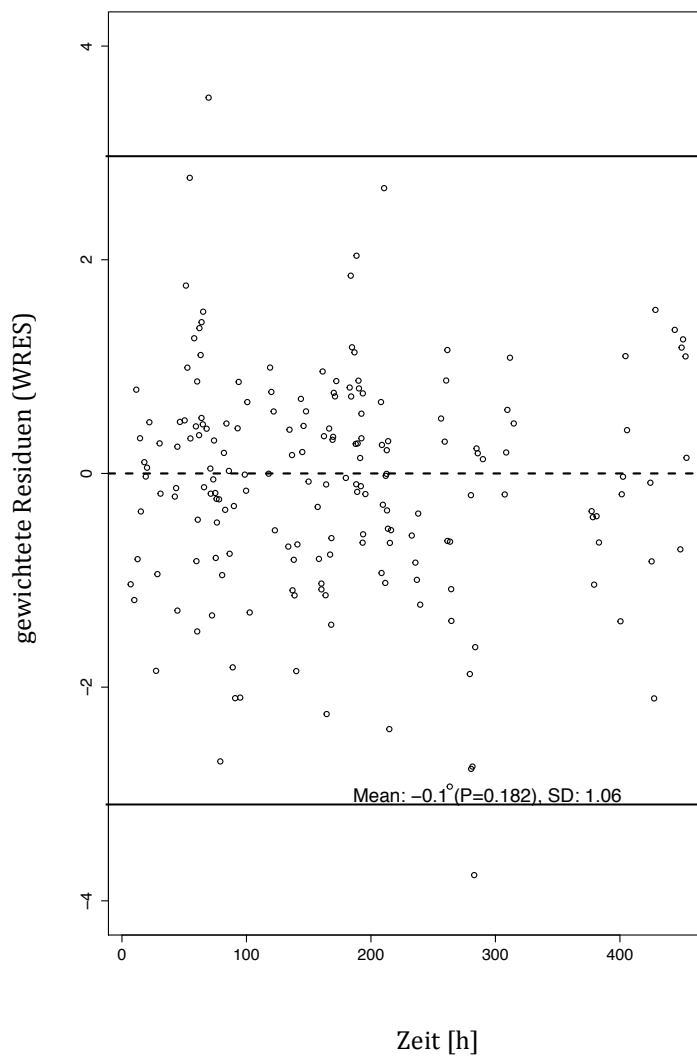


Abbildung 25: WRES für Cefprozid-Konzentrationen vs. Zeit

#### 4.6.4 Finales Modell

Als finales Modell ergibt sich ein Zwei-Kompartiment-Modell mit einer Absorption und Elimination Kinetik 1. Ordnung folgender Struktur (15):

$$CL = CL_{\text{NON-SLED}} \cdot (Wt/70^{0,75}) + CL_{\text{SLED}} \cdot \text{SLED} \quad (15)$$

$$V = V_c \cdot Wt/70$$

CL= Gesamt-Clearance [l/h];  $CL_{\text{NON-SLED}}$ = CL ohne SLED [l/h];  $CL_{\text{SLED}}$ = CL mit SLED [l/h]; SLED= SLED an =1, SLED aus = 0; V= Gesamt-Verteilungsvolumen [l];  $V_c$ = Zentrales Verteilungsvolumen [l]; Wt= Körpergewicht [kg]

Da intravenös verabreichtes Ceftazidim eine 100-prozentige Bioverfügbarkeit ( $F = 1$ ) aufweist, konnte F im Model vernachlässigt werden. Die abgeschätzten Parameter für  $CL_{\text{NON-SLED}}$ ,  $CL_{\text{SLED}}$ ,  $V_c$  sind in Tabelle 34 zusammengefasst.

	Mittelwert	SD	Variationskoeffizient [%]	Median
$CL_{\text{NON-SLED}}$ [l/h]	1,06	0,59	54,93	1,02
$CL_{\text{SLED}}$ [l/h]	5,32	3,19	59,97	4,02
$V_c$ [l]	14,56	10,53	72,36	14,66
kcp [h <sup>-1</sup> ]	1,37	1,58	115,19	1,02
kpc [h <sup>-1</sup> ]	0,81	1,22	150,96	0,42

$CL_{\text{NON-SLED}}$ = CL ohne SLED [l/h];  $CL_{\text{SLED}}$ = CL SLED [l/h];  $V_c$ = Zentrales Verteilungsvolumen [l]; kcp= Eliminationskonstante vom zentralen ins periphere Kompartiment [h<sup>-1</sup>]; kpc= Eliminationskonstante vom peripheren in das zentrale Kompartiment [h<sup>-1</sup>]

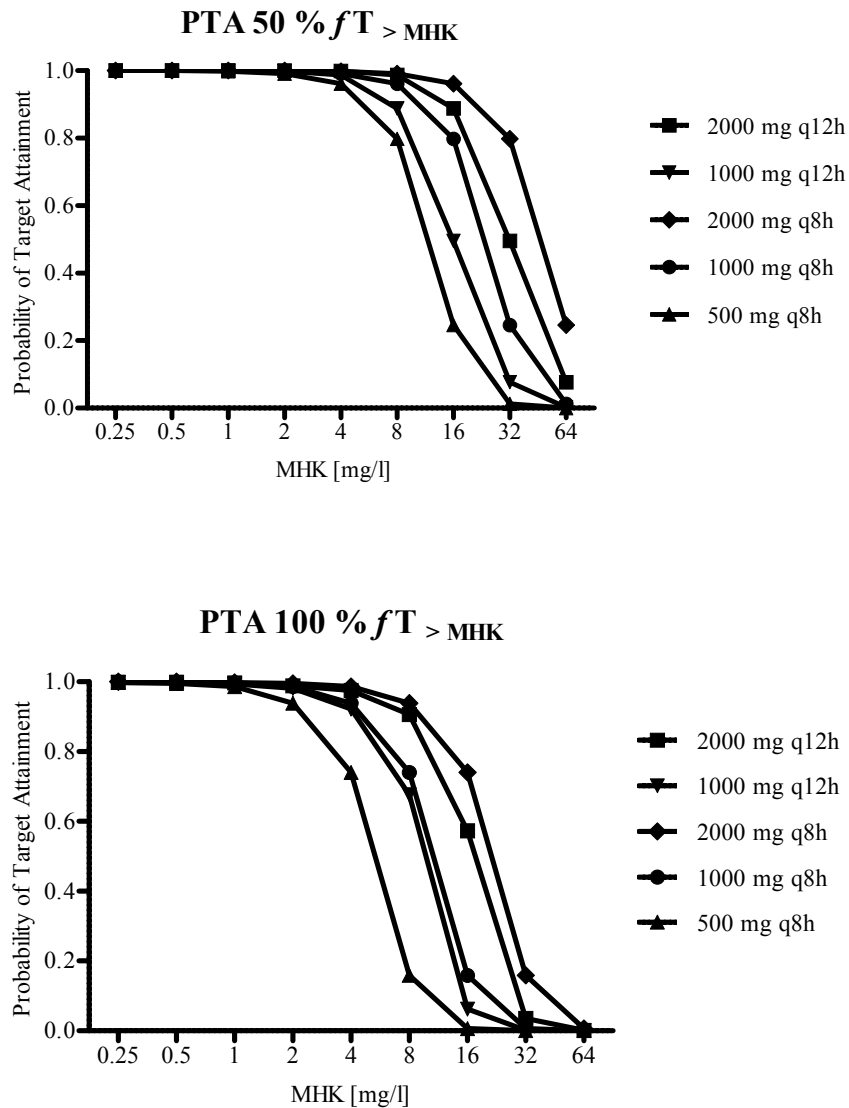
Tabelle 34: popPK-Parameter des finalen Modells für Ceftazidim

#### 4.6.5 Probability of target attainment für verschiedene Ceftazidim-Dosierungen

Simuliert wurden Plasmakonzentrationszeitverläufe der ersten 24 h verschiedener Ceftazidim-Dosierungen (500- 2000 mg alle 8-12 h) bei einem 85 kg schweren Patienten. Es wurde eine 6 stündige SLED im letzten Dosisintervall bei einer Dosierung alle 8 h und in der letzten Hälfte des zweiten Dosisintervalls bei einer Gabe alle 12 h simuliert. Dabei wurde eine PB für Ceftazidim von 17 % bei den Simulationen berücksichtigt.<sup>95</sup>

Die Auswertung zeigte, dass bei Keimen mit einer MHK bis 2 mg/l niedrigere Ceftazidim-Dosierungen von 500 mg alle 8 h für das klassische PK/PD-Ziel von 50 %  $fT > MHK$  ausreichend

wären. Als *Pseudomonas*-wirksames Antibiotikum liegt der EUCAST cut-off für sensible *P. aeruginosa* bei 8 mg/l. Dieses Ziel konnte in der Simulation ab einer Dosis von 1000 mg alle 8-12 h mit einer PTA von > 90 % erreicht werden (s. Abbildung 26). Das höhere Ziel von 100 %  $fT_{>MHK}$  wäre mit Dosierungen von 2000 mg Ceftazidim alle 8-12 h mit einer PTA von > 90 % erreicht.

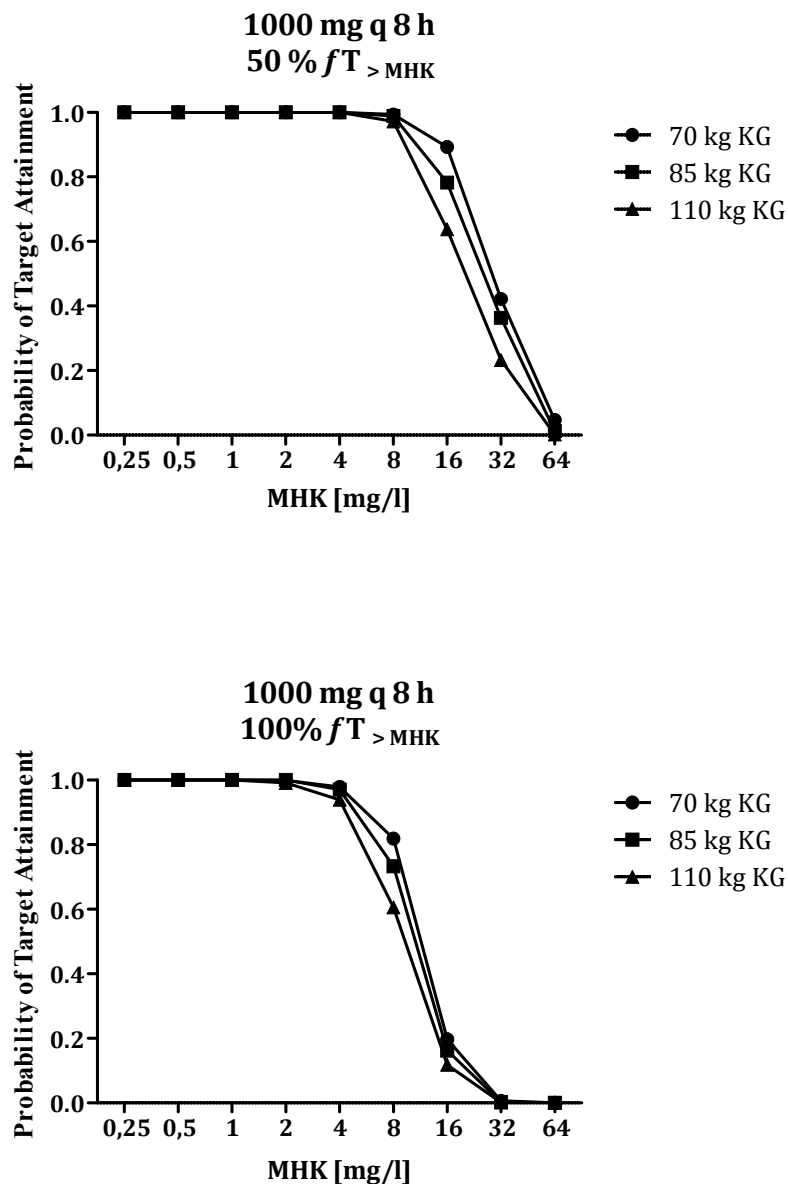


MHK = Minimale-Hemmkonzentration; RD = Restdiurese [ml/d]; %  $fT_{>MHK}$  = Zeit oberhalb der MHK [%]

Abbildung 26. PTA für 50 und 100 %  $fT_{>MHK}$  für verschiedene Ceftazidim-Dosierungen

Da im Modell das Körpergewicht als Kovariable für die  $CL_{NON-SLED}$  sowie das  $V_d$  integriert wurde, wurden zusätzlich Simulationen mit 75 und 110 kg Körpergewicht (KG) und einer Dosis von

1000 mg alle 8 h durchgeführt. Dies diente dazu, den Einfluss dieses Parameters auf das Erreichen des PK/PD-Ziels zu quantifizieren. Die Analyse zeigte, dass der Effekt bei einem PK/PD-Ziel von  $50\% fT >_{\text{MHK}}$  erst bei MHK ab 16 mg/l einen Effekt auf die PTA hat. So zeigte sich bei einem Körpergewicht von 110 kg, dass das PK/PD-Ziel nur noch mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 75 % erreicht wird, wobei die Wahrscheinlichkeit für einen 70 kg schweren Patienten noch bei  $> 90\%$  lag. Für  $100\% fT >_{\text{MHK}}$  wird dieser Effekt schon für intermediär sensible Keime (MHK 4-8 mg/l) deutlich (s. Abbildung 27).



MHK = Minimale-Hemmkonzentration; RD = Restdiurese [ml/d];  $\% fT >_{\text{MHK}}$  = Zeit oberhalb der MHK [%]

Abbildung 27: PTA von 1000 mg Ceftazidim q 8 h für 70, 85 und 110 kg Körpergewicht

#### 4.6.6 Fractionate target attainment für verschiedene Ceftazidim-Dosierungen

Die Ergebnisse des *fractionate target attainments* (FTA) gegenüber *P. aeruginosa* (s. Tabelle 34) konnten zeigen, dass eine gerichtete Therapie mit einem Ziel von 50 %  $fT >_{\text{MHK}}$  schon mit niedrigen Dosierungen z. B. von 500 mg alle 8 h ausreichend wäre. Das optimale Ziel von 100 %  $fT >_{\text{MHK}}$  würde ab Dosierungen von 1000 mg alle 12 h mit einer PTA > 90 % erreicht. Bei einer empirischen Therapie gegen die gesamte *P. aeruginosa*-Population konnten jedoch auch hohe Ceftazidim-Dosierungen nur maximal 53 % der Keime abdecken. Bei dem Ziel von 100 %  $fT >_{\text{MHK}}$  war die Wahrscheinlichkeit (< 51 %) adäquat zu behandeln geringer.

Ceftazidim -Dosis	50 % $fT >_{\text{MIC}}$		100 % $fT >_{\text{MIC}}$	
	<i>P. aeruginosa</i> (< 8 mg/l) gerichtete Therapie	gesamte Population <i>P. aeruginosa</i> empirische Therapie	<i>P. aeruginosa</i> (< 8 mg/l) gerichtete Therapie	gesamte Population <i>P. aeruginosa</i> empirische Therapie
0.5 g 8 h	97 %	48 %	83 %	41 %
1 g 8 h	99 %	52 %	95 %	47 %
2 g 8 h	100 %	53 %	99 %	51 %
1 g 12 h	99 %	50 %	94 %	47 %
2 g 12 h	100 %	53 %	98 %	50 %

Tabelle 34: FTA für verschiedene Ceftazidim-Dosierungen

## 5 Diskussion

Die Initiierung einer RRT in der modernen Intensivmedizin ist zum Goldstandard der Therapie des akuten Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten geworden. Durch die kontinuierliche Verbesserung über die letzten Jahrzehnte wurde die RRT-Technik einfacher anzuwenden und damit mehr Patienten zugänglich gemacht. Neben der Optimierung vorhandener Techniken sind auch neue RRT-Formen, wie die SLED, entwickelt und in vielen Krankenhäusern erfolgreich etabliert worden. Im Zuge dessen wurden viele Studien durchgeführt um eine adäquate antibiotische Therapie der Patienten unter SLED zu sichern.<sup>12-16,94,141-147</sup> Kielstein et al.<sup>94</sup> und Deshpande et al.<sup>16</sup> untersuchten die Kinetik von Meropenem unter einer 8 stündigen SLED-Therapie mit konstanten BFR/DFR und UFR und kamen zu unterschiedlichen Dosisempfehlungen, die von 0,5 g über 1 g alle 12 h bis 1 g alle 8 h variieren. Die klinische Praxis unserer Intensivstationen zeigt jedoch, dass die SLED in der Regel 4-6 h unter verschiedensten BFR/DFR und UFR durchgeführt wird. Die Kinetik von Ceftazidim unter SLED ist bislang noch nicht untersucht. Daher wurde in der hier vorgestellten Studie in der klinischen Routine der Effekt von SLED auf die Elimination von Meropenem und Ceftazidim erneut untersucht.



### **5.1 *In-vitro-Versuch***

Der vorab durchgeführte *in-vitro*-Versuch zur Dialysierbarkeit verschiedenster Antiinfektiva zeigt, das auch vorwiegend hepatisch eliminierte Substanzen wie Voriconazol durchaus dialysiert werden können. Außerdem bestätigte er die Annahme von Choi et al.<sup>148</sup>, dass die Filterelimination von der PB der Arzneistoffe abhängig ist. Dies wird besonders bei dem Vergleich der CL von Flucloxacillin in NaCl 0,9 % und HA 5 % deutlich. Flucloxacillin weist eine Eiweißbindung von > 92 %<sup>149</sup> auf und wird in HA 5 % nur mit einer CL von 0,6 l/h eliminiert, in NaCl 0,9 % jedoch mit 4,1 l/h.<sup>150</sup> Bei diesem Versuch ist zu berücksichtigen, dass er durch den Einsatz von HA 5 % als „Blutanalogen“ mit einer sehr simplen Methode durchgeführt wurde. Die reinen  $CL_{SLED}$  in HA 5 % müssen im Konzept der Gesamtkörperclearance, d. h. nicht-renale CL plus Restnierenfunktion plus  $CL_{SLED}$ , betrachtet werden. Unter Berücksichtigung dieses Konzeptes und gleicher Dialyseeinstellungen sowie unter Verwendung von Arzneistoffe niedriger Proteinbindung, kann die hier ermittelte  $CL_{SLED}$  auf Patienten übertragen werden. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass Effekte von korpuskulären Blutbestandteilen auf die  $CL_{SLED}$ , z. B. durch Verlegen der Filteroberfläche und Adsorptionseffekte, in diesem Versuch keine Rechnung getragen wurde und dies bei der Übertragung auf Patienten berücksichtigt werden sollte.

### **5.2 *Studiendesign***

Die Studie wurde als prospektive, monozentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie durchgeführt, in die alle Patienten der Klinik für Intensivmedizin des UKE eingeschlossen wurden, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Dabei wurden die Einschlusskriterien weit gefasst, um möglichst viele Patienten unterschiedlicher Krankheitsschwere und Diagnosen in einem kurzen Zeitraum rekrutieren zu können.

Das Studiendesign wurde bewusst als Beobachtungsstudie gewählt, da zunächst die reine Pharmakokinetik beider Substanzen unter SLED untersucht werden sollte. Eine Interventionsstudie mit Dosisanpassung nach Spiegelbestimmung mit dem Ziel, das klinische Outcome zu untersuchen, hätte weitaus mehr Patienten bedurft, als in der Kürze der Zeit in nur einem Zentrum hätten eingeschlossen werden können. Aus diesem Grund wurde auch keine Randomisierung der Patienten durchgeführt. Das prospektive Design wurde gewählt, da für die Untersuchung der individuellen Kinetik Blutproben an definierten Zeitpunkten entnommen werden mussten. Außerdem bestand zu dem Zeitpunkt der Studienplanung noch kein in der Routine verfügbares TDM für Meropenem und Ceftazidim im UKE, sodass retrospektive Daten nicht zur Verfügung standen.

Die klinischen Daten wurden ausschließlich aus der elektronischen Patientenakte und dem klinischen Informationssystem ICM® erhoben. Dabei unterliegt die Indikation für eine antibiotische Therapie oder eines RRT möglicherweise einem Bias, da sie von der individuellen Interpretation der Befunde der Ärzte abhängt. Außerdem kann ein Bias bei der Erfassung der Scores nicht ausgeschlossen werden. So wird in beiden Scores z. B. der Glasgow coma scale mit erfasst, welcher selbst von der individuellen Beurteilung des erhebenden Arztes abhängt und damit einem Bias unterliegt. Die Indikation zum Einsatz der SLED wurde ärztlicherseits individuell je nach Patient, Diagnosen und klinischem Zustand gestellt. Die Indikation für eine Therapie mit Meropenem oder Ceftazidim wurde unabhängig vom Einsatz der SLED gestellt und erfolgte empirisch oder individuell nach mikrobiellem Nachweis und/oder klinischem Zustand der Patienten.

### **5.3 Studienpopulation**

Im Patientenkollektiv stellte die Pneumonie in beiden Gruppen mit 73,3 % für Meropenem und 87,5 % für Ceftazidim die häufigste Indikation für die antibiotische Therapie dar. Dabei wurde in beiden Gruppen hauptsächlich eine kalkulierte Antibiotikabehandlung ohne Keimnachweis durchgeführt. In der Regel wird je nach Begleiterkrankungen und vorangegangenen Antibiotikagaben bei einer Sepsis oder auch einer nosokomialen Pneumonie in der Klinik für Intensivmedizin des UKE zunächst Meropenem zur antibiotischen Therapie verordnet. Erst bei klinischer Verschlechterung oder aber einem unzureichenden Ansprechen auf die aktuelle Therapie wird auf Ceftazidim in Kombination mit Ciprofloxacin umgestellt. Dieses Vorgehen könnte die längere Intensivverweildauer der Ceftazidim-Gruppe im Vergleich zur Meropenem-Gruppe erklären. Auch die erhöhte Mortalität in dieser Gruppe lässt sich gegebenenfalls durch dieses Procedere und eine damit einhergehende erhöhte Komplexität und Schwere der Erkrankung begründen. Das gesamte Patientenkollektiv zeigte initial im Median einen SAPS II von 46 Punkten, der eine Mortalitätsrate von ca. 35 % prognostiziert.<sup>151</sup> Im Meropenem- und Ceftazidim-Kollektiv lag die Mortalität insgesamt höher als durch SAPS II prognostiziert, nämlich bei 47,4 % respektive 56,3 %. Am Aufnahmetag lag der SOFA Score in beiden Kollektiven im Median bei 10 Punkten. Ein SOFA Score von 10-11 Punkten in den ersten 48 h nach ICU-Aufnahme prognostiziert eine Mortalitätsrate von ca. 50 % und schätzt damit die tatsächliche Mortalität des hier untersuchten Kollektivs gut ab.<sup>126</sup> Der SOFA Score lag zum Zeitpunkt des Studienstarts für den Meropenem-Arm im Median bei 10 und für die Ceftazidim-Gruppe bei 11 Punkten. Damit war die Krankheitsschwere im Meropenem-Kollektiv vergleichbar mit der Krankheitsschwere von Patienten in der Untersuchung zu Meropenem unter CVVHD (SOFA 12) von Uildemolins et al.<sup>86</sup> Die Arbeiten von Kielstein et al. sowie Deshpande et al., welche Meropenem unter SLED untersuchten, haben keine Scores zur Ermittlung der Krankheitsschwere bei ihren Patienten erhoben, daher ist ein Ver-

gleich zu einem SLED-Kollektiv zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.<sup>16,94</sup> Für Ceftazidim liegen bislang keine Daten zur Kinetik unter SLED vor daher kann hier ebenfalls kein direkter Vergleich zu einem SLED-Kollektiv gezogen werden. In der weiteren Literatur zu Ceftazidim (s. Tabelle 4) sind die Krankheitsschwere-Scores SOFA und SAPS II nicht erhoben worden.

Die hohe Mortalität lässt sich außerdem möglicherweise durch den hohen Anteil hämatologisch-onkologischer, insbesondere allogene stammzelltransplantierte Patienten, vor allem im Ceftazidim-Kollektiv erklären. Diese Patienten haben in der Regel bereits eine komplexe antibiotische Vortherapie durchlaufen, sind immunsupprimiert und zeigen häufig insgesamt eine schlechte Prognose. Zwei Patienten des untersuchten Kollektivs wurden sowohl in den Ceftazidim als auch in den Meropenem Arm aufgenommen. Bei ihnen wurde während ihres Aufenthaltes auf ICU die antibiotische Therapie gewechselt, sodass sie in beide Studienarme eingeschlossen werden konnten. Die antibiotische Vortherapie der eingeschlossenen Patienten wurde im Rahmen dieser Untersuchung nicht erhoben.

### 5.4 Dialyse

Ein großer Teil (Meropenem 47,4 %; Ceftazidim 62,5 %) der eingeschlossenen Patienten hatte ein ANV. Im Median wurden die Patienten beider Studienarme mit einem BFR und DFR von 250 ml/min sowie einer UFR von 500 ml/h dialysiert. Bei einem Füllvolumen des Genius®-Tanks von 95 L ergibt sich bei dieser Flussrate eine maximale Laufzeit von ca. 6 h. Diese Beobachtung zeigt sich auch im Studienkollektiv, denn bei nur 23,5 % (12/51) der SLED-Sitzungen im Meropenem- und bei 21,1 % (8/38) im Ceftazidim-Arm wurde länger als 6 h mit der SLED behandelt. Gemäß des Dialysestandards der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) dauert eine SLED allerdings länger als 12 h/Tag.<sup>48</sup> Demnach hat diese Studie gezeigt, dass in der klinischen Praxis der Klinik für Intensivmedizin am UKE formal keine SLED durchgeführt wird. Vielmehr wird eher eine „*extended daily dialysis*“ (EDD) durchgeführt, welche in der Regel länger als 6 h/Tag dauert. Dies trifft jedoch auch nicht auf alle Patienten zu, sodass zum Teil von einer verlängerten intermittierenden Hämodialyse („*prolonged intermittend renal replacement therapy*“ = PIRRT) gesprochen werden muss. Der Verständlichkeit halber wird der Begriff SLED im Folgenden jedoch weiter verwendet. Bei zwei Patienten kam es aufgrund eines *Clottings* zu einem Neuaufbau der RRT. Dies konnte jedoch bei der popPK-Auswertung berücksichtigt werden.

Da im UKE die Genius®-Dialyse von der Nephrologie betreut wird, findet sonntags in der Regel keine RRT mit diesem System statt. Außerdem ist eine hohe Variabilität der Flussraten über eine Behandlung auffällig, sodass für die Auswertung eine mittlere Flussrate über die Zeit verwendet wurde, um möglichst realistisch den Fluss über den größten Teil der Dialysesitzung abzubilden.

Eine mögliche Ursache für die Schwankungen innerhalb einer Sitzung ist die Adaption der Flussraten an den hämodynamischen Status des Patienten. Außerdem ist es möglich, dass eher nach Bilanzziel statt nach der Dauer der Dialyse therapiert worden ist.

### **5.5 Probenentnahmen**

Die Probenentnahmen verliefen bei den meisten Patienten problemlos. Jedoch fehlten zum Teil die morgendlichen Talspiegel oder es ergaben sich nach deren Messung unrealistisch erhöhte Werte, sodass diese aus der Auswertung ausgeschlossen wurden. Durch die festen Zeiten der Antibiotikagaben um 6-14-22 Uhr wurde und die geringen Laufzeiten der SLED erfolgte während der RRT in der Regel keine weitere Antibiotikagabe.

An den Wochenenden (samstags) sowie in der Nacht stattfindende Dialysesitzungen wurden aus logistischen und personellen Gründen nicht untersucht. Wurde ein bereits eingeschlossener Patient samstags dialysiert, war der nächste Studientag der nächste Werktag. Ein Patient der Meropenem-Gruppe wechselte von Tag- auf Nachtdialyse und beendete mit dem Wechsel die Studie, verblieb jedoch in der Auswertung. Aufgrund des Aufbaus der Genius®-Maschine war es nicht möglich, Proben aus dem Dialysetank zu entnehmen ohne die Therapie zu unterbrechen.

### **5.6 HPLC-Methode**

Mit der hier verwendeten HPLC-Methode wurde eine präzise, quantitative Bestimmungsmethode für Meropenem, Ceftazidim und Ertapenem als internen Standard entwickelt. Die Validierung erfolgte nach den Richtlinien der FDA „*Guidance for Industry: Biochemical Method Validation*“ und den GTFCh-Richtlinien.<sup>128,129</sup> HPLC gilt als Goldstandard in der quantitativen Analyse von Arzneistoffen in Plasmaproben.<sup>121,152-154</sup> Da alle Analyten ein Chromophor und eine gute Absorption bei ca. 300 nm besitzen ist die Verwendung eines Massenspektrometrie-Detektors nicht zwingend notwendig. Da die Proben nach Beendigung der Therapie im Batch aufgearbeitet und analysiert wurden, war der Einsatz einer Ultra-HPLC zur Verkürzung der Analysenzeit in diesem Setting nicht nötig. Auf eine Aufbereitung der Proben konnte nicht verzichtet werden, da zelluläre Bestandteile der Serumproben die Säule beschädigen würden und so ein gut reproduzierbares chromatographisches Ergebnis verhindert hätten. Das zur Probenaufbereitung gewählte Verfahren sollte schnell und einfach sein um es potentiell in die Routineanalytik zu integrieren. Durch die hier eingesetzte Proteinfällung mit Acetonitril und Methanol (Verhältnis 1:1) werden Meropenem und Ceftazidim aus der Proteinbindung freigesetzt. Demnach entspricht der gemessene Plasmaspiegel dem gesamten Plasmaspiegel; der freie Anteil des Arzneistoffes liegt *in vivo* etwas niedriger. Bei einer geringen PB von < 5 % für Meropenem und < 20 % für Ceftazidim ist

dies bei den gemessenen Konzentrationen nicht relevant und mit der erlaubten analytischen Variabilität nicht quantifizierbar.

Im Rahmen der Validierung sowie im Verlauf der Studie zeigte sich die Methode als reproduzierbares, robustes Verfahren mit einer guten Genauigkeit (80-120 %). Durch die gute Empfindlichkeit, ausgezeichnet durch eine Wiederfindungsrate > 75 %, sowie die niedrige Nachweis- und Bestimmungsgrenzen von 0,8 mg/l für Ceftazidim und 1 mg/l Meropenem ist die Methode geeignet auch geringe Konzentrationen zuverlässig zu bestimmen. Ertapenem hat ähnliche chemische Eigenschaften wie Meropenem und Ceftazidim und hat sich als interner Standard sowohl in der Validierung als auch in der Messung von Patientenproben bewährt. Ertapenem hat eine von Meropenem und Ceftazidim deutlich abgrenzbare Retentionszeit und stört somit nicht bei der Detektion beider Analyten. Da Ertapenem im UKE keinen Einsatz findet, ist es sehr unwahrscheinlich dadurch die Analytik von Ceftazidim und Meropenem zu verfälschen. Während der Analyse der mehr als 500 Plasmaproben trat nie ein störendes Signal bei Meropenem oder Ceftazidim auf. Die durchgeführten Validierungsschritte bestätigten die Linearität von Konzentration und Peakfläche über den gewünschten Messbereich. Geht man von einem PK/PD-Ziel von  $fT > 100 \% >_{\text{MHK}}$  mit einer maximalen MHK von 2-8 mg/l aus, sind Nachweis- und Bestimmungsgrenze mit 1 mg/l und 0,8 mg/l für Meropenem und Ceftazidim ausreichend niedrig.

Die Stabilitätsuntersuchung ergab, dass beide Probentypen (Ceftazidim und Meropenem in Plasma) bis zur Vermessung maximal vier Wochen bei -70° C gelagert werden konnten. Ein Auftauen und Wiedereinfrieren kann gemäß der Gefrier-Tau-Zyklus-Untersuchung nicht empfohlen werden, da es hier zu einem Verlust von bis zu 42 % des Meropenems gekommen ist. Die kontinuierliche Mitbestimmung der Ertapenem-Peakfläche lässt darauf schließen, dass die Ertapenem-Lösung bis zu 2 Monate bei -70° C gelagert werden kann. Unter der Annahme, dass die Substanzen im Kalibrator und Patientenprobe im gleichen Ausmaß im Autosampler (RT) degradieren, wurde der Kalibrator jeweils nach 10 Proben neu vermessen um einen potentiellen Substanzverlust zu korrigieren.

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte validierte und verwendete Methode hat sich als verlässliches Verfahren für ein TDM von Meropenem und Ceftazidim erwiesen und wird mittlerweile in der klinischen Routine eingesetzt.

## 5.7 Populationspharmakokinetische Analyse

Die hier vorgelegte Studie zeigt zum ersten Mal PK-Daten von Ceftazidim unter SLED. Nach aktuellem Stand ist diese Studie die bisher größte PK Untersuchung sowohl für Meropenem ( $n = 19$ ) als auch Ceftazidim ( $n = 16$ ) bei kritisch kranken Patienten unter PIRRT. Bislang haben die Untersuchungen von Kielstein et al. und Deshpande et al. jeweils die Kinetik von Meropenem unter SLED in nur einem Dosisintervall untersucht.<sup>16,94</sup> Die hier vorgestellte Studie hingegen untersuchte die Kinetik beider Substanzen an bis zu drei aufeinanderfolgenden Tagen und generierte somit Daten unter *Multiple-Dose*-Bedingungen. Durch das Design konnten mehr Datenpunkte als in den vorher genannten Studien generiert werden sowie kumulative Effekte und Veränderungen der CL aufgedeckt werden. Die Daten wurden über eine kompartmentelle Datenanalyse mittels Pmetrics® ausgewertet. Eine deskriptive Analyse oder ein nicht-kompartimenteller Ansatz kam in diesem Fall nicht in Frage, da die Restvariabilität mittels Kovariablen (z. B. RRT-Flussraten, Restdiurese) berücksichtigt werden sollte. Zudem sollten mit dem finalen Modell Simulationen verschiedener Dosierungsregime durchgeführt werden.

### 5.7.1 Populationspharmakokinetisches Modell für Meropenem

Die gemessenen Meropenem-Konzentrationen konnten am besten mit einem Zwei-Kompartiment-Modell vorhergesagt werden. Dies entspricht auch den Ergebnissen von Krueger et al. und Roberts et al.<sup>89,155</sup> Zwei weitere Arbeiten zeigten, dass deren Daten besser mit einem Ein-Kompartiment-Modell abgebildet werden.<sup>156,157</sup> In der vorgestellten Analyse der Meropenem-Kinetik ließen sich die Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe, gemessen an der geringeren *log-likelihood* und einer Besserung der *goodness-of-fit plots* besser mit einem Zwei-Kompartiment-Modell darstellen (s. Abbildung 15). Um weitere Einflussfaktoren auf die  $CL_{NON-SLED}$ ,  $CL_{SLED}$  oder das  $V_c$  zu untersuchen, wurden verschiedenen Kovariablen getestet. Es konnte keine Korrelation zwischen den getesteten Variablen wie Körpergewicht oder den eingesetzten Dialyseflussraten auf das  $V_c$  oder  $CL_{SLED}$  gezeigt werden. Lediglich die Restdiurese (RD) als Kovariable für die  $CL_{NON-SLED}$  führte zu einer signifikanten Verbesserung der *goodness-of-fit plots* und der *log-likelihood*. Dies ist pathophysiologisch logisch, da bei renal eliminierten Substanzen wie Meropenem die CL neben der Dialyse mit einer Zunahme der Restdiurese steigt. Diesen Zusammenhang konnten auch Ulldemolins et al. in ihrer Arbeit zeigen und empfehlen infolgedessen ebenfalls Dosierungen angepasst an die Restdiurese.<sup>158</sup> Bei einer Patientenzahl von  $n = 19$  ist der Nachweis des Einflusses von Kovariablen auf die interindividuelle Variabilität der kinetischen Parameter schwierig. Insbesondere der Effekt verschiedener Dialyseeinstellungen auf die  $CL_{SLED}$  ist vermutlich nur in einem größeren Kollektiv nachzuweisen. Erschwerend kommt bei dieser

Untersuchung hinzu, dass die BFR und DFR während der RRT-Sitzung oft stark verändert wurden und aus diesem Grund nur eine mittlere Flussrate über die Zeit gebildet und als Variable hinzugezogen werden konnte. Um den Effekt der DFR zu zeigen, sollten zukünftige Studien an einem größeren Patientenkollektiv unter definierten Dialyseeinstellungen durchgeführt werden. Bei Betrachtung der individuell vorhergesagten (indPRED) vs. gemessene Meropenem-Konzentrationen (Obs) (s. Abbildung 15) für die Güte der Modellvorhersage zeigt sich eine regelmäßige Streuung über den gesamten Konzentrationsbereich. Lediglich einige hohe Konzentrationen werden vom Modell eher überschätzt. Ein Grund hierfür ist, dass diese wenigen hohen Konzentrationen (n=3) von zwei Patienten stammen, die aufgrund einer Meningitis mit 2000 mg Meropenem alle 8 h behandelt wurden. Das Modell beruht hier auf wenigen Messwerten und führt so zu einer weniger präzisen Vorhersage. Der VPC zeigt eine homogene Verteilung über die Quartile sowie weniger als 10 % der Obs außerhalb der vorhergesagten Kurve. Die gewichteten Residuen aufgetragen gegen die individuell vorhergesagte Konzentration (indPRED) (s. Abbildung 17) ergibt eine homogene Streuung, sodass davon auszugehen ist, dass das Modell über den gesamten Bereich adäquat Konzentrationen vorhersagen kann. Die geringe Anzahl an Datenpunkten bei höheren Konzentrationen liegt auch hier daran, dass nur zwei Patienten mit der höheren Dosis von 2000 mg Meropenem alle 8 h behandelt wurden. Auch die Auftragung gegen die Zeit zeigt eine homogene Streuung (s. Abbildung 18). Nur für späte Proben zeigt sich eine Lücke, die mit der geringen Anzahl an Proben in dieser Zeit zu begründen ist.

### 5.7.2 Populationspharmakokinetisches Modell für Ceftazidim

Das finale Strukturmodell ist ein Zwei-Kompartiment-Modell welches die gemessenen Daten am besten vorhersagte. Mouton et al. und weitere Autoren<sup>159-161</sup> zeigten in den 90er Jahren, dass Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe von Ceftazidim mit einem Zwei-Kompartiment-Modell gut zu beschreiben und vorherzusagen sind. Als Einflussfaktoren auf  $CL_{NON-SLED}$ ,  $CL_{SLED}$  oder das  $V_c$  von Ceftazidim wurden verschiedene Kovariablen getestet, mussten jedoch bei fehlender signifikanter Verbesserung der *goodness-of-fit plots* und der *log-likelihood* zurückgewiesen werden. Nur das Körpergewicht wurde als Variable für die  $CL_{NON-SLED}$  und das  $V_c$  integriert. Bedingt durch die geringe Patientenzahl von  $n = 16$  lässt sich in diesem Kollektiv schwer der Einfluss einzelner Kovariablen auf die Kinetik nachweisen. Wie auch bei der Untersuchung für Meropenem benötigt man ein weitaus größeres Patientenkollektiv, um einen signifikanten Einfluss von z. B. Dialyseflussraten oder aber auch Scores auf die Pharmakokinetik nachweisen und damit einen größeren Teil der Restvariabilität des Modells zu erklären. Bei der Bewertung der Güte der Modellvorhersagen zeigt die Darstellung der individuell vorhergesagten (indPRED) vs. gemessene Ceftazidim-Konzentrationen (s. Abbildung 22) eine regelmäßige Streuung über den gesamten Konzentrationsbereich.

Im Hinblick auf die Simulationen der Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe und aufgrund der hohen therapeutischen Breite sowie noch ungeklärten finalen PK/PD-Zielen ( $\% fT_{>1-4 \times MHK}$ ) ist ein Unterschätzen der Plasmakonzentrationen durch das Modell zu vernachlässigen. In Realität höhere und im Modell unterschätzte Konzentrationen sind für die Wirksamkeit ggf. sogar vorteilhaft, da die Plasmakonzentrationen länger oberhalb der MHK liegen. Hohe Plasmaspiegel korrelieren jedoch möglicherweise mit neurotoxischen Effekten wie Verwirrtheit, Myoklonien oder Agitiertheit. Diese unerwünschten Wirkungen traten in vorangegangenen Studien u. a. bei niereninsuffizienten Patienten auf, waren aber mit Absetzen oder Dosisreduktion reversibel.<sup>126-128</sup> In einer großen Studie konnte ein konzentrationsabhängiger Effekt auf das neurotoxische Nebenwirkungspotential für Meropenem, jedoch nicht für Ceftazidim gezeigt werden.<sup>165</sup> Die gewichteten Residuen aufgetragen gegen die indPred (s. Abbildung 24) ergeben eine homogene Streuung, sodass davon auszugehen ist, dass das Modell über den gesamten Bereich adäquat Konzentrationen vorhersagen kann. Auch die Auftragung gegen die Zeit zeigt eine homogene Verteilung (s. Abbildung 25). Für späte Proben zeigt sich auch hier eine Lücke, die allerdings mit der geringen Anzahl an Proben in dieser Zeit begründet lässt.



## 5.8 Populationspharmakokinetische Parameter

Generell kann gesagt werden, dass  $CL_{SLED}$  und  $CL_{NON-SLED}$  stark voneinander abweichen und die Gesamt-CL der Wirkstoffe über den Tag stark schwankt. Daher ist je nach PK/PD-Ziel eine modifizierte Dosis ausreichend um optimale Plasmakonzentrationen über die Dosisintervalle zu erreichen.

### 5.8.1 Pharmakokinetische Parameter für Ceftazidim und Meropenem

Aus der Literatur ist bekannt, dass Ceftazidim und Meropenem abhängig vom RRT-Modus zu unterschiedlichen Anteilen aus dem Blut entfernt werden.<sup>85,88,89,95,158,160,166</sup> Trotz dieser bereits vorhandenen Untersuchungen ist es schwierig und kritisch die Daten von Studien unter CRRT auf die Pharmakokinetik unter SLED zu extrapolieren. Unter CVVH und CVVHD lag die Ceftazidim-CL bei 1,92 l/h<sup>91</sup> und 1,62 l/h.<sup>95</sup> Für Meropenem finden sich in der Literatur Angaben für die CL von 1,96 bis 3,6 l/h unter CVVH und CVVHDF.<sup>85,88,89,166</sup>

In der hier vorgestellten Studie war die  $CL_{SLED}$  für Ceftazidim mit einem Mittel von 5,3 l/h ( $\pm 3,19$ ) signifikant höher. Dies zeigte sich auch für Meropenem mit einer  $CL_{SLED}$  im Mittel von 7,9 l/h ( $\pm 4,2$ ). Diese erhöhte CL der beiden Wirkstoffe unter SLED im Vergleich zu anderen Formen der CRRT kann durch die erhöhten BFR und DFR erklärt werden, die bei der SLED zum Einsatz kommen. So wird zum Beispiel bei der CVVH in der Regel mit einem DFR von 2 l/h gearbeitet. Bei der SLED wird hingegen mit einer Flussrate von 9-12 l/h (150-200 ml/min) dialysiert. Die hohe  $CL_{SLED}$  für Ceftazidim reicht nah an die CL unter IRRT (6,8 l/h), die noch höhere BFR und DFR benutzt, heran.<sup>108</sup> Die CL von Meropenem übersteigt sogar die in den 90er Jahren von Christensson et al. und Chimata et al. publizierten Daten von 1,2 und 4,8 l/h unter IRRT.<sup>167,168</sup> Hier ist zu berücksichtigen, dass beide Arbeiten mit 30 l/h zwar hohe Dialysatflüsse aber *low-flux*-Filter aus Cuprophane einsetzten. Diese Filter haben jedoch eine niedrigere Filtrationsleistung als die heute verwendeten Polysulfon-Filter, wie z.B. der *high-flux* FX 60®-Filter, die standardmäßig bei der SLED eingesetzt werden. Aufgrund dieser unterschiedlichen Bedingungen können diese Arbeiten nicht zum Vergleich herangezogen werden. Die CL für Ceftazidim (5,32 l/h) während einer 6-stündigen SLED reicht fast an die CL (6,0 l/h) von gesunden Probanden heran.<sup>169</sup> Meropenem wird unter SLED (7,9 l/h) nur halb so schnell eliminiert wie im Nierengesunden (11-14 l/h).<sup>167,168</sup> Vergleicht man die mittels der hier vorgestellten Studie generierten *in-vivo*-Daten mit der  $CL_{SLED}$  aus dem *in-vitro*-Versuch kann man eine gute Übereinstimmung feststellen. *In vitro* wurde ein DFR von 6 l/h (100 ml/min) eingestellt und es resultierte eine  $CL_{SLED}$  von 2,5 und 3,0 l/h für Ceftazidim und Meropenem. In der hier vorgestellten Studie wurde

im Median mit 15 l/h (250 ml/min) doppelt so schnell dialysiert, sodass *in vivo* mit einer ca. doppelt so hohen  $CL_{SLED}$  zu rechnen war. Diese Annahme konnte mit der popPK-Analyse bestätigt werden.

Die  $CL_{NON-SLED}$  für Ceftazidim war im Mittel mit 1,06 l/h ( $\pm 0,59$ ) geringfügig höher als bei Leroy et al., die bei Patienten mit einer  $CL_{CR} < 15$  ml/min eine CL von 0,92 l/h ( $\pm 0,44$ ) ermittelten.<sup>108</sup> Für Meropenem ergab die Analyse eine  $CL_{NON-SLED}$  von 1,5 l/h. Diese war geringfügig höher als Christensson et al. bei Patienten mit ESRD (CL= 1,2 l/h) ermittelten.<sup>107</sup> Diese geringfügig erhöhte  $CL_{NON-SLED}$  könnte darin begründet sein, dass bei einigen Patienten bei langsam wiedereinsetzender Nierenfunktion oder zur Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes weiter dialysiert wurde. Diese Patienten haben bei zurückkehrender Nierenfunktion eine höhere  $CL_{NON-SLED}$  sowohl für Meropenem als auch für Ceftazidim.

Bedenkt man die lange  $t_{1/2}$  für Meropenem und Ceftazidim von bis zu 16 h bei Patienten mit ESRD und dass der Talspiegel nach  $< 24$  h nach der letzten RRT abgenommen wurde, befanden sich die Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht im Steady State ( $4-5 \times t_{1/2}$ ).<sup>107,160</sup> Die Zeit zwischen den RRTSitzungen ist mit  $< 24$  h zu kurz um das volle Ausmaß der Antibiotika-Akkumulation abzuschätzen. Zum Zeitpunkt der nächsten Talspiegel-Abnahme haben die Plasmakonzentrationen noch nicht das volle Niveau des Steady State erreicht. Damit ist es möglich, dass die  $CL_{NON-SLED}$  überschätzt wurde. Zudem muss beachtet werden, dass sowohl Meropenem als auch Ceftazidim zu einem kleinen Anteil extrarenal eliminiert werden.<sup>107,107</sup> Bei fehlender renaler CL kann dieser geringe Anteil jedoch relevant für die Eliminationsleistung sein. Im Rahmen von schwerer Sepsis und Multiorganversagen kann die extrarenale CL auch beeinträchtigt und die CL verringert sein. In der hier vorliegenden Studie wurden allerdings keine Untersuchungen zur Beurteilung der Leberfunktion durchgeführt, sodass der Anteil der hepatischen CL nicht näher quantifiziert werden konnte und ggf. überschätzt wurde.

Die Ergebnisse der popPK-Untersuchung ergaben für Ceftazidim ein erhöhtes apparentes zentrales Verteilungsvolumen  $V_c$  von 14,56 l ( $\pm 10,53$ ) als in gesunden Probanden (8,89 l, für eine 70 kg schwere Person) beobachtet worden ist.<sup>108</sup> Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Untersuchungen überein, die ebenfalls ein erhöhtes  $V_c$  bei kritisch kranken Patienten gefunden haben.<sup>27,109,170</sup> Das Verteilungsvolumen unterliegt mit einer hohen SD ( $\pm 10,53$ ) starken Schwankungen. Obwohl das Körpergewicht empirisch in das PK-Modell mit aufgenommen wurde, zeigen die Simulationen keinen signifikanten Einfluss des Körpergewichts auf das Verteilungsvolumen und die CL. Den größten Effekt auf die CL und somit die optimale Ceftazidim-Dosis und das Applikationsintervall geht allein von der SLED-Therapie aus. Für Meropenem zeigt sich in

dieser Studie ein  $V_c$  von 8,1 l ( $\pm 7,1$ ). In einer Arbeit von Roberts et al. an einem vergleichbaren Patientenkollektiv jedoch ohne RRT fand man ein ähnliches  $V_c$  von 7,9 l.<sup>155</sup>

### **5.9 Probability of target attainment & fractionate target attainment**

Für die maximale bakterizide Aktivität von Cephalosporinen sollte laut EUCAST und Craig et al. mindestens eine  $fT_{>MHK}$  von 50-70 % des Dosisintervalls erreicht werden.<sup>105,171</sup> Aktuelle Arbeiten schlagen jedoch immer häufiger vor, sich insbesondere zur Verbesserung des klinischen Outcomes bei kritisch kranken septischen Patienten an dem Ziel 100 %  $fT_{>MHK}$  zu orientieren.<sup>172-174</sup> In einer Studie zu Ceftazidim in kritisch kranken, septischen Patienten konnte gezeigt werden, dass ein PK/PD-Ziel von 100 %  $fT_{>MHK}$  mit einer besseren Keimzahlreduktion und einem besseren klinischen Outcome assoziiert ist.<sup>175</sup> Für Meropenem konnte gezeigt werden, dass ein klinisches Ansprechen mit dem Ziel von 83 %  $fT_{>MHK}$  mit assoziiert war, wohingegen Non-Responder nur 59 %  $fT_{>MHK}$  erreichten.<sup>176</sup> Auch eine Meta-Analyse von Roberts et al. zu intermittierenden vs. kontinuierlichen Infusion von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika in kritisch kranken Patienten zeigte ein besseres Outcome in der Gruppe der kontinuierlichen Infusionen.<sup>177</sup> Diese Arbeit deutet darauf hin, dass ein Ziel von 100 %  $fT_{>MHK}$  für diese Patienten geeigneter ist. Weiterhin wird diskutiert, ob für eine Effektivitätssteigerung nicht sogar das 4- bis 6-fache der MHK dauerhaft überschritten werden sollte. So zeigten u. a. Mouton und den Hollander, dass eine Konzentration 4x MHK mit einer effektiveren Keimzahlreduktion einhergeht.<sup>178</sup> Insbesondere unter Berücksichtigung der Penetrationseigenschaften der Antibiotika in die zu therapierenden Infektionsorte gelangen diese Ziele mehr und mehr in den Fokus. Denn Patienten mit Infektionen von tieferen Kompartimenten wie z. B. der Lunge könnten bei einer unvollständigen Gewebegängigkeit von Meropenem und Ceftazidim von diesem höheren Ziel profitieren. Daraus resultieren hohe Konzentrationen, die aus Sicherheitsaspekten nicht uneingeschränkt für die intermittierende Bolusapplikation von Meropenem und Ceftazidim geeignet sind. Sie münden in hohen Einzeldosen und bergen insbesondere für Ceftazidim die Gefahr einer potentiellen Toxizität.<sup>113,164,179</sup> Wird dieses Ziel angestrebt, sollte ein regelhaftes TDM durchgeführt werden um die Therapie zu steuern und das Toxizitätsrisiko zu minimieren. Aufgrund von fehlenden randomisierten Studien zum klinischen Outcome im Bezug auf die anzustrebenden PK/PD-Ziele gibt es bis heute noch keine einheitliche Kenngröße. Daher wurde in der hier vorgestellten Untersuchung 50 und 100 %  $fT_{>MHK}$  als ein klassisches und modernes Ziel gesetzt. Es wurde eine praxisnahe Lösung zur Dosierung von Meropenem und Ceftazidim unter SLED gesucht. Um die Applikation der Antibiotika so sicher und einfach wie möglich zu gestalten wurde eine einheitliche Dosierung über den Tag (z. B. 3 x 1 g) ermittelt. Unterschiedliche Substitutionsdosierungen nach SLED wurden aus diesem Grund nicht getestet.

In dieser Studie lagen die Plasmakonzentrationen von Meropenem und Ceftazidim mehr als 50 % des Dosisintervalls oberhalb der MHK von 2 bzw. 8 mg/l für sensible *P. aeruginosa* ssp.. Ein Dosisregime von 500 mg alle 8 h für Meropenem zeigte sich als adäquat, um das konventionelle Ziel von 50 %  $fT_{>MHK}$  zu erreichen. Jedoch sank hier die PTA mit zunehmender Restdiurese ab. Da die Studie nicht in der Frühphase der Sepsis ausgeführt wurde, ist ein Extrapolieren auf den Zeitpunkt der Loadingdosis schwierig. Für den ersten Behandlungstag sollte jedoch die volle Dosis von 1000 mg Meropenem bzw. 2000 mg Ceftazidim alle 8 h angewendet werden um eine Unterdosierung, gerade in der Frühphase des septischen Geschehens, mit Verdacht auf intermediär sensible oder resistente Erreger und eine potentiell hohe Keimlast, zu vermeiden.<sup>180</sup> Im Anschluss kann die Erhaltungsdosis bei einem Ziel von 50 %  $fT_{>MHK}$  auf 500-1000 mg Meropenem alle 8 h bzw. 1000 mg Ceftazidim alle 8-12 h reduziert werden. Bei Meropenem sollte zusätzlich vor allem im Verlauf der Therapie die Restdiurese bzw. ein Wiedereinsetzen der Diurese beachtet werden. Diesen Effekt der Restdiurese auf die CL unter SLED konnten auch Ulldemolins et al. in ihrer Arbeit zeigen.<sup>86</sup> Auch sie simulierten und empfahlen unterschiedliche Dosierungen angepasst an die Restdiurese. Bedingt durch das Studiendesign und nicht vorhandene Urinproben konnte die Arzneistoffmenge im Urin nicht bestimmt und der Effekt nicht detaillierter quantifiziert werden.

Um höheren PK/PD-Zielen und einem optimierten klinischen Outcome gerecht zu werden, wurde als aggressiveres Ziel zusätzlich 100 %  $fT_{>MHK}$  untersucht. Hier wäre eine Dosis von 1000 mg Ceftazidim alle 12 bis 8 h ausreichend um sensible *P. aeruginosa* Keime (MHK < 8 mg/l) mit einer Wahrscheinlichkeit von > 94 % (FTA) abzudecken. Diese Dosis könnte gerade für Patienten mit schwerer lebensbedrohlichen Sepsis oder septischem Schock mit einem hohen Risiko für Komplikationen wichtig sein. Bei Meropenem wäre bei einer RD von 0 ml/d eine Dosis von 500 mg alle 8-12 h ausreichend um eine FTA > 90 % zu erreichen. Steigt die RD auf 300 ml/d zeigte nur noch eine Dosis von 2000 mg alle 8 h eine ausreichende hohe FTA.

Die simulierten Dosierungsstrategien basieren auf einem MHK *cut-off* von  $\leq 8$  mg/l für Ceftazidim und  $\leq 2$  mg/l für Meropenem für sensible *P. aeruginosa* Stämme und können daher nur für eine direkte Therapie dieser Keime eingesetzt werden. Abhängig von der lokalen Resistenzstatistik kann es schwierig sein die optimale Dosierung für beide Wirkstoffe unter SLED zu finden. Im Jahr 2015 waren auf den Intensivstationen des UKE 74 und 66 % der *P. aeruginosa* sensibel für Ceftazidim bzw. Meropenem.<sup>181</sup> Diese Werte sind niedriger als die Angabe in der Datenbank der „Arbeitsgemeinschaft für Empfindlichkeitsprüfung und Resistenz“ der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Diese ermittelte Prozentsätze von 81 und 70 % für die Empfindlichkeit von *P. aeruginosa* gegenüber Ceftazidim und Meropenem in ihrer Datensammlung aus Deutschland

und Mitteleuropa bis 2013.<sup>182</sup> Dies bedeutet umgekehrt, dass 26 und 34 % der *P. aeruginosa* auf den Intensivstationen potentiell resistent gegen Ceftazidim bzw. Meropenem sind. In diesen Fällen stellt eine Kombinationstherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis eine Möglichkeit dar, das mikrobiologische Spektrum von Ceftazidim und Meropenem zu erweitern. Alternativ können gezielt hochdosierte, mittels TDM gesteuerte Meropenem- oder Ceftazidim-Therapien eingesetzt werden. Dies ist nur dann sinnvoll, wenn eine MHK-Testung durchgeführt und die ausgewiesenen MHKs ohne das Risiko von toxischen Spiegeln erreicht werden können.

Die Simulationen der Plasmakonzentrationen wurden in dieser Studie nur für eine Dialysedauer mit SLED von 5-6 Stunden durchgeführt. Ausgewählt wurde diese Zeitspanne, da es die mittlere Dialysezeit ist, die auf unseren Intensivstationen zur RRT angestrebt wird. Wird z. B. aufgrund eines Filter-*Clottings* oder eines medizinischen Notfalls kürzer mit der SLED dialysiert, kann jedoch ggf. aufgrund der hohen therapeutischen Breite kurzfristig eine höhere Konzentration von Ceftazidim und Meropenem in Kauf genommen werden. Bei längeren und intensiveren Dialysesitzungen können die Ergebnisse dieser Studie jedoch nicht auf die Patienten angewendet oder gar extrapoliert werden. Um adäquate Dosierungen für längere SLED-Sitzungen zu erarbeiten, bedarf es weiterer klinischer Studien. In der Zwischenzeit kann ein TDM für diese Patienten eingesetzt werden um die Therapie zu steuern und den Erfolg zu kontrollieren.

### **5.10 Weitere Limitationen der Studie**

Nachfolgend werden einige Limitationen erläutert, welche die Aussagekraft der hier präsentierten Studie einschränken.

Zunächst muss berücksichtigt werden, dass die hier untersuchten Plasmakonzentrationen lediglich als Surrogatparameter für die Konzentration am Ort der Infektion dienen können. Die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen wurde aufgrund des Verdachts oder Nachweises einer Pneumonie antibiotisch behandelt. Die Wirkstoffkonzentration in der Lunge ist jedoch schwierig und aufwendig (ggf. durch quantitative bronchoalveoläre Lavage) zu bestimmen. Ähnlich verhält es sich auch mit anderen schwer zugänglichen Fokussen. Daher kann die hier gemessene Konzentration nur Hinweise zur Wirksamkeit am Infektionsort geben.

Weiterhin hat die Untersuchung teilweise unter bereits mehrere Tage bestehender Ceftazidim-/Meropenem-Therapie stattgefunden. Somit befanden sich die Patienten in der Regel bereits in einer späteren Phase der Sepsis. Die hier beschriebenen Plasmaspiegel können daher nicht uneingeschränkt auf die frühe Phase der Sepsis übertragen werden. Aufgrund des Prinzips, eine

Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erst nach 24 h Therapie vorzunehmen, sollte mindestens ein Loading mit den zugelassenen Normdosen von Meropenem und Ceftazidim erfolgen.

Aufgrund der hier eingesetzten, relativ kurzen Dialysesitzungen von bis zu 6 h/d können die Daten nicht auf längere Therapien übertragen werden. Das Kollektiv zeigt bei den verwendeten Dialyseeinstellungen hohe Schwankungen. Damit wird mit der hier resultierenden Dosisempfehlung auch ein großer Bereich möglicher Dialyseintensitäten abgedeckt. Weniger effektive Einstellungen können jedoch zu Überdosierungen und potentiell unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen. Kommen umgekehrt allerdings effektivere Flussraten und Laufzeiten zum Einsatz als hier im Mittel beschrieben, kann die hier empfohlene Dosis zu Unterdosierungen und Therapieversagen führen.

Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Dosierungen nicht uneingeschränkt über die gesamte Dialysetherapie eingesetzt werden können. Patientenindividuelle Faktoren, insbesondere die wiedereinsetzende Nierenfunktion, müssen berücksichtigt werden um die Patienten konsequent adäquat zu behandeln. Da einige der Patienten bereits unter SLED ein Wiedereinsetzen der Nierenfunktion zeigten, wäre eine Bestimmung von Meropenem und Ceftazidim im Urin hilfreich gewesen um die renale CL zu bestimmen. Die verwendete HPLC-Methode wurde jedoch für die Messungen von Urinproben nicht validiert und Urinproben waren im Studiendesign nicht vorgesehen.

Aus technischen und klinischen Gründen war es innerhalb des Untersuchungszeitraumes nicht möglich Proben aus dem Dialysat, Ultrafiltrat und dem Urin zu bestimmen. Entnahmen von Dialysat aus dem Tank des Genius®-Systems erfordern ein Stoppen der Maschine. Dies stand nicht im Einklang mit den ethischen Grundsätzen der Therapie. Daher ist das popPK-Modell nur in der Lage die totale Arzneistoff-CL unter SLED zu berechnen. Die berichtete eGFR ist in diesem Fall nicht aussagekräftig um die restliche renale CL zu bewerten. Die eGFR ist hier Ausdruck der Restnierenfunktion und der Eliminationsleistung der SLED. Um die Restnierenfunktion näher quantifizieren zu können, hätte ggf. die Kreatinin-CL aus dem Sammelurin bestimmt werden können. Aus organisatorischen Gründen war dies jedoch nicht möglich, da die Urinbeutel in der Nacht entsorgt wurden. Eine Differenzierung der restlichen renalen CL ist daher nicht möglich. Des Weiteren muss bedacht werden, dass einige der Patienten vor dem Wechsel auf SLED mit einer CVVH oder CVVHDF behandelt worden sind. Dies hat zur Konsequenz, dass bei einigen Patienten, gerade an Tag eins der Untersuchung, die  $CL_{\text{NON-SLED}}$  potentiell überschätzt wird.

Aufgrund der hier dargestellten Limitationen sind die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Kollektive und Dialyseeinstellungen übertragbar. In jedem Fall sollte die Dosierung von Meropepenem und Ceftazidim sowohl unter Berücksichtigung der eingesetzten RRT-Technik als auch patientenindividueller Parameter ausgewählt und im Laufe der Therapie reevaluiert und angepasst werden. Im besten Fall sollten die Plasmakonzentrationen mittels TDM überwacht und unter Berücksichtigung von Fokus und Keim adaptiert werden.

## 6 Ausblick

Insgesamt stellt diese Arbeit eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie an einem sehr speziellen Patientenkollektiv und bei stark variierenden Dialyseeinstellungen dar. Trotz der hohen Variabilität liefert diese Untersuchung einen praktikablen Dosisvorschlag für Meropenem und Ceftazidim unter SLED, sowie Anhaltspunkte für weiterführende Studien auf diesem Gebiet. So sollte nachfolgend der Effekt der RD auf die  $CL_{\text{NATIV}}$  von Meropenem und ggf. auch Ceftazidim in einem größeren Kollektiv untersucht und die Relevanz dieser Kovariable untersucht werden. Außerdem sollten die Kovariablen BFR, DFR und UFR im Hinblick auf ihren Effekt auf die Arzneistoff-CL im Rahmen von Studien mit definierten Dialyseeinstellungen erneut untersucht werden. Insgesamt wäre es erstrebenswert und von klinisch relevanter Bedeutung, Parameter zu identifizieren und zu quantifizieren, welche die Kinetik maßgeblich beeinflussen. So stünde bei Nichtverfügbarkeit eines TDM ein Parameter zur Verfügung an dem eine adäquate Dosis abgeschätzt werden kann. So kann bereits zu Beginn die antibiotische Therapie besser gesteuert werden ohne eine Fehldosierung zu riskieren. Zusätzlich gelingt es durch detaillierte Daten zu Plasmakonzentrationen und Dialyseparametern Programme zur Dosierungshilfe wie z. B. *CADDy* (= *Calculator to approximate drug-dosing in dialysis*) für ihre Aussagekraft und klinischen Einsatz zu validieren. Programme, die auf popPK-Modellen und Datenbanken basieren, wie z. B. *TDMx* (= *Therapeutic drug monitoring empowered by pharmakometriX*), können mit klinischen Daten ergänzt werden, um die Genauigkeit der Modellvorhersage und daraus resultierenden Dosisempfehlungen zu verbessern.

Insgesamt bedarf es außerdem weiterer großer randomisierter klinischer Studien, die den Effekt des Ziels 50 vs. 100 %  $fT_{> \text{MHK}}$  oder gar 100 %  $fT_{> 4x \text{MHK}}$  auf das Outcome untersuchen. Nur so kann abschließend festgelegt werden, welches pharmakodynamische Ziel und damit welche Antibiotikadosierung beim Intensivpatienten für eine erfolgreiche antibiotische Therapie anzustreben ist.



Literaturverzeichnis

1. Bagshaw, S. M., George, C., Dinu, I. & Bellomo, R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **23**, 1203–1210 (2008).
2. Daher, E. F. *et al.* Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit - an assessment of prognostic factors. *Swiss Med. Wkly.* **138**, 128–133 (2008).
3. Kim, W. Y., Huh, J. W., Lim, C.-M., Koh, Y. & Hong, S.-B. A comparison of acute kidney injury classifications in patients with severe sepsis and septic shock. *Am. J. Med. Sci.* **344**, 350–356 (2012).
4. Peng, Q., Zhang, L., Ai, Y. & Zhang, L. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care septic patients based on the KDIGO guidelines. *Chin. Med. J. (Engl.)* **127**, 1820–1826 (2014).
5. Bagshaw, S. M., George, C., Bellomo, R. & ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit. Care Lond. Engl.* **12**, R47 (2008).
6. Medve, L. *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. *BMC Nephrol.* **12**, 43 (2011).
7. Nisula, S. *et al.* Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med.* **39**, 420–428 (2013).
8. Andrikos, E. *et al.* Epidemiology of Acute Renal Failure in ICUs: A Multi-Center Prospective Study. *Blood Purif.* **28**, 239–244 (2009).
9. Bernieh, B., Al Hakim, M., Boobes, Y., Siemkovics, E. & El Jack, H. Outcome and predictive factors of acute renal failure in the intensive care unit. *Transplant. Proc.* **36**, 1784–1787 (2004).
10. De Mendonça, A. *et al.* Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* **26**, 915–921 (2000).
11. Kumar, A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit. Care Clin.* **25**, 733–751, viii (2009).
12. Lorenzen, J. M. *et al.* Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 385–390 (2012).
13. Burkhardt, O., Kaefer, V., Burhenne, H. & Kielstein, J. T. Extended daily dialysis does not affect the pharmacokinetics of anidulafungin. *Int. J. Antimicrob. Agents* **34**, 282–283 (2009).
14. Czock, D. *et al.* Pharmacokinetics of moxifloxacin and levofloxacin in intensive care unit patients who have acute renal failure and undergo extended daily dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Ne-*

*phrol.* **1**, 1263–1268 (2006).

15. Burkhardt, O. *et al.* Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 267–271 (2009).
16. Deshpande, P., Chen, J., Gofran, A., Murea, M. & Golestaneh, L. Meropenem removal in critically ill patients undergoing sustained low-efficiency dialysis (SLED). *Nephrol. Dial. Transplant.* **25**, 2632–2636 (2010).
17. Harris, L. E., Reaves, A. B., Krauss, A. G., Griner, J. & Hudson, J. Q. Evaluation of antibiotic prescribing patterns in patients receiving sustained low-efficiency dialysis: opportunities for pharmacists. *Int. J. Pharm. Pract.* **21**, 55–61 (2013).
18. Behnke, M. *et al.* Nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung. *Dtsch Arztebl Int.* 627–633 (2013). doi:10.3238/arztebl.2013.0627
19. Engel, C. *et al.* Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* **33**, 606–618 (2007).
20. Kumar, A. *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*: *Crit. Care Med.* **34**, 1589–1596 (2006).
21. Paul, M. *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 4851–4863 (2010).
22. Deutsche Sepsisgesellschaft & Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. S2- Leitlinie: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. (2015).
23. Roberts, J. A. *et al.* Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect. Dis.* **14**, 498–509 (2014).
24. Roberts, J. A., Joynt, G. M., Choi, G. Y. S., Gomersall, C. D. & Lipman, J. How to optimise antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: principles of individualised dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int. J. Antimicrob. Agents* **39**, 187–192 (2012).
25. Udy, A. A. *et al.* Subtherapeutic initial  $\beta$ -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* **142**, 30–39 (2012).
26. Udy, A. A., Roberts, J. A., De Waele, J. J., Paterson, D. L. & Lipman, J. What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance. *Int. J. Antimicrob. Agents* **39**, 455–457 (2012).
27. Taccone, F. S. *et al.* Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Lond. Engl.* **14**, R126 (2010).

28. Trotman, R. L., Williamson, J. C., Shoemaker, D. M. & Salzer, W. L. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **41**, 1159–1166 (2005).
29. Olofsson, S. K. Selection of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* in an in vitro kinetic model: relation between drug exposure and mutant prevention concentration. *J. Antimicrob. Chemother.* **57**, 1116–1121 (2006).
30. David, M. D. & Gill, M. J. Potential for underdosing and emergence of resistance in *Acinetobacter baumannii* during treatment with colistin. *J. Antimicrob. Chemother.* **61**, 962–964 (2008).
31. Olofsson, S. K., Geli, P., Andersson, D. I. & Cars, O. Pharmacodynamic Model To Describe the Concentration-Dependent Selection of Cefotaxime-Resistant *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**, 5081–5091 (2005).
32. Roberts, J. A., Kruger, P., Paterson, D. L. & Lipman, J. Antibiotic resistance—What’s dosing got to do with it?: *Crit. Care Med.* **36**, 2433–2440 (2008).
33. Roberts, J. A. & Lipman, J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient: *Crit. Care Med.* **37**, 840–851 (2009).
34. Schrier, R. W., Wang, W., Poole, B. & Mitra, A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J. Clin. Invest.* **114**, 5–14 (2004).
35. Bienholz, A. & Kribben, A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen: Deutsche Übersetzung. *Nephrol.* **8**, 247–251 (2013).
36. Cruz, D. N., Ricci, Z. & Ronco, C. Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Crit. Care* **13**, 211 (2009).
37. Jiang, F. *et al.* The sensitivity and accuracy of RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury diagnosis in intensive care unit patients. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue Chin. Crit. Care Med. Zhongguo Weizhongbing Jijiuyixue* **23**, 759–762 (2011).
38. Lameire, N., Van Biesen, W. & Vanholder, R. Acute renal failure. *The Lancet* **365**, 417–430 (2005).
39. *Akutes Nierenversagen bei Intensivpatienten: Praxis und Therapie ; mit 24 Tabellen.* (Dt. Ärzte-Verl, 2010).
40. Bienholz, A. & Kribben, A. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen: Deutsche Übersetzung. *Nephrol.* **8**, 247–251 (2013).
41. Thadhani, R., Pascual, M. & Bonventre, J. V. Acute Renal Failure. *N. Engl. J. Med.* **334**, 1448–1460 (1996).

42. Oppert, M. *et al.* Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **23**, 904–909 (2008).
43. Bentley, M. L. Acute kidney insufficiency in the critically ill. *J. Pharm. Pract.* **24**, 61–69 (2011).
44. Cole, L., Bellomo, R., Silvester, W. & e Victorian Severe Acute Renal Failure Study Group, J. H. R. for th. A Prospective, Multicenter Study of the Epidemiology, Management, and Outcome of Severe Acute Renal Failure in a 'Closed' ICU System. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **162**, 191–196 (2000).
45. Oppert, M. Akute Nierenschädigung und Sepsis. *Med. Klin. - Intensivmed. Notfallmedizin* **109**, 331–335 (2014).
46. Zarbock, A. *et al.* Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* **315**, 2190 (2016).
47. KDIGO AKI Guideline. Available at: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf). (Accessed: 24th September 2013)
48. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). Der Dialysestandard der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. (2016).
49. Schneider, A. G. *et al.* Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* **39**, 987–997 (2013).
50. Schneider, A. G. & Bagshaw, S. M. Renal recovery after acute kidney injury: choice of initial renal replacement therapy modality still matters. *Crit. Care* **18**, 154 (2014).
51. Müller, D. & Desel, H. Ursachen, Diagnostik und Therapie häufiger Vergiftungen. *Dtsch Arztebl Int.* **110**, 690–700 (2013).
52. Abecassis, M. *et al.* Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) Conference. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **3**, 471–480 (2008).
53. Tolwani, A. Continuous Renal-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *N. Engl. J. Med.* **367**, 2505–2514 (2012).
54. Geberth, S. *Praxis der Dialyse: 88 Tabellen [nach den Leitlinien NKF KDOQI, KDIGO, EDTA European Best Practice Guidelines (EBPG), DGfN Deutsche Gesellschaft für Nephrologie; mit Transplantationsvorbereitung]*. (Springer Medizin, 2011).

55. Vinsonneau, C. *et al.* Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *The Lancet* **368**, 379–385 (2006).
56. Rabindranath, K. S., Adams, J., MacLeod, A. M. & Muirhead, N. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) (John Wiley & Sons, Ltd, 2007).
57. Bagshaw, S. M., Berthiaume, L. R., Delaney, A. & Bellomo, R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: A meta-analysis\*. *Crit. Care Med.* **36**, 610–617 (2008).
58. Pannu, N. *et al.* Renal Replacement Therapy in Patients With Acute Renal Failure: A Systematic Review. *JAMA* **299**, 793 (2008).
59. Kumar, V. A., Yeun, J. Y., Depner, T. A. & Don, B. R. Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. *Int. J. Artif. Organs* **27**, 371–379 (2004).
60. Fieghen, H. E. *et al.* The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol.* **11**, 32 (2010).
61. Kielstein, J. T. *et al.* Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am. J. Kidney Dis.* **43**, 342–349 (2004).
62. Abe, M. *et al.* Comparison of Sustained Hemodiafiltration With Continuous Venovenous Hemodiafiltration for the Treatment of Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *Artif. Organs* **34**, 331–338 (2010).
63. Breuch, G. & Servos, W. *Dialyse für Einsteiger*. (Elsevier, Urban & Fischer, 2007).
64. Breuch, G. & Alexander, H. *Fachpflege Nephrologie und Dialyse: mit 82 Tabellen*. (Elsevier, Urban & Fischer, 2008).
65. Selby, N. M. & McIntyre, C. W. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 1883–1898 (2006).
66. Geberth, S. & Nowack, R. in *Praxis der Dialyse* 225–236 (Springer Berlin Heidelberg, 2014).
67. Fliser, D. & Kielstein, J. T. Technology Insight: treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* **2**, 32–39 (2006).
68. Ricci, Z. & Ronco, C. Dose and efficiency of renal replacement therapy: continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis versus slow extended daily dialysis. *Crit. Care Med.* **36**, S229–237 (2008).

69. Fresenius Medical Care. *Genius 90 Therapiesystem*. (2012).
70. Geberth, S. & Nowack, R. in *Praxis der Dialyse* (eds. Geberth, S. & Nowack, R.) 27–72 (Springer Berlin Heidelberg, 2014).
71. Breuch, G. Qualitätsmerkmale moderner Dialysatoren. (2014).
72. Fresenius Medical Care. Dialysatoren Lieferprogramm FMC. Available at: [http://www.fmc-deutschland.com/files/Dialysatoren\\_Lieferprogramm\\_D.pdf](http://www.fmc-deutschland.com/files/Dialysatoren_Lieferprogramm_D.pdf). (Accessed: 8th January 2015)
73. Brinkman, A. *et al.* in *Loseblattsammlung Intensivmedizin* **4/15**, VIII–6.3 1–18 (Ecomed, 2015).
74. Sime, F. B. & Roberts, J. A. Antibiotic Dosing In Critically Ill Patients Receiving Renal Replacement Therapy. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* (2015).
75. Joos, B., Schmidli, M. & Keusch, G. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in anuric patients during continuous venovenous haemofiltration. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **11**, 1582–1585 (1996).
76. *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*. (Thieme, 2015).
77. Thalhammer, D. F. & Hörl, W. H. Pharmacokinetics of Meropenem in Patients with Renal Failure and Patients Receiving Renal Replacement Therapy. *Clin. Pharmacokinet.* **39**, 271–279 (2012).
78. König, C. *et al.* in vitro Dialysierbarkeit antiinfektiver Arzneistoffe unter sustained low-efficiency dialysis. in (2013).
79. Roehr, A. C. *et al.* In vitro Dialysierbarkeit antiinfektiver Arzneistoffe unter kontinuierlicher Hämodialyse. in (2013).
80. Helbig, S. *et al.* In vitro Dialysierbarkeit antiinfektiver Arzneistoffe unter intermittierender Hämodialyse. in (2013).
81. Maseda, E. *et al.* Micafungin pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy for the treatment of invasive candidiasis in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration. *J. Antimicrob. Chemother.* **69**, 1624–1632 (2014).
82. Aguilar, G. *et al.* Anidulafungin dosing in critically ill patients with continuous venovenous haemodiafiltration. *J. Antimicrob. Chemother.* **69**, 1620–1623 (2014).
83. Weiler, S. *et al.* Pharmacokinetics of Caspofungin in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 4053–4057 (2013).
84. Roger, C. *et al.* Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and

haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.* dkw043 (2016). doi:10.1093/jac/dkw043

85. Bilgrami, I. *et al.* Meropenem Dosing in Critically Ill Patients with Sepsis Receiving High-Volume Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 2974–2978 (2010).
86. Ulldemolins, M. *et al.* Meropenem Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients with Septic Shock and Continuous Renal Replacement Therapy: Influence of Residual Diuresis on Dose Requirements. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 5520–5528 (2015).
87. Loo, A. S. *et al.* Pharmacodynamic Target Attainment for Various Ceftazidime Dosing Schemes in High-Flux Hemodialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 5854–5859 (2013).
88. Jamal, J.-A. *et al.* Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Int. J. Antimicrob. Agents* **45**, 41–45 (2015).
89. Krueger, W. A. *et al.* Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients with Acute Renal Failure Treated by Continuous Hemodiafiltration. *Antimicrob. Agents Chemother.* **42**, 2421 (1998).
90. Mariat, C. *et al.* Continuous infusion of ceftazidime in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration: pharmacokinetic evaluation and dose recommendation. *Crit. Care* **10**, R26 (2006).
91. Traunmüller, F. *et al.* Clearance of ceftazidime during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *J. Antimicrob. Chemother.* **49**, 129–134 (2002).
92. Roehr, A. C. *et al.* Anti-infective drugs during continuous hemodialysis – using the bench to learn what to do at the bedside. *Int. J. Artif. Organs* **38**, 17–22 (2015).
93. Roberts, J. A. *et al.* DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current  $\beta$ -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin. Infect. Dis.* **58**, 1072–1083 (2014).
94. Kielstein, J. T. *et al.* Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis\*. *Crit. Care Med.* **34**, 51–56 (2006).
95. Matzke, G. R., Frye, R. F., Joy, M. S. & Palevsky, P. M. Determinants of ceftazidime clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 1639–1644 (2000).
96. Park, J. T. & Strominger, J. L. Mode of Action of Penicillin: Biochemical Basis for the Mechanism of Action of Penicillin and for Its Selective Toxicity. *Science* **125**, 99–101 (1957).
97. Tipper, D. J. & Strominger, J. L. Mechanism of action of penicillins: a proposal based on

their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **54**, 1133–1141 (1965).

98. Cho, H., Uehara, T. & Bernhardt, T. G. Beta-Lactam Antibiotics Induce a Lethal Malfunctioning of the Bacterial Cell Wall Synthesis Machinery. *Cell* **159**, 1300–1311 (2014).

99. Kleemann, A. & Engel, J. *Pharmaceutical substances: syntheses, patents, applications.* (Thieme, 2001).

100. Robert Koch-Institut. Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger. (2016). doi:10.17886/EpiBull-2016-002

101. Resistenzstatistik-UKE-Intensivstationen-2014.

102. Fachinformation Ceftazidim Kabi. Available at: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021177>. (Accessed: 3rd November 2016)

103. Fachinformation Meropenem Kabi. Available at: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012881>. (Accessed: 3rd November 2016)

104. Meropenem Rationale for the EUCAST clinical breakpoints. Available at: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Meropenem\\_EUCAST\\_Rationale\\_Document\\_1.5\\_090601.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Meropenem_EUCAST_Rationale_Document_1.5_090601.pdf). (Accessed: 30th June 2015)

105. Ceftazidime Rationale for the EUCAST clinical breakpoints. Available at: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Rationale\\_documents/Ceftazidime\\_Rationale\\_Document\\_1.0\\_2010Nov.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Ceftazidime_Rationale_Document_1.0_2010Nov.pdf). (Accessed: 30th June 2015)

106. Thalhammer, F. & Hörl, W. H. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin. Pharmacokinet.* **39**, 271–279 (2000).

107. Christensson, B. A. *et al.* Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob. Agents Chemother.* **36**, 1532–1537 (1992).

108. Leroy, A. *et al.* Pharmacokinetics of ceftazidime in normal and uremic subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* **25**, 638–642 (1984).

109. Georges, B. *et al.* Population Pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission. *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**, 4483–4489 (2009).

110. Craig, W. A. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **22**, 89–96 (1995).

111. Eagle, H., Fleischman, R. & Levy, M. Continuous vs. Discontinuous Therapy with Penicil-



- lin: The Effect of the Interval between Injections on Therapeutic Efficacy. *N. Engl. J. Med.* **248**, 481–488 (1953).
112. Drusano, G. L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat. Rev. Microbiol.* **2**, 289–300 (2004).
113. Beumier, M. *et al.* Elevated  $\beta$ -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol.* **81**, 497–506 (2015).
114. Owen, J. S. & Fiedler-Kelly, J. *Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models.* (Wiley, 2014).
115. *Onkologie: Grundlagen, Diagnostik, Therapie, Entwicklungen.* (ecomed, 1995).
116. Jelliffe, R., Schumitzky, A. & Van Guilder, M. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling: parametric and nonparametric methods. *Ther. Drug Monit.* **22**, 354–365 (2000).
117. Spieler, G. & Schumitzky, A. Asymptotic properties of extended least squares estimates with application to population pharmacokinetics. *Proc. Am. Stat. Soc. Biopharm. Sect.* 177–182 (1993).
118. DeGroot, M. H. & Schervish, M. J. *Probability and statistics.* (Pearson Education, 2014).
119. Mould, D. R. & Upton, R. N. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* **1**, e6 (2012).
120. Denooz, R. & Charlier, C. Simultaneous determination of five  $\beta$ -lactam antibiotics (cefepim, ceftazidim, cefuroxim, meropenem and piperacillin) in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatogr. B* **864**, 161–167 (2008).
121. Legrand, T. *et al.* Simultaneous determination of three carbapenem antibiotics in plasma by HPLC with ultraviolet detection. *J. Chromatogr. B* **875**, 551–556 (2008).
122. Le Gall J, Lemeshow S & Saulnier F. A new simplified acute physiology score (saps ii) based on a european/north american multicenter study. *JAMA* **270**, 2957–2963 (1993).
123. De Mendonça, A. *et al.* Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* **26**, 915–921 (2000).
124. Vincent, J.-L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med.* **22**, 707–710 (1996).
125. Moreno, R. *et al.* The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med.* **25**, 686–696

(1999).

126. Ferreira F, Bota D, Bross A, Mélot C & Vincent J. Serial evaluation of the sofa score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* **286**, 1754–1758 (2001).

127. Rücker, G., Neugebauer, M. & Willems, G. G. *Instrumentelle Analytik für Pharmazeuten: Lehrbuch zu spektroskopischen, chromatographischen, elektrochemischen und thermischen Analysemethoden*. (Wiss. Verl.-Ges., 2008).

128. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research & Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry: Biochemical Method Validation FDA. (2001).

129. GTFCh Richtlinie: Abhang B Validierung. *Toxichem Krimtech* **76**, 185–208 (2009).

130. *Europäisches Arzneibuch 8. Ausgabe, 2. Nachtrag (Ph.Eur. 8.2): Amtliche deutsche Ausgabe*. (Deutscher Apotheker Verlag, 2015).

131. Raphaël Denooz & Corinne Charlier. Simultaneous determination of five  $\beta$ -lactam antibiotics (cefepim, ceftazidim, cefuroxim, meropenem and piperacillin) in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatogr. B* **864**, 161–167 (2008).

132. Elkhaïli, H. *et al.* High-performance liquid chromatographic assay for meropenem in serum. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. App.* **686**, 19–26 (1996).

133. Neely, M. N., van Guilder, M. G., Yamada, W. M., Schumitzky, A. & Jelliffe, R. W. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R: *Ther. Drug Monit.* **34**, 467–476 (2012).

134. Neely, M. Pmetrics User Manual. (2014).

135. Bonate, P. L. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. (Springer, 2011).

136. Mentré, F. & Escolano, S. Prediction Discrepancies for the Evaluation of Nonlinear Mixed-Effects Models. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **33**, 345–367 (2006).

137. Metropolis, N. The beginning of the Monte Carlo method. *Los Alamos Sci.* **15**, 125–130 (1987).

138. Grinstead, C. M. & Snell, J. L. *Introduction to probability*. (American Mathematical Society, 1998).

139. Meropenem - FDA prescribing information, side effects and uses. Available at: <https://www.drugs.com/pro/meropenem.html>. (Accessed: 27th August 2016)

140. Mouton, J. W., Dudley, M. N., Cars, O., Derendorf, H. & Drusano, G. L. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J. Antimicrob. Chemother.* **55**, 601–607 (2005).
141. Kielstein, J. T. *et al.* Risk of underdosing of ampicillin/sulbactam in patients with acute kidney injury undergoing extended daily dialysis—a single case. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 2283–2285 (2009).
142. Spooner, A. M. *et al.* An evaluation of ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous veno-venous haemodiafiltration. *BMC Clin. Pharmacol.* **11**, 11 (2011).
143. Kielstein, J. T. *et al.* Dosing of daptomycin in intensive care unit patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis—a pharmacokinetic study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **25**, 1537–1541 (2009).
144. Roberts, J. A. *et al.* Using population pharmacokinetics to determine gentamicin dosing during extended daily dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 3635–3640 (2010).
145. Swoboda, S. *et al.* Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **66**, 291–298 (2010).
146. Strunk, A.-K. *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics and total removal of colistin in a patient with acute kidney injury undergoing extended daily dialysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **69**, 2008–2010 (2014).
147. Petejova, N. *et al.* Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients. *Biomed. Pap.* (2012). doi:10.5507/bp.2012.002
148. Choi, G. *et al.* Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy: *Crit. Care Med.* **37**, 2268–2282 (2009).
149. Fachinfo- Flucloxacillin Stagen 1g/2g. Available at: <http://www.fachinfo.de/pdf/006159#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>. (Accessed: 18th September 2016)
150. Fachinfo Flucloxacillin Stagen. Available at: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006159>. (Accessed: 17th July 2016)
151. Le Gall, J.-R. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **270**, 2957 (1993).
152. Ehrlich, M., Daschner, F. & Kümmerer, K. Rapid antibiotic drug monitoring: Meropenem and ceftazidime determination in serum and bronchial secretions by high-performance liquid chromatography-integrated sample preparation. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. App.* **751**, 357–363 (2001).

153. Leeder, J. S., Spino, M., Tesoro, A. M. & MacLeod, S. M. High-pressure liquid chromatographic analysis of ceftazidime in serum and urine. *Antimicrob. Agents Chemother.* **24**, 720–724 (1983).
154. Hanes, S. D., Herring, V. L. & Wood, G. C. Alternative method for determination of ceftazidime in plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. App.* **719**, 245–250 (1998).
155. Roberts, J. A. *et al.* Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J. Antimicrob. Chemother.* **64**, 142–150 (2009).
156. Jaruratanasirikul, S. *et al.* Population Pharmacokinetics and Monte Carlo Dosing Simulations of Meropenem during the Early Phase of Severe Sepsis and Septic Shock in Critically Ill Patients in Intensive Care Units. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 2995–3001 (2015).
157. Ulldemolins, M. *et al.* Meropenem Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients with Septic Shock and Continuous Renal Replacement Therapy: Influence of Residual Diuresis on Dose Requirements. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 5520–5528 (2015).
158. Ulldemolins, M. *et al.* Meropenem Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients with Septic Shock and Continuous Renal Replacement Therapy: Influence of Residual Diuresis on Dose Requirements. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 5520–5528 (2015).
159. Loo, A. S. *et al.* Pharmacodynamic Target Attainment for Various Ceftazidime Dosing Schemes in High-Flux Hemodialysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 5854–5859 (2013).
160. Ohkawa, M. *et al.* Pharmacokinetics of ceftazidime in patients with renal insufficiency and in those undergoing hemodialysis. *Chemotherapy* **31**, 410–416 (1985).
161. Mouton, J. W., Horrevorts, A. M., Mulder, P. G., Prens, E. P. & Michel, M. F. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusions in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* **34**, 2307–2311 (1990).
162. Klion, A. D., Kallsen, J., Cowl, C. T. & Nauseef, W. M. Ceftazidime-related nonconvulsive status epilepticus. *Arch. Intern. Med.* **154**, 586–589 (1994).
163. Jackson, G. & Berkovic, S. Ceftazidime encephalopathy: absence status and toxic hallucinations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **55**, 333–334 (1992).
164. Slaker, R. A. & Danielson, B. Neurotoxicity associated with ceftazidime therapy in geriatric patients with renal dysfunction. *Pharmacotherapy* **11**, 351–352 (1991).
165. Beumier, M. *et al.* Elevated  $\beta$ -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol.* **81**, 497–506 (2015).
166. Giles, L. J. *et al.* Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit. Care Med.* **28**, 632–637

(2000).

167. Chimata, M., Nagase, M., Suzuki, Y., Shimomura, M. & Kakuta, S. Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 229–233 (1993).

168. Christensson, B. A. *et al.* Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob. Agents Chemother.* **36**, 1532–1537 (1992).

169. Ceftazidime - FDA prescribing information, side effects and uses. *www.drugs.com* Available at: <http://www.drugs.com/pro/ceftazidime.html>. (Accessed: 27th January 2016)

170. Georges, B. *et al.* Ceftazidime dosage regimen in intensive care unit patients: from a population pharmacokinetic approach to clinical practice via Monte Carlo simulations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **73**, 588–596 (2012).

171. Craig, W. A. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **22**, 89–96 (1995).

172. De Waele, J. J. *et al.* Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med.* **40**, 1340–1351 (2014).

173. McKinnon, P. S., Paladino, J. A. & Schentag, J. J. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ( $T > MIC$ ) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* **31**, 345–351 (2008).

174. Muller, A. E., Punt, N. & Mouton, J. W. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 900–906 (2013).

175. McKinnon, P. S., Paladino, J. A. & Schentag, J. J. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ( $T > MIC$ ) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* **31**, 345–351 (2008).

176. Ariano, R. E. *et al.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Febrile Neutropenic Patients with Bacteremia. *Ann. Pharmacother.* **39**, 32–38 (2005).

177. Roberts, J. A. *et al.* Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **194**, 681–691 (2016).

178. Mouton, J. W. & Hollander, J. G. den. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 931–936 (1994).

179. Collins, R. D., Tverdek, F. P., Bruno, J. J. & Coyle, E. A. Probable Nonconvulsive Status Epilepticus With the Use of High-Dose Continuous Infusion Ceftazidime. *J. Pharm. Pract.* **29**, 564–568 (2016).
180. Goncalves-Pereira, J. & Paiva, J.-A. Dose modulation: A new concept of antibiotic therapy in the critically ill patient? *J. Crit. Care* **28**, 341–346 (2013).
181. Resistenzkalender UKE-2015
182. Resistenzdatenbank PEG. Available at: <http://www.p-e-g.org/resistenz/database/index.php>. (Accessed: 17th July 2016)

Anlagen

**A. Gefahrstoffverzeichnis**

**Acteonitril, HPLC Grade**

Gefahrenhinweise

H225- Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar.

H302+H312+H332- Gesundheitsschädlich bei Verschlucken, Hautkontakt oder Einatmen

H319- Verursacht schwere Augenreizung



Sicherheitshinweise

Sicherheitshinweise - Prävention

P210- Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellenarten fernhalten. Nicht rauchen.

P280- Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.

Sicherheitshinweise - Reaktion

P305+P351+P338- BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen.

Sicherheitshinweise - Lagerung

P403+P235- An einem gut belüfteten Ort aufbewahren. Kühl halten

**Ameisensäure 85 %**

Gefahrenhinweise

H290- Kann gegenüber Metallen korrosiv sein.

H302- Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.

H314- Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.

H331- Giftig bei Einatmen.

Sicherheitshinweise

Sicherheitshinweise - Prävention

P260- Rauch nicht einatmen.

P280- Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.

Sicherheitshinweise - Reaktion

P301+P330+P331 BEI VERSCHLUCKEN: Mund ausspülen. KEIN Erbrechen herbeiführen.

P303+P361+P353 BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen/duschen.

P305+P351+P338 BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen.

P310- Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.



**Methanol, HPLC Grade**

Gefahrenhinweise

H225- Flüssigkeit und Dampf leicht entzündbar.

H301+H311+H331- Giftig bei Verschlucken, Hautkontakt oder Einatmen.

H360- Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen oder das Kind im Mutterleib schädigen

H370- Schädigt die Organe.

Sicherheitshinweise

Sicherheitshinweise - Prävention



P210- Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellenarten fernhalten. Nicht rauchen.

P280- Schutzkleidung/Augenschutz tragen.

Sicherheitshinweise - Reaktion

P301+P310 BEI VERSCHLUCKEN: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.

P303+P361+P353 BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen/duschen.

P308+P311 BEI Exposition oder falls betroffen: GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen

**Wasser, HPLC Grade**

entfällt

**Ceftazidim**



Gefahrenhinweise

H334- Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen.

H317- Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Sicherheitshinweise

P280- Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.

P261- Einatmen von Staub vermeiden.

P302+P352 BEI KONTAKT MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen.

P333+P313 Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.

P342+P311 Bei Symptomen der Atemwege: GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen.

**Meropenem**

Gefahrenhinweise

H315- Verursacht Hautreizungen.

H319- Verursacht schwere Augenreizung.

H335- Kann die Atemwege reizen.



Sicherheitshinweise

P261- Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden.

P280- Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.

P305+P351+P338 BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen.

P304+P340 BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen.



## **B. Materialien**

### Material zur Probengewinnung

- S-Monovette, Serum Gel; 2,7 ml (Firma Sarstedt)
- Reaktionsgefäß 1,5 ml (Firma Rotilabo)

### Material zur Probenaufbereitung

- Wasser HPLC Grade (Firma Rotisolv)
- Acetonitril HPLC Grade (Firma Carl Roth)
- Methanol HPLC Grade (Firma Carl Roth)
- Eppendorf Zentrifuge 5415 C (Firma Eppendorf)
- HPLC Vials
- Reaktionsgefäß 1,5 ml (Firma Rotilabo)
- Vortexmischer (Firma Stuart)

### Material zur Spiegelbestimmung

- Wasser (Firma Rotisolv)
- Fetales Kälberserum (Firma ThermoFischer Scientific)
- Acetonitril HPLC Grade (Firma Carl Roth)
- Methanol HPLC Grade (Firma Carl Roth)
- Ameisensäure 85 % (Firma Carl Roth)
- HPLC-UV Modell Agilent 1100 (Firma Agilent)
- RP-Chromatographiesäule Synergi 4 $\mu$  Fusion RP 80 A, 150x4,6 mm (Firma Phenomenex)
- Software: ChemStation (Version B.02.01, Firma Agilent)
- Meropenem-Standardlösung 100 mg/l
- Meropenem-Kontrolllösung 50 mg/l
- Ceftazidim-Standardlösung 80 mg/l
- Ceftazidim-Kontrolllösung 40 mg/l
- Ertapenem-Standardlösung 200 mg/l

### **C. HPLC Reagenzien**

#### Interner Standard

Zur Herstellung des Internen Standards wurden 10 mg der Trockensubstanz von Ertapenem (Invanz®) mittels eines Wägeschiffchens auf der Analysenwaage eingewogen und die genaue Menge dokumentiert. Die Substanz wurde in einen Messzylinder überführt und in 50 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst (0,2 mg/ml = 200 mg/l). Im Anschluss wurde der IS zu jeweils 1 ml in Eppendorf-Caps portioniert.

#### Meropenem-Stammlösung

Zur Herstellung des Meropenem-Kalibrators sowie der Kontrolle wurde zunächst eine Stammlösung von Meropenem (5 mg/l) hergestellt. Dazu wurde eine Ampulle Meropenem 500 mg in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst (50000 mg/l) und in einem Messkolben mit 0,9%iger Kochsalzlösung (NaCl) auf 100 ml aufgefüllt. (5000 mg/l = 5 mg/ml).

#### Meropenem-Kalibrator

Der Meropenem-Kalibrator wurde im Anschluss aus der Stammlösung von Meropenem (5 mg/l) hergestellt. 2 ml der Stammlösung wurden im Messkolben mit 0,9 % NaCl auf 100 ml aufgefüllt (100 mg/l) und zu 1 ml in Eppendorf-Caps bei -70 °C eingefroren. Der Zusatz von fetalem Kälberserum (FCS) ergab eine Konzentration von 20 mg/l.

#### Meropenem-Kontrolle

Die Meropenem-Kontrolle wurde analog zum Kalibrator ebenfalls aus der Stammlösung von Meropenem hergestellt. Hierzu wurde 1 ml Meropenem-Stammlösung im Messkolben mit NaCl 0,9 % auf 100 ml aufgefüllt (5 mg/100ml = 50 mg/l) und zu 1 ml in Eppendorf-Caps bei -70 °C eingefroren. Der Zusatz von FCS ergab eine Konzentration von 10 mg/l.

#### Ceftazidim-Stammlösung

Für die Herstellung des Ceftazidim-Kalibrators und der Kontrolle wurde ebenfalls zunächst eine Stammlösung von Ceftazidim (100 g/l) hergestellt. Hierzu wurde eine Ampulle Ceftazidim 1 g in 10 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst (0,1 g/ml = 100 g/l). Im Anschluss wurde diese Menge in einen 250 ml Meßkolben überführt und mit Wasser für Injektionszwecke aufgefüllt (4 mg/ml = 4000 mg/l). Dann wurde 10 ml Grundlösung in einen 100 ml Meßkolben überführt und mit Wasser für Injektionszwecke aufgefüllt (40 mg/100ml = 400 mg/l = 0,4 mg/ml).

## Anlagen

---

### Ceftazidim-Kalibrator

20 ml der Ceftazidim-Stammlösung (400 mg/l) wurden auf 100 ml Wasser für Injektionszwecke aufgefüllt (80 mg/l) und zu 1 ml in Eppendorf-Caps bei -70 °C eingefroren. Der Zusatz von FCS ergab eine Konzentration von 16 mg/l.

### Ceftazidim-Kontrolle

10 ml der Ceftazidim-Grundlösung (400 mg/l) wurden auf 100 ml Wasser für Injektionszwecke aufgefüllt (40 mg/l) und zu 1 ml in Eppendorf-Tubes bei -70 °C eingefroren. Der Zusatz von FCS ergab eine Konzentration von 8 mg/l.

### Fällungsreagenz

Acetonitril, HPLC Grade und Methanol, HPLC Grade (1:1)

## D. Ethikvotum der Ärztekammer Hamburg

Ärztekammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg

Herrn  
PD Dr. med. Stefan Kluge  
Klinik für Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg



29.04.2013

**Bearb.-Nr.: PV4244 (Bitte stets angeben!)**

Studientitel: Pharmakokinetik ausgewählter Antiinfektiva unter sustained low-efficiency dialysis (SLED)  
Forschungsprojekt: PhA-SLED

Sehr geehrter Herr Dr. Kluge,

den Eingang Ihres Schreibens vom 15.04.2013 mit Ihrer Stellungnahme und den darin enthaltenen revidierten Studienunterlagen bestätigen wir hiermit.

Die Auflagen der Ethik-Kommission sind nunmehr erfüllt, ein zustimmendes Votum kann somit erteilt werden (Anlage).

Mit freundlichen Grüßen



i.A. Jennifer Klein  
Projektmanagement

Ärztchammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg

Herrn  
PD Dr. med. Stefan Kluge  
Klinik für Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg



28.04.2013

**Bearb.-Nr.: PV4244 (Bitte stets angeben!)**

Studientitel: Pharmakokinetik ausgewählter Antiinfektiva unter sustained low-efficiency dialysis (SLED)  
Forschungsprojekt: PhA-SLED

Sehr geehrte Dr. Kluge,

über Ihr oben bezeichnetes, zur Primärberatung vorgelegtes Projekt hat die Ethik-Kommission ausführlich beraten.

**Das Vorhaben entspricht den berufsrechtlichen bzw. gesetzlichen Anforderungen. Die Ethik-Kommission stimmt dem Vorhaben zu.**

Die Kommission weist darauf hin, dass die Verantwortung des Versuchsleiters für das Forschungsvorhaben und seine Durchführung durch das obige Votum der Kommission nicht berührt wird.

Für den Fall der Durchführung der Studie in Zentren anderer Kammerbereiche geht die Kommission von der Einbindung der lokal zuständigen Ethik-Kommission aus.

Sie werden gebeten, die Ethik-Kommission über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, in Verbindung mit Ihrer Stellungnahme zu unterrichten.

Die Kommission geht davon aus, dass die personenbezogenen Daten der Probanden / Patienten den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden.

...2

Bankverbindung:  
Deutsche Apoth. u. Ärztebank, BLZ 300 606 01, Konto-Nr. 000 1346 113  
BIC: DAAEDED, IBAN: DE71 3006 0601 0001 3461 13

Humboldtstraße 67a · 22083 Hamburg  
Telefon 040/20 22 99-240 · Fax 040/20 22 99-410  
ethik@aekhh.de · www.aerztchammer-hamburg.de  
Geschäftsführung: Dr. Silke Schrum

Bearb.-Nr.: PV4244 (Bitte stets angeben!)

- 2 -

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss des Projektes unaufgefordert ein Abschluss-Bericht übersandt wird (unter Angabe der Bearb.-Nr.), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Mit verbindlicher Empfehlung  
Im Auftrage der Kommission:

Prof. Dr. med. F. U. Beil  
- Stellv. Vorsitzender -

P.S. Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage deutschen Rechts und Berufsrechts sowie in Anlehnung an die ICH-GCP.

### **E. Eidesstattliche Versicherung**

#### Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Hamburg, den 30. November 2016

Unterschrift: \_\_\_\_\_

---

Hiermit erkläre ich, dass die Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren angenommen oder als ungenügend erklärt wurde.

Hamburg, den 30. November 2016

Unterschrift: \_\_\_\_\_