

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
(Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

# **Therapeutisches Drugmonitoring von Meropenem in der klinischen Praxis**

**INAUGURAL - DISSERTATION**

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2023

vorgelegt von David Morié

geboren am 06.07.1993

in Göttingen

---

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: PD Dr. Matthias Gründling

2. Gutachter: Prof. Dr. Alexander Brinkmann

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum 1 des Instituts für Pharmakologie (C-DAT)

Tag der Disputation: 04.03.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Geschichte der Sepsis .....	1
1.2 Definition der Sepsis.....	2
1.2.1 Sepsis-2 und Sepsis-3 Definition.....	3
1.3 Epidemiologie und Kosten .....	5
1.4 Pathophysiologie der Sepsis.....	6
1.5 Veränderung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Meropenem durch Sepsis .....	8
1.6 Antimikrobielle Therapie der Sepsis.....	10
1.7 Dosierung von Meropenem.....	13
1.8 Therapeutisches Drug Monitoring bei Antibiotikatherapie mit Meropenem.....	14
1.9 Nebenwirkungen bei Meropenemtherapie .....	16
1.10 Ziele der Arbeit.....	18
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1 Auswahl der Patient:innen .....	20
2.2 Probengewinnung und Präanalytik .....	20
2.3 Meropenemanalytik.....	21
2.4 Erfassung der Daten .....	21
2.4.1 Erfassung der Meropenemkonzentration.....	23
2.4.2 Erfassung neurotoxischer Nebenwirkungen.....	24
2.5 Ermittlung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) .....	25
2.6 Statistische Auswertung.....	26
2.7 Ethik .....	27
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>
3.1 Demographische Daten.....	28
3.2 Liegedauer.....	30
3.3 Sepsis .....	31
3.3.1 Sepsis Fokus .....	32
3.3.2 Einfluss der Sepsis Art auf die Mortalität.....	32
3.4 Allgemeine Ergebnisse des TDM .....	33

---

3.4.1	Meropenemspiegel im Verlauf der Zeit .....	34
3.4.2	Erstes, Mittelwert und letztes TDM pro Fall im Vergleich .....	35
3.5	Einfluss Demographischer Daten auf den Meropenemspiegel.....	36
3.6	Einfluss der Sepsis Art auf den Meropenemspiegel.....	36
3.7	Einfluss der Nierenfunktion auf den Meropenemspiegel .....	37
3.7.1	Einfluss der <i>augmented renal clearance</i> auf den Meropenemspiegel.....	39
3.7.2	Einfluss einer Dialyse auf den Meropenemspiegel.....	41
3.8	Regressionsanalyse.....	43
3.9	Dosierung von Meropenem und Einfluss auf die Plasmakonzentration.....	45
3.9.1	Meropenem Startdosierung.....	48
3.9.2	Meropenem Enddosierung .....	49
3.10	Dosisanpassungen .....	50
3.10.1	Erste Dosisanpassung.....	53
3.10.2	Zweite Dosisanpassung.....	53
3.10.3	Dritte Dosisanpassung.....	54
3.11	Unterdosierungen .....	54
3.12	Nebenwirkungen bei supratherapeutischen Meropenemspiegeln .....	55
3.12.1	Valproat Interaktion.....	56
3.13	Erfasste Zeitspannen innerhalb des TDM .....	57
3.13.1	Zeitspannen abhängig vom Wochentag.....	57
3.13.2	Zeitspannen der Dosisanpassungen im Vergleich.....	58
3.14	Einfluss des TDM auf die Mortalität.....	59
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>60</b>
4.1	Einflussfaktoren auf die Meropenemkonzentration .....	60
4.2	Praktischer Umgang mit dem TDM (Dosierung und Dosisanpassungen).....	64
4.3	Unterdosierungen .....	68
4.4	Neurotoxische Nebenwirkungen unter Meropenemtherapie.....	70
4.5	Klinischer Benefit bezogen auf Aufenthaltsdauer, Mortalität, Meropenem-Einsparung.....	73
4.6	Etablierung einer <i>Standard Operating Procedure</i> (SOP) .....	75
4.7	Limitationen .....	76
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<b>6</b>	<b>Publikationen.....</b>	<b>80</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>81</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Dauer bis zur adäquaten Initialtherapie. (56).....	12
Abbildung 2: Angepasste Odds Ratios für die Krankenhaussterblichkeit in Abhängigkeit der Dauer bis zur Antibiotikaverabreichung. (60).....	12
Abbildung 3: Zeitliche Reihenfolge der erhobenen Zeitstempel pro Fall.....	23
Abbildung 4: Anzahl der erfassten Meropenemspiegel und Gründe für Ausschluss.....	24
Abbildung 5: Histogramm der Altersverteilung. (Intervallbreite: 2 Jahre).....	29
Abbildung 6: Histogramm der Verteilung des Körpergewichtes. (Intervallbreite: 5kg).....	29
Abbildung 7: Histogramm der Verteilung der Körpergröße. (Intervallbreite: 2 cm).....	30
Abbildung 8: Histogramm der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.....	30
Abbildung 9: Histogramm der Aufenthaltsdauer auf der operativen Intensivstation 1.....	31
Abbildung 10: Kreisdiagramm der Verteilung der Sepsis Art.....	31
Abbildung 11: Prozentualer Anteil der 28 d Sterblichkeit nach Art der Sepsis.....	33
Abbildung 12: Prozentualer Anteil der 90 d Sterblichkeit nach Art der Sepsis.....	33
Abbildung 13: Balkendiagramm, Anzahl der TDM pro Fall.....	34
Abbildung 14: Streudiagramm, Meropenemspiegel in Abhängigkeit der vergangenen Zeit vom Therapiebeginn mit Meropenem (h).....	34
Abbildung 15: Boxplot des ersten und letzten Meropenemspiegels, sowie des Mittelwertes der Spiegel pro Fall (logarithmiert).....	35
Abbildung 16: Boxplots des Mittelwertes der eGFR pro Fall und der eGFR zum ersten TDM pro Fall.....	38
Abbildung 17: Streudiagramm des ersten Meropenemspiegels in Abhängigkeit der eGFR. Extremwerte wurden nicht dargestellt.....	39
Abbildung 18: Boxplots des ersten Meropenemspiegel in Abhängigkeit einer vorliegenden ARC.....	40
Abbildung 19: Balkendiagramm der Prozentualen Verteilung der Unterdosierungen in Abhängigkeit einer vorliegenden ARC.....	41
Abbildung 20: Kreisdiagramm, Verteilung der Dialyse.....	41
Abbildung 21: Meropenemspiegel-Mittelwert pro Fall (logarithmiert) in Abhängigkeit der Dialyseart.....	42
Abbildung 22: Meropenemspiegel-Spannweite pro Fall (logarithmiert) in Abhängigkeit der Dialyseart.....	43
Abbildung 23: Streudiagramm, gemessener und errechneter Meropenemspiegel im Vergleich (nach Meropenemspiegel sortiert).....	44
Abbildung 24: Streudiagramm, Abweichung der errechneten Konzentration zu der gemessenen Konzentration.....	45
Abbildung 25: Streudiagramm der mittleren Tagesdosierung pro Fall in Abhängigkeit der Dauer der Meropenemtherapie.....	46
Abbildung 26: Streudiagramm der mittleren Tagesdosierung pro Fall in Abhängigkeit des Körpergewichtes.....	46
Abbildung 27: Streudiagramm der mittleren Tagesdosierung pro Fall in Abhängigkeit der Körpergröße.....	47
Abbildung 28: Boxplots der letzten Meropenemspiegel (logarithmiert) pro Fall in Abhängigkeit der Dosierung. Fälle mit nur einem TDM wurden ausgeschlossen.....	50
Abbildung 29: Kreisdiagramm der Summe der Dosisanpassungen pro Fall.....	51
Abbildung 30: Boxplot der Meropenemspiegel nach Anpassung.....	52
Abbildung 31: Boxplot, Meropenemspiegel bei epileptischen Anfällen.....	56

Abbildung 32: Boxplot, Zeitspanne von der ersten Gabe bis zur Freigabe des ersten Spiegels.....	57
Abbildung 33: Boxplot, Zeitspanne zwischen der 1. Gabe Meropenem und des 1. Spiegels, sowie der 1. Änderung. ....	58
Abbildung 34: Boxplots der Zeitspannen zwischen der Anpassung und dem letzten zur Verfügung stehenden Meropenemspiegel.....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: SOFA-Score. (8) .....	4
Tabelle 2 : Timing der Antibiotikatherapie (Adaptiert nach Abb.1 in SSC Guidelines 2021)....	11
Tabelle 3: Eingeschlossene Diagnosen der Epileptischen Anfälle.....	25
Tabelle 4: Berechnung der eGFR in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Hautfarbe und Serumkreatinin.....	26
Tabelle 5: Geschlechtsverteilung.....	28
Tabelle 6: Demographische Daten.....	28
Tabelle 7: Übersicht der verschiedenen Primärfokusse bei schwerer Sepsis und septischem Schock.....	32
Tabelle 8: Paarweise Vergleiche der Meropenemspiegel. ....	36
Tabelle 9: Signifikante Korrelationen mit dem Ersten Meropenemspiegel.....	36
Tabelle 10: Einfluss der Art der Sepsis auf das TDM.....	37
Tabelle 11: Regressionsanalyse des ersten Meropenemspiegels als abhängige Variable.....	44
Tabelle 12: Verteilung der Tagesdosen beim TDM .....	48
Tabelle 13: Anzahl der Fälle mit einer Startdosierung von 6 g/d in Abhängigkeit der Höhe des Bolus und des Startzeitpunktes.....	49
Tabelle 14: Übersicht der Enddosierungen Meropenem.....	49
Tabelle 15: Verteilung der Dosisanpassungen .....	51
Tabelle 16: Kreuztabelle der Verteilung der Dosisanpassungen pro Fall.....	51
Tabelle 17: Meropenemspiegel nach Anpassung. ....	52
Tabelle 18: Paarweise Vergleiche der Meropenemspiegel bei Anpassung.....	53
Tabelle 19: Verteilung und Meropenemspiegel der zweiten Dosisanpassung. N = 31.....	54
Tabelle 20: Verteilung und Meropenemspiegel der dritten Dosisanpassung. N = 8.....	54
Tabelle 21: Unterdosierungen der Meropenemkonzentration. ....	55
Tabelle 22: Meropenemspiegel bei möglichen Fehlbestimmungen. ....	70

## Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ARC	<i>Augmented renal clearance</i>
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
BMI	Body-Mass-Index
CARS	<i>Compensatory antiinflammatory response syndrome</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CRP	C-reaktives Protein
CVVHD	<i>Continuous veno-venous hemodialysis</i>
CL	Arzneimittelclearance
DAMPs	<i>Damage-associated molecular Patterns</i>
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DRG	<i>Diagnosis Related Group</i>
ECOFF	<i>Epidemiological cutoff value</i>
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ESICM	<i>European Society of Intensive Care Medicine</i>
<i>et al.</i>	<i>Et alii/ et aliae</i> (und andere)
FACS	<i>Fluorescence activated cell sorting</i>
FiO <sub>2</sub>	<i>Fraction of inspired Oxygen</i>
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IHD	<i>Intermittent haemodialysis</i>
ITS	Intensivstation
LPS	Lipopolysaccharide
MAP	<i>Mean arterial pressure</i>
MHK	Minimale Hemmkonzentration
NO	Stickstoffmonoxid
PAI	Plasminogenaktivatorinhibitor
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular Patterns</i>
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PNS	Peripheres Nervensystem

---

PRRs	<i>Pattern Recognition Receptors</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RR	Relatives Risiko
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
SSC	<i>Surviving sepsis campaign</i>
TDM	<i>Therapeutic drug monitoring</i>
TLR	Toll-like-Rezeptoren
TNF	Tumornekrosefaktor
Vd	Verteilungsvolumen
ZNS	Zentrales Nervensystem





# 1 Einleitung

Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Das frühzeitige Erkennen einer Sepsis und der zeitnahe Beginn einer antiinfektiven Therapie sind die wichtigsten Grundpfeiler der zielgerichteten Behandlung. Ein häufig verwendetes Antibiotikum auf der Intensivmedizin ist aufgrund seiner therapeutischen Breite und guten Verträglichkeit Meropenem. Da dieses Betalaktam-Antibiotikum zu den Antibiotika mit zeitabhängiger Wirkung gehört, steigt der Effekt der Therapie mit lang andauernden Konzentrationen oberhalb der MHK des Erregers. Gleichzeitig haben Patient:innen mit einer Sepsis eine hochkomplexe und schwer einzuschätzende Pharmakokinetik. So kann es bei Standarddosierungen der verabreichten Antibiotika sowohl zu unzureichenden Wirkkonzentrationen und dadurch zum Therapieversagen als auch zu Überdosierungen und vermehrten Nebenwirkungen kommen. Aufgrund dieser Problematik wurden auf der Intensivstation 1 der Universitätsmedizin Greifswald eine kontinuierliche Verabreichung des Antibiotikums mit initialem Bolus und zusätzlich ein Therapeutisches Drugmonitoring (TDM) von Meropenem zur Kontrolle und Verbesserung der antiinfektiven Therapie eingeführt. In dieser Arbeit wurde das TDM von Meropenem erstmalig im klinischen Alltag einer Intensivstation retrospektiv ausgewertet und auf den praktischen Umgang und Nutzen untersucht.

## 1.1 Geschichte der Sepsis

Der Begriff der Sepsis wurde bereits in der Antike verwendet. Hippokrates (ca. 460-370 v. Chr.) nutzte das griechische Verb  $\sigma\eta\pi\omega$  („faul machen“) um eine Erkrankung zu beschreiben, die durch das faulende Gewebe entsteht und mit Fieber einhergeht. Auf diese Weise wurde der Begriff der Sepsis bis in das 19. Jahrhundert beibehalten. Erst durch die Arbeit von Ignaz Semmelweis (1818-1865) über das Kindbettfieber, die Entdeckung der Bakterien durch Louis Pasteur (1822-1895) und die anschließende Entwicklung der Dampfsterilisation durch Robert Koch (1843-1910) revolutionierte sich das Verständnis der Sepsis. (1)

Der Internist und Bakteriologe Hugo Schottmüller (1867-1936) formulierte 1914 die klassische Sepsisdefinition, welche den Fokus erstmals auf den Infektionsherd legte. (2) Durch den anschließend einsetzenden technischen Fortschritt der Medizin, die Einführung der ersten Antibiotika sowie der voranschreitenden Intensivmedizin konnte die Sepsissterblichkeit gesenkt werden.

In Folge weiterer Erkenntnisse bezüglich der Pathophysiologie der Sepsis fand in den 1980er ein Umdenken statt. Die inflammatorische Wirtsreaktion wurde in den Mittelpunkt der Erkrankung gerückt. Der Mediziner Roger C. Bone (1941-1997) berücksichtigte dies erstmals 1989 in seiner Definition. „Sepsis ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion.“ (3)

Die Konsensus-Konferenz des *American College of chest Physicians* (ACCP) und der *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) legte 1991 die Definition und Diagnosekriterien fest. Hier wurde erstmals zwischen *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock unterschieden. (4)

Die Genese des SIRS war dabei nicht ausschließlich infektiös und durch eine systemische entzündliche Abwehrreaktion durch verschiedene Ursachen, wie z.B. Pankreatitis, Ischämien, Traumata, hämorrhagischer Schock oder Verbrennungen hervorgerufen. Trat das SIRS in Kombination mit einer nachgewiesenen Infektion auf, so wurde dies als Sepsis deklariert. Der Grad der Schwere der Sepsis hatte laut Bone großen Einfluss auf die Prognose, sodass er als Erweiterung zur einfachen Sepsis die schwere Sepsis mit der Organdysfunktion als Charakteristikum und den septischen Schock, mit dem durch die Sepsis hervorgerufenen Kreislaufversagen definierte. (3)

2010 wurde die Definition mit den dazugehörigen Diagnosekriterien für den Leitlinienreport „Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis“ der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) genutzt, um die Leitlinien zur Therapie der Sepsis neu aufzusetzen. Die nachfolgende, in dieser Arbeit genutzte Definition beruht auf dieser Leitlinie. (5)

## 1.2 Definition der Sepsis

Zu der Diagnosestellung einer Sepsis gehören:

- Der Nachweis oder auch nur der Verdacht auf eine Infektion (Pulmonal, Abdominell, Wundinfektion, Urogenitaltrakt, etc.) und
- Der Nachweis eines SIRS (mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien):
  - Fieber ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) oder Hypothermie ( $\leq 36,0^{\circ}\text{C}$ ); (rektale, intravasale oder intravesikale Messung)
  - Tachykardie ( $\geq 90/\text{min}$ )
  - Tachypnoe ( $\geq 20/\text{min}$ ) oder Hyperventilation ( $\text{PaCO}_2 \geq 4,3 \text{ kPa}$  bzw.  $33 \text{ mmHg}$ )
  - Leukozytose ( $\geq 12000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie ( $\leq 4000/\text{mm}^3$ ) oder  $\geq 10\%$  unreife Neutrophile im Differentialblutbild

Zur Diagnosestellung der schweren Sepsis gehören:

- Der Nachweis einer einfachen Sepsis (siehe oben) und
- zusätzlich ein Nachweis der Organdysfunktion (mindestens eines der nachfolgenden Kriterien):
  - akute Enzephalopathie
  - relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall  $>30\%$  in 24 h oder Thrombozytenzahl  $\leq 100000/\text{mm}^3$
  - arterielle Hypoxämie:  $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$  ( $\leq 75 \text{ mmHg}$ ) unter Raumluft oder ein  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  von  $\leq 33 \text{ kPa}$  ( $\leq 250 \text{ mmHg}$ ) unter  $\text{O}_2$
  - renale Dysfunktion: Diurese von  $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$  für  $\geq 2 \text{ h}$  trotz ausreichend Volumen und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als zweimal oberhalb des lokalen Referenzbereiches
  - metabolische Azidose: Base Excess  $\leq -5 \text{ mmol/l}$  oder ein Laktat über  $1,5\text{x}$  oberhalb des lokalen Referenzbereiches

Ein septischer Schock ist definiert, als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion mit zirkulatorischer und metabolischer Störung. Dabei muss die Genese des Schocks zweifelsfrei der Sepsis zugeordnet werden können. Zur Diagnosestellung bedarf es:

- der Nachweis einer einfachen Sepsis (siehe oben) und
- zusätzlich ein Nachweis des Schocks (durch die nachfolgenden Kriterien):
  - arterielle Hypotension: systolischer Blutdruck  $\leq 90 \text{ mmHg}$  oder mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)  $\leq 65 \text{ mmHg}$  über mindestens eine Stunde oder die Notwendigkeit von Vasopressoren, trotz adäquater Volumenzufuhr (3,6)

### 1.2.1 Sepsis-2 und Sepsis-3 Definition

Die SCCM, *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), ACCP, *American Thoracic Society* (ATS) und die *Surgical Infection Society* (SIS) führten 2001 auf der „International Sepsis Definitions Conference“ eine neue Definition und Diagnosekriterien der Sepsis ein, da die SIRS-Kriterien zwar sehr sensitiv, aber nur wenig spezifisch waren. (6) Diese Sepsis-2 Kriterien wurden allerdings unzureichend in der Praxis angenommen und nur von Wenigen umgesetzt.

So wurden 2016 die Sepsis Kriterien durch ein Komitee von 19 Experten nochmals aktualisiert. Die SCCM und die ESICM begründeten die Notwendigkeit einer Neuerung durch das fortschreitende Verständnis der Pathophysiologie (bzgl. Biochemie, Organfunktion, sowie Immunologie), sowie daraus resultierenden neueren Therapiemethoden und veröffentlichten diese als „Sepsis-3“. Hier wurde erstmals die Organdysfunktion in den Mittelpunkt gestellt. Die neue Definition lautete:

*„Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.“* (7)

Die SIRS-Kriterien wurden, da sie zu unspezifisch waren komplett aus den Diagnosekriterien genommen. Ebenfalls abgeschafft wurde der Begriff der schweren Sepsis. Dafür soll die Sepsis nun vorrangig mit dem *Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score* (SOFA-Score) eingeschätzt werden. Welcher die folgenden Kriterien enthält. (8)

	Score				
	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) mit Atemunterstützung	<100 (13,3) mit Atemunterstützung
Thrombozyten 10 <sup>3</sup> /μl	≥150	<150	<100	<50	<20
Bilirubin mg/dl (μmol/l)	<1,2 (20)	1,2-1,9 (20- 32)	2,0-5,9 (33- 101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (204)
Kardiovaskulär	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin<5 μg/kg/min	Dopamin 5-15 μg/kg/min	Dopamin >15 μg/kg/min
Glasgow Coma Scale (GCS) score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Kreatinin mg/dl (μmol/l)	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2-3,4 (171- 299)	3,5-4,9 (300-440)	>5,0 (440)
Urin ml/d				<500	<200

Tabelle 1: SOFA-Score. (8)

Verschlechtert sich der SOFA-Score um  $\geq 2$  Punkte, so kann von einer Sepsis ausgegangen werden. Der SOFA-Score ist als Screening Tool für die Intensivstationen vorgesehen, wobei auf peripheren Stationen zunächst mit dem quick-SOFA (qSOFA) gearbeitet werden soll um bereits früh, schnell und einfach eine Sepsis zu detektieren. Dieser beinhaltet drei Kriterien.

- systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg
- akute Bewusstseinsänderung
- Tachypnoe  $\geq 22$ /min

Sind diese Kriterien erfüllt, gilt dies als Hinweis für eine Sepsis. Anschließend sollte der längere SOFA-Score erhoben werden. (7)

Von einem septischen Schock ist nach der Sepsis-3 Definition zu sprechen, wenn eine Sepsis durch den SOFA-Score nachgewiesen wurde, zusätzlich Vasopressoren notwendig sind um einen MAD über 65 mmHg aufrechtzuerhalten sowie ein Serum-Laktat  $\geq 2$  mmol/l trotz ausreichender Volumentherapie vorliegt. Dies gilt nun als Unterform der Sepsis, welche mit einer erhöhten Letalität und zusätzlichen zirkulatorischen, zellulären und metabolischen Veränderungen einhergeht. (8)

Die Sepsis-3 Definition ist allerdings nicht unumstritten. Zum einen wird hier die hohe Spezifität auf Kosten der Sensitivität erreicht, wodurch eine häufigere Nichtbehandlung der falsch Negativen resultiert. Zum anderen verzögert sich der Therapiebeginn durch die SOFA-Kriterien, da hier bereits eine Organdysfunktion vorhanden sein muss um einen SOFA-Score  $\geq 2$  zu erreichen, welche durch eine zeitnahe Therapie verhindert werden sollte. Auch wurden Laborparameter wie Procalcitonin und Interleukin-6, welche im klinischen Alltag bereits zur Diagnostik benutzt wurden nicht in die Definition aufgenommen. (9) Im Rahmen der *surviving sepsis campaign* (SSC) wurde 2021 eine neue internationale Leitlinie zum Management der Sepsis und des septischen Schocks veröffentlicht. (10) Es erfolgte unter anderem eine starke Empfehlung zum Screening für akut kranke Hochrisikopatient:innen. Die alleinige Verwendung des qSOFA Score zum Screening einer Sepsis wurde aufgrund der geringen Sensitivität und der damit verbundenen verspäteten Diagnosestellung der Sepsis nicht weiter empfohlen. Die SIRS-Kriterien zeigten sich weitaus sensitiver, wobei der qSOFA die Krankenhaus Mortalität exakter vorhersagte. (11) Eine Kombination aus SIRS und q-SOFA wäre laut SSC eine Möglichkeit zum Screening. (12)

### 1.3 Epidemiologie und Kosten

Die Sepsis ist trotz des medizinischen Fortschritts auch heute noch eine epidemiologisch hoch relevante Erkrankung. Dies gilt sowohl im Hinblick auf die Häufigkeit als auch in Bezug auf die Letalität. Im Rahmen der INSEP-Studie (Inzidenz und Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks) wurde 2013 die Situation in Deutschland anhand von 11883 Patient:innen auf Intensivstationen erhoben. Nach den alten Sepsis Kriterien betrug hier die Punktprävalenz für schwere Sepsis/septischer Schock 17,9 %. Die Intensivstationsletalität lag ohne Sepsis bei 6 %, mit schwerer Sepsis bei 16,7 % und mit septischem Schock bei 37,3 %. Die Gesamtkrankenhausletalität war mit 9,6 % ohne Sepsis, 23,4 % mit schwerer Sepsis und 43,3 % mit septischem Schock nochmals deutlich höher. (13)

Die Auswertung der *Diagnosis Related Group* (DRG)-Statistik von 2007 bis 2013 zeigte einen jährlichen Anstieg der Fallzahlen für eine Sepsis in Deutschland von 256/100000 auf

356/100000 Einwohner. Im Jahr 2013 betrug die Sterblichkeitsrate für Sepsis 24,3 % und für den septischen Schock 58,8 %. Absolut verstarben in diesem Jahr 67849 Patient:innen an einer Sepsis. Im Mittel ergaben sich Kosten von ca. 27.468 € pro Sepsisfall. Das entspricht Gesamtkosten von ca. 7,7 Milliarden Euro für die Behandlung, sowie entstehende Folgekosten der Sepsis in Deutschland. (14)

Weltweit betrachtet entwickelten 2017 48,9 Millionen Menschen eine Sepsis von denen 11 Millionen Menschen daran verstarben. Das entsprach 2017 19,7 % aller Todesfälle weltweit. Dabei zeigten sich große Unterschiede der Inzidenz sowie der Sterblichkeit abhängig von der Region. In Ländern mit höherer Mortalität und Inzidenz konnte dabei ein niedrigerer *Healthcare Access and Quality Index* (HAQ-Index) festgestellt werden. (15)

## 1.4 Pathophysiologie der Sepsis

Die Sepsis ist ein heterogenes Syndrom, welches sich durch sowohl pro- als auch antiinflammatorische Reaktionen infolge einer Infektion auszeichnet. Dadurch verändert sich das Krankheitsbild, sowie die Funktionalität des Immunsystems kontinuierlich. Zu Beginn überwiegt meist die proinflammatorische Reaktion im Sinne eines SIRS. Das *compensatory antiinflammatory response syndrome* (CARS) und daraus resultierende Sekundärinfektionen oder reaktivierte, endogene Virusinfektionen treten vor allem im späteren Verlauf klinisch zu Tage. (16) Gemeinsam haben alle Verläufe, dass die Infektion über die natürlichen Körperbarrieren hinweg voranschreitet. Der Barriere Verlust kann hierbei durch ein Trauma oder durch die Pathogene selbst verursacht sein. Ferner breitet sich die Infektion und die darauffolgende Reaktion systemisch aus.

Pathogene und ihre Produkte werden als *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) bezeichnet. Dazu zählen zum Beispiel bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) und virale und bakterielle Nukleinsäuren. Endogene Moleküle, die von untergegangenen Zellen freigesetzt werden, werden als *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) bezeichnet. Hier sind vor allem Hitzeschockproteine, extrazelluläre *ribonucleic acid* (RNA) sowie *deoxyribonucleic acid* (DNA) zu nennen. PAMPs, als auch DAMPs sind Liganden der *pattern recognition receptor* (PRRs), welche auf den Zellen der Immunabwehr, aber auch auf den Epithelzellen in der Lunge, im Thymus und in der Milz vorkommen. (17) Durch die Bindung kommt es zur Aktivierung der zellulären Immunantwort, des Komplementsystems sowie zur Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Mediatoren, Akute-Phase-Proteinen und Zytokinen. Der Toll-like-Rezeptor (TLR)-4, ebenfalls ein PRR, erkennt zum Beispiel das bakterielle LPS und initiiert die Signalkaskade mit Hilfe des Kofaktors CD14 (*cluster of differentiation*) zur

Aktivierung pro-inflammatorischer Mediatoren wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6). (17,18) TLR binden nicht nur an bakterielle Liganden, sondern zusätzlich an virale oder fungale Strukturen. (19) IL-1 $\beta$  und IL-18 werden im Rahmen eines Inflammasoms in immunkompetenten Zellen gebildet und durch einen inflammatorischen Stimulus durch die Caspase-1 sekretiert. (20) Durch den schnellen Anstieg dieser und weiterer pro-inflammatorischer Zytokine zu Beginn der Sepsis kommt es unter anderem zu einer Akut-Phase-Reaktion der Leber. Es wird weniger Albumin gebildet und die Produktion von Akut-Phase-Proteinen, wie z.B. des C-reaktiven Proteins (CRP) steigt stark an. (21) Neutrophile Granulozyten werden zielgerichtet unter anderem durch IL-8 rekrutiert. Diese Leukozyten können sowohl als Phagozyten die Pathogene intrazellulär aufnehmen und verdauen als auch Enzyme und Radikalmoleküle (*reactive oxygen species* (ROS)) abgeben, um die Erreger auch extrazellulär abzutöten. Hierbei wird das umliegende Gewebe allerdings ebenfalls irreversibel geschädigt. Weitere Zytokine wie TNF- $\alpha$  werden ebenfalls freigesetzt. (22)

Neben der Inflammation spielt die septische Koagulopathie eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis. Obwohl unter dem Einfluss von Stickstoffmonoxid (NO) größere Gefäße dilatieren, kommt es in den Endstromgebieten zu einer Minderperfusion. Diese Mikrozirkulationsstörung ist nicht nur durch eine Störung der Endothelfunktion, sondern auch durch die verstärkte Aktivierung prothrombotischer Faktoren, die Hemmung antithrombotischer Mechanismen und die Hemmung der Fibrinolyse begründet.

Durch Endotoxine und Zytokine wird beispielsweise der Gerinnungsfaktor-III (*tissue factor*) vermehrt exprimiert und startet die Gerinnungskaskade. (23) Bei der disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC), der Maximalform der septischen Koagulopathie, verschließen Mikrothromben die Kapillaren. Die so entstehende Gewebhypoxie fördert pro-inflammatorische Effekte und verstärkt die Schocksymptomatik weiter.

Protein-C, Protein-S und Antithrombin-III regulieren normalerweise das Gerinnungssystem und wirken stark antithrombotisch. Durch die überschießende Aktivierung der Gerinnungskaskade werden Pro- und Anti-thrombotische Faktoren jedoch schnell verbraucht. Sowohl die Bildung von Mikrothromben als auch die Entstehung von Blutungen sind die Folge. (24) Dies korreliert mit der Ausbildung eines Multiorganversagens und einer erhöhten Letalität. (25)

LPS und Zytokine wie z.B. TNF- $\alpha$  führen außerdem zu einer vermehrten Bildung des Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1 (PAI-1). Dieses Protein hemmt die Spaltung von



Plasminogen zu Plasmin und führt so zu einer Hemmung der Fibrinolyse. Die Lyse bereits gebildeter Mikrothromben ist folglich eingeschränkt. (26)

Sowohl durch die vermehrte Expression leukozytärer Adhäsionsmoleküle als auch durch den Abbau der endothelialen Glykokalix kommt es zu einer Akkumulation von Leukozyten und Thrombozyten, die durch die mechanische Flussbehinderung eine Mikrozyrkulationsstörung aggravieren. (27,28)

Durch den Einfluss stressinduzierter vasoaktiver Substanzen wie NO oder Endothelin-1 kommt es zur Störung der Endothelfunktion. (29) Die aktivierten Endothelzellen lösen im Rahmen der Sepsis ihre *tight junctions* untereinander, sodass die Gefäßpermeabilität zunimmt und die Entstehung eines Kapillarlecks begünstigt wird. (30) Ein interstitielles Ödem, sowie eine Hypovolämie können die Folge sein. Außerdem nimmt durch die gesteigerte NO-Produktion und den endogenen Vasopressinmangel der Vasotonus weiter ab. (31) Beide Faktoren führen zu einem Abfall des arteriellen Blutdrucks und somit zu einem Abfall des Perfusionsdrucks. (26) Eine Aktivierung des Sympathikus und Ausschüttung endogener Katecholamine mit gesteigerter Herzfrequenz und Ejektionsfraktion (EF) sind die Folge. Besteht die septische Situation weiter, kann sich eine Katecholaminresistenz entwickeln. (32) Eine septische Kardiomyopathie mit systolischer und diastolischer Dysfunktion, hervorgerufen durch Zytokine sowie die erhöhten Katecholaminspiegel, aggravieren die hämodynamische Situation, führen zu einer Minderperfusion und begünstigen somit eine Organhypoxie. (33)

Daneben fällt ebenfalls ein Unvermögen der Zellen auf den noch vorhandenen Sauerstoff in den Mitochondrien zu verwerten, was wiederum zum Zelltod führen kann. Dieses Phänomen wird als zytopathische Hypoxie bezeichnet. (34)

Die Inflammation, die Koagulopathie, das Kapillarleck, die Mikro- und Makrozyrkulationsstörungen und die zytopathische Hypoxie bedingen also letztendlich eine Beeinträchtigung der Organfunktion. Diese Dysfunktionen aggravieren sich gegenseitig und können schließlich im Multiorganversagen enden.

## **1.5 Veränderung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Meropenem durch Sepsis**

Meropenem zählt zu den parenteralen Carbapenemen der Beta-Lactam-Antibiotika. Es ist hydrophil und wird vor allem renal ausgeschieden. Dies geschieht einerseits über die glomeruläre Filtration und andererseits zu einem geringen Anteil durch tubuläre Sekretion.

(35) Die Plasmaproteinbindung ist bei Meropenem gering. (36) Die Pharmakokinetik (PK) wird vor allem durch die Arzneimittelclearance (CL) und das Verteilungsvolumen (Vd) beeinflusst. (37) Wie bereits beschrieben treten im Rahmen der Sepsis besonders schwere homöostatische Veränderungen auf, die zu Organdysfunktionen führen und das Vd sowie die CL maßgeblich verändern. So kann sich das Verteilungsvolumen insbesondere hydrophiler Medikamente wie Meropenem bei Ödem Bildung, intravasalem Proteinmangel und Kapillarleck erhöhen. Aggraviert wird dies durch die große Menge an infundierter Flüssigkeit. Dabei muss vor allem mit Unterdosierungen gerechnet werden. Durch akutes Organversagen und Akkumulation auszuscheidender Stoffe kann es wiederum zu Überdosierungen der verabreichten Arzneimittel kommen. (38)

Die pathophysiologischen Veränderungen bei einer Sepsis können schwere Auswirkung auf die Nierenfunktion nach sich ziehen. Durch die initiale hyperdynamische Kreislaufsituation mit erhöhter endogener Katecholaminausschüttung sowie wahrscheinlich tubulären Veränderungen, kann es zu einer *augmented renal clearance* (ARC) kommen. Eine ARC ist definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) über 130 ml/min. (37,39). Eine erhöhte Ausscheidung im Serum gelöster Stoffe ist die Folge. Im Gegensatz dazu kann es in Folge der Sepsis zusätzlich zu einer akuten Nieren- und Leberschädigung kommen, wodurch die Clearance kompromittiert wird und auszuscheidende Arzneimittel akkumulieren. (37) Zusätzlich kann der Einsatz einer *renal replacement therapy* (RRT) im Rahmen einer *intermittend haemodialysis* (IHD) oder einer *continuous veno-venous hemodialysis* (CVVHD) durch das akute Nierenversagen nötig sein. Meropenem kann durch solch ein Nierenersatzverfahren effektiv eliminiert werden. Das Ausmaß ist jedoch stark von der restlichen Nierenfunktion sowie der Intensität, Art und Dauer des Nierenersatzverfahrens abhängig, was zu einer hohen interindividuellen Variabilität der Arzneimittelkonzentration führen kann. (40–42)

Meropenem penetriert gut aus dem Gefäßsystem (zentrales Kompartiment) in den interstitiellen Raum der Gewebe (peripheres Kompartiment). Da diese Gewebegängigkeit von vielen Faktoren, wie der Molekülgröße, der Lipophilie, dem Ausmaß der Proteinbindung, dem pH-Wert, der Beschaffenheit der Kapillarwände und der Organdurchblutung abhängt, können vor allem im entzündeten Gewebe die Medikamentenspiegel stark abweichen. (43) Ausreichend hohe Wirkkonzentrationen am Infektionsort sind allerdings Voraussetzung für eine gute antiinfektive Wirkung sowie eine Vermeidung von Resistenzentwicklung. (43) Karjagin *et al.* konnten mittels Mikrodialyse bei Patient:innen mit Peritonitis in der Peritonealflüssigkeit 73 +/- 15 % der Plasma-AUC messen. (44) Im entzündeten Lungengewebe bei Patient:innen mit Pneumonie konnten 40-60 % der Serum-AUC Meropenem von Tomaselli *et al.* bestimmt werden. (45) In beiden

Studien wurde Meropenem mittels Standarddosierung dreimal täglich 1 g verabreicht und die Antibiotikakonzentration reichte im entsprechenden Gewebe zur Therapie der Erreger aus. Meropenem penetriert folglich aufgrund seiner chemischen Eigenschaften auch gut in entzündlich verändertes Gewebe. Der Spiegel im Serum entspricht nach Verteilung nahezu der Wirkkonzentration im Interstitium und kann damit als Surrogatparameter für den lokalen Spiegel genutzt werden. (44,45)

In der Pharmakodynamik (PD) wird der Effekt eines Arzneimittels auf den Körper untersucht. PK/PD zeigt den Zusammenhang zwischen der verabreichten Dosis und dem Effekt auf den Körper. (46) Hier können zwei verschiedene Gruppen der Wirksamkeit unterschieden werden. Zum einen Antibiotika mit konzentrationsabhängiger Wirkung und zum anderen Antibiotika mit zeitabhängiger Wirkung.

Bei Antibiotika mit konzentrationsabhängiger Wirkung steigt der Effekt mit hohen Spitzenkonzentrationen ( $C_{max}/MHK$  (minimale Hemmkonzentration)) oder hoher Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve ( $AUC/MHK$ ), wie z.B. bei Aminoglykosiden. (47) Meropenem hingegen gehört zu den Antibiotika mit zeitabhängiger Wirkung. Hier steigt der Effekt mit längeren Zeiträumen von Konzentrationen oberhalb der MHK des entsprechenden Keims. Die MHK für die verschiedenen Erreger wird vom Europäischen Komitee für antimikrobielle Sensibilitätstestung veröffentlicht. (48) Für Beta-Lactam-Antibiotika wird eine ausreichend bakterizide Wirkung beschrieben, wenn die Wirkkonzentration 40 % -70 % der Zeit oberhalb der MHK des Erregers ist. (49–51) Bei schwer kranken sowie immuninkompetenten Patient:innen deuten die Daten daraufhin, dass dies nicht ausreichend ist und längere Zeiträume (bis zu 100 % der Zeit) einer Konzentration oberhalb der MHK benötigt werden um schwere Infektionen ausreichend zu behandeln und der Entwicklung von Resistenzen vorzubeugen. (49,52,53) In diesem Fall sollten zur Sicherheit folglich höhere Konzentrationen angestrebt werden (2-5-fache der MHK). (49,51,52)

## 1.6 Antimikrobielle Therapie der Sepsis

Neben einer chirurgischen Fokussanierung und einer intravenösen Flüssigkeitstherapie bildet eine schnelle und wirksame antimikrobielle Therapie die zentrale Säule in der Therapie der Sepsis. (54) In der S3-Leitlinie der deutschen Sepsis Gesellschaft e.V. wird ebenfalls ein großer Fokus auf die antimikrobielle Therapie gelegt und unter anderem Folgendes empfohlen: (55)

- Abnahme der Blutkulturen vor dem Beginn der antiinfektiven Therapie

- Beginn der antiinfektiven Therapie so schnell wie möglich. Idealerweise innerhalb einer Stunde nach Diagnose
- Die Therapie sollte mit einem empirischen Breitspektrumantibiotikum begonnen werden, um alle wesentlichen Bakterien zu erfassen
- Überprüfung der Indikation einer zusätzlichen antimykotischen oder antiviralen Therapie
- Anpassung der kalkulierten antiinfektiven Therapie, bei Erregernachweis und Erhalt des Resistogramms
- Tägliche Beurteilung bezüglich einer Deeskalation der antimikrobiellen Therapie.
- Schnellstmögliche chirurgische/interventionelle Fokussanierung

So fanden folgende Empfehlungen ebenfalls Einzug in die aktuelle SSC-Leitlinie aus 2021.

	<b>Schock</b>	<b>Kein Schock</b>
<b>Sepsis bewiesen oder wahrscheinlich</b>	Antimikrobielle Therapie sofort beginnen, möglichst innerhalb einer Stunde	
<b>Sepsis möglich</b>	Antimikrobielle Therapie sofort beginnen, möglichst innerhalb einer Stunde	Schnelle Abklärung, ob eine Infektion vorliegt. Besteht der Infektionsverdacht weiter, dann Antibiotikagabe innerhalb von 3 h

Tabelle 2 : Timing der Antibiotikatherapie (Adaptiert nach Abb.1 in SSC Guidelines 2021) (54)

Bereits Kumar *et al.* zeigte in einer Studie 2006 den Zusammenhang zwischen der Zeitspanne bis zum Start der antiinfektiven Therapie und der Sterblichkeit. So nahm mit jeder Stunde Verzögerung der effektiven Therapie bei Patient:innen im septischen Schock die Mortalität um etwa 7 % zu (siehe Abbildung 1).

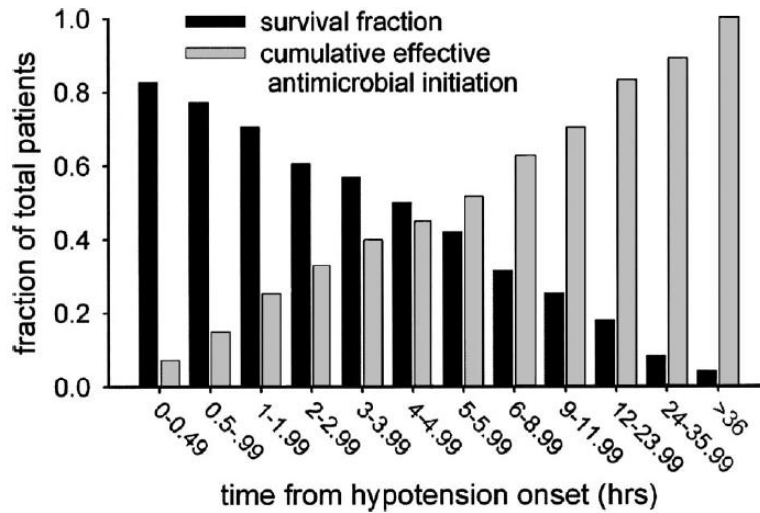


Abbildung 1: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Dauer bis zur adäquaten Initialtherapie. (56)

Dieser Zusammenhang konnte ebenso in aktuelleren Studien aufgezeigt werden. (57,58) In einer Metaanalyse aus 2017 erreichten die Patient:innen im septischen Schock eine niedrigere Mortalität, wenn die adäquate antimikrobielle Therapie innerhalb einer Stunde nach der Diagnose gestartet wurde. (59) Desgleichen untersuchten Liu *et al.* 2017 in einer großen multizentrischen Studie mit 35000 stationären septischen Patient:innen aus 21 Notaufnahmen den Zusammenhang zwischen der Mortalität und der Dauer bis zur Antibiotikaverabreichung. Es zeigte sich eine Zunahme der absoluten Sterblichkeit mit einstündiger Verzögerung der Antibiotikagabe um 0,3 % für Sepsis, 0,4 % für schwere Sepsis und 1,8 % für Patient:innen mit septischem Schock. Es wurden die ersten 6 Stunden nach Registrierung in der Notaufnahme betrachtet. (60)

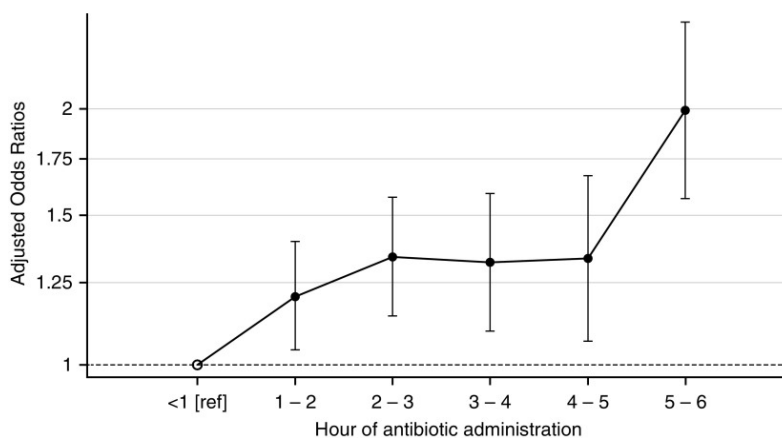


Abbildung 2: Angepasste Odds Ratios für die Krankenhaussterblichkeit in Abhängigkeit der Dauer bis zur Antibiotikaverabreichung. (60)

Neben der frühzeitigen Therapieeinleitung spielt die Auswahl des initialen empirischen Breitspektrumantibiotikums eine wichtige Rolle. (55) In einer weiteren Studie von Kumar *et al.* führte eine inadäquate antiinfektive Therapie bei Patient:innen mit septischem Schock zu einer fünffachen Überlebensreduktion. (61) Die Auswahl des richtigen Antibiotikums ist komplex und hängt unter anderem von Patientenfaktoren, lokaler Erreger- und Resistenzlage und dem Ort der Infektion ab. (54,62) Bei hoher Wahrscheinlichkeit von multiresistenten Pathogenen empfiehlt die „Surviving Sepsis Campaign“ eine initiale Therapie mit zwei Antibiotika mit Wirksamkeit im Gram-negativen Bereich. Bei niedriger Wahrscheinlichkeit wird die Therapie mit lediglich einem Gram-negativ wirksamen Antibiotikum empfohlen. Ferner empfehlen Evans *et al.* ausschließlich bei Patient:innen mit hohem Risiko für Methicillin resistenten Staphylokokkus Aureus (MRSA) ein diesbezüglich wirksames Antibiotikum zu wählen. Wenn das Risiko eher gering ist, soll darauf verzichtet werden. (54) Wenn eine fungale Infektion vermutet wird, empfehlen die Autoren sofort eine empirische antifungale Therapie einzuleiten. (54,55) Blutkulturen sollten möglichst vor der ersten Antibiotikumgabe abgenommen werden um eine zeitnahe Identifizierung des Erregers sowie der möglichen Resistenzen zu erhalten. Eine Deeskalation und Umstellung der empirischen Breitbandantibiose auf eine zielgerichtete Therapie sollten daraufhin schnellstmöglich erfolgen um den Einsatz der Reserveantibiotika und Nebenwirkungen zu minimieren. (63)

## 1.7 Dosierung von Meropenem

Um Meropenem bei Sepsis effektiv zu verabreichen, haben sich die Möglichkeiten der intermittierenden Bolus Gabe, der prolongierten Infusion und der kontinuierlichen Infusion mit initialem Bolus etabliert. (64) Die Anwendung von intermittierenden Infusionen, also der „Standarddosierung“ führt jedoch häufig zu hohen Spitzenspiegeln, Unterdosierungen und zum Therapieversagen. (64) Im Gegensatz dazu zeigte sich in vielen Studien ein Vorteil der kontinuierlichen Infusion. (65–69)

In einer Metaanalyse von Vardakas *et al.* 2018 über das Dosierungsregime bei Betalaktam-Antibiotika konnte gezeigt werden, dass die prolongierte ( $\geq 3$  h) oder kontinuierliche Infusion bei Patient:innen mit Sepsis im Vergleich zur intermittierenden Verabreichung ( $\leq 60$  min) mit signifikant niedrigerer Mortalität assoziiert ist. So lag das relative Risiko (RR) der Mortalität bei prolongierter Infusion gegenüber schnell verabreichten Kurzinfusionen bei 0,7 (95% CI 0,56-0,87). (70)

Bei der 2020 publizierten Metaanalyse von Chen *et al.* wurden 7 Studien mit insgesamt 1191 Patient:innen eingeschlossen. Eine kontinuierliche Meropenem-Infusion wurde einer

intermittierenden Therapie zur Behandlung der Sepsis gegenübergestellt. Hier konnte ein signifikanter Vorteil der kontinuierlichen Infusion in Bezug auf die Mortalität (RR = 0,66), die klinische Heilungsrate (kombiniertes RR = 1,15) und die mikrobiologische Eradikation (RR = 1,2) deutlich gemacht werden. (71)

Eine aktuelle multizentrisch, randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Studie mit 600 Intensivpatient:innen von Monti *et al.* untersucht ebenfalls die Überlegenheit der kontinuierlichen Infusion gegenüber intermittierenden Infusionen. Eine Reduktion des kombinierten Endpunktes aus der Verringerung des Todes und der Entstehung von neuen Resistenzen von 52 % auf 40% wird erwartet. (72)

Auch in der „*Surviving Sepsis Campaign*“ sowie der deutschen S3-Leitlinie wird eine Optimierung der antimikrobiellen Therapie an die dynamischen PK/PD Veränderungen während einer Sepsis empfohlen. (54,55)

Durch Optimierung des Dosierungsregime kann folglich der Zeitraum, in dem die Wirkkonzentration oberhalb der MHK ist erhöht werden und schlussendlich die Mortalität gesenkt werden.

## 1.8 Therapeutisches Drug Monitoring bei Antibiotikatherapie mit Meropenem

Wie bereits unter 1.5 beschrieben führt die Pathophysiologie der Sepsis zu extremen inter- und intraindividuellen Unterschieden der Pharmakokinetik. Diese Dynamik ist schwer vorherzusehen und führt zu suboptimalen Konzentrationen der verabreichten Antibiotika. Durch die verschiedenen Dosierungsregimes kann folglich nur unzureichend auf die resultierende Konzentration geschlossen werden. Dies führt sowohl zu Unter- als auch zu Überdosierungen. (38) Gerade bei einer schweren Erkrankung wie der Sepsis sollten Unterdosierungen und damit die Möglichkeit eines Therapieversagens vermieden werden. Eine dauerhafte Konzentration oberhalb der MHK sollte angestrebt werden ( $100\% fT > MHK$ ) (49,50,52,53,73). Betalaktamantibiotika haben eine große therapeutische Breite. Dennoch weisen einige Studien daraufhin, dass zu hohe Konzentrationen sowohl zu Schäden des zentralen Nervensystems (ZNS), der Niere als auch zu Myelosuppression führen können. (74–76) Mit dem Ziel einer Maximierung der Wirksamkeit bei gleichzeitiger Reduktion der Toxizität durch individuelle Dosisoptimierung könnte das Therapeutische Drug Monitoring der antiinfektiven Therapie eine mögliche Lösung darstellen. (54,77) Unter Berücksichtigung dieser Punkte wird in der S3-Leitlinie von Brunkhorst *et al.* die Bedeutung

eines Therapeutischen Drug Monitorings bei Sepsispatient:innen unterstrichen. (55) Desgleichen wird in einem Positions Paper der *European Society of Intensive Care Medicine* für Betalaktame ein Routine TDM bei kritisch kranken Patient:innen empfohlen. Die Blutprobe sollte bei intermittierender Infusion kurz vor der nächsten Gabe abgenommen werden (Cmin) bzw. bei kontinuierlicher Infusion zu jeder Zeit. (73)

In der ONTAI (*online survey on the use of Therapeutic Drug Monitoring of antibiotics in intensive care units*) Studie wurde von Liebchen *et al.* die Strategien zur Verbesserung der Antibiotikatherapie und der Einsatz eines TDMs deutscher Intensivmediziner evaluiert. Aus 398 beantworteten Fragebögen wurde deutlich, dass ein TDM oft gewünscht, aber außer für Vancomycin (75 %) nur sehr selten verfügbar war (Meropenem 22 %). Bei Meropenem führten noch 30 % aller Befragten eine intermittierende Applikation durch. 49% verabreichten das Antibiotikum prolongiert und 21 % über eine kontinuierliche Infusion. Große Unsicherheit bestand in der optimal zu erreichenden Wirkkonzentration. Die MHK wurde ebenfalls nur in wenigen Krankenhäusern regelhaft bestimmt. (78)

Mittlerweile wurden einige Studien durchgeführt, die den Effekt des TDMs bei Betalaktamen untersuchten und positiv bewerteten. (73,76,77,79–82) Eine Metaanalyse von Steffens *et al.* aus 2021 legt nahe, dass ein TDM bei Meropenemtherapie von Vorteil sein kann, um das klinische Outcome zu verbessern. Am häufigsten wurde bei Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei kritisch kranken Patient:innen ein TDM durchgeführt. (77)

Wong *et al.* etablierten ein TDM bei Therapie mit Betalaktamantibiotika bei 330 kritisch kranken Patient:innen und zeigten, dass eine große Anzahl nicht die vorgegebenen PK/PD Ziele erreichen konnten. Bei 66,9 % (Meropenem 72,2%) der Fälle zeigte sich eine Wirkkonzentration zu 100% der Zeit oberhalb der einfachen MHK und bei 36,6% (Meropenem 29,9%) auch oberhalb der 4-fachen MHK. (80)

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in einer prospektiven Studie aus 2015 von Abdulla *et al.* 63,3 % der Patient:innen erreichten eine dauerhafte Konzentration oberhalb der MHK ( $100\% fT > MHK$ ) und 36.7 % der Patient:innen sogar oberhalb der vierfachen MHK ( $100\% fT > 4 * MHK$ ). Eine erhöhte *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) ( $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ), männliches Geschlecht und hoher Body-Mass-Index (BMI), erhöhten die Wahrscheinlichkeit einer Unterdosierung. Dies führte auch zu einer Korrelation mit verlängerter Liegezeit auf der Intensivstation. Die Autoren empfahlen bei kritisch kranken Patient:innen mit genau diesen Risikofaktoren für eine Unterdosierung ein TDM durchzuführen. (82) Aktuell besteht das Problem, dass es keine einheitlichen Richtlinien zur



Anpassung der Dosierung gibt. In der oben beschriebenen Studie von Wong *et al.* wurde eine Steigerung der Dosisfrequenz bzw. eine Umstellung zu einem prolongierten/kontinuierlichen Dosierungsregime bei einer Wirkkonzentration unterhalb der MHK ( $<100\% f^T > \text{MHK}$ ) durchgeführt. Eine Dosisreduktion bzw. eine Reduktion der Dosisfrequenz wurde bei einer dauerhaften Konzentration oberhalb der zehnfachen MHK ( $100\% f^T > 10 * \text{MHK}$ ) veranlasst. (80) Desgleichen werden diese Grenzwerte in der aktuellen durchgeführten DOLPHIN Studie von Abdulla *et al.* verwendet. (81) Die DOLPHIN Studie ist eine erste große randomisiert, kontrollierte multi-Center Studie, welche den Effekt des TDMs bei Betalaktamantibiotika und Fluorchinolonen bei kritisch kranken Patient:innen auf das klinische Outcome untersucht, um eindeutige Empfehlungen bzgl. des Nutzen eines TDMs sowie daraus resultierenden Dosierungsoptimierungen treffen zu können. (81)

Es zeigt sich, dass ein TDM bei Betalaktamen, im Speziellen bei Meropenem die Wirkkonzentrationen optimiert und Unterdosierungen deutlich verringert. (77,80,81) Es gibt Hinweise auf ein verbessertes klinisches Outcome, wobei hier noch weitere Studien wie beispielsweise die DOLPHIN Studie nötig sind. (82) Im klinischen Alltag zeigen sich jedoch noch Probleme. Ein TDM ist vor allem in kleineren Häusern nicht verfügbar und die MHKs können nicht regelhaft bestimmt werden. Außerdem gibt es noch keine klaren PK/PD Ziele oder Angaben wann und auf welche Art die Dosis angepasst werden sollte. (78)

## 1.9 Nebenwirkungen bei Meropenemtherapie

Obwohl sich gerade Betalaktamantibiotika durch eine große therapeutische Breite auszeichnen und ihr therapeutisches Profil mit wenigen Nebenwirkungen als sehr sicher gilt, wurde in den letzten Jahren öfter über Nephro- und Neurotoxizität berichtet. (83,84) Als neurotoxisch wird die schädliche Wirkung auf das ZNS, das peripheren Nervensystem (PNS) sowie auf die Sinnesorgane bezeichnet. Bei den Betalaktamantibiotika konnte besonders der Einfluss auf das ZNS und eine Senkung der Krampfschwelle beobachtet werden. Obwohl die genauen Ursachen nicht vollständig bekannt sind, konnten bereits einige pathophysiologische Mechanismen der Neurotoxizität aufgeklärt werden. (85,86)

Der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) (A) Rezeptorkomplex wird normalerweise durch endogenes GABA aktiviert und führt durch den intrazellulären Einstrom von Chloridionen zu einer Erhöhung der Aktionspotentialschwelle. Betalaktame hemmen konzentrationsabhängig diesen GABA(A) Rezeptorkomplex und verringern so den neuroinhibitorischen Tonus und können so auch die Krampfschwelle senken. (86,87) Das hat zur Folge, dass GABA(A)-Agonisten, wie Benzodiazepine oder Barbiturate bei

Krampfanfällen durch Betalaktame besser als z.B. Phenytoin wirken. (88) Außerdem führen Betalaktame zu einer Abnahme der GABA-Freisetzung an Nervenenden und können die Aktivität der Benzodiazepin-Rezeptoren hemmen. (85)

Eine vermeidbare Ursache für Krampfanfälle sind Medikamenteninteraktionen. Wie viele Medikamente können auch die Betalaktame zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln führen. Meropenem hat starke Interaktionen mit Valproat und führt zu einem klinisch relevanten Abfall der Plasmakonzentration des Antiepileptikums. (89) Um keine Krampfanfälle durch Unterdosierung des Antiepileptikums zu provozieren, sollte eine gleichzeitige Verabreichung von Meropenem und Valproat vermieden werden, indem z.B. ein anderes Antiepileptikum verordnet wird, wenn es keine Alternative zu Meropenem gibt.

Klinisch ist die Diagnose einer Antibiotika-assoziierten Neurotoxizität äußerst schwierig, da bei Intensivpatient:innen eine Vielzahl an Arzneimitteln (z.B. Sedativa) eingesetzt werden, die Einfluss auf das ZNS und die Vigilanz haben. Außerdem leiden kritisch kranke Patient:innen oftmals unter vielen Erkrankungen und Nebenerkrankungen (wie z.B. Hypoxie, Hirndruck, Hypotonie, chronischen Erkrankungen, Urämie, Elektrolytstörungen, (Multi-)Organversagen), welche den neurologischen Status beeinflussen können. Die Antibiotika assoziierte Neurotoxizität kann sich klinisch auf verschiedene Weisen zeigen und ist nicht immer wie bei einem tonisch-klonischen Krampfanfall sofort zu erkennen. Die Klinik reicht von diskreteren enzephalitischen Symptomen wie Verwirrtheit, Vigilanzminderungen, psychiatrische Symptome und Halluzinationen bis hin zu deutlicheren Symptomen wie Dyskinesien, Myoklonien, fokalen/generalisierten Krampfanfällen oder einem (non konvulsiven) Status epilepticus. (90–93) Die Diagnose wird durch das heterogene Erscheinungsbild erschwert.

In einem Bericht zum Sicherheitsprofil von Meropenem wurden 6154 Patient:innen auf Nebenwirkungen untersucht. Es fielen leichte Nebenwirkungen wie Diarrhoe (2,5 %), Exanthem (1,4 %) und Übelkeit/Erbrechen (1,2 %) auf. Lediglich 0,37 % der Patient:innen erlitten während der Therapie mit Meropenem Krampfanfälle, die allerdings nicht ursächlich auf das Antibiotikum zurückgeführt werden konnten, da auch 6 % der Patient:innen wegen einer bakteriellen Meningitis therapiert wurden. (94) Studien weisen daraufhin, dass es eine signifikant höhere Anfallsrate unter Cefepim-Therapie im Vergleich zur Therapie mit Meropenem gibt. (91,92)

Das ältere Carbapenem Imipenem steht besonders im Verdacht Krampfanfälle zu provozieren. In einer Analyse von Cannon *et al.* aus 2014 wurde das epileptogene Potential der Carbapeneme untersucht. Hier zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung für das

Auftreten von Krampfanfällen mit einer Odds Ratio von 3,5 (CI 95% 2,23-5,49) bei Imipenem im Vergleich zu anderen Antibiotikagruppen. Meropenem war mit einer Odds Ratio von 1,04 (95% CI 0,61-1,77) dagegen nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Im direkten Vergleich zwischen Imipenem und Meropenem konnte allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. (84)

Da ein Therapeutisches Drug Monitoring für Betalaktame mittlerweile immer öfter verfügbar ist, konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass Nebenwirkungen bei supratherapeutischen Konzentrationen häufiger auftreten. (76,90,95,96) In einer 2017 veröffentlichten Studie konnten bei beobachteter Neurotoxizität signifikant höhere Serum-Talkonzentrationen von Piperacillin und Meropenem gemessen werden als bei den Patient:innen, die keine Toxizität aufwiesen. Die Schwellenkonzentrationen, die ein Neurotoxizitätsrisiko von 50 % mit sich brachten, lag für Piperacillin bei 361 mg/l und für Meropenem bei 64 mg/l. (76) In einer Studie von Beumier *et al.* zeigte sich eine Korrelation der Neurotoxizität bei steigenden Meropenem- ( $p=0,01$ ) und Piperacillin/Tazobactam-Talspiegeln ( $P=0,05$ ). Die Autoren empfahlen daher ein TDM bei Verschlechterung des neurologischen Status durchzuführen und sehen erhöhte Betalaktam-Talspiegel als unabhängigen prädiktiven Faktor für die Verschlechterung des neurologischen Status während einer Sepsis. (97)

Barreto *et al.* konnte in einer durchgeführten Metaanalyse 2021 die Neurotoxizität ebenso als eine eindeutig dosisabhängige Nebenwirkung der Betalaktame ausmachen. Allerdings konnte keine Empfehlung bzgl. einer Konzentrationsobergrenze in Bezug auf Toxizität festgelegt werden, sodass keine konkrete Handlungsempfehlung zur Dosisoptimierung gegeben werden konnte. (98)

Bezüglich der Nephrotoxizität zeigte eine Metaanalyse von 2019, dass diese bei einer Therapie mit Vancomycin deutlich zunimmt, wenn man das Antibiotikum in Kombination mit Piperacillin-Tazobactam (OR=2,05) oder Meropenem (OR=1,80) verabreicht. (99) Allerdings konnte bei der antibiotika-assoziierten Nephrotoxizität keine Dosisabhängigkeit festgestellt werden. (98)

## 1.10 Ziele der Arbeit

Zwischen April und Juni 2014 wurde in einer prospektiven, klinischen Beobachtungsstudie zur Erfassung der Ist-Situation auf der anästhesiologischen Intensivstation (ITS-1) der Universitätsmedizin Greifswald die verschiedenen durchgeführten Dosierungsregime für das Betalaktamantibiotikum Meropenem analysiert. (100,101) Bis zu diesem Zeitpunkt bestand

noch kein festes Dosierungsschema und das Antibiotikum wurde teils intermittierend, teils kontinuierlich appliziert.

Da sich eine kontinuierliche Therapie mit vorherigem Bolus in Bezug auf die Unterdosierungen als überlegen zeigte, wurde ab 2015 eine entsprechende Dosierungsstrategie etabliert. Ein initialer Bolus von 0,5 g mit anschließender kontinuierlicher Gabe von 6 g/d Meropenem wurden als Startdosierung eingeführt. Diese verwendete antiinfektive Dosis sollte Unterdosierungen durch die veränderte Pharmakokinetik (hyperdynamie Kreislaufsituation, Veränderungen des  $V_d$ , Permeabilitätssteigerungen, initial erhöhte glomeruläre Clearance, große infundierte Flüssigkeitsmengen) gerade zu Beginn der Sepsis und damit verbundenes Therapieversagen sowie einer Resistenzbildung vorbeugen (siehe Kapitel 1.4). Zusätzlich wurde ein Routine TDM etabliert, um die Plasmakonzentration zu überprüfen und die Dosierung entsprechend dynamisch anpassen zu können. 8 mg/l wurde als Untergrenze festgelegt. Eine Obergrenze wurde nicht bestimmt. Eine Handlungsanweisung für das betreuende ärztliche Personal wurde nicht vorgegeben.

In dieser Arbeit wird das etablierte Dosierungsregime und das durchgeführte Routine TDM vom 10.06.2015 bis zum 25.05.2018 ausgewertet und auf den praktischen Nutzen überprüft. Dabei wird vor allem auf Unterdosierungen, mögliche Toxizität bei hohen Konzentrationen und den praktischen Umgang mit dem TDM im klinischen Alltag eingegangen. Folgende Leitfragen sollen dabei berücksichtigt werden:

- Welche Faktoren beeinflussten die Meropenemkonzentration und ergeben sich daraus Patient:innengruppen, die von einem TDM mehr oder weniger profitieren?
- Kam es zu Unterdosierungen und wie wurde darauf reagiert?
- Kam es unter Meropenemtherapie zu neurotoxischen Nebenwirkungen, wie z.B. Krampfanfällen? Waren diese konzentrationsabhängig?
- Wie gestaltete sich der praktische Umgang das betreuende ärztliche Personal mit dem TDM bezogen auf die Dosisanpassungen?
- Wie hoch war der klinische Nutzen für den Patient:innen bezogen auf Aufenthaltsdauer, Mortalität, Meropenem-Einsparung?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Auswahl der Patient:innen

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patient:innen, die zwischen dem 10.06.2015 und dem 25.05.2018 auf der anästhesiologischen Intensivstation (ITS-1) der Universitätsmedizin Greifswald mit Meropenem behandelt wurden, ein routinemäßiges TDM erhielten und über 18 Jahre alt waren.

Es wurden alle Patient:innen ausgeschlossen, die  $< 48$  h Meropenem erhielten, weil es frühzeitig abgesetzt wurde, die Patient:innen verlegt wurden oder verstorben sind. Außerdem wurden Patient:innen ausgeschlossen, die noch über den 25.05.2018 hinaus Meropenem erhielten, da das TDM nur bis zu diesem Tag ausgewertet wurde.

Einzelne Meropenemspiegel wurden nicht berücksichtigt, wenn sie aus verschiedenen Gründen (unsichere Identifikation, unsachgemäßer Transport o.ä.) nicht auswertbar waren oder zum Zeitpunkt des Eingangs im Labor das Antibiotikum bereits abgesetzt worden war (siehe 2.4.1).

### 2.2 Probengewinnung und Präanalytik

Die Probenentnahme für die Bestimmung der Meropenemkonzentration erfolgte auf der ITS-1 stets mit dem morgendlichen Routine-Labor mit Hilfe von Lithium-Heparin-Monovetten einmal täglich zwischen 05:00 Uhr und 06:00 Uhr. Am Wochenende fand keine Auswertung der abgenommenen Blutproben statt. Die Blutproben des Wochenendes wurden erst am Montag im Labor bearbeitet und anschließend die Spiegel zur Einsicht freigegeben.

Bei Patient:innen mit einem bereits etablierten venösen oder arteriellen Zugang wurden zunächst 8-10 ml Blut vorgezogen und verworfen, um Infusionslösungen oder Medikamentenrückstände aus dem Katheter zu entfernen. Bei Patient:innen ohne Zugang erfolgte die Blutentnahme durch Punktion eines venösen Gefäßes.

Zur Trennung von Plasma und zellulären Bestandteilen wurden die Proben in der Klinischen Chemie 30 Minuten bis zum Abschluss der Gerinnung bei Raumtemperatur gelagert und anschließend über 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert. Danach wurden 10  $\mu$ l Serum abpipettiert und gekühlt auf Eis zur Analyse in die klinische Pharmakologie der

Universitätsmedizin Greifswald geschickt. Hier wurden die Proben bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis zur Bestimmung der Meropenem-Plasmakonzentration asserviert.

### 2.3 Meropenemanalytik

Die Bestimmung der Meropenemkonzentrationen erfolgte im Institut für Pharmakologie der Universitätsmedizin Greifswald mittels einer validierten LC-MS/MS Methode (Flüssigchromatographie gekoppelt mit massenspektroskopischer Detektion; API4000, ABSciex).

Dazu wurden die anfallenden Serumproben sowie die Proben für die Kalibrierung und Qualitätssicherung einer standardisierten Aufarbeitung unterzogen, anschließend in Serie vermessen und mittels gerätespezifischer Software online ausgewertet. Die erhaltenen Ergebnisse wurden nach interner Überprüfung mittels des Labordatenmanagementprogrammes „Swisslab“ online gestellt.

Die tägliche Herstellung der Kalibrier- und Qualitätskontrollproben erfolgte durch Verdünnung einer definierten ( $1\text{ mg/ml}$ ) wässrig-methanolischen Stammlösungen ( $50:50\text{ v/v}$ ) von Meropenem mit Leerserum im Konzentrationsbereich von  $5 - 200\text{ }\mu\text{g/ml}$ . Dem schloss sich die Probenaufarbeitung aller Proben (Kalibrierwerte, Qualitätskontrollen, Patient:innenproben) an. Dazu wurden zu  $200\text{ }\mu\text{L}$  einer jeden Probe  $25\text{ }\mu\text{L}$  Zitronensäure ( $1\text{ }\%$ ig) und  $400\text{ }\mu\text{L}$  eiskaltes Acetonitril für die Proteinfällung zugesetzt. Nach anschließender intensiver Durchmischung ( $10\text{ Sek.}$ ) wurden die Proben für  $10\text{ Min.}$  ( $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $14.800\text{ U/min}$ ) zentrifugiert und dann  $200\text{ }\mu\text{L}$  des klaren Überstandes in Probefläschchen überführt und vermessen.

Die Berechnung der Meropenemkonzentration erfolgte mittels der gerätespezifischen Software „Analyst 1.4“ (ABSciex) mittels gewichteter linearer Regression (Wichtungsfaktor:  $1/x$ ,  $x = \text{Konzentration}$ ) der vermessenen Kalibrierwerte.

### 2.4 Erfassung der Daten

Im Rahmen des Qualitätsmanagementprojekts „Sepsisdialog“ wurden Patient:innendaten pseudonymisiert gespeichert. Die Patient:innen wurden über eine Nummer identifiziert. Erforderliche Daten wurden aus dieser Datenbank entnommen. Die Erfassung der Daten erfolgte durch Mitarbeiter des „Sepsisdialogs“. Als Diagnosekriterien für die schwere Sepsis und den septischen Schock wurden diejenigen unter 1.2 genutzt.

Zusätzlich wurden Daten aus der Archivfunktion der elektronischen Dokumentationsprogramme „Integrated Care Manager“ (ICM), „Lorenzo“ sowie dem Labor-Dokumentationsprogramm „LAURIS“ erhoben.

Das Lebensalter wurde zum Tag der Aufnahme durch das Geburtsdatum errechnet. Körpergröße und Körpergewicht wurden der Patient:innenakte entnommen. Diese wurden nicht einheitlich gemessen, und teilweise vom Personal der Intensivstation geschätzt.

Zusätzliche Laborwerte wie GFR, Kreatinin und Harnstoff zur Bestimmung der Nierenfunktion wurden erhoben. Dabei wurde darauf geachtet, dass die weiteren Laborwerte zum gleichen Zeitpunkt wie der entsprechende Meropenemspiegel abgenommen worden sind.

Durch die Aufnahme- und Entlass-/ Verlegungszeitpunkte des Krankenhauses sowie der Intensivstation wurde die entsprechende Aufenthaltsdauer auf den Tag genau ermittelt. Falls der Patient während des Aufenthalts verstarb, wurde der Todeszeitpunkt als Entlass-/ Verlegungszeitpunkt übernommen.

Für den genauen Verlauf der Meropenemdosis pro Fall wurden die Zeitstempel der Ansetzung, der Dosisänderungen sowie die Zeitstempel der Absetzung des Meropenems erhoben. Falls Meropenem bereits vor dem ITS-Aufenthalt verabreicht wurde, so wurde der genaue Aufnahmezeitpunkt auf die ITS als Startzeitpunkt angenommen. Falls Meropenem bis zur Verlegung oder bis zum Tod gegeben wurde, galt der genaue Verlegungszeitpunkt bzw. Todeszeitpunkt als Endzeitpunkt.

Dazu passend wurde die jeweilige Laufrate und Konzentration des Meropenemperfusors, sowie getätigte Bolusgaben erfasst. Bei einer angestrebten Tagesdosis von 6 g/d lief der Perfusor mit 1 g Meropenem auf 50 ml NaCl mit einer Laufrate von 12,5 ml/h über 4 h. Zusätzlich zu dem Meropenemspiegel wurden die genauen Zeitstempel des Eingangs der Blutproben in das Labor sowie die Zeitstempel der Freigabe zur Ansicht der Meropenemspiegel ausgelesen, um exakte Zeitspannen berechnen zu können.

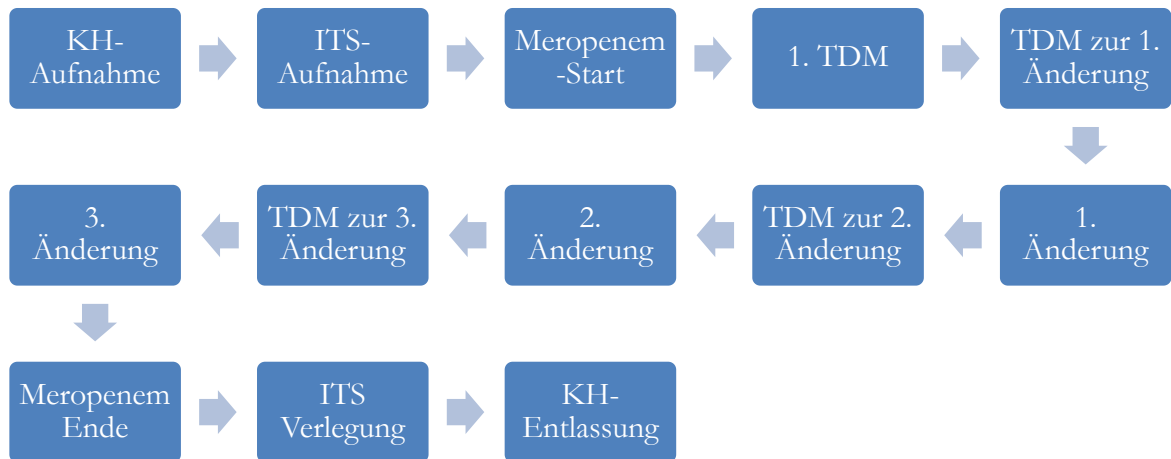


Abbildung 3: Zeitliche Reihenfolge der erhobenen Zeitstempel pro Fall.

(Änderung sowie TDM zur Änderung nur in den Fällen, wo die entsprechende Anzahl Änderungen vorhanden waren.)

Meropenemspiegel - nach deren Freigabe das Antibiotikum innerhalb von drei Stunden abgesetzt und somit beendet wurde - wurden als „abgesetzt“ markiert, und an gekennzeichneten Berechnungen gesondert berücksichtigt.

Einige Patient:innen erhielten mehrere Gaben Meropenem. Diese Gaben waren jeweils durch Pausen oder Wiederaufnahme getrennt. Dabei wurden die einzelnen Gaben ebenfalls nur berücksichtigt, wenn diese auf der ITS-1 und länger als 48h stattfanden und ein TDM durchgeführt wurde.

#### 2.4.1 Erfassung der Meropenemkonzentration

Zunächst wurden alle erhobenen Meropenemspiegel mit den Eingangsdaten vom 10.06.2015 bis 25.05.2018 sowie dem Einsender „ITS-1“ aus dem elektronischen Dokumentationsprogramm „Lauris“ ausgelesen. Dadurch ergaben sich 1661 Konzentrationsbestimmungen. 197 Werte wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen oder waren nicht auswertbar (siehe Abbildung 4).



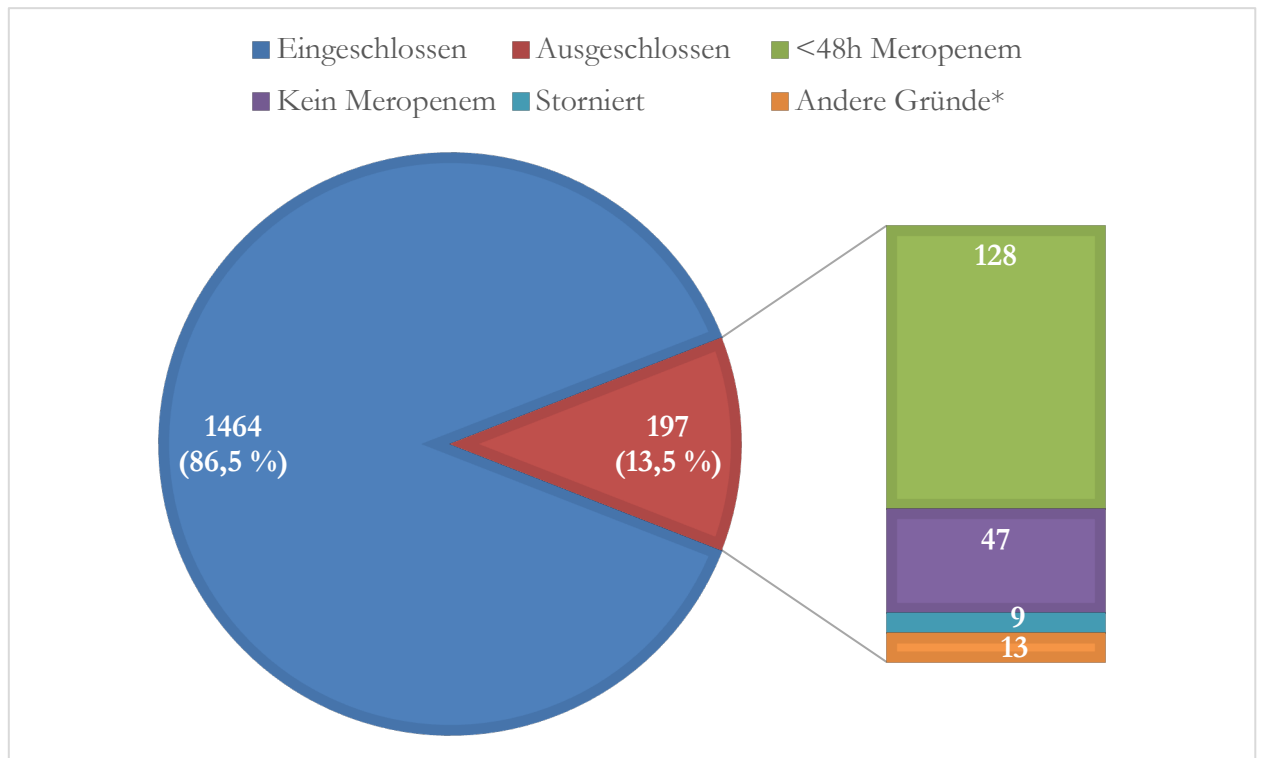


Abbildung 4: Anzahl der erfassten Meropenemspiegel und Gründe für Ausschluss.

(\*Andere Gründe: Meropenemgabe weiter als der 25.5.18: 5; Transport unsachgemäß: 3; Patient:innen ID nicht gesichert: 2; Zu wenig Material: 2; Doppelt bestimmt: 1)

Alle Meropenemspiegel über 240 mg/l und unter 4 mg/l sind durch die bestehende Qualitätsgrenze der verwendeten Messmethode nicht mehr valide. Sie wurden allerdings durch die höhere Quantitätsgrenze noch erfasst. Um diese in die Statistik mit einbeziehen zu können, wurden alle Werte >240 mg/l auf 300 mg/l und alle Werte <4 mg/l auf 2 mg/l gemittelt und aufgenommen. Dies betrifft wenige Messdaten. Als Unterdosierung wurde ein Serumspiegel unterhalb der 4-fachen MHK basierend auf dem *epidemiological cutoff value* (ECOFF) definiert. Der ECOFF von *Pseudomonas aeruginosa* wurde für Meropenem genutzt (2 mg/l). Als Unterdosierung wurde somit eine gemessene Meropenemkonzentration von <8 mg/l festgesetzt.

Für die übrigen 1464 Meropenemspiegel wurden weiterführende klinische Daten (siehe Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) retrospektiv erhoben.

#### 2.4.2 Erfassung neurotoxischer Nebenwirkungen

Die elektronischen Krankenakten aller im Vorhinein eingeschlossenen Patient:innen wurden auf kodierte oder dokumentierte epileptische Anfälle jeglicher Art durchsucht (ICD10: G40 & G41).

Benigne psychomotorische Epilepsie (G40.02)
Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen (G40.1)
Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen (G40.2)
Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome (G40.3)
Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome (G40.4)
Grand-Mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit-Mal) (G40.6)
Petit-Mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-Mal-Anfälle (G40.7)
Sonstige Epilepsien (G40.8)
Grand-Mal-Status (G41.0)
Status epilepticus mit komplexfokalen Anfällen (G41.2)
Sonstiger Status epilepticus (G41.8)
Status epilepticus, nicht näher bezeichnet (G41.9)

Tabelle 3: Eingeschlossene Diagnosen der Epileptischen Anfälle

Anschließend wurden sowohl die genauen Zeitpunkte als auch die Dauer der Anfälle mit dem Zeitraum der Meropenem-Applikation und der Höhe der Serumspiegel verglichen und auf Zusammenhänge untersucht.

## 2.5 Ermittlung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)

Zur Berechnung der eGFR wurde mit Hilfe des Kreatinins im Serum ( $K_r$ ), des Geschlechts und des Lebensalters die CK-EPI-Formel nach Levey *et al.* verwendet. Da es keine Daten zur Hautfarbe der Patient:innen gab, wurde eine helle Hautfarbe angenommen (siehe Tabelle ). (102)

Hautfarbe und Geschlecht	Serum Kreatinin $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	Berechnung
Schwarz		
Weiblich	$\leq 62$ ( $\leq 0.7$ )	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Kr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 62$ ( $> 0.7$ )	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Kr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Männlich	$\leq 80$ ( $\leq 0.9$ )	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Kr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 80$ ( $> 0.9$ )	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Kr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Weiß		
Weiblich	$\leq 62$ ( $\leq 0.7$ )	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Kr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 62$ ( $> 0.7$ )	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Kr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Männlich	$\leq 80$ ( $\leq 0.9$ )	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Kr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 80$ ( $> 0.9$ )	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Kr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

Tabelle 4: Berechnung der eGFR in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Hautfarbe und Serumkreatinin.

Als Augmented renal clearance wurde eine eGFR  $> 130 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  gewertet.

## 2.6 Statistische Auswertung

Nachdem die erhobenen Daten in MS Excel 2016 gesammelt wurden, konnten sie mit Hilfe von IBM SPSS Statistics Version 25 weiter statistisch ausgewertet werden. Dabei wurden über 50 Variablen pro Patient:in berücksichtigt, analysiert und - wie bereits unter 2.4 beschrieben - weitere Variablen zur Auswertung errechnet. Zunächst wurde eine deskriptive Auswertung der Daten durchgeführt.

Die metrischen Daten wurden durch Analyse des Histogramms, Q-Q-Plots und durch den Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung getestet. Anschließend mit verschiedenen Tests weiter analysiert.

Zwei voneinander unabhängige Stichproben wurden anhand ihrer Ränge auf signifikante Unterschiede mittels Man-Whitney-U-Test untersucht. Um mehrere Werte auf Homogenität zu testen, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Die Korrelation zwischen GFR und der Meropenemkonzentration wurde mit dem Test nach Spearman - Rho berechnet.

Für die multivariate logistische Regressionsanalyse wurden mehrere Faktoren berücksichtigt und nur die statistisch signifikanten Einflussgrößen in die Regression eingebunden.

Um die Effektstärke „r“ zu berechnen wurde folgende Formel verwendet:  $r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$  (z: z-standardisierter Wert; n: Fallzahl), wobei ein r-Wert > 0,1 eine schwache Effektstärke, ein r-Wert > 0,3 eine mittlere Effektstärke und ein r-Wert > 0,5 eine starke Effektstärke zur Folge hat.

Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 2.7 Ethik

Die vorliegende Studie wurde bei der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald unter der Nummer BB 133/10 im Rahmen des Qualitätsmanagementprogramms Sepsisdialog registriert und zugelassen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Demographische Daten

In die retrospektive Auswertung wurden 342 Patient:innen aufgenommen. 217 (63,45 %) waren männlich und 125 (36,55 %) weiblich. 18 (14 männlich und 4 weiblich) von diesen Patient:innen erhielten während ihres Krankenhausaufenthalts zweimal, eine Patientin viermal, jeweils durch Pausen getrennt, Meropenem. So wurden insgesamt 363 Fälle aufgenommen, von denen 231 (63,64 %) männlich und 132 (36,36 %) weiblich waren. Im Folgenden wird nicht mit der Anzahl der Patient:innen, sondern immer mit der Anzahl der Fälle gerechnet.

	Häufigkeit	Prozent
Gültig M	231	63,6
W	132	36,4
Gesamt	363	100,0

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung

Im Mittel lag das Alter der Patient:innen bei 66,52 Jahren (18 Jahre bis 90 Jahre), die Größe bei 172,18 cm (147 cm bis 195 cm) und das mittlere Gewicht betrug 83,98 kg (40 kg – 190 kg).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Alter in Jahren	363	18	90	66,52	13,39
Körpergröße in cm	363	147	195	172,18	8,99
Körpergewicht in kg	363	40,0	190,0	83,98	22,51

Tabelle 6: Demographische Daten

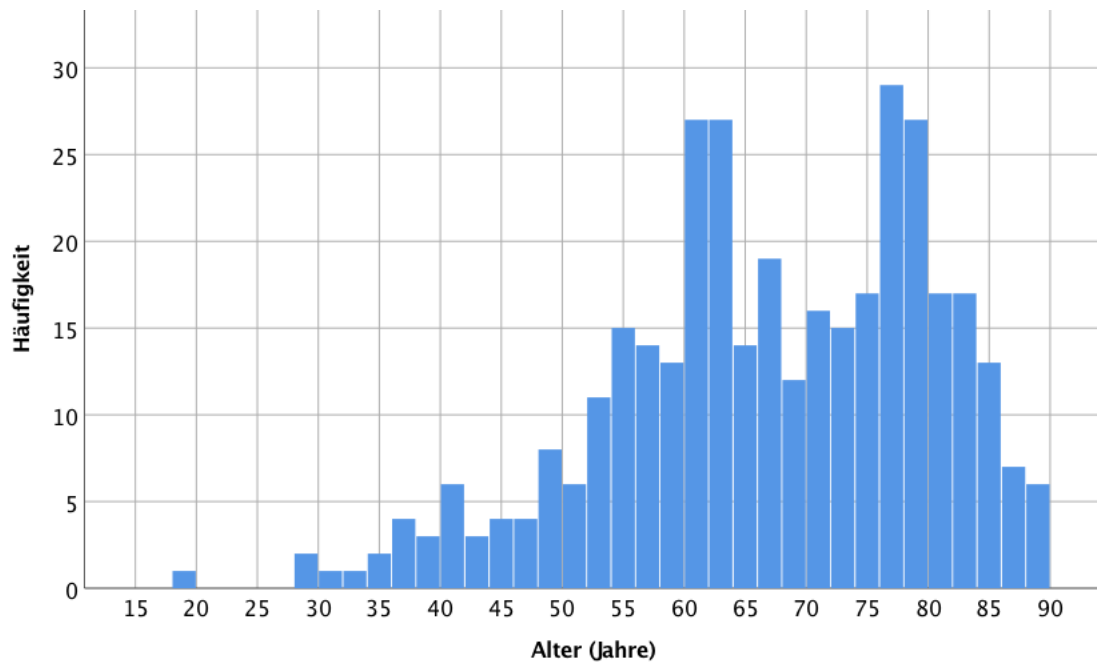


Abbildung 5: Histogramm der Altersverteilung. (Intervallbreite: 2 Jahre)

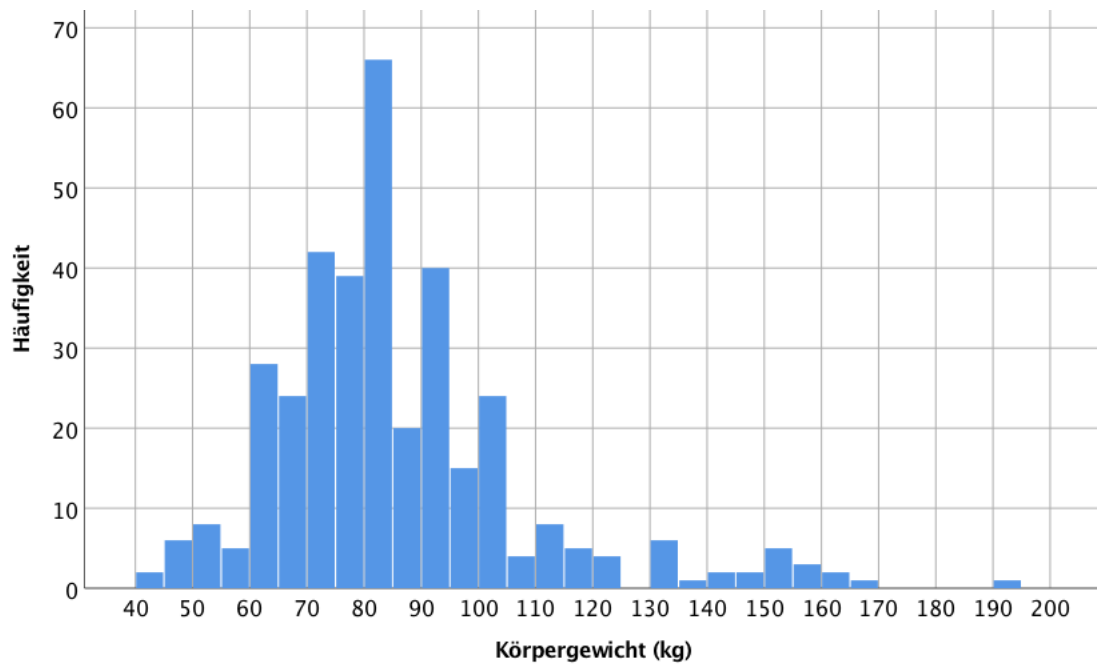


Abbildung 6: Histogramm der Verteilung des Körpergewichtes. (Intervallbreite: 5kg)

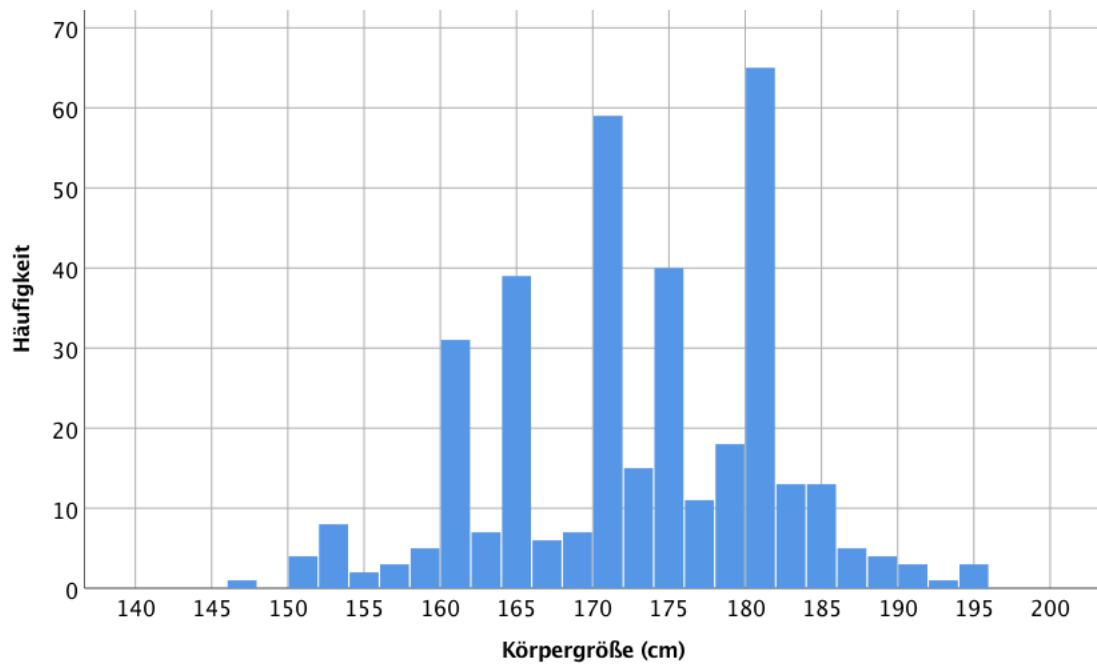


Abbildung 7: Histogramm der Verteilung der Körpergröße. (Intervallbreite: 2 cm)

### 3.2 Liegedauer

Die untersuchten Patient:innen lagen im Schnitt 38 Tage im Krankenhaus (3 bis 161 Tage) und davon 20 Tage auf der Intensivstation (2 bis 101 Tage).

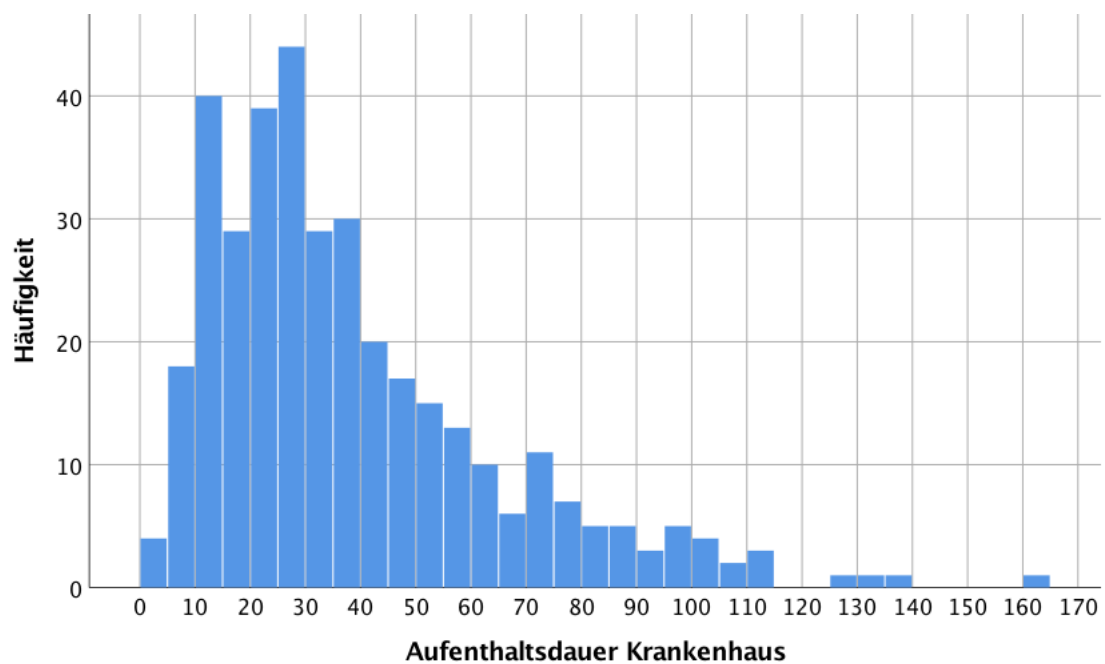


Abbildung 8: Histogramm der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.

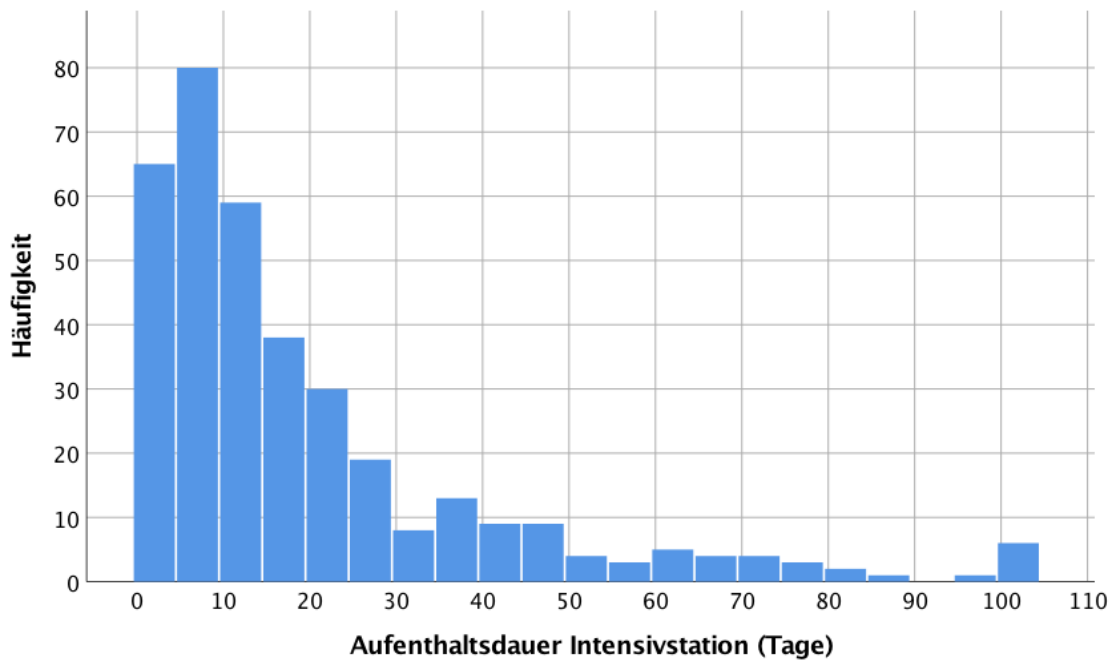


Abbildung 9: Histogramm der Aufenthaltsdauer auf der operativen Intensivstation 1.

### 3.3 Sepsis

222 Fälle (61,2 %) waren während des Intensivaufenthaltes im septischen Schock und 34 Fälle (9,4 %) erfüllten die Diagnosekriterien für eine schwere Sepsis. Die übrigen 107 Fälle (29,5 %) wurden aufgrund einer vermuteten Infektion oder einfachen Sepsis mit Meropenem behandelt.

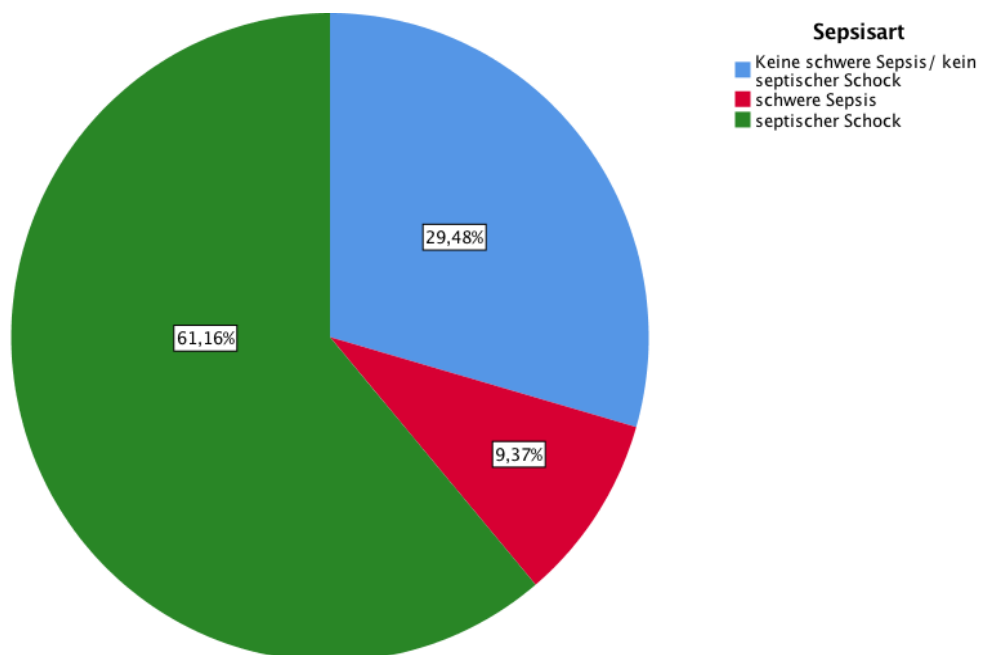


Abbildung 10: Kreisdiagramm der Verteilung der Sepsis Art



### 3.3.1 Sepsis Fokus

Der Großteil der Patient:innen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock wies einen abdominellen Fokus auf (63,3 %). Zu jeweils 10,5 % war der Primärfokus in der Lunge oder im Knochen/ Weichteilgewebe zu finden. Außerdem war bei 5,1 % der Fälle der Fokus bei Diagnosestellung weiterhin ungeklärt.

Primärfokus (n=256)	Anzahl
Abdomen	162 (63,3%)
Lunge	27 (10,5%)
Knochen und Weichteile	27 (10,5%)
Urogenital	15 (5,9%)
Mediastinum	8 (3,1%)
Meningitis	3 (1,2%)
Unklarer Fokus	13 (5,1%)

Tabelle 7: Übersicht der verschiedenen Primärfokusse bei schwerer Sepsis und septischem Schock.

### 3.3.2 Einfluss der Sepsis Art auf die Mortalität

Die 28-Tage-Sterblichkeit und die 90-Tage-Sterblichkeit konnte für 310 bzw. 240 Patient:innen bestimmt werden. Die 28-Tage-Sterblichkeit betrug bei der schweren Sepsis 18,5 % (n = 5), bei Patient:innen mit septischem Schock 30,9 % (n = 60) und bei Patient:innen ohne einer dieser Diagnosen 19,1 % (n = 17). Nach 90 Tagen waren hingegen bei der schweren Sepsis 33,3 % (n = 6), beim septischem Schock 51,3 % (n = 79) und bei einfacher Infektion/Sepsis lediglich 34,3 % (n = 23) verstorben. Je schwerer die Sepsis war, desto höher war die 28- sowie die 90-Tage-Sterblichkeit ( $p = 0,024$  und  $p = 0,012$ ).

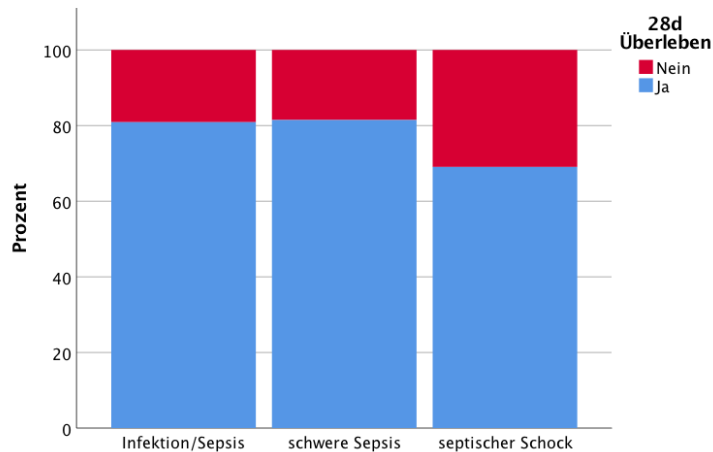


Abbildung 11: Prozentualer Anteil der 28 d Sterblichkeit nach Art der Sepsis.

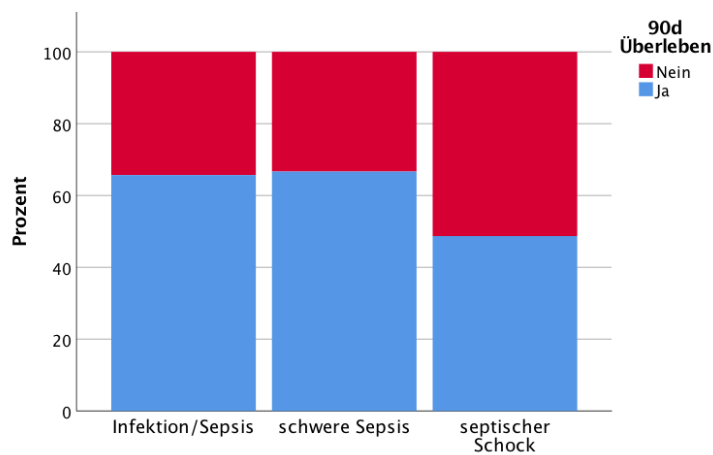


Abbildung 12: Prozentualer Anteil der 90 d Sterblichkeit nach Art der Sepsis.

### 3.4 Allgemeine Ergebnisse des TDM

Insgesamt wurden 1464 Meropenemspiegel bei 363 Fällen berücksichtigt. Pro Fall wurden im Mittel 4,03 Meropenemspiegel (1 bis 22, SD=2,86) bestimmt. Der Median des Meropenemspiegels pro Fall lag dabei bei 32,5 mg/l (6,25 mg/l bis 300 mg/l, M=39,0 mg/l, SD=28,94 mg/l).

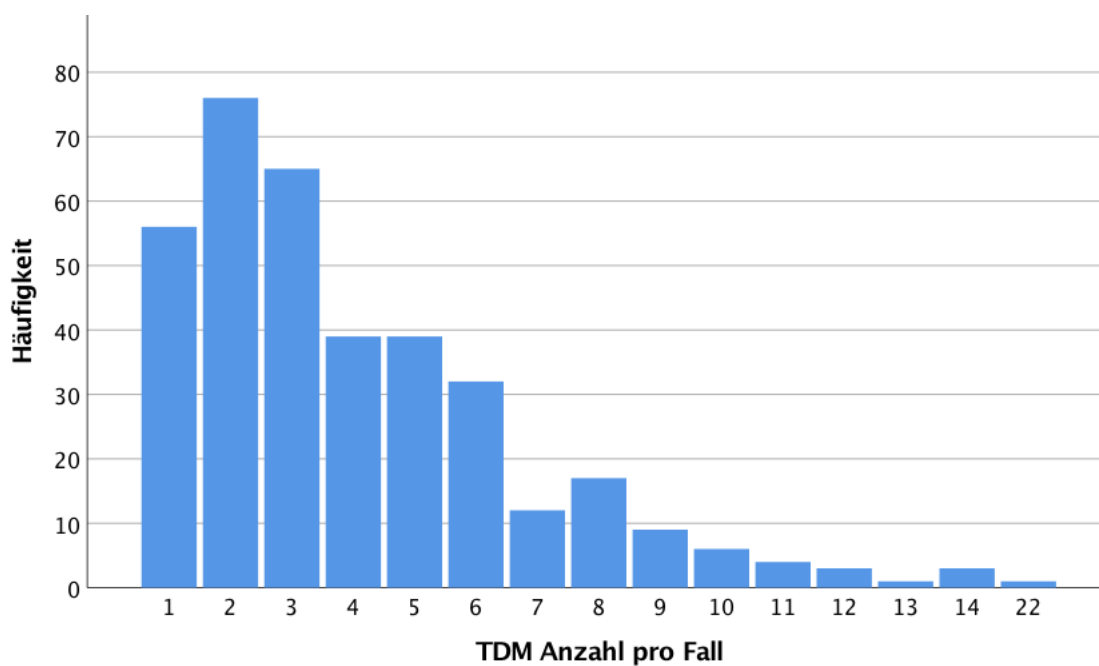


Abbildung 13: Balkendiagramm, Anzahl der TDM pro Fall.

### 3.4.1 Meropenemspiegel im Verlauf der Zeit

Betrachtet man den Meropenemspiegel von Beginn an über die Therapiedauer, so verringert sich der Spiegel im Schnitt um 0,314 mg/l/h ( $p < 0,001$ , Spearman-Rho).

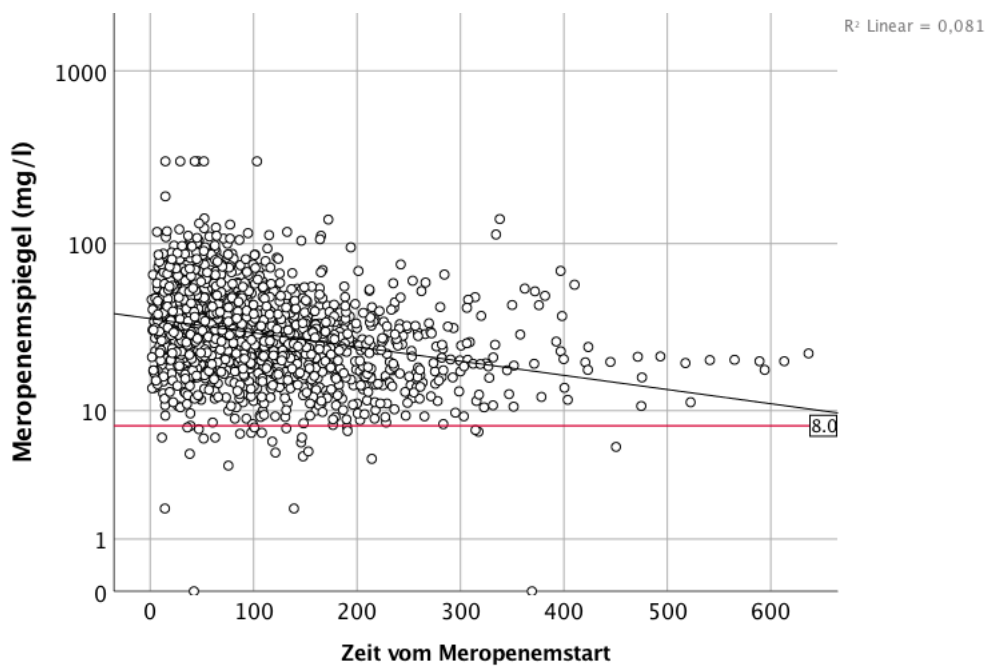


Abbildung 14: Streudiagramm, Meropenemspiegel in Abhängigkeit der vergangenen Zeit vom Therapiebeginn mit Meropenem (h).

### 3.4.2 Erstes, Mittelwert und letztes TDM pro Fall im Vergleich

Um den Einfluss der Dosisanpassungen durch das TDM zu beurteilen, wurden der erste Meropenemspiegel ( $n = 363$ ,  $M = 43,61$  mg/l,  $SD = 35,61$  mg/l, Median = 36,7 mg/l) mit dem Mittelwert der Spiegel ( $n = 363$ ,  $M = 39,0$  mg/l,  $SD = 28,94$  mg/l, Median = 32,5 mg/l) und dem letzten erhobenen Meropenemspiegel pro Fall ( $n = 307$ ,  $M = 30,9$  mg/l,  $SD = 20,24$  mg/l, Median = 26 mg/l) während laufender Meropenem-Applikation unabhängig der veränderten Dosierung gegenübergestellt. Da bei einigen Patient:innen nur eine Spiegelbestimmung durchgeführt worden ist, fiel bei diesen Fällen die Erhebung des letzten Meropenemspiegels weg.

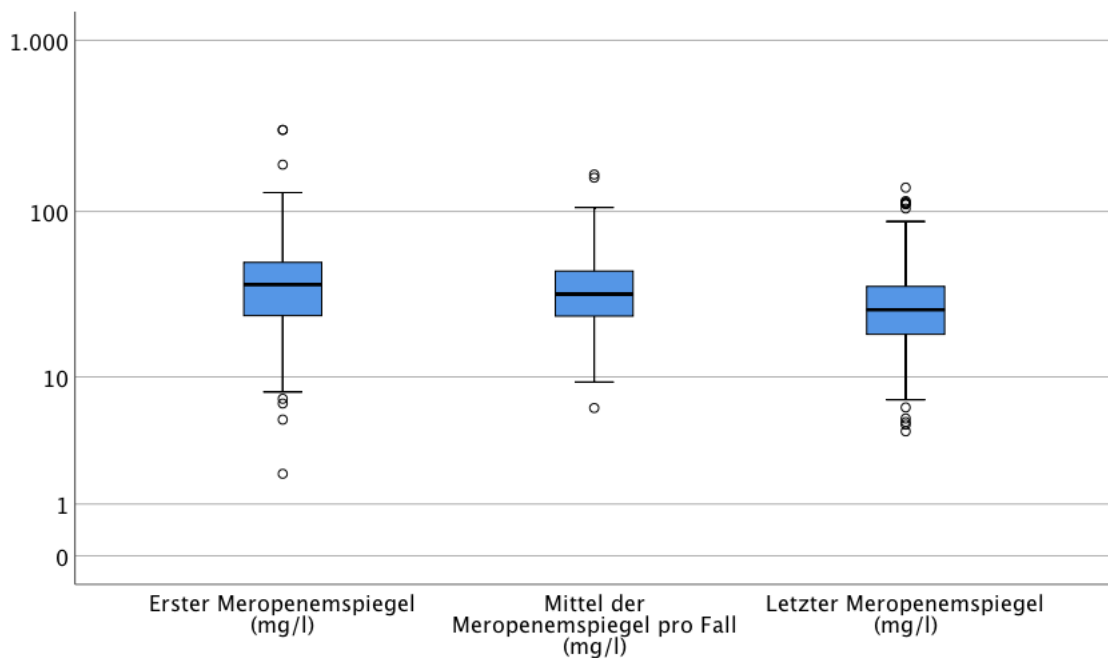


Abbildung 15: Boxplot des ersten und letzten Meropenemspiegels, sowie des Mittelwertes der Spiegel pro Fall (logarithmiert).

Durch den Kruskal-Wallis-Test konnte eine Heterogenität zwischen den drei Gruppen festgestellt werden ( $p < 0,01$ ). Durch anschließende paarweise Vergleiche konnten signifikante Unterschiede zwischen dem Mittelwert und dem letzten Spiegel sowie zwischen dem ersten und dem letzten Spiegel festgestellt werden ( $p < 0,01$ ). Zwischen dem ersten Spiegel und dem Mittelwert konnte keine Signifikanz getestet werden.

Stichprobe1 - Stichprobe2	Teststatistik	Std.- Fehler	Standardtest - Statistik	Signifikanz	Angepasste Signifikanz
Letzter - Mittelwert	123,643	23,133	5,345	<0,001	<0,001
Letzter - Erster	161,843	23,133	6,996	<0,001	<0,001
Mittelwert - Erster	38,200	22,145	1,725	0,085	0,254

Tabelle 8: Paarweise Vergleiche der Meropenemspiegel.

Jede Zeile testet die Nullhypothese, dass die Verteilungen von Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind. Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

### 3.5 Einfluss Demographischer Daten auf den Meropenemspiegel

Der erste Meropenemspiegel korrelierte nach Spearman-Rho signifikant mit dem Lebensalter positiv und mit der Körpergröße negativ ( $p < 0,01$ ). Zudem war der erste Meropenemspiegel bei Frauen signifikant niedriger als bei Männern ( $p < 0,01$ ).

		Geschlecht (1=m, 2=w)	Lebensalter (Jahre)	Körpergröße (cm)
Erster Meropenem- Spiegel (mg/l)	Korrelations- koeffizient	-0,259**	0,351*	-0,259**
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,000
N		363	363	363

Tabelle 9: Signifikante Korrelationen mit dem Ersten Meropenemspiegel.

Eine signifikante Korrelation zwischen dem ersten Meropenemspiegel und dem Gewicht konnte nicht nachgewiesen werden.

### 3.6 Einfluss der Sepsis Art auf den Meropenemspiegel

Bei einem septischen Schock war die Dauer der Meropenem-Therapie signifikant länger als bei einer einfachen Infektion/Sepsis ( $p = 0,034$ ). Passend dazu konnte mittels Kruskal-

Wallis-Test dargestellt werden, dass die Anzahl der erhobenen Meropenemspiegel mit Zunahme der Schwere der Sepsis signifikant anstieg ( $p=0,012$ ). Durch einen anschließenden paarweisen Vergleich (Mann-Whitney-U-Test) konnte ein signifikanter Unterschied der Anzahl der erhobenen Meropenemspiegel bei einfacher Infektion/Sepsis im Verhältnis zur Anzahl bei septischem Schock aufgezeigt werden ( $p=0,009$ ). Des Weiteren konnte die Art der Sepsis anhand der Daten kaum Einfluss auf das TDM verdeutlichen. Weder die Anzahl der Anpassungen noch die Spannweite der Meropenemkonzentrationen wurden signifikant beeinflusst ( $p = 0,27$  und  $p = 0,39$ ).

Sepsis Art		Anzahl TDM	Spannweite M.-Spiegel	Dosis-anpassungen	Dauer M.-Therapie
Infektion/ Sepsis	Mittelwert	3,52	31,56	0,59	136,06
	Std.- Abweichung	2,755	38,65	0,74	86,25
schwere Sepsis	Mittelwert	4,59	34,69	0,76	166,44
	Std.- Abweichung	4,061	51,238	0,741	116,37
septischer Schock	Mittelwert	4,19	30,46	0,66	153,80
	Std.- Abweichung	2,657	30,72	0,672	93,20

Tabelle 10: Einfluss der Art der Sepsis auf das TDM.

### 3.7 Einfluss der Nierenfunktion auf den Meropenemspiegel

Als Maß für die Nierenfunktion wurde die eGFR nach der CK-EPI Formel genutzt. Diese wurde für jeden einzelnen Meropenemspiegel bei dem zeitgleich das Kreatinin im Serum bestimmt wurde durchgeführt (1443 Kreatinin-Werte bei 1464 Meropenemspiegeln bei 363 Fällen). Der Mittelwert der durchschnittlichen eGFR pro Fall betrug  $67,78 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (7,18 bis 166,70; SD = 34,35), während zu Beginn der Meropenemtherapie die eGFR im Durchschnitt bei  $61,88 \text{ ml/min/1,73m}^2$  lag (5,08 bis 157,82; SD = 35,58).

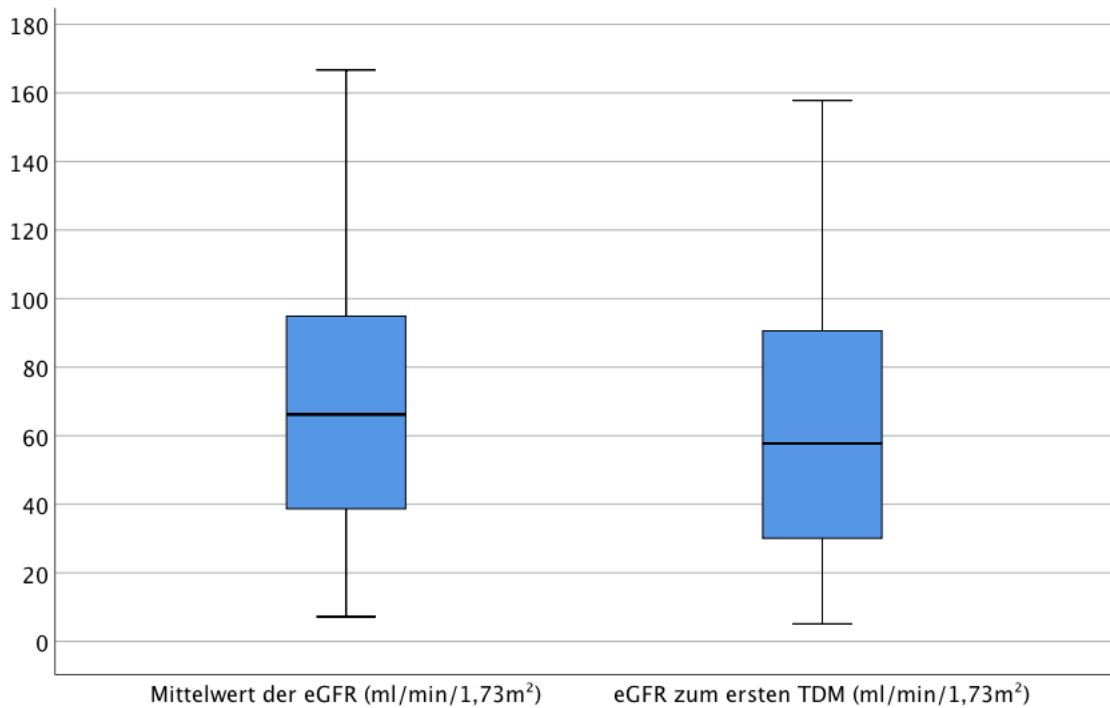


Abbildung 16: Boxplots des Mittelwertes der eGFR pro Fall und der eGFR zum ersten TDM pro Fall.

Um den Einfluss der Tagesdosierung als Confounder in der Auswertung vorzubeugen, wurde der Zusammenhang des Meropenemspiegels mit der eGFR beim ersten erhobenen Meropenemspiegel untersucht. Fälle, in denen nicht nach Schema mit 6 g/d gestartet wurde, wurden ausgeschlossen. Wie in Abbildung 17 zu erkennen ist, sinkt der Meropenemspiegel mit geringerer eGFR signifikant (Korrelationskoeffizient -0,641,  $p < 0,001$ , Spearman-Rho).

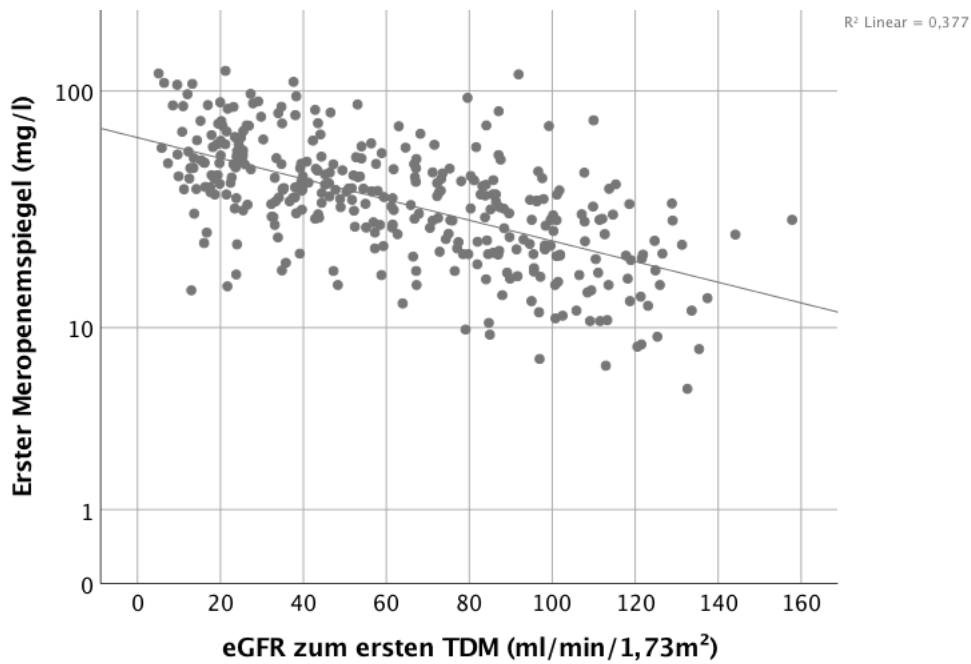


Abbildung 17: Streudiagramm des ersten Meropenemspiegels in Abhängigkeit der eGFR. Extremwerte wurden nicht dargestellt.

### 3.7.1 Einfluss der *augmented renal clearance* auf den Meropenemspiegel

Bei insgesamt 17 Fällen (4,7 %) wurde mindestens einmal eine eGFR  $>130$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> erfasst. Bei diesen Patient:innen betrug der Mittelwert der eGFR zum ersten TDM 125,26 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (SD = 14,92 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und war damit signifikant höher als bei den übrigen 343 Patient:innen ( $p < 0,001$ ; M = 58,74 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, SD = 33,29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Betrachtet man die ersten Meropenemspiegel der Patient:innen mit einer *augmented renal clearance*, so ergeben sich signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu den Patient:innen mit einer eGFR im Normalbereich (20,94 mg/l vs. 44,86 mg/l,  $p < 0,001$ ).



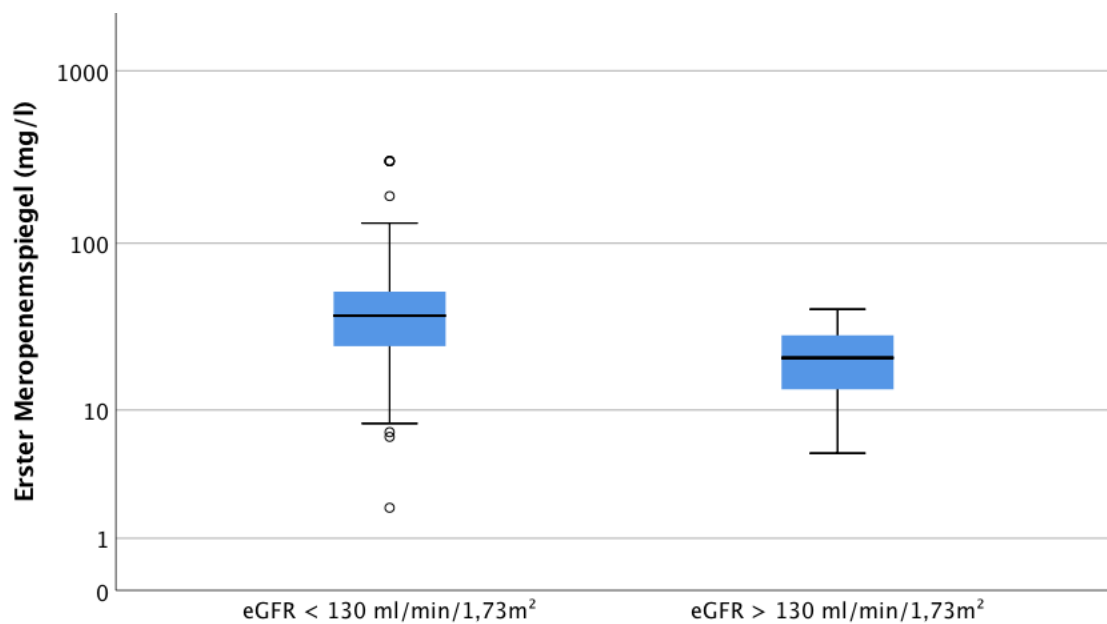


Abbildung 18: Boxplots des ersten Meropenemspiegel in Abhängigkeit einer vorliegenden ARC.

Bei Patient:innen mit einer ARC kam es bei drei Patient:innen zu einer Unterdosierung. Bei den Patient:innen mit einer GFR < 130 ml/min/1,73m<sup>2</sup> gab es 18 Patient:innen, die unter einen Meropenemserumspiegel von 8 mg/l fielen. Im Verhältnis hatten die Patient:innen mit ARC wesentlich häufiger Unterdosierungen (17,7 % vs. 5,2 %). Auch der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt, dass die ARC und die Anzahl der Unterdosierungen nicht unabhängig voneinander sind ( $p=0,032$ ).

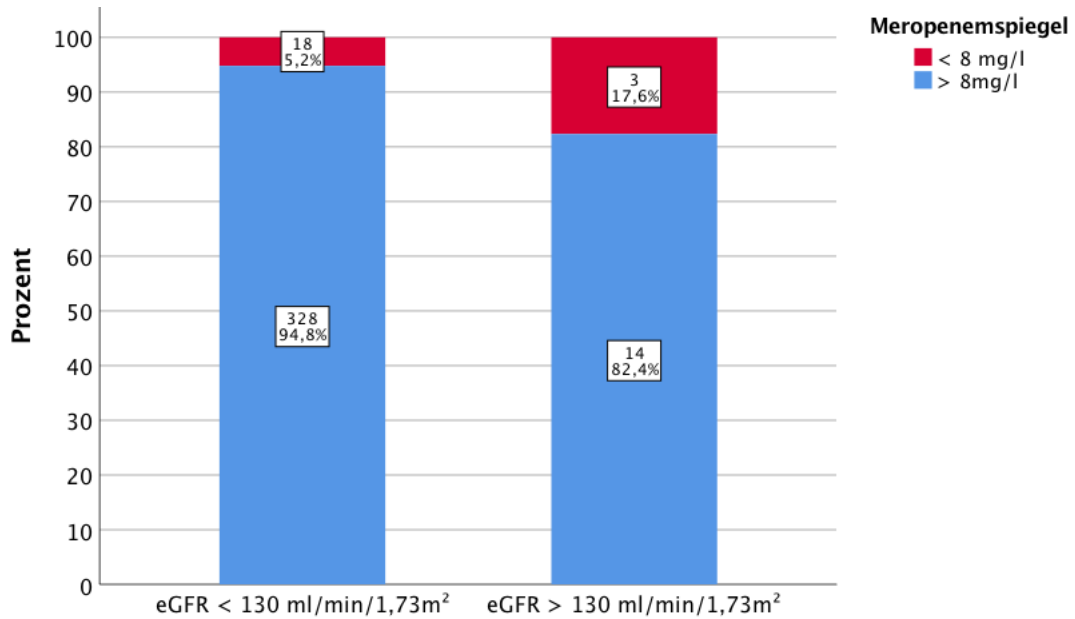


Abbildung 19: Balkendiagramm der Prozentualen Verteilung der Unterdosierungen in Abhängigkeit einer vorliegenden ARC.

### 3.7.2 Einfluss einer Dialyse auf den Meropenemspiegel

In 82 Fällen wurde ein Nierenersatzverfahren durchgeführt. 65 Fälle erhielten während der Meropenemgabe eine CVVHD und 13 Patient:innen eine intermittierende Hämodialyse. Vier Patient:innen erhielten erst eine CVVHD und anschließend wurde während der Meropenemgabe auf eine IHD umgestellt.

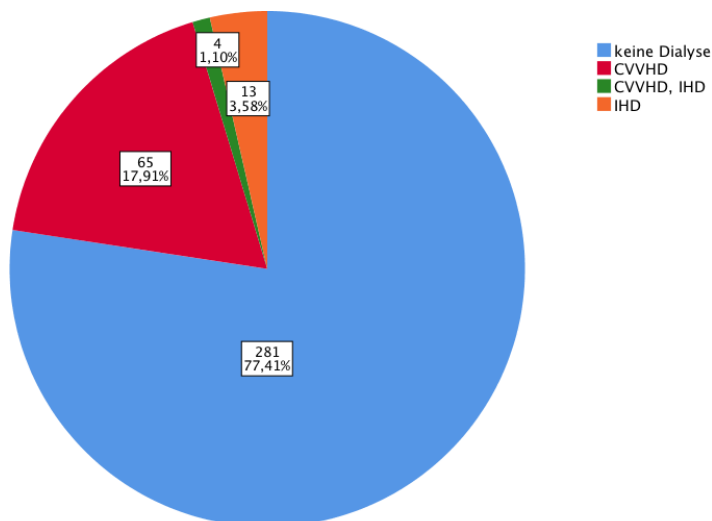


Abbildung 20: Kreisdiagramm, Verteilung der Dialyse

Da Meropenem gut durch eine Hämodialyse ausgewaschen wird, wurde der Einfluss einer Dialyse auf den Meropenemspiegel untersucht. Dazu wurden mehrere Spiegel pro Patient:in berücksichtigt, da nur so der Einfluss deutlich wird.

Durch einen Kruskal-Wallis-Test konnte eine Homogenität des TDM-Mittelwertes und der TDM-Spannweite zwischen Patient:innen ohne Dialyse, Patient:innen mit CVVHD, Patient:innen mit IHD sowie Patient:innen, die erst eine CVVHD und anschließend eine IHD erhielten ausgeschlossen werden ( $p < 0,001$ ). Durch anschließende paarweise Vergleiche konnten signifikante Unterschiede zwischen den Patient:innen ohne Dialyse und den Patient:innen mit CVVHD sowie IHD nachgewiesen werden (TDM-Mittelwert  $p < 0,001$  sowie  $p < 0,001$ , TDM-Spannweite  $p = 0,017$  sowie  $p = 0,003$ ). Zwischen Patient:innen mit CVVHD und Patient:innen mit IHD konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

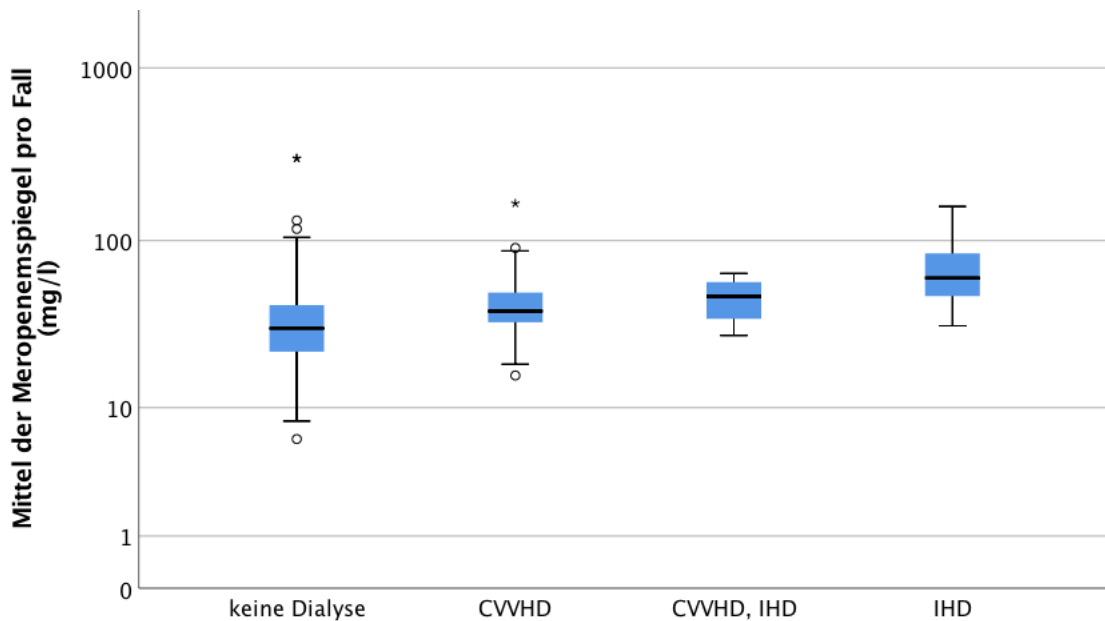


Abbildung 21: Meropenemspiegel-Mittelwert pro Fall (logarithmiert) in Abhängigkeit der Dialyseart.

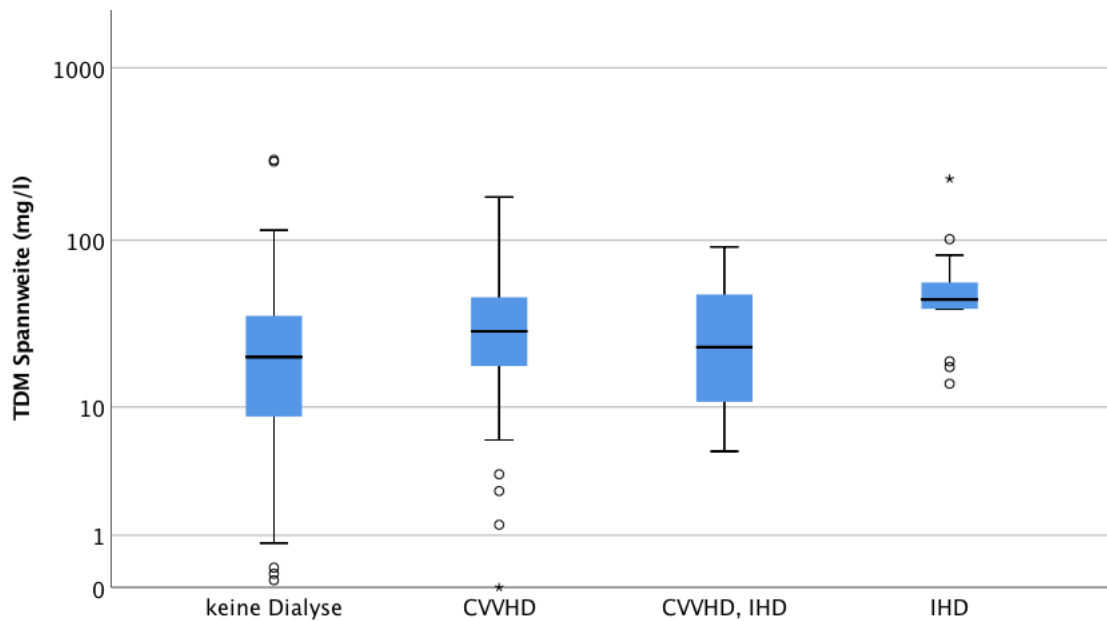


Abbildung 22: Meropenemspiegel-Spannweite pro Fall (logarithmiert) in Abhängigkeit der Dialyseart.

Patient:innen mit RRT erhielten im Durchschnitt 0,86 Änderungen der Dosierung. Die durchschnittliche Tagesdosierung der Patient:innen beim zuletzt erhobenen TDM betrug 3,86 g/d. Der Einfluss verschiedener Confounder (eGFR, Alter, Geschlecht, Dosierung) wird an späterer Stelle untersucht.

### 3.8 Regressionsanalyse

Um den Einfluss verschiedener Faktoren auf den Meropenemspiegel beurteilen zu können, wurde der erste verfügbare Meropenemwert pro Fall genutzt und eine lineare Regressionsanalyse des logarithmierten ersten Meropenemwerts pro Fall durchgeführt. In die lineare Regression wurden 341 Fälle eingeschlossen. Die übrigen 22 wurden ausgeschlossen, da hier nicht mit der Standarddosierung von 6 g/d gestartet wurde oder keine eGFR vorlag. Im Regressionsmodell wurden die Körpergröße, das Körpergewicht und die eGFR als unabhängige Variablen gewählt. Daraus ergab sich eine Regression von hoher Anpassungsgüte mit einer Vorhersagekraft von 43,5% (korrigiertes  $R^2 = 0,435$ ).

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		
	Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Sig.
(Konstante)	6,334	0,455	0,000
Größe (cm)	-0,011	0,003	0,000
Gewicht (kg)	-0,003	0,001	0,011
eGFR zum ersten TDM (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	-0,010	0,001	0,000

Tabelle 11: Regressionsanalyse des ersten Meropenempiegels als abhängige Variable.

Daraus ergibt sich folgende Formel für das Modell.

$$\ln\left(\text{erster Meropenempiegel}\left(\frac{\text{mg}}{\text{l}}\right)\right) = 6,334 - 0,011 * \text{Größe}(\text{cm}) - 0,003 * \text{Gewicht}(\text{kg}) - 0,01 * \text{eGFR}\left(\frac{\text{ml}}{\text{min}}\right) / 1,73\text{m}^2$$

Mit dem Test nach ANOVA konnte eine statistische Signifikanz für das gewählte Regressionsmodell mit den Prädiktoren Größe, Gewicht und aktuelle eGFR bestimmt werden ( $p < 0,001$ ).

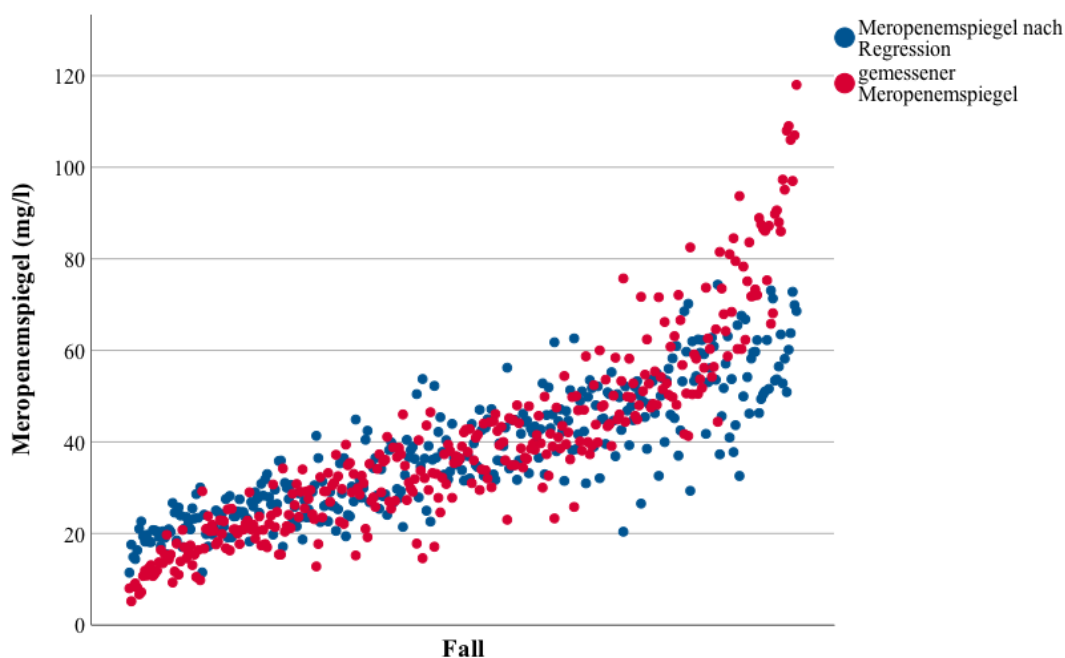


Abbildung 23: Streudiagramm, gemessener und errechneter Meropenempiegel im Vergleich (nach Meropenempiegel sortiert).

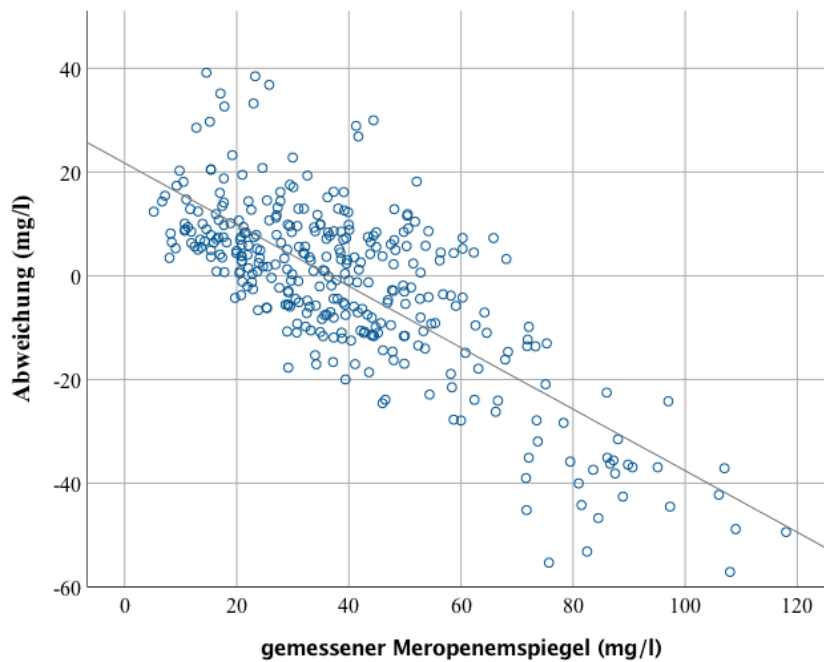


Abbildung 24: Streudiagramm, Abweichung der errechneten Konzentration zu der gemessenen Konzentration.

Die Abbildung zeigt, dass der Spiegel nach dem Regressionsmodell im Vergleich zur gemessenen Meropenemkonzentration im niedrigen Bereich eher zu hoch und im hohen Bereich eher zu niedrig errechnet wird. Im Bereich von 8 mg/l würde das Modell die Wirkkonzentration im Plasma also eher zu hoch einschätzen.

Der Mittelwert der Abweichung zum tatsächlich gemessenen Meropenemspiegel beträgt -1,87 mg/l (Standardabweichung: 16,74). 82,7 % durch die Regression errechneten Meropenemspiegel liegen  $\pm 20$  mg/l um den tatsächlich gemessenen Medikamentenspiegel.

### 3.9 Dosierung von Meropenem und Einfluss auf die Plasmakonzentration

Im Mittelwert wurden 31,26 g Meropenem (10,9 g bis 189,8 g, Median = 25,2 g, SD = 19,49 g) pro Fall auf der Intensivstation über einen Zeitraum von durchschnittlich 149,8 h verabreicht (48,0 h bis 642,3 h, Median = 118 h, SD = 93,9 h). Insgesamt wurden 11346,13 g Meropenem innerhalb des Zeitraums über 364 Fälle verabreicht. Dabei betrug das Mittel der durchschnittlichen Tagesdosis pro Fall 5,26 g/d (1,65 g/d bis 11,07 g/d, Median = 5,65 g/d SD = 1,09 g/d). Je länger ein:e Patient:in dabei Meropenem erhielt und je länger der

Aufenthalt auf der ITS war, desto geringer fiel die mittlere Tagesdosierung aus ( $p < 0,01$ ). Zudem erhielten größere und ebenso schwerere Patient:innen über den gesamten Aufenthalt im Mittel eine signifikant höhere Tagesdosierung ( $p = 0,022$  und  $p = 0,024$ ). Auch wurde Frauen zuletzt eine geringere Dosierung als Männern verabreicht ( $p = 0,03$ ).

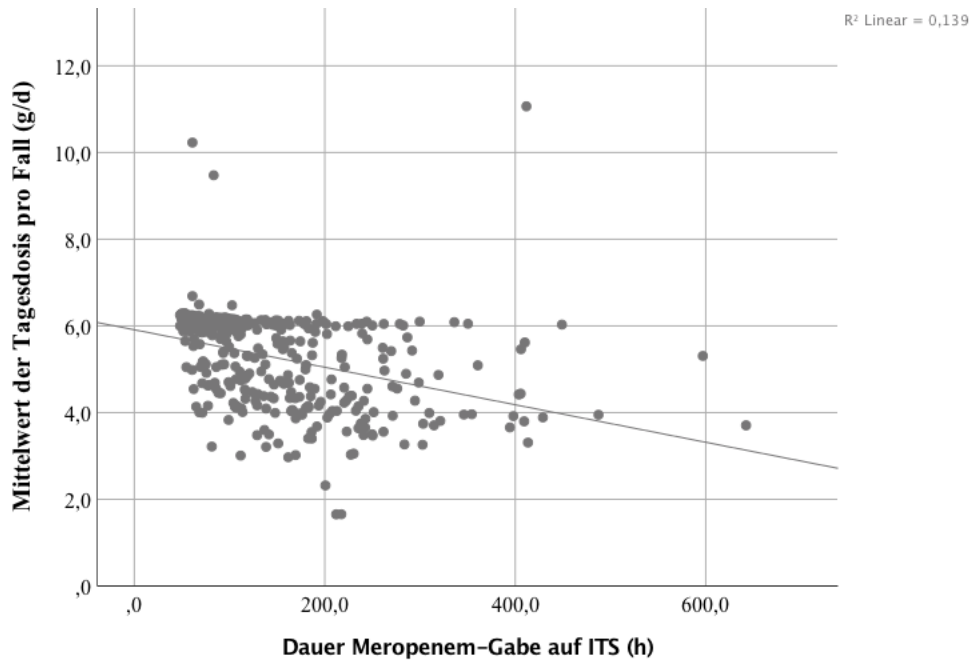


Abbildung 25: Streudiagramm der mittleren Tagesdosierung pro Fall in Abhängigkeit der Dauer der Meropenemtherapie.

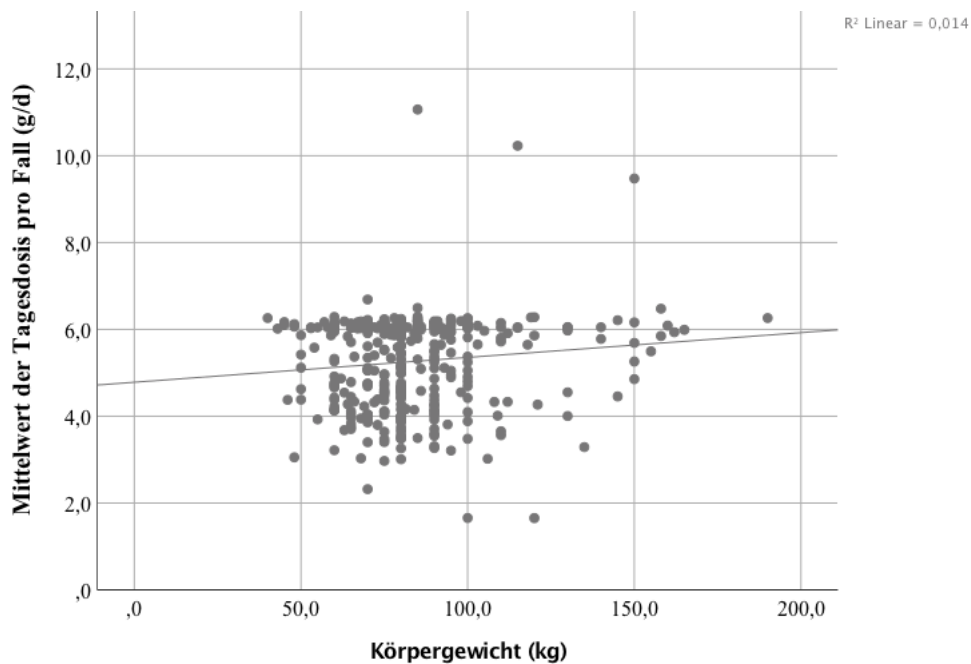


Abbildung 26: Streudiagramm der mittleren Tagesdosierung pro Fall in Abhängigkeit des Körpergewichts.

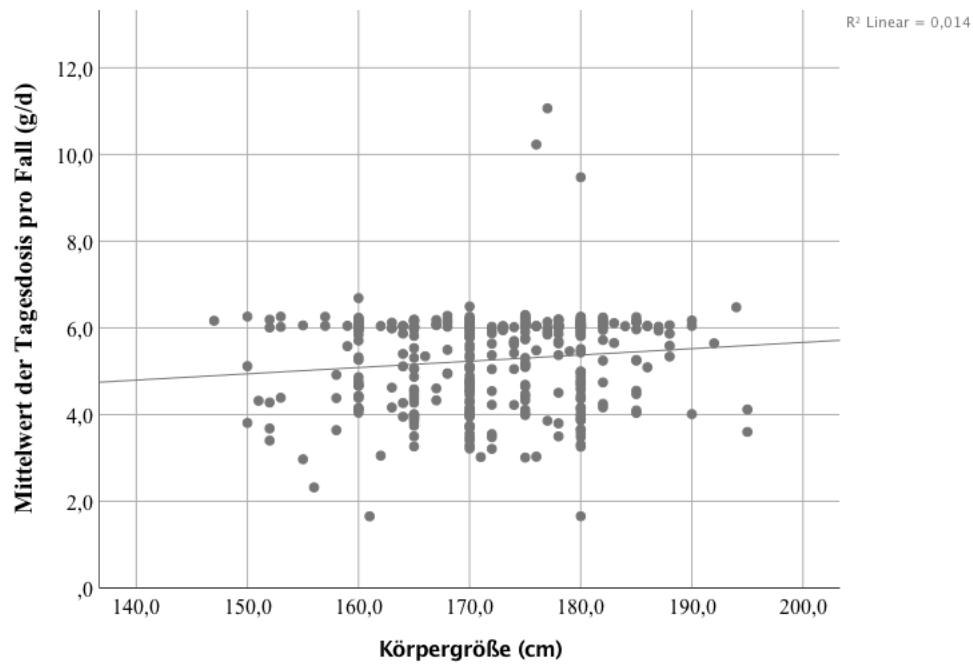


Abbildung 27: Streudiagramm der mittleren Tagesdosierung pro Fall in Abhängigkeit der Körpergröße.

Durch die Anpassung der Dosierung anhand des TDMs konnte das betreuende ärztliche Personal den Meropenemspiegel der Patient:innen direkt beeinflussen. Betrachtet man jeden Meropenemspiegel einzeln ergeben sich 1457 Spiegel, die während einer kontinuierlichen Gabe Meropenem erhoben worden sind. Die Tagesdosierungen betragen zwischen 0,75 g/d und 14,4 g/d. Wobei bei 96,6 % ( $n = 1406$ ) der erhobenen Meropenemspiegel die Dosierung 6 g/d ( $n = 905$ ) oder 3 g/d ( $n = 501$ ) betrug. Sechs der Meropenemspiegel wurden bei Patienten erhoben, die eine diskontinuierliche Therapie durch Kurzinfusionen erhielten.



		Häufigkeit	Prozent
Gültig	0,75 g/d	6	0,4
	1,00 g/d	2	0,1
	1,5 g/d	9	0,6
	1,70 g/d	2	0,1
	1,90 g/d	6	0,4
	3 g/d	501	34,2
	3,80 g/d	1	0,1
	4,50 g/d	8	0,5
	6 g g/d	906	61,8
	7,68 g/d	2	0,1
	9 g/d	3	0,2
	9,60 g/d	3	0,2
	12,00 g/d	2	0,1
	14,4 g/d	7	0,5
	Gesamt	1457	99,5
	Fehlend	7	0,5
Gesamt	1464	100,0	

Tabelle 12: Verteilung der Tagesdosen beim TDM

### 3.9.1 Meropenem Startdosierung

In 354 Fällen wurde mit einer kontinuierlichen Gabe von 6 g/d, wie vorgegeben gestartet. In 167 von diesen Fällen wurde zusätzlich der 0,5 g Bolus zu Beginn verabreicht. In den übrigen 147 Fällen wurde auf diesen Bolus verzichtet, da die Meropenemtherapie bereits vor der Intensivstation gestartet worden war. Trotz dieser beiden verschiedenen Therapiestarts konnte kein signifikanter Unterschied anhand des ersten Meropenemspiegels ermittelt werden ( $M = 41,38 \text{ mg/l}$  vs.  $M = 38,74 \text{ mg/l}$ ,  $p = 0,65$ ; Median =  $36,20 \text{ mg/l}$ ,  $SD=28,37 \text{ mg/l}$  vs. Median =  $34,0 \text{ mg/l}$ ,  $SD=23,71 \text{ mg/l}$ ).

In weiteren 40 Fällen wurde die Meropenemtherapie zwar mit 6 g/d begonnen, allerdings wurde ein Bolus in anderer Höhe als üblich appliziert. In 9 Fällen wurde nicht mit einer Tagesdosierung von 6 g/d gestartet.

Meropenemstart	Startdosis (g/d)	Höhe des Bolus (g)	Anzahl der Fälle
auf der ITS	6	0,00	19
	6	0,25	16
	6	0,50	167
	6	1,00	1
	6	2,00	4
vor der ITS	6	0,00	147
verschieden	≠6	verschieden	9

Tabelle 13: Anzahl der Fälle mit einer Startdosierung von 6 g/d in Abhängigkeit der Höhe des Bolus und des Startzeitpunktes.

### 3.9.2 Meropenem Enddosierung

Betrachtet man die Dosierung, die pro Fall zuletzt verabreicht wurde, nachdem diese durch das TDM angepasst werden konnte, so ergaben sich folgende Tagesdosierungen. Dabei betragen 95 % der Enddosierungen 6 g/d oder 3 g/d.

Dosierung (g/d)	Anzahl der Fälle
3 mal 2 g/d diskontinuierlich als KI	2 (0,6%)
14,4	1 (0,3%)
9	1 (0,3%)
6	174 (47,9%)
4,5	1 (0,3%)
3,8	1 (0,3%)
3	171 (47,1%)
2,4	1 (0,3%)
1,9	4 (1,1%)
1,7	1 (0,3%)
1,5	6 (1,7%)

Tabelle 14: Übersicht der Enddosierungen Meropenem.

Das Mittel der Enddosierung pro Fall betrug 4,46 g/d (Median = 3,0 g/d, SD = 1,66 g/d) und ist damit signifikant niedriger als die durchschnittliche Tagesdosis pro Fall. Die Dosis wurde also im Laufe der Therapie eher gesenkt.

Untersucht man nun den Einfluss, welchen die Meropenemdosis zum Ende der Therapie auf die Wirkkonzentration hat, zeigte sich, dass zwischen Patient:innen, die 3 g/d Meropenem und Patient:innen, die 6 g/d Meropenem erhielten im zuletzt erhobenen Meropenemspiegel kein signifikanter Unterschied getestet werden konnte ( $p = 0,78$ ).

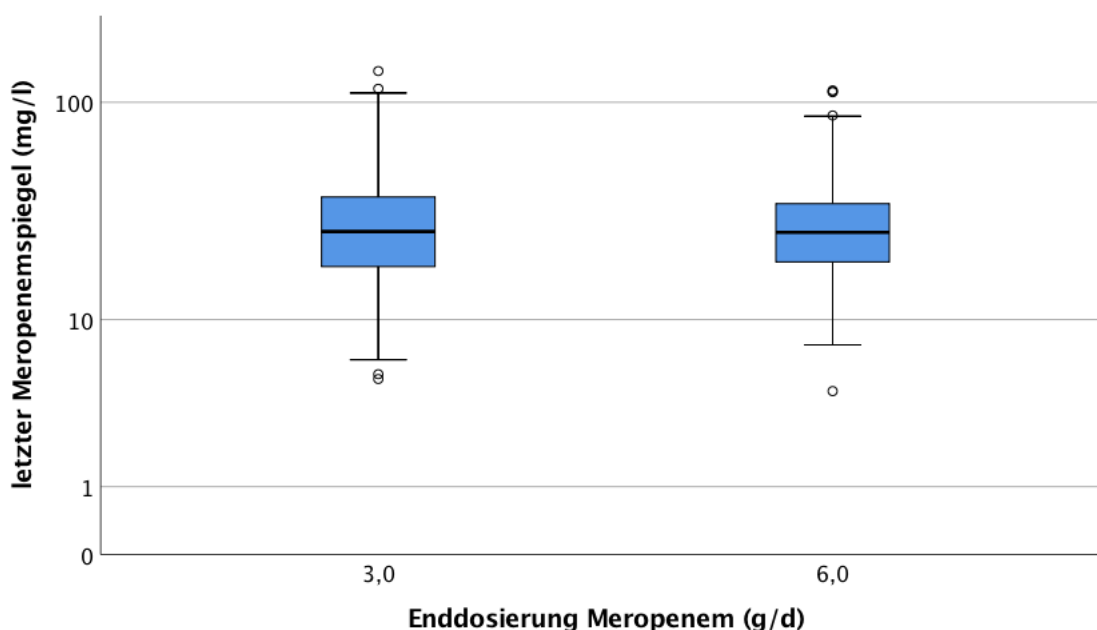


Abbildung 28: Boxplots der letzten Meropenemspiegel (logarithmiert) pro Fall in Abhängigkeit der Dosierung. Fälle mit nur einem TDM wurden ausgeschlossen.

### 3.10 Dosisanpassungen

Insgesamt wurden 236 Anpassungen der Dosis vorgenommen. Diese verteilten sich auf 197 Fälle (54,27 %). 232 Anpassungen wurden nach freigegebenen Meropenemspiegel angeordnet. In vier Fällen wurde eine Anpassung der Dosis ohne vorher erhobenen Meropenemspiegel durchgeführt.

Im Mittel wurden 0,65 Änderungen pro Fall durchgeführt (Median=1; 0 bis 3).

		Häufigkeit
Gültig	Keine Anpassung	166
	Eine Anpassung	166
	Zwei Anpassungen	23
	Drei Anpassungen	8
	Gesamt	363

Tabelle 15: Verteilung der Dosisanpassungen

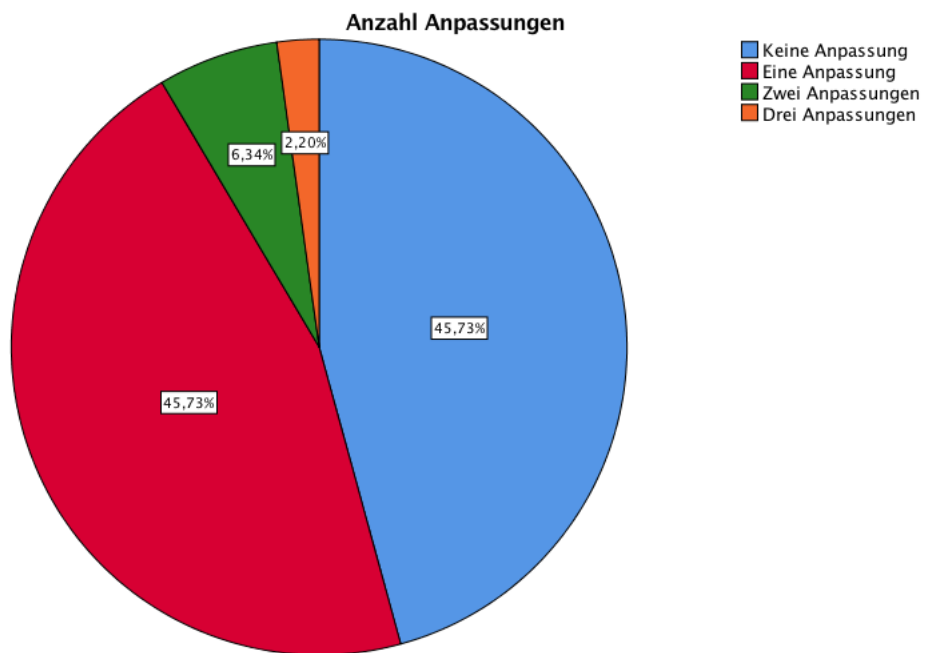


Abbildung 29: Kreisdiagramm der Summe der Dosisanpassungen pro Fall.

In der Mehrzahl der Anpassungen wurde die Dosis reduziert. Es gab 212 Dosisreduzierungen (r) (89,83 %) und 24 Dosiserhöhungen (h) (10,17 %).

		Anzahl Dosis Reduzierung			Gesamt
		0	1	2	
Anzahl Dosis Erhöhung	0	166	165	11	342
	1	1	12	6	19
	2	0	1	0	1
	3	1	0	0	1
Gesamt		168	178	17	363

Tabelle 16: Kreuztabelle der Verteilung der Dosisanpassungen pro Fall

Die Dosis wurde bei einem Mittelwert von 59,45 mg/l reduziert (n= 208, Median = 47,90 mg/l, SD = 45,27mg/l) und bei einem Mittelwert von 15,29 mg/l erhöht (n = 24, Median =

12,35 mg/l, SD = 10,53 mg/l). Die Messwerte auf die nicht mehr reagiert werden konnte, da das Antibiotikum innerhalb von 3h abgesetzt worden ist, wurden nicht berücksichtigt. Für die Meropenemspiegel auf die nicht durch eine Dosisveränderung reagiert wurde, ergab sich ein Mittelwert von 32,43 mg/l (n = 970, Median = 27,45 mg/l, SD = 20,03 mg/l).

	Reduziert	Belassen	Erhöht
n	208	970	24
Mittelwert (mg/l)	59,45	32,43	15,29
Median (mg/l)	47,90	27,45	12,35
Standardabweichung (mg/l)	45,27	20,03	10,53

Tabelle 17: Meropenemspiegel nach Anpassung.

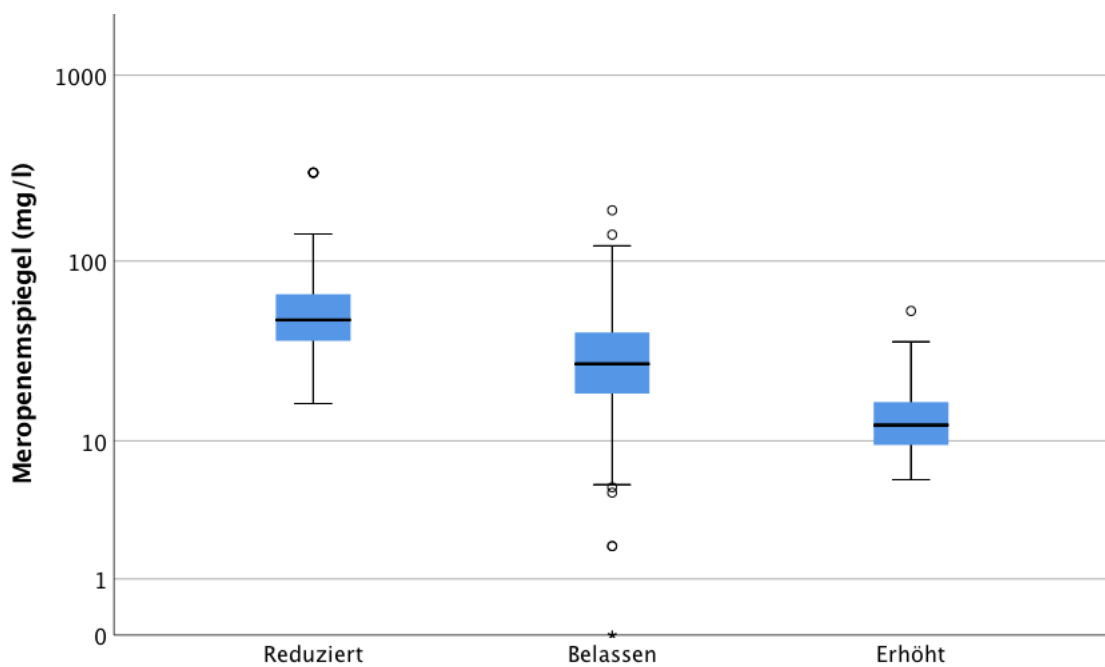


Abbildung 30: Boxplot der Meropenemspiegel nach Anpassung.

Durch den Kruskal-Wallis-Test konnte eine Homogenität dieser Meropenemspiegel ausgeschlossen werden ( $p < 0,001$ ). Durch anschließende paarweise Vergleiche konnten signifikante Unterschiede zwischen allen drei Gruppen festgestellt werden.

Stichprobe1- Stichprobe2	Test- statistik	Std.- Fehler	Standardtest- statistik	Signifikanz	Angepasste Signifikanz
Erhöht- Belassen	463,80	87,36	5,31	<0,001	<0,001
Erhöht- Reduziert	879,22	91,14	9,65	<0,001	<0,001
Belassen- Reduziert	-415,42	32,30	-12,86	<0,001	<0,001

Tabelle 18: Paarweise Vergleiche der Meropenemspiegel bei Anpassung.

Jede Zeile testet die Nullhypothese, dass die Verteilungen von Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind. Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

### 3.10.1 Erste Dosisanpassung

Falls das ärztliche Personal eine erste Anpassung der Dosis durchführte, wurde diese im Mittel nach 2,04 erhobenen Meropenemspiegeln (0 bis 9, Modus=1) vorgenommen und war zu 99 % eine Reduzierung. In 194 der 197 Fälle betrug die Dosierung vor der ersten Anpassung 6 g/d und wurde in 189 Fällen (96 %) auf 3 g/d reduziert. Der Meropenemspiegel betrug im Mittel bei der ersten Reduzierung 59,82 mg/l (Median= 47,7 mg/l, SD=45,32 mg/l).

Nur in 2 der 197 Fälle wurde zu Beginn die Dosis erhöht. Bei dem ersten Fall wurde Meropenem vorher diskontinuierlich verabreicht (2 mal 1 g Meropenem als Kurzinfusion pro Tag) und auf 3 g/d per Perfusor umgestellt. Außerdem erhielt dieser Patient eine IHD aufgrund eines Nierenversagens (eGFR=6 ml/min/1,73m<sup>3</sup>). Es wurde bei einem im Verlauf fallenden Spiegel von 20,7 mg/l erhöht. Bei dem zweiten Fall wurde bei einem im Verlauf steigenden Spiegel von 25,2 mg/l und einer Dosierung von 6 g/d die Dosis auf 7,68 g/d erhöht. Hier wurde die Dosierung noch 2 weitere Male bis auf 14,4 g/d erhöht. Wobei der Meropenemspiegel unter dieser Enddosierung stark schwankte (54,6 mg/l bis 139 mg/l). Dieser Patient erhielt eine CVVHD während der Meropenemgabe.

### 3.10.2 Zweite Dosisanpassung

In 31 Fällen wurde eine weitere Anpassung durchgeführt. Diese wurde im Mittel nach 4 erhobenen Meropenemspiegeln (2 bis 9, Modus = 4) vorgenommen.

	n (Prozent)	Mittelwert TDM (mg/l)	Median TDM (mg/l)	SD TDM (mg/l)
Reduzierung	14 (45,16)	55,66	52,65	29,94
Erhöhung	17 (54,84)	14,15	11,50	10,74

Tabelle 19: Verteilung und Meropenemspiegel der zweiten Dosisanpassung. N = 31.

In 26 Fällen (83,87 %) betrug die Dosierung vor der Anpassung 3 g/d. Bei einer Erhöhung wurde in 13 Fällen die Dosis wieder auf 6 g/d verdoppelt. In 3 Fällen auf 4,5 g/d und in einem Fall auf 9,6 g/d gesteigert. Bei einer Dosisreduzierung wurde in 6 Fällen auf 1,5 g/d halbiert. In 4 Fällen auf 1,9 g/d und in jeweils 2 Fällen auf 3 g/d und 0,75 g/d reduziert.

### 3.10.3 Dritte Dosisanpassung

In 8 Fällen wurde eine dritte Anpassung der Dosierung durchgeführt. Diese wurde im Mittel nach 6 Meropenemspiegeln (3 bis 9, Modus=5) vorgenommen.

	n (Prozent)	Mittelwert TDM (mg/l)	Median TDM (mg/l)	SD TDM (mg/l)
Reduzierung	3 (37,75)	38,47	28,7	19,3
Erhöhung	5 (62,25)	16,12	12,2	11,75

Tabelle 20: Verteilung und Meropenemspiegel der dritten Dosisanpassung. N = 8.

Bei einer Reduzierung wurde die Dosis von 4,5 g/d oder 6 g/d immer auf 3 g/d gesenkt. Bei einer Steigerung der Dosis wurde auf jeweils individuelle Tagesdosierungen erhöht.

## 3.11 Unterdosierungen

Insgesamt gab es 28 Meropenemspiegel (1,91 %) bei 21 Patient:innen (5,79 %) mit einer Meropenemkonzentration von < 8 mg/l. Diese fielen somit unter die angestrebte 4-fache MHK. 12 dieser Spiegel kamen unter einer Meropenemtagesdosis von 6 g/d zustande, 14 bei einer Tagesdosis von 3 g/d und 2 bei einer Tagesdosis von 1,7 g/d.

In 7 Fällen wurde vorher eine Dosisreduktion durchgeführt. Bei einem von diesen Fällen wurde die Reduktion bereits vor dem ersten vorhandenen Meropenemspiegel vorgenommen. In 6 Fällen ist die eGFR zu diesem Zeitpunkt stark gestiegen. In 21 Fällen (75%) betrug die eGFR >90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. In vier von diesen Fällen hatten die Patient:innen während der Unterdosierung sogar eine ARC. Nur einer dieser Patient:innen

wurde während seines Aufenthaltes dialysiert (CVVHD). Vier der unterdosierten Spiegel waren der jeweils erste TDM-Wert pro Patient:in. 11 der Spiegel < 8 mg/l waren der jeweils letzte erhobene Meropenemspiegel.

Pat.	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Tagesdosis (g/d)	TDM Nr.	M.-Konz. (mg/l)	eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Bemerkung
1	170	70	3	4	7,30	133,70	M. danach abgesetzt
2	177	65	6	1 4	5,20 7,20	132,58 134,04	
3	165	62	3 6	2 6	6,70 7,50	117,87 133,20	TDM nach Reduktion M. danach abgesetzt
4	180	60	6	1	6,70	112,90	M. danach abgesetzt
5	175	95	6	2	7,80	112,36	M. danach abgesetzt
6	185	100	3	2 3	6,70 7,10	108,10 99,62	TDM nach Reduktion M. danach abgesetzt
7	164	121	3	3	6,30	106,85	GFR-Anstieg
8	176	68	1,7 1,7	6 7	7,40 4,80	101,00 106,29	TDM nach Reduktion
9	160	65	3	5	6,20	100,58	GFR-Anstieg
10	175	80	6	2	7,60	99,43	
11	175	83	3	8	5,80	98,65	TDM nach Reduktion
12	182	81	3	1 2	7,20 5,30	96,98 100,52	TDM nach Reduktion M. danach abgesetzt
13	180	80	3	4	7,70	94,15	
14	175	74	6 6	2 3	6,60 4,30	93,70 98,19	GFR-Anstieg M. danach abgesetzt
15	175	85	6	6	2,00	92,54	Fehlbestimmung?
16	168	63	6	1	0,00	80,33	Fehlbestimmung?
17	170	190	6	7	7,90	79,76	M. danach abgesetzt
18	192	118	3	2	5,00	72,66	GFR-Anstieg, M. danach abgesetzt
19	188	79	3	2	7,80	70,96	TDM nach Reduktion, GFR-Anstieg
20	180	80	3	4 11	5,40 0,00	36,17 67,55	Fehlbestimmung?
21	182	90	6	1	2,00	32,89	Dialyse

Tabelle 21: Unterdosierungen der Meropenemkonzentration.

### 3.12 Nebenwirkungen bei suprathérapeutischen Meropenemspiegeln

Insgesamt 31 Patient:innen lagen auf der ITS-1 bei denen mindestens eine Form der Epilepsie kodiert wurde. Bei 12 dieser Patient:innen wurde lediglich eine vorbekannte Epilepsie kodiert. Zu einem akuten Anfall kam es bei diesen Patient:innen nicht. Bei 19 Patient:innen wurden dagegen Anfälle dokumentiert. Bei sieben dieser Patient:innen traten die Anfälle nur außerhalb der Meropenem-Gabe auf. Neun Patient:innen boten Krampfanfälle sowohl vor als auch während der Meropenem-Gabe. Die mittleren



Meropenem-Serumspiegel dieser Patient:innen (n=28) waren signifikant höher als die Spiegel (n=1436) der Patient:innen, bei denen keine Anfälle während der Meropenem-Gabe diagnostiziert wurden (48,07 mg/l vs. 35,63 mg/l,  $p=0,04$ , Median= 39,40 mg/l, SD= 28,88 vs. Median= 29,2 mg/l, SD = 27,79 mg/l).

Nur bei drei der 19 Patient:innen wurden Anfälle ausschließlich zeitlich zur Meropenem-Applikation dokumentiert. Alle drei Patient:innen wiesen allerdings eine zerebrale Pathologie auf, die Ursache für die Anfälle gewesen sein könnte (hypoxischer Hirnschaden; Media- und Kleinhirnininfarkt; Intraventrikuläre Blutung und Hirnödeme). Davon lagen zwei Patient:innen zu Beginn des Anfalls auf der ITS. Der mittlere Meropenem-Serumspiegel dieser beiden Patient:innen war signifikant höher als die Spiegel der Patient:innen, bei denen keine epileptischen Anfälle diagnostiziert werden konnten. (79,56 mg/l vs. 35,63 mg/l,  $p=0,004$ ).

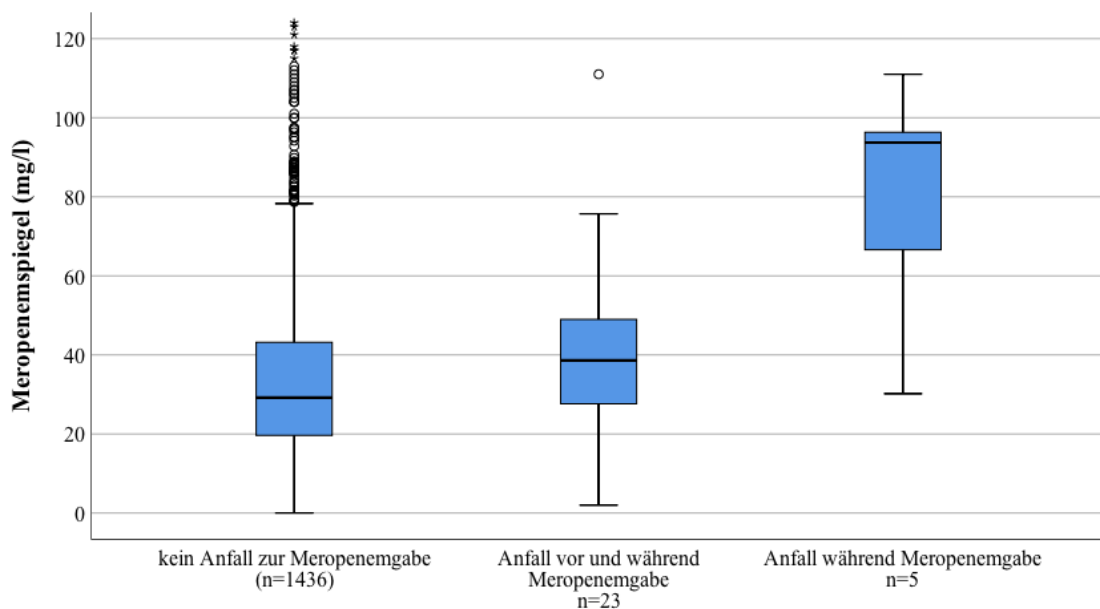


Abbildung 31: Boxplot, Meropenemspiegel bei epileptischen Anfällen.

### 3.12.1 Valproat Interaktion

Meropenem weist starke Interaktionen mit Valproat auf und führt zu einem niedrigen Valproatspiegel. Die elektronischen Akten aller einbezogenen Fälle wurden auf eine Verschreibung von Valproat geprüft. 10 Patient:innen erhielten das Medikament. Vor der Meropenemgabe wurde auf ein anderes Antiepileptikum umgestellt oder Valproat wurde außerhalb der Therapie mit Meropenem verabreicht. Eine gleichzeitige Applikation und daraus resultierende Krampfanfälle konnten nicht beobachtet werden.

### 3.13 Erfasste Zeitspannen innerhalb des TDM

Das erste TDM wurde im Median 34,15 h (Mittelwert=41,67 h, SD=26,27 h) nach dem Startzeitpunkt des Meropenems freigegeben. Hierzu ist allerdings anzumerken, dass am Wochenende keine Spiegelbestimmungen stattgefunden haben und sich daher die Zeitspannen am Wochenende und unter der Woche signifikant unterscheiden ( $p < 0,001$ ).

#### 3.13.1 Zeitspannen abhängig vom Wochentag

Lag der Startzeitpunkt des Meropenems zwischen Montag und Donnerstag, so betrug die Zeitspanne bis zur Freigabe des 1. TDMs im Median nur 25,38 h ( $n=197$ , Mittelwert=33,29 h, Standardabweichung=26,37 h). Im Vergleich hierzu betrug die Zeitspanne beim Start des Antibiotikums zwischen Freitag und Sonntag bis zur Freigabe des 1. TDMs im Median 49,27 h (Mittelwert=51,63 h, SD=22,45 h).

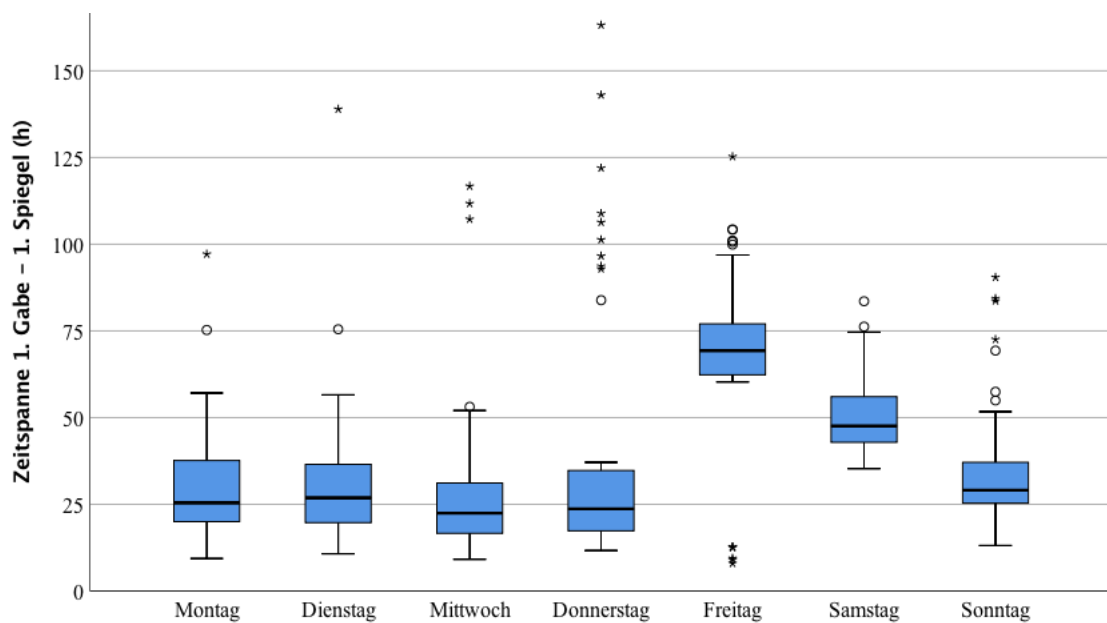


Abbildung 32: Boxplot, Zeitspanne von der ersten Gabe bis zur Freigabe des ersten Spiegels.

Betrachtet man die Zeitspanne von der ersten Gabe Meropenem bis zur ersten Anpassung der Dosis, ist auch hier die Zeitspanne am Wochenende signifikant größer ( $p < 0,01$ ).

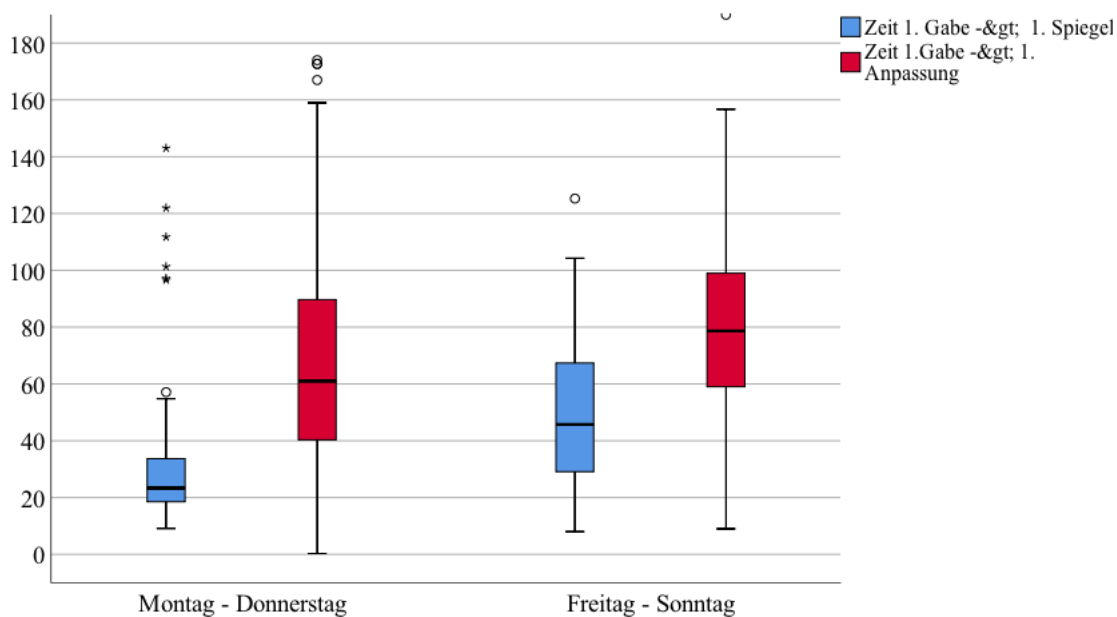


Abbildung 33: Boxplot, Zeitspanne zwischen der 1. Gabe Meropenem und des 1. Spiegels, sowie der 1. Änderung.

### 3.13.2 Zeitspannen der Dosisanpassungen im Vergleich

Die erste Anpassung wurde im Median 69,67 h (Mittelwert = 81,36 h, SD = 54,06 h) nach Beginn der Meropenemtherapie angeordnet und im Median 9,82 h (Mittelwert = 14,32 h, SD = 17,33 h) nach dem letzten zur Verfügung stehenden Meropenemspiegel. Die zweite Anpassung erfolgte im Median 5,17 h (Mittelwert = 7,86 h, SD = 6,35) und die dritte Anpassung im Median 3,92 h (M = 14,56 h, SD = 22,25 h) nach dem letzten zur Verfügung stehenden Meropenemspiegel.

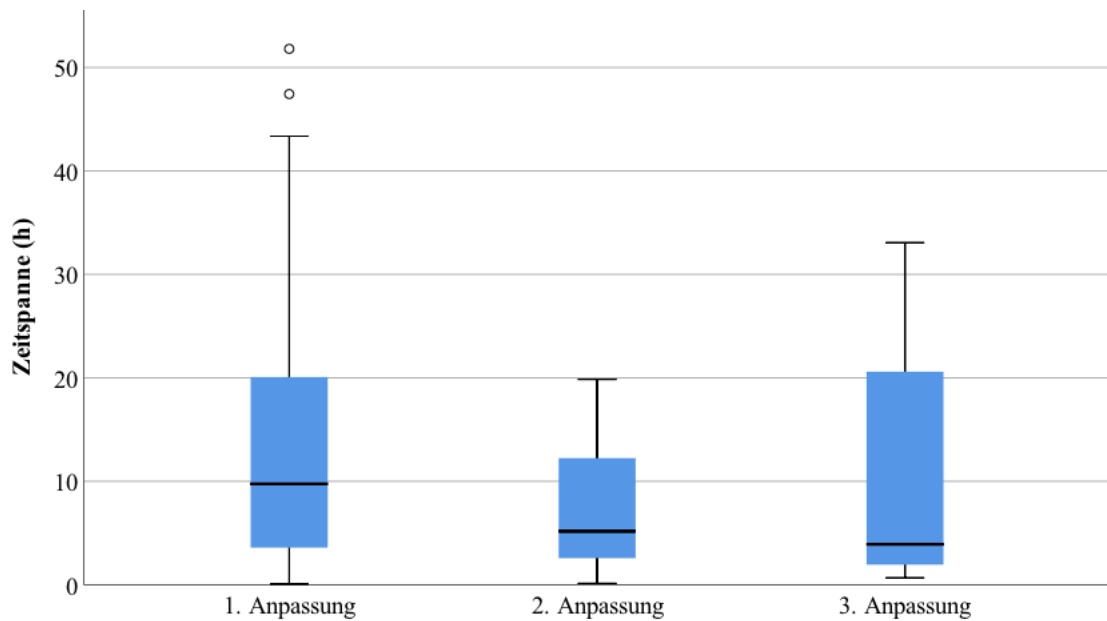


Abbildung 34: Boxplots der Zeitspannen zwischen der Anpassung und dem letzten zur Verfügung stehenden Meropenemspiegel.

Durch den Kruskal-Wallis-Test konnte keine signifikante Heterogenität der drei Zeitspannen erfasst werden ( $p = 0,059$ ). Dennoch erkennt man eine Tendenz zu kürzeren Zeitspannen bei der zweiten und dritten Anpassung

### 3.14 Einfluss des TDM auf die Mortalität

Die Dosierung des Antibiotikums, die Höhe der Serumspiegel, die Anzahl der Dosisanpassung oder die Zeitspanne zur Dosisanpassung zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde eine kritische Auswertung des durchgeführten TDMs von Meropenem auf der Intensivstation einer Universitätsklinik durchgeführt. Wir erhofften uns durch das TDM vor allem auf Unter- sowie Überdosierungen schnell reagieren zu können bzw. diese sogar durch frühzeitige individuelle Dosierung an die anspruchsvolle Pharmakokinetik bei kritisch kranken Patient:innen zu vermeiden. Ziel war es den praktischen Umgang des betreuenden ärztlichen Personals und den klinischen Nutzen des TDMs unter den tatsächlichen Bedingungen der klinischen Routine einer Intensivstation zu evaluieren.

Über einen Zeitraum von knapp 3 Jahren wurden in 363 Fällen 1464 Meropenemkonzentrationen im Blut der Patient:innen ermittelt. Im Folgenden soll auf die beobachteten Faktoren eingegangen werden, die auf den Meropenemspiegel Einfluss genommen haben.

### 4.1 Einflussfaktoren auf die Meropenemkonzentration

Zu Beginn dieser Arbeit wurde der Einfluss der einzelnen demographischen Daten auf die Meropenemkonzentration untersucht. Es zeigte sich, dass der gemessene Medikamentenspiegel signifikant mit dem Lebensalter, der Körpergröße und dem Geschlecht zusammenhing. Jüngere und schwerere Patient:innen hatten dabei im Durchschnitt die höhere Meropenemkonzentration im Blut. Bei Frauen fiel im Vergleich zu Männern eine niedrigere Konzentration auf. Die Korrelation der Meropenemkonzentration mit der Größe und dem Geschlecht hängt maßgeblich mit dem  $V_d$  zusammen. (37,38) Das  $V_d$  ist gewichtsabhängig. Da Männer im Durchschnitt größer als Frauen sind und damit ein höheres Gewicht besitzen, lassen sich geringere Konzentration bei gleicher Dosis messen. Ältere Patient:innen haben ebenfalls eine veränderte Pharmakokinetik. Veränderte Distribution mit höherem Fettanteil und geringeren Serumalbumin sowie einen geringeren hepatischen Metabolismus beeinflussen die Pharmakokinetik des älteren Menschen. Maßgeblich relevant für die Ausscheidung von Meropenem ist eine geringere Clearance der Niere im Alter. Bereits ab einem Alter von 40 Jahren beginnt die Abnahme der Nierenfunktion. (103,104) Dies kann, wie unter 1.5 beschrieben zu erhöhten Meropenemkonzentrationen führen. Außerdem zeigen Studien, dass die eGFR bei älteren Patient:innen durch die angewandten Methoden oft überschätzt wird und alternative Berechnungen genauer sind. (105)

Wie zu erwarten zeigte sich auch in dieser retrospektiven Analyse ein eindeutiger Einfluss der Nierenfunktion auf die Meropenemkonzentration im Blut. Da das TDM zusammen mit dem Routine Labor abgenommen wurde, gab es zu jeder Meropenemkonzentration eine aktuelle eGFR. 1443 Kreatinin Spiegel wurden bestimmt. Dabei korrelierte der Meropenemspiegel bei gleicher Dosierung negativ mit der eGFR. Bei einer *augmented renal clearance* (eGFR >130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zeigten sich nicht nur signifikant niedrigere Meropenemkonzentrationen (20,94 mg/l vs. 44,86 mg/l,  $p < 0,001$ ), sondern es traten zusätzlich häufiger Unterdosierungen auf.

Der Zusammenhang der Nierenfunktion und der Meropenemkonzentration wird in vielen Studien beschrieben. (35,39,40,106–108) Um die Auswirkungen einer ARC auf die PK/PD bei Therapie mit Betalaktamen zu untersuchen, wurde in einer prospektiven Beobachtungsstudie bei 61 Patient:innen auf einer Intensivstation Urinproben aus 24-Stunden Sammelurin gewonnen. Meropenem wurde in dieser Untersuchung anders als in der vorliegenden Arbeit prolongiert (1 g über 3 Stunden alle 6 Stunden) mit initialem Bolus (1 g) verabreicht. Dennoch gelangten die Autoren zu ähnlichen Ergebnissen. 80 % der Patient:innen mit einer Unterdosierung (<100 % fT > MHK) wiesen eine ARC auf. Umgekehrt zeigte sich eine ARC auch in dieser Studie als unabhängiger Risikofaktor für eine Unterdosierung. Das TDM wurde in der Studie allerdings nicht genutzt, um Dosisanpassungen durchzuführen. (106)

Um Das PK/PD Verhalten von Meropenem bei Patient:innen mit akutem Nierenversagen zu untersuchen wurde eine randomisierte kontrollierte Studie 2021 durchgeführt. Hassanpour *et al.* bildeten zwei Gruppen und verabreichten den Patient:innen eine Standarddosierung von 3 g/d Meropenem mittels prolongierter Infusion. Eine Interventionsgruppe erhielt das Antibiotikum nach einer der eGFR angepassten Tagesdosierung. Beide Gruppen verfehlten das Studienziel von 80 % fT > vierfachen MHK. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass eine alleinige Anpassung der Dosierung durch die Einschätzung der Nierenfunktion nicht ausreicht und empfahlen daher ein TDM und ggf. eine höhere Dosierung mit 6 g/d Meropenem. (109)

Die Arbeitsgruppe um Prof. Kloft entwickelte 2017 bei einer Meropenem Standarddosierung von 3 g/d mittels intermittierender Bolusgabe von 1 g Meropenem über 30 min alle 8 Stunden dennoch ein Tool auf Basis der Nierenfunktion zur Risikobewertung der Unterdosierung. Leichte und mäßige Nierenfunktionsstörungen sowie eine gesteigerte Nierenfunktion schienen Risikofaktoren für eine Zielverfehlung zu sein. Dieses Tool sollte helfen eine frühzeitige Einschätzung des Risikos der Unterdosierung zu erhalten. Dies wäre

bereits vor einem TDM oder auch vor Beginn der Antibiotikatherapie möglich. (107,108) Da in der vorliegenden Arbeit allerdings mit einer kontinuierlichen Infusion und einer höheren Dosierung gearbeitet wurde, können die Ergebnisse des „MeroRisk-calculators“ nicht vollständig auf diese Therapie angewandt werden.

In diesem Zusammenhang wurde eine Regressionsanalyse bei einer Tagesdosierung von 6 g/d mittels kontinuierlicher Therapie mit den erhobenen Daten erstellt. Die Einflussfaktoren Größe, Gewicht und eGFR zeigten einen signifikanten Einfluss auf den gemessenen Meropenemspiegel. So wurde ein Modell entwickelt, welches eine gute Vorhersagekraft in dem Bereich um ca. 35 mg/l bietet. Es stellt ein Instrument dar, um eine passende Dosierung für die Patient:innen zu finden. In den kritischen Bereichen der Über- und Unterdosierung wird die Regressionsanalyse ungenauer. Die Meropenemkonzentration wird hier bei Überdosierungen eher unter- und bei Unterdosierungen eher überschätzt, sodass die wichtigen Grenzbereiche nicht ausreichend mit diesem Modell beschrieben und erklärt werden können. Einen Großteil der Meropenemkonzentration im Blut kann man folglich mit Kenntnis der Größe, des Gewichts und der Nierenfunktion gut berechnen. Allerdings sind es gerade diese Extremwerte, die bei kritisch kranken Patient:innen aufgrund von Therapieversagen bei Unterdosierung oder diverser Nebenwirkungen bei Überdosierung vermieden werden sollten. Die weitreichenden pathophysiologischen Veränderungen der Hämodynamik, Organversorgung und Pharmakokinetik bieten eine Erklärung zur Entstehung dieser Variabilität, die allerdings im klinischen Alltag kaum berechenbar sind. Ein TDM bietet für diese Fälle zumindest die Möglichkeit diese Veränderungen schnell zu detektieren und entsprechend zu reagieren, um die Wirkkonzentration wieder in den Zielbereich dosieren zu können.

War bei den Patient:innen in der vorliegenden Arbeit ein Nierenersatzverfahren nötig (n=82), wurde in der Mehrzahl der Fälle eine CVVHD (n=65) durchgeführt. Dabei konnte bei Patient:innen mit RRT im Mittel signifikant höhere Meropenemkonzentrationen sowie eine höhere Variabilität der Konzentration im Blut gemessen werden. Die Patient:innen erhielten eine normale kontinuierliche Therapie mit zu Beginn 6 g/d Meropenem. Diese wurde allerdings häufiger als im Durchschnitt angepasst (0,86 Änderungen pro Fall) und die durchschnittliche Tagesdosierung der Patient:innen beim zuletzt erhobenen TDM war mit 3,86 g/d geringer als bei Patient:innen mit erhaltener Nierenfunktion. Allerdings erhielt auch ein Patient mit CVVHD, nach mehreren Dosissteigerungen eine letztendliche Tagesdosierung von 14,4 g/d. Unter dieser Therapie schwankten die

Meropenemkonzentrationen noch zwischen 139 mg/l und 49 mg/l stark. In einer prospektiven Multicenter- Studie von Roberts *et al.* 2020 zeigte sich ebenfalls eine erhöhte Variabilität der Talkonzentrationen (bei intermittierender Bolusgabe) bei durchgeführter RRT bei kritisch kranken Patient:innen. In dieser prospektiven Multicenter-Studie wurde 381 Patient:innen eingeschlossen und es konnte ein Einfluss der kombinierten RRT und erhaltenen eGFR auf die Antibiotikumkonzentration gezeigt werden. Außerdem wurde eine erhöhte Mortalität bei Meropenemkonzentration unterhalb der einfachen MHK bei RRT deutlich. Ca. 90 % der Patient:innen erhielten zwischen 1,5 g/d und 3 g/d Meropenem und damit insgesamt deutlich weniger als die Patient:innen mit einer RRT in der vorliegenden Arbeit. (41) Niibe *et al.* empfahlen hingegen eine sehr niedrige Dosierung mit einer intermittierenden Bolusgabe von 0,5 g alle 8 Stunden oder 1 g alle 12 Stunden, um Unterdosierungen unter der einfachen MHK zu vermeiden. (110) Ein PK-Modell zur Anpassung der antiinfektiven Therapie bei CVVHD wurde von Zamora *et al.* entwickelt. Die Autoren empfahlen hier eine kontinuierliche Infusion von 3 g/d Meropenem oder 2 g/8 h, um stets Konzentrationen über der vierfachen MHK zu erreichen. (111) Die Empfehlungen der Studien weichen also stark voneinander ab. Durch die inkonstante hämodynamische Situation der kritisch kranken Patient:innen kann sich die Nierenrestfunktion dynamisch verändern. Gerade bei einer zusätzlich durchgeführten RRT kann dies zu einer erhöhten Variabilität der Meropenemkonzentration und so zu Über- wie auch zu Unterdosierungen führen. Dadurch ist die Einschätzung der richtigen Dosierung erschwert. Ein TDM wäre also bei Patient:innen mit schwerer Nierenfunktionsstörung und vor allem bei Patient:innen mit RRT zu empfehlen, um Konzentrationsveränderungen im Plasma zeitnah zu bemerken und darauf reagieren zu können.

Mit einer Sepsis gehen kritische PK-Veränderungen einher. Dies kann zu inter- und intra-individuellen Unterschieden der Wirkkonzentration führen. (37,38,43) In dieser Arbeit konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Sepsis und der Spannweite der Wirkkonzentrationen, der Anzahl der Dosisanpassungen oder der Unterdosierungen aufgezeigt werden. Das lässt vermuten, dass bereits eine einfache Sepsis zu ähnlich schweren PK-Veränderung führt wie ein septischer Schock. Allerdings verbrachten die Patient:innen eine längere Zeit auf der Intensivstation je schwerer die Sepsis war. Patient:innen im septischen Schock benötigten eine längere antiinfektive Therapie, dadurch insgesamt mehr Meropenem über die Zeit und damit einhergehend wurden die Anzahl der durchgeführten TDMs erhöht. Dabei ist zu bemerken, dass alle Patient:innen intensivpflichtig waren und zusätzliche Nebenerkrankungen nicht berücksichtigt wurden. In einer Multicenter Studie



von De Waele *et al.* zeigte sich, dass Infektionen mit abdominellem Fokus mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert sind. (112) Auch die Variabilität der PK von Betalaktamen ist bei intraabdominellen Infektionen stark erhöht. (113) In der vorliegenden Arbeit war der primäre Sepsis Fokus zu 63,3% im Abdomen auszumachen und könnte so eine mögliche Erklärung für die hohe Spannweite der gemessenen Meropenemkonzentrationen sein.

## 4.2 Praktischer Umgang mit dem TDM (Dosierung und Dosisanpassungen)

Den direktesten Einfluss auf die Meropenemkonzentration im Blut hatte das behandelnde ärztliche Personal über die Dosierung des Medikaments. Bereits im Vorfeld wurde eine prospektive Studie auf der ITS der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführt, um das Dosierungsregime in dem die wenigsten Unterdosierungen auftreten auszumachen. Zum Start des TDMs wurde eine kontinuierliche Therapie von Meropenem mit 6 g/d und initialem Bolus von 0,5 g etabliert. Im Großteil der Fälle wurde im untersuchten Patient:innenkollektiv mit dieser Dosierung begonnen. Lediglich in 9 Fällen ist bereits zu Beginn der Therapie davon abgewichen worden und ein anderes Dosierungsregime, wie zum Beispiel intermittierende Bolusgaben, wurde gewählt. Retrospektiv ist dafür keine Erklärung mehr zu eruieren. Intermittierende Bolusgaben resultieren in hohen Spitzenspiegeln und tiefen Talspiegeln vor der nächsten Verabreichung. (64) Da Meropenem zu den Antibiotika mit zeitabhängiger Wirkung zählt, sollten genau dies vermieden und eine möglichst stabile Wirkkonzentration angestrebt werden. (47) Die kontinuierliche bzw. prolongierte Verabreichung hat sich bereits als vorteilhaft in Bezug auf den Zeitraum in dem die Wirkkonzentration oberhalb der MHK liegt gezeigt. (64,65) Eine gesenkte Mortalität, erhöhte klinische Heilungsrate sowie ein erhöhter mikrobiologischer Eradikationserfolg wurde durch die kontinuierliche Therapie bereits in einigen Studien deutlich. (70–72)

Der geplante Initialbolus von 0,5 g Meropenem wurde beim Start der antimikrobiellen Therapie auf der ITS ebenfalls zum Großteil umgesetzt. Startete die Therapie bereits auf einer peripheren Station oder in der Notaufnahme, wurde dort der Bolus verabreicht und bei Verlegung auf die Intensivstation die Tagesdosierung lediglich fortgesetzt. Obwohl das Routine-TDM erst auf der Intensivstation begonnen wurde, konnte beim direkten Vergleich des ersten TDMs pro Fall zwischen Patient:innen, die vor der ITS und Patient:innen, die erst auf der ITS den Bolus erhielten, kein signifikanter Unterschied der Meropenemkonzentration festgestellt werden ( $M = 41,38 \text{ mg/l}$  vs.  $M = 38,74 \text{ mg/l}$ ,  $p =$

0,65). Allerdings ist dazu anzumerken, dass zwischen dem Start der Therapie und der Freigabe des ersten Meropenemspiegels (Montag bis Donnerstag) im Mittel 33,29 Stunden lagen und damit bei der geringen Halbwertszeit von Meropenem kaum Rückschlüsse auf die Effektivität des Initialbolus gezogen werden können. Um eine schnelle therapeutische Konzentration im Blut zu erreichen, scheint die Applikation eines Startbolus aber durchaus sinnvoll und wird auch in vielen Studien zur kontinuierlichen Therapie durchgeführt. Die Höhe des applizierten Initialbolus schwankt je nach Studie zwischen 0,5 g und 3 g Meropenem. (68,69,71) Eine *loading dose* wird vor der kontinuierlichen/prolongierten Therapie auch in den aktuellen Leitlinien empfohlen. (54,55) In der vorliegenden Arbeit wurde nur in wenigen Fällen von dem geplanten Bolus in Höhe von 0,5 g Meropenem abgewichen und gar kein Initialbolus (5,4 % n= 19) oder ein Initialbolus in anderer Höhe (5,9% n= 21, 0,25 g – 2 g) appliziert.

Wird der Verlauf der verabreichten Tagesdosis pro Fall betrachtet, fällt auf, dass in den meisten Fällen eine Dosisreduktion durchgeführt wurde. Die Startdosierung betrug bei fast allen inkludierten Patient:innen 6 g/d, die durchschnittliche Tagesdosis 5,26 g/d und die zuletzt verabreichte Dosis nur noch 4,46 g/d. Lediglich 0,3 % der Patient:innen erhielten zuletzt eine höhere Dosierung als zu Beginn der Therapie. Je länger ein Patient eine Meropenemtherapie erhielt, desto geringer fiel im Mittel die Tagesdosierung aus. Das TDM wurde floglich vor allem genutzt, um die insgesamt hohen Serumspiegel zu Beginn mittels Dosisreduktion anzupassen bzw. abzusenken. 47 % erhielten zum Ende der Therapie 3 g/d Meropenem. Dennoch wurde ebenfalls bei knapp der Hälfte der Patient:innen die anfänglich hohe Startdosierung von 6 g/d bis zum Absetzen der Therapie beibehalten (48 %). Interessanterweise konnte kein signifikanter Unterschied des Meropenemspiegels zwischen Patient:innen die 6 g/d und Patient:innen die 3 g/d Meropenem als letzte Tagesdosis erhielten getestet werden ( $p = 0,78$ ). Das bestärkt die Annahme, dass weitere Parameter die Höhe des Meropenemspiegels sehr stark beeinflussen und das ärztliche Personal das TDM nutzte, um diese Einflussfaktoren durch die patientenindividuelle Anpassung der Dosierung auszugleichen. Hier zeigte sich zum Beispiel, dass Männer und insgesamt schwerere und größere Patient:innen eine höhere Tagesdosierung erhielten. Patient:innengruppen mit Einflussfaktoren, welche eine niedrigere Meropenemkonzentration nach sich ziehen, erhielten demnach vom behandelnden ärztlichen Personal eine im Schnitt höhere Tagesdosierung als andere Patient:innen. Eine individuelle Dosisanpassung anhand des TDMS wurde also durchaus durchgeführt. Dies weist bereits bestimmte Patient:innengruppen aus, die abweichende Dosierungsstrategien benötigen. Eine

individuelle Anpassung der Dosierung scheint folglich sinnvoll um konstante Wirkkonzentrationen bei allen Patient:innen erreichen zu können.

Insgesamt wurden 236 Anpassung der Dosierung vorgenommen. Dabei wurde pro Fall meist keine oder eine Anpassung durchgeführt. 2 oder 3 Anpassungen kamen nur sehr selten vor. Dabei waren 89 % der Anpassungen eine Reduktion der Dosierung. Wird die Meropenemkonzentration zu der jeweiligen Anpassung betrachtet, zeigt sich, dass eine Erhöhung bei im Mittel 15,29 mg/l, eine Reduktion bei 59,45 mg/l und keine Änderung der Dosierung bei im Mittel 32,43 mg/l Meropenem durchgeführt wurde, wobei eine hohe Variabilität auffiel. Das behandelnde ärztliche Personal erhöhte demnach meist sehr früh die Dosierung und führte erst bei hohen suprathérapeutischen Meropenemkonzentrationen eine Reduktion durch. Für dieses konservative Anpassungsverhalten sind mehrere Begründungen denkbar.

Zum einen wurde keine standardisierte Arbeitsanweisung zum Umgang mit dem TDM etabliert. Daher stellt sich die Frage wie das behandelnde ärztliche Personal den Zielbereich, im Speziellen die Obergrenze der Konzentration im Blut festlegten. In der ONTAI Studie von Liebchen *et al.* zeigte sich, dass bei einem Großteil des ärztlichen Personals deutscher Intensivstationen große Unsicherheit bezüglich der optimal zu erreichenden Wirkkonzentration bestanden und oftmals die MHK des entsprechenden Keims nicht bekannt war. (78)

Zum anderen sind Nebenwirkungen durch suprathérapeutische Meropenemkonzentrationen im klinischen Alltag nicht ausreichend untersucht und damit nicht gut bekannt. Es liegt nahe, dass eher eine höhere Konzentration angestrebt wurde, um Unterdosierungen zu vermeiden und die suprathérapeutischen Meropenemkonzentrationen zwar durch das TDM registriert, aber nicht für interventionsbedürftig eingeschätzt wurden.

Die Befürchtung vor zu niedrigen lokalen Wirkspiegeln im entzündeten Gewebe könnte ein weiterer Grund für das konservative Anpassungsverhalten sein. Wie unter 1.5 aufgezeigt konnte in Studien in der Peritonealflüssigkeit und dem Lungengewebe bei Sepsis zwar niedrigere Wirkkonzentrationen gemessen werden, jedoch reichten diese immer noch für die Bekämpfung sensibler Keime aus. (44,45) Daher ist auch die 4-fache MHK als Untergrenze in der vorliegenden Arbeit angestrebt worden. Lediglich bei Infektionen des ZNS kann die Wirkkonzentration durch die Blut-Hirn-Schranke als physiologische Barriere deutlich geringer ausfallen, obwohl die Blut-Hirn-Schranke bei entzündlich veränderten Meningen durchlässiger ist. In dem untersuchten Patient:innenkollektiv befanden sich nur 1,2 % Patient:innen mit Meningitis als Primärfokus und 5,1 % mit unklarem Fokus. Zum Großteil

ging die Infektion vom Abdomen aus (63,3 %) wo Meropenem durchaus ausreichend penetriert und gute Wirkkonzentrationen erreichen kann. Dennoch kann bei intraabdominellen Infektionen die Variabilität der PK stark erhöht sein. (113)

Zuletzt könnte die fehlende Erfahrung mit Dosisadjustierungen bei Sepsispatient:innen eine Rolle spielen. Es gibt leider nur wenige Studien zu TDM von Betalaktam-Antibiotika, in denen auch eine Adjustierung der Dosis anhand der gemessenen Konzentrationen im Serum erfolgte. In der aktuell durchgeführten DOLPHIN- Studie wird eine Cloud-basierte Plattform zur Unterstützung klinischer Entscheidungen genutzt, um individualisierte Dosierungsschemata zu etablieren. Die Autoren haben bei Betalaktamen als Grenze für eine Dosisreduktion die 10-fache MHK und für eine Dosissteigerung die 4-fache MHK des jeweiligen Keims festgesetzt. Die Anpassung der Dosierung soll hier durch eine Steigerung/Reduktion der Frequenz um 25-50 % oder einer Steigerung/Reduktion der Dosismenge um 25-50 % umgesetzt werden. (81) Zu genaue Arbeitsanweisungen zur Anpassung der Dosierung scheinen bei stark schwankenden Konzentrationen kaum sinnvoll. Ein breiterer Rahmen wie in der DOLPHIN-Studie könnte eine Alternative sein. In der Studie von Wong *et al.* wurde ebenfalls bei einer Konzentration unterhalb der einfachen MHK die Tagesdosis/Frequenz erhöht und bei einer Konzentration oberhalb der 10-fachen MHK die Tagesdosis/Frequenz reduziert. Unter diesem Regime mussten bei 33,1 % bzw. 63,4 % der Patient:innen eine Dosissteigerung vorgenommen werden um  $100\% \cdot f \cdot T > \text{MHK}$  bzw. um  $100\% \cdot f \cdot T > 4 \cdot \text{MHK}$  zu erreichen. In 17,3 % der Fälle wurde eine Dosisreduktion bei  $100\% \cdot f \cdot T > 10 \cdot \text{MHK}$  vorgenommen. Allerdings konnten in dieser Studie keine signifikanten Konzentrationsänderungen nach der Dosisanpassung gemessen werden. Da die PK/PD Veränderungen gerade bei kritisch kranken Patient:innen schwer einzuschätzen sind, unterschiedliche Dynamiken entwickeln und damit die Auswirkungen der Dosisanpassungen variieren können, könnte weitere klinische Erfahrung des ärztlichen Personals zu einer besseren Einschätzung der Auswirkungen auf die Medikamentenkonzentration führen.

Die Anpassungen wurden im Mittel nach 2 Tagen, sprich nach 2 durchgeführten Routine-TDMs, bzw. die zweite Adjustierung nach 4 TDMs und die dritte Anpassung nach 6 TDMs durchgeführt. Dabei verging von der letzten verfügbaren Meropenemkonzentration bis zu Anpassung immer weniger Zeit. (9,82 h vs. 5,17 h vs. 3,92 h) Dies könnte darauf hindeuten, dass das behandelnde ärztliche Personal bei Patient:innen, die schwieriger einzustellen waren und mehr Dosisanpassungen benötigten dem TDM mehr Beachtung geschenkt haben und daher die Anpassung auch schneller umgesetzt wurde.

Die erste Dosisanpassung pro Patient:in war zu 99% eine Reduktion bei einem Mittelwert von ca. 60 mg/l bei 6 g/d Meropenem. Es gab nur 2 Patienten, bei denen zuerst eine Erhöhung durchgeführt wurde. Beide Patienten wurden dialysiert.

Bei der zweiten und dritten Anpassung pro Fall wurden mehr Dosiserhöhungen bei den Patient:innen mit zuvor reduzierter Tagesdosierung durchgeführt. Insgesamt wurden allerdings lediglich bei 23 Patient:innen 2 Dosisanpassungen und bei lediglich 8 Patient:innen 3 Dosisanpassungen durchgeführt. Hier betrug die mittlere Konzentration bei Dosissteigerung 11,5 mg/l bzw. 16,12 mg/l (5-8-fache MHK) und bei Dosisreduktion 52,65 mg/l bzw. 38,47 mg/l (19 – 26-fache MHK). Dies sind deutlich höhere Konzentrationen als in der DOLPHIN Studie als Grenzwerte genutzt werden.

Dies zeigt nochmals die hohen Konzentrationen durch die gewählte Startdosierung, aber verdeutlicht auch die Schwierigkeit der richtigen Dosierung bei komplexen, schwerkranken Patient:innen und die Gründe für ein konservatives Dosierungsregime gerade bei Dialysepatienten.

### 4.3 Unterdosierungen

Bei 5,79 % (n=21) der eingeschlossenen Patient:innen kam es zu 28 Meropenemkonzentrationen unterhalb der angestrebten vierfachen MHK (siehe Tabelle 21). Betrachtet man diese Fälle genauer, fallen vor allem in Bezug auf die Dosierung, die Nierenfunktion und den Zeitpunkt der Unterdosierung Gemeinsamkeiten auf.

Bei einer Tagesdosis von 3 g/d konnten häufiger Meropenemkonzentrationen unterhalb der vierfachen MHK (2,79 %, n=14) als bei einer Tagesdosis von 6 g/d (1,32 %, n=12) gemessen werden.

In elf Fällen waren es jeweils die letzten durchgeführten TDMs des Patienten/ der Patientin und bei neun dieser Fälle wurde das Antibiotikum sogar innerhalb von 3 h abgesetzt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass Meropenem zu diesem Zeitpunkt bereits ausgeschlichen wurde und die Dokumentation nicht vollkommen zeitgleich geführt wurde. Retrospektiv konnte dafür im Dokumentationssystem der Intensivstation allerdings kein Hinweis gefunden werden. Wurde die kontinuierliche Therapie laut Dokumentation vor der Abnahme des TDMs beendet, so wurden die erhobene Meropenemkonzentrationen nicht mehr in die Analyse einbezogen. Dem entgegengesetzt lagen vier Meropenemkonzentrationen unter der vierfachen MHK, welche das erste TDM des jeweiligen Patienten bildeten.

Abdulla *et al.* konnte in einer prospektiven Studie 2015 Risikofaktoren für Unterdosierungen ausmachen. Eine erhöhte eGFR ( $\geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ), das männliche Geschlecht und ein hoher BMI wurden als Risikofaktoren für eine Unterdosierung und damit als Indikatoren zur Empfehlung eines TDMs angesehen. In dieser Studie wurde allerdings eine intermittierende Bolusgabe als Dosierungsregime gewählt und dementsprechend sowohl Spitzenkonzentrationen als auch Talspiegel bestimmt. Als Grenzwert wählten sie sowohl die vierfache MHK als auch die einfache MHK. (82) Werden die Unterdosierungen auf der Intensivstation 1 der Universitätsmedizin Greifswald betrachtet, so fällt ebenfalls auf, dass 75% aller eingetretenen Unterdosierungen mit einer zeitgleichen eGFR von  $\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$  einhergingen. In fünf Fällen ging ein unmittelbarer Anstieg der eGFR ( $+ > 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) voran. Hatte ein Patient eine ARC, so trat in 17,7 % der Fälle eine Unterdosierung auf. Die Größe und das Gewicht waren bei den unterdosierten Patient:innen lediglich leicht überdurchschnittlich (M=176,0 cm vs. 171,9 cm, 86,14 kg vs. 84,16 kg) Allerdings waren die Tagesdosierungen der Patient:innen verschieden (1,7 g/d – 6 g/d), sodass hier kein direkter Rückschluss gezogen werden kann, da die Dosierung den direktesten Einfluss auf die Meropenemkonzentration hatte. Insgesamt passen diese Ergebnisse jedoch zu den Empfehlungen von Abdulla *et al.* und bestätigen den Einfluss der Nierenfunktion auf die Meropenemkonzentration. Besonders bei starken Änderungen und überdurchschnittlicher eGFR scheint ein TDM sinnvoll.

Als Reaktion auf die Unterdosierungen entschied sich das behandelnde ärztliche Personal in vier Fällen für eine Erhöhung der Tagesdosis. Bei einer Unterdosierung wurde ein Bolus von 0,5 g verabreicht, welcher jedoch keinen steigenden Effekt auf den Meropenemspiegel hatte (Abfall von 6,6 mg/l auf 4,3 mg/l nach dem Bolus). Bei zehn Patient:innen wurde das Antibiotikum innerhalb von drei Stunden nach Freigabe der Meropenemkonzentration abgesetzt oder war zu diesem Zeitpunkt bereits abgesetzt. Auf zwei Unterdosierungen konnte nicht adäquat reagiert werden, da das TDM am Wochenende durchgeführt wurde und die Bestimmung der Meropenemkonzentration erst am nächsten Wochentag erfolgte. Zu diesem Zeitpunkt befand sich die Meropenemkonzentration ohne Dosisanpassungen bereits wieder über 8 mg/l. Auf die übrigen 12 Unterdosierungen wurde nicht mit einer Anpassung der Dosis reagiert. Allerdings stieg bei neun Patient:innen auch ohne Dosisanpassung die Konzentration am nächsten Tag bereits wieder über die angestrebte Grenze. Hier werden nochmals die schwerwiegenden intraindividuellen PK-Veränderungen während einer Sepsis und die daraus resultierende Schwierigkeit in der Dosierung der Antibiotika deutlich. Außerdem scheint eine Fehlbestimmung in drei Fällen durchaus möglich, da die vorherigen und folgenden Meropenemkonzentrationen weit höher waren,

ohne dass eine Dosisanpassung, eine Veränderung der Nierenfunktion, oder eine Dialyse dokumentiert wurde. Bei den Patient:innen, bei denen gar kein Meropenem im Blut festgestellt werden konnte, lässt sich eine Abnahme vor dem Beginn der Therapie oder eine Patientenverwechslung vermuten.

	Meropenemspiegel (mg/l)		
	Tag vor der Unterdosierung	Tag der Unterdosierung	Tag nach der Unterdosierung
Patient 1	-	0	44,5
Patient 2	17,8	0	26,5
Patient 3	20,1	2	54,9

Tabelle 22: Meropenemspiegel bei möglichen Fehlbestimmungen.

Insgesamt wurde auf die Unterdosierungen inkonsequent reagiert. Hier scheint es, als wären die Auswirkungen der Reduktion auf die Konzentration schwer einzuschätzen gewesen oder als hätten entsprechend standardisierte Arbeitsanweisungen für das ärztliche Personal gefehlt.

#### 4.4 Neurotoxische Nebenwirkungen unter Meropenemtherapie

Betalaktam-Antibiotika können, wie unter 1.9 beschrieben, durchaus großen Einfluss auf das Nervensystem haben. Besonders die Senkung der Krampfschwelle gilt als eine wichtige Nebenwirkung. Mit vermehrter Etablierung von Routine-TDMs konnte beobachtet werden, dass diese Nebenwirkungen vermehrt bei suprathérapeutischen Konzentrationen der Betalaktam-Antibiotika auftreten. (76,90,95–97) In der vorliegenden Arbeit konnten retrospektiv nur sehr wenige Patient:innen mit Krampfanfällen während der Therapie mit Meropenem beobachtet werden. Neun Patient:innen boten Krampfanfälle vor und während der Meropenemtherapie und lediglich drei Patient:innen ausschließlich während der Therapie. Bei diesen Patient:innen konnten allerdings signifikant höhere Meropenemkonzentrationen als bei den übrigen Patient:innen gemessen werden (48,07 mg/l bzw. 79,56 mg/l vs. 35,63 mg/l). In einer großen Studie zur konzentrationsabhängigen Toxizität von Betalaktamen „*Too much of a good thing*“ von *Imani et al.* konnte eine Schwellenkonzentration für Meropenem von 64 mg/l festgestellt werden, die ein Neurotoxizitätsrisiko von 50% mit sich brachte. (76) Dies passt nur bedingt zu unseren

Ergebnissen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich die Meropenemkonzentration bei Patient:innen mit Krampfanfall durchaus erhöht. Bei vielen anderen Patient:innen konnte allerdings ebenfalls mindestens einmal eine Konzentration über diesem Grenzwert festgestellt werden (n= 93) von denen nur sehr wenige einen Krampfanfall erlitten. In der Studie von Imani *et al.* wurden allerdings mehr Parameter zur Einschätzung der Neurotoxizität berücksichtigt. Eine Verschlechterung der GCS, die kognitive Beeinträchtigung, ein abnormales EEG, klinisch erfasste Neurotoxizitätssymptome, Krampfanfälle oder Status epilepticus führten in Abwesenheit einer zugrunde liegenden neurologischen Erkrankung zu der Diagnose einer antibiotika-assoziierten Neurotoxizität. (76) In der vorliegenden Arbeit wurden die Fälle nach kodierten lokalen oder generalisierten Krampfanfällen untersucht (siehe 2.4.2). Darüber hinaus konnte bei vielen Patient:innen eine andere Ursache für die neurologischen Auffälligkeiten nicht ausgeschlossen werden. Besonders bei den Patient:innen, die nur während der Meropenemtherapie krampften, kam es zu einem hypoxischen Hirnschaden, einem Media- und Kleinhirnininfarkt sowie zu einer Intraventrikuläre Blutung mit Entwicklung eines Hirnödems. Daher kann das Auftreten von epileptischen Anfällen nicht per se auf hohe Meropenemkonzentrationen zurückgeführt werden, obwohl diese durchaus beobachtet wurden.

In einer Metaanalyse von Barreto *et al.* konnte dagegen die Neurotoxizität durchaus als konzentrationsabhängige Nebenwirkung ausgemacht werden. (98) Dieses Ergebnis der Metaanalyse beruht bei Meropenem hauptsächlich auf der oben erwähnten Arbeit von Imani *et al.*. (76) Andere Studien die diese These stützen beruhen auf anderen Betalaktamen wie Cefepim, Piperacillin oder dem Carbapenem Imipenem. Bei dem gut untersuchten Cephalosporin Cefepim konnte in mehreren Studien eine konzentrationsabhängige Neurotoxizität gezeigt werden. Die empfohlenen Talspiegel der jeweiligen Autoren schwankten dabei sehr stark (<63 mg/l bis <7,5 mg/l). (91,92,114–116) Zusätzlich konnte hier ein Zusammenhang der Neurotoxizität mit der totalen Dauer der Cefepim-Therapie beobachtet werden. (117) Bei Imipenem konnte ebenfalls epileptogenes Potential beobachtet werden. (84) Eine Studie von Quinton *et al.* kommt zu dem Schluss, dass auch hohe Konzentrationen Piperacillin durchaus mit neurotoxischen Nebenwirkungen einhergehen. (118) Allerdings gibt es auch Studienergebnisse, die zu einem anderen Ergebnis kommen. Gerade bei Meropenem gibt es widersprüchliche Ergebnisse. In einer Gegenüberstellung des Auftretens von Nebenwirkungen bei normal-dosiertem versus hoch-dosiertem Meropenem bzw. Piperacillin/Tazobactam konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. (119) Dem gegenüber zeigte sich bei Beumier *et al.* durchaus eine Korrelation der Neurotoxizität zu einer steigenden Meropenemkonzentration. (97)



In den Richtlinien der *French Society of Pharmacology and Therapeutics* und der *French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine* zu der Therapie mit Betalaktam-Antibiotika bei kritisch kranken Patient:innen wird wiederum eine Konzentration zwischen der 4-fachen MHK (8 mg/l) und 8-fachen MHK (16 mg/l) aufgrund der neurotoxischen Nebenwirkungen und eine Reduktion der Dosis bei Überschreitung dieser Obergrenze empfohlen. (120) In einer kleinen prospektiven Studie aus 2019 konnte allerdings eine erhöhte Mortalität bei Patient:innen festgestellt werden, bei denen eine Konzentration oberhalb der vierfachen MHK angestrebt wurde gegenüber Patient:innen, bei denen eine geringere Antibiotikakonzentration angestrebt wurde. Allerdings können die Autoren durch verschiedene Einflussfaktoren diesen Effekt nicht sicher auf die Meropenemkonzentration zurückführen. Letztendlich lautete die Empfehlung eine Konzentration zwischen der einfachen MHK und der vierfachen MHK als Ziel zu setzen. (121) In einer Studie von Dhaese *et al.* aus 2019 wurden die Grenzwerte für die Meropenemkonzentration in Anlehnung an die Studie von Imani *et al.* gewählt. (76) Bei 25% aller Patient:innen die Meropenem erhielten konnte mindestens einmal eine Konzentration außerhalb des gewählten Zielbereich zwischen 8 - 45 mg/l gemessen werden. Bei einer Tagesdosis von 3 g/d mittels kontinuierlicher Infusion waren davon allerdings 83,3 % unterhalb des Zielbereichs und lediglich 16,7 % oberhalb des angestrebten Zielbereichs. Die Dosierung wurde hingegen nicht durch das TDM angepasst und es wurde nicht auf Nebenwirkungen untersucht. (67)

Insgesamt zeigt die aktuelle Studienlage folglich einen Zusammenhang zwischen der Meropenemtherapie, der Höhe der Meropenemkonzentration und dem Auftreten von antibiotika-assoziiertes Neurotoxizität. In der vorliegenden Arbeit konnte dies vermutlich aus methodischen Gründen und durch eine zu geringe Patient:innenzahl allerdings nicht eindeutig bestätigt werden, obwohl bei Patient:innen mit Krampfanfällen ebenfalls erhöhte Meropenemkonzentrationen gemessen werden konnten. Eine Obergrenze der Konzentration um Toxizität zu vermeiden wird in der Literatur noch sehr uneinheitlich angegeben und variiert in der Höhe stark. Weitere prospektive Studien werden benötigt um einen eindeutigen Zielbereich für die klinischen Umsetzung zu definieren.

Bei Patient:innen mit bekannter Epilepsie und medikamentöser Therapie kann es bei einer Behandlung mit Betalaktam Antibiotika zu Wechselwirkungen kommen. Besonders Valproat weist Interaktion mit Meropenem auf. (89) Dadurch kann der Wirkspiegel von Valproat abfallen und Krampfanfälle zur Folge haben. Anscheinend ist diese Wechselwirkung auf der Intensivstation der Universitätsmedizin Greifswald gut bekannt, da in dem untersuchten

Zeitraum Valproat stets vor Meropenemgabe auf ein anderes Antiepileptikum umgestellt wurde.

Bei Patient:innen mit einem bekannten Krampfleiden und solchen, die wegen zerebraler Erkrankungen ein höheres Krampfisiko haben, ist zu überlegen, ob es sinnvolle antiinfektive Alternativen zu Carbapenemen gibt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte unbedingt ein therapeutisches Drugmonitoring erfolgen und auf zu hohe Spiegel konsequent und schnell mit einer Dosisreduktion reagiert werden. Das Wissen um eine Neurotoxizität sollte jedoch nicht dazu führen, generell niedriger zu dosieren und ein Wirkverlust zu riskieren.

#### **4.5 Klinischer Benefit bezogen auf Aufenthaltsdauer, Mortalität, Meropenem-Einsparung**

In vielen Studien werden die Vorteile eines TDMs vor allem in Bezug auf die Zeit der Konzentration über der MHK, aber auch auf das klinische Outcome bei Meropenemtherapie beschrieben. (77,79–82,122) Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen Unterdosierungen und die damit verbundene Gefahr des Therapieversagens und dem klinischen Outcome. (82) Das TDM wurde in diesen Studien vor allem genutzt, um Unterdosierungen auszumachen und Zusammenhänge zu erkennen. In der DALI-Studie konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Verfehlen der angestrebten PK/PD Ziele und dem klinischen Outcome beobachtet werden. Dieser Effekt zeigte sich aber vor allem bei weniger kranken Patient:innen und bei Konzentrationen unterhalb der einfachen MHK signifikant. (122) Im Gegensatz dazu bestand unsere Patient:innenpopulation aus Intensivpatient:innen, welche zum Großteil an einer schweren Sepsis oder sogar einem septischen Schock erkrankt waren. Bezogen auf die Mortalität konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Veränderungen durch das TDM bei den Patient:innen innerhalb der Studie beobachtet werden. Hier fehlt eine Vergleichsgruppe, die eine Standarddosierung ohne Anpassungen durch das TDM erhalten hätte. Die Höhe der Meropenemkonzentration, die Dosierung, die Anzahl der Anpassung oder die Zeitspanne bis zur ersten Dosisanpassung zeigten ebenfalls keinen direkten Einfluss auf die Mortalität. Dies könnte damit zusammenhängen, dass innerhalb der Studie die mittleren Meropenemkonzentrationen durch die gewählte Startdosierung von 6 g/d Meropenem sehr hoch waren, sodass kaum Dosissteigerungen, sondern eher Dosisreduktionen vorgenommen werden mussten. Die Wirkkonzentration von Meropenem lag im Mittel bei 32,5 mg/l und damit weit über der angestrebten vierfachen MHK von 8 mg/l. Die Zahl der Unterdosierungen war dadurch

insgesamt sehr gering. Ein signifikanter Einfluss der Unterdosierungen auf das klinische Outcome konnte nicht ausgemacht werden. Die Unterdosierungen traten entweder nur sehr kurz, nach Reduktion oder oft am Ende der Therapie auf. Dies könnte den negativen Einfluss der Unterdosierungen auf den Therapieerfolg minimiert haben. Auf einen mikrobiologischen Therapieerfolg, also eine erfolgreiche Eradikation des entsprechenden Erregers, wurden die Patient:innen nach stattgehabter Therapie allerdings nicht untersucht.

Der Klinische Einfluss eines TDMs wäre vermutlich größer gewesen, wenn eine niedrigere Startdosierung wie beispielsweise 3 – 4 g/d Meropenem gewählt worden wäre. Unter dieser Tagesdosierung wären weniger Überdosierungen und Konzentrationen zu Stande gekommen, die näher an der vierfachen MHK gelegen hätten. So hätte das TDM genutzt werden können, um eine dynamische Anpassung im Rahmen von Dosisreduktionen aber auch von Dosissteigerungen vorzunehmen. Bei der Tagesdosis von 6 g/d Meropenem war eine Dosissteigerung kaum notwendig (erster erhobener Meropenemspiegel pro Fall:  $M=43,61$  mg/l). Nach vorheriger Reduktion der Tagesdosis konnten mit Hilfe des TDMs allerdings niedrige Konzentration erkannt werden und durch anschließende Dosissteigerung Unterdosierungen vermieden werden. In einigen Studien zu der kontinuierlichen Verabreichung vom Meropenem wurde zum Beispiel eine Startdosierung von 3 g/d (82,123) oder 4 g/d Meropenem gewählt. (69)

Dennoch sind supratherapeutische Meropenemkonzentrationen, die unter unserer Therapie oft gemessen werden konnten und die in der Literatur beschriebenen assoziierten Nebenwirkungen nicht zu vernachlässigen und möglichst zu vermeiden. Da in dieser retrospektiven Analyse kaum neurotoxischen Nebenwirkungen eindeutig mit der Meropenemkonzentration in Zusammenhang gebracht werden konnten, lässt sich vermuten, dass unter anderem die Dosisreduktionen bei hohen Meropenemkonzentrationen und die daraus resultierende Absenkung des Antibiotikumspiegels zum Teil vor Nebenwirkungen schützen konnte. Durch die Etablierung einer fixen Obergrenze wären nachvollziehbarere und einheitlichere Dosisanpassungen und eine aussagekräftigere Auswertung möglich gewesen.

Insgesamt wurde die Tagesdosis bei über der Hälfte der Patient:innen auf Basis der erhobenen Meropenemkonzentration angepasst, sodass das TDM einen maßgeblichen Einfluss auf die verabreichte Gesamtdosis hatte. Diese konnte durch das TDM von 6 g/d auf 4,46 g/d Meropenem gesenkt werden. Insgesamt konnten dadurch innerhalb des beobachteten Zeitraums 2245 g Meropenem bei den Patient:innen durch Reduktionen eingespart werden.

#### 4.6 Etablierung einer *Standard Operating Procedure* (SOP)

Durch die retrospektive Analyse der erhobenen Meropenemkonzentration und vieler weiterer Parameter konnte eine gute Übersicht über den Nutzen und den Umgang mit dem therapeutischen Drugmonitoring gewonnen werden. Es wurde durchaus genutzt um die Dosierung des verabreichten Antibiotikums anzupassen. Da dem ärztlichen Personal keine Arbeitsanweisung oder Richtlinien bereitgestellt worden sind, wurde auf unterschiedliche Weise und bei verschiedenen Grenzwerten auf die erhobenen Antibiotikaspiegel reagiert. Das ärztliche Personal hat demnach je nach persönlichem Wissen und Erfahrung gehandelt. Die Etablierung einer SOP zur Dosierung sowie zu Zielbereichen mit entsprechend empfohlenen Dosisanpassungen könnte zu erhöhter Vermeidung von Wirkkonzentrationen im supra- und/oder subtherapeutischen Bereich führen und damit Nebenwirkungen und Therapieversagen weiter verringern. Dennoch sollte dem ärztlichen Personal genügend Behandlungsfreiraum gelassen werden, um auf die individuelle Situation einzugehen. Hinweise zu Nebenwirkungen bei supratherapeutischen Spiegeln sowie Hinweise bei erhöhter Gefahr für das Auftreten von Unterdosierungen bei speziellen Patientengruppen sollten mit in die SOP einbezogen werden und direkt im entsprechenden Dokumentationssystem als Warnungen erscheinen.

In Anbetracht der durchschnittlich hohen Meropenemspiegel auch unter 3 g/d Meropenem, der selten aufgetretenen Unterdosierungen sowie der Gefahr von neurotoxischen Nebenwirkungen bei supratherapeutischen Meropenemspiegeln kann anhand der durchgeführten retrospektiven Analyse und der aktuellen Forschungslage kann folgende Vorgehensweise empfohlen werden als SOP zu etablieren:

- Initialbolus von 0,5 g Meropenem, anschließend 3 g/d Meropenem als kontinuierliche Infusion
  - CAVE bei erhöhter eGFR ( $\geq 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ), Dialyse, männlichem Geschlecht und/oder hohem BMI besteht die größte Gefahr von Unterdosierung
- Durchführung eines therapeutischen Drug Monitorings bei allen kritisch kranken Patient:innen
- Dosisreduktion um 25-50 % bei Meropenemkonzentrationen  $>10$ -facher MHK
  - Hinweis: Gefahr von neurotoxischen Nebenwirkungen
- Dosissteigerung um 25-50 % bei Meropenemkonzentrationen  $<4$ -facher MHK

Eine erneute langfristige Analyse der Serumkonzentrationen sowie der angewandten SOP sollte erfolgen, um den klinischen Nutzen zu bewerten und die SOP zu optimieren und nach neuen Forschungsergebnissen zu aktualisieren.

## 4.7 Limitationen

Nach unserer Kenntnis ist diese Untersuchung die erste, die retrospektiven Daten der klinischen Routine in diesem Umfang ausgewertet und die Praktikabilität und den Nutzen eines konsequent durchgeführten TDMs von Meropenem im klinischen Alltag auf einer Intensivstation untersucht hat.

Diese Studie hat klare Limitationen. Zuerst behindert das retrospektive Design die Aussagekraft in Bezug auf Kausalität. Dabei sind potenzielle Confounder durch nicht gemessene Variablen nicht auszuschließen. Der SOFA-Score und der APACHE-II Score zur Einschätzung der Krankheitsschwere wurden nicht ermittelt. Als Definition der Sepsis wurde eine veraltete Version auf Basis der SIRS-Kriterien verwendet, da zu Beginn des beobachteten Zeitraums die Sepsis-3 Definition von 2016 noch nicht etabliert war. (3,6)

Der Zielbereich wurde anhand der MHK des *P. Aeruginosa* definiert und nicht für jeden Erreger neu festgelegt. Die tatsächlichen MHKs der Erreger wurden nicht ermittelt. Obwohl die MHK der ECOFF meist dem klinischen Grenzwert sehr ähnlich ist, sollte dennoch das PK/PD-Ziel an die lokale Resistenzlage angepasst werden. Auch wurde ein Eradikationserfolg in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Es wurde keine Messung der Kreatinin-Clearance mittels 24-h-Sammelurin zur genauen Bestimmung der Nierenfunktion vorgenommen, sondern die CK-EPI-Formel nach Levey *et*

*al.* verwendet, welche bei kritisch kranken und auch bei alten Patient:innen zu Ungenauigkeiten der eGFR führen kann.

Die Körpergröße und das Körpergewicht wurden teilweise geschätzt bzw. stark gerundet und nicht korrekt erhoben. Dadurch ergeben sich Ungenauigkeiten in den Rechnungen mit diesen Daten. Dennoch konnte sich ein Einfluss zeigen.

Die Konzentrationen, bei denen eine Steigerung oder Reduktion der Dosis durchgeführt wurde schwanken sehr stark. Hier sind die Entscheidungsgründe des ärztlichen Personals nicht sicher. Es ist wahrscheinlich, dass dies auf Grundlage des TDMs beruht, aber es kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere Faktoren diese Entscheidung beeinflusst haben. Eine Begründung für jede Dosisanpassung wäre interessant gewesen.

Eine Vergleichsgruppe mit einer Tagesdosierung von 6 g/d ohne durchgeführtes TDM hätte den klinischen Einfluss des TDMs sichtbarer machen können. Insgesamt ist so die Aussagekraft des TDMs bzgl. der Vermeidung von Unterdosierungen begrenzt, da bereits die hohe Startdosierung Konzentrationen unterhalb des Zielbereichs effektiv verhindert hat. Bezüglich der Vermeidung von supratherapeutischen Konzentrationen ist die Aussagekraft ebenfalls eingeschränkt, da keine Arbeitsanweisungen oder oberen Grenzwerte für die angestrebte Konzentration vorgegeben worden sind. So variieren auch hier die Konzentrationen sehr stark, bei denen eine Dosisreduktion durchgeführt wurde und es ist nicht vollkommen nachvollziehbar aus welchen Gründen gehandelt wurde und welche anderen Erwägungen eine potenzielle Rolle bei der Entscheidung gespielt haben.

Die untere Qualitätsgrenze von 4 mg/l bei der angewandten Messmethode verhindert eine genaue Analyse der Unterdosierungen. Da die einfache MHK bei 2 mg/l liegt, sollte der Messbereich, in dem eine qualitative Aussage über die Meropenemkonzentration im Plasma möglich ist, weiter nach unten korrigiert werden.

In der retrospektiven Analyse auf neurotoxische Nebenwirkungen wurde ausschließlich nach kodierten Krampfanfällen jeglicher Art untersucht. Ein prospektives Vorgehen mit Erhebung der GCS sowie Routine-EEGs könnten hilfreich sein, um genauere Aussagen treffen zu können. Hier sind dringend weitere prospektive Studien erforderlich, um die Nebenwirkungen bei supratherapeutischen Betalaktamkonzentrationen genauer zu untersuchen und Obergrenzen für Toxizität zu finden.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Routine-TDM auf einer Intensivstation über 3 Jahre bei Patient:innen mit Sepsis während einer kontinuierlichen Meropenemtherapie durchgeführt und auf die Umsetzung und den praktischen Nutzen hin untersucht. Da Meropenem ein Antibiotikum mit zeitabhängiger Wirkung ist, war das Ziel Konzentrationen unterhalb der 4-fachen MHK und ein dadurch bedingtes mögliches Therapieversagen zu vermeiden.

Die Patient:innen erhielten zu Beginn eine Tagesdosierung von 6 g/d mit einem initialen Bolus von 0,5 g Meropenem. Die Dosierung wurde entsprechend der erhobenen Meropenemkonzentrationen durch das Routine-TDM nach Einschätzung des ärztlichen Personals angepasst. Es wurden keine Vorgaben bzgl. eines oberen Grenzwertes oder Umsetzung der Dosisanpassungen gemacht. Das TDM ergab gerade zu Beginn erhöhte Meropenemkonzentrationen, sodass Dosissteigerungen fast ausschließlich erst nach vorheriger Dosisreduktion durchgeführt werden mussten. Konzentrationen, bei denen eine Steigerung oder eine Reduktion der Dosis beschlossen wurde, wiesen eine hohe Variabilität auf. Das Anpassungsverhalten des ärztlichen Personals kann als sehr konservativ beschrieben werden. Die Dosissteigerungen wurden bereits sehr früh und Dosisreduktionen eher spät durchgeführt.

Bei knapp 46 % der Patient:innen wurde die Dosis gar nicht angepasst und bei 46 % der Patient:innen wurde insgesamt eine Dosisreduktion durchgeführt. Dies war zu 96 % eine Halbierung der Tagesdosis auf 3 g/d. Die gemessenen Wirkkonzentrationen unterschieden sich bei Patient:innen die 6 g/d und bei Patient:innen die 3 g/d Meropenem erhielten letztendlich nicht signifikant voneinander. Dies zeigt, dass die Dosisanpassungen genutzt wurden um andere Einflussfaktoren auf die Konzentration auszugleichen.

In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigten die Nierenfunktion, die Körpergröße und das Körpergewicht einen signifikanten Einfluss auf die Antibiotikumkonzentration. Dennoch zeigte die Regressionsanalyse sich in den Extrembereichen ungenau, weshalb ein TDM sehr sinnvoll ist. Gerade bei einer veränderten Nierenfunktion oder bei Patient:innen mit RRT zeigte sich ein TDM als sehr hilfreich. Patient:innen mit ARC zeigten sich in der vorliegenden Arbeit signifikant häufiger unterdosiert und Patient:innen mit RRT wiesen eine höhere Variabilität der gemessenen Konzentrationen auf. Tools zur Anpassung der Dosierung anhand der Nierenfunktion wurden in Studien bisher überwiegend als unzureichend beschrieben. Bei Patient:innen mit RRT werden verschiedenste Dosierungsoptionen aktuell diskutiert. Insgesamt wurde bei knapp 5,8 % der Patient:innen

eine Unterdosierung detektiert. Daraufhin wurde vom ärztlichen Personal inkonsequent reagiert. Einen Einfluss auf das klinische Outcome konnte durch das TDM oder durch die Unterdosierungen nicht ausgemacht werden. Lediglich die Schwere der Sepsisart zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

Neurologische Auffälligkeiten, wie Krampfanfälle konnten nur selten detektiert werden. Patient:innen, bei denen diese auffielen, zeigten zwar signifikant höhere Meropenemkonzentrationen, allerdings ließen sich die Symptome nicht mit Sicherheit auf die Antibiotikatherapie zurückführen, da diese Patient:innen zusätzlich eine neurologische Grunderkrankung hatten. In gezielten Studien zu neurotoxischen Nebenwirkungen bei Betalaktamen wird der Zusammenhang mit supratherapeutischen Konzentrationen aber immer öfter beschrieben.

Zusammenfassend zeigt sich, dass das TDM einen maßgeblichen Einfluss auf die Therapieentscheidungen hatte. Unterdosierungen sind unter der gewählten Dosierungsform nur selten aufgetreten und Dosissteigerungen waren kaum nötig. Gerade bei Patient:innen mit RRT oder erhöhter Nierenfunktion zeigte sich das TDM als nützlich. Die Grenzen für Anpassungen variierten sehr stark und wurden eher konservativ gewählt. Ein genau definierter Zielbereich der angestrebten Meropenemkonzentration und festgelegte Optionen zur Dosisanpassung könnten den Nutzen des TDMs weiter erhöhen. Weitere prospektive Studien sind nötig, um eine Obergrenze zu definieren und Toxizität zu vermeiden.

Empfehlungen für die Praxis:

- Fortsetzung des TDMs bei kritisch kranken Patient:innen
- Etablierung einer SOP zur Dosisanpassung sowie Reduzierung der Startdosierung auf 3 g Meropenem/d mit Initialbolus von 0,5 g
- Hinweise bei Patientengruppen mit Gefahr für Unter- oder Überdosierungen.



## 6 Publikationen

„Epileptische Anfälle durch maximale Meropenem-Serumspiegel bei Sepsis?“

Posterpräsentation auf dem 18. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin „Qualität und Patientensicherheit“ in Leipzig, Poster Session „Sepsis“ 07.12.2018

„Epileptische Anfälle durch maximale Meropenem-Serumspiegel bei Sepsis?“

Abstract 18. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin „Qualität und Patientensicherheit“ 05.-07.12.2018 Abstract Buch, S. 100

## 7 Literaturverzeichnis

1. Kreymann G, Wolf M. [History and definition of sepsis--do we need new terminology?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* Februar 1996;31(1):9–14.
2. Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. In: *Verhandlungen Deutscher Kongress für Innere Medizin. Verhandlungen Deutscher kongress für Innere Medizin; 1914.* S. 257–80.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, u. a. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *CHEST.* 1. Juni 1992;101(6):1644–55.
4. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM Consensus Conference on Sepsis and Organ Failure. *CHEST.* 1. Juni 1992;101(6):1481–3.
5. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, u. a. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis: Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. In 2010.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, u. a. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* April 2003;31(4):1250–6.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, u. a. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23. Februar 2016;315(8):801.
8. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, u. a. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23. Februar 2016;315(8):762.
9. Marx G, Weigand M. Sepsis-3: Zweifel an der Überlegenheit der neuen Definition. *Dtsch Arztebl.* 2017;114:A-1429/B-1201/C-1175.
10. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, u. a. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* November 2021;47(11):1181–247.

11. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. März 2018;153(3):646–55.
12. Singer M, Shankar-Hari M. qSOFA, Cue Confusion. *Ann Intern Med*. 20. Februar 2018;168(4):293–5.
13. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*. Dezember 2016;42(12):1980–9.
14. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, u. a. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 11. März 2016;113(10):159–66.
15. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, u. a. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 18. Januar 2020;395(10219):200–11.
16. Hotchkiss R S, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13:260–8.
17. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*. 19. März 2010;140(6):805–20.
18. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell*. 24. Februar 2006;124(4):783–801.
19. Russell JA, Boyd J, Nakada T, Thair S, Walley KR. Molecular mechanisms of sepsis. *Contrib Microbiol*. 2011;17:48–85.
20. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. *Cell*. 2010;140:821–32.
21. Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. Sepsis: Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Anaesthesist*. 1. August 2006;55(8):835–45.
22. Kovach MA, Standiford TJ. The function of neutrophils in sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. Juni 2012;25(3):321–7.
23. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 19. Oktober 2006;355(16):1699–

713.

24. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* Januar 2017;149:38–44.

25. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendryx S, Caron C, Rime A, u. a. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* März 1992;101(3):816–23.

26. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* März 2008;83(3):536–45.

27. Rensing H, Bauer I, Zhang JX, Paxian M, Pannen BHJ, Yokoyama Y, u. a. Endothelin-1 and heme oxygenase-1 as modulators of sinusoidal tone in the stress-exposed rat liver. *Hepatology.* Dezember 2002;36(6):1453–65.

28. Steppan J, Hofer S, Funke B. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalix. *The Journal of surgical research.* 2011;165:136–41.

29. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* Oktober 2003;7(5):359–73.

30. Li Q, Zhang Q, Wang C. Disruption of tight junctions during polymicrobial sepsis in vivo. *The Journal of Pathology.* 2009;218:210–21.

31. Sharawy N. Vasoplegia in septic shock: do we really fight the right enemy? *J Crit Care.* Februar 2014;29(1):83–7.

32. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med.* Juni 2003;31(6):1752–8.

33. Werdan K, Hettwer S, Bubel S. Septic circulatory shock and septic cardiomyopathy. *Der Internist.* 2009;50:799–809.

34. Fink M P. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Critical care (London, England).* 2002;6:491–9.

35. Christensson BA, Nilsson-Ehle I, Hutchison M, Haworth SJ, Oqvist B, Norrby SR. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* Juli 1992;36(7):1532–7.

36. Shah PM. Parenteral carbapenems. *Clin Microbiol Infect.* Januar 2008;14 Suppl

1:175–80.

37. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* Januar 2011;27(1):19–34.

38. Binder L, Schwörer H, Hoppe S, Streit F, Neumann S, Beckmann A, u. a. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with severe infections. *Ther Drug Monit.* Februar 2013;35(1):63–70.

39. Mahmoud SH, Shen C. Augmented Renal Clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing. *Pharmaceutics.* 16. September 2017;9(3):E36.

40. Thalhammer F, Hörl WH. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* Oktober 2000;39(4):271–9.

41. Roberts JA, Joynt GM, Lee A, Choi G, Bellomo R, Kanji S, u. a. The Effect of Renal Replacement Therapy and Antibiotic Dose on Antibiotic Concentrations in Critically Ill Patients: Data From the Multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy Study. *Clin Infect Dis.* 26. April 2021;72(8):1369–78.

42. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, u. a. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med.* Mai 2012;40(5):1523–8.

43. Sauermann R, Delle-Karth G, Marsik C, Steiner I, Zeitlinger M, Mayer-Helm BX, u. a. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefpirome in subcutaneous adipose tissue of septic patients. *Antimicrob Agents Chemother.* Februar 2005;49(2):650–5.

44. Karjagin J, Lefeuvre S, Oselin K, Kipper K, Marchand S, Tikkerberi A, u. a. Pharmacokinetics of meropenem determined by microdialysis in the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis associated with septic shock. *Clin Pharmacol Ther.* März 2008;83(3):452–9.

45. Tomaselli F, Maier A, Matzi V, Smolle-Jüttner FM, Dittrich P. Penetration of meropenem into pneumonic human lung tissue as measured by in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* Juni 2004;48(6):2228–32.

46. Gumbo T, Alffenaar JWC. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Background and Methods and Scientific Evidence Base for Dosing of Second-line Tuberculosis Drugs.

Clinical Infectious Diseases. 28. November 2018;67(suppl\_3):S267–73.

47. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. Januar 1998;26(1):1–10; quiz 11–2.

48. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. MIC and zone distributions and ECOFFs [Internet]. [zitiert 25. Januar 2022]. Verfügbar unter: [https://www.eucast.org/mic\\_distributions\\_and\\_ecoffs/](https://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/)

49. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother. Mai 2007;51(5):1725–30.

50. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. 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. April 2008;31(4):345–51.

51. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. J Antimicrob Chemother. September 2002;50(3):425–8.

52. Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA.  $\beta$ -Lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: A structured review. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2012;39(6):489–96.

53. Lamoth F, Buclin T, Csajka C, Pascual A, Calandra T, Marchetti O. Reassessment of recommended imipenem doses in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Antimicrob Agents Chemother. Februar 2009;53(2):785–7.

54. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, u. a. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 1. November 2021;49(11):e1063–143.

55. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, u. a. S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version. Med Klin Intensivmed Notfmed. Mai 2020;115(Suppl 2):37–109.

56. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, u. a. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant

- of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* Juni 2006;34(6):1589–96.
57. Kim RY, Ng AM, Persaud AK, Furmanek SP, Kothari YN, Price JD, u. a. Antibiotic Timing and Outcomes in Sepsis. *Am J Med Sci.* Juni 2018;355(6):524–9.
58. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, u. a. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* August 2014;42(8):1749–55.
59. Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, Wardi G. Does Early and Appropriate Antibiotic Administration Improve Mortality in Emergency Department Patients with Severe Sepsis or Septic Shock? *J Emerg Med.* Oktober 2017;53(4):588–95.
60. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, u. a. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. Oktober 2017;196(7):856–63.
61. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, u. a. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* November 2009;136(5):1237–48.
62. Buckman SA, Turnbull IR, Mazuski JE. Empiric Antibiotics for Sepsis. *Surg Infect (Larchmt).* März 2018;19(2):147–54.
63. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, u. a. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine.* Januar 2014;40(1):32–40.
64. Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, Bellomo R, Lipman J, Roberts JA. Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. *Ann Intensive Care.* 16. August 2012;2(1):37.
65. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, u. a. 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.* 15. September 2016;194(6):681–91.
66. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Population pharmacokinetic analysis and dosing regimen optimization of meropenem in adult patients. *J Clin Pharmacol.* Oktober

2006;46(10):1171–8.

67. Dhaese SAM, Thooft ADJ, Farkas A, Lipman J, Verstraete AG, Stove V, u. a. Early target attainment of continuous infusion piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care*. August 2019;52:75–9.

68. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, u. a. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. Oktober 2016;42(10):1535–45.

69. Chytra I, Stepan M, Benes J, Pelnar P, Zidkova A, Bergerova T, u. a. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care*. 28. Juni 2012;16(3):R113.

70. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. Januar 2018;18(1):108–20.

71. Chen P, Chen F, Lei J, Zhou B. Clinical outcomes of continuous vs intermittent meropenem infusion for the treatment of sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med*. August 2020;29(8):993–1000.

72. Monti G, Galbiati C, Toffoletto F, Calabrò MG, Colombo S, Ferrara B, u. a. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients (MERCY): A multicenter randomized double-blind trial. Rationale and design. *Contemp Clin Trials*. Mai 2021;104:106346.

73. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, u. a. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med*. 7. Mai 2020;1–27.

74. Vial T, Bailly H, Perault-Pochat MC, Default A, Boulay C, Chouchana L, u. a. Beta-lactam-induced severe neutropaenia: a descriptive study. *Fundam Clin Pharmacol*. April 2019;33(2):225–31.

75. Van Tuyl JS, Jones AN, Johnson PN. Meropenem-Induced Neutropenia in a Neonate.



J Pediatr Pharmacol Ther. 2016;21(4):353–7.

76. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration–toxicity relationships. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1. Oktober 2017;72(10):2891–7.

77. Steffens NA, Zimmermann ES, Nichelle SM, Brucker N. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. *J Clin Pharm Ther*. Juni 2021;46(3):610–21.

78. Liebchen U, Paal M, Scharf C, Schroeder I, Grabein B, Zander J, u. a. The ONTAI study - a survey on antimicrobial dosing and the practice of therapeutic drug monitoring in German intensive care units. *J Crit Care*. Dezember 2020;60:260–6.

79. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, u. a. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Medicine*. März 2014;40(3):380–7.

80. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, u. a. Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother*. 1. November 2018;73(11):3087–94.

81. Abdulla A, Ewoldt TMJ, Hunfeld NGM, Muller AE, Rietdijk WJR, Polinder S, u. a. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis*. 17. Januar 2020;20(1):57.

82. Abdulla A, Dijkstra A, Hunfeld NGM, Endeman H, Bahmany S, Ewoldt TMJ, u. a. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT). *Crit Care*. 15. September 2020;24(1):558.

83. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to  $\beta$ -lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf*. Mai 2012;11(3):381–99.

84. Cannon JP, Lee TA, Clark NM, Setlak P, Grim SA. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. August 2014;69(8):2043–55.

85. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Oktober 2005;24(10):649–53.

86. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. September 2011;72(3):381–93.
87. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, u. a. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology*. September 2003;45(3):304–14.
88. Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Crit Care Clin*. Oktober 1997;13(4):741–62.
89. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother*. Juli 2007;41(7):1130–6.
90. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to  $\beta$ -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf*. Dezember 2017;40(12):1171–98.
91. Tanaka A, Takechi K, Watanabe S, Tanaka M, Suemaru K, Araki H. Comparison of the prevalence of convulsions associated with the use of cefepime and meropenem. *Int J Clin Pharm*. Oktober 2013;35(5):683–7.
92. Naeije G, Lorent S, Vincent JL, Legros B. Continuous epileptiform discharges in patients treated with cefepime or meropenem. *Arch Neurol*. Oktober 2011;68(10):1303–7.
93. Baraboutis IG, Marangos MN, Skoutelis A, Bassaris H. Meropenem-aggravated seizure activity in progressive myoclonus epilepsy. *Int J Antimicrob Agents*. Februar 2008;31(2):177–9.
94. Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. *Drug Saf*. 2007;30(8):657–68.
95. Roger C, Louart B. Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? *Microorganisms*. 14. Juli 2021;9(7):1505.
96. Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Expert Opin Drug Saf*. Mai 2018;17(5):499–508.
97. BEUMIER M, CASU GS, HITES M, WOLFF F, COTTON F. Elevated  $\beta$ -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *MINERVA ANESTESIOLOGICA*. 2015;81(5):10.
98. Barreto EF, Webb AJ, Pais GM, Rule AD, Jannetto PJ, Scheetz MH. Setting the Beta-

Lactam Therapeutic Range for Critically Ill Patients: Is There a Floor or Even a Ceiling? *Crit Care Explor.* Juni 2021;3(6):e0446.

99. Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, Perrea DN. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal  $\beta$ -lactams and vancomycin: a network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* Juni 2020;26(6):696–705.

100. Dissertation\_Meropenem-OPUS-Version.pdf [Internet]. [zitiert 21. Oktober 2019]. Verfügbar unter: [https://epub.uni-greifswald.de/frontdoor/deliver/index/docId/2283/file/Dissertation\\_Meropenem-OPUS-Version.pdf](https://epub.uni-greifswald.de/frontdoor/deliver/index/docId/2283/file/Dissertation_Meropenem-OPUS-Version.pdf)

101. Jakob A, Fuchs C, Scheer C, Oswald S, Kuhn SO, Hahnenkamp K, u. a. Influence of different Meropenem dosing regimens on serum concentration in patients with severe sepsis and septic shock. In 2015.

102. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, u. a. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 5. Mai 2009;150(9):604–12.

103. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int.* September 2008;74(6):710–20.

104. Glassock RJ, Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2009;120:419–28.

105. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, u. a. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2. Oktober 2012;157(7):471–81.

106. Carlier M, Carrette S, Roberts JA, Stove V, Verstraete A, Hoste E, u. a. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care.* 2013;17(3):R84.

107. Liebchen U, Klohe M, Paal M, Vogeser M, Zoller M, Schroeder I, u. a. Evaluation of the MeroRisk Calculator, A User-Friendly Tool to Predict the Risk of Meropenem Target Non-Attainment in Critically Ill Patients. *Antibiotics.* April 2021;10(4):468.

108. Ehmann L, Zoller M, Minichmayr IK, Scharf C, Maier B, Schmitt MV, u. a. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of

meropenem in critically ill patients: a prospective observational study. *Critical Care*. 21. Oktober 2017;21(1):263.

109. Hassanpour R, Ziaie S, Kobarfard F, Kouchek M, Miri M, Ahmadi Koomleh A, u. a. Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of meropenem in critically ill patients with acute kidney disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 6. Januar 2021;1–10.

110. Niibe Y, Suzuki T, Yamazaki S, Suzuki T, Takahashi N, Hattori N, u. a. Population Pharmacokinetic Analysis of Meropenem in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury Treated With Continuous Hemodiafiltration. *Ther Drug Monit*. August 2020;42(4):588–94.

111. Padullés Zamora A, Juvany Roig R, Leiva Badosa E, Sabater Riera J, Pérez Fernández XL, Cárdenas Campos P, u. a. Optimized meropenem dosage regimens using a pharmacokinetic/pharmacodynamic population approach in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration with high-adsorbent membrane. *J Antimicrob Chemother*. 1. Oktober 2019;74(10):2979–83.

112. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Barrera Groba C, u. a. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis*. 29. Juli 2014;14:420.

113. Adnan S, Paterson DL, Lipman J, Kumar S, Li J, Rudd M, u. a. Pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics in patients with intra-abdominal disease: a structured review. *Surg Infect (Larchmt)*. Februar 2012;13(1):9–17.

114. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, u. a. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care*. 14. November 2017;21(1):276.

115. Lau C, Marriott D, Gould M, Andresen D, Reuter SE, Penm J. A retrospective study to determine the cefepime-induced neurotoxicity threshold in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother*. 1. März 2020;75(3):718–25.

116. Boschung-Pasquier L, Atkinson A, Kastner LK, Banholzer S, Haschke M, Buetti N, u. a. Cefepime neurotoxicity: thresholds and risk factors. A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. März 2020;26(3):333–9.

117. Li HT, Lee CH, Wu T, Cheng MY, Tseng WEJ, Chang CW, u. a. Clinical, Electroencephalographic Features and Prognostic Factors of Cefepime-Induced

Neurotoxicity: A Retrospective Study. *Neurocrit Care*. Oktober 2019;31(2):329–37.

118. Quinton MC, Bodeau S, Kontar L, Zerbib Y, Maizel J, Slama M, u. a. Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. September 2017;61(9):e00654-17.

119. McDonald C, Cotta MO, Little PJ, McWhinney B, Ungerer JP, Lipman J, u. a. Is high-dose  $\beta$ -lactam therapy associated with excessive drug toxicity in critically ill patients? *Minerva Anesthesiol*. September 2016;82(9):957–65.

120. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, u. a. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Critical Care*. 29. März 2019;23(1):104.

121. Scharf C, Liebchen U, Paal M, Taubert M, Vogeser M, Irlbeck M, u. a. The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome. *J Intensive Care*. 23. November 2020;8:86.

122. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, u. a. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. April 2014;58(8):1072–83.

123. Zhao HY, Gu J, Lyu J, Liu D, Wang YT, Liu F, u. a. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Efficacies of Continuous versus Intermittent Administration of Meropenem in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Randomized Pilot Study. *Chin Med J (Engl)*. 20. Mai 2017;130(10):1139–45.

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den .....  
(Unterschrift)

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

<b>Name</b>	<b>David Morié</b>
<b>Geburtsdatum</b>	06.07.1993
<b>Geburtsort</b>	Göttingen
<b>Familienstand</b>	ledig
<b>Anschrift</b>	Johann-Sebastian-Bach-Straße 30, 17489 Greifswald

### Akademische Laufbahn/Berufsausbildung

Seit 03/2022 **Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Greifswald**  
Arzt in Weiterbildung

#### **Promotion**

12/2018 **Leipzig Kongress der DIVI (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin)**  
Poster und Kurzvortrag zum Thema „Epileptische Anfälle durch maximale Meropenem-Serumspiegel“, Erstautorenschaft

Seit 11/17 **Doktorand im „Sepsisdialog“**  
Anästhesie, Universitätsmedizin Greifswald  
bei PD Dr. med. habil. M. Gründling

#### **Studium**

10/2015 – 12/2021 **Universität Greifswald**

Humanmedizin

12/2021 **Approbation als Arzt**

(Abschlussnote 2,33)

#### **Berufsausbildung**

10/2012 – 09/2015 **Medizinische Hochschule Hannover**

Gesundheits- und Krankenpflege

09/2015 **Staatliches Examen**

(Abschlussnote 1,0)

#### **Freiwilliges Soziales Jahr**

08/2011- 07/2012 **Johanniter-Unfall-Hilfe e.V.**

Patiententransfer

**Schulbildung**

2003-2011	<b>Gymnasium Marienschule Hildesheim</b> Abitur 2011 (Abschlussnote 2,0)
1999-2003	Grundschule Algermissen & Lühnde

**Zusätzliche Qualifikationen/ Praktika/ Nebentätigkeiten**

2017-2020	<b>studentische Hilfskraft</b> Arbeitsgruppe „Sepsisdialog“ retrospektive Datenerfassung, Laborarbeit
2016-2019	<b>studentischer Tutor</b> Institut für Anatomie und Zellbiologie Greifswald
2015-2020	<b>Sonderwache</b> Universitätsmedizin Greifswald
2011- 2015	<b>Praktikum im Rettungsdienst</b> (ca 4x jährlich/ 48 Stunden)

**Kurse**

08/2011- 11/2011	<b>Sanitätshelfer (B2)</b>
02/2016	<b>Operationskurs</b> des Jungen Forums der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie
03/2015	<b>Basale Stimulation in der Pflege</b>
05/2014	<b>Kinaesthetics in der Pflege</b>

**Soziales Engagement**

2017-2021	<b>Ehrenamt</b> im Boulderverein „Greifsbloc e.v.“ Kinderbetreuung, Kursleitung
-----------	---



## Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an all jene, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ich bedanke mich besonders bei Herrn Privatdozent Dr. med. Matthias Gründling für die Bereitstellung des überaus interessanten Themas der vorliegenden Arbeit. Insbesondere gilt mein Dank der hervorragenden Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Als Leiter des Qualitätsmanagementprojektes Sepsisdialog unterstütze er mich auf vielfältige Weise und sorgte durch interessante Ideen für neue Anregungen und den stetigen Fortgang der Dissertation.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Sepsisdialogs für die wissenschaftliche Unterstützung bedanken. Besonders erwähnt sei hier Frau Manuela Gerber für die ausdauernde organisatorische Hilfe.

Für die Durchführung und Auswertung des therapeutischen Drugmonitorings danke ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Mladen V. Tzvetkov und Herrn Prof. Dr. med. Stefan Engeli und dem Team der klinischen Pharmakologie. Insbesondere danke ich Herrn Dr. Eberhard Scheuch für die Hilfestellungen bei pharmakologischen Fragen und die hervorragende Zusammenarbeit.

Dr. rer. nat. Marcus Vollmer danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Für die große Unterstützung bei der Erstellung des Posters danke ich Dr. med. Sven-Olaf Kuhn, Dr. med. Christian Scheer, PD Dr. med. Felix v. Podewils.

Vielen Dank an meine Freunde und Familie für die Ermutigungen in herausfordernden Momenten während des Studiums und der Arbeit an der Dissertation.

Vielen Dank.