

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. W. Böttiger

Softwaregestützte Optimierung der antibiotischen Therapie septischer Patienten mit Piperacillin durch den Einsatz der Dosierungs-Software MwPharm++

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Torben Semer
aus Wickede (Ruhr)

promoviert am 02. April 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. A. Hohn
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. A. M. Jantsch

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

PD Dr. med. Andreas Hohn

Prof. Dr. med. Carsten Müller

Prof. Dr. med. Thorsten Annecke

Statistische Beratung: Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden im Rahmen der TARGET-Studie in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Köln ermittelt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden im Rahmen der TARGET-Studie im Labor für Therapeutisches Drug Monitoring des Zentrums für Pharmakologie des Universitätsklinikums Köln ermittelt.

Die auf den Behandlungseinheiten der Kliniken für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin sowie Klinik III für Innere Medizin (Allgemeine und interventionelle Kardiologie, Elektrophysiologie, Angiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin) des Universitätsklinikums Köln durchgeführten Dokumentationen erfolgten unter der Aufsicht der Prüf- und Stationsärzte.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 15.08.2024

Danksagung

Im Rahmen der TARGET-Studie durfte ich zunächst im Rahmen eines wissenschaftlichen Projektes seit Anfang 2017 viele Erfahrungen in vorgegebenen Abläufen klinischer Studien, der Arbeit in einem TDM-Labor sowie der Behandlung der Sepsis und den Herausforderungen der individualisierten Therapie mit Piperacillin-Tazobactam sammeln.

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, durch sie habe ich vielfältige Hilfe erfahren, ohne die die Umsetzung meines Promotionsvorhabens in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt zunächst PD Dr. med. A. Hohn, der mich initial 2016 für die TARGET-Studie begeistert hat und im weiteren Verlauf als zuständiger Prüfarzt und vor allem im Verlauf als mein Doktorvater einen entscheidenden Beitrag bei der Erstellung und Bearbeitung der Fragestellung dieser Dissertation geleistet hat. Der konstruktive Austausch im Rahmen regelmäßiger Gespräche war stets auf fachlicher wie auch persönlicher Ebene eine große Hilfe für mich und hat mich entscheidend geprägt.

Ebenso möchte ich mich bei Prof. Dr. C. Müller, Prof. Dr. T. Annecke, Dr. F. Dusse und M. Nellesen für die Zusammenarbeit im Rahmen der TARGET-Studie bedanken. Prof. Dr. C. Müller danke ich insbesondere für die regelmäßige Zusammenarbeit im TDM-Labor, die Bereitstellung der Software MwPharm++ sowie viele interessante Anregungen bezüglich der Auswertung der vorliegenden Daten.

Des Weiteren gilt mein Dank dem gesamten TARGET-Studententeam um PD Dr. med. S. Hagel, der die Nutzung der Kölner Studiendaten im Rahmen dieser Promotionsarbeit freundlicherweise genehmigt hat. Insbesondere Frau Braune war stets für Nachfragen erreichbar und so entscheidend am reibungslosen Ablauf der TARGET-Studie am Kölner Prüfzentrum beteiligt.

Mein Dank gilt ebenfalls meinem guten Freund und Ko-Doktoranden Lukas Süper, mit dem ich bereits mein Medizinstudium absolviert habe und auf den ich mich auch im Rahmen unserer Mitarbeit an der TARGET-Studie stets verlassen konnte.

Meinen Eltern, meiner Schwester, meiner Partnerin und all meinen StudienkollegInnen möchte ich herzlich danken für die vielseitige Unterstützung und den großen Rückhalt während des Verfassens dieser Dissertation.

Meinen Eltern Helmut und Martina Semer.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	14
2.1. Übersicht	14
2.2. Sepsis	17
2.2.1. Epidemiologie	17
2.2.2. Definitionen: Sepsis-1 bis Sepsis-3	17
2.2.3. Pathophysiologie	18
2.2.4. Klinik, Diagnostik und Therapie der Sepsis	22
2.3. Grundlagen von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	24
2.3.1. Grundbegriffe von Pharmakokinetik und -dynamik	25
2.3.2. Pharmakologisch relevante Veränderungen in der Sepsis	31
2.3.3. Pharmakokinetische Analyse	33
2.4. Piperacillin-Tazobactam	36
2.4.1. Anwendungsspektrum und Verträglichkeit	37
2.4.2. Dosis und Applikationsform	37
2.4.3. Pharmakologische Charakteristika	39
2.5. Individualisierung der antibiotischen Therapie	40
2.5.1. Therapeutisches Drug Monitoring und Nomogramme	40
2.5.2. Softwaregestützte Dosierung	42
2.6. Ziel: Softwaregestützte, personalisierte Therapie des septischen Intensivpatienten mit Piperacillin-Tazobactam	44
3. MATERIAL UND METHODEN	46
3.1. Hypothesen und Herangehensweise	46
3.2. TARGET-Studie	47
3.2.1. Primär- und Sekundärziele	48
3.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	49
3.2.3. Studienablauf	50
3.2.4. Dosierung von Piperacillin-Tazobactam in der TARGET-Studie	51

3.3.	Quantifizierung der Plasmaspiegel von Piperacillin	52
3.3.1.	Messmethodik am Prüfbereich Köln	52
3.3.2.	Benötigte Materialien im Rahmen der Spiegelbestimmung	53
3.4.	PK/PD-Analyse mittels MwPharm++	54
3.4.1.	PK/PD-Ziele	54
3.4.2.	Benutzeroberfläche und Dateneingabe in MwPharm++	55
3.4.3.	Populations-PK-Modell für Piperacillin	56
3.4.4.	PK/PD-Auswertung der Studienpatienten in MwPharm++	58
3.4.5.	Ermittlung von Anpassungsgüte und prädiktiver Performance	60
3.4.6.	Dosierung anhand von MwPharm++	61
3.4.7.	Monte-Carlo-Simulation	62
3.5.	Statistische Auswertung	65
4.	ERGEBNISSE	66
4.1.	Patientenkollektiv	66
4.2.	Softwaregestützte Dosierung mit MwPharm++	68
4.2.1.	Populationsbasierter Dosierungsvorschlag als Risikoindikator	68
4.2.2.	Durchgehende Verabreichung der populationsbasierten Dosierung	70
4.2.3.	Tägliche Dosisadaptation nach Bayesian-Algorithmus mit MwPharm++	74
4.3.	Performance des integrierten populationspharmakokinetischen Modells	79
4.3.1.	Anpassungsgüte und Abweichung von den tatsächlich erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen	79
4.3.2.	Pharmakokinetische Parameter	82
4.3.3.	Prädiktive Performance vor dem Start der antibiotischen Therapie	82
4.4.	Auswertung des TARGET-Subkollektivs	83
4.4.1.	Piperacillin-Serumkonzentrationen	83
4.4.2.	PK/PD-Ziele	87
4.4.3.	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate im Verlauf	88
4.5.	One size fits all? Monte Carlo Simulation möglicher Dosierungsregime	88
5.	DISKUSSION	93
5.1.	MwPharm++: Benefits der Software-gestützten Dosierung	94
5.2.	Anpassungsgüte des in MwPharm++ integrierten Modells und PK-Analyse	101

5.3.	Monte-Carlo-Simulation: one size fits all?	103
5.4.	TARGET-Studie: Patientenkollektiv, Piperacillin-Serumkonzentrationen und mögliche Benefits des Einsatzes von TDM	106
5.5.	Limitationen	114
6.	LITERATURVERZEICHNIS	117
7.	ANHANG	132
7.1.	Abbildungsverzeichnis	132
7.2.	Tabellenverzeichnis	134

Abkürzungsverzeichnis

(f)T_x: relativer Zeitanteil einer (ungebundenen) Serumkonzentration im Zielbereich X
ACN: Acetonitril
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARC: augmentierte renale Clearance
ARDS: acute respiratory distress syndrome
AUC: Area Under the Curve
BE: Blutentnahme
BMI: Body-Mass-Index
C: Plasmakonzentration, bspw. C_{ss} im Steady State
CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome
CC: clinical cure (klinische Heilung)
CFU: colony forming unit (Kolonie-bildende Einheit eines Erregers)
CL: Clearance
CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score
CRP: C-reaktives Protein
C_{sim}: simulierte Serumkonzentration
CSSC: Center for Sepsis Control and Care
DAMP: damage associated molecular pattern
DIC: disseminated intravascular coagulation
D_L: loading Dose (Aufsättigungsdosis)
D_M: maintenance Dose (Erhaltungsdosis)
E: Entlassung
ECOFF: epidemiologischer Cut-Off
eGFR: estimated GFR (geschätzte GFR)
EOT: Ende der Therapie (end of therapy)
EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion
FU: ungebundene Fraktion (unbound fraction)
GFR: glomeruläre Filtrationsrate
HESI: heated-positive-electrospray-ionization
HWZ: Halbwertszeit
ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist
IL: Interleukin, bspw. IL-2 Interleukin 2
IQR: Interquartilsabstand
ISTD: interner Standard
IV.R: Infusionsrate
k: Geschwindigkeitskonstante, bspw. k₀ Geschwindigkeitskonstante 0. Ordnung
K1-7: Kalibratoren 1-7
KG: Körpergewicht
KÖF: Körperoberfläche
LBM: Magermasse (lean body mass)
MAD: mittlerer art. Druck
MC: microbiological cure (mikrobiologische Heilung)
MCS: Monte-Carlo-Simulation
ME.k: metabolische Eliminationskonstante
MeOH: Methanol
mGFR: measured GFR (gemessene GFR)
MHK: minimale Hemmkonzentration
MODS: multiple organ dysfunction score
MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

NF- κ B: nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
PAMP: pathogen associated molecular pattern
 p_aO_2 : arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAR: Protease-aktivierter Rezeptor
PBP: Penicillin-bindendes Protein
PCT: Procalcitonin
PD: Pharmakodynamik
PipKon: TARGET-Kontrollgruppe
PipTDM: TARGET-Interventionsgruppe
PK/PD-Ziel: substanzspezifischer Ziel-Index der Arzneistofftherapie
PK: Pharmakokinetik
PRR: pattern recognition receptor
PTA: probability of target attainment (Wahrscheinlichkeit der Zielerreichung)
QC1-3: Qualitätskontrollen 1-3
RE.k: renale Eliminationskonstante
SAE: Sepsis-assoziierte Enzephalopathie
SAPS-II: Simplified Acute Physiology Score II
SIRS: systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
SRM: selektives Reaktionsmonitoring
SSC: Surviving Sepsis Campaign
TDM: Therapeutisches Drug Monitoring
UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung
 V_d : volume of distribution (Verteilungsvolumen)
VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken
ZNS: zentrales Nervensystem
ZVD: zentraler Venendruck

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Aus der weltweit unverändert hohen Inzidenz der Sepsis auf Intensivstationen mit einer Mortalität von bis zu 50 %, der vermehrten Resistenzbildung und ausbleibenden neuen Breitspektrum-Antibiotika resultiert die dringliche Notwendigkeit der Optimierung bereits etablierter Therapieformen. Die Ergebnisse der MEDUSA-Studie zeigen auf, dass nur 58 % der Sepsis-Patienten adäquat antibiotisch therapiert werden, obwohl insbesondere der zeitigen, empirischen Antibiotikatherapie ein großer Stellenwert für das Outcome der Patienten zuteilwird. Piperacillin-Tazobactam wird dabei als Beta-Laktam mit breitem antimikrobiellen Wirkspektrum häufig eingesetzt, wobei hinsichtlich des substanzspezifischen pharmakokinetisch-pharmakodynamischen (PK/PD) Ziels möglichst anhaltend ungebundene Serumkonzentrationen oberhalb der erregerspezifischen minimalen Hemmkonzentration (MHK) oder ihrem Vierfachen erreicht werden sollten ($fT_{>MHK}$ beziehungsweise $fT_{>4 \times MHK}$). Um dies zu ermöglichen, wird zunehmend die kontinuierliche Infusion der intermittierenden oder prolongierten Administration vorgezogen. Bei einer initial meist unbekannten MHK stehen epidemiologische Daten des EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) zur Verfügung, hierunter epidemiologische Cut-Offs (ECOFF). Nichtsdestotrotz wurde mittlerweile in einer Vielzahl von Studien aufgezeigt, dass viele kritisch kranke Patienten keine adäquaten Piperacillin-Serumkonzentrationen erreichen. Ein entscheidender Risikofaktor ist dabei aufgrund der vorwiegend renalen Elimination von Piperacillin (hydrophiles Beta-Laktam) eine erhöhte oder erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Die hohe pathophysiologische Dynamik der Sepsis mit konsekutiven PK/PD-Alterationen resultiert in Form von Mikrozirkulationsstörungen, Organdysfunktionen oder auch Schwankungen des Verteilungsvolumens in weiteren Risikofaktoren für inadäquate Serumkonzentrationen. Dabei gefährden sowohl Unter- als auch Überdosierungen das Outcome des kritisch kranken Patienten.

Experten als auch nationale und internationale Guidelines raten mittlerweile zur Individualisierung der Antibiotika-Dosierung durch den Einsatz von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) oder den eines softwaregestützten Bayesian-Algorithmus, bei dem anhand von gemessenen Serumkonzentrationen individuelle PK-Parameter und somit Dosisvorschläge ermittelt werden können.

Datengrundlage und Fragestellung

Dieser Arbeit liegen Daten einer Subpopulation der TARGET-Studie ($n = 27$) zugrunde, die als prospektive, multizentrische, einseitig verblindete klinische Prüfung den Einfluss des TDM von kontinuierlich verabreichtem Piperacillin-Tazobactam auf die Organfunktion und das Überleben von Intensivpatienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock untersucht hat. Trotz

der geringen Stichprobengröße der Subpopulation zeigt sich diese hinsichtlich epidemiologischer Parameter repräsentativ für Sepsis-Patienten in Europa und weltweit.

Im Rahmen dieses Promotionsvorhabens wurde *in silico* ermittelt, inwiefern die Piperacillin-Dosierung anhand der verbreiteten Softwareplattform MwPharm++ im Vergleich zur Standarddosierung (TARGET-Kontrollgruppe) oder zum täglichen TDM mittels Dreisatz (TARGET-Interventionsgruppe) hinsichtlich der erreichten Piperacillin-Serumkonzentrationen oder PK/PD-Ziele in der initialen intensivmedizinischen Behandlung von Sepsis-Patienten Vorteile bietet. Zudem wurde ermittelt, inwiefern das in MwPharm++ integrierte PK-Modell auch auf ein kritisch krankes Patientenkollektiv extrapoliert werden kann und in der Lage bleibt, Unterdosierungen vorherzusagen.

Anhand von MwPharm++ wurde einerseits eine rein auf populationspharmakokinetischen Daten basierende, kontinuierlich verabreichte Dosierung simuliert. Zudem wurde die tägliche Dosisanpassung mittels softwaregestütztem Bayesian-Algorithmus *in silico* modelliert. Abbildung 1 bietet einen Überblick über die untersuchten Piperacillin-Dosierungsschemata und einen Auszug der erreichten PK/PD-Ziele.

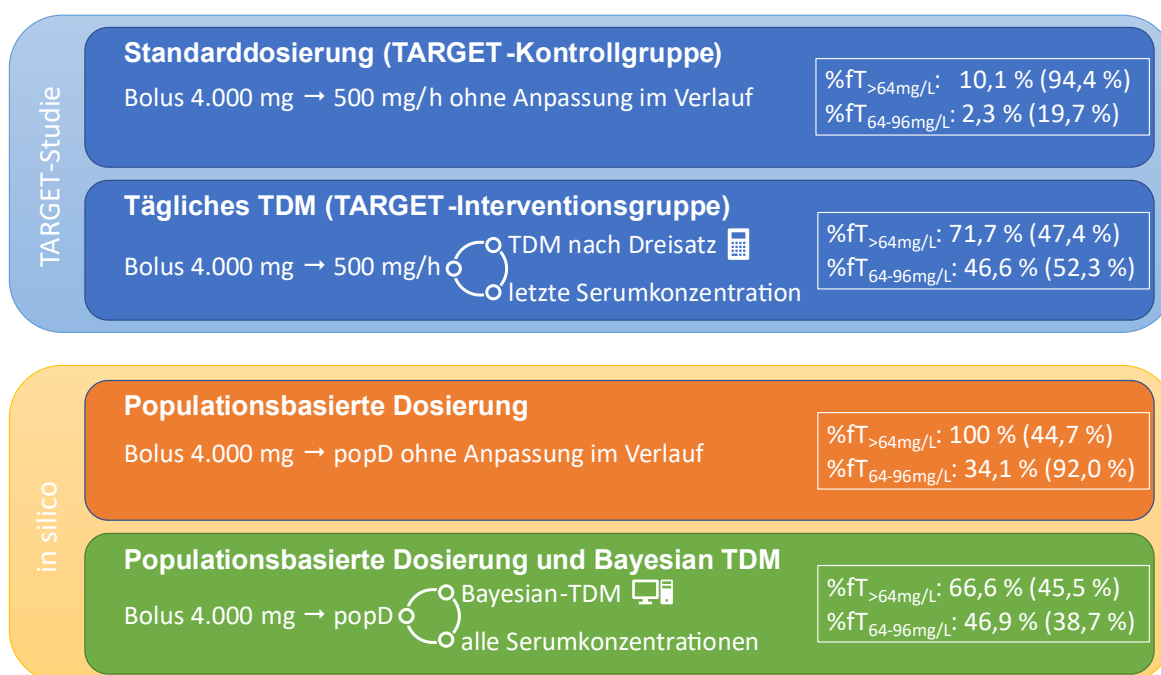


Abbildung 1: Übersicht über die untersuchten Piperacillin-Therapieschemata (Verabreichung stets als kontinuierliche Infusion) der TARGET-Studie (blau hinterlegt) sowie der simulierten Dosierungen durch MwPharm++ (gelb hinterlegt) samt erzielter PK/PD-Ziele %fT_{>64mg/L} und %fT_{64-96mg/L} (Zeitanteil der ungebundenen Piperacillinkonzentration in den Zielbereichen über 64 mg/L bzw. zwischen 64 und 96 mg/L); Angabe als Median (IQR)

Ergebnisse

Die Analyse der TARGET-Subpopulation konnte zeigen, dass die unter Standarddosierung erreichten Serumkonzentrationen von Piperacillin mit deutlichen inter- und intraindividuellen Schwankungen einhergehen. Nach initial identischer Verabreichung der Piperacillin-Standarddosis in beiden Gruppen erreichten nur 16 der 27 Patienten am ersten Studientag die ge-

wünschte Gesamtkonzentration von 80 mg/L. Im weiteren Verlauf wurden in der Interventionsgruppe mit täglichem TDM alle PK/PD-Ziele zu längeren Zeitanteilen erreicht, auch die erreichten Piperacillin-Serumkonzentrationen waren in Relation zur Kontrollgruppe im Durchschnitt höher. Die PK/PD-Ziele $\%T_{64-96\text{mg/L}}$ und $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$, also der Zeitanteil einer freien Piperacillin-Serumkonzentration zwischen dem Vier- und Sechsfachen des ECOFF für *Pseudomonas aeruginosa*, wurden dabei in der TARGET-Interventionsgruppe mit täglichem TDM zu signifikant längeren Zeitanteilen erreicht.

Die Primärhypothese dieses Promotionsvorhabens besagt, dass die softwaregestützte Piperacillin-Dosierung in der Frühphase der Sepsis im intensivmedizinischen Setting mit dem häufigeren Erreichen von Zielkonzentrationen und PK/PD-Zielen einhergeht. Es erfolgte die Simulation der oben genannten Dosierungsschemata im Vergleich zu jenen der TARGET-Studie. Die durchgehende Verabreichung des populationsbasierten Dosierungsvorschlages von MwPharm++ hätte im Vergleich zur Standarddosierung (TARGET-Kontrollgruppe) zu durchgehend höheren Serumkonzentrationen geführt, zudem wäre das PK/PD-Ziel $\%fT_{>64\text{mg/L}}$ ebenso wie $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$ zu statistisch signifikant längeren Zeitanteilen erreicht worden. Im Vergleich zur TARGET-Interventionsgruppe wäre $\%fT_{>64\text{mg/L}}$ zwar zu längeren Zeiträumen erreicht worden, ein statistisch signifikanter Unterschied liegt jedoch nicht vor ($p = 0,060$). Die durchgehende Verabreichung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags von MwPharm++ ist eine effektive Therapieoption, insbesondere bei fehlendem Zugang zu einem TDM-Labor.

Eine tägliche Dosisadaptation anhand des in MwPharm++ integrierten Bayesian-Algorithmus hätte im Vergleich zur TARGET-Kontrollgruppe ebenso zum signifikant längeren Erreichen der PK/PD-Ziele $\%T_{64-96\text{mg/L}}$, $\%fT_{>64\text{mg/L}}$ und $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$ geführt. Zur Interventionsgruppe der TARGET-Studie ergeben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der erreichten Serumkonzentrationen oder PK/PD-Ziele, vermutlich aufgrund des kurzen Untersuchungszeitraums. Differenzen hätten sich am ehesten auf Basis mehrerer Serumkonzentrationen ergeben, welche allesamt in den Bayesian-Algorithmus eingegangen wären, während der Dreisatz der TARGET-Interventionsgruppe nur die letzte Serumkonzentration einschließt.

Die populationsbasierte Dosierung, wie MwPharm++ sie vorschlägt, wurde im Rahmen einer Monte-Carlo-Simulation (MCS) mit verschiedenen, gängigen Dosierungsschemata der kontinuierlichen Infusion von Piperacillin-Tazobactam hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Erreichens (probability of target attainment, PTA) einer freien Steady-State-Serumkonzentration, die am Folgetag das Vierfache der MHK überschreitet, verglichen. Die PTAs wurden für verschiedene MHKs zwischen 0,5 und 128 mg/L ermittelt. Die Ergebnisse zeigen eindrücklich auf, dass eine „one-size-fits-all“-Strategie mit fixen Dosierungen den interindividuellen PK-Variationen kritisch kranker Sepsis-Patienten nicht gerecht wird: Ausgehend von einer MHK von 16 mg/L (ECOFF von Piperacillin für *Pseudomonas aeruginosa* nach EUCAST) führt die kon-

tinuierliche Infusion von 500 mg/h Piperacillin nur bei 48,3 % zu einer freien Serumkonzentration von 64 mg/L. Die populationsbasierte Dosierung mit MwPharm++ wäre hingegen bei 80,2 % der Patienten hierfür ausreichend. Die PTA fixer Dosierungsschemata variiert stark mit der individuellen renalen Elimination des Arzneistoffs, die populationsbasierte Dosierung kann dies ausgleichen. Eine Erhöhung fixer Dosierungsschemata bis zum Erreichen ähnlicher Resultate, wie sie durch die individualisierte Dosierung erreicht werden, geht mit einer deutlichen Zunahme potenziell toxischer Serumkonzentrationen einher und ist nicht empfehlenswert.

Das den Simulationen zugrundeliegende, in MwPharm++ integrierte PK-Modell für Piperacillin basiert zwar nicht auf einem kritisch kranken Patientenkollektiv, weist aber für die untersuchte TARGET-Subpopulation eine hohe Anpassungsgüte auf ($R^2 = 0,835$), die mit einem eigens für Sepsis-Patienten erstellten PK-Modell basierend auf populationspharmakokinetischen Ergebnissen von Dhaese et al. vergleichbar ist. Das integrierte PK-Modell wäre in der Lage gewesen, zehn der elf Unterdosierungen am ersten Studientag vorauszusagen. Zieht man den populationsbasierten Dosisvorschlag von MwPharm++ als diagnostischen Test mit einem Cut-Off von 500 mg/h (entsprechend der gängigen Piperacillin-Standarddosierung von 12.000 mg täglich) heran, beträgt die Sensitivität der Früherkennung von Unterdosierungen durch MwPharm++ 90,9 %, die Spezifität beträgt 50 %. So wäre anhand von MwPharm++ die frühzeitige Identifikation von Patienten möglich, die aufgrund eines erhöhten Risikos für Unterdosierungen eine höhere beziehungsweise individualisierte Piperacillin-Dosis erhalten sollten.

Schlussfolgerung

Im Gesamtbild zeichnet sich deutlich ab, dass die individualisierte, softwaregestützte Dosierung von Piperacillin beim kritisch kranken Sepsis-Patienten den deutlichen PK-Variationen dieser Patientenpopulation eher gerecht wird als fixe Standarddosierungsschemata und konsekutiv eher zu Ziel-Serumkonzentrationen oder gesetzten PK/PD-Zielen führt. Im Vergleich zum klassischen TDM zeichnen sich diesbezüglich im kurzen Untersuchungszeitraum zwar keine signifikanten Unterschiede ab, nichtsdestotrotz bringt die Anwendung einer Software wie MwPharm++ auch hier deutliche Vorteile mit sich:

- Bereits initial werden unterdosierte Patienten mit einer Sensitivität von 90,9 % erkannt.
- Die Blutentnahme muss nicht im Steady-State erfolgen, ihr Zeitpunkt ist frei wählbar.
- Die Berechnung einer erneuten Aufsättigungsdosis ist jederzeit möglich und insbesondere bei kritischen Unterdosierungen sinnvoll.
- Die Adaptation der Erhaltungsdosis kann, im Gegensatz zum klassischen TDM (TARGET-Interventionsgruppe), auf Basis aller vorherigen Serumkonzentrationen vorgenommen werden und ist so weniger anfällig für einzelne Ausreißer im Rahmen der PK-Variationen.
- Bei bekanntem Einfluss einer Kovariate ist eine Adaptation anhand dieser möglich, im Falle von Piperacillin zum Beispiel allein anhand der GFR.

2. Einleitung

2.1. Übersicht

Die Sepsis, definiert als lebensbedrohliche Organdysfunktion infolge einer dysregulierten Immunantwort auf eine Infektion, ist ein weltweit insbesondere auf Intensivstationen häufig anzutreffendes Krankheitsbild, das trotz tiefgreifender Fortschritte im Verständnis der komplexen Pathophysiologie weiterhin mit einer hohen Mortalität von bis zu 50,9 % einhergeht und den Kliniker so vor große Herausforderungen stellt.^{1,2} Dies ist nicht zuletzt auf ausbleibende Fortschritte in der Sepsis-Therapie zurückzuführen: Obwohl insbesondere der antibiotischen Behandlung eine entscheidende Bedeutung für das Outcome der Patienten zukommt, ist ein Großteil der Patienten diesbezüglich nicht adäquat versorgt.³⁻⁵ Mögliche Fehlerquellen liegen hierbei in der Substanzauswahl oder einer suboptimalen Wahl von Dosis, Therapiedauer und Applikationsform. Da weltweit Antibiotikaresistenzen zunehmen und gleichzeitig die Entwicklung neuer Breitspektrum-Antibiotika ausbleibt, gerät die Optimierung etablierter Antibiotikatherapien zunehmend in den Fokus aktueller Untersuchungen wie der TARGET-Studie.⁶⁻⁹

Ziel muss es sein, ebenjene Fehlerquellen als Stellschrauben der antibiotischen Therapie zu identifizieren und zu verbessern. Einen vielversprechenden Ansatz stellt eine individualisierte, optimierte Dosierung der Antibiotikatherapie dar, zumal insbesondere bei Sepsis-Patienten häufig nur subtherapeutische Plasmakonzentrationen erreicht und substanzspezifische pharmakokinetisch-pharmakodynamische Ziele (PK/PD-Ziele) verfehlt werden.¹⁰⁻¹² Dass das ausbleibende Erreichen von PK/PD-Zielen mit einem schlechteren Outcome einhergeht wurde von Roberts et al. bereits 2014 im Rahmen der DALI-Studie hervorgehoben.⁴ Richter et al. konnten zuletzt erstmals nachweisen, dass ein zeitnahes Erreichen von PK/PD-Zielen in der Piperacillin-Therapie kritisch kranker Patienten mit einer signifikant niedrigeren Mortalität einhergeht.¹³ In Einzelfällen werden auch potenziell toxische Substanzkonzentrationen von Beta-Laktam-Antibiotika erreicht, die es ebenso zu verhindern gilt.¹⁴ Trotz anderweitiger Empfehlungen und zunehmender Evidenz für die Überwachung der erreichten Plasmakonzentrationen und die individualisierte Dosierung antibiotischer Therapien, beispielsweise durch Hinzunahme von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM), findet eine Umsetzung in der Klinik bislang jedoch kaum statt.¹⁵⁻¹⁷ Hier gilt es, im Sinne eines besseren Outcomes der Patienten anzusetzen: Fokus dieser Arbeit sind die möglichen Vorteile einer softwaregestützten, individuellen Piperacillin-Therapie in der intensivmedizinischen Behandlung von Sepsis-Patienten unter Zuhilfenahme der Software MwPharm++. Diese Fragestellung wurde an einem lokalen Subkollektiv der kontrollierten, multizentrischen TARGET-Studie überprüft, die den Effekt von TDM der antibiotischen Therapie mit Piperacillin auf das Outcome septischer Intensivpatienten evaluiert.¹⁸ Piperacillin zählt als Beta-Laktam-Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum insbesondere in der weltweit vertriebenen Fix-Kombination mit dem Betalaktamase-Inhibitor Tazobactam zu

den am häufigsten im Rahmen einer Sepsis eingesetzten Antibiotika.^{15,19} Dabei ist das zu optimierende PK/PD-Ziel von Beta-Laktamen der Zeitanteil, in dem die freie Serumkonzentration des Antibiotikums die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Erregers oder ein Vielfaches ebenjener überschreitet.²⁰ Um dies zu erreichen, wurde in den letzten Jahren zunächst die Applikationsform von Piperacillin einer kritischen Überprüfung unterzogen. Experten empfehlen mittlerweile anstelle der weltweit etablierten, wiederholten Kurzinfusion von Piperacillin-Tazobactam zunehmend dessen prolongierte oder kontinuierliche Applikation.²¹ Die BLING-III-Studie soll an 7.000 kritisch kranken Sepsis-Patienten die Mortalität unter intermittierender versus kontinuierlicher Piperacillin-Infusion näher untersuchen.²² Im Rahmen der BLING-II-Studie konnte 2015 bereits bei gleicher Fragestellung mit kleinerem Patientenkollektiv durch Dulhunty et al. keinerlei Unterschied bezüglich des 90-Tage-Überlebens festgestellt werden.²³ Die komplexe Pathophysiologie der Sepsis geht mit signifikanten intra- und interindividuellen Veränderungen entscheidender pharmakokinetischer Prozesse von der Absorption bis zur Elimination einher, die wiederum mit alternierenden pharmakodynamischen Effekten einhergehen. So zeigt sich das Verteilungsvolumen der Substanz aufgrund eines capillary leakage oft deutlich erhöht und die Clearance divergiert je nach Organfunktion.¹⁰ So werden Optimierungen über die Applikationsform hinaus unausweichlich: Auch erhöhte Dosierungen von kontinuierlich verabreichtem Piperacillin-Tazobactam gehen häufig mit nur unzureichenden Serumkonzentrationen einher.^{10–12,24} Aufgrund ihrer Konsequenzen für die Pharmakokinetik von Piperacillin gelten insbesondere eine hohe glomeruläre Filtrationsrate (GFR) sowie das kapilläre Leck als Risikofaktoren für inadäquate Serumkonzentrationen.^{25–27}

Diese zahlreichen pathophysiologischen Veränderungen und die Heterogenität der Sepsis-Patienten lässt vermuten, dass die bisher weit verbreitete Anwendung einer „one-size-fits-all“-Strategie mit fixen Dosierungsschemata, die meist auf vor der Zulassung durchgeführten PK/PD-Analysen gesunder Probanden beruhen, den pharmakokinetischen Variationen septischer, kritisch kranker Patienten nicht gerecht werden. Vielmehr besteht die Gefahr einer Underdosierung mit möglicherweise gravierenden Folgen für das Outcome.²⁸

Sowohl Experten als auch die Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign (SSC), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und der Paul Ehrlich Gesellschaft als auch die S3-Leitlinie der Sepsis empfehlen eine Individualisierung der Therapie durch den Einsatz von möglichst Software-gestütztem TDM.^{16,29–32} Während hierbei traditionell, wie im Fall von Vancomycin, potenziell toxische Überdosierungen verhindert werden sollen, kann TDM auch eingesetzt werden, um im Falle kritisch kranker Patienten ausreichende Serumkonzentrationen zwecks Optimierung der Erregereradikation sicherzustellen. Trotz der zunehmenden Evidenz sowie zahlreicher Expertenempfehlungen wird TDM in der antibiotischen Therapie auf Intensivstationen nicht routinemäßig eingesetzt.¹⁵ Eine 2023 publizierte, weltweite Umfrage zeigte auf, dass weiterhin nur 43 % der Intensivstationen ein TDM für Piperacillin durchführen.³³ Dies liegt nicht

zuletzt an fehlenden technischen Voraussetzungen, der erschwerten Probenlogistik sowie Unklarheiten bezüglich Zielkonzentrationen und Abnahmezeitpunkt. Der mögliche Benefit des Einsatzes von TDM in der Piperacillin-Therapie der Sepsis wurde zuletzt abseits der dieser Promotion zugrundeliegenden TARGET-Studie auch in der DOLPHIN-Studie untersucht.^{18,34,35} Softwareplattformen wie MwPharm++ können den Arzt mit populationspharmakokinetischen Modellen und Bayesian-Algorithmen über ein klassisches TDM hinaus unterstützen.³⁶ Trotz zunehmenden Experten-Empfehlungen fehlen hierzu jedoch belastbare klinische Daten.^{37,38}

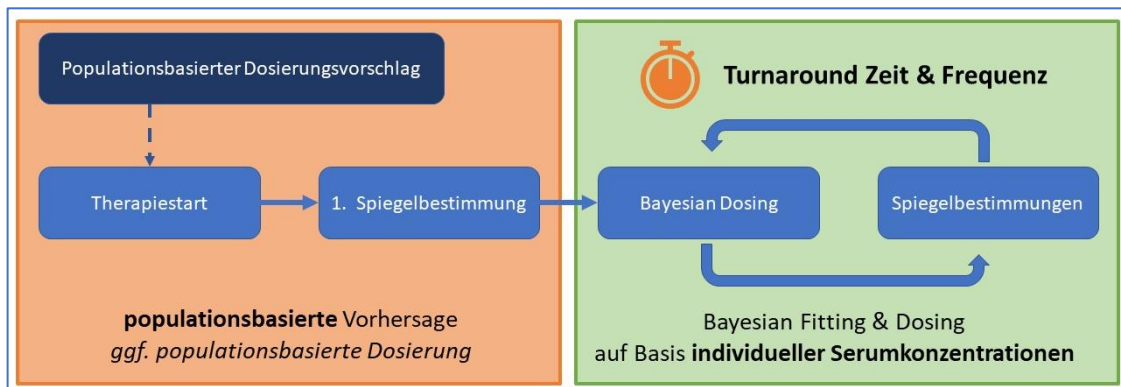


Abbildung 2: Stellenwert des populationspharmakokinetischen Modells bis zur ersten Spiegelbestimmung

Abbildung 2 bietet einen Überblick über die verschiedenen Optimierungsansätze der softwaregestützten, individualisierten antibiotischen Therapie. Einen potenziell hohen Stellenwert haben die angewandten populationspharmakokinetischen Modelle insbesondere auch im Zeitraum vor der ersten Spiegelbestimmung: Hier erfolgt meist eine Standarddosierung „im Blindflug“, ein geeignetes PK-Modell hingegen kann jedoch bereits hier Patienten erkennen, die von individuellen Dosierungen profitieren könnten. Im weiteren Verlauf erfolgt auf Basis der erfassten Serumkonzentrationen und Patientencharakteristika (z. B. Serum-Kreatinin) anhand eines Bayesian-Algorithmus eine regelmäßig aktualisierte Dosierungsempfehlung.

Inwiefern die softwaregestützte Dosierung von Piperacillin anhand von MwPharm++ in der intensivmedizinischen Therapie von Sepsis-Patienten den etablierten Dosierungsschemata oder einem klassischen TDM hinsichtlich des Erreichens von Ziel-Serumkonzentrationen sowie PK/PD-Zielen überlegen ist, soll im Rahmen dieser Arbeit ermittelt werden. Bei einer unverändert hohen Inzidenz und Mortalität der Sepsis in Deutschland und weltweit sowie bislang ausbleibenden Fortschritten in den bisher etablierten antibiotischen Therapieschemata nach fixer „One size fits all“-Dosierung stellt die softwaregestützte Individualisierung auch nach Ansicht führender Experten einen vielversprechenden Ansatz dafür dar, eine längst überfällige Verbesserung des klinischen Outcomes sicherzustellen.^{36,39} So könnten ausgedehnte Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie der Sepsis mit ihrer inter- wie intraindividuellen Dynamik endlich auch in einer Individualisierung der Sepsis-Therapie umgesetzt werden.

2.2. Sepsis

Bei der Sepsis handelt es sich nach aktuell gültiger Definition (Sepsis-III, 2016, siehe Kap. 2.2.2) um eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, welche durch eine dysregulierte Antwort des Immunsystems auf eine Infektion ausgelöst wird.⁴⁰ Gemäß Daten der INSEP-Studie ist auf deutschen Intensivstationen fast jeder fünfte Patient betroffen.¹

2.2.1. Epidemiologie

Die Sepsis und der septische Schock stellen im Krankenhaus die dritthäufigste Todesursache dar.² Von weltweit jährlich 19 Millionen Sepsis-Patienten überleben 14 Millionen, nur die Hälfte erholt sich vollständig.⁴¹ Eine weltweite Punktprävalenzstudie zeigte 2017, dass 53,6 % der Intensiv-Patienten an einer Infektion litten. Nach Sepsis-Definition wurde nicht differenziert.⁴² 2013 wurden in Deutschland 279.530 Sepsis-Fälle kodiert, 24,3 % verstarben.⁴³ Die wohl aktuellsten epidemiologischen Daten aus Deutschland lieferte die INSEP-Studie 2013: Gemäß veralteter Sepsis-1-Definition betrug die Punktprävalenz der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks auf der Intensivstation 17,9 %.¹ Die Intensivstationsletalität der schweren Sepsis betrug 16,7 %, die des septischen Schocks 37,3 %. Gemäß der neuen Sepsis-3-Definition für den septischen Schock ergab sich eine Intensivstationsletalität von 44,3 % und eine Gesamtkrankenhausletalität von 50,9 %.¹ Der Infektionsursprung war in 57,2 % der Fälle nosokomial, als Infektionsfokus wurden meist die unteren Atemwege (46,6 %), das Abdomen (28,7 %) sowie der Urogenitaltrakt (12,6 %) identifiziert.¹ Dies deckt sich mit den Ergebnissen der MEDUSA-Studie sowie Daten aus EPIC-II.^{3,44,45} Die Erregeridentifikation gestaltet sich meist als schwierig, so sind nur 20 bis 40 % der Blutkulturen positiv.⁴⁶ Laut EPIC-II-Studie sind 62 % der Erreger gram-negativ, als häufigste Erreger wurden *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* sowie *Klebsiellae* ermittelt. In 47 % der Blutkulturen wurden gram-positive Erreger festgestellt, vor allem *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* sowie *Streptococcus pneumoniae*. In 19 % der Blutkulturen wurden Pilze detektiert.⁴⁴

Abseits neonatologischer Patienten erreicht die Sepsis ihren Häufigkeitsgipfel im hohen Alter. Aufgrund der parallel auf 60,3 % steigenden Letalität stellt der demographische Wandel eine weitere Herausforderung dar und bietet Anlass, die Therapie weiter zu optimieren.⁴³

2.2.2. Definitionen: Sepsis-1 bis Sepsis-3

Die Definition der Sepsis unterlag seit der ersten Konsensuskonferenz 1991 mehreren Änderungen, zuletzt 2014 in Form der Sepsis-3-Definition, welche bis heute gültig ist.⁴⁰

Im Rahmen der Sepsis-1- (1991) sowie Sepsis-2-Definition (2001) ging man vom systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) als Grundlage jeder Sepsis aus. Die Diagnose wurde abseits der vermuteten oder nachgewiesenen Infektion an das Vorliegen von mindestens zwei der vier SIRS-Kriterien geknüpft. Diese umfassen Hypo- bzw. Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe sowie Abweichungen der Leukozytenzahl. Neben der Sepsis wurden

die schwere Sepsis mit einer zusätzlichen Organdysfunktion sowie der septische Schock mit katecholaminpflichtiger, volumenrefraktärer Hypotonie definiert.^{47,48}

2014 wurden deutliche Fortschritte im pathophysiologischen Verständnis der Sepsis in der neuen Sepsis-3-Definition umgesetzt.⁴⁰ Die zuvor festgelegten, recht unspezifischen SIRS-Kriterien wurden als unzulänglich betrachtet, die neue Definition hingegen empirisch sowie evidenz- und datenbasiert erstellt. Hierzu wurden Studiendaten von 706.399 Patienten ausgewertet.⁴⁹ Auch der Begriff der schweren Sepsis wurde als redundant eingestuft, es wird seither nur noch zwischen einer Sepsis und einem septischem Schock differenziert. Als Sepsis gilt seitdem eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, welche auf einer dysregulierten Immunantwort auf eine Infektion beruht. Für die Quantifizierung der Organdysfunktion soll der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) herangezogen werden, ein Anstieg von mindestens zwei Punkten gilt hierbei als neu aufgetretene Organdysfunktion. Beim septischen Schock hingegen steigt per definitionem der Laktatwert auf über 2 mmol/l und eine vasopressorische Therapie ist notwendig, um einen mittleren arteriellen Druck (MAD) von mindestens 65 mmHg aufrechtzuerhalten. Eine ursächliche Hypovolämie ist zuvor auszuschließen.^{40,49,50}

Seit der Veröffentlichung der Sepsis-3-Definition ist somit der SOFA-Score das entscheidende Instrument zur Identifizierung septischer Patienten (siehe Tab. 1).⁵¹ Ein Anstieg des SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte geht mit einem Mortalitätsrisiko von über 10 % einher, generell steigt die Mortalität der Patienten mit steigendem SOFA-Score.^{49,51}

Organsystem und Parameter	SOFA-Score-Punkte				
	0	1	2	3	4
Lunge: PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	≥ 400	< 400	< 300	< 200 <i>beatmet</i>	< 100 <i>beatmet</i>
Gerinnung: Thrombozyten [x10 ³ /mm ³]	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber: Bilirubin [mg/dl]	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12,0
Kreislauf: MAD [mmHg], Vasopressoren [µg/kg]	MAD ≥ 70	MAD < 70	Dopamin < 5 Dobutamin	Dopamin 5,1 - 15 Adrenalin ≤ 0,1 Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 Adrenalin > 0,1 Noradrenalin > 0,1
ZNS: Glasgow Coma Scale	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Niere: Kreatinin [mg/dl] (oder Diurese [ml/d])	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 (oder < 500)	> 5,0 (oder < 200)

Tabelle 1 Kriterien des SOFA-Scores (Sequential Organ Failure Assessment) nach Vincent et al.⁵¹

PaO₂ arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂ inspiratorische Sauerstofffraktion, MAD mittlerer arterieller Druck, ZNS Zentrales Nervensystem

2.2.3 Pathophysiologie

Das pathophysiologische Verständnis der Sepsis unterlag in den letzten Jahren vielen Änderungen: Anstelle eines rein pro-inflammatorischen Geschehens rückt zunehmend eine dynamische Immunantwort unter pro- und anti-inflammatorischen Einflüssen in den Fokus der Forschung. Nachdem initial meist pro-inflammatorische Prozesse überwiegen (SIRS), kommt es im Anschluss zu einer kompensatorischen anti-inflammatorischen Reaktion (CARS).⁵² Pro-

und anti-inflammatorische Phasen überlappen sich (siehe Abb. 3).⁵³ Die Sepsis ist pathophysiologisch ein hochkomplexes Krankheitsbild, Abbildung 4 liefert hierzu einen Überblick. Die verschiedenen Prozesse haben entscheidende, dynamische Einflüsse auf die Umsetzung eines Arzneistoffs durch den Körper, die Pharmakokinetik (siehe Kap. 2.3). Hieraus resultieren volatile Serumkonzentrationen, die im Falle der antibiotischen Therapie der Sepsis insbesondere in ihrer frühen Phase mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder auch einer unzureichenden Erregereradikation einhergehen und das Outcome der Patienten gefährden.^{54,55}

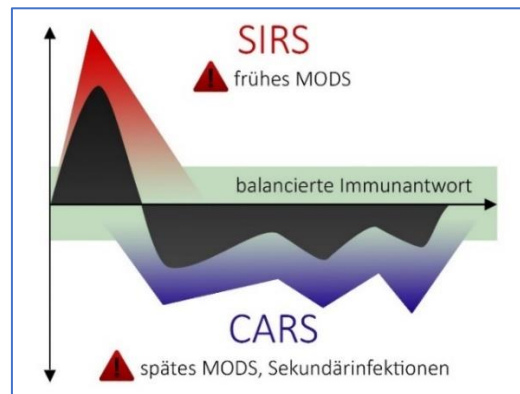


Abbildung 3: Pro- und anti-inflammatorische Komponenten der Immunantwort der Sepsis
 rot = SIRS, blau = CARS, grau = resultierende Immunlage, grün = balancierte Immunantwort
 SIRS = systemische inflammatorische Reaktion; CARS = kompensatorische anti-inflammatorische Reaktion
 MODS = Multiorganversagen (multiple organ dysfunction syndrome)
 nach Uhle et al. 2015 (Sepsis und Multiorganversagen - Pathophysiologie der Sepsis, Abb. 1)

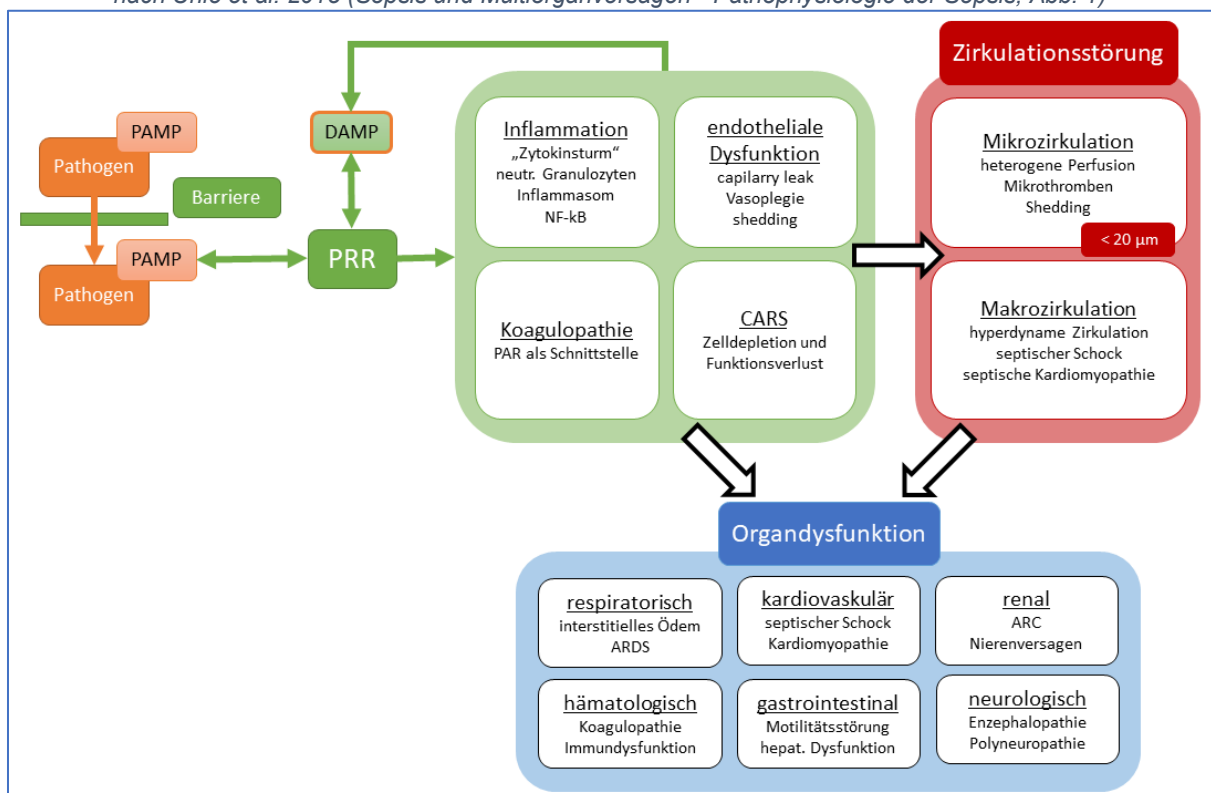


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Kernprozesse der Pathophysiologie der Sepsis
 orange = Pathogen, grün = Immunsystem, rot = Kreislauf, blau = Organdysfunktionen
 PAMP = pathogen-associated molecular patterns; DAMP = damage-associated molecular patterns
 PRR = pattern recognition receptors; CARS = kompensatorische anti-inflammatorische Reaktion;
 PAR = protease-activated receptors; ARDS = acute respiratory distress syndrome;
 ARC = augmented renal clearance

Eine umfassende, aktuelle Darstellung der Pathophysiologie der Sepsis würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, im Folgenden werden insbesondere die für die pharmakokinetischen Alterationen relevanten Teilbereiche umrissen.

Zu Beginn der Sepsis steht stets der Integritätsverlust einer körpereigenen Barriere, meist respiratorisch oder gastrointestinal, mit darauffolgender Infektion. Der Erreger wird anhand charakteristischer, evolutiv konservierter Oberflächenstrukturen durch Zellen des angeborenen Immunsystems erkannt. Diese sogenannten „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs, z. B. bakterielles Lipopolysaccharid) werden dabei durch „pattern recognition receptors“ (PRRs, z. B. Toll-like receptors) auf immunkompetenten Zellen erkannt, es folgt die unspezifische Immunantwort.⁵⁶ Die folgende, aus der Balance geratene **Inflammation** ist die erste pathophysiologische Säule der Sepsis. PRRs sind ebenso in der Lage, Strukturen endogenen, nicht infektiösen Ursprungs zu erkennen. Diese „damage-associated molecular patterns“ (DAMP, Alarmine, z. B. heat shock Proteine), werden auch im Rahmen einer Sepsis von untergehenden Zellen freigesetzt. Sie sind wie PAMPs in der Lage, über PRRs eine Immunantwort auszulösen.⁵⁷ Die PRR-vermittelte Aktivierung des Komplementsystems aktiviert, häufig NF-κB induziert, pro-inflammatorische Kaskaden (sog. „Zytokinsturm“).^{58,59}

Die Sepsis beruht pathophysiologisch neben der unbalancierten Inflammation auf drei weiteren Säulen: Endotheliale Dysfunktion, septische Koagulopathie und CARS. Infolgedessen kommt es zu Störungen der Mikro- sowie Makrozirkulation und Organfunktionen bis zum Multiorganversagen.⁶⁰ In der Konsequenz sind auch pharmakokinetische Prozesse betroffen (siehe Kap. 2.3.2): So können Organdysfunktionen mit Veränderungen von Metabolismus und Elimination einhergehen, Störungen von Makro- und Mikrozirkulation hingegen beeinträchtigen die Penetration des Infektionsfokus durch die antibiotisch wirksame Substanz.

Der **endothelialen Dysfunktion** wird eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Organdysfunktionen und somit eine Schlüsselrolle im Krankheitsbild der Sepsis zugeschrieben.^{61,62}

Das Gefäßendothel reguliert mit Zytoskelett, Glykokalyx und interzellulären Adhäsionsmolekülen Vasotonus, selektive Permeabilität sowie Gerinnung.⁶³ Endothelzellen verfügen ebenfalls über PRRs und werden im Rahmen einer Inflammation aktiviert.⁶⁴ Vasodilatation und erhöhte Permeabilität ermöglichen daraufhin den Einstrom und die Migration von Immunzellen in das betroffene Gewebe, Thromben isolieren den Infektionsherd.⁶⁰ Im Rahmen der Sepsis kommt es auch hier zu einer überschießenden, systemischen Reaktion mit Vasoplegie, Kapillarlecks („capillary leakage“) und Verlust der gerinnungshemmenden Funktion. In aktivierten Endothel-Zellen wird NF-κB-induziert die Stickstoffmonoxid-Synthase aktiv, das entstehende Stickstoffmonoxid vermittelt eine Vasodilatation der Arteriolen und eine Lockerung der tight junctions.^{59,65–67} Es kommt zur charakteristischen Vasoplegie mit erniedrigtem MAD sowie dem Auftreten ausgedehnter Ödeme mit intravasalem Volumenmangel durch ein Kapillarleck.^{68,69} Matrix-Metalloproteinasen greifen die Glykokalyx an („shedding“), sie wird durchlässiger für

Plasmaproteine wie Albumin.^{70,71} Im Gesamtbild kommt es im Rahmen einer Sepsis zu einer systemischen endothelialen Barrierestörung mit capillary leakage, dem Austreten von Proteinen und Plasma nach extravaskulär und intravasalem Volumenmangel. Es kommt zu Ödemen und Nierenversagen.⁷² Dies führt auch zu Variationen des Verteilungsverhaltens sowie der Elimination von Arzneistoffen.

Eine Sepsis geht zudem oft mit einer Gerinnungsstörung, der **septischen Koagulopathie**, einher, meist vermittelt durch „protease-activated receptors“ (PAR). Es kommt zu Thrombosen und Blutungen bis hin zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).⁷³

Überlappend zur Immunantwort setzt auch die kompensatorische, anti-inflammatorische Reaktion **CARS** ein. Hier werden durch die Mediatoren IL-4, IL-10, IL-13 und TGF- β vor allem in späteren Phasen der Sepsis anti-inflammatorische Effekte vermittelt.⁵² Es kommt zur Depletion entscheidender Zellpopulationen sowie einem Verlust basaler Immunzellfunktionen.⁵³

Auf Basis von Inflammation, endothelialer Dysfunktion, septischer Koagulopathie und CARS entstehen signifikante Störungen der Mikro- und Makrozirkulation.

Als **Mikrozirkulation** bezeichnet man das terminale Gefäßsystem mit einem Durchmesser unter 20 μ m, also Arteriolen, Kapillaren und postkapilläre Venolen. Das mikrozirkulatorische Korrelat einer Sepsis mit endothelialer Dysfunktion ist die heterogene Perfusion mit dem parallelen Auftreten normal, vermindert und übermäßig perfundierter Areale.⁷⁴ Es entstehen funktionelle arteriovenöse Shunts, durch die erhöhte Gefäßpermeabilität kommt es zur vermehrten Extravasation mit Diffusionsstörungen.^{74,75}

Durch die oben erläuterten Mechanismen mit Vasoplegie und endothelialer Dysfunktion mit intravasalem Volumenmangel kommt es in der **Makrozirkulation** zum Blutdruckabfall bis zum septischen Schock. Durch die sympathische Gegenregulation mit Tachykardie und erhöhtem peripheren Vasotonus ergibt sich initial eine hyperdynamische Zirkulation.⁷⁶ Bei der septischen Kardiomyopathie können zudem auch Kardiomyozyten selbst geschädigt werden.⁷⁷

Seit 2014 ist die **Organdysfunktion** essentieller Bestandteil der Sepsis-Diagnose.⁴⁰ Sie beruht neben der Infektion selbst auf der dysregulierten Immunantwort als auch auf intensivmedizinischen Maßnahmen. Analog zum SOFA-Score lassen sich diese in sechs Systeme einteilen: respiratorisch, kardiovaskulär, renal, hämatologisch, hepatisch und neurologisch.^{51,78,79} Respiratorisch droht ein acute respiratory distress syndrome (ARDS). Pathophysiologische Kernmechanismen sind endotheliale und epitheliale Barrierestörungen mit interstitiellem Lungenödem, Apoptosen epithelialer Zellen sowie mitochondrialen Schäden.⁸⁰

Die kardiovaskuläre Dysfunktion umfasst die hyperdynamische Zirkulation bei arterieller Hypotension, die septische Kardiomyopathie und die Gefahr eines septischen Schocks.⁸¹

Die renale Dysfunktion ist eine häufige Komplikation und geht mit einer erhöhten Mortalität einher.⁸² Während man früher von einer prärenalen, Hypoperfusions-bedingten Genese aus-

ging, sind heute eher Schäden durch überschießende Inflammation und Mikrozirkulationsstörungen Gegenstand der Forschung.⁸¹ Eine Nierenfunktionsstörung ist insbesondere für renal eliminierte Arzneistoffe wie Piperacillin von großer Bedeutung, aus einer dynamischen Elimination resultieren volatile Serumkonzentrationen. Es kommt zu subtherapeutischen Spiegeln, aber auch eine Akkumulation mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist möglich.⁸³

Eine gastrointestinale Dysfunktion kann als paralytischer Ileus, Cholestase oder Magengeschwür imponieren.⁸¹ Eine hepatische Dysfunktion tritt eher selten auf.⁸⁴

Die weiter oben bereits beschriebenen Veränderungen der Zell-Populationen sowie die septische Koagulopathie stellen die hämatologische Dysfunktion dar.

Seltener kommt es zur neurologischen Dysfunktion. Sie umfasst unter anderem das Delir, die Sepsis-assoziierte Enzephalopathie (SAE) sowie die critical-illness Polyneuropathie.⁸¹

Die hochkomplexe Pathophysiologie der Sepsis betrifft auch Kernprozesse der Pharmakokinetik (PK), also der Umsetzung eines Arzneistoffs durch den Körper. Sowohl die Aufnahme als auch die Verteilung, Umsetzung und Ausscheidung einer Substanz unterliegen so ausgeprägten inter- und intraindividuellen Variationen. Dieser Situation mit einer Standarddosierung von Antibiotika zu begegnen führt häufig zu inadäquaten Serumkonzentrationen.^{4,85} Das zunehmende Wissen um die PK-Variationen (siehe Kap. 2.3.2) bietet neue, vielversprechende Ansätze zur Therapieoptimierung, unter anderem die Software-gestützte Dosierung, die im Rahmen dieser Promotionsarbeit näher untersucht wird.

2.2.4. Klinik, Diagnostik und Therapie der Sepsis

Die **klinische Präsentation** der Sepsis ist heterogen und beruht auf dem Infektionsfokus sowie Zeichen der Immunantwort. Unwohlsein, Fieber, Tachykardie, Tachypnoe, arterielle Hypotonie und ein veränderter Geisteszustand können Hinweise auf eine mögliche Sepsis darstellen.⁸⁶ Als klinische Zeichen einer Mikrozirkulationsstörung imponieren eventuell ein marmoriertes Hautbild, an den Knien besonders gut quantifizierbar (Mottling Score), sowie eine verzögerte Kapillarfüllung, beispielsweise an den Fingernägeln (capillary refill time). Diese Anzeichen erlauben gar Rückschlüsse auf die Mortalität beim septischen Schock.⁸⁷

Zentrales Ziel der **Diagnostik** ist die Früherkennung der Sepsis zwecks zügiger Fokussanierung und Behandlung. Seit 2004 veröffentlicht die SSC Leitfäden für die Diagnose und Therapie der Sepsis.⁸⁸ Die Guidelines wurden 2008, 2012, 2016 und zuletzt 2021 aktualisiert.^{30,32,89,90}

Die S3-Leitlinie der Deutschen Sepsis Gesellschaft e. V. orientiert sich an den SSC-Guidelines und wurde zuletzt Ende 2018 aktualisiert und befindet sich in Überarbeitung.²⁹

Nach Sepsis-3-Definition ist eine Organdysfunktion mit einem SOFA-Score-Anstieg um zwei Punkte essentiell für die Diagnose einer Sepsis (siehe Kap. 2.2.2).⁴⁰ Entsprechend gilt es, eventuelle Dysfunktionen von Lunge (Horovitz-Quotient), Gerinnungssystem (Thrombozytenzahl), Leber (Bilirubin), Kreislauf (MAD), zentralem Nervensystem (Glasgow Coma Scale) sowie der Niere (Kreatinin, Diurese) zu ermitteln.⁵¹ Veraltete Maßnahmenbündel wurden 2018

revidiert und das „**hour-1-bundle**“ etabliert. Für die erste Stunde werden die Laktat-Messung, die Abnahme von Blutkulturen mit anschließendem Start einer empirischen Antibiotika-Therapie, eine kristalloide Volumentherapie mit 30 ml/kg bei Hypotension oder einem Laktat von 4 mmol/L sowie gegebenenfalls eine vasopressive Therapie, um während oder nach Volumensubstitution einen MAD von 65 mmHg aufrechtzuerhalten, empfohlen.⁹¹

Es empfiehlt sich, vor Beginn der antibiotischen Therapie direkt zwei oder drei Blutkultur-Paare aus unterschiedlichen Lokalisationen abzunehmen, um die Wahrscheinlichkeit eines Keimnachweises zu erhöhen.^{92–94} Eine Fokus-adaptierte Materialgewinnung, beispielsweise durch eine bronchoalveoläre Lavage, ist frühzeitig ratsam.⁹⁵

Laborchemische Biomarker spielen aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der Sepsis keinerlei Rolle, sind jedoch für das Therapie-Monitoring relevant.⁹⁶

Ein weiterer zentraler Bestandteil der SSC-Guidelines ist die zeitnahe Fokussuche und -sanierung, deren zügige Umsetzung direkt nach initialer hämodynamischer Stabilisierung auch das Outcome deutlich verbessert.^{3,32,97–100} Dies gilt insbesondere für die chirurgische Sanierung der abdominalen Sepsis.¹⁰¹ Da der Infektionsfokus nicht immer prompt ersichtlich ist, stellt die Bildgebung eine wichtige diagnostische Ergänzung dar. Als initiale Diagnostik eignet sich am ehesten die Computertomografie.¹⁰² Die Sonographie wiederum ist eine schnell verfügbare Diagnostik, die eine große Bedeutung in der hämodynamischen Verlaufsdagnostik kritisch kranker Patienten hat, weniger jedoch in der Initialdiagnostik.^{103,104}

Laborchemische Biomarker wie Procalcitonin (PCT) oder das C-reaktive Protein (CRP), die für die initiale Diagnose noch von untergeordneter Bedeutung waren, erlangen in der Verlaufskontrolle des Therapieerfolgs hingegen große Bedeutung.¹⁰⁵

Die **Therapie der Sepsis** umfasst gemäß SSC-Guidelines die hämodynamische Stabilisierung mit Volumen- und Katecholamin-Therapie, die Fokussanierung, die antimikrobielle Therapie sowie nach individueller Abwägung in Einzelfällen auch eine Kortikosteroid-Therapie. Diese Schritte erfolgen unter regelmäßiger Reevaluation von Fokus und Therapie-Ansprechen.³²

Als initiale **Volumentherapie** sieht die SSC-Leitlinie bei Sepsis-induzierter Hypoperfusion 30 ml kristalloide Lösung pro Kilogramm Körpergewicht des Patient über die ersten drei Stunden vor. Im November 2021 wurde diese Empfehlung im Rahmen der Aktualisierung der SSC-Guidelines auf eine schwache Empfehlung herabgestuft, da hierzu bisher keine prospektiven Daten vorliegen und eine Volumen-Bolusgabe beispielsweise bei nieren- oder herzinsuffizienten Patienten problematisch sein kann. Balancierte kristalloide Lösungen sollten verwendet und Kochsalzlösungen vermieden werden. Nach großvolumiger Gabe kristalloider Lösungen sollte eine Albumingabe erfolgen, kolloidale Lösungen werden nicht empfohlen.³² Als dynamische Verlaufsparemeter empfehlen die SSC-Guidelines Schlagvolumen, Schlagvolumenvariation oder die Antwort auf den passive-leg-raising-Test.³²

Bei fortbestehender Hypotension trotz angemessener Volumentherapie sollte noch im Rahmen des 1-h-Bündels die **Katecholamintherapie** initiiert werden, um einen MAD von 65 mmHg aufrechtzuerhalten. Als Vasopressor der Wahl gilt Noradrenalin, bei unzureichender Wirkung sollte Vasopressin ergänzt werden. Die nächste Eskalationsstufe liegt in der additiven Adrenalingabe. Im Falle einer kardial bedingten Hypoperfusion sollte Dobutamin eingesetzt werden. Ein Beginn der Katecholamintherapie kann zeitnah über einen peripheren Zugang erfolgen.³² Beim septischen Schock unter protrahiertem Katecholaminbedarf sollte gemäß aktualisierten SSC-Leitlinien die tägliche Gabe von 200 mg Hydrocortison erfolgen.³² Die Studienergebnisse zum Einsatz von **Kortikosteroiden** sind jedoch letztlich uneinheitlich, ein genereller Einsatz wird nicht empfohlen.^{32,106,107}

Eine weitere Säule der Sepsis-Therapie, die ebenfalls bereits im Rahmen des 1-h-Bündels begonnen werden sollte, ist die **antimikrobielle Therapie**.⁹¹ Trotz der hohen Bedeutung einer frühen, angemessenen Antibiotika-Therapie für das Outcome der Patienten werden laut Ergebnissen der MEDUSA-Studie nur circa die Hälfte der Sepsis-Patienten angemessen therapiert.^{3,5,108} Jegliche Verzögerung geht mit einem Anstieg der Mortalität daher.^{109,110} Gängige Breitspektrum-Antibiotika sind Piperacillin-Tazobactam oder Meropenem, gegebenenfalls kombiniert mit weiteren Substanzen wie Ciprofloxacin. Für Erreger wie MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) oder VRE (Vancomycin-resistente Enterokokken) kommt beispielsweise Linezolid infrage.^{32,111} Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen im Rahmen einer Sepsis erschweren jedoch das Erreichen adäquater antibiotischer Effekte deutlich.¹¹² Auch in den aktualisierten SSC-Guidelines 2021 spiegeln sich die Fortschritte im Verständnis der intra- und interindividuellen PK/PD-Variationen wider, so wurde beispielsweise für Beta-Laktame wie Piperacillin die prolongierte Infusion anstelle einer Bolusgabe empfohlen, zudem sollen im Rahmen der antibiotischen Therapie PK/PD-Ziele und -Charakteristika der angewandten Substanzen beachtet werden.³²

Weitere mögliche Therapiemaßnahmen umfassen die Gabe von Blutprodukten, die mechanische Beatmung, Nierenersatzverfahren, die Thrombose-Prophylaxe, die Kontrolle des Blutzuckerspiegels und die Stressulcus-Prophylaxe.³²

Die Sepsis wird heute analog zu Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Polytrauma als Notfall betrachtet. Zentraler Aspekt für den Therapie-Erfolg ist die adäquate antibiotische Therapie mit sofortiger Initiierung, angemessener Substanzauswahl samt Applikationsform und Sicherstellung einer ausreichenden Dosierung. Inwiefern eine Software-gestützte Dosierung von Piperacillin-Tazobactam hier zu einer weiteren Optimierung über die Applikationsform hinaus beitragen kann, ist Gegenstand dieses Promotionsvorhabens.

2.3. Grundlagen von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die **Pharmakokinetik (PK)** beschreibt die Umsetzung eines Arzneistoffs durch den Körper, die **Pharmakodynamik (PD)** hingegen dessen Wirkung auf ebenjenen Körper.¹¹³ Im Rahmen

der pathophysiologischen Veränderungen beim septischen Patienten unterliegen beide Prozesse deutlichen Abweichungen. Das Resultat sind inkonstante, Outcome-gefährdende Serumkonzentrationen.²⁵ Dies betrifft insbesondere Piperacillin, das als Beta-Laktam starken PK/PD-Schwankungen unterliegen kann.^{114,115}

2.3.1. Grundbegriffe von Pharmakokinetik und -dynamik

Die Pharmakokinetik beschreibt die Umsetzung eines Arzneistoffs durch den Körper und kann grafisch als Konzentrations-Zeit-Verlauf nach Verabreichung dargestellt werden.¹¹⁶ Die beteiligten Prozesse werden chronologisch nach dem ADME-Schema strukturiert: **A**bsorption, **D**istribution, **M**etabolismus und **E**xkretion.¹¹³ Die Pharmakodynamik hingegen fokussiert die Effekte der Substanz, beispielsweise durch Bindung an Zielstrukturen, ihre Darstellung erfolgt in Form von Dosis-Wirkungs-Kurven.¹¹⁷ Tabelle 2 bietet einen Überblick über die Kernprozesse.

Teilbereich	Einteilung	wichtige beteiligte Mechanismen
Pharmakokinetik <i>Konzentrations-Zeit-Kurve</i>	Absorption	Applikationsform → Aufnahme in die Blutbahn <i>Bioverfügbarkeit, Diffusion, First-Pass-Metabolismus</i>
	Distribution	Verteilung der zirkulierenden Substanz im Körper <i>Membranpermeabilität und Lipophilie, Verteilungsvolumen, Protein-Bindungsverhalten</i>
	Metabolismus	Biotransformation: Um- und Abbau des Pharmakons <i>vor allem hepatische Entgiftung und Vereinfachung der Exkretion, Cytochrom-P450-Wechselwirkungen</i>
	Exkretion	Ausscheidung <i>meist renal und / oder biliär</i>
Pharmakodynamik <i>Dosis-Wirkungs-Kurve</i>	Pharmakon → Zielstruktur → Wirkung, Nebenwirkung <i>MHK, Rezeptor / Zielstruktur, Agonismus / Antagonismus</i>	

Tabelle 2 Übersicht über Kernprozesse von Pharmakokinetik und -dynamik

Zu beachten ist hierbei, dass nur ein Teilbereich dieser Prozesse für den klinisch behandelnden Arzt quantifizierbar ist (siehe Abb. 5). Anstelle der pharmakodynamisch entscheidenden Konzentration am Fokus der Infektion wird im Rahmen eines TDM beispielsweise nur die Serumkonzentration bestimmt. Der letztlich entscheidende antibiotische Effekt am Fokus der Infektion selbst ist jedoch nicht sicher quantifizierbar.¹¹⁸

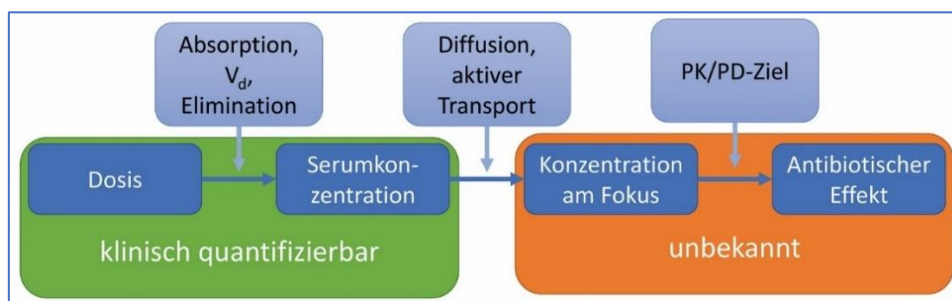


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Einflussfaktoren auf pharmakokinetische und -dynamische Prozesse der Antibiotika-Therapie und ihre klinische Quantifizierbarkeit, adaptiert nach Oellerich et al.¹¹⁸
 V_d = Verteilungsvolumen, PK/PD-Ziel = substanzspezifischer pharmakologischer Ziel-Index

Die **Absorption** umfasst Prozesse von der Applikation bis zur Ankunft der Substanz im Blutkreislauf. Die **Bioverfügbarkeit** erfasst den Anteil der Arznei, der die systemische Zirkulation

erreicht. Bei intravenöser Applikation beträgt sie 100 %, im Falle einer anderweitigen Administration kann sie jedoch eingeschränkt sein, unter anderem durch den First-Pass-Effekt.¹¹⁹

Die **Distribution** entspricht der Verteilung der Substanz von intravasal in das Gewebe. Das Verhältnis der verabreichten Dosis zur gemessenen Plasmakonzentration wird als Verteilungsvolumen bezeichnet, es charakterisiert den Distributionsprozess und wird sowohl von der Substanz und ihrem Bindungs- und Diffusionsverhalten als auch von patientenspezifischen Parametern wie dem Gesamtkörperwasser beeinflusst. Da sich der Infektionsfokus selbst meist extravaskulär befindet ist die Distribution für die antimikrobielle Wirkung am Infektionsfokus entscheidend, steht jedoch auch unter dem Einfluss multipler Faktoren wie Gewebepерfusion und substanzspezifischer Parameter wie Protein-Bindungsverhalten und Lipophilie.¹¹⁹

Der **Metabolismus**, der größtenteils hepatisch erfolgt, soll die spätere Ausscheidung von Xenobiotika ohne nutritiven Wert vereinfachen. Bei einigen Arzneien (sog. Prodrugs) entsteht erst im Rahmen dieser Biotransformation der pharmakodynamisch wirksame Metabolit.

Die **Exkretion**, die Ausscheidung von Arzneistoffen, erfolgt größtenteils renal oder hepatisch. Als renale Ausscheidungsprozesse kommen sowohl die glomeruläre Filtration der ungebundenen Fraktion als auch tubuläre Resorptions- und Sekretionsprozesse infrage, Haupteinflussfaktoren sind konsekutiv das Proteinbindungsverhalten und die tubuläre Rückdiffusion. Einige Pharmaka werden sowohl renal als auch hepatisch eliminiert.¹²⁰

Die meisten Arzneistoffe, so auch Piperacillin, unterliegen einer **linearen Pharmakokinetik (Kinetik 1. Ordnung)**: Die Plasmakonzentration im Steady-State (C_{pss}) als auch die Area under the curve (AUC) verhalten sich proportional zur verabreichten Dosis. Es wird nicht eine konstante Menge, sondern eine konstante Fraktion der Arznei ausgeschieden. Die Konzentrations-Zeit-Kurve ist daher eine Exponentialfunktion, durch Logarithmierung entsteht eine Gerade.¹¹⁶ Die **Geschwindigkeitskonstante k** setzt die Konzentrationsänderung pro Zeit in ein Verhältnis zur Konzentration, ihre Einheit ist t^{-1} beziehungsweise $Zeit^{-1}$.¹¹⁶

$$-\frac{dC}{dt} = k \times C \quad \text{Formel 1}$$

$$C = C_0 * e^{-kt} \quad \text{Formel 2}$$

$$\ln C = \ln C_0 - k * t \quad \text{Formel 3}$$

Formel 1: Änderungsgeschwindigkeit der Serumkonzentration bei Kinetik 1. Ordnung

Formel 2: Serumkonzentration zum Zeitpunkt t bei Kinetik 1. Ordnung

Formel 3: Logarithmierung der Formel 2

Serumkonzentration C (zu Beginn: C_0), Geschwindigkeitskonstante 1. Ordnung k, Zeit t, Differenz d

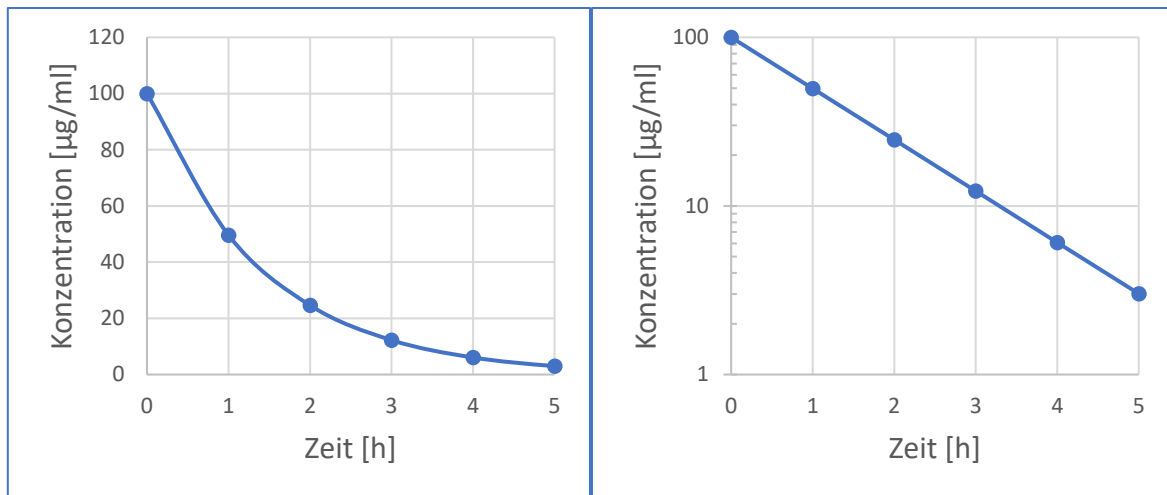


Abbildung 6: Beispielhafter Konzentrations-Zeit-Verlauf bei linearer Kinetik 1. Ordnung in normaler (links) und halb-logarithmischer (rechts) Darstellung

Einzelne Medikamente weisen eine **nicht-lineare Kinetik (Kinetik 0. Ordnung)** auf. Die Ursachen liegen meistens in der Sättigung von Bindungs- und Eliminationsvorgängen.¹¹⁶ Die gastroenterale Absorption von Amoxicillin fällt beispielsweise mit steigender Dosis ab.¹²¹ Die **Geschwindigkeitskonstante nullter Ordnung k_0** erfasst die Konzentrationsänderung über die Zeit und ist im Falle einer nicht-linearen Kinetik konstant. So kann ausgehend von der Ausgangskonzentration C_0 die Konzentration C zum Zeitpunkt t berechnet werden (siehe Formel 5). Die Konzentrations-Zeit-Kurve ist hierbei eine Gerade (siehe Abb. 7).¹¹⁶

$$k_0 = -\frac{dC}{dT}$$

Formel 4

$$C = C_0 - k_0 \times t$$

Formel 5

Formel 4: Geschwindigkeitskonstante nullter Ordnung bei Kinetik 0. Ordnung

Formel 5: Serumkonzentration zum Zeitpunkt t bei Kinetik 0. Ordnung

Serumkonzentration C (zu Beginn: C_0), Geschwindigkeitskonstante 0. Ordnung k_0 , Zeit t , d Differenz

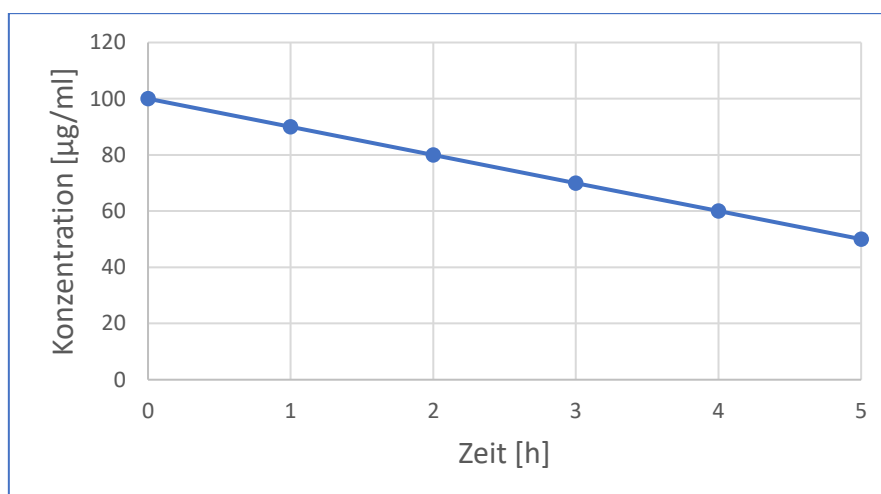


Abbildung 7: Beispielhafter Konzentrations-Zeit-Verlauf bei nicht-linearer Kinetik 0. Ordnung

Die **Clearance (CL)** hat als PK-Parameter eine Schlüsselrolle und beschreibt jenes Blut- oder Plasmavolumen, aus dem ein Arzneistoff pro Zeiteinheit komplett eliminiert wird. Die Einheit

ist konsekutiv Volumen pro Zeit. Dabei ergibt sich die Gesamt-Clearance (CL_{tot}) aus der Summe aller beteiligter Mechanismen wie der renalen und hepatobiliären Clearance (CL_{ren} , CL_{met} , CL_{bil}). Die Arznei-Elimination eines Organs ergibt sich aus dem Blutfluss durch das Organ (Q) und der eliminierten Extraktionsfraktion (E), die auf Basis der arteriovenösen Konzentrationsdifferenz ($C_A - C_V$) ermittelt wird.²⁰

$$\text{Organclearance } CL_{Organ} = Q \times E = Q \times \frac{C_A - C_V}{C_A} \quad \text{Formel 6}$$

Berechnung der Organclearance CL_{Organ}

Blutfluss durch das Organ (Q), Extraktionsfraktion (E), Serumkonzentration arteriell (C_A) und venös (C_V)

Im TDM kommt der Clearance eine Schlüsselfunktion zu, da sie zur Berechnung der **Erhaltungsdosis** (maintenance dose, D_M) herangezogen wird. Diese entspricht dem Produkt aus gewünschter Steady-State-Konzentration (C_{ss}) und Clearance, da erstere erreicht wird, wenn Arznei-Zufuhr und -Elimination sich ausgleichen.²⁰

$$\text{Erhaltungsdosis } D_M = CL \times C_{ss} \quad \text{Formel 7}$$

Berechnung der Erhaltungsdosis D_M

Clearance CL , Serumkonzentration im Steady-State C_{ss}

Ein weiterer entscheidender PK-Parameter ist das **Verteilungsvolumen (V_d)**, eine Proportionalitätskonstante, die das Verhältnis von verabreichter Dosis und systemischer Konzentration widerspiegelt. Es entspricht dem hypothetischen („apparenten“) Volumen, in dem sich die Substanz verteilt, um in homogener Lösung mit entsprechender Konzentration die verabreichte Arzneimenge zu enthalten.^{20,116} Hydrophile Antibiotika wie Piperacillin haben eher niedrige Verteilungsvolumina und erreichen hohe Konzentrationen, lipophile Antibiotika hingegen verteilen sich in einem größeren Volumen und erreichen niedrigere Konzentrationen.²⁰ Wird eine Substanz vermehrt gebunden, resultiert eine niedrige Konzentration bei hohem Verteilungsvolumen.¹¹⁶ Das Verteilungsvolumen ist in der klinischen Anwendung entscheidend für die **Aufsättigungsdosis** (loading dose, D_L), welche der Erhaltungsdosis vorangeht und das schnellstmögliche Erreichen der Zielkonzentration sichern soll.¹¹⁶

$$\text{Initialdosis } D_L = V_d \times C_{ss} \quad \text{Formel 8}$$

Berechnung der Initialdosis D_L

Verteilungsvolumen V_d , Serumkonzentration im Steady-State C_{ss}

Die **Halbwertszeit (HWZ, $t_{1/2}$)** einer Substanz ist ein anschaulicher Parameter, der häufig in der Klinik angewandt wird. Sie wird durch Verteilungsvolumen und Clearance bedingt.¹¹⁶

$$\text{Halbwertszeit } t_{1/2} = \frac{\ln(2) \times V_d}{CL} = \frac{\ln(2)}{k_{el}} \quad \text{Formel 9}$$

Berechnung der Halbwertszeit $t_{1/2}$

Verteilungsvolumen V_d , Clearance CL , Eliminationskonstante k_{el}

Für konstant infundierte Arzneistoffe gilt, dass nach etwa vier Halbwertszeiten die Steady-State-Konzentration nahezu erreicht ist.²⁰ Bei nicht-linearer Kinetik ist die Halbwertszeit hingegen nicht konstant, sie ändert sich mit der Ausgangskonzentration C_0 .¹¹⁶

$$\text{Halbwertszeit } t_{1/2} = \frac{C_0}{2 * k_0}$$

Formel 10

Berechnung der Halbwertszeit $t_{1/2}$ bei Kinetik 0. Ordnung

Serumkonzentration zu Beginn C_0 , Geschwindigkeitskonstante k_0

Anhand dieser pharmakokinetischen Basisparameter lassen sich die Konzentrations-Zeit-Verläufe von Arzneistoffen nachvollziehen.

Welche Effekte eine bestimmte Konzentration einer Substanz verursacht, wird durch Faktoren der **Pharmakodynamik** bestimmt. Zunächst werden antibiotische Substanzen anhand der pharmakodynamischen Wirkung in **bakterizid** und **bakteriostatisch** eingeteilt. Bakteriostatische Antibiotika hemmen das Wachstum des Keims, verbliebene Pathogene müssen durch das Immunsystem eradiziert werden, bakterizide Substanzen töten den Erreger ab.¹¹⁹

bakterizide Wirkung	bakteriostatische Wirkung
- Beta-Laktame (u. a. Piperacillin) ▪ Penicilline ▪ Cephalosporine ▪ Carbapeneme - Fluorchinolone - Aminoglykoside - Glykopeptide - Daptomycin - Metronidazol	- Makrolide - Lincosamide - Tetrazykline und Derivate - Linezolid

Tabelle 3 Übersicht der Wirkmechanismen ausgewählter Antibiotika-Klassen¹¹⁹

Für beide Gruppen gilt, dass lediglich die nicht an Proteine gebundene, **freie Fraktion** einer Substanz eine antimikrobielle Wirkung entfaltet. Die gebundene Fraktion steht außerdem auch nicht für die renale Elimination zur Verfügung, sodass bei Schwankungen des Proteinbindungsverhaltens eine Dosisanpassung notwendig werden kann.¹¹⁹

Im Falle von Antibiotika kann in vitro die notwendige Konzentration zur Hemmung oder Eradikation eines Keims erfasst werden. Die hierbei ermittelte **minimale Hemmkonzentration MHK** ist ein pharmakodynamischer Schlüsselparameter für antimikrobielle Substanzen.²⁰ Die MHK gibt die ungebundene Mindestkonzentration des Antibiotikums an, die unter Laborbedingungen das Wachstum eines bakteriellen Standardinokulums von 10^5 Kolonie-formenden Einheiten (CFU) verhindert.²⁰ Es entspricht also lediglich einer Antibiotika-Konzentration, die eine verbleibende und noch zu eradizierende Pathogenzahl hinterlässt. Die MHK hat aus mehreren Gründen vor allem beim kritisch kranken Patienten eine begrenzte Aussagekraft: Oft sprengt die Bakterienanzahl am Infektionsfokus die in vitro untersuchte Konzentration von 10^5 CFU/ml.¹¹⁹ Zudem wird die MHK nach einer festgelegten Dauer und unter Anwendung einer

statischen Antibiotikakonzentration erfasst, die tatsächlichen Antibiotika-Serumkonzentrationen unterliegen jedoch auch interindividuell signifikanten Schwankungen.^{122,123} Als genereller Indikator für die Auswahl der richtigen antibiotischen Substanz sowie ihrer Dosierung sollte die MHK jedoch als etablierter Parameter ohne adäquate Alternative herangezogen werden.³⁰

In der Realität ist die MHK, wenn überhaupt, erst nach einigen Tagen verfügbar. Beim kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation ist zudem aufgrund des Erregerspektrums mit im Vergleich zur Normalstation erhöhten MHK-Werten zu rechnen.¹²⁴ Für die initiale, kalkulierte empirische Therapie stellt das EUCAST Daten verschiedener Erreger zur Verfügung, sodass man den ECOFF eines vergleichsweise resistenten Erregers wie *Pseudomonas aeruginosa* (Piperacillin: MHK 16 mg/L) im Sinne eines „worst-case“ Szenarios als Zielwert heranziehen kann.²⁵ Dies ermöglicht eine initiale, empirische antibiotische Therapie, die auch im intensivmedizinischen Setting eine effiziente Therapie sicherstellen soll.

Eine wichtige Limitierung in der Interpretation der MHK liegt in ihrer Erfassung auf Basis einer statischen Antibiotikakonzentration. Substanzspezifische PK/PD-Indizes, die die Beziehung zwischen dynamischer Exposition und Wirkung erfassen, bieten hier Abhilfe.

Die verschiedenen antibiotischen Substanzklassen lassen sich dabei nach ihrer **Abtötungskinetik** unterteilen (siehe Tab. 4): **zeitabhängig** ($fT_{>MHK}$), **konzentrationsabhängig** (C_{max}/MHK) sowie **konzentrations- und zeitabhängig** (AUC/MHK).^{20,25,125} Eine Optimierung ihrer antimikrobiellen Effektivität ist anhand der gruppenspezifischen PK/PD-Ziele möglich und sollte klinisch einbezogen werden.

Abtötungskinetik	zugehörige Antibiotika
zeitabhängig Zielparameter: $fT_{>MHK}$	Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Makrolide
konzentrationsabhängig Zielparameter: C_{max}/MHK	Aminoglykoside
konzentrations- und zeitabhängig Zielparameter: AUC/MHK	Fluorchinolone, Vancomycin, Daptomycin, Linezolid

Tabelle 4 Abtötungskinetik und PK/PD-Zielparameter wichtiger Antibiotika (Abkürzungen siehe unten)

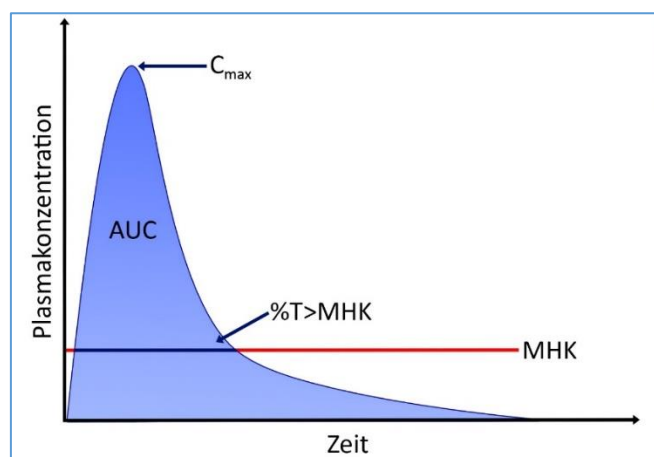


Abbildung 8: Schematische Darstellung der PK/PD-Zielparameter in Relation zu einer Konzentrations-Zeit-Kurve
 C_{max} = höchste Plasmakonzentration, AUC = Area Under the Curve, MHK = minimale Hemmkonzentration,
 $\%(f)T_{>MHK}$ = Zeitanteil einer (freien) Plasmakonzentration oberhalb der MHK

Der antimikrobielle Effekt von **Beta-Laktamen wie Piperacillin** ist **zeitabhängig** und nimmt mit ansteigender Konzentration bis zum Vier- bis Fünffachen der MHK zu, darüber hinaus jedoch kaum noch.^{20,126} Die Zeit, in der die freie Fraktion des Antibiotikums die MHK überschreitet, %fT_{>MIC}, korreliert mit der bakteriziden Aktivität und ist substanz- und keimspezifisch.²⁰

2.3.2. Pharmakologisch relevante Veränderungen in der Sepsis

Alle grundlegenden Prozesse der Pharmakokinetik unterliegen beim kritisch kranken Patienten signifikanten Veränderungen.^{113,127} Außerdem muss pharmakodynamisch eine im intensivmedizinischen Setting in Relation zur Normalstation meist erhöhte MHK beachtet werden.^{124,128} Ein entsprechendes Wissen um diese Umstände ermöglicht es dem Kliniker, darauf beruhende Therapieentscheidungen zu treffen und die antibiotische Therapie somit bezüglich der substanzspezifischen PK/PD-Ziele zu optimieren.

Eine Schock-assoziierte Minderperfusion von Gastrointestinaltrakt und Haut kann ebenso wie die verzögerte Magenentleerung die **Absorption** oral oder subkutan verabreichter Medikamente verzögern.^{129,130} Entsprechend wird die intravenöse Applikation bevorzugt. Die **Distribution** hingegen fällt durch ein erhöhtes Verteilungsvolumen (Volume of distribution V_d) auf, das durch capillary leak und Volumentherapie deutlich ansteigen kann.²⁵ Veränderungen von Plasma-Protein-Zusammensetzungen sowie hepatischer Enzymaktivität können die **Metabolisierung** beeinflussen.¹²⁹ Die **Exkretion** hingegen kann durch Veränderungen der Nierenfunktion deutlich variieren. Ein Kernbegriff ist hierbei die augmentierte renale Clearance (ARC) mit erhöhter GFR bei hyperdynamer Kreislauftsituation, die in der frühen Sepsis zu verminderten Plasmaspiegeln infolge vermehrter renaler Elimination führen kann.^{85,131}

Im Rahmen einer Sepsis sind vor allem hydrophile Antibiotika wie Beta-Laktame, zu denen auch Piperacillin gehört, von Alterationen der Serumkonzentrationen durch ein erhöhtes Verteilungsvolumen und Schwankungen der Nierenfunktion betroffen. Sie haben unter physiologischen Bedingungen ein eher niedriges Verteilungsvolumen im Extrazellulärraum, dessen Volumen beim septischem Patienten durch capillary leak und Volumengabe massiv erweitert wird, und werden hauptsächlich renal eliminiert.¹²⁹ Daraus resultieren insbesondere im Fall von Piperacillin inkonstante und oft zu niedrige Serumkonzentrationen.^{4,27,55,85,132–134}

Für die Pharmakokinetik antimikrobieller Substanzen sind Veränderungen von Verteilungsvolumen, Nierenfunktion, Proteinbindungsverhalten und Leberfunktion entscheidend. Ursächlich hierfür ist die komplexe Pathophysiologie der Sepsis (siehe Kap. 2.2.3).

	Hydrophile Antibiotika	Lipophile Antibiotika
Substanzen	Beta-Laktame, Aminoglykoside, Linezolid, Vancomycin etc.	Makrolide, Fluorchinolone, Clindamycin etc.
PK-Charakteristika	▪ niedriges Verteilungsvolumen ▪ meist renale Elimination ▪ kaum intrazelluläre Penetration	▪ hohes Verteilungsvolumen ▪ meist hepatische Elimination ▪ gute intrazelluläre Penetration

Tabelle 5 Spezifische pharmakokinetische Charakteristika (PK-Charakteristika) hydrophiler und lipophiler ausgewählter Antibiotika, adaptiert nach Brinkmann et al.²⁵

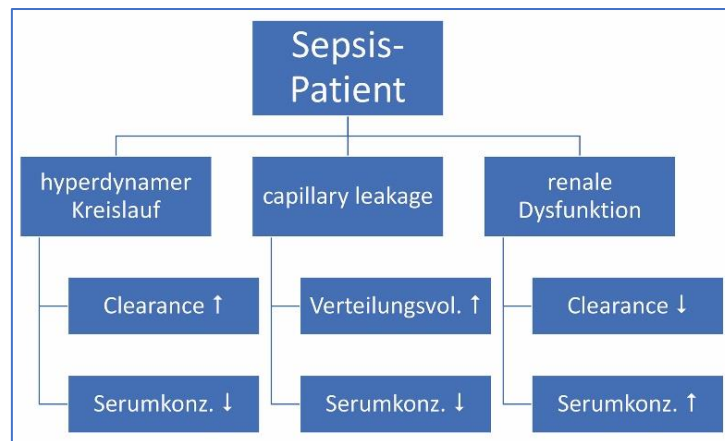


Abbildung 9: Schematische Darstellung der PK-Veränderungen bei Sepsis durch dafür entscheidende Mechanismen der Pathophysiologie sowie Auswirkungen auf die Serumkonzentration (Serumkonz.) einer Arznei

Abbildung 9 bietet einen Überblick über entscheidende pathophysiologische Manifestationen der Sepsis und ihre Auswirkungen auf PK-Parameter sowie Serumkonzentrationen einer verabreichten antimikrobiellen Substanz.

Das **gesteigerte Verteilungsvolumen V_d** im Rahmen einer Sepsis beruht auf Vasodilatation und endothelialer Dysfunktion. Es resultiert eine Permeabilitätssteigerung mit capillary leakage und Flüssigkeitsverschiebung nach extravaskulär mit Ausbildung eines interstitiellen Ödems.⁷² In Kombination mit einer initial erforderlichen Volumentherapie zur hämodynamischen Stabilisierung kommt es zu einer signifikanten Steigerung des Gesamtkörperwassers und somit auch des Verteilungsvolumens.¹²⁹ Das Verteilungsvolumen von Piperacillin kann so von 13,4 L/70kgKG (SD 4,8) bei gesunden Probanden auf 25,3 L/70kgKG (SD 9,9) beim kritisch kranken Patienten ansteigen.²⁴ Es kommt zu niedrigeren Antibiotika-Konzentrationen, vor allem im Interstitium, wobei sich gerade hier die meisten Infektionen manifestieren und dort eine ausreichende Gewebepenetration hochrelevant für die Erregereradikation ist.¹³⁵ Ein gesteigertes Verteilungsvolumen betrifft insbesondere hydrophile Antibiotika wie Piperacillin: Ohne eine erhöhte Aufsättigungsdosis dauert es Stunden, bis eine ausreichende Serumkonzentration erreicht wird. Lipophile Arzneien haben bereits physiologisch ein hohes Verteilungsvolumen.¹²⁹ Auch **Nierenfunktionsveränderungen** sind für meist renal eliminierte hydrophile Antibiotika von zentraler Bedeutung und gehen mit Alterationen der Serumspiegel einher. Mögliche Ursachen umfassen die ARC, das akute Nierenversagen und Nierenersatzverfahren.^{85,136}

Die **augmentierte renale Clearance ARC** ist durch die glomeruläre Hyperfiltration im Rahmen der hyperdynamen Zirkulation in der Frühphase der Sepsis bedingt.¹³⁷ Sie stellt ab 130 ml/min/1,72m² Körperoberfläche (KÖF) ein Risiko für subtherapeutische Plasmaspiegel von Beta-Laktamen dar.^{20,138} Dhaese et al. konnten zeigen, dass bereits bei einer Clearance von 90 ml/min/1,73m² KÖF trotz erhöhter Piperacillin-Dosis keine durchgehend ausreichenden Piperacillin-Spiegel erreicht werden.¹¹⁵ Iatrogene Einflüsse auf das Entstehen einer ARC umfassen die Volumen- als auch Katecholamintherapie mit vermehrtem renalen Blutfluss.^{139–141}

Im Verlauf einer Sepsis kommt es nicht selten zu einem **akuten Nierenversagen**.¹⁴² Die Elimination hydrophiler Antibiotika wie Piperacillin ist dann eingeschränkt, der Arzneistoff akkumuliert und es drohen toxische Serumspiegel mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen.¹⁴³

Dennoch können auch bei eingeschränkter Nierenfunktion insuffiziente Piperacillin-Spiegel vorliegen.⁵⁴ In solchen Fällen erfolgt die Elimination wahrscheinlich vermehrt hepatisch.¹²⁹

In Einzelfällen muss auch ein **Nierenersatzverfahren** initiiert werden. Alle dafür zur Verfügung stehenden Verfahren eliminieren hydrophile, nur in geringen Anteilen proteingebundene Antibiotika hocheffizient. Eine individuelle Dosierung, bestenfalls TDM-gesteuert, kann beim dialysepflichtigen Sepsis-Patienten von großer Bedeutung sein.¹³⁶

Die **Proteinbindung** der Antibiotika ist insofern bedeutsam, als dass nur der ungebundene Anteil pharmakodynamisch antimikrobiell aktiv sein kann. Eine Hypoalbuminämie kommt gerade unter älteren, kritisch kranken Patienten häufiger vor und stellt einen Risikofaktor dar.^{144,145} Dies wird vor allem bei Antibiotika wie Ceftriaxon relevant, die größtenteils proteingebunden vorliegen und bei Hypoalbuminämie vermehrt renal eliminiert werden.¹⁴⁶ Aufgrund einer ungebundenen Fraktion von nur 10 bis 30 % ist Piperacillin davon kaum betroffen.^{145,147}

Im Rahmen einer Sepsis kann es auch zu einer **hepatischen Dysfunktion** kommen, beispielsweise als hypoxische Hepatitis oder Sepsis-induzierte Cholestase.¹⁴⁸ So kann es zur Akkumulation meist lipophiler, hepatisch eliminierter Substanzen und konsekutiven toxischen Effekten kommen. Außerdem folgt der verminderten hepatischen Proteinproduktion eine Verstärkung der Hypoproteinämie.¹²⁹ Verschiebungen zwischen renaler und hepatobiliärer Arzneistoffclearance werden auch bei Piperacillin beobachtet.²⁵

Die komplexen pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen einer Sepsis gehen mit PK-Variationen einher, die über dynamische Variationen von Clearance und Verteilungsvolumen mit insuffizienten oder potenziell toxischen Antibiotika-Serumkonzentrationen einhergehen. Hiervon ist Piperacillin als hydrophiles Beta-Laktam besonders stark betroffen, eine Vorhersage der Piperacillin-Serumkonzentration ist ohne tatsächliche Messung praktisch unmöglich, obwohl sie als Surrogatparameter für die antibiotische Effizienz insbesondere in der Frühphase der Sepsis von hoher Relevanz für das Outcome des Patienten ist.

2.3.3. Pharmakokinetische Analyse

Die PK-Analyse soll Beziehungen zwischen verabreichter Dosis und erreichten Serumkonzentrationen darstellen und ermöglicht so auch das Verständnis resultierender PD-Effekte.²⁰

Es stehen nicht-kompartimentelle, kompartimentelle und populationspharmakokinetische Analysemodelle zur Verfügung. Nicht-kompartimentelle PK-Analysen sind letztlich statistische Häufigkeitsanalysen, eine Extrapolation auf weitere Patientengruppen ist ebenso wenig möglich wie eine Einschätzung der Verteilung im Gewebe.²⁰

Kompartimentelle pharmakokinetische Analyse

Basis der **kompartimentellen PK-Analyse** ist die Vorstellung, dass der menschliche Körper aus Kompartimenten besteht, in denen sich die Arznei verteilt. Die einfachste Umsetzung, ein Ein-Kompartiment-Modell, beruht auf der Annahme, dass der Transfer der Substanz zwischen verschiedenen Geweben stets identisch ist und augenblicklich erfolgt. Alle Körperflüssigkeiten stehen im Fließgleichgewicht und eine Konzentrationsänderung im Blut ginge mit einer proportionalen Konzentrationsänderung im Gewebe einher. Die Halbwertszeiten in Plasma und Gewebe wären identisch.¹¹⁶ Wenn die zugrundeliegenden PK-Daten nicht aus entsprechenden Gewebeproben stammen, sind Kompartimente nicht mit einzelnen Geweben gleichzusetzen. Der Blutkreislauf stellt stets das zentrale Kompartiment dar, häufig werden auch stark perfundierte Organe hinzugezählt. Schwächer perfundierte Areale wie Knochen- und Fettgewebe, gehören eher zu peripheren Kompartimenten mit einer verlangsamten Verteilungsgeschwindigkeit.²⁰ Die Transportgeschwindigkeit zwischen den Kompartimenten wird durch Geschwindigkeitskonstanten erfasst.¹¹⁶ Erfolgt der Transport zwischen den Kompartimenten auf der Basis einer Kinetik 1. Ordnung, spricht man auch hier von „linearer“ Kinetik.¹¹⁶ Ein Ein-Kompartiment-Modell für die Dauerinfusion einer Substanz ist in Abbildung 10 dargestellt.

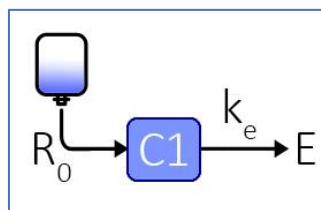


Abbildung 10: Ein-Kompartiment-Modell für eine Dauerinfusion
 R_0 = Infusionsrate, $C1$ = Kompartiment 1, k_e = Eliminationskonstante, E = Elimination

Hierbei entspricht R_0 der Infusionsrate, $C1$ dem einzigen Kompartiment und E der Elimination mit ihrer Eliminationskonstanten k_e . Für die Plasmaspiegel C_p zum Zeitpunkt t und den Plasmaspiegel im Steady-State C_{pss} ($t = \infty$) gelten folgende Gleichungen:¹¹⁶

$$C_p(t) = \frac{R_0}{CL} x (1 - e^{-k_e t}) \quad \text{Formel 11}$$

Berechnung der Plasmakonzentration C_p zum Zeitpunkt t

Infusionsrate R_0 , Clearance CL , Eliminationskonstante k_e

$$C_{pss} = \frac{R_0}{CL} \quad \text{Formel 12}$$

Berechnung der Plasmakonzentration C_p im Steady-State SS

Infusionsrate R_0 , Clearance CL

Nun können aus dem erreichten Plasmaspiegel im Steady-State C_{pss} und der bekannten Infusionsrate R_0 die Clearance CL und das Verteilungsvolumen V_d berechnet werden.¹¹⁶

$$CL = \frac{R_0}{C_{pss}} \quad \text{Formel 13}$$

Berechnung der Clearance CL

Infusionsrate R_0 , Clearance CL , Plasmakonzentration im Steady-State C_{pss}

$$V_d = \frac{R_0}{C_{p_{ss}} \cdot k_e}$$

Formel 14

Berechnung des Verteilungsvolumens V_d

Infusionsrate R_0 , Plasmakonzentration im Steady-State $C_{p_{ss}}$, Eliminationskonstante k_e

Die Arznei muss über mehrere Halbwertszeiten ($t = \frac{0,0693}{k_e}$) infundiert werden, bis der Steady-State-Plasmaspiegel $C_{p_{ss}}$ erreicht wird. Für den Plasmaspiegel C_p nach Verstreichen einer Halbwertszeit gilt entsprechend:

$$C_p \left(\frac{0,0693}{k_e} \right) = \frac{R_0}{CL} x (1 - e^{-0,693}) = \frac{R_0}{CL} x 0,5 = 0,5 C_{p_{ss}}$$

Formel 15

Berechnung der Plasmakonzentration C_p nach einer Halbwertszeit

Infusionsrate R_0 , Plasmakonzentration im Steady-State $C_{p_{ss}}$, Clearance CL

Nach einer Halbwertszeit liegt der Plasmaspiegel bei 50 % des später erreichten Steady-States, nach Verstreichen von zwei Halbwertszeiten bei 75 %, nach der dritten bei 87,5 % und so weiter.¹¹⁶ Ein zügigeres Erreichen ausreichend hoher Spiegel ist über das Verabreichen der oben bereits erläuterten Aufsättigungsdosis D_L (Loading Dose) möglich, die sich aus dem Verteilungsvolumen und der gewünschten Steady-State-Serumkonzentration berechnen lässt.

Populationspharmakokinetik

Wenn zwei Personen zur gleichen Zeit die identische Dosis eines Medikamentes erhalten, werden sie zu einem bestimmten Zeitpunkt dennoch unterschiedliche Plasmakonzentrationen aufweisen. Diese Differenzen beruhen auf verschiedenen Patientencharakteristika sowie einer verbleibenden Variabilität zufälliger Natur. Die **Populationspharmakokinetik** hat die Aufgabe, in Abhängigkeit von Patientencharakteristika eine für die untersuchte Population typische Pharmakokinetik zu erstellen und die verbleibende Variabilität zu erfassen.¹¹⁶ Sie umfasst PK-Parameter und unterteilt die Gesamtvariabilität der gemessenen Plasmaspiegel in intra- und interindividuelle Variabilität sowie die zufällige Restvariabilität. Außerdem analysiert und quantifiziert sie den Einfluss von Kovariaten wie demographischen Charakteristika oder Laborparametern, um die verbleibende Variabilität möglichst niedrig zu halten.¹¹⁶ So ermöglichen Ergebnisse aus der Populationspharmakokinetik individuelle, anhand verschiedener Kovariaten auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Dosierungsschemata.²⁰ Diese PK-Modelle können unter Einbezug nötiger Kovariaten auch auf intensivmedizinische Patientengruppen extrapoliert und als Grundlage einer individuellen Antibiotika-Dosierung im intensivmedizinischen Setting herangezogen werden.^{149,150}

Mit der Zwei-Stufen-Methode (two-stage approach) und nicht-linearen Regressionsmethoden unter Einbezug gemischter Effekte (nonlinear mixed-effects modelling approach) stehen zwei Methoden zur Ermittlung der populationspharmakokinetischen Daten zur Verfügung.^{20,116}

Bei der Zwei-Stufen-Methode werden im ersten Schritt die PK-Parameter für jeden einzelnen Patienten ermittelt, beispielsweise durch kompartmentelle oder nicht-kompartimentelle Analysen. Daraufhin wird im zweiten Schritt die statistische Verteilung ebenjener Parameter erfasst. Auch der Einfluss von Kovariaten wird statistisch ermittelt, beispielsweise durch eine Regressionsanalyse. Die so ermittelten Populationsmittelwerte sind realistisch, die erfassten Varianzen jedoch häufig zu hoch. Eine verbesserte Variante ist die Bayes-Zwei-Stufen-Methode.¹¹⁶ Die nicht-linearen Regressionsmethoden unter Berücksichtigung gemischter Effekte sind auch in Situationen geeignet, in denen aufgrund des kritischen Zustands der Patientenpopulation nur wenige Proben gewonnen wurden. „Gemischte Effekte“ entsprechen dem Einfluss erfasseter Parameter wie Alter, Größe, Gewicht und Nierenfunktion als auch dem Einfluss der zufälligen intra- und interindividuellen Variabilität und der Restvariabilität. Die Populationsparameter werden im Gegensatz zur Zwei-Stufen-Methode ohne vorherige Kenntnis der individuellen Parameter geschätzt. Unausgewogenheiten der beigetragenen Probenzahl zwischen den verschiedenen Patienten werden berücksichtigt. Die Basis dieser Methode ist ein pharmakostochastisches Modell mit drei Säulen: Ein Strukturmodell, welches Plasmakonzentrationen als Funktion der PK-Parameter darstellt, ein Kovariablenmodell, das den Einfluss ebenjener auf PK-Parameter erfasst und ein stochastisches Modell, das die inter- und intraindividuelle Variabilität der PK-Parameter als auch die Restvariabilität beinhaltet (siehe Abb. 11).¹¹⁶ Für die computergestützte Auswertung stehen Softwares wie NONMEM® zur Verfügung.²⁰

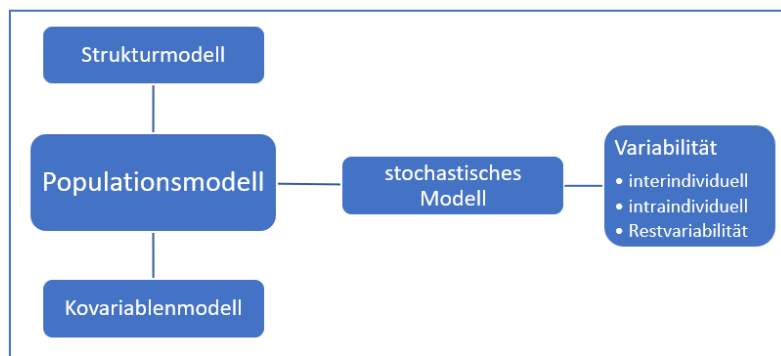


Abbildung 11: Pharmakostochastisches Modell, frei nach Derendorf¹¹⁶ (S. 320 Abb. 10.3)

2.4. Piperacillin-Tazobactam

Piperacillin-Tazobactam ist eine Betalaktam-Betalaktamaseinhibitor-Kombination, die weltweit aufgrund ihres breiten antibakteriellen Spektrums und des vergleichsweise geringen Nebenwirkungspotenzials zur Therapie schwerer Infektionen herangezogen wird.^{19,30,114,151–155} Als hydrophiles Beta-Laktam unterliegt es beim Sepsis-Patienten starken PK-Variationen, aus denen inadäquate Serumkonzentrationen resultieren können.

Piperacillin gehört als Acylaminopenicillin zu den Betalaktam-Antibiotika, welche über die Penicilline hinaus die Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame umfassen. Der ihnen gemeinsame, namensgebende viergliedrige Betalaktamring geht leicht kovalente Bindungen ein. Dies gilt auch für die bakteriellen Transpeptidasen (Penicillin-bindende Proteine, PBP),

die die Mureinsynthese katalysieren. Die Hemmung der Transpeptidase durch Betalaktame als Substratanaloga ist irreversibel und erzielt einen zeitabhängigen bakteriziden Effekt.^{117,120} Der klinisch relevanteste Resistenzmechanismus gegen Betalaktame ist die Bildung der Betalaktamasen, die das Antibiotikum spalten, noch bevor es seinen Wirkort erreicht.¹¹⁷

2.4.1. Anwendungsspektrum und Verträglichkeit

Piperacillin wird meist als Fixkombination mit dem Betalaktamase-Inhibitor Tazobactam eingesetzt, um Wirksamkeit und Spektrum zu erweitern.¹²⁰ Piperacillin-Tazobactam weist dadurch ein sehr breites antibakterielles Spektrum gegen eine Vielzahl grampositiver und -negativer Keime auf, einschließlich Enterobakterien, *Pseudomonas aeruginosa* und Anaerobier. Entsprechend weit gefächert ist das Einsatzgebiet: Atemwegsinfektionen, intraabdominelle Infektionen, Haut- und Weichteilinfektionen, komplizierte Harnwegs-Infektionen als auch Fieber in Neutropenie werden mit Piperacillin-Tazobactam behandelt.^{155–157} Wie alle Betalaktame ist es aber nicht zur Therapie einer MRSA- oder *Clostridium-difficile*-Infektion geeignet.¹⁵⁵

Bei circa jedem vierten bis fünften Patienten ist unter Piperacillin-Tazobactam mit meist milden Nebenwirkungen zu rechnen.^{155,158} Am häufigsten kommt es zu Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen oder dermatologischen Nebenwirkungen in Form eines Ausschlags.^{155,157} Bei hohen Serumkonzentrationen können auch nephro- und neurotoxische Effekte auftreten.¹⁴ Gemäß Ergebnissen von Quinton et. al. ist ab einer Piperacillin-Serumkonzentration von 157,2 mg/L mit neurotoxischen Nebenwirkungen zu rechnen.¹⁵⁹ Eine Dosiserhöhung im Rahmen eines TDM ist jedoch nicht mit dem Auftreten zusätzlicher Nebenwirkungen assoziiert.¹⁶⁰

2.4.2. Dosis und Applikationsform

Standardmäßig sollen laut Fachinformationen pro Tag 12 g / 1,5 g Piperacillin-Tazobactam verabreicht werden. Bei neutropenen Patienten wird die Dosis auf 16 g / 2 g erhöht. Während eine Leberinsuffizienz keinen Einfluss auf die Dosierung von Piperacillin-Tazobactam hat, liegt die tägliche Höchstdosis bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 20 und 40 ml/min bei 12 g / 1,5 g und bei einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min bei 8 g / 1 g.¹⁵⁷

Die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ empfiehlt zusätzlich zur Auswahl und gegebenenfalls Anpassung der Dosis auch die individuelle Überprüfung von Art und Dauer der Applikation.¹⁶ In den letzten Jahren gab es viele Untersuchungen zur idealen Applikationsform von Beta-Laktamen und insbesondere Piperacillin-Tazobactam, um das Erreichen des PK/PD-Ziels $ft_{>(4x)MHK}$ sicherzustellen und im Idealfall ein besseres Outcome zu erreichen. Für Piperacillin-Tazobactam sind dabei theoretisch verschiedene Applikationsformen von der intermittierenden Bolusapplikation über die prolongierte Infusion bis hin zur kontinuierlichen Infusion denkbar. Aufgrund der zeitabhängigen Abtötungskinetik von Piperacillin ist es das Ziel, möglichst lange Serumkonzentrationen über der MHK

oder ihrem Vielfachen zu erreichen. Eine kurze Applikation führt dabei zu einem zügigen Überschreiten des Zielspiegels, die Serumkonzentration fällt aber zum Ende des Dosierungsintervalls unter die Zielkonzentration ab (siehe Abb. 12).

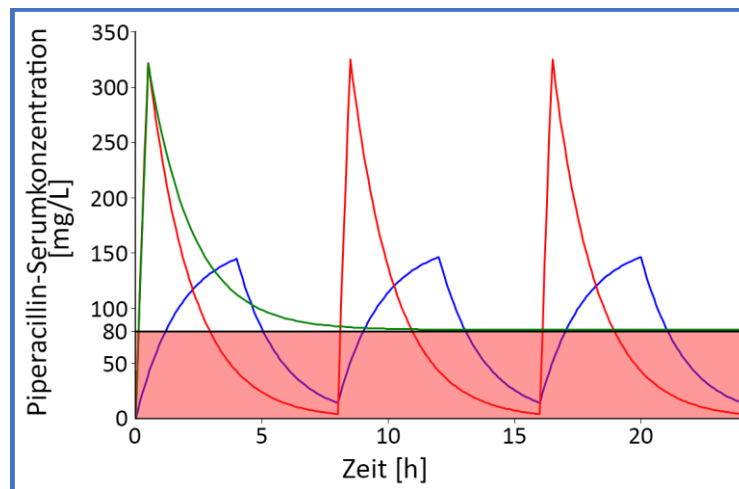


Abbildung 12: Gesamte Piperacillin-Serumkonzentration nach Administration von 12 g Piperacillin pro Tag als intermittierende (rot), prolongierte (blau) oder kontinuierliche (grün) Infusion nach initialem Bolus von 4 g; beispielhaft bei einer Clearance von 6,2 L/h und einem Verteilungsvolumen von 10,8 L

Abdul-Aziz et al. konnten 2014 im Rahmen der BLISS-Studie aufzeigen, dass beim kritisch kranken Patienten die kontinuierliche Infusion von Betalaktamen der intermittierenden Bolusgabe hinsichtlich klinischen Heilungsraten und dem Erreichen von PK/PD-Zielen überlegen ist.²¹ Viele weitere Studien deuten an, dass die prolongierte oder kontinuierliche Gabe von Piperacillin-Tazobactam der intermittierenden Infusion überlegen sein könnte und mit einer niedrigeren Mortalität und einer verbesserten Antibiotikaexposition am Infektionsfokus einhergehen könnte.^{161–169} Entsprechend wird im Rahmen der aktuellen SSC-Guidelines die prolongierte Infusion von Beta-Laktamen anstelle ihrer Bolusgabe empfohlen.³² Inwiefern sich das Outcome kritisch kranker Sepsis-Patienten nach Anwendung einer kontinuierlichen versus einer intermittierenden Applikation von Piperacillin-Tazobactam hinsichtlich der 90-Tage-Mortalität unterscheidet, soll die BLING-III-Studie ermitteln, bei der 7.000 Patienten eingeschlossen werden sollen.²² Die kontinuierliche Infusion ist aus pharmakodynamischer Perspektive eine vielversprechende Applikationsform, die jedoch nur in Verbindung mit einem TDM durchgeführt werden sollte, um eine anhaltende Unterdosierung zu vermeiden.^{25,147} Für die Dosierung von Piperacillin-Tazobactam in kontinuierlicher Applikation beim kritisch kranken Patienten werden oft populationspharmakokinetische Daten herangezogen, die in Studien mit intermittierender Verabreichung gewonnen wurden. Um diese Problematik auszuräumen führten Dhaese et al. eine populationspharmakokinetische Analyse von 110 kritisch kranken Patienten durch und zeigten dabei auf, dass auch durch den Einsatz einer erhöhten Tagesdosis von 24 g als kontinuierliche Infusion nicht immer das PK/PD-Ziel $fT_{>4 \times \text{MHK}}$ erreicht würde.¹¹⁵ Sowohl die Ergebnisse von Aardema et al. als auch jene von Dhaese et al. unterstreichen die Notwendigkeit eines TDM bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion von Piperacillin-Tazobactam,

um Unterdosierungen zu vermeiden.^{115,147} Wird parallel zur kontinuierlichen Infusion ein TDM mit kurzer turnaround-Zeit und Dosisanpassung durchgeführt, handelt es sich um eine sichere Therapieoption, die nachweislich das Erreichen von PK/PD-Zielen sicherstellt, die Mortalität senkt und zu einem positiven Outcome führt.¹³ Die kontinuierliche Infusion von Piperacillin-Tazobactam hat ein mutmaßlich großes Potenzial in der Therapie der Sepsis, weitere Studien zur Optimierung der Dosierung sind jedoch sinnvoll.

2.4.3. Pharmakologische Charakteristika

Piperacillin und Tazobactam werden laut Fachinformation nach intravenöser Administration zu 30 % an Plasmaproteine gebunden. Im Anschluss erfolge eine gute Verteilung in verschiedenen Geweben, darunter Magen-Darm-Trakt, Knochen und Lunge. Die dortigen Gewebespiegel lägen bei 50 bis 100 % des Serumspiegels, lediglich die Liquorgängigkeit sei gering. Die Biotransformation ergebe keine relevanten Metaboliten. Letztendlich würden beide Substanzen durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion renal eliminiert, ein großer Anteil finde sich unverändert im Urin wieder. Die Plasma-Halbwertszeit wird mit 0,7 bis 1,2 Stunden angegeben und steigt mit dem Alter sowie abfallender Nierenfunktion an.¹⁵⁷

PK/PD-Daten in Fachinformationen und Lehrbüchern basieren meist auf Untersuchungen an gesunden Patienten, sodass eine Extrapolation auf alte, multimorbide oder kritisch kranke Patienten nicht ohne weiteres möglich ist.^{20,147} Eine ausführliche Literaturrecherche von Lonsdale et al. ergab für Piperacillin, genormt auf ein Körpergewicht von 70 Kilogramm, eine Clearance von 11,3 L/h und ein Verteilungsvolumen von 13,4 L für gesunde Personen. Kritisch kranke Patienten weichen in der Clearance kaum ab, weisen aber im Schnitt ein Verteilungsvolumen von 25,3 L auf.²⁴ Die populationspharmakokinetische Analyse kritisch kranker Patienten unter kontinuierlicher Therapie mit Piperacillin-Tazobactam von Dhaese et al. ergab eine Clearance von 8,38 L/h und ein Verteilungsvolumen von 25,54 L.¹¹⁵

Auch wenn beim TDM in den meisten Fällen die Arzneistoffkonzentration im Blut erfasst wird, ist für die eigentliche antimikrobielle Aktivität die Konzentration am Infektionsfokus und damit die Gewebepenetration des Antibiotikums entscheidend.²⁰ Das Verhältnis der Arzneistoffkonzentrationen im Blut und im Gewebe stellt eine entscheidende Schnittstelle zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik dar (siehe Kap. 2.3).²⁸ Der Infektionsfokus einer Sepsis befindet sich meist in der Lunge, im Bauchraum oder im Urogenitaltrakt.¹

Im Falle einer Pneumonie sind die Alveolen der Ort der Infektion, der dortige epitheliale Flüssigkeitsfilm (epithelial lining fluid) steht als mögliche Probe zur Messung der Arzneistoffkonzentration zur Verfügung. Felton et al. erfassten einen medianen Penetrationsquotienten von 0,31 bei gesunden und 0,54 bei kritisch kranken Probanden.¹⁷⁰ Dies deckt sich mit Ergebnissen älterer Untersuchungen.^{171,172} Die Applikationsform von Piperacillin variierte dabei, unter kontinuierlicher Infusion wurde eine Piperacillin-Penetration von 40 bis 50 % ermittelt.¹⁷³

Murao et al. ermittelten für Peritonealflüssigkeit einen Penetrations-Quotienten von 0,75 für

Piperacillin, in einer Peritoneum-Gewebeprobe von nur 0,49.¹⁷⁴ Im Rahmen von Harnwegsinfektionen sind gängige Piperacillin-Dosen laut in vitro Modellierung von Gould et al. ausreichend, um auch bei hoher MHK ein PK/PD-Ziel von circa 50% $fT_{>MHK}$ zu erreichen.¹⁷⁵

Für Pneumonien und intraabdominelle Infektionen gilt also, dass die Gewebekonzentration von Piperacillin-Tazobactam im Vergleich zur Serumkonzentration um etwa 50 % abfällt, während Harnwegsinfektionen laut Simulationen keine große Herausforderung darstellen.

2.5. Individualisierung der antibiotischen Therapie

Die PK-Variationen kritisch kranker Patienten gehen mit inkonstanten antibiotischen Serumkonzentrationen unter Standarddosierungen im Sinne einer one-size-fits-all-Strategie einher. Für die konsekutiv sinnvolle Individualisierung der antibiotischen Therapie, die von vielen Experten empfohlen wird, stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung.^{25,176–180}

2.5.1. Therapeutisches Drug Monitoring und Nomogramme

Dosis-Nomogramme, basierend auf Dosis-Konzentrations-Zusammenhängen und Zusammenhängen mit Patientencharakteristika, stellen eine einfache, systematische Möglichkeit der Dosierungsauswahl dar.¹⁸¹ Einige Nomogramme sind zudem in der Lage, basierend auf erfassten Serumkonzentrationen eine empirische Dosisadaptation vorzuschlagen.¹⁸² Nomogramme sind kaum in der Lage, mehr als zwei Kovariaten zu berücksichtigen.¹⁸² Vorteilhaft sind jedoch die einfache Anwendung und das Fehlen technischer Voraussetzungen.

Im Rahmen eines **TDM** werden Medikamentenspiegel in Körperflüssigkeiten, meist Blutproben, ermittelt. Mittels Dosisadaptation sollen Über- oder Unterdosierungen vermieden werden. TDM stellt einen der ältesten Ansätze zur Personalisierung der Antibiotikatherapie dar.¹⁸³ Traditionell wird TDM zur Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei enger therapeutischer Breite genutzt. Hierzu zählen Antikonvulsiva, Aminoglykoside und Vancomycin.^{20,184}

Tabelle 6 zeigt eine Auswahl klinisch relevanter Substanzen, für die ein TDM je nach technischer Ausstattung einer Klinik oder eines Laboratoriums theoretisch zur Verfügung steht.¹⁸⁵

Medikamentengruppe	Vertreter
Antiinfektiva	Vancomycin, Piperacillin , Meropenem, Gentamicin, Amikacin, Tobramycin, Cefuroxim, Flucloxacillin, Voriconazol, Ganciclovir
Antikonvulsiva	Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon, Valproat, Clonazepam
Kardial wirksame Substanzen	Digoxin, Procainamid, Chinidin
Respiratorisch wirksame Substanzen	Theophyllin
Neuroleptika	Clozapin
Psychopharmaka	Nortriptylin, Doxepin, Lithium
Immunsuppressiva	Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat, Sirolimus, Everolimus
Chemotherapeutika	Methotrexat

Tabelle 6 Auswahl gängiger Substanzen, für die ein TDM zur Verfügung steht, nach A. Dasgupta et al.¹⁸⁵

Je nach Substanz, PK-Charakteristika, PK/PD-Zielen und der Fragestellung wird ein Tal-, Maximal- oder Steady-State-Spiegel erfasst. Der Vorteil einer kontinuierlichen Infusion, wie bei Piperacillin mittlerweile zunehmend angewandt, liegt darin, dass nach Verstreichen von vier bis fünf Halbwertszeiten zu jeder Zeit eine Probe im Steady-State entnommen werden kann.²⁰ Im Falle von kontinuierlich appliziertem Piperacillin ist es die wohl einfachste Methode, den Steady-State-Spiegel zu erfassen und gemäß der Dosislinearität bei linearer Pharmakokinetik die verabreichte Erhaltungsdosis per Dreisatz anzupassen. Gemäß Dosislinearität ist der Plasmaspiegel im Steady-State direkt proportional zur verabreichten Dosis.¹¹⁶

Während für gängige TDM-Präparate wie Vancomycin Immunoassays zur Verfügung stehen, die eine einfache und kostengünstige Konzentrationsbestimmung ermöglichen, ist für eine Vielzahl anderer Antibiotika wie Piperacillin eine chromatographische Analytik notwendig, die jedoch nur wenigen Kliniken zur Verfügung steht.¹⁸⁶ Ein äußerst modernes Detektionsverfahren ist die Liquid-Chromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS), die hochspezifisch und -sensitiv auch mehrere Substanzen oder ihre Metaboliten quantifizieren kann.¹⁸⁷ Eine vielversprechende Errungenschaft der letzten Jahre ist das Biosensor-basierte kontinuierliche TDM, das in Zukunft eine automatisierte TDM-Analytik am Patientenbett ermöglichen könnte¹⁸⁶. Rawson et al. konnten erstmals Penicillin-Konzentrationen im Extrazellularraum durch den Einsatz eines Mikronadel-Biosensors am Unterarm in Echtzeit monitoren.^{188,189}

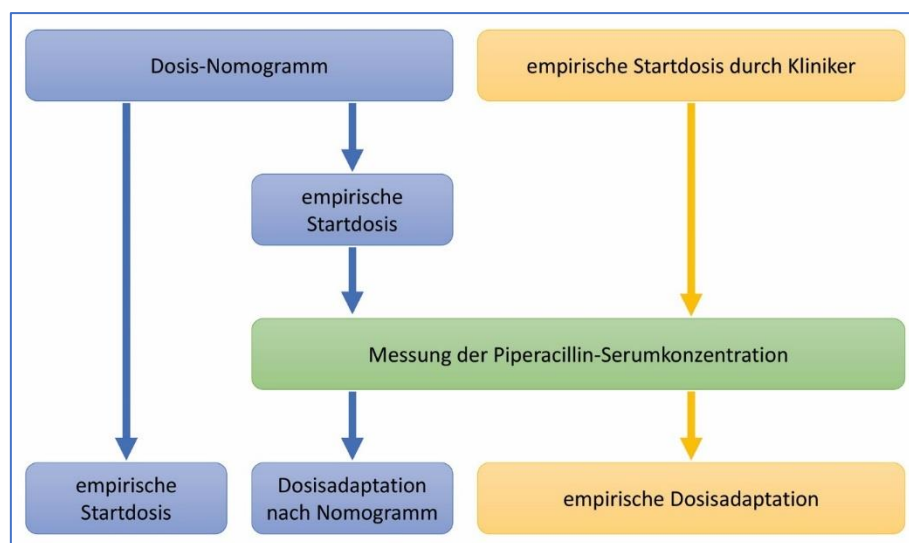


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Dosierung anhand von Nomogrammen (blau) und TDM (gelb), frei nach Chai et al.¹⁸²

Für den Einsatz eines TDM bei der Piperacillin-Therapie septischer Patienten sprechen mehrere Gründe: Im Rahmen der komplexen pathophysiologischen Prozesse mit hyperdynamer Kreislauftsituation, ARC, Kapillarleck, Proteinbindungsstörung, Organversagen und Schock kommt es zu massiven PK-Alterationen mit konsekutiv schwer vorhersagbaren Serumkonzentrationen.^{10,25,52,112,154,178,190–192} Der seit Jahren steigende Anteil älterer, multimorbider und übergewichtiger Patienten als auch der zunehmende Einsatz extrakorporaler Verfahren erschwert die Einschätzung pharmakokinetischer Aberrationen.^{193–196} Eine realistische Einschätzung von

PK-Alterationen, resultierenden Serumkonzentrationen und Therapieerfolg ausschließlich anhand klinischer Parameter ist gar nicht oder nur verzögert möglich. Im Falle eines Therapieversagens ist dann bereits wertvolle Zeit verstrichen: Eine antimikrobiell wirksame Therapie sollte, wie anfangs bereits erläutert, möglichst schnell eingeleitet werden, nicht erst nach mehreren Tagen.³ Studiendaten belegen eindrucksvoll das vermehrte Auftreten von Unterdosierungen von Piperacillin-Tazobactam bei kritisch kranken Patienten.^{4,39,54,85,115,132–134,197–201}

Abseits möglicher Folgen durch eine Unterdosierung kann es im Rahmen von Piperacillin-Überdosierungen jedoch auch zu nephro- und neurotoxischen Nebenwirkungen kommen.^{14,159} Imani et al. ermittelten 2017, dass ab einem Piperacillinspiegel von 361,4 mg/L respektive 452,65 mg/L ein Risiko von 50 % für neuro- respektive nephrotoxische unerwünschte Arzneimittelwirkungen besteht.¹⁴ Quinton et al. hingegen schlagen als Schwellenwert für neurotoxische Nebenwirkungen bei kontinuierlicher Infusion von Piperacillin 157,2 mg/L vor.¹⁵⁹

Piperacillin-Tazobactam ist demnach im Rahmen der Anwendung beim kritisch kranken Patienten ein vielversprechender TDM-Kandidat. Bis vor Kurzem fehlten jedoch belastbare klinische Daten zum tatsächlichen Benefit dieser Maßnahme über das Erreichen von PK/PD-Zielen hinaus. Richter et al. konnten 2019 erstmalig zeigen, dass das TDM von kontinuierlich infundiertem Piperacillin-Tazobactam zum einem signifikant häufigeren Erreichen von Zielkonzentrationen führt und dabei mit einer niedrigeren Mortalität einhergeht.¹³ Im Rahmen der prospektiven, multizentrischen TARGET-Studie, deren Daten dieser Arbeit zugrunde liegen, konnte kürzlich nachgewiesen werden, dass ein täglich angewandtes TDM von kontinuierlich infundiertem Piperacillin-Tazobactam zu einem statistisch signifikant häufigeren Erreichen der Piperacillin-Zielkonzentrationen führt. Bei zudem häufiger aufgetretener klinischer und mikrobiologischer Heilung als auch einer niedrigeren 28-Tage-Mortalität in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Standarddosierung ergaben sich hier jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.⁹

2.5.2. Softwaregestützte Dosierung

Mit deutlichen Fortschritten in der Computertechnik stehen Ärzten zunehmend auch Software-Plattformen zur Verfügung, die auf Basis integrierter PK-Modelle bei der Individualisierung der Dosis behilflich sein können. Im Vergleich zu Nomogrammen oder dem „klassischen“ TDM ist so auch die Berechnung komplexer PK/PD-Parameter nach Einbindung einer Vielzahl von Informationen, wie beispielsweise Körpergewicht und Organfunktion, möglich.¹⁸² Technische Grundlage der Software ist dabei die lineare Regression, ein populationspharmakokinetisches Modell oder aber ein Bayesian-Algorithmus, welcher sich bei modernen Software-Plattformen zunehmen als Standard etabliert hat. Abbildung 14 bietet eine Übersicht der Methoden.

Die **lineare Regression** benötigt als einfachste Methode ohne zugrundeliegendes populationspharmakokinetisches Modell mindestens zwei Serumkonzentrationen, um eine Dosisadaptation auf Basis ermittelter Eliminationsdaten vorzuschlagen. Der Vorschlag einer Startdosisierung ist ebenso wie die Einbindung von Patientencharakteristika nicht möglich.^{36,182}

Populationspharmakokinetik-basierte Software hingegen integriert Kovarianz und im Verlauf der Therapie auch Serumkonzentrationen in ein integriertes PK-Modell und ist so in der Lage, Startdosierungen sowie Dosisadaptationen vorzuschlagen, um einem bestimmten PK/PD-Ziel gerecht zu werden. Es kommt dabei jedoch lediglich zur Extrapolation des PK-Modells auf den Patienten, ein individuelles a posteriori PK-Profil wird nicht ermittelt.^{36,182}

Bayesian-Dosing-Software hingegen ist hierzu in der Lage: Parameter wie Patienten-Charakteristika, Applikationsform und Dosis der verabreichten Arznei sowie populationspharmakokinetische Daten werden integriert, um zunächst die individuellen PK-Parameter zu schätzen, auf deren Basis dann ein Dosierungsschema berechnet werden kann. Dieses kann in der Folge anhand erfasster Serumkonzentrationen angepasst werden.^{20,182,202} Das populationspharmakokinetische Modell dient dabei als a priori Modell, das mithilfe der a posteriori Informationen individualisiert wird, um die wahrscheinlichsten PK-Parameter jedes Patienten zu ermitteln (siehe Abb. 15).³⁶ Trotz zunehmender Evidenz hat das Bayesian-TDM jedoch noch keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden.²⁰² Im Vergleich zu den oben umrissenen, einfacheren Methoden bietet die softwaregestützte Dosisadaptation mit Bayesian-Algorithmus gleich eine Vielzahl von Vorteilen: Der Zeitpunkt der Probenentnahme ist flexibel und muss nicht im Steady-State erfolgen, bereits eine Serumkonzentration reicht aus, die Berechnung einer Initialdosis (loading dose D_L) ist neben jener der Erhaltungsdosis (maintenance dose D_M) möglich und die MHK kann als Teil des PK/PD-Ziels integriert werden.²⁰

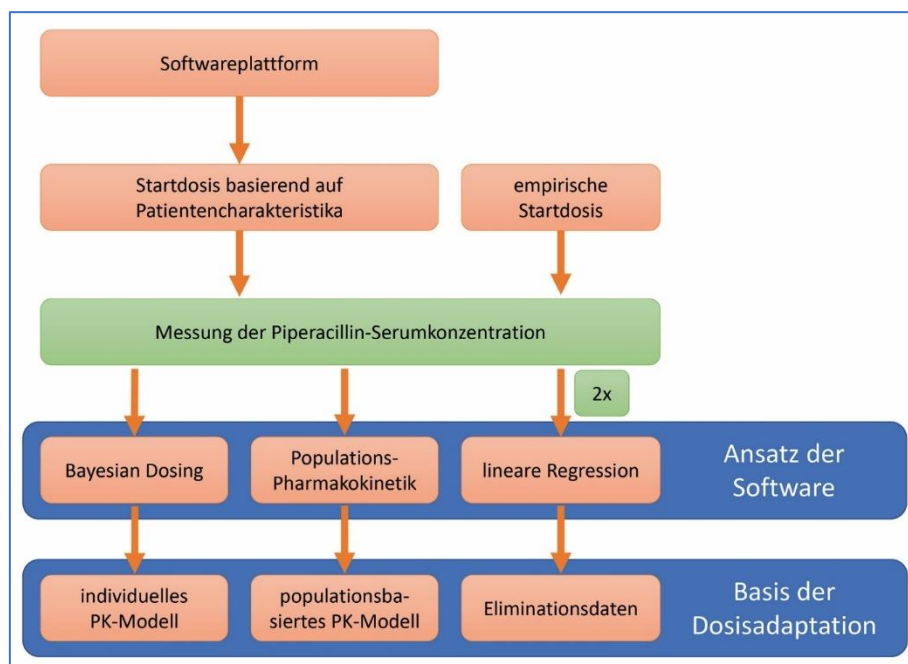


Abbildung 14: Schematische Darstellung der Software-gestützten Dosierung, frei nach Chai et al.¹⁸²

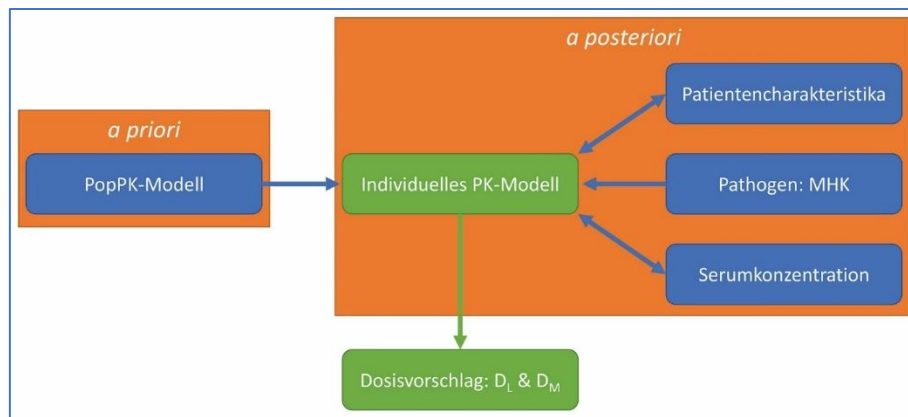


Abbildung 15: A priori sowie a posteriori Komponenten des Bayesian Dosing

In gleich zwei Benchmarks verfügbarer TDM-Softwareplattformen durch Fuchs et al. (2013) und Drennan et al. (2018) wurde MwPharm++ auf Basis verschiedenster Kriterien als besonders empfehlenswert hervorgehoben.^{202,203} TDMx ist zudem als neues, kostenloses Tool mit Unterstützung von Piperacillin hervorzuheben.

Als eine der ersten ihrer Art überprüfte die DOLPHIN-Studie als prospektive, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie den Einfluss eines TDMs nach Bayesian-Modell in der frühen Phase der antibiotischen Therapie kritisch kranker Patienten mit Beta-Laktamen, konnte jedoch bezüglich verschiedenster Zielgrößen (u. a. Aufenthaltsdauer, Mortalität, SOFA-Score) keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Standarddosierung ermitteln.^{34,35}

2.6. Ziel: Softwaregestützte, personalisierte Therapie des septischen Intensivpatienten mit Piperacillin-Tazobactam

Im Rahmen der Optimierung der Antibiotikatherapie des septischen Intensivpatienten gilt es, drei Determinanten und ihre Interaktionen zu beachten: Den Patienten mit seinen PK-Abweichungen und seiner Immundefizienz, den Erreger mit Infektionsfokus und MHK sowie das Antibiotikum, bei dem durch Individualisierung von Applikationsform und Dosis eine maximale antiinfektive Wirkung bei Minimierung des Nebenwirkungspotenzials erreicht werden soll.

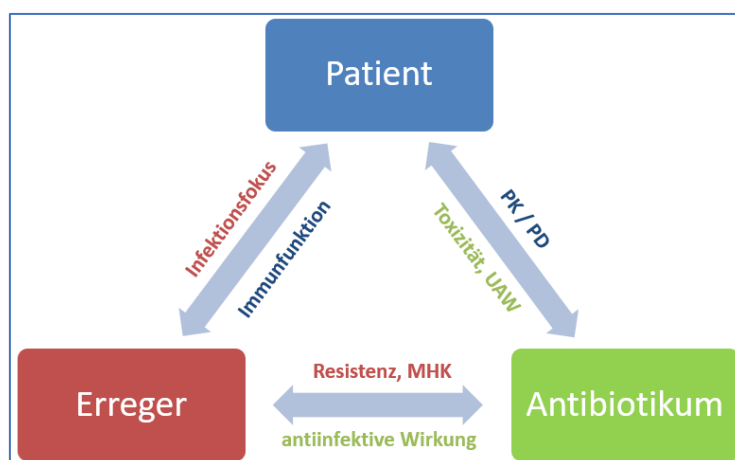


Abbildung 16: Zusammenspiel von Patient, Erreger und Antibiotikum, frei adaptiert nach M. Chai et al.¹⁸²
 PK = Pharmakokinetik, PD = Pharmakodynamik, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, MHK = minimale Hemmkonzentration

Die Integration der Kenndaten aller drei Determinanten in einer Softwareplattform ist heute zwar möglich, aber trotz vermehrter Expertenempfehlung weit davon entfernt, sich als Standard zu etablieren. Teils fehlt es an technischen Voraussetzungen wie Software oder Labor, teils wird schlichtweg an etablierten Therapieschemata festgehalten.^{33,36,38}

Inwiefern eine softwaregestützte, kontinuierlich verabreichte Piperacillin-Therapie in der frühen Phase der Sepsis sowohl der kontinuierlichen Administration der Standarddosis als auch einem täglichen TDM ohne Softwarenutzung hinsichtlich des Erreichens von Zielkonzentrationen und angestrebten PK/PD-Ziele überlegen ist, ist Gegenstand dieser Promotionsarbeit.

Abbildung 17 bietet einen Überblick über den Ablauf der softwaregestützten Dosierung mithilfe von MwPharm++: Die oben erläuterten Kenndaten werden eingespeist, anhand des integrierten populationspharmakokinetischen Modells ermittelt die Software nun automatisiert die populationsbasierten individuellen PK-Parameter, die wiederum die Berechnung eines populationsbasierten Dosierungs-Vorschlags ermöglichen. Erfasste Piperacillin- sowie Kreatinin-Serumkonzentrationen können laufend eingepflegt werden. Anhand eines Bayesian-Algorithmus ermittelt MwPharm++ so stets erneut die wahrscheinlichsten individuellen PK-Parameter und die notwendige Dosierung, um den angestrebten Zielbereich zu erreichen. Da die Piperacillin-Gesamtkonzentration im Blut und nicht die freie Piperacillin-Gewebekonzentration am Infektionsfokus erfasst wird, verbleiben die Gewebepenetration und das Proteinbindungsverhalten als „blinde Flecken“ im System. Zudem fehlen weiterhin belastbare Daten für den Zusammenhang zwischen dem Erreichen von PK/PD-Zielen und einem verbesserten klinischen Outcome.

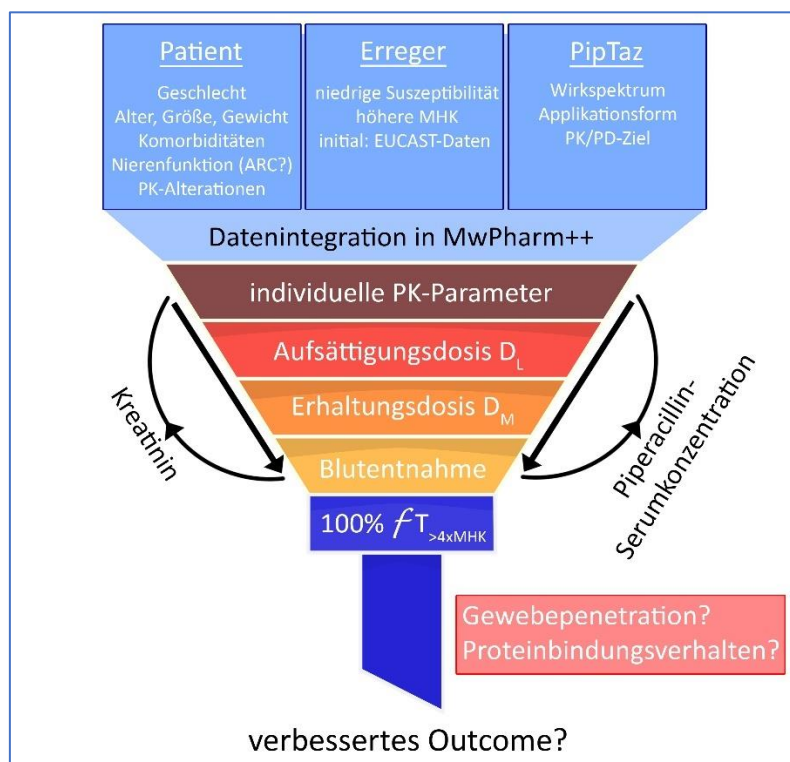


Abbildung 17: Softwaregestützte Piperacillin-Dosierung mithilfe von MwPharm++ sowie bleibende Unklarheiten
 ARC = augmentierte renale Clearance, PK = Pharmakokinetik, PD = Pharmakodynamik, MHK = minimale Hemmkonzentration

3. Material und Methoden

Diese Arbeit beruht auf Studiendaten der multizentrischen TARGET-Studie (siehe Kap. 3.2) am Prüfzentrum Köln, welche unter anderem durch den Autor dieser Arbeit studentisch mitbetreut wurde.⁹ Die Studie wurde durch das Center for Sepsis Control and Care (CSCC) in Jena unter der Leitung von PD Dr. med. S. Hagel initiiert und angeleitet. Die Kölner Studienpatienten wurden auf der operativen und der kardiologischen Intensivstation der hiesigen Uniklinik rekrutiert. Leitender Prüfarzt am Standort Köln war dabei PD Dr. med. A. Hohn, stellvertretende Prüfarzte waren Prof. Dr. T. Anneck und Prof. Dr. G. Michels. Im späteren Verlauf der Studie wurde Dr. F. Dusse als Prüfarzt benannt. Die Messungen der Piperacillin-Serumkonzentrationen wurden unter meiner Mitarbeit im TDM-Labor der Uniklinik Köln unter der Leitung von Prof. Dr. med. C. Müller durchgeführt. Für diese Arbeit wurden die Daten von 27 Patienten mithilfe des Softwarepaketes MwPharm++ 1.6.1 (Mediware a.s.) ausgewertet.

Die Daten der Kölner Studienpatienten dürfen mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. S. Hagel für diese Arbeit genutzt werden.

3.1. Hypothesen und Herangehensweise

Im Rahmen dieses Promotionsvorhabens wird der mögliche Benefit einer softwaregestützten Piperacillin-Therapie kritisch kranker Sepsis-Patienten untersucht. Tabelle 7 bietet einen Überblick über alle untersuchten Hypothesen sowie die jeweilige methodische Herangehensweise.

Primärhypothese

Die softwaregestützte, kontinuierliche Piperacillintherapie ist in der frühen Phase der Sepsis sowohl der kontinuierlichen Administration der Standardddosis als auch einem täglichen TDM ohne Softwarenutzung hinsichtlich des Erreichens von Zielkonzentrationen und angestrebten PK/PD-Zielen überlegen.

Hierzu werden die erreichten Piperacillin-Serumkonzentrationen und PK/PD-Ziele der untersuchten TARGET-Subpopulation mit den simulierten Serumkonzentrationen sowie PK/PD-Zielen, die aus einer Dosierung mittels MwPharm++ resultiert hätten, verglichen. Die TARGET-Kontrollgruppe erhielt eine kontinuierliche Piperacillintherapie in Standardddosis, die Interventionsgruppe ein tägliches TDM ohne Softwareunterstützung. Hinzugezogen wird eine rein populationsbasierte Dosierung mittels MwPharm++ sowie der tägliche Einsatz eines Bayesian-Algorithmus. Einen Überblick über die vier Schemata bietet Abbildung 18.

Sekundärhypothesen

Mit dem integrierten PK-Modell von MwPharm++ hätte ein signifikanter Anteil der Unterdosierungen am ersten Tag der TARGET-Studie vorhergesagt werden können.

Hierzu werden die von MwPharm++ anhand des PK-Modells erwarteten Piperacillin-Serumkonzentrationen am ersten Studientag mit den erfassten, tatsächlichen Spiegeln verglichen.

Ein in Relation zur Standarddosierung erhöhter Dosisvorschlag von MwPharm++ zum Start der Piperacillin-Therapie ist ein potenter Risikoindikator für Unterdosierungen sowie ein inadäquates Erreichen von PK/PD-Zielen unter Standardddosis sowie unter täglichem TDM.

Hierzu werden die erreichten Piperacillin-Serumkonzentrationen und PK/PD-Ziele der TARGET-Subpopulation nach Dosisvorschlag ≤ 500 mg/h bzw. > 500 mg/h getrennt verglichen.

Das integrierte PK-Modell von MwPharm++ bietet auch nach Extrapolation auf das untersuchte, kritisch kranke Patientenkollektiv eine hohe Anpassungsgüte.

Hierzu wird die Anpassungsgüte (Goodness of fit, R^2) des in MwPharm++ integrierten Modells mit einem auf populationspharmakokinetischen Daten septischer Patienten unter Piperacillintherapie (Dhaese et al.) basierenden, vom Autor in MwPharm++ integrierten PK-Modell verglichen. Der tägliche Einsatz von TDM mit Dosisadaptation der kontinuierlichen Piperacillin-Therapie führt in der frühen Phase der Sepsis im Vergleich zur kontinuierlichen Administration der Standarddosierung häufiger zum Erreichen der angestrebten Serumkonzentrationen sowie PK/PD-Ziele.

Hierzu werden die erreichten Piperacillin-Serumkonzentrationen sowie PK/PD-Ziele zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe der TARGET-Studie verglichen.

Die kontinuierliche Infusion von Piperacillin in Standarddosis (500 mg/h) ist bei kritisch Kranken mit erhöhten MHKs nicht ausreichend, um im Steady-State eine freie Serumkonzentration zu erreichen, die die MHK um ihr Vierfaches übersteigt.

Hierzu werden sowohl fixe als auch nierenadaptierte Dosierungsschemata im Rahmen einer Monte-Carlo-Simulation verglichen. Es wird der Anteil der 5.000 simulierten Patienten ermittelt, bei dem das Vierfache verschiedener MHKs unter verschiedenen Dosierungsschemata erreicht wurde.

Tabelle 7 Überblick über die untersuchten Primär- sowie Sekundärhypothesen und die jeweilige methodische Herangehensweise im Rahmen der Auswertung dieser Promotionsarbeit

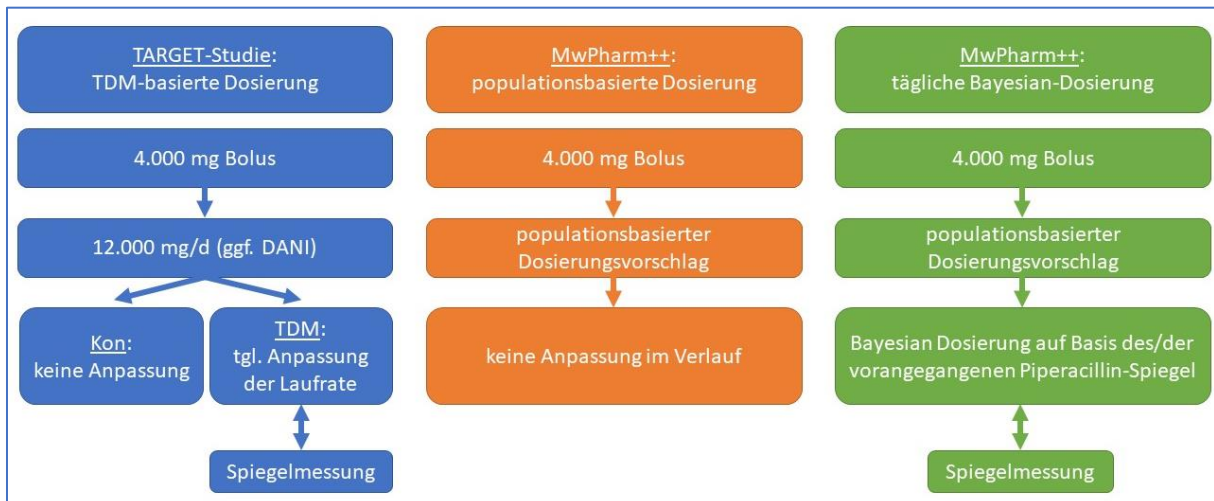


Abbildung 18: Schematische Übersicht der für die Auswertung zur Verfügung stehenden Piperacillin-Dosierungsschemata: Kontroll- und Interventionsgruppe der TARGET-Studie (blau) sowie die populationsbasierte Dosierung mit MwPharm++ ohne Notwendigkeit von Spiegelbestimmungen (orange) und eine tägliche Bayesian-Dosierung mit MwPharm++ (grün) auf Basis der vorangegangenen Piperacillin-Spiegel

DANI = Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, Kon = Kontrollgruppe, TDM = Interventionsgruppe mit TDM, TDM = Therapeutisches Drug Monitoring

3.2. TARGET-Studie

Dieser Arbeit liegt die Kölner Subpopulation der TARGET-Studie zugrunde. Hierbei handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, einseitig verblindete klinische Prüfung des Einflusses von TDM von Piperacillin-Tazobactam auf die Organfunktion und das Überleben von Intensivpatienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock im Parallelgruppendesign. Die Leitung der Investigator-initiierten Studie oblag dem CSCC der Uniklinik Jena unter der Leitung von PD Dr. med. S. Hagel. Der Patienteneinschluss wurde Anfang 2020 beendet, im Februar 2022 erfolgte die Publikation der Ergebnisse in der Fachzeitschrift „Intensive Care Medicine“ (Springer).⁹ Es wurde erstmals der Einfluss von TDM auf die Organdysfunktion sowie die Mortalität bei Intensivpatienten unter kontinuierlicher Infusion von Piperacillin-Tazobactam mit

schwerer Sepsis oder septischem Schock untersucht. Die der TARGET-Studie zugrundeliegende Hypothese, dass das tägliche TDM der kontinuierlichen Infusion von Piperacillin (Interventionsgruppe) bei schwerer Sepsis oder septischem Schock im Vergleich zur kontinuierlichen Infusion ohne TDM-Steuerung (Kontrollgruppe) zu einer Verbesserung der Organdysfunktion führt, konnte nicht statistisch signifikant belegt werden. Die angestrebten Serumkonzentrationen wurden jedoch signifikant häufiger erreicht. Zudem kam es in der Interventionsgruppe bei niedrigerer 28-Tage-Mortalität häufiger zu einer klinischen oder mikrobiologischen Heilung, statistisch signifikante Unterschiede lagen dabei jedoch nicht vor.⁹

Eine ethische Überprüfung erfolgte durch die jeweiligen Ethikkommissionen der beteiligten Prüfzentren (leitendes Zentrum Jena: ref. 4825-06/16) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (EudraCT: 2016-000136-17, ref. 4041358).

Alle Kölner TARGET-Patienten mit vollständiger und fehlerfreier Dokumentation, bei denen mindestens zwei Piperacillin-Serumkonzentrationen vorlagen, wurden für die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit herangezogen. Die Auswertung beschränkt sich auf die ersten zwei bis drei Studientage. So stehen Daten von 27 Patienten zur Verfügung, 12 Patienten aus der Kontroll- und 15 Patienten aus der Interventionsgruppe. Bei 18 Patienten liegen drei Blutproben vor, bei neun Patienten lediglich zwei.

3.2.1. Primär- und Sekundärziele

Die primäre Zielgröße der TARGET-Studie ist der SOFA-Score, der für jeden Studienpatienten individuell vom ersten Studientag an bis maximal Tag 10, gegebenenfalls nur bis zur Entlassung oder bis zum Tod, gemittelt berechnet wird. Der SOFA-Score dient dabei als Surrogatparameter für die Schwere der Erkrankung und die Mortalität kritisch kranker Patienten.^{204–206}

Die TARGET-Studie umfasst eine Reihe von sekundären Zielgrößen, darunter die 28-Tage-Mortalität. Tabelle 8 bietet einen Überblick über alle sekundären Zielgrößen.

Primäre Zielgröße	SOFA-Score (gemittelt)
Sekundäre Zielgrößen	- 28-Tage-Mortalität - PK/PD-Indizes - Klinische Heilung - Mikrobiologische Heilung - Dauer der Antibiotikatherapie - Kumulative Dosis der Antibiotikatherapie - Kosten der Antibiotikatherapie - Antibiotikafreie Tage bis maximal Tag 14 - Tage ohne Beatmung - Tage ohne Vasopressorentherapie - Tage ohne Nierenersatzverfahren - Intensivstations-Verweildauer bis maximal Tag 28 - Krankenhaus-Verweildauer bis maximal Tag 28 - Nebenwirkungen - Neurologisches Outcome

Tabelle 8 Primäre und sekundäre Zielgrößen der TARGET-Studie im Überblick

3.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Im Rahmen des Screenings wurden die Patienten auf das Vorliegen verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Tabellen 9 und 10 liefern einen Überblick über Ein- und Ausschlusskriterien sowie die verwendeten, mittlerweile veralteten Sepsis-Definitionen.

Einschlusskriterien	- 18 Jahre alt oder älter - Schwere Sepsis oder septischer Schock (siehe Tab. 10) - Beginn der schweren Sepsis oder des septischen Schocks maximal 24 Stunden zurückliegend - Piperacillin-Tazobactam-Therapie geplant oder innerhalb der letzten 24 Stunden gestartet - Schriftliche Einwilligung durch Patient oder gesetzlichen Vertreter / Bevollmächtigten / Konsiliararzt
Ausschlusskriterien	- Überempfindlichkeit gegenüber Beta-Laktamen oder Bestandteilen der Prüfsubstanz - Piperacillin-Tazobactam-Vorbehandlung > 24 Stunden - Piperacillin-Messung innerhalb von 24 Stunden nach Randomisierung unmöglich - Lebenserwartung < 28 Tage aufgrund von Nebenerkrankungen - Eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C) - Therapiebeschränkung oder -einstellung - Schwangerschaft und Stillzeit - Teilnahme an anderer interventioneller klinischer Prüfung - Vorherige Teilnahme an TARGET-Studie - <i>Niereninsuffizienz mit Nierenersatztherapie oder ihrer Notwendigkeit innerhalb von 6 Stunden nach Randomisierung (bis Dezember 2017, bei niedrigen Rekrutierungszahlen revidiert)</i>

Tabelle 9 Ein- und Ausschlusskriterien der TARGET-Studie im Überblick

Schwere Sepsis	Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation: klinisch oder mikrobiologisch gesichert UND Sepsis-ass. Organdysfunktion innerhalb letzter 24 Stunden - <u>Akute Enzephalopathie</u>: reduzierte Vigilanz, Unruhe, Delir, Desorientiertheit - <u>Thrombopenie</u>: $\leq 100.000 / \mu\text{l}$ oder Abfall >30% in 24 Stunden - <u>Arterielle Hypoxämie</u>: $\text{paO}_2 < 75 \text{ mmHg}$ unter Raumluft, $\text{paO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 250 \text{ mmHg}$ - <u>Arterielle Hypotension</u>: systolischer Druck $\leq 70 \text{ mmHg}$ über mind. eine Stunde trotz adäquater Volumentherapie - <u>Renale Dysfunktion</u>: Urinausscheidung $\leq 0,5 \text{ ml/kg/Std.}$ über mindestens eine Stunde trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg Serum-Kreatinin $\geq 2\times$ über den jeweiligen Referenzbereich - <u>Metabolische Azidose</u>: Basendefizit $\geq 5,0 \text{ mmol/l}$ oder Plasma-Laktat $\geq 1,5 \times$ oberhalb des jeweiligen Referenzbereichs
-----------------------	--

Septischer Schock	Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation: klinisch oder mikrobiologisch gesichert UND Septischer Schock - Trotz Volumentherapie mindestens 2 Stunden anhaltend systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg oder MAP ≤ 65 mmHg - Einsatz von Vasopressoren erforderlich, um systolischen Blutdruck > 90 mmHg oder MAP > 65 mmHg zu halten - Nicht durch andere Schockform erklärbar
--------------------------	--

*Tabelle 10 Definition von schwerer Sepsis und septischem Schock im Rahmen der TARGET-Einschlusskriterien
 paO_2 = arterieller Sauerstoff-Partialdruck, FiO_2 = inspiratorische Sauerstofffraktion, MAP = mittlerer arterieller Druck*

3.2.3. Studienablauf

Das Screening musste innerhalb eines 24-Stunden-Fensters nach Beginn der Sepsis erfolgen. War ein Studieneinschluss möglich und gewünscht, wurde der Patient mithilfe eines ID-Generators pseudonymisiert und anschließend 1:1 in Kontroll- oder Interventionsgruppe randomisiert. Zudem erfolgte die Aufnahme in die elektronische Datenbank (OpenClinica, LLC, Waltham, MA USA). Hier wurde im Folgenden die tägliche Visite der Patienten erfasst. Zu Beginn wurden als Scores zudem APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) und SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score II) erfasst. Der Tag der Randomisierung entspricht Studientag 0, danach begann und endete jeder Studientag um 6:00 Uhr.

Im weiteren Verlauf erfolgten tägliche Visiten gemäß dem Prüfplan und die kontinuierliche Infusion von Piperacillin-Tazobactam mit (Interventionsgruppe) oder ohne (Kontrollgruppe) TDM. Der behandelnde Arzt war dabei frei in der antibiotischen Therapie, er bestimmte über ihre Dauer und eine eventuelle (De-)Eskalation. Auch eine Kombinationstherapie war möglich. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit wurde täglich der SOFA-Score erfasst. Die Abbildungen 19 und 20 liefern einen Überblick über den zeitlichen Ablauf sowie die erfassten Parameter. Am Ende der Therapie (EOT) und bei Entlassung von der Intensivstation (E) wurden zusätzliche Visiten dokumentiert. Mit der Entlassung von der Intensivstation oder dem Tod des Patienten endete die Studiendokumentation bis zum Follow-Up.

Die interne Kommunikation, die Proben-Beschriftung und auch die Dokumentation erfolgte pseudonymisiert anhand der Studien-ID. Der vollständige Name des Patienten war nur am Krankenbett und in der Patienten-Identifikationsliste ersichtlich.

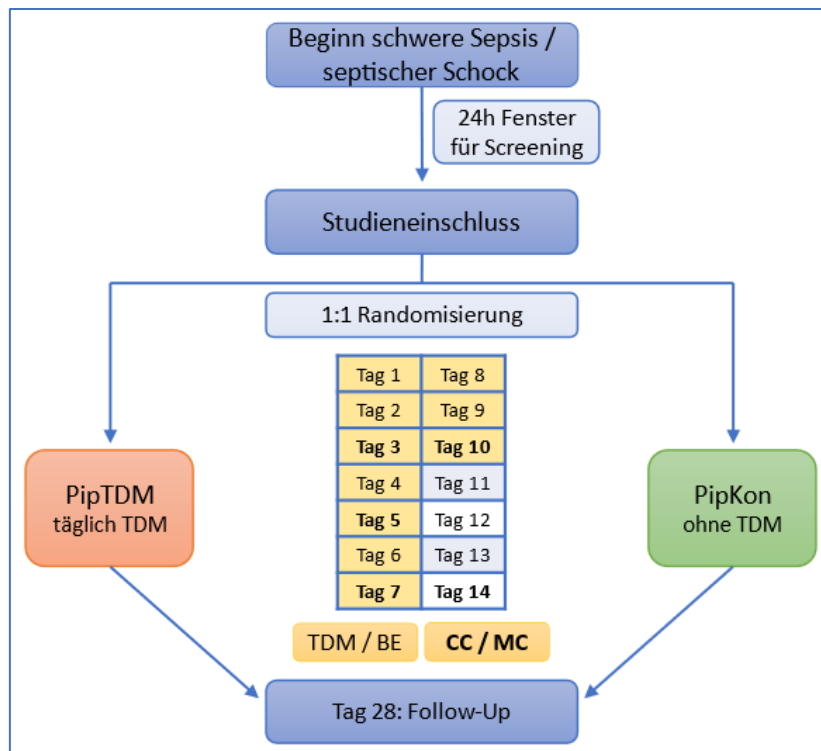


Abbildung 19: Zeitlicher Ablauf der TARGET-Studie je nach Behandlungsgruppe, Quelle Verfasser
 gelb: Tage mit TDM; fettgedruckt: klinische / mikrobiologische Heilung wird erfasst
 PipTDM = Interventionsgruppe mit TDM, PipKon = Kontrollgruppe ohne TDM, TDM = Therapeutisches Drug Monitoring, BE = Blutentnahme, CC = clinical cure, MC = microbiological cure

Kriterium	Visitentag																		
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	EOT	E	28	
Blutkulturen																			
Diagnosen																			
APACHE II																			
SAPS-II																			
Fokussanierung																			
SOFA																			
Sepsiskriterien																			
Begleitmedikation																			
Routinelabor																			
chirurgische Drainagen																			
clinical cure																			
microbiological cure																			
CPIS																			
PCT																			
CRP																			
ICDSC																			
Sammelurin																			
Überlebensstatus																			

Abbildung 20: Erfasste Parameter am jeweiligen Studientag im Laufe der TARGET-Studie
 APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SAPS-II = Simplified Acute Physiology Score II;
 SOFA Score = Sepsis-related organ failure assessment score; clinical / microbiological cure = "klinische oder mikrobiologische Heilung"; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score; PCT = Procalcitonin; CRP = C-reaktives Protein; ICDSC = Intensive Care Delirium Screening Checklist

3.2.4. Dosierung von Piperacillin-Tazobactam in der TARGET-Studie

Im Rahmen der TARGET-Studie war eine kontinuierliche intravenöse Applikation von Piperacillin-Tazobactam vorgesehen. Diese sollte in der Kontrollgruppe gemäß der Fachinformation anhand der Nierenfunktion dosiert werden, die Interventionsgruppe erhielt ein tägliches TDM

mit Dosisanpassung. Der behandelnde Arzt war über die Gruppenzugehörigkeit informiert, die Patienten hingegen wurden darüber nicht in Kenntnis gesetzt (einseitige Verblindung).

Patienten in der Kontrollgruppe erhielten initial einen Bolus von 4/0,5 g Piperacillin-Tazobactam über 30 Minuten, direkt im Anschluss begann die kontinuierliche Applikation der Prüfsubstanz über eine Spritzenpumpe (Perfusor). Bei einer eGFR > 20 ml/min erhielten Patienten 12/1,5 g Piperacillin-Tazobactam täglich (Perfusorlaufrate 6,3 ml/h), bei einer eGFR < 20 ml/min lediglich 8/1 g pro Tag (Perfusorlaufrate 4,2 ml/h). Die Kalkulation der eGFR erfolgte dabei anhand der Cockcroft-Gault-Formel (Formel 16), deren Ergebnis bei weiblichen Patienten noch mit dem Faktor 0,85 multipliziert werden.

$$eGFR_{C-G} \left[\frac{mL}{min} \right] = \frac{140 - \text{Alter}[y]}{\text{Serumkreatinin} \left[\frac{mg}{dL} \right] * \frac{\text{Körpergewicht} [kg]}{72}} \quad \text{Formel 16}$$

Täglich erfasste Piperacillin-Serumkonzentrationen wurden dem behandelnden Arzt nicht mitgeteilt und teils erst nach Entlassung des Patienten bestimmt.

In der Interventionsgruppe erfolgte bis Studientag 10 oder bis zum Ende der Therapie ein tägliches TDM mit Anpassung der Dosis. Bis zum Vorliegen des Serumspiegels am Studientag 1 glich das Procedere jenem in der Kontrollgruppe. Sobald der erste Serumspiegel vorlag, wurde die Perfusor-Laufrate und damit die Dosierung gemäß Formel 17 angepasst.

$$\text{neue Laufrate} = \frac{\text{Soll} - \text{Serumkonzentration}}{\text{Ist} - \text{Serumkonzentration}} \times \text{aktuelle Laufrate} \quad \text{Formel 17}$$

Die Soll-Serumkonzentration beruhte auf der MHK. Diese ist zu Beginn der Therapie in der Regel unbekannt, sodass im Rahmen der TARGET-Studie von einem „worst-case“ Szenario ausgegangen wurde: *Pseudomonas aeruginosa* wurde mit einer MHK von 16 mg/L (EUCAST ECOFF) herangezogen. Das PK/PD-Ziel in der Interventionsgruppe lag bei 100 % fT_{>4xMHK}, bis zum Vorliegen der MHK galt 80 mg/l als Soll-Serumkonzentration. Lag im Verlauf eine MHK vor, wurde die Soll-Serumkonzentration adaptiert: Bei einer MHK von ≤ 16 mg/L blieb sie bei 80 mg/L, bei ≤ 8 mg/L bei 40 mg/L und bei einer MHK ≤ 4 mg/L lag sie bei 20 mg/L. Erreichte ein Patient also unter Standarddosis und unbekannter MHK eine Serumkonzentration von 60 mg/l, ergibt sich exemplarisch eine neue Perfusorlaufrate von 8,4 ml/h (siehe Formel 18).

$$\frac{80 \text{ mg/L}}{60 \text{ mg/L}} \times 6,3 \frac{ml}{h} = 8,4 \frac{ml}{h} \quad \text{Formel 18}$$

3.3. Quantifizierung der Plasmaspiegel von Piperacillin

3.3.1. Messmethodik am Prüfzentrum Köln

Im Vorlauf der TARGET-Studie wurde im TDM-Labor des Universitätsklinikums in Köln unter der Leitung von Prof. Dr. med. C. Müller eine UHPLC-MS/MS-Methode (Ultra High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry) entwickelt und validiert, welche

die gleichzeitige Quantifizierung der Konzentration von Piperacillin und Tazobactam in Blutproben ermöglicht. Die Kopplung von Flüssigchromatographie und Tandem-Massenspektrometrie ermöglicht die Auftrennung eines Substanzgemisches mit anschließender Quantifizierung einer oder mehrerer Substanzen. Hierfür wurden zunächst stabile Isotope von Piperacillin und Tazobactam als interner Standard verarbeitet. Für Kalibratoren und Qualitätskontrollen wurde das Plasma gesunder Individuen herangezogen. Die Proteinfällung gelang durch den Einsatz von Acetonitril und das Hinzufügen der internen Standardlösung.

Nach Abnahme einer Blutprobe in eine S-Monovette® für Plasma (Lithium-Heparin ohne Gel) erfolgt zeitnah die Zentrifugation (10 Minuten bei 3500 /min), die das Abpipettieren des Serums ermöglicht. Nun schließt sich die sofortige Bestimmung der Serumkonzentration (Interventionsgruppe) oder aber das Einfrieren bei -80 °C für eine spätere Messung (Kontrollgruppe) an. Im Rahmen einer Messung müssen nun zunächst die Qualitätskontrollen (QC1-3: 5 mg/l, 50 mg/l, 115 mg/l) und Kalibratoren (K1-7) aufgetaut werden. Je 50 µl der Qualitätskontrollen, Kalibratoren und Patientenproben (Doppelbestimmung) werden in Tubes mit 50 µl internem Standard (ISTD) vermengt. Unter einem Abzug erfolgt die Hinzugabe von 500 µl Acetonitril (ACN). Das Gemisch wird zentrifugiert (10 min, 14.000 /min) und in 150 µl Tubes im Massenspektrometer platziert. Hier wird ein Tube mit Methanol ergänzt.

Tabelle 11 enthält Angaben über die im Kölner TDM-Labor genutzten Gerätschaften. Die im Rahmen der Messung überwachten Ionenübergänge betragen für Piperacillin m/z 518,1 → 115,0 / 143,0 und m/z 301,0 → 94,0 / 99,1 für Tazobactam.

Die untere Detektionsgrenze beträgt für Piperacillin 0,006 mg/l, für Tazobactam 0,01 mg/l. Die untere Quantifizierungsgrenze liegt bei 0,02 mg/l respektive 0,03 mg/l.

Die Messmethodik des Prüfzentrums wurde im Rahmen regelmäßiger Ringversuche überprüft.

3.3.2. Benötigte Materialien im Rahmen der Spiegelbestimmung

Für die präanalytische Proben-Aufbereitung sowie die Messung selbst werden einige Materialien benötigt. Tabelle 11 listet die für die im Kölner TDM-Labor etablierte Messmethodik nötigen Materialien und Geräte auf.

Material	Einsatz im Rahmen der Spiegelbestimmung
Plasmaprobe	Patientenprobe (Zentrifugation, Abpipettieren), Doppelbestimmung
Qualitätskontrollen QC1-3	Plasmamatrizen, ermöglichen Kontrolle der Messgenauigkeit - QC1 = 5 mg/l - QC2 = 50 mg/l - QC3 = 115 mg/l
Kalibratoren K1-7	Plasmamatrizen, ermöglichen Kalibrierung des Messgerätes
Interner Standard ISTD	Isotopanaloga, bildet Einfluss des Verfahrens auf das Ergebnis ab, erlaubt das Erkennen von Probenverlusten
Acetonitril ACN	Organisches Lösungsmittel

Methanol <i>MeOH</i>	Organischer Alkohol, Spülung zwischen einzelnen Messungen
Zentrifugen	Zentrifugen verschiedener Hersteller auf der operativen Intensivstation (1D) sowie im TDM-Labor der Uniklinik Köln
UHPLC-MS/MS <i>Ultra High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry</i>	- <u>Flüssigkeitschromatographie</u>: ThermoScientific Accela Autosampler mit Accela 1250 Pumpe und Hypersil Gold C18 Säule - <u>Tandem-Massenspektrometer</u>: ThermoScientific TSQ Vantage triple quadrupole Massenspektrometer mit Elektrospray-Ionisation (heated-positive-electrospray-ionization, HESI) im SRM-Modus (selektives Reaktionsmonitoring)

Tabelle 11 Materialien, die für die Spiegelmessung von Piperacillin im Rahmen des Messverfahrens des Kölner TDM-Labors benötigt werden

3.4. PK/PD-Analyse mittels MwPharm++

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden pharmakokinetischen Analysen der Kölner Studienpatienten erfolgten mithilfe der Software MwPharm++ (Mediware®) durch den Verfasser dieser Arbeit. Auf der Edsim++ Plattform basierend, ermöglicht diese Software eine a priori oder a posteriori Dosierung mithilfe von bereits im Softwarepaket enthaltenen PK-Daten und Bayesian-Algorithmus. MwPharm++ entspricht den europäischen Normen für Medizingeräte (ISO 13485) und Qualitätsmanagement (ISO 9001). Unter fast 300 unterstützten Medikamenten befindet sich auch Piperacillin mit einem 1-Kompartiment-Modell, dessen populationspharmakokinetische Daten auf Goodman & Gilman (10th Edition, 2001) beruhen.²⁰⁷

3.4.1. PK/PD-Ziele

Eine fundierte Auswahl der PK/PD-Ziele sichert die Aussagekraft der darauf basierenden Vergleiche der Dosierungsschemata, die einen Schwerpunkt dieser Promotionsarbeit bilden. Aufgrund der zeitabhängigen Abtötungskinetik ergibt sich der relative Zeitanteil mit einer freien Piperacillin-Serumkonzentration oberhalb des Vielfachen der MHK ($\%fT_{>x \cdot MHK}$) als PK/PD-Ziel von Piperacillin. Für kritisch Kranke, die als besonders vulnerabel gelten und vermehrt Underdosierungen bei gleichzeitig häufig resistenteren Erregern aufweisen, empfehlen Experten zunehmend das PK/PD-Ziel $100\%fT_{>4 \cdot MHK}$, ein eindeutiger, einheitlicher Konsensus existiert jedoch bisher noch nicht.²⁰⁸ Im Rahmen dieser Arbeit wurde zusätzlich zu $\%fT_{>64 \text{ mg/L}}$ auch das Minimalziel $100\%fT_{>32 \text{ mg/L}}$ untersucht.

Unerwünschte toxische Wirkungen von Piperacillin im Rahmen von Überdosierungen sind zunehmend Gegenstand klinischer Studien. Für die kontinuierliche Infusion von Piperacillin konnten Quinton et al. einen Grenzwert von 157,2 mg/L freier Piperacillin-Serumkonzentration ermitteln. Dieser Cut-Off weist bezüglich neurotoxischer Nebenwirkungen eine Spezifität von 96,7 % und eine Sensitivität von 52,2 % auf.¹⁵⁹ Die antimikrobielle Wirkung von Piperacillin steigt jedoch bereits bei deutlich niedrigeren Serumkonzentrationen schon nicht mehr an und höhere Spiegel gehen lediglich mit einem höheren Potenzial für Nebenwirkungen einher, da-

her wurde für die Auswertung dieser Arbeit als oberer Grenzwert eine freie Serumkonzentration von 96 mg/L (6 x ECOFF; %fT_{64-96mg/L}) gewählt. Tabelle 12 liefert einen Überblick über die im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten PK/PD-Ziele.

PK/PD-Ziel	Bedeutung
%T _{64-96mg/L}	Relativer Zeitanteil mit einer <u>gesamten</u> Piperacillin-Serumkonzentration zwischen 64 und 96 mg/L, entspricht dem Zielbereich des Prüfplans der TARGET-Studie
%fT _{>32mg/L}	Relativer Zeitanteil mit einer freien Piperacillin-Serumkonzentration über 32 mg/L, entspricht dem Zweifachen des ECOFF 16 mg/L (MHK Pseudomonas aeruginosa)
%fT _{>64mg/L}	Relativer Zeitanteil mit einer freien Piperacillin-Serumkonzentration über 64 mg/L, entspricht dem Vierfachen des ECOFF 16 mg/L (MHK Pseudomonas aeruginosa)
%fT _{64-96mg/L}	Relativer Zeitanteil mit einer freien Piperacillin-Serumkonzentration zwischen 64 und 96 mg/L, entspricht dem Vier- bis Sechsfachen des ECOFF 16 mg/L (MHK Pseudomonas aeruginosa)

Tabelle 12 Übersicht über die analysierten PK/PD-Ziele und ihre jeweilige Bedeutung

MHK = minimale Hemmkonzentration, ECOFF = epidemiologischer Cut-Off

Betrachtet man lediglich einzelne Piperacillin-Serumkonzentrationen im Steady State, kann man deren Quotienten zum epidemiologischen Grenzwert nach EUCAST (ECOFF), 16 mg/L (MHK Pseudomonas aeruginosa), angeben. Auch dieser Quotient wurde zusätzlich zu den erläuterten PK/PD-Zielen ermittelt.

Alle angegebenen PK/PD-Ziele wurden gruppenübergreifend, im Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen und im Vergleich mit simulierten Dosierungsschemata, anhand von MwPharm++ analysiert.

3.4.2. Benutzeroberfläche und Dateneingabe in MwPharm++

MwPharm++ ist durch Tabs strukturiert, die die schrittweise Eingabe und Analyse von Patientendaten ermöglichen: Patient, Status, Fall, Geschichte, Simulation, Fitting und Dosierung. Zunächst wird ein angelegter Patient geladen oder neu eingefügt. Im Rahmen der Analyse für diese Arbeit wurden die Patienten nur unter ihrer jeweiligen Studien-ID geführt.

Das Status-Tab zeigt eine Übersicht der Patientencharakteristika samt Nierenfunktion, hierbei kann man die Methodik der eGFR-Kalkulation auswählen. Außerdem zeigt das Status-Tab die PK-Parameter. Sind diese gelb hinterlegt, handelt es sich um bereits angepasste PK-Daten, ansonsten um populationspharmakokinetische Daten auf Basis der angegebenen Kovariablen. Das integrierte populationspharmakokinetische Modell von Piperacillin skaliert die Clearance an der auf die Körperoberfläche normierten Kreatinin-Clearance des Patienten und das Verteilungsvolumen an der Magermasse des Körpers.

Unter Fall werden eine oder mehrere zu analysierende Substanzen ausgewählt.

In der Patientengeschichte können unter Angabe von Datum und Uhrzeit zeilenweise verabreichte Dosierungen, gemessene Serumkonzentrationen sowie Körpergewicht oder Kreatininwerte aufgelistet werden. Jede Zeile kann mit einer Notiz versehen und ausgeblendet werden.

Im Simulations-Tab wird der Konzentrations-Zeit-Verlauf angezeigt, zusätzlich können weitere Parameter wie die eGFR eingeblendet werden. Wenn die Daten bereits einem Fitting unterzogen wurden, ist es möglich, die populationspharmakokinetische Vorhersage des Verlaufs einzublenzen. Durch Tastendruck (F8) können auch die zugrundeliegenden PK-Parameter angezeigt werden. Die Darstellung kann als Report exportiert, gespeichert und gedruckt werden. Im nächsten Tab kann ein Fitting der populationspharmakokinetischen Vorhersage des Kurvenverlaufs anhand der gemessenen Medikamentenspiegel erfolgen. Hier sollen pharmakokinetische Parameter ermittelt werden, deren resultierender Konzentrations-Zeit-Verlauf den gemessenen Plasmaspiegeln möglichst nahekommt (Konvergenz). Dies kann manuell erfolgen, es stehen jedoch auch automatisierte Methoden zur Verfügung. MwPharm++ erlaubt dabei den Einsatz der Bayesian-Methodik. Hierbei werden a priori vorhandene populationspharmakokinetische Informationen mit a posteriori erfassten Serumkonzentrationen und Patientencharakteristika kombiniert, um die wahrscheinlichsten PK-Parameter zu ermitteln. Als mathematische Algorithmen stehen Simplex und Marquardt zur Verfügung, die Gewichtung erfolgt durch gewöhnliche oder gewichtete Methodik der kleinsten Quadrate. Aus den unter Kapitel 2.5.2 erläuterten Gründen empfiehlt sich der Einsatz eines Bayesian-Algorithmus. Im Dosierungs-Tab kann der Benutzer den Zielbereich der Serumkonzentration sowie Dauer und Intervall der Applikation festlegen. Der Dosisvorschlag der Software kann als Report gespeichert werden oder direkt in der Fallgeschichte ergänzt werden.

3.4.3. Populations-PK-Modell für Piperacillin

Das populationspharmakokinetische Modell ist der Grundstein der populationsbasierten Dosierung sowie des anschließenden Bayesian-Dosings. Es stellt das Kernstück der softwaregestützten Dosierung dar. Daher erfolgt im Rahmen dieser Arbeit eine genaue Überprüfung des in MwPharm++ integrierten PK-Modells hinsichtlich seiner Anpassungsgüte auf die ermittelten Serumkonzentrationen sowie seiner prädiktiven Performance für die erfassten Spiegel am ersten Studientag. Zudem erfolgt ein Benchmarking an einem explizit für kritisch Kranke entwickelten PK-Modell.

Das einzige von Herstellerseite in MwPharm++ für Piperacillin enthaltene PK-Modell, ein 1-Kompartiment-Modell, basiert auf PK-Daten aus „Goodman and Gilman’s 10th Edition“ (2001) und enthält zwei verschiedene Eliminationswege, renal und metabolisch. Es geht von einem 55 Jahre alten Patienten mit einer Größe von 175 cm und einem Gewicht von 70 kg aus, dessen Serumkreatinin bei 0,79 mg/dL liegt. Das Verteilungsvolumen des einzelnen Kompartiments wird anhand der Magermasse (Lean Body Mass, LBM) des Patienten skaliert und beträgt 0,18 L/kgLBM. Die renale als auch metabolische Elimination von Piperacillin wird anhand der jeweiligen Eliminationskonstanten RE.k und ME.k berechnet. RE.k wird mit $0,0069 \frac{1/h}{\frac{mL}{min}/1,73m^2}$ an der auf die Körperfläche normierten eGFR nach Cockcroft-Gault skaliert.

Die ME.k beträgt 0,25 1/h und wird anhand der Leberfunktion in Prozent skaliert. Da es keinen einheitlichen Standard zur prozentualen Erfassung der Leberfunktion im Kontext der Piperacillin-Elimination gibt, wurde ME.k zwar auch einem Fitting unterzogen, die Leberfunktion wurde jedoch stets bei 100 % angesetzt.

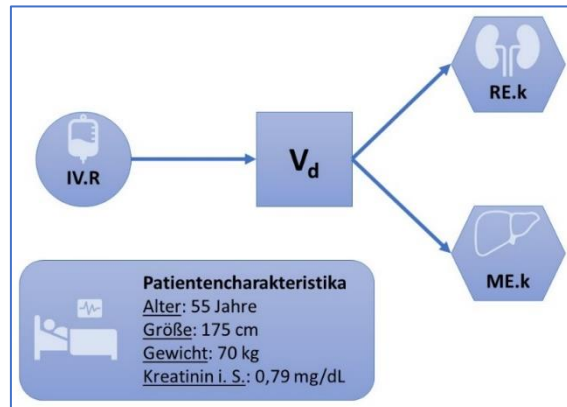


Abbildung 21: In MwPharm++ integriertes 1-Kompartiment-Modell für Piperacillin
IV.R = Piperacillin-Infusionsrate, V_d = Verteilungsvolumen,
RE.k = renale Eliminationskonstante, ME.k = metabolische Eliminationskonstante

Basierend auf den populationspharmakokinetischen Ergebnissen von Dhaese et al. wurde seitens des Verfassers ein 1-Kompartiment-Modell in MwPharm++ erstellt, das im Gegensatz zum integrierten Modell anhand der Daten von Sepsis-Patienten entwickelt wurde (siehe Abb. 21).¹¹⁵ So soll das Lehrbuch-basierte, in MwPharm++ integrierte PK-Modell hinsichtlich Anpassungsgüte und prädiktiver Performance einem Benchmark unterzogen werden.

Das Verteilungsvolumen im PK-Modell nach Dhaese et al. beträgt 25,54 +/- 3,54 L und wird nicht an Patientencharakteristika skaliert. Die Clearance hingegen beträgt 8,38 +/- 9,91 L/h und wird an der eGFR skaliert. Dabei geht das PK-Modell nach Dhaese et al. von einer Patientenpopulation aus, die im Durchschnitt 60 Jahre alt ist, 175 cm groß ist und 78,3 kg wiegt. Das Serumkreatinin beträgt durchschnittlich 0,92 mg/dL, was mit einer eGFR nach Cockcroft-Gault von 69,5 mL/min/1,73m² einhergeht, an der wiederum die Clearance skaliert wird.

Das erstellte 1-Kompartiment-Modell mit den populationspharmakokinetischen Daten von Dhaese et al. (siehe Abb. 22) wird lediglich zum Benchmarking des in MwPharm++ integrierten Modells verwendet, alle weiteren Auswertungen und Simulationen erfolgen mit dem integrierten 1-Kompartiment-Modell.

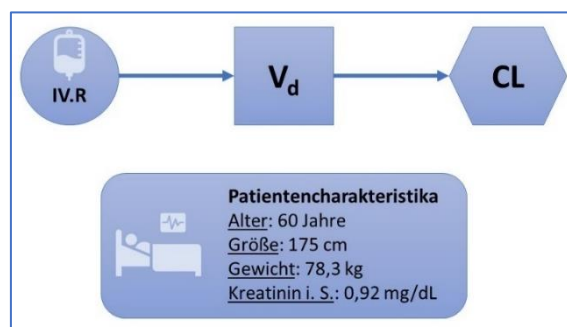


Abbildung 22: In MwPharm++ erstelltes, neues 1-Kompartiment-Modell basierend auf Dhaese et al.
IV.R = Piperacillin-Infusionsrate, V_d = Verteilungsvolumen, CL = Clearance

3.4.4. PK/PD-Auswertung der Studienpatienten in MwPharm++

Für die PK/PD-Auswertung wurde für jeden der 27 Studienpatienten ein Fall in MwPharm++ angelegt. Die Eingabe erfolgte pseudonymisiert unter Angabe der TARGET-Patienten-ID.

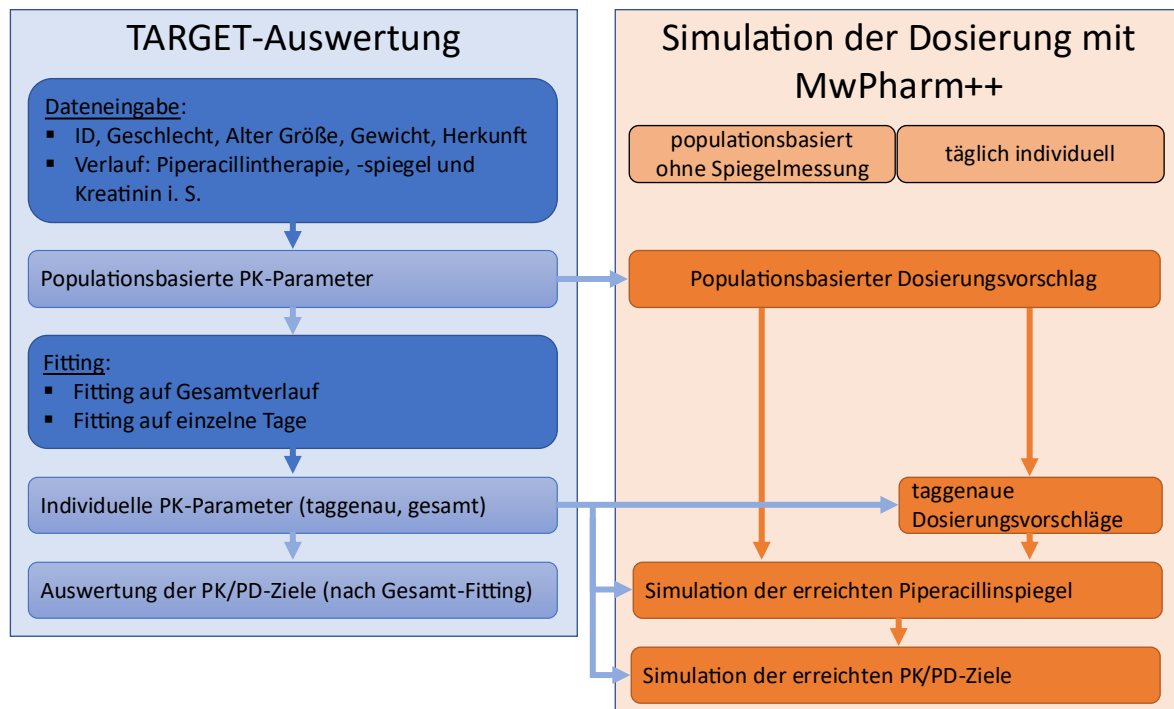


Abbildung 23: Schematische Darstellung der PK/PD-Auswertung getrennt nach Auswertung der Echtdaten der TARGET-Studie (blau) sowie den darauf basierenden Simulationen (orange) einer rein populationsbasierten Dosierung oder einer täglichen Bayesian-Dosierung anhand erfasster Piperacillin-Spiegel durch MwPharm++

Abbildung 23 erfasst schematisch den Ablauf der PK/PD-Auswertung mit MwPharm++, getrennt nach Auswertung der Echtdaten (blau) sowie der Simulationen (orange). Diese Analyse ermittelt nahezu alle für die Auswertung im Rahmen dieser Promotionsarbeit essentiellen Parameter: Auf Basis der im Rahmen der TARGET-Studie erfassten Echtdaten in Form von Serumkonzentrationen und applizierten Piperacillin-Dosen wurden individuelle PK-Parameter und zudem für jeden Patienten das Erreichen der festgelegten PK/PD-Ziele ermittelt. Vor dem Fitting auf die vorliegenden Echtdaten kann für jeden Patienten zudem die populationsbasierte Schätzung von PK-Parametern, nötiger Piperacillin-Dosis sowie des Piperacillinspiegels an Tag 1 unter Standarddosierung abgelesen werden. So ist anhand der Echtdaten der TARGET-Studie ein Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen hinsichtlich Piperacillin-Serumkonzentrationen und PK/PD-Zielen möglich. Anhand der populationsbasierten Schätzungen von MwPharm++ können Anpassungsgüte und prädiktive Performance des PK-Modells ermittelt und verglichen werden. Über die Echtdaten-Analyse hinaus erlaubt die lineare Pharmakokinetik von Piperacillin auf Basis der ermittelten PK-Daten die Simulation von populationsbasierter Dosierung sowie täglichem Bayesian-Dosing auf Basis der vorangegangenen Serumkonzentrationen. So stellt die PK/PD-Analyse die Grundlage für einen Großteil der im Rahmen dieser Promotion untersuchten Hypothesen dar.

Zunächst erfolgte hierbei die Eingabe von Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und Hautfarbe oder Herkunft. Ergänzt man die Kreatininspiegel ist die Berechnung der eGFR und, nach Auswahl des integrierten 1-Kompartiment-Modells für Piperacillin, auch die populationsbasierte Schätzung der PK-Parameter Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit möglich. So konnte im Dosing-Tab bereits der populationsbasierte Dosierungsvorschlag am Studientag 0 für eine kontinuierliche Infusion mit der Zielkonzentration 80 mg/L abgelesen werden, den die Software dem Nutzer bereitgestellt hätte. Im Anschluss erfolgte die Eingabe der Patientenhistorie der TARGET-Studienpatienten mit Verlauf der Piperacillin-Therapie, jeder Piperacillin-Serumkonzentration und jeder Kreatinin-Serumkonzentration im untersuchten Zeitraum. Die Verabreichung von Piperacillin wird in MwPharm++ in Gesamtdosis sowie Anzahl, Dauer und Zeitpunkt der Applikation erfasst. Auf Basis der im Prüfplan festgelegten Aufbereitung der Piperacillin-Perfusorspritze ergibt sich Formel 19 zur Berechnung der Piperacillinmenge in einem bestimmten Zeitraum.

$$\text{Piperacillinmenge [mg]} = \text{Lauftrate} \left[\frac{\text{mL}}{\text{h}} \right] \times \frac{\text{Zeitraum [h]} \times 4000 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \quad \text{Formel 19}$$

Für die Standarddosis ergibt sich laut Prüfplan der TARGET-Studie eine Lauftrate von 6,3 mL/h, in 24 Stunden ergibt sich dementsprechend eine Piperacillinmenge von 12.096 mg:

$$6,3 \frac{\text{mL}}{\text{h}} \times \frac{24 \text{ h} \times 4000 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} = 12096 \text{ mg} \quad \text{Formel 20}$$

Nach vollständiger Eingabe der Patientendaten kann im Simulations-Tab der Konzentrations-Zeit-Verlauf von Piperacillin auf Basis der populationsbasierten PK-Parameterschätzungen eingesehen werden. Hier erfolgte die Erfassung der populationsbasierten Schätzungen der zwei beziehungsweise drei Piperacillin-Serumkonzentrationen. Als nächster Schritt folgte das „Fitting“, also die Anpassung des Konzentration-Zeit-Verlaufs an die vorliegenden Piperacillin-Messungen. Dies geschieht durch Anpassung von Clearance sowie renaler und metabolischer Eliminationskonstanten unter Anwendung des Marquardt-Algorithmus mit gewichteten kleinsten Quadraten sowie Bayesian-Methodik. Hierbei werden die a priori Populationsinformationen mit den Piperacillin-Serumkonzentrationen als a posteriori Informationen kombiniert, um die wahrscheinlichsten Werte der individuellen Parameter zu ermitteln. Hierbei wird eine Zielfunktion (Formel 21) minimiert, die im Gegensatz zu non-Bayesian-Verfahren auch die Abweichung der individuellen Parameter zu Populationsdaten und ihren Standardabweichungen erfasst. Im Falle einer unbekannten Standardabweichung nutzt MwPharm++ einen Parameterfehler von 50 % und einen Assay Fehler (SD_{obs}^2) von 15 %.

$$OBJ = SUM \left[\frac{(C_{obs} - C_{est})^2}{SD_{obs}^2} \right] + SUM \left[\frac{(P_{pop} - P_{ind})^2}{SD_{pop}^2} \right]$$

Formel 21 Objektive Zielfunktion des Bayesian-Methode

- OBJ = objektive Zielfunktion
- SUM = Summe aller Konzentrationen oder Parameter
- C_{obs} = gemessene Piperacillin-Serumkonzentration (observed concentration)
- C_{est} = geschätzte Piperacillin-Serumkonzentration (estimated concentration)
- SD_{obs}^2 = geschätzte Varianz der gemessenen Piperacillin-Serumkonzentrationen, Assay Fehler
- P_{pop} = Populationsparameter
- P_{ind} = entsprechender individueller Parameter
- SD_{pop}^2 = Varianz des Populationsparameters

Im Fitting-Tab kann man daraufhin sowohl den angepassten Konzentrations-Zeit-Verlauf von Piperacillin als auch die angepassten, individuellen PK-Parameter ablesen.

In der Patientenhistorie ist der Ausschluss einzelner Zeilen und somit beispielsweise einzelner Serumkonzentrationen oder Kreatininwerte möglich. Diese werden nicht berücksichtigt. So erfolgte sowohl ein Fitting auf den gesamten untersuchten Zeitraum mit zwei oder drei Piperacillin-Serumkonzentrationen als auch ein Fitting auf einzelne Serumkonzentrationen, um anhand dieser täglichen, individuellen PK-Parameter Simulationen durchführen zu können.

Anhand der auf den untersuchten Zeitraum angepassten Konzentrations-Zeit-Verläufe wurden die PK/PD-Ziele manuell abgelesen. Hierfür musste in MwPharm++ im Simulations-Tab zusätzlich zum Konzentrations-Zeit-Verlauf der Piperacillin-Gesamtkonzentration auch der Verlauf der freien, ungebundenen Piperacillin-Serumkonzentrationen eingeblendet werden. So konnte beispielsweise der relative Zeitanteil zwischen 0 und 100 % bestimmt werden, in dem die freie Serumkonzentration 64 mg/L überschreitet (PK/PD-Ziel %fT_{>64mg/L}). Für eine Übersicht der untersuchten PK/PD-Ziele siehe Kap. 2.3.1.

Ein in MwPharm++ integriertes Tool, das direkt im PK-Modell den Zeitanteil über einer bestimmten Serumkonzentration berechnet, ist für PK/PD-Ziele mit einer zusätzlichen Obergrenze nicht geeignet und wurde für diese Auswertung nicht herangezogen.

3.4.5. Ermittlung von Anpassungsgüte und prädiktiver Performance

Das in MwPharm++ integrierte PK-Modell ist nicht explizit für Sepsis-Patienten entwickelt worden. Daraus resultiert die Gefahr einer inadäquaten Einschätzung der PK-Parameter sowie eines konsekutiv inadäquaten Dosierungsvorschlags. Daher wurde das integrierte PK-Modell aufgrund seiner soeben erläuterten Bedeutung für den Kliniker bezüglich Anpassungsgüte und prädiktiver Performance mit einem weiteren 1-Kompartiment-Modell verglichen, das auf Daten von Dhaese et al. beruht (siehe Kap. 2.3.3). Für die Anpassungsgüte beider PK-Modelle wurde die jeweilige populationsbasierte, als auch durch Bayesian-Fitting angepasste Schätzung jeder einzelnen gemessenen Piperacillin-Serumkonzentrationen ermittelt, um sie dann als goodness-of-fit-Plots (Anpassungsgüte) samt Bestimmtheitsmaß R^2 darstellen zu können. In diesen Plots würde eine perfekte Schätzung, die dem tatsächlichen Messwert entspricht, auf der sogenannten „line of identity“ ($y = x$, R^2 1,0) liegen. Außerdem wurde für jede Schätzung die

Abweichung vom tatsächlichen Messwert erfasst. Dies erlaubt eine Einschätzung, welche Wertebereiche vom PK-Modell eher unter- oder überschätzt werden.

In einem zweiten Schritt erfolgt die Erfassung der prädiktiven Performance eines Modells. Im Zeitraum zwischen Therapiestart und erster Serumkonzentrationsmessung ist der Kliniker auf die reine Vorhersage des populationspharmakokinetischen Modells angewiesen. Für die TARGET-Studie galt dies bis zur Spiegelbestimmung am ersten Studientag. Daher wurde für die prädiktive Performance beider PK-Modelle ein goodness-of-fit-Plot erstellt, der explizit nur die populationsbasierten Vorhersagen der Serumkonzentrationen am ersten Studientag darstellt. Von hoher Bedeutung für die Bewertung ist dabei, inwiefern unterdosierte Patienten bereits vorab von der Software als solche erkannt worden wären.

3.4.6. Dosierung anhand von MwPharm++

Welche Piperacillinspiegel sowie PK/PD-Ziele eine Dosierung anhand der Vorschläge von MwPharm++ erzielt hätte, wurde für zwei verschiedene Schemata simuliert:

- populationsbasierte Dosierung: 4000 mg Bolus, dann kontinuierliche Applikation des initialen, populationsbasierten Dosierungsvorschlags (Option bei fehlendem Zugang zu TDM)
- Bayesian-Dosing: 4000 mg Bolus, dann zunächst populationsbasierte Dosierung, nach jeder simulierten Serumkonzentration erfolgt ein Bayesian-Dosing auf Basis der vorherigen simulierten Serumkonzentration(en), bei Spiegel(n) unter 80 mg/L mit Aufsättigungsdosis

Abbildung 18 bot bereits eine Übersicht über die simulierten Dosierungsschemata.

In beiden Fällen wurden für die Simulation der durch die Schemata erreichten Piperacillin-Serumkonzentrationen die jeweiligen zeitpunktgetreuen, auf den Echtdaten der TARGET-Studie basierenden PK-Parameter herangezogen. Hierfür wurde für jede Serumkonzentrationsmessung aus der TARGET-Studie ein taggenaues Fitting auf den einzelnen Messwert durchgeführt und die hierbei ermittelten PK-Parameter notiert. Diese wurden dann wiederum zwecks Simulation der Serumkonzentration durch andere Dosierungen zur Ermittlung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs eingesetzt. Dies entspricht, abgesehen von minimalen Abweichungen durch nicht absolut perfektes Fitting, dem Prinzip der linearen Pharmakokinetik mit Dosislinearität. Für die abschließende Analyse der PK/PD-Ziele wurden wiederum für beide Schemata die PK-Parameter basierend auf Fitting aller Echtdaten des Patienten auf die simulierten Dosierungsschemata angewandt.

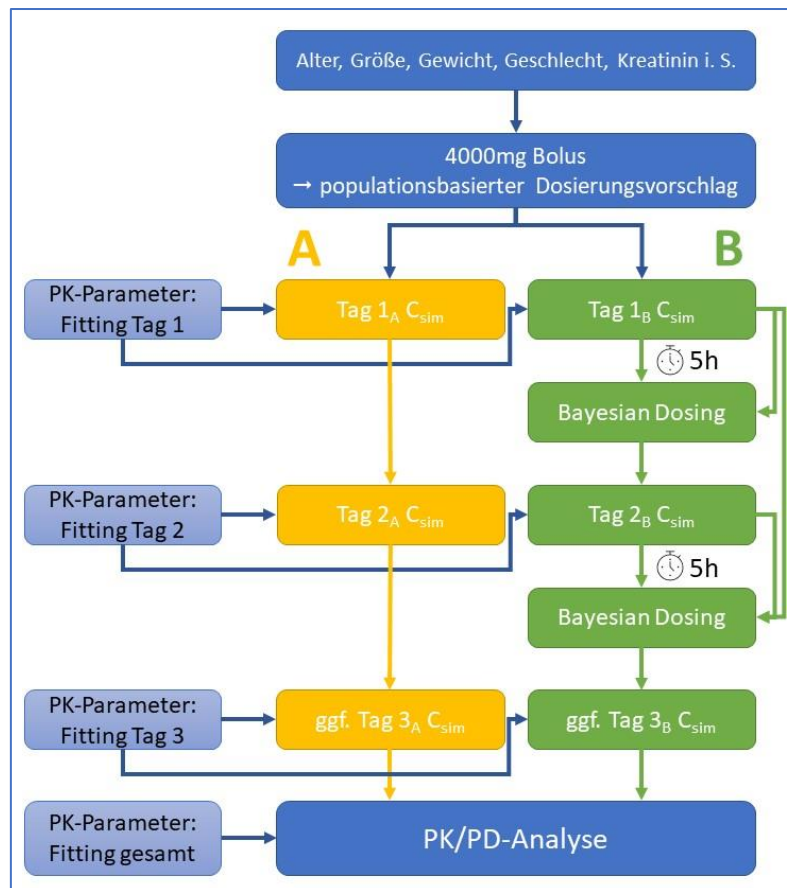


Abbildung 24: Simulierte Dosierungsschemata (A populationsbasierte Dosierung, B Bayesian-Dosing); C_{sim} = simulierte Serumkonzentration, PK = Pharmakokinetik, PD = Pharmakodynamik, i. S. = im Serum

Abbildung 24 zeigt die beiden Dosierungsschemata sowie die Simulation ihrer Resultate im Vergleich. In beiden Fällen wird anschließend an einen initialen Bolus anhand von Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht und Kreatinin-Serumkonzentration ein populationsbasierter Dosierungsvorschlag berechnet, der bei der populationsbasierten Dosierung (Schema A) durchgehend als kontinuierliche Infusion verabreicht wird, während im Falle des Bayesian-Dosing (Schema B) auf Basis des ersten simulierten Piperacillinspiegels an Tag 1 nach einer fünfstündigen Turnaround-Zeit eine Dosisadaptation nach Bayesian-Fitting durchgeführt wird. Nach Tag 2 erfolgt in Schema B das Bayesian-Dosing auf Basis beider vorangegangener, simulierter Piperacillin-Serumkonzentrationen.

3.4.7. Monte-Carlo-Simulation

Bei einer Monte-Carlo-Simulation (MCS) handelt es sich um ein Software-gestütztes Simulationsverfahren, das die Stichprobengröße einer Studie simulativ erweitern kann, um für verschiedene Therapieansätze eine Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Erreichens von Therapiezielen treffen zu können. So können „virtuelle Studien“ durchgeführt werden, die Aussagen über alternative Dosierungsschemata ermöglichen. Dies ist insbesondere für Patientenkollektive wie kritisch kranke Patienten von hohem Wert: Eine Vielzahl klinischer Studien kann ohne jegliches Risiko, kostengünstig und ethisch unbedenklich ersetzt werden.

Für die MCS eines Antibiotikums wie Piperacillin sind folgende Komponenten vonnöten: Ein robustes, validiertes PK-Modell mit bekannten Kovariaten, an denen PK-Parameter physiologisch skaliert werden, sowie ein bekanntes PK/PD-Ziel.²⁰⁹

Im Rahmen dieser Dissertation wurde in Microsoft Excel 365 (v16.0) eine MCS auf Basis des in MwPharm++ integrierten PK-Modells sowie der Ergebnisse der erfolgten PK/PD-Analyse durchgeführt. Auf Basis zufallsgenerierter Patientencharakteristika und daraus resultierender PK-Parameter wurde für 5.000 Patienten und verschiedene MHKs simuliert, inwiefern das PK/PD-Ziel $f_{\text{Css} \geq 4 \times \text{MHK}}$ durch verschiedene Dosierungsschemata erreicht wird. Dabei wurden fixe Standarddosierungen sowie die populationsbasierte Dosierung, wie MwPharm++ sie vornehmen würde, simuliert.

Hierzu wurde die in Microsoft Excel integrierte Zufallszahlengenerierung genutzt, um 5000 Patienten zu simulieren. Alter, Gewicht und Größe wurden normalverteilt basierend auf ihren Mittelwerten und Standardabweichungen dieser Parameter in der TARGET-Subpopulation generiert. Das Geschlecht wurde binomial verteilt, ebenfalls in Anlehnung an diese Subpopulation, mit einer Wahrscheinlichkeit von 62,9 % für das männliche Geschlecht. Eine Besonderheit in der Zufallsgenerierung stellte der Serumkreatininspiegel dar, da hier unphysiologische Werte ausgeschlossen werden mussten: Eine Normalverteilung entspräche nicht physiologischen Verhältnissen. Es erfolgte eine manuelle Selektion, bei der Serumkreatininspiegel zwischen 0,5 mg/dL und 3 mg/dL belassen wurden. Auf diesen zufallsgenerierten Daten basierend erfolgte die Berechnung der weiteren Patientencharakteristika.

Die Körperoberfläche KÖF wurde analog zu MwPharm++ mit der Dubois-Formel ermittelt.²¹⁰

$$KÖF [m^2] = 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425} \quad \text{Formel 22}$$

Die Magermasse LBM wurde analog zur Berechnung durch MwPharm++ angelehnt an Chenavasin et al. getrennt nach Geschlecht berechnet.²¹¹

$$\text{weiblich: Magermasse [kg]} = \text{Größe [cm]} \times \frac{2,3}{2,54} \times \frac{1}{\text{cm}} - 92,5 \text{ kg} \quad \text{Formel 23}$$

$$\text{männlich: Magermasse [kg]} = \text{Größe [cm]} \times \frac{2,3}{2,54} \times \frac{1}{\text{cm}} - 88,0 \text{ kg} \quad \text{Formel 24}$$

Die eGFR wurde, analog zu MwPharm++, nach Cockcroft-Gault (siehe Formel 16) anhand der LBM berechnet. Zwecks deskriptiver Darstellung und Vergleich mit der vorliegenden TARGET-Subpopulation erfolgte die Berechnung zusätzlich auch regulär anhand des Körpergewichts.²¹²

Zur Berechnung von Clearance und Verteilungsvolumen zieht das in MwPharm++ integrierte PK-Modell Mikrokonstanten heran, die die PK-Parameter an Kovariaten skalieren (siehe Kap. 2.3.3). Beim Fitting auf die Serumkonzentrations-Verläufe der 27 untersuchten TARGET-Patienten wurden diese Mikrokonstanten im Rahmen eines Bayesian-Fitting an die vorliegenden Serumkonzentrationen angepasst, um die wahrscheinlichsten individuellen PK-Parameter zu ermitteln. Als Ergebnis liegt die Verteilung ermittelter Mikrokonstanten für Sepsis-Patienten vor, auf deren Basis die MCS realistische PK-Parameter der 5.000 Patienten generieren sollte.

Die Mikrokonstanten für die MCS wurden als normalverteilte Zufallszahlen mit Mittelwert und Standardabweichung der Mikrokonstanten der untersuchten TARGET-Subpopulation erzeugt. Die Berechnung des Verteilungsvolumens erfolgt als Produkt aus entsprechender Mikrokonstante und Magermasse. Die Clearance hingegen ist in metabolische und renale Clearance aufgeteilt, analog erfolgt auch die Berechnung für die MCS mit anschließender Addition zur Gesamtkörperclearance. Die Eliminationskonstante für die metabolische Clearance wird hierzu mit dem Verteilungsvolumen multipliziert, jene für die renale Clearance hingegen zuvor an der eGFR auf Basis der Magermasse skaliert.

$$V_d = \frac{Cl}{k_e} \Leftrightarrow Cl = V_d \times k_e \quad \text{Formel 25}$$

Ermittlung der Clearance auf Basis von Verteilungsvolumen und Eliminationskonstante
 Clearance Cl , Verteilungsvolumen V_d und Eliminationskonstante k_e

Im Rahmen der MCS soll auch die populationsbasierte Dosierung von MwPharm++ mit fixen Dosierungsschemata verglichen werden. Hierfür ist zunächst die $eGFR_{LBM}$ -basierte Berechnung der populationsbasierten Schätzung der individuellen Clearance (Cl_{pop}) nötig, auf dieser Basis wiederum war die Berechnung des Dosierungsvorschlags (D_{pop}) für eine Ziel-Serumkonzentration von 80 mg/L ($popD_{80}$) möglich. Analog erfolgte die Berechnung einer populationsbasierten Dosierung mit einer zehnprozentig erhöhten Zielkonzentration von 88 mg/L ($popD_{88}$).

$$\begin{aligned} Cl_{pop} &= mCl_{pop} + rCl_{pop} \\ &= (mk_e \times V_d) + (rk_e \times V_d) \\ &= (0,25 \times 0,18 \times LBM) + (0,0069 \times eGFR_{LBM}^{BSA} \times 0,18 \times LBM) \end{aligned}$$

Formel 26

Ermittlung der populationsbasierten Gesamtkörperclearance Cl_{pop}
 metabolisch m , renal r , Eliminationskonstante k_e , Verteilungsvolumen V_d , Magermasse LBM , errechnete GFR $eGFR$, Körperoberfläche BSA

$$D_{pop} \left[\frac{mg}{h} \right] = Cl_{pop} \left[\frac{L}{h} \right] \times 80 \left[\frac{mg}{L} \right] \quad \text{Formel 27}$$

Damit stehen in der MCS 5.000 simulierte Sepsis-Patienten mit individuellen PK-Parametern sowie populationsbasiertem Dosierungsvorschlag zur Verfügung. Auf dieser Basis ist es möglich, die durch eine festgelegte oder populationsbasierte Piperacillin-Dosis (D) wahrscheinlich erreichte Piperacillin-Serumkonzentration im Steady State (C_{ss}) zu bestimmen. Diese wurde daraufhin mit 0,81 multipliziert, um den freien Anteil der Serumkonzentration (fC_{ss}) zu ermitteln.

$$fC_{ss} = \frac{D}{Cl} \times 0,81 \quad \text{Formel 28}$$

Mithilfe einer WENN-DANN-Funktion wurde im Anschluss für jede MHK ermittelt, ob die freie Serumkonzentration die MHK um das Vierfache überschreitet. Daraufhin erfolgte die Ermittlung des Anteils von Patienten, die dieses PK/PD-Ziel erreicht haben. Außerdem erfolgte die Identifikation des Anteils potenziell überdosierter Patienten über 96 sowie 150 mg/L.

Auf Basis von 5.000 simulierten Sepsis-Patienten bietet die MCS für verschiedene Dosierungsschemata und verschiedene MHKs Informationen über die Wahrscheinlichkeit, das PK/PD-Ziel $f_{\text{Css} \geq 4 \times \text{MHK}}$ oder auch potenziell toxische Serumkonzentrationen zu erreichen.

3.5. Statistische Auswertung

Alle 27 Kölner TARGET-Patienten, für die nach Prüfplan-gerechter Dosierung an den ersten zwei ($n = 27$) oder drei Studientagen ($n = 18$) Piperacillin-Serumkonzentrationen vorliegen, wurden für die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit herangezogen. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von IBM SPSS Statistics 25. Für die PK/PD-Analyse sowie die Simulation alternativer Dosierungsregime kam Mediware a. s. MwPharm++ 1.8.6.79 zum Einsatz. Für die MCS wurde Microsoft Excel 16.0 hinzugezogen. Eine Vielzahl von Grafiken wurde zudem mit Adobe Photoshop CC 2019 20.0.4 erstellt oder bearbeitet. Die deskriptive Statistik umfasst die Angabe von absoluten sowie relativen Häufigkeiten, außerdem Lage- sowie Streuungsmaßen. Nach grafischer sowie statistischer Prüfung auf Normalverteilung anhand von Histogrammen, Kolmogorov-Smirnov- sowie Shapiro-Wilk-Test erfolgte die Beschreibung stetiger Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Interquartilsabstand (IQR). Häufig werden zudem Minimum und Maximum genannt. Dargestellte Boxplots zeigen neben Median, IQR und Minimum und Maximum auch milde ($^{\circ}$) und extreme (*) Ausreißer. Diese über- oder unterschreiten den IQR um Faktor 1,5 respektive 3,0. Testungen stetiger Variablen auf signifikante Gruppenunterschiede erfolgten, ebenfalls nach Prüfung auf Normalverteilung, anhand von Mann-Whitney-U-Test oder t-Test für unabhängige Stichproben. Für ordinal oder nominal skalierte Variablen wurde hierfür der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Um im Rahmen der Simulationen alternativer Dosierungsschemata echte klinische Ergebnisse mit simulierten Ergebnissen zu vergleichen, kam der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zum Einsatz. Für die Analyse von Zusammenhängen zwischen stetigen Variablen kam größtenteils die lineare Regression mit Angabe des Bestimmtheitsmaßes R^2 sowie Signifikanzniveaus zum Einsatz. Aufgrund der zu analysierenden kleinen, heterogenen Patientengruppe wurden dabei die Voraussetzungen in Form der Gauß-Markov-Annahmen nicht in jedem Fall gänzlich erfüllt. Die erzielten Ergebnisse der Regressionsverfahren wurden daher zusätzlich durch den Einsatz robuster, heteroskedastizitätskonsister Standardfehler überprüft. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ wurde bei allen statistischen Tests als signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Variable	Statistik des Kollektivs
Patientenzahl N	27
▪ Kontrollgruppe	12 (44,4 %)
▪ Interventionsgruppe	15 (55,6 %)
Dauer der Erfassung [h]	70,1 +/- 15,3 [45,8; 94,8]
erfasste Studientage	
▪ nur Tag 0 bis 2	9 (33,3 %)
▪ Tag 0 bis 3	18 (66,7 %)
Geschlecht	
▪ weiblich	10 (37 %)
▪ männlich	17 (63 %)
Alter [Jahre]	69,0 +/- 10,8 [43; 83]
Größe [cm]	173,9 +/- 7,8 [161; 192]
Gewicht [kg]	76,5 +/- 11,9 [50,0; 101,0]
BMI [kg/m ²]	25,3 +/- 3,4 [18,4; 31,2]
Magermasse [kg]	66,3 +/- 9,3 [50,0; 85,9]
mittlere eGFR _{C-G} [ml/min]	66,1 +/- 31,3 [13,7; 127,5]
▪ Tag 0	64,5 +/- 29,7 [10,1; 122,9]
▪ Tag 1	64,4 +/- 34,0 [10,6; 133,7]
▪ Tag 2	68,6 +/- 36,9 [17,7; 147,6]
▪ Tag 3	70,8 +/- 29,0 [29,1; 126,4]
Ursprung der Infektion	
▪ ambulant	9 (33,3 %)
▪ nosokomial	18 (66,7 %)
Infektionsfokus	
▪ Pneumonie	12 (44,4 %)
▪ GIT	6 (22,2 %)
▪ unbekannt	6 (22,2 %)
▪ thorakal	2 (7,4 %)
▪ Wundinfektion	1 (3,7 %)
Septischer Schock	
▪ ja	21 (77,8 %)
▪ nein	6 (22,2 %)
SOFA-Score*	
▪ Tag 0 (n=27)	6 (IQR 3)
▪ Tag 1 (n=27)	5 (IQR 4)
▪ Tag 2 (n=27)	5 (IQR 5)
▪ Tag 3 (n=18)	4,5 (IQR 3)
▪ Entlassung (n=27)	3 (IQR 4)

Tabelle 13 Patientenkollektiv und -charakteristika, Angaben als absolute und relative Häufigkeit (n, %) oder Lagemaße in Form von Mittelwert +/- Standardabweichung sowie Minimum und Maximum ($\bar{X}$ +/- SD) [Min, Max]; *hier erfolgt die Angabe von Median und Interquartilsbereich IQR aufgrund einer schiefen Verteilung; BMI = Body Mass Index, eGFR_{C-G} = Glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault-Formel, GIT = Gastrointestinaltrakt, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

Dieser Arbeit liegen Daten von 27 TARGET-Studienpatienten zugrunde, darunter 12 Patienten der Kontroll- und 15 Patienten der Interventionsgruppe mit TDM. Über einen Zeitraum von durchschnittlich 70,1 Stunden wurden insgesamt 72 Blutproben gewonnen und die jeweilige

Piperacillin-Serumkonzentration bestimmt. Hierfür wurden bei 18 Patienten drei Studientage und somit drei Blutproben erfasst, bei neun Patienten je zwei Proben von zwei Tagen.

Tabelle 13 liefert einen Überblick über die wichtigsten Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs. Auffällig sind der hohe Anteil männlicher Patienten, das hohe Durchschnittsalter von 69 Jahren sowie inter- und intraindividuelle Schwankungen der eGFR. Häufigster Infektionsfokus war die Pneumonie, der Infektionsursprung konnte meist als nosokomial klassifiziert werden und die Mehrzahl wies bei Studieneinschluss einen septischen Schock auf.

Variable	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p
Patientenzahl	n = 12	n = 15	
Dauer der Erfassung [h]	67,2 +/- 13,3	72,4 +/- 16,8	0,627 ¹
erfasste Studientage			1,000 ²
▪ nur Tag 0 bis 2	4 (33,3 %)	5 (33,3 %)	
▪ Tag 0 bis 3	8 (66,7 %)	10 (66,7 %)	
Geschlecht			0,006 ²
▪ weiblich	1 (8,33 %)	9 (60 %)	
▪ männlich	11 (91,67 %)	6 (40 %)	
Alter [Jahre]	68 +/- 10,0	70 +/- 12,0	0,600 ¹
Größe [cm]	177 +/- 7,0	172 +/- 8,0	0,099 ¹
Gewicht [kg]	76,2 +/- 11,5	76,8 +/- 12,5	0,894 ¹
BMI [kg/m ²]	24,4 +/- 3,3	26,0 +/- 3,5	0,234 ¹
Magermasse [kg]	69,1 +/- 7,5	64,1 +/- 10,2	0,165 ¹
mittlere eGFR _{C-G} [ml/min]	74,8 +/- 35,4	59,2 +/- 26,8	0,300 ³
▪ Tag 0	70,3 +/- 33,4	59,8 +/- 26,7	0,755 ³
▪ Tag 1	73,2 +/- 38,9	57,5 +/- 29,0	0,300 ³
▪ Tag 2	79,4 +/- 42,7	60,0 +/- 30,3	0,300 ³
▪ Tag 3	80,8 +/- 28,3	62,3 +/- 27,8	0,199 ³
Ursprung der Infektion			0,411 ²
▪ ambulant	3 (25 %)	6 (40 %)	
▪ nosokomial	9 (75 %)	9 (60 %)	
Infektionsfokus			0,446 ²
▪ Pneumonie	5 (41,67 %)	7 (46,67 %)	
▪ GIT	2 (16,67 %)	4 (26,67 %)	
▪ unbekannt	3 (25,00 %)	3 (20,00 %)	
▪ thorakal	2 (16,67 %)	0 (0,00 %)	
▪ Wundinfektion	0 (0,00 %)	1 (6,67 %)	
septischer Schock			0,535 ²
▪ ja	10 (83,33 %)	11 (73,33 %)	
▪ nein	2 (16,67 %)	4 (26,67 %)	
SOFA-Score*			
▪ Tag 0	6 (3)	6 (5)	0,755 ³
▪ Tag 1	5 (5)	6 (7)	0,905 ³
▪ Tag 2	5 (3)	5 (3)	0,683 ³
▪ Tag 3	5 (6)	4 (3)	0,762 ³
▪ Entlassung	3 (0)	3 (3)	0,486 ³

Tabelle 14 Patientencharakteristika im Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen, Angaben als absolute und relative Häufigkeit (n, %) oder Lagemaße in Form von Mittelwert +/- Standardabweichung sowie Minimum und Maximum ($\bar{X}$ +/- SD) [Min, Max]; *hier erfolgt die Angabe von Median und Interquartilsbereich IQR aufgrund einer schiefen Verteilung; BMI = Body Mass Index, eGFR_{C-G} = Glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault-Formel, GIT = Gastrointestinaltrakt, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; p nach ¹t-Test bei unabhängigen Stichproben, ²Chi-Quadrat-Test oder ³Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

Hinsichtlich der in Tabelle 13 aufgelisteten Patientencharakteristika ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe (siehe Tab. 14). Auffällig ist, dass sich unter 12 Patienten in der Kontrollgruppe nur eine einzige Patientin befindet. Die durchschnittliche eGFR nach Cockcroft-Gault ist in der Kontrollgruppe zudem höher als in der Interventionsgruppe, es liegt jedoch zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied vor.

In der TDM-Gruppe sind nach der Spiegelmessung an den ersten beiden Studientagen 22 Dosisanpassungen erfolgt. Dabei lag die Turnaround-Zeit zwischen Blutentnahme und Dosisanpassung bei durchschnittlich 5,8 ($\pm 1,4$) Stunden. Die neue Laufrate der TDM-Patienten nach dem ersten Studientag betrug durchschnittlich 443,7 ($\pm 184,9$) mg/h, nach dem zweiten Studientag 417,1 ($\pm 243,2$) mg/h (siehe Abb. 25). Damit unterscheidet sich nur die Dosierung nach der zweiten Messung signifikant von der Kontrollgruppe ($p = 0,017$). In lediglich vier Fällen war nach dem ersten Tag eine Erhöhung der Dosis nötig, dann jedoch deutlich auf durchschnittlich 678 mg/h. Nach der zweiten Serumkonzentrationsmessung wurde nur in zwei Fällen eine Erhöhung der Dosis durchgeführt.

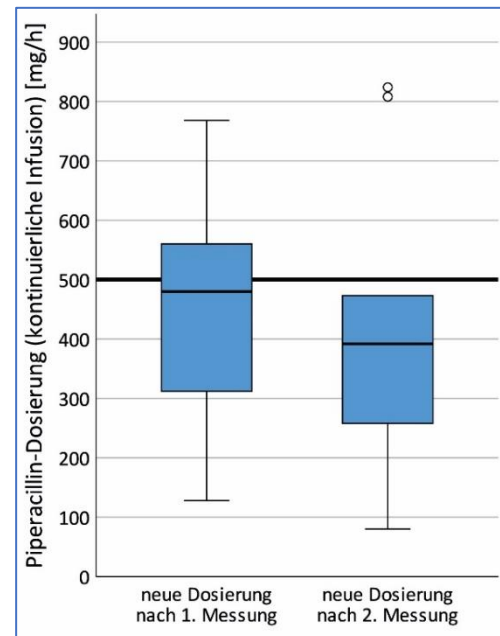


Abbildung 25: Piperacillin-Dosierungen [mg/h] der Interventionsgruppe (TDM) nach Anpassung

Von 27 im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten der TARGET-Studie sind zwei Patienten, beide aus der Kontrollgruppe, im Laufe der 30-tägigen Erfassung verstorben (7,4 %).

4.2. Softwaregestützte Dosierung mit MwPharm++

4.2.1. Populationsbasierter Dosierungsvorschlag als Risikoindikator

Zehn der elf am ersten Studientag unterdosierten Patienten hätten laut Dosierungsvorschlag von MwPharm++ eine höhere Dosierung als Standarddosis (500 mg/h) erhalten (siehe Abb. 26). Einen Dosierungsvorschlag von über 500 mg/h hätte die Software jedoch auch bei acht weiteren, tatsächlich nach Standarddosis nicht unterdosierten Patienten, gegeben. Nichtsdestotrotz ist die tatsächlich erfasste Serumkonzentration am ersten Studientag bei jenen Patienten, die laut Empfehlung von MwPharm++ eine höhere Dosierung erhalten hätten, nach Mann-Whitney-U-Test signifikant niedriger als bei jenen, bei denen 500 mg/h oder weniger vorgeschlagen worden wäre (siehe Abb. 27, $p = 0,023$).

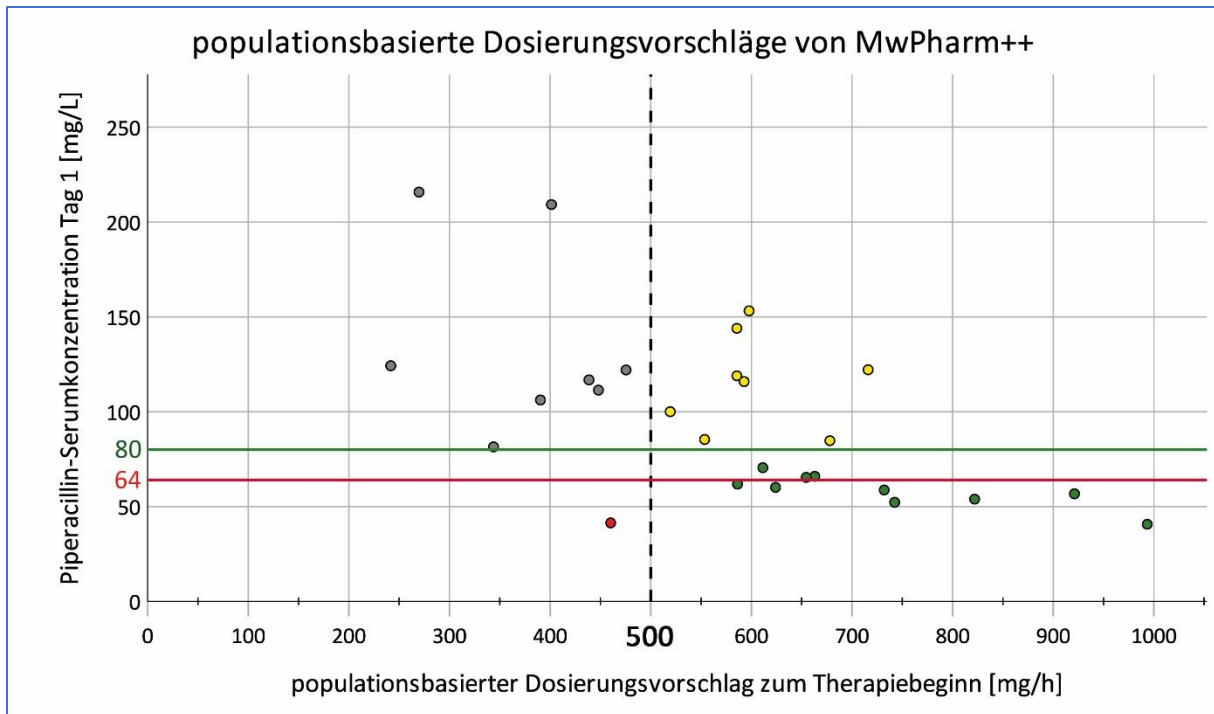


Abbildung 26: Piperacillin-Serumkonzentrationen [mg/L] am ersten Studientag sowie der jeweilige populationsbasierte Dosierungsvorschlag, den die Patienten nach Vorschlag von MwPharm++ erhalten hätten; grün = erhöhter Dosierungsvorschlag bei tatsächlicher Unterdosierung unter Standarddosierung, gelb = erhöhter Dosierungsvorschlag trotz ausreichender Standarddosierung, rot = fehlerhaft niedriger Dosierungsvorschlag, grau = erniedrigter Dosierungsvorschlag bei tatsächlicher Überdosierung unter Standarddosierung

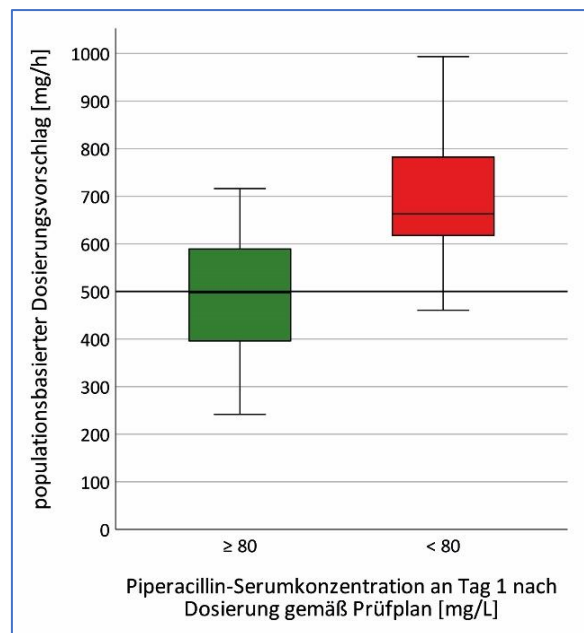


Abbildung 27: Populationsbasierter Piperacillin-Dosierungsvorschlag [mg/h] gruppiert nach dem Erreichen der Ziel-Serumkonzentration von 80 mg/L am ersten Studientag

Der Dosierungsvorschlag von MwPharm++ hat als diagnostischer Test, bei dem eine vorgeschlagene Dosis über 500 mg/h als Indikator für eine Unterdosierung (< 80 mg/L) gewertet wird, eine Sensitivität von 90,9 % bei einer Spezifität von 50 % (siehe Tab. 15). Der positive prädiktive Wert liegt bei 55,6 %, der negative prädiktive Wert bei 88,9 %.

		Dosierungs- vorschlag [mg/h]		gesamt
		≤ 500	> 500	
Serumkonzentration [mg/L]	≥ 80	8	8	16
	< 80	1	10	11
gesamt		9	18	27

Tabelle 15 Gegenüberstellung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags nach Cut-Off 500 mg/h mit der erreichten Piperacillin-Serumkonzentration am ersten Studientag [mg/L]

Darüber hinaus erreichen Patienten, die auf Basis des Dosierungsvorschlags initial als Risikopatient (> 500 mg/h) eingestuft werden, im Verlauf seltener die PK/PD-Ziele: Gruppenübergreifend erreichen sie im Median nur einen relativen Zeitanteil von 36,9 % (IQR 90,5) oberhalb von 64 mg/L. Patienten, die von der Software einen Dosierungsvorschlag von ≤ 500 mg/h erhalten hätten, erreichen das PK/PD-Ziel %fT_{>64mg/L} hingegen im Median zu 71,7 % (IQR 39,9). Es gibt nach Mann-Whitney-U keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Erreichens der PK/PD-Ziele zwischen den Risikopatienten (> 500 mg/h) und den Patienten, die auch nach Dosierungsvorschlag 500 mg/h oder weniger Piperacillin erhalten hätten.

Somit stellt der initiale, populationsbasierte Dosierungsvorschlag von MwPharm++ einen potenten Indikator für eine mögliche Unterdosierung zu Beginn einer Piperacillintherapie unter Standarddosierung dar. Ein signifikanter Anteil der Unterdosierungen am ersten Tag der TARGET-Studie hätte so vermieden werden können.

4.2.2. Durchgehende Verabreichung der populationsbasierten Dosierung

Für alle Patienten wurde simuliert, welche Serumkonzentrationen und PK/PD-Ziele durch den durchgehenden Einsatz des populationsbasierten Dosierungsvorschlags von MwPharm++ als kontinuierliche Piperacillin-Infusion erreicht worden wären.

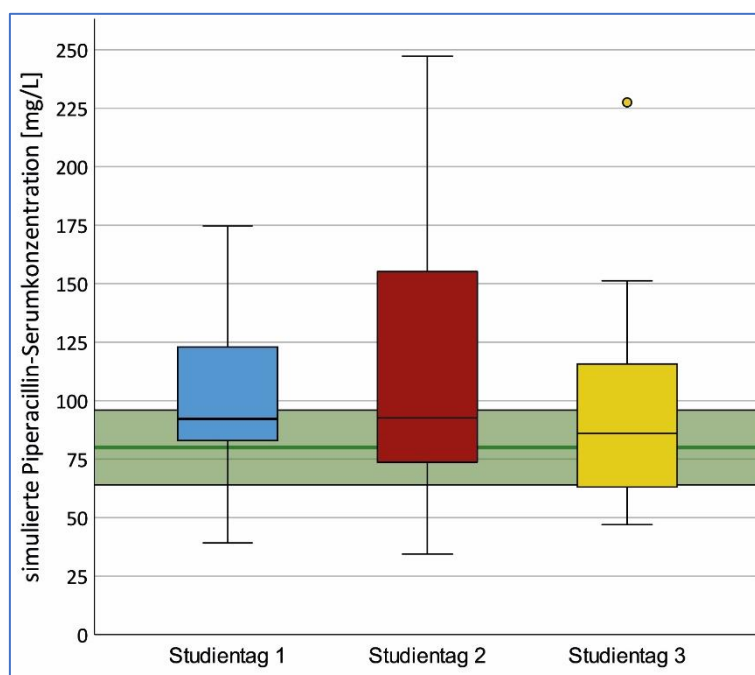


Abbildung 28: Simulierte Piperacillin-Serumkonzentrationen [mg/L] im untersuchten Zeitraum nach durchgehender Verabreichung des Dosierungsvorschlags von MwPharm++ als kontinuierliche Infusion

Im Median wäre so stets eine Zielkonzentration von 80 mg/l erreicht worden (siehe Abb. 28), am ersten Studientag von 22 der 27 Patienten. Unter Standardddosis im Rahmen der TARGET-Studie wurde dies nur von 16 Patienten erreicht. Bezüglich des Erreichens von 80 mg/l am ersten Tag liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,074$).

Es ergibt sich im Median ein Zeitanteil von 43,9 (IQR 89,0) % mit einer Piperacillin-Gesamtkonzentration zwischen 64 und 96 mg/L. Das Minimalziel, eine freie Piperacillin-Serumkonzentration von 32 mg/L, wird von 26 der 27 Patienten durchgehend erreicht. Der relative Zeitanteil einer ungebundenen Serumkonzentration oberhalb von 64 mg/L wird im Median zu 100 (IQR 44,7) % erreicht, jener zwischen 64 und 96 mg/L zu 34,1 (IQR 92,0) % (siehe Abb. 29).

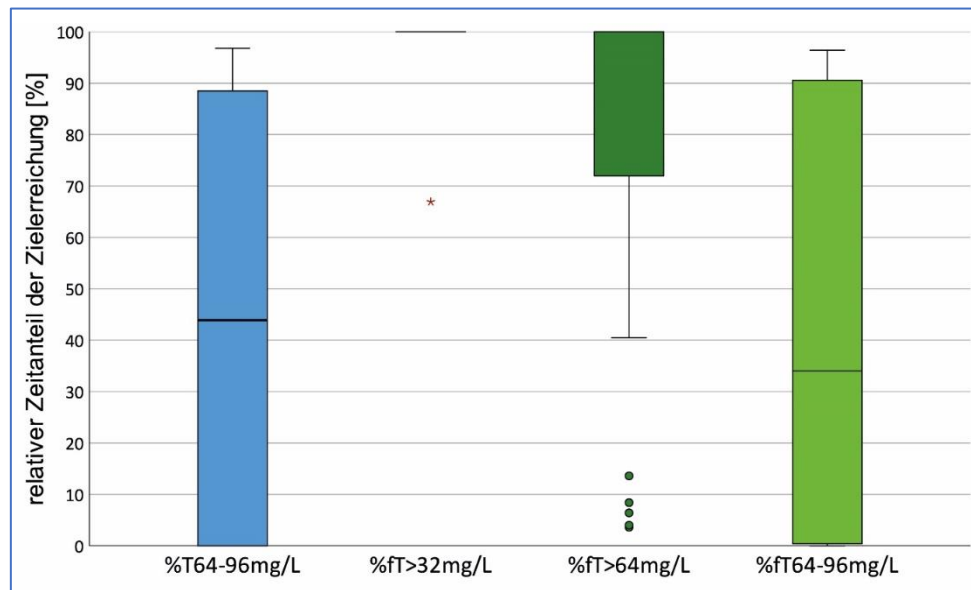


Abbildung 29: Simulierter, relativer Zeitanteil der PK/PD-Zielerreichung [%] nach durchgehender Verabreichung des Dosierungsvorschlags von MwPharm++ als kontinuierliche Infusion bezüglich %T_{64-96mg/L} (blau), %fT_{>32mg/L} (rot), %fT_{>64mg/L} (dunkelgrün) und %fT_{64-96mg/L} (hellgrün)

Im Vergleich zur Kontrollgruppe der TARGET-Studie besteht nach Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben bezüglich erreichter Piperacillin-Serumkonzentrationen an keinem Studientag ein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tab. 16). Am ersten Studientag wäre durch eine populationsbasierte Dosierung signifikant häufiger die Ziel-Serumkonzentration von 80 mg/L erreicht worden ($p = 0,009$). An den folgenden Studientagen wird dieses Ziel zwar häufiger, jedoch nicht statistisch signifikant häufiger ($p = 0,102$; $p = 0,317$) erreicht. Gemäß Simulation wären hingegen die PK/PD-Ziele %T_{64-96mg/L} ($p = 0,021$) und %fT_{>64mg/L} ($p = 0,050$) bei kontinuierlicher Infusion des Dosierungsvorschlags von MwPharm++ zu signifikant längeren Zeitanteilen erreicht worden als in der TARGET-Kontrollgruppe (siehe Abb. 29). Auch das PK/PD-Ziel %fT_{64-96mg/L} wäre deutlich länger erreicht worden, ein statistisch signifikanter Unterschied besteht dabei nicht ($p = 0,093$).

Im Vergleich zur TARGET-Kontrollgruppe, die Piperacillin als kontinuierliche Infusion in Standardddosis erhielt, ist die durchgehende Verabreichung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags von MwPharm++ hinsichtlich des Erreichens der Zielkonzentration 80 mg/l sowie der PK/PD-Ziele %T_{64-96mg/L} und %fT_{>64mg/L} signifikant überlegen.

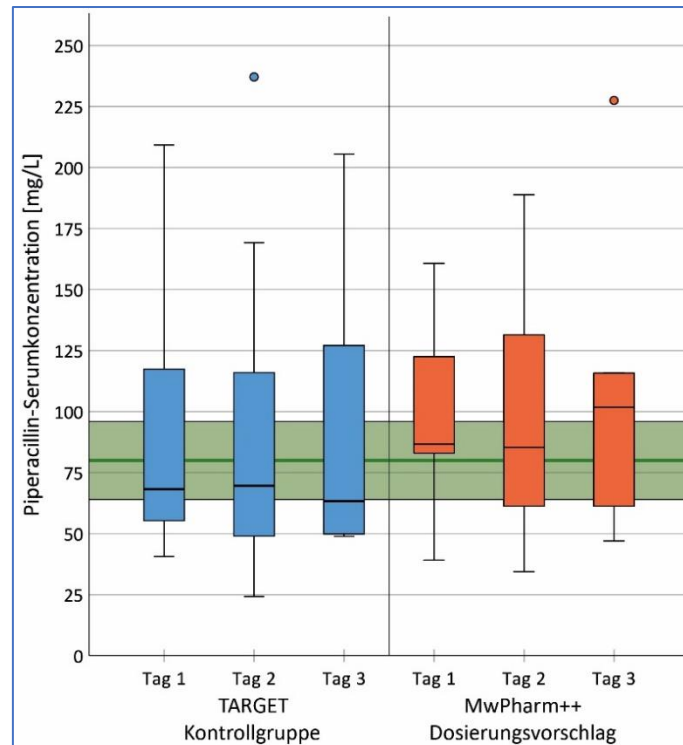


Abbildung 30: Piperacillin-Serumkonzentrationen [mg/L] der ersten drei Tage im Vergleich zwischen TARGET-Kontrollgruppe (gemessen, blau) und durchgehender Verabreichung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags (simuliert, orange)

Piperacillin-SC [mg/L]	TARGET Kontrollgruppe	MwPharm++ Dosierungsvorschlag	p
▪ Tag 1	68,2 (62,1)	86,7 (39,6)	0,182
▪ Tag 2	69,6 (67,0)	85,3 (70,2)	0,182
▪ Tag 3	63,3 (77,3)	101,8 (54,6)	0,208

Tabelle 16 Piperacillin-Serumkonzentration (Piperacillin-SC) [mg/L] im Vergleich der TARGET-Kontrollgruppe und der durchgehenden Verabreichung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags; Angabe als Median (IQR); p nach Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben

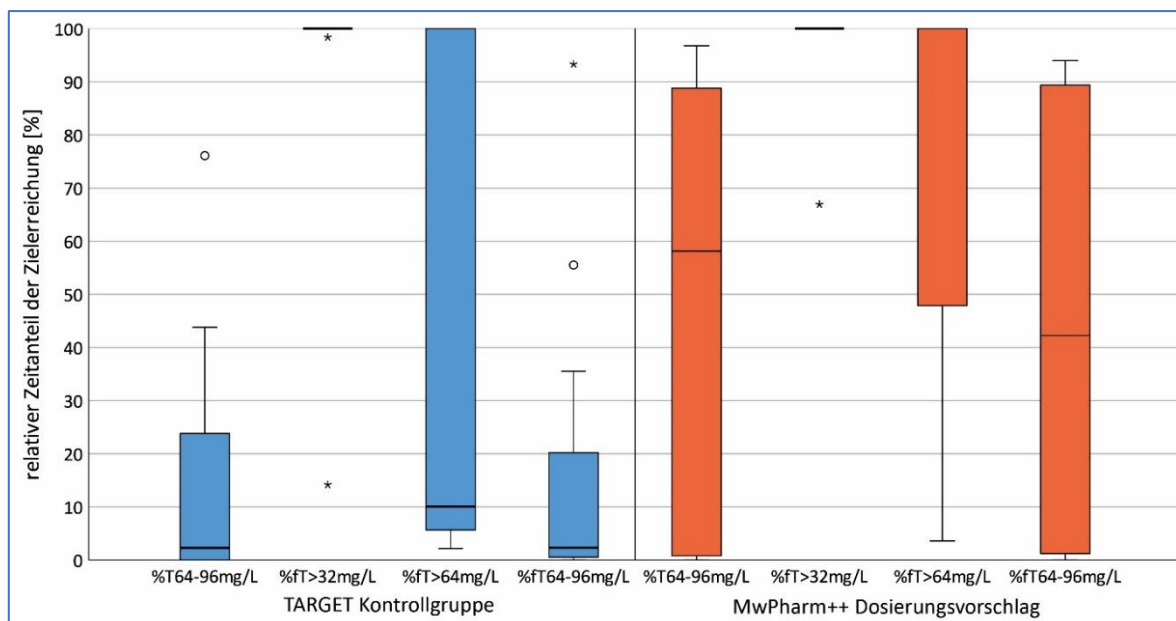


Abbildung 31: Relativer Zeitanteil der Zielerreichung [%] verschiedener PK/PD-Ziele im Vergleich der TARGET-Kontrollgruppe (blau) und der durchgehenden Verabreichung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags (orange)

Auch die Patienten der TARGET-Interventionsgruppe hätten durch die durchgehende Verabreichung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags von MwPharm++ im Median an allen drei Studientagen eine Piperacillin-Serumkonzentration von 80 mg/l erreicht (siehe Abb. 32). Insbesondere am zweiten Studientag werden dabei signifikant höhere Serumspiegel erreicht (siehe Tab. 17). Die Ziel-Serumkonzentration von 80 mg/L wird tendenziell häufiger erreicht, es liegt diesbezüglich jedoch an keinem Studientag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dosierungsschemata vor ($p = 1,000$; $p = 0,439$; $p = 0,178$). Die PK/PD-Ziele $\%fT_{>32\text{mg/L}}$ als auch $\%fT_{>64\text{mg/L}}$ werden bei Übernahme des Dosierungsvorschlags gemäß Simulation im Median zu 100 % erreicht, $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$ hingegen nur zu 10,0 % mit großen Schwankungen (IQR 93,8 %). Für die untersuchten PK/PD-Ziele ergibt sich nach Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Simulationsergebnissen für die dauerhafte Administration des Dosierungsvorschlags von MwPharm++ gegenüber den Ergebnissen der TARGET-Interventionsgruppe mit täglichem TDM ($p = 0,798 / 0,317 / 0,060 / 0,910$; siehe Abb. 33).

Die durchgehende Verabreichung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags von MwPharm++ geht im Vergleich zum täglichen TDM der TARGET-Interventionsgruppe mit tendenziell höheren Piperacillin-Serumkonzentrationen einher, sodass beispielsweise das PK/PD-Ziel $\%fT_{>64\text{mg/L}}$ zu längeren Zeitanteilen erreicht wird. Gleichzeitig entstehen mehr Überdosierungen, dies resultiert in schlechteren Ergebnissen bezüglich PK/PD-Zielen mit Zielkorridor wie $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$. Statistisch signifikante Unterschiede ergeben sich weder bezüglich eines PK/PD-Ziels noch erreichter Serumkonzentrationen.

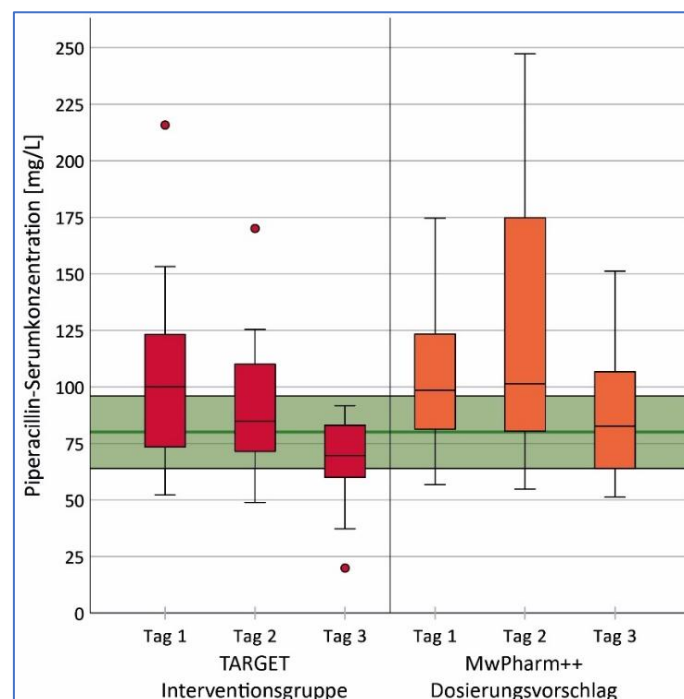


Abbildung 32: Piperacillin-Serumkonzentrationen [mg/L] der ersten drei Tage im Vergleich zwischen TARGET-Interventionsgruppe (gemessen, rot) und durchgehender Verabreichung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags (simuliert, orange)

Piperacillin-SC [mg/L]	TARGET Interventionsgruppe		MwPharm++ Dosierungsvorschlag		p
▪ Tag 1	100,0	(58,8)	98,5	(42,8)	0,733
▪ Tag 2	84,8	(45,3)	101,4	(102,4)	0,027
▪ Tag 3	69,7	(23,1)	82,7	(42,8)	0,139

Tabelle 17 Piperacillin-Serumkonzentration (Piperacillin-SC) [mg/L] im Vergleich der TARGET-Interventionsgruppe und der durchgehenden Verabreichung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags; Angabe als Median (IQR); p nach Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben

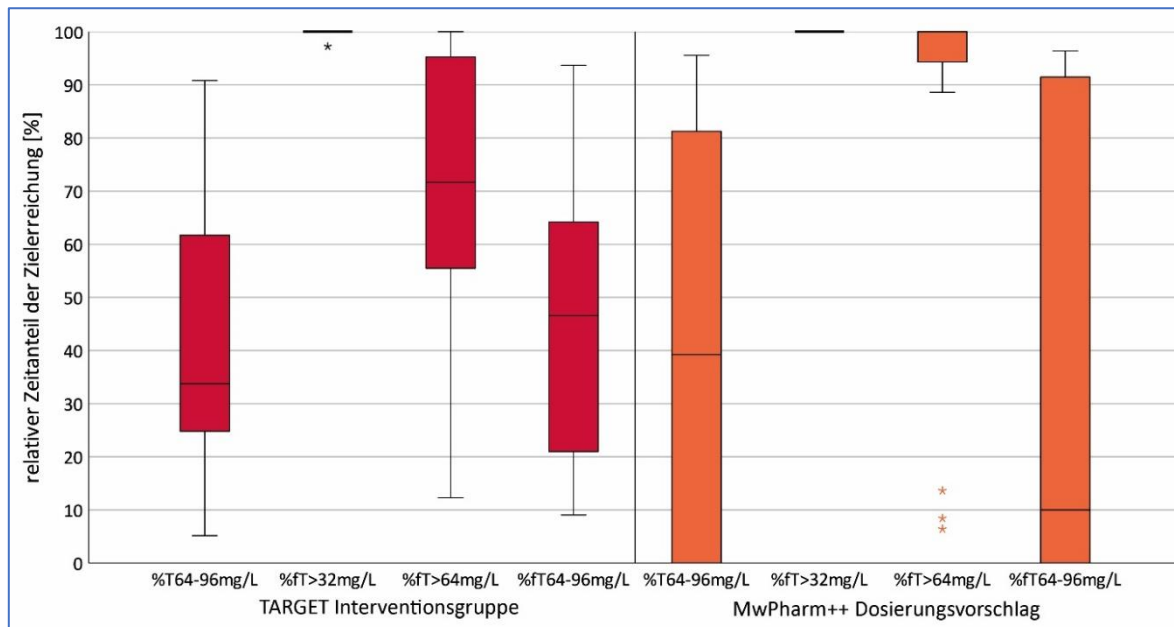


Abbildung 33: Relativer Zeitanteil der Zielerreichung [%] verschiedener PK/PD-Ziele im Vergleich der TARGET-Interventionsgruppe (rot) und der durchgehenden Verabreichung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags (orange)

4.2.3. Tägliche Dosisadaptation nach Bayesian-Algorithmus mit MwPharm++

Eine weitere Simulation hat ermittelt, welche Serumkonzentrationen und PK/PD-Ziele eine tägliche Dosisadaptation anhand von MwPharm++ (Bayesian-TDM) ergeben hätte. Dabei wurde der oben bereits erläuterte, populationsbasierte Dosierungsvorschlag als initiale Erhaltungsdosis nach Bolusgabe von 4000 mg Piperacillin übernommen. Gruppenübergreifend wären an den drei Studientagen mediane Serumkonzentrationen von 92,2 mg/L, 82,9 mg/L und 70,6 mg/L erreicht worden (siehe Abb. 34). Nach der Serumkonzentrationsmessung am ersten Tag wäre hierfür die Erhaltungsdosis auf durchschnittlich 501,7 mg/h angepasst worden (siehe Abb. 35), wobei fünf Patienten zudem eine Aufsättigungsdosis zwischen 963,2 und 1364 mg Piperacillin erhalten hätten. Auf Basis der Serumkonzentration des zweiten Tages wäre die Erhaltungsdosis bei den 18 verbliebenen Patienten, für die auch eine dritte Serumkonzentration vorliegt, auf durchschnittlich 524,1 mg/h angepasst worden. Sechs Patienten hätten eine erneute Aufsättigungsdosis zwischen 700,2 und 1348,7 mg erhalten.

Das PK/PD-Minimalziel 100%fT_{>32mg/L} wäre laut Simulation durch Bayesian-TDM mithilfe von MwPharm++ von jedem Patienten erreicht worden, %fT_{>64mg/L} im Median zu 66,6 (IQR 45,5) % und %fT_{64-96mg/L} zu 46,9 (IQR 38,7) %. Das PK/PD-Ziel %T_{64-96mg/L}, wie es in der TARGET-Studie vorgesehen ist, wäre im Median zu 60,1 (IQR 47,0) % erreicht worden (siehe Abb. 36).

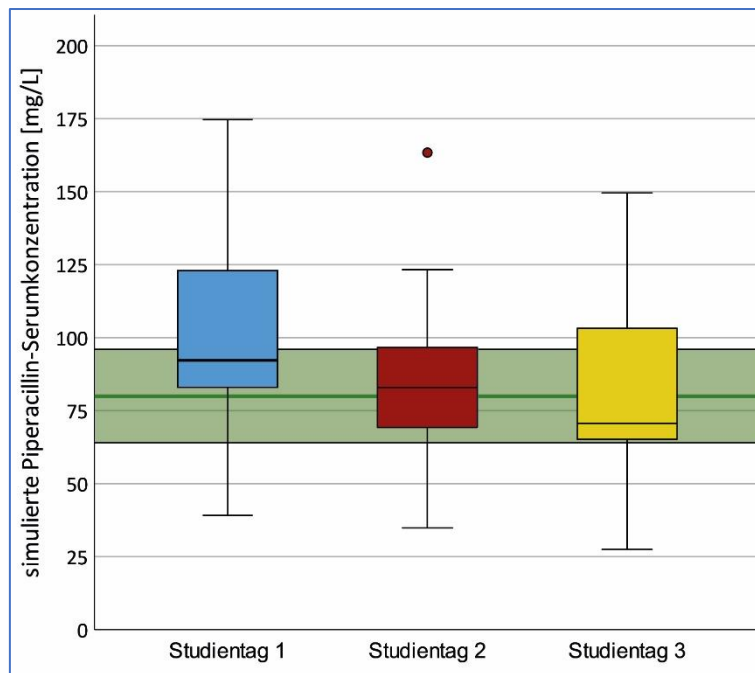


Abbildung 34: Simulierte Piperacillin-Serumkonzentrationen [mg/L] im untersuchten Zeitraum nach täglicher Dosisadaptation anhand von MwPharm++ mittels Bayesian-TDM

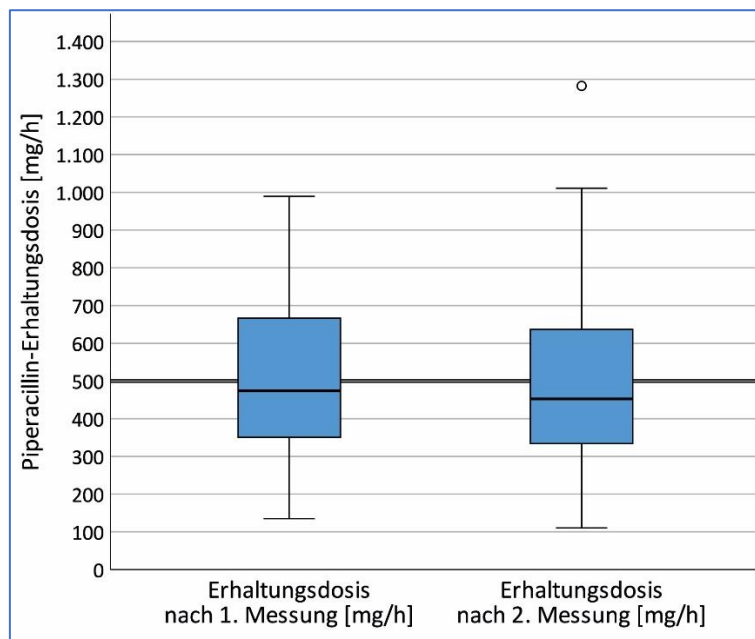


Abbildung 35: Gruppenübergreifende Piperacillin-Erhaltungsdosen [mg/h] nach erster und zweiter Serumkonzentrationsmessung im Rahmen des täglichen Bayesian-TDM mit MwPharm++

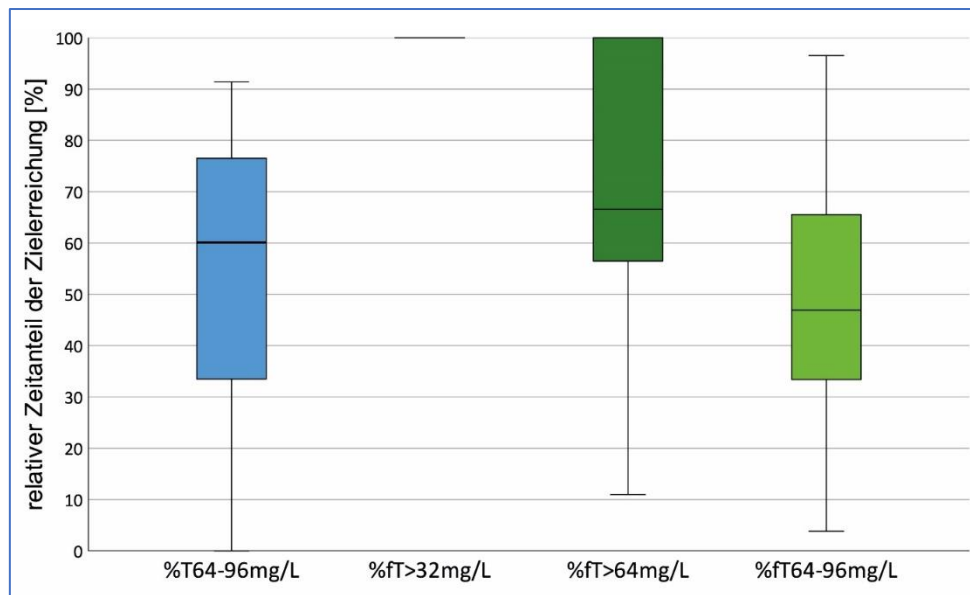


Abbildung 36: Simulierter, relativer Zeitanteil der PK/PD-Zielerreichung [%] nach täglichem Bayesian-TDM anhand von MwPharm++ bezüglich %T64-96mg/L (blau), %fT>32mg/L (rot), %fT>64mg/L (dunkelgrün) und %fT64-96mg/L (hellgrün)

Laut Simulation hätten Patienten aus der TARGET-Kontrollgruppe durch tägliches Bayesian-TDM mithilfe von MwPharm++ an allen drei Tagen höhere Piperacillin-Serumkonzentrationen erreicht, dabei überschreiten alle die Zielkonzentration 80 mg/l (siehe Abb. 37). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den erreichten Serumkonzentrationen ergaben sich hierbei jedoch nicht (siehe Tab. 18). Die PK/PD-Ziele %T_{64-96mg/L} ($p = 0,006$), %fT_{>64mg/L} ($p = 0,021$) und %fT_{64-96mg/L} ($p = 0,023$) wären nach Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben jedoch durch den Einsatz von Bayesian-TDM statistisch signifikant häufiger erreicht worden. Das Minimalziel %fT_{>32mg/L} wird stets zu 100 % erreicht, in der Kontrollgruppe hingegen von zwei der zwölf Patienten nicht.

Somit ist das tägliche Bayesian-TDM mithilfe von MwPharm++ der kontinuierlichen Verabreichung der Piperacillin-Standarddosis (TARGET-Kontrollgruppe) sowohl hinsichtlich des Erreichens ausreichender Serumkonzentrationen als auch hinsichtlich des Erreichens der PK/PD-Ziele überlegen. Sowohl Unter- als auch Überdosierungen werden deutlich reduziert.

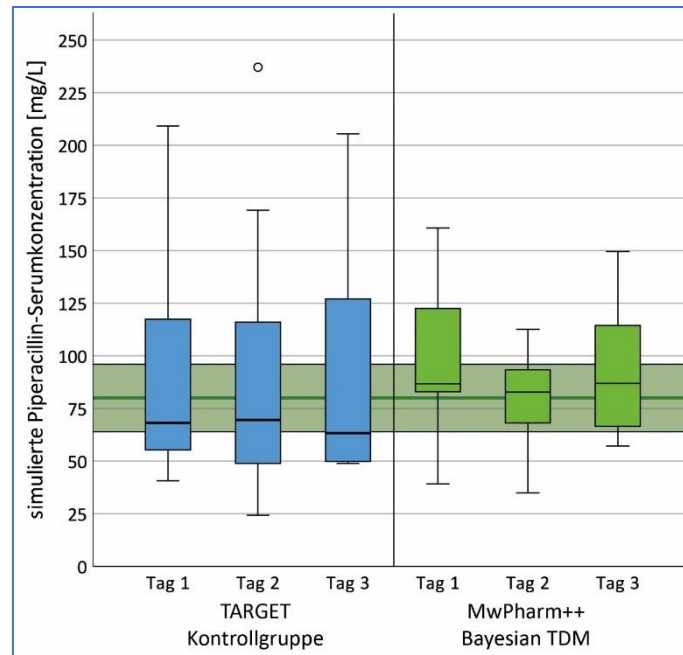


Abbildung 37: Piperacillin-Serumkonzentrationen [mg/L] der ersten drei Tage im Vergleich zwischen TARGET-Kontrollgruppe (gemessen, blau) und täglichem Bayesian-TDM anhand von MwPharm++ (simuliert, grün)

Piperacillin-SC [mg/L]	TARGET Kontrollgruppe	MwPharm++ Bayesian-TDM	p
▪ Tag 1	68,2 (62,1)	86,7 (39,6)	0,182
▪ Tag 2	69,6 (67)	82,8 (25,3)	0,814
▪ Tag 3	63,3 (77,3)	86,9 (47,9)	0,779

Tabelle 18 Piperacillin-Serumkonzentration (Piperacillin-SC) [mg/L] sowie relativer Zeitanteil der Zielerreichung verschiedener PK/PD-Ziele [%] im Vergleich der TARGET-Kontrollgruppe und dem täglichen Bayesian-TDM anhand von MwPharm++; Angabe als Median (IQR); p nach Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben

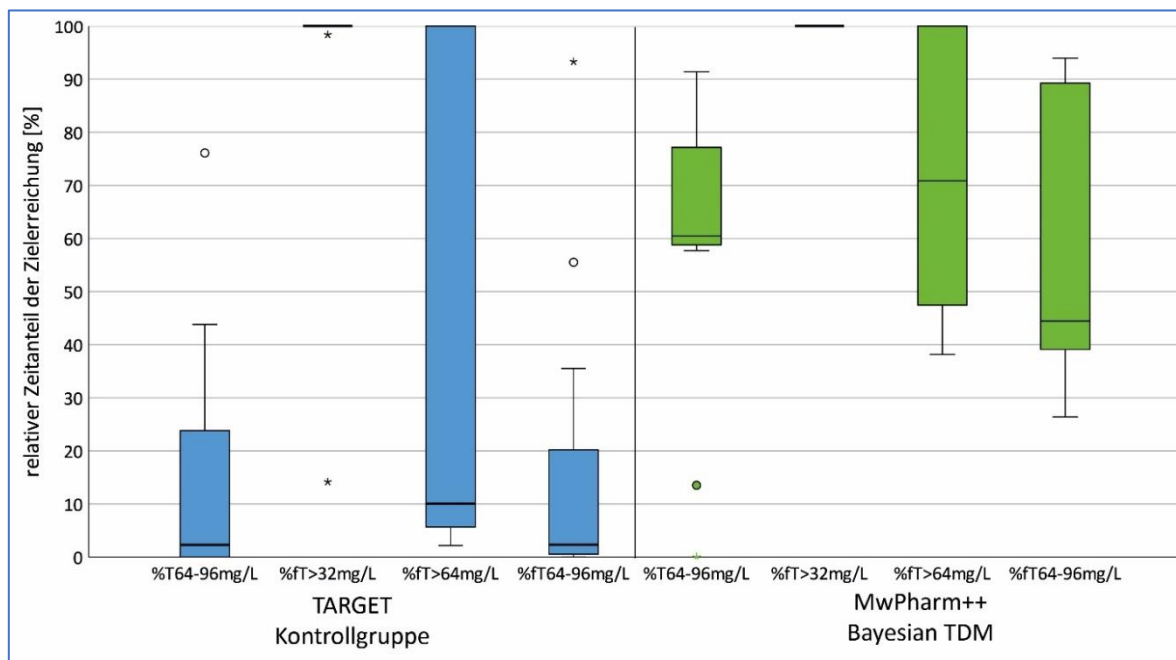


Abbildung 38: Relativer Zeitanteil der Zielerreichung [%] verschiedener PK/PD-Ziele im Vergleich der TARGET-Kontrollgruppe (blau) und eines täglichen Bayesian-TDM anhand von MwPharm++ (grün)

Patienten aus der Interventionsgruppe der TARGET-Studie hätten durch den Einsatz von Bayesian-TDM im Median Serumkonzentrationen von 98,5, 82,9 und 68,9 mg/L erreicht und weichen damit kaum von den im Rahmen der Studie erzielten Serumkonzentrationen ab (siehe Abb. 39). Auch die medianen Zeitanteile mit Erreichung der PK/PD-Ziele variieren kaum, so wurde %T_{64-96mg/L} zwar mit 48,9 % etwas häufiger erreicht, %fT_{>64mg/L} hingegen mit 65,7 % etwas seltener (siehe Abb. 40). Weder für Serumkonzentrationen (siehe Tab. 19) noch für PK/PD-Ziele liegen nach Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der TARGET-Interventionsgruppe und den simulierten Ergebnissen eines Bayesian-TDM vor.

Somit bietet das Bayesian-TDM für den untersuchten Zeitraum in der frühen Phase der Sepsis keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber einem „klassischen“ TDM, wie es im Rahmen der TARGET-Studie durchgeführt wurde.

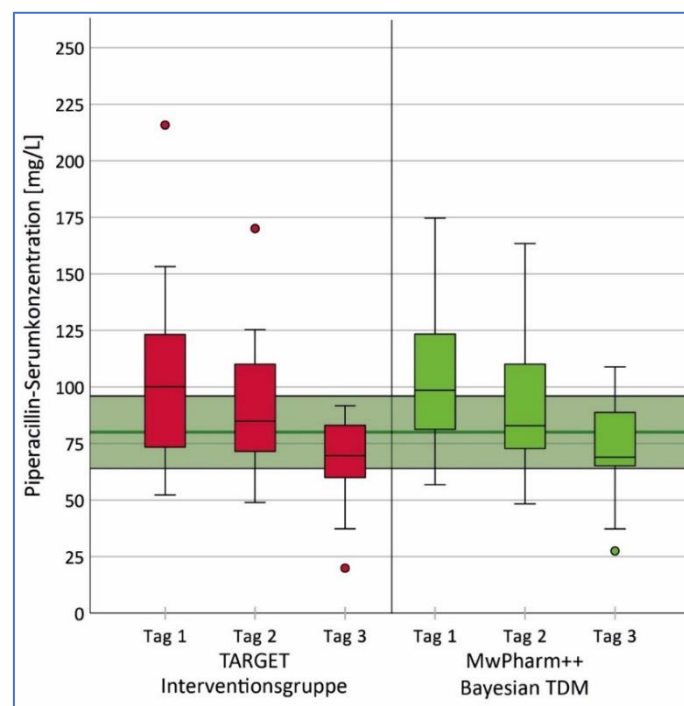


Abbildung 39: Piperacillin-Serumkonzentrationen [mg/L] der ersten drei Tage im Vergleich zwischen TARGET-Interventions-gruppe (gemessen, rot) und Bayesian-TDM anhand von MwPharm++ (simuliert, grün)

Piperacillin-SC [mg/L]	TARGET Interventionsgruppe		MwPharm++ Bayesian-TDM		p
▪ Tag 1	100,0	(58,8)	98,5	(56,3)	0,733
▪ Tag 2	84,8	(45,3)	82,9	(40,3)	0,733
▪ Tag 3	69,7	(23,1)	68,9	(23,7)	0,241

Tabelle 19 Piperacillin-Serumkonzentration (Piperacillin-SC) [mg/L] sowie relativer Zeitanteil der Zielerreichung verschiedener PK/PD-Ziele [%] im Vergleich der TARGET-Interventionsgruppe und dem Bayesian-TDM anhand von MwPharm++; Angabe als Median (IQR); p nach Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben

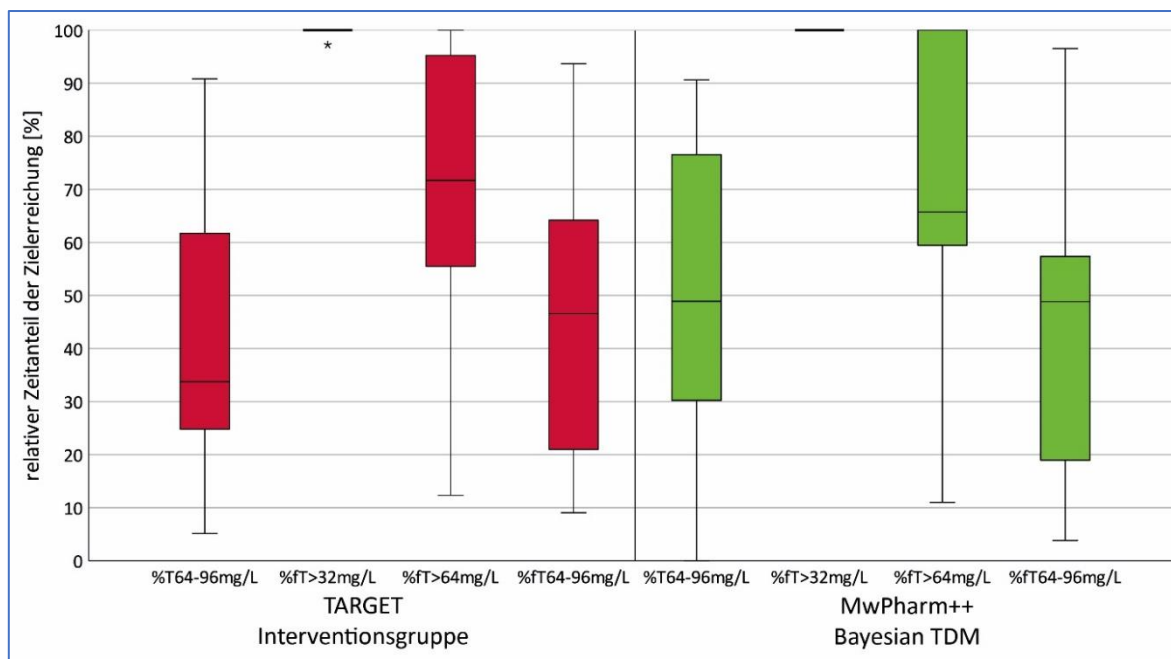


Abbildung 40: Relativer Zeitanteil der Zielerreichung [%] verschiedener PK/PD-Ziele im Vergleich der TARGET-Interventions-gruppe (rot) und eines täglichen Bayesian-TDM anhand von MwPharm++ (grün)

4.3. Performance des integrierten populationspharmakokinetischen Modells

4.3.1. Anpassungsgüte und Abweichung von den tatsächlich erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen

Das in MwPharm++ integrierte 1-Kompartiment-Modell weicht in seiner populationsbasierten Vorhersage von den tatsächlich erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen ab, Serumkonzentrationen bis etwa 62,5 mg/L werden tendenziell eher überschätzt, höhere Serumkonzentrationen deutlich unterschätzt. Durch Individualisierung mittels Bayesian-Fitting kann die Anpassungsgüte des integrierten Modells erwartungsgemäß deutlich verbessert werden, gleichzeitig nähert sich die Trendlinie der line of identity ($f(x) = x$) an. Hohe Serumkonzentrationen werden weiterhin unterschätzt, jedoch geringfügiger als noch bei der rein populationsbasierten Vorhersage (siehe Abb. 41).

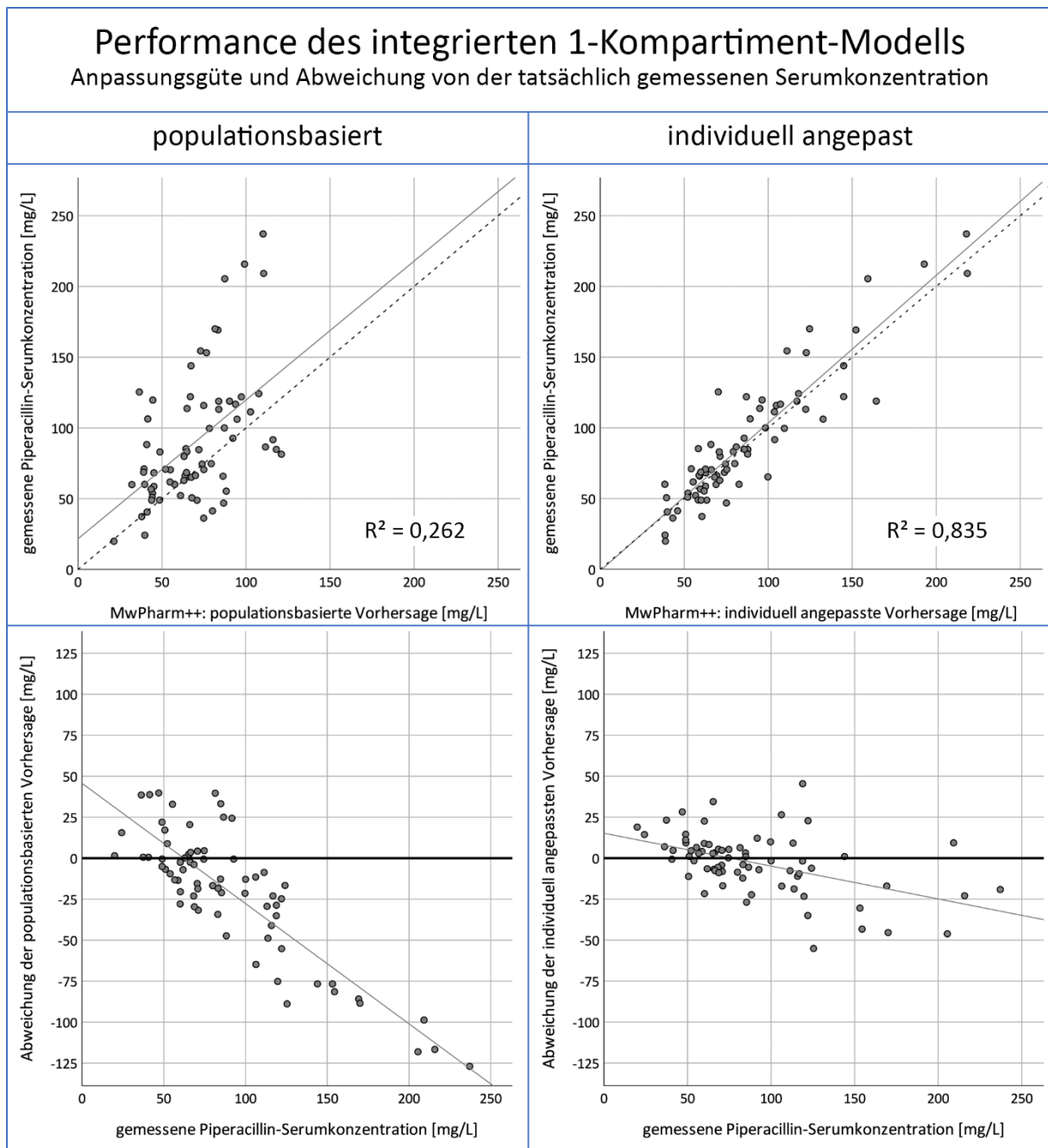


Abbildung 41: Anpassungsgüte des in MwPharm++ integrierten 1-Kompartiment-Modells an die erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen, vor (links, populationsbasiert) und nach (rechts, individuell angepasst) Bayesian-Fitting, Angabe als Bestimmtheitsmaß R^2 sowie Darstellung der Differenzen zwischen vorhergesagtem und erfasstem Piperacillin-Spiegel

Das explizit für dieses Promotionsvorhaben und MwPharm++ entwickelte und auf publizierten Daten von Dhaese et al. basierende 1-Kompartiment-Modell weist eine ähnliche, jedoch etwas geringere Anpassungsgüte (goodness of fit) auf. Ähnlich wie beim integrierten 1-Kompartiment-Modell von MwPharm++ werden insbesondere höhere Serumkonzentrationen unterschätzt (siehe Abb. 42).

Performance des 1-Kompartiment-Modells nach Dhaese et al. Anpassungsgüte und Abweichung von der tatsächlich gemessenen Serumkonzentration

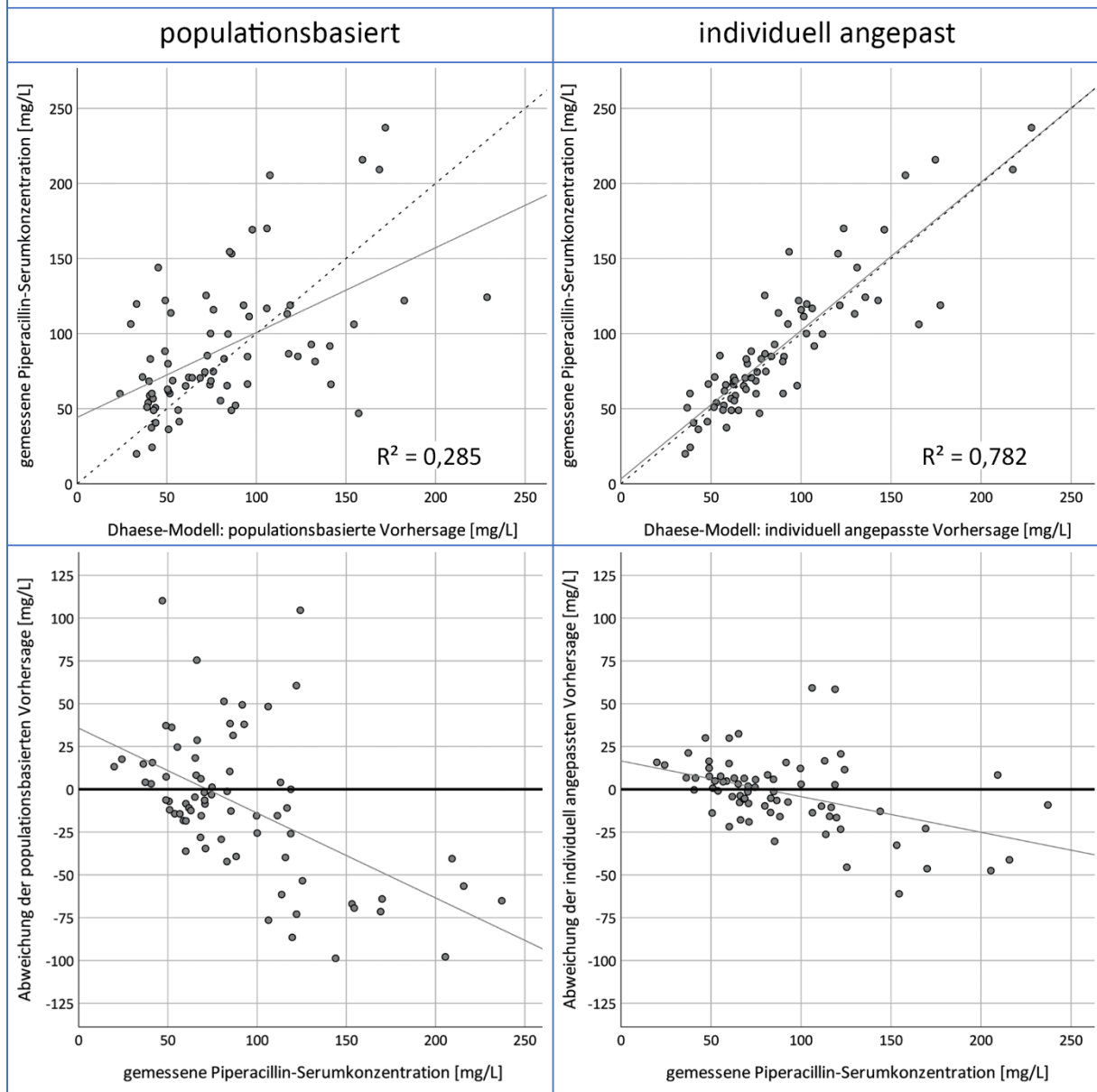


Abbildung 42: Anpassungsgüte des in MwPharm++ aufgenommenen 1-Kompartiment-Modells nach Dhaese et al. an die erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen, vor (links, populationsbasiert) und nach (rechts, individuell angepasst) Bayesian-Fitting, Angabe als Bestimmtheitsmaß R^2 sowie Darstellung der Differenzen zwischen vorhergesagtem und erfasstem Piperacillin-Spiegel

Obwohl es nicht auf populationspharmakokinetischen Daten von Sepsis-Patienten beruht, ist das in MwPharm++ integrierte PK-Modell hinsichtlich Anpassungsgüte und prädiktiver Performance einem Sepsis-spezifischen populationspharmakokinetischen Modell, wie hier nach Dhaese et al., nicht unterlegen.

4.3.2. Pharmakokinetische Parameter

PK-Parameter	MwPharm++		Modell nach Dhaese et al.	
	vor Fitting	nach Fitting	vor Fitting	nach Fitting
CL [L/h]	7,5 +/- 2,5	6,6 +/- 3,1	7,6 +/- 3,2	7,0 +/- 3,3
Vd [L]	12,4 +/- 3,2	10,6 +/- 2,7	25,5 +/- 0,0	25,5 +/- 0,6
HWZ [h]	1,2 +/- 0,3	1,3 +/- 0,4	2,8 +/- 1,4	3,2 +/- 1,8

Tabelle 20 Übersicht der pharmakokinetischen Parameter Clearance CL [L/h], Verteilungsvolumen V_d [L] und Halbwertszeit HWZ [h] vor und nach Bayesian-Fitting auf die erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen durch Anwendung des integrierten 1-Kompartiment-Modells (MwPharm++, links) oder des aufgenommenen 1-Kompartiment-Modells nach Dhaese et al. (rechts); Angabe als Mittelwert +/- Standardabweichung

Tabelle 20 bietet einen Überblick über die PK-Parameter, die die beiden untersuchten Modelle populationsbasiert beziehungsweise nach Bayesian-Fitting auf die vorliegenden Piperacillin-Serumkonzentrationen ausgegeben haben. Hierbei fällt auf, dass das Verteilungsvolumen beim integrierten PK-Modell deutlich niedriger ausfällt, konsequent resultiert eine kürzere Halbwertszeit bei gleichzeitig leicht niedrigerer Clearance.

4.3.3. Prädiktive Performance vor dem Start der antibiotischen Therapie

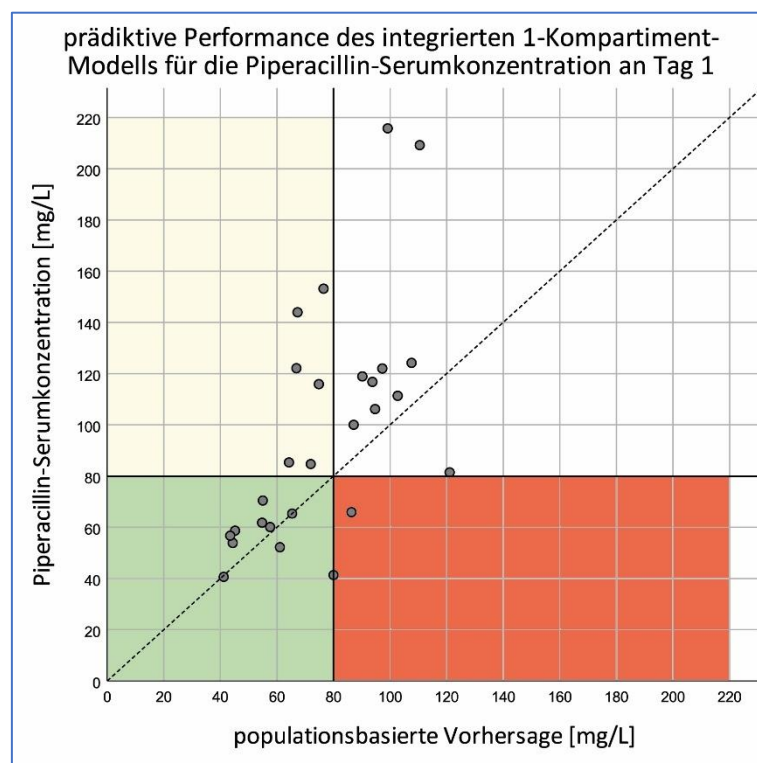


Abbildung 43: Vorhersagegüte des in MwPharm++ integrierten 1-Kompartiment-Modells für die Piperacillin-Serumkonzentration [mg/L] am ersten Studientag, Hilfslinien bei 80 mg/L, grün markiert sind korrekte Vorhersagen von Werten unter 80mg/L, rot sind Patienten, deren Unterdosierung (<80 mg/L) nicht vorhergesagt worden wären

Unter den 27 untersuchten TARGET-Studienpatienten haben elf Patienten nach Verabreichung der Standarddosierung am ersten Studientag die Ziel-Gesamtkonzentration von 80 mg/L im Serum nicht erreicht. **Das in MwPharm++ integrierte PK-Modell hätte nach populationsbasierter Schätzung der PK-Parameter zehn dieser elf Unterdosierungen vorher-sagen können (siehe Abb. 43).** Die verbleibende, nicht als Unterdosierung erkannte Serumkonzentration beträgt 65,9 mg/L und wurde fälschlicherweise mit 86,3 mg/L überschätzt. **Von**

acht kritisch unterdosierten Patienten am ersten Studientag mit einer Serumkonzentration unter 64 mg/L wären sieben Patienten mit Hilfe der Software und dem integrierten PK-Modell als solche eingestuft worden. Eine Einstufung eines kritisch unterdosierten Patienten (< 64 mg/L) als ausreichend dosiert (> 80 mg/L) hätte nicht stattgefunden.

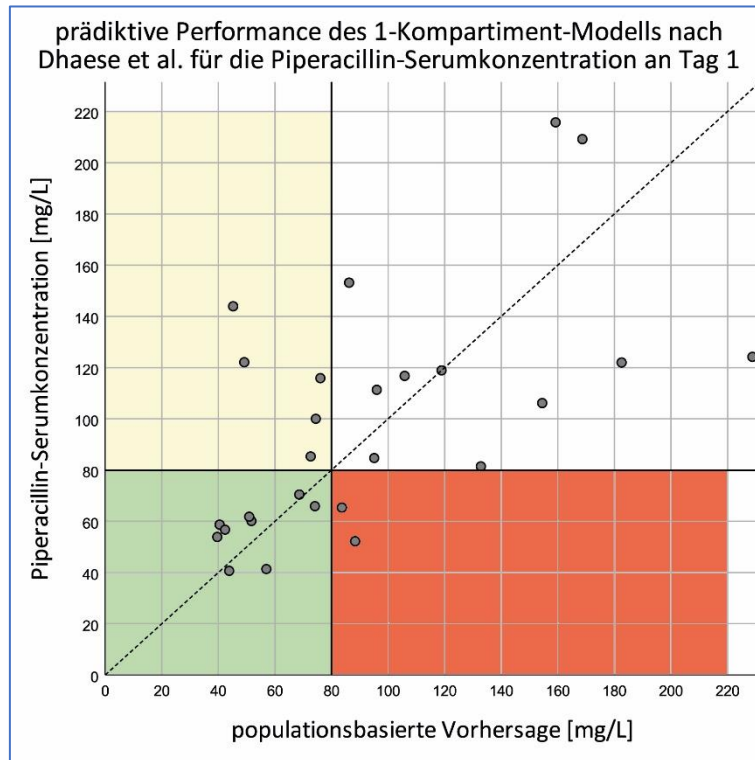


Abbildung 44: Güte der Vorhersage des angepassten 1-Kompartiment-Modells nach Dhaese et al. für die Piperacillin-Serumkonzentration [mg/L] am ersten Studientag, Hilfslinien bei 80 mg/L, grün markiert sind korrekte Vorhersagen von Werten < 80 mg/L, rot markiert sind Patienten, deren Unterdosierung (< 80 mg/L) nicht vorhergesagt worden wären

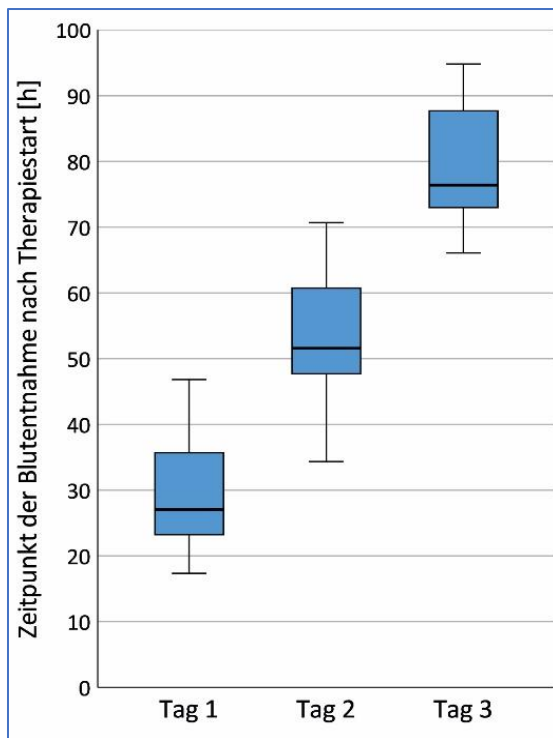
Das nach Dhaese et al. adaptierte, vom Verfasser erstellte 1-Kompartiment-Modell hätte von den elf am ersten Studientag unterdosierten Patienten neun korrekt vorhergesagt, zwei jedoch nicht (siehe Abb. 44). Unter den acht Studienpatienten mit einer Piperacillin-Serumkonzentration von unter 64 mg/L wäre anhand dieses Modells nur ein gefährdeter Patient nicht als solcher erkannt worden. In einem Fall wäre jedoch ein kritisch unterdosierter Patient (< 64 mg/L) als ausreichend dosiert (> 80 mg/L) eingeschätzt worden.

4.4. Auswertung des TARGET-Subkollektivs

4.4.1. Piperacillin-Serumkonzentrationen

Für die Auswertungen im Rahmen dieser Arbeit stehen 72 Piperacillin-Serumkonzentrationen zur Verfügung, jeweils zwei oder drei Proben pro Studienpatient. Die dabei erfasste und bis zum letzten Piperacillin-Spiegel verstrichene Zeit beträgt durchschnittlich 70,1 Stunden.

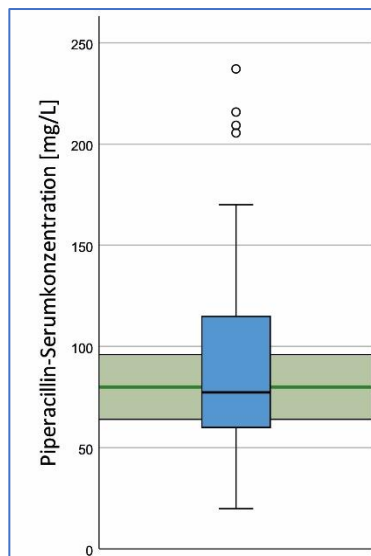
Auf Basis des Prüfplans ohne genaue Zeitvorgaben für die Blutentnahmen ergeben sich variable Zeitpunkte. Die erste Probe wurde im Durchschnitt 30,0 ($\pm 9,3$) Stunden nach Therapiebeginn entnommen, die zweite nach 54,2 ($\pm 9,5$) und die dritte nach 78,7 ($\pm 9,4$) Stunden. Es ergeben sich leichte Überschneidungen (siehe Abb. 45).



Studientag	Mittelwert +/- SD	Min	Max
1 (n = 27)	30,0 h +/- 9,3 h	17,3 h	46,8 h
2 (n = 27)	54,2 h +/- 9,5 h	34,3 h	70,7 h
3 (n = 18)	78,7 h +/- 9,4 h	66,1 h	94,8 h

Abbildung 45: Zeitpunkt der Blutentnahme zwecks Piperacillin-Serumkonzentrations-Messung an den untersuchten Studientagen in Stunden nach Beginn der Piperacillin-Therapie, dargestellt als Boxplots sowie tabellarisch, Angabe der Probenzahl *n* pro Studientag sowie Mittelwert, Standardabweichung und Minimum / Maximum der Zeit nach Therapiebeginn in Stunden [h]

Bei deutlicher Variation der erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen liegen diese in der Kontrollgruppe im Median niedriger als in der TDM-Gruppe und weisen eine größere Streuung auf. Es ergibt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,181$).



	Gesamt	Kon	TDM
Median	77,3 mg/L	67,3 mg/L	84,0 mg/L
IQR	55,3 mg/L	66,5 mg/L	46,8 mg/L
Min	19,9 mg/L	24,2 mg/L	19,9 mg/L
Max	237,1 mg/L	237,1 mg/L	215,8 mg/L

Abbildung 46: Überblick über alle 72 erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen [mg/L] als Boxplot sowie tabellarisch samt Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen, Angaben als Median mit IQR, Minimum (Min) und Maximum (Max)

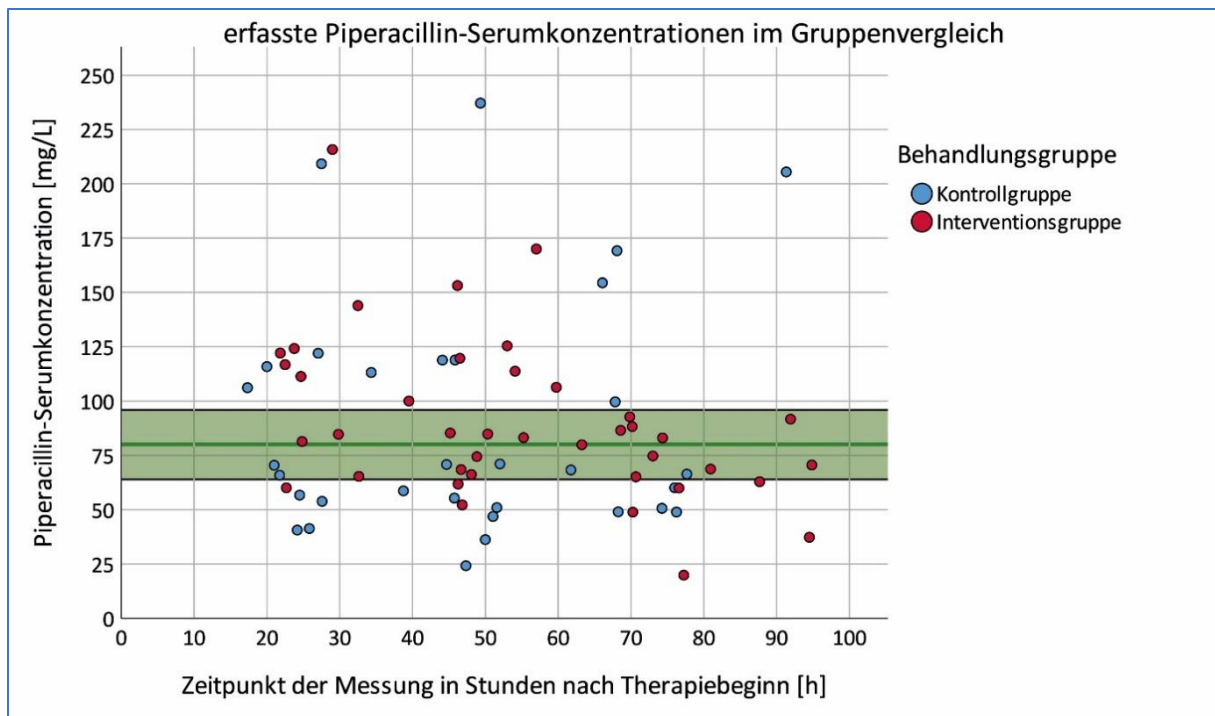


Abbildung 47: Streudiagramm aller 72 erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen [mg/L] nach Zeitpunkt der Blutentnahme in Stunden nach Therapiebeginn, farblich kodiert nach Behandlungsgruppe (blau = Kontrollgruppe, rot = Interventionsgruppe), grün hinterlegt ist der Zielbereich zwischen 64 und 96 mg/L mit dunkelgrüner Hilfslinie bei 80 mg/L

Abbildung 47 verdeutlicht neben der weiten Streuung der gemessenen Piperacillin-Serumkonzentrationen auch das häufigere Erreichen des Zielbereichs (64-96 mg/L, grüner Bereich) durch Proben von Patienten der Interventionsgruppe (rote Markierungen). Der Variationskoeffizient beträgt 20 % (+/- 14 %) in der Kontrollgruppe, in der Interventionsgruppe hingegen 32 % (+/- 24 %).

Basierend auf einer ungebundenen Fraktion von 81 % überschreiten 37,5 % (12 / 32) der erfassten Steady-State-Serumkonzentrationen von Kontrollpatienten und 60 % (24 / 40) aus der Interventionsgruppe eine freie Piperacillin-Serumkonzentration von 64 mg/L. Trotz des deutlich erhöhten Anteils besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,058$).

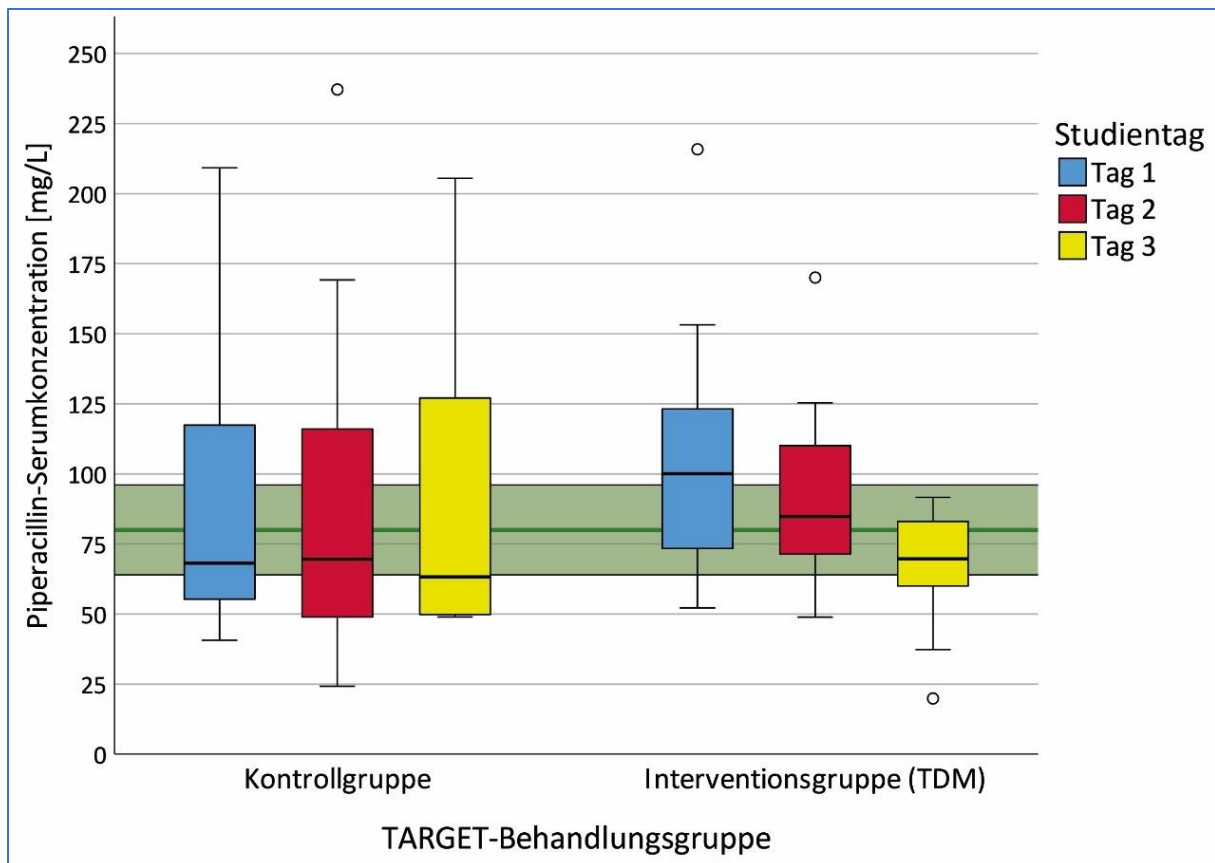


Abbildung 48: Piperacillin-Gesamtkonzentrationen im Serum [mg/L] nach Behandlungsgruppe und Studientag (blau = Tag 1, rot = Tag 2, gelb = Tag 3), grün hinterlegt ist der Zielbereich zwischen 64 und 96 mg/L mit dunkelgrüner Hilfslinie bei 80 mg/L

Während die erfasste Piperacillin-Serumkonzentration im Median in der Kontrollgruppe von Tag eins bis drei kaum variiert (68,2 vs. 69,6 vs. 63,3 mg/L), fällt sie in der Interventionsgruppe dabei deutlich ab (100,0 vs. 84,8 vs. 69,7 mg/L) und weist in Relation zur Kontrollgruppe eine schmalere Streuung auf (siehe Abb. 48). An keinem der drei Studientage liegt ein statistisch signifikanter Unterschied der Piperacillin-Spiegel zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Basierend auf der Annahme, dass Piperacillin zu 81 % ungebunden vorliegt, ergeben sich die in Tabelle 21 dargestellten freien Piperacillin-Serumkonzentrationen:

Studien- tag	Behandlungsgruppe		p
	Kontrollgruppe	Interventions- gruppe	
Tag 1	52,2 (50,3)	81,0 (47,7)	0,183
Tag 2	56,3 (54,3)	68,7 (36,7)	0,236
Tag 3	51,2 (62,6)	56,42 (18,7)	0,829

Tabelle 21 Mittelwerte der freien Piperacillin-Serumkonzentrationen im Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen in mg/l samt Standardabweichung an den drei untersuchten Studientagen; p nach Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

Analog zu den oben bereits erläuterten gesamten Piperacillin-Serumkonzentrationen ergeben sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Gleiches gilt für den Quotienten aus ungebundener Piperacillin-Serumkonzentration und ECOFF (siehe Abb. 49).

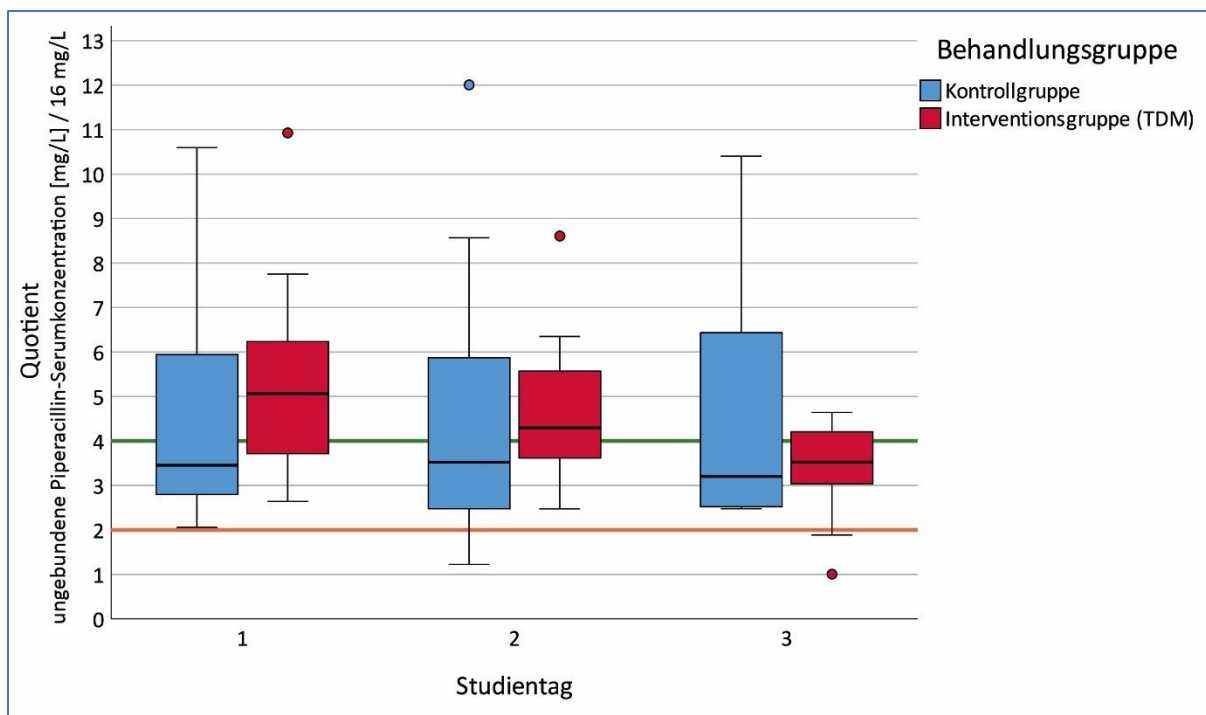


Abbildung 49: Quotienten aus freier, ungebundener Piperacillin-Serumkonzentration (Anteil 0,81) und 16 mg/L als ECOFF (MHK *Pseudomonas aeruginosa*) im Vergleich der Behandlungsgruppen der TARGET-Studie

4.4.2. PK/PD-Ziele

Gruppenübergreifend erreichten die Patienten gemäß PK/PD-Auswertung während des untersuchten zwei- bis dreitägigen Zeitraums im Median in 25 % der Zeit den im Prüfplan definierten Zielbereich einer gesamten Piperacillin-Serumkonzentration von 64 bis 96 mg/L.

Der Zeitanteil, in dem die freie Piperacillin-Serumkonzentration 64 mg/L (4 x MHK) überschreitet, liegt gruppenübergreifend im Median bei 60,5 %. Das PK/PD-Ziel $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$ wird im Median zu 23,6 % erreicht. Das Minimalziel einer ungebundenen Piperacillin-Serumkonzentration, die durchgehend über 32 mg/L (2 x ECOFF) liegt, wurde von drei Patienten nicht erreicht, der Median liegt bei 100 %. Abbildung 50 und Tabelle 22 bieten einen Überblick über das Erreichen der PK/PD-Ziele durch Kontroll- und Interventionsgruppe der TARGET-Studie. Hier fällt eine deutlich ausgeprägtere Streuung in der Kontrollgruppe auf. Hinsichtlich $\%fT_{>32\text{mg/L}}$ und $\%fT_{>64\text{mg/L}}$ ergeben sich nach Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Für $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$ hingegen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, Gleiches gilt für den im Prüfplan spezifizierten Zielbereich der Gesamtkonzentration von Piperacillin zwischen 64 und 96 mg/L ($\%T_{64-96\text{mg/L}}$).

	Kontrollgruppe		Interventionsgruppe (TDM)		p
$\%T_{64-96\text{mg/L}}$	2,3 %	(23,8 %) [0,0; 76,1]	33,8 %	(42,2 %) [5,2; 90,8]	0,004
$\%fT_{>32\text{mg/L}}$	100,0 %	(0,0 %) [14,2; 100]	100 %	(0,0 %) [97,2; 100]	0,683
$\%fT_{>64\text{mg/L}}$	10,1 %	(94,4 %) [2,2; 100]	71,7 %	(47,4 %) [12,3; 100]	0,126
$\%fT_{64-96\text{mg/L}}$	2,3 %	(19,7 %) [0,0; 93,3]	46,6 %	(52,3 %) [9,1; 93,7]	0,003

Tabelle 22 Relativer Zeitanteil im jeweiligen Zielbereich der PK/PD-Ziele in Prozent im Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen, Angaben als Median (IQR) [Min; Max], p nach Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben

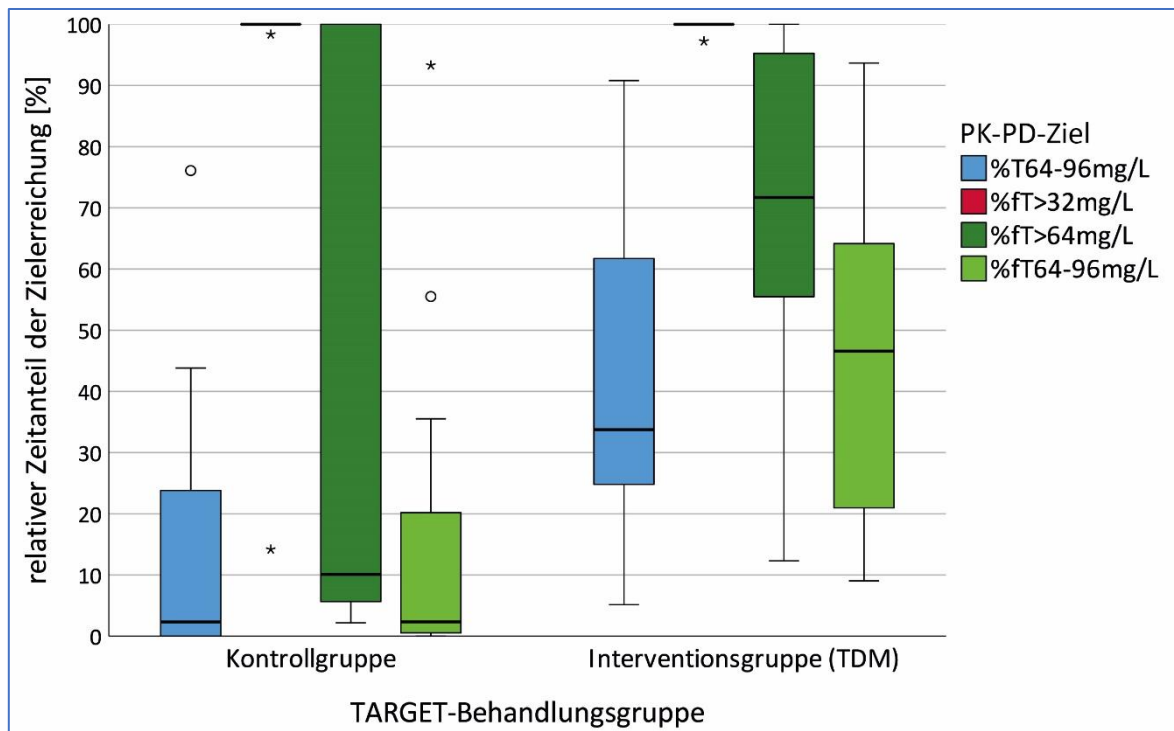


Abbildung 50: Relativer Zeitanteil im jeweiligen Zielbereich der PK/PD-Ziele in Prozent im Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen bezüglich %T_{64-96mg/L} (blau), %fT_{>32mg/L} (rot), %fT_{>64mg/L} (dunkelgrün) und %fT_{64-96mg/L} (hellgrün)

Somit werden im Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen die PK/PD-Ziele mit Zielkorridor, also %T_{64-96mg/L} und %fT_{64-96mg/L}, in der Interventionsgruppe mit täglichem TDM signifikant häufiger erreicht. Bezüglich %fT_{>64mg/L} ergibt sich trotz ebenfalls deutlicher Vorteile auf Seiten der Interventionsgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

4.4.3. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate im Verlauf

Die eGFR nach Cockcroft-Gault ist bei Patienten in der Kontrollgruppe im Durchschnitt stets größer als in der Interventionsgruppe und weist eine größere Streuung auf. Unter Einbezug aller Werte ergibt sich eine gruppenübergreifende durchschnittliche eGFR von 67,0 (+/- 32,3) mL/min. Es liegt gemäß Mann-Whitney-U-Test an keinem Studientag ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (siehe Tab. 23).

Studientag	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p
0	70,3 (+/- 33,4)	59,8 (+/- 26,7)	0,755
1	73,2 (+/- 38,9)	57,5 (+/- 29,0)	0,300
2	79,4 (+/- 42,7)	60,0 (+/- 30,3)	0,300
3	80,8 (+/- 28,3)	62,3 (+/- 27,8)	0,119

Tabelle 23 eGFR nach Cockcroft-Gault in mL/min im Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen, p nach Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

4.5. One size fits all? Monte Carlo Simulation möglicher Dosierungsregime

Anhand einer Monte Carlo Simulation mithilfe von Microsoft Excel wurden insgesamt 5.000 Sepsis-Patienten simuliert. Dabei liegt das Alter der simulierten Patienten bei 68,5 +/- 10,1

Jahren, sie wiegen 77,2 +/- 11,5 kg bei einer Größe von 174 +/- 7,6 cm. Die simulierten Patienten sind zu 62,9 % männlich. Das Serumkreatinin liegt bei 1,2 +/- 0,4 mg/dL und reicht bis 3 mg/dL. Daraus resultiert eine eGFR nach Cockcroft-Gault zwischen 17,3 und 187,8 mL/min. Letztlich ergibt sich daraus ein Verteilungsvolumen um 10,5 +/- 2,1 L, das insgesamt zwischen 5,7 und 18,9 L variiert. Die Gesamtkörperclearance liegt im Mittel bei 6,3 +/- 2,1 L/h und streut zwischen 2,1 und 18,3 L/h. Die Halbwertszeit beträgt konsekutiv durchschnittlich 1,2 +/- 0,3 h, zwischen minimal 0,5 h und maximal 2,5 h.

Die eGFR ist dabei analog zu den erfassten Daten aus der in dieser Arbeit untersuchten TARGET-Subpopulation linksschief verteilt, deckt jedoch auch deutlich höhere Werte ab (siehe Abb. 51), um auch Fälle mit einer ARC abzudecken.

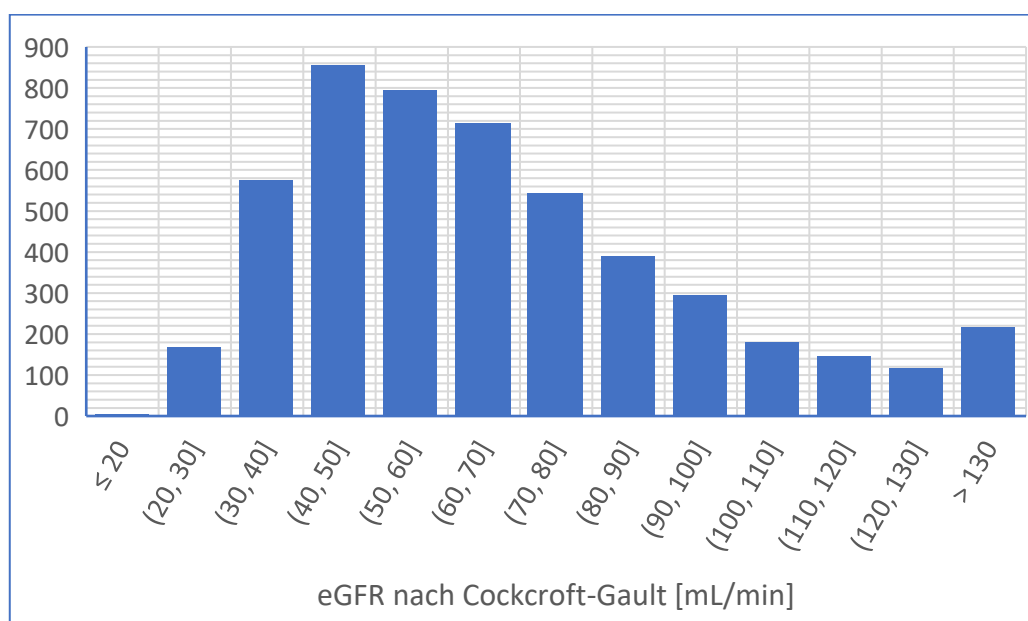


Abbildung 51: eGFR nach Cockcroft-Gault der 5.000 simulierten Patienten im Rahmen der MCS

MHK	12 g/d	16 g/d	20 g/d	24 g/d	popD80	popD88
0,125 mg/L	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
0,25 mg/L	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
0,5 mg/L	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
1 mg/L	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
2 mg/L	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
4 mg/L	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
8 mg/L	98,6 %	99,9 %	100 %	100 %	100 %	100 %
12 mg/L	86,3 %	96,9 %	99,5 %	99,5 %	99,7 %	100 %
16 mg/L	59,1 %	86,3 %	95,2 %	98,6 %	83,9 %	93,8 %
32 mg/L	1,8 %	13,9 %	36,6 %	59,1 %	1,0 %	3,2 %
64 mg/L	0 %	0 %	0,3 %	1,8 %	0 %	0 %
128 mg/L	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
fC_{ss}>96mg/L	14 %	44 %	71 %	86 %	17 %	31 %
fC_{ss}>150mg/L	1 %	5 %	19 %	39 %	0 %	0 %

Tabelle 24 Wahrscheinlichkeit der Zielerreichung (PTA) des PK/PD-Ziels $fC_{ss} \geq 4 \times MHK$ für verschiedene MHKs sowie verschiedene Dosierungsschemata, zudem Wahrscheinlichkeiten einer freien Piperacillin-Serumkonzentration über 96 oder 150 mg/L; farblich codiert nach PTA (100 % dunkelgrün, > 90 % hellgrün, 80 - 89 % gelb, < 80 % rot); popD80 bzw. popD88 = populationsbasierte Dosierungsvorschläge bei Zielkonzentration 80 mg/l bzw. 88 mg/l

Unter der Standarddosierung 500 mg/h (12 g/d) erreichten nur 59,1 % der simulierten 5.000 Patienten eine freie, ungebundene Piperacillin-Serumkonzentration über 64 mg/L. Bei einer täglichen Dosis von 16 g sind es 86,3 %, bei 20 g hingegen 95,2 % und bei 24 g pro Tag 98,6 % (siehe Tab. 24, Abb. 52). Hierbei steigt jedoch konsekutiv auch der Anteil der Patienten, die im Steady State eine ungebundene Piperacillin-Serumkonzentration von über 96 mg/L erreichen, von 14 % auf 44 %, 71 % respektive 86 %. Die von Quinton et al. empfohlene Obergrenze von 150 mg/L wird unter Standarddosierung (12 g/d) von nur 1 % der Patienten überschritten, unter 16 g/d von 5 %, unter 20 g/d von 19 % und unter 24 g/d von 39 %.

Unter populationsbasierter, individueller Dosierung mit der Zielkonzentration 80 mg/L erreichen 83,9 % der Patienten eine freie Serumkonzentration, die das Vierfache der MHK 16 mg/L überschreitet (siehe Abb. 53). Dabei erreichen 17 % der Patienten eine freie Serumkonzentration von 96 mg/dL oder mehr. Zieht man mit 88 mg/L eine zehnprozentig erhöhte Zielkonzentration der populationsbasierten Dosierung heran, erreichen 93,8 % der Patienten eine freie Serumkonzentration von 64 mg/L (4×16 mg/L) und 31 % sind mit 96 mg/L oder mehr potenziell überdosiert. Die kritische Obergrenze von 150 mg/l wird von keinem Patienten unter individualisierter, populationsbasierter Dosierung erreicht (siehe Abb. 54).

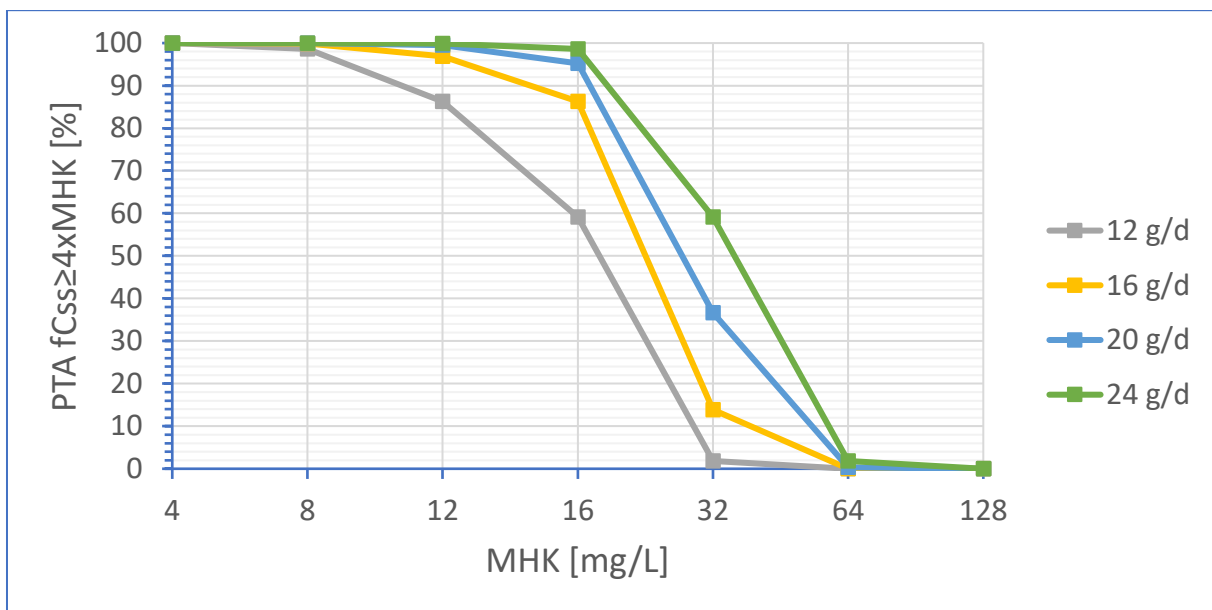


Abbildung 52: Wahrscheinlichkeit der Zielerreichung (PTA) [%] für das PK/PD-Ziel $f_{Css} \geq 4 \times \text{MHK}$ unter kontinuierlicher Infusion von Piperacillin-Tazobactam in gängigen Dosierungsschemata (12 g, 16 g, 20 g sowie 24 g täglich)

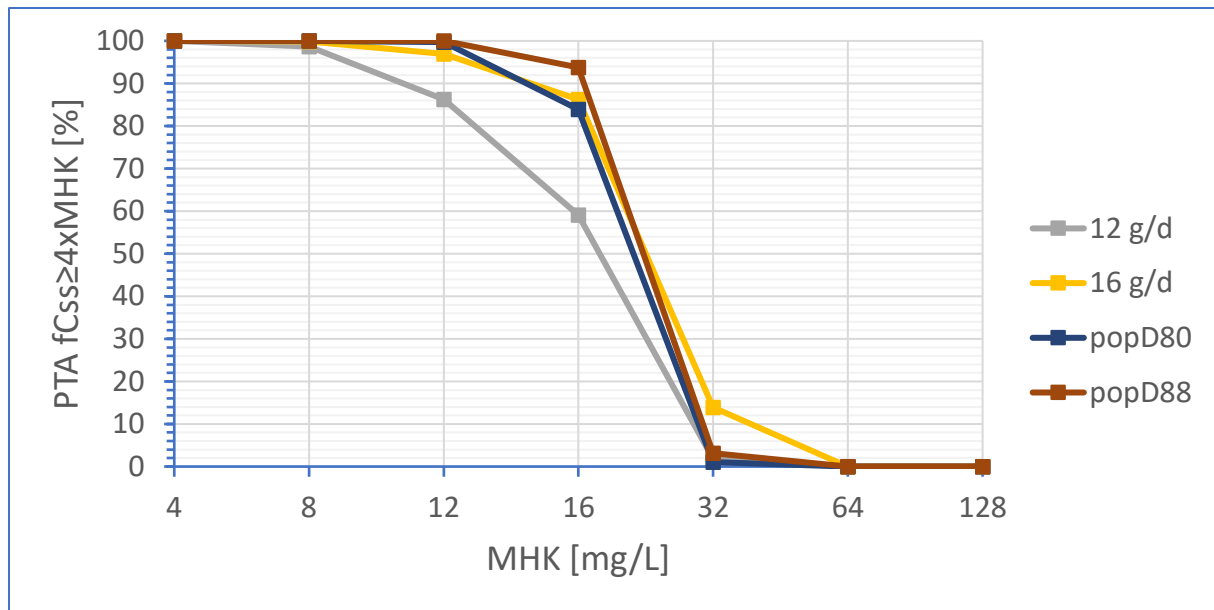


Abbildung 53: Wahrscheinlichkeit der Zielerreichung (PTA) [%] für das PK/PD-Ziel $f_{\text{Css}} \geq 4 \times \text{MHK}$ unter kontinuierlicher Infusion von Piperacillin-Tazobactam in gängigen Dosierungsschemata (12 g sowie 16 g täglich) oder unter populationsbasierter Dosierung mit der Zielkonzentration 80 mg/L (popD80) oder 88 mg/L (popD88)

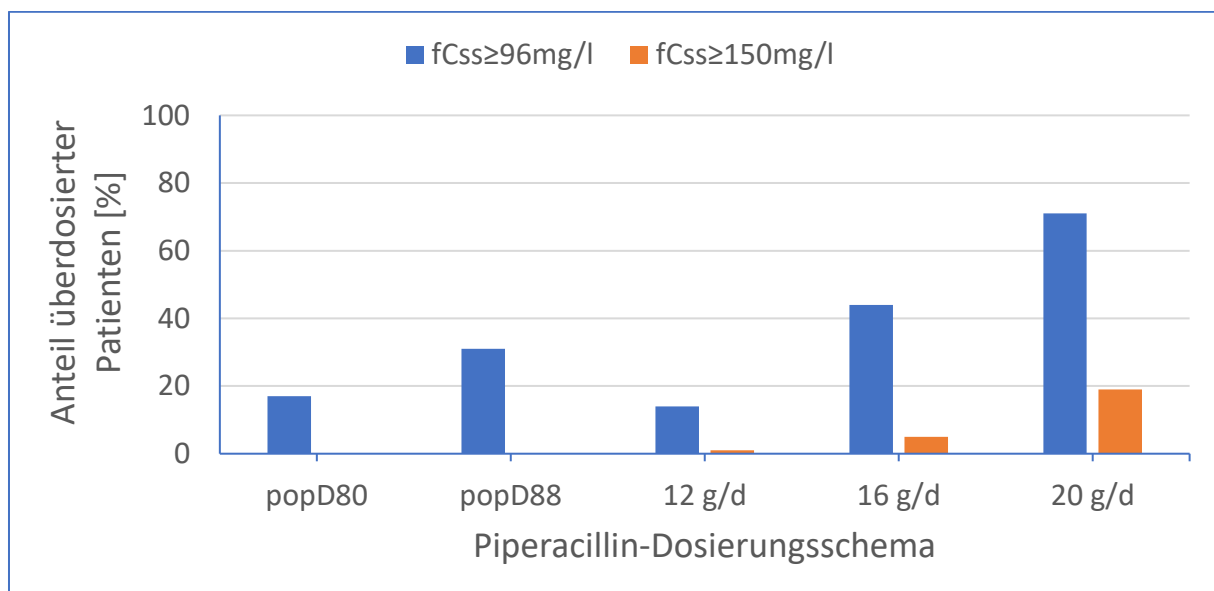


Abbildung 54: Relativer Anteil überdosierter Patienten mit einer freien Piperacillin-Serumkonzentration über 96 mg/L (blau) oder 150 mg/L (orange) unter verschiedenen Dosierungsschemata

Patienten mit einer eGFR von 60 mL/min oder mehr erreichen unter der Standarddosierung von 500 mg/h mit nur 39,3 % das untersuchte PK/PD-Ziel $f_{\text{Css}} \geq 4 \times \text{MHK}$ für den ECOFF 16 mg/L deutlich seltener als Patienten mit einer eGFR unter 60 mL/min (80,6 %, siehe Abb. 55). Für die populationsbasierten Dosierungen bleiben die simulierten PK/PD-Ergebnisse nahezu unabhängig von der eGFR, während die PTA fixer Standarddosierungen im Vergleich konstant abfällt (siehe Abb. 56).

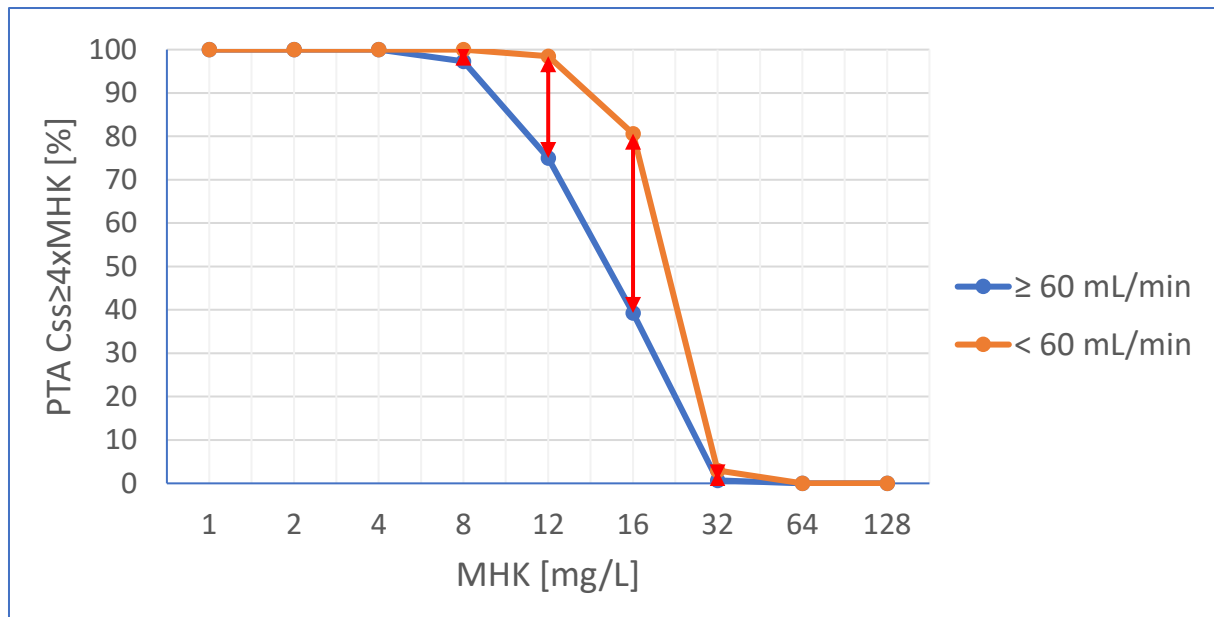


Abbildung 55: PTA für verschiedene MHKs unter kontinuierlicher Infusion von 500 mg/h gruppiert nach eGFR mit dem Cut-Off 60 mL/min (< 60 mL/min orange, ≥ 60 mL/min blau)

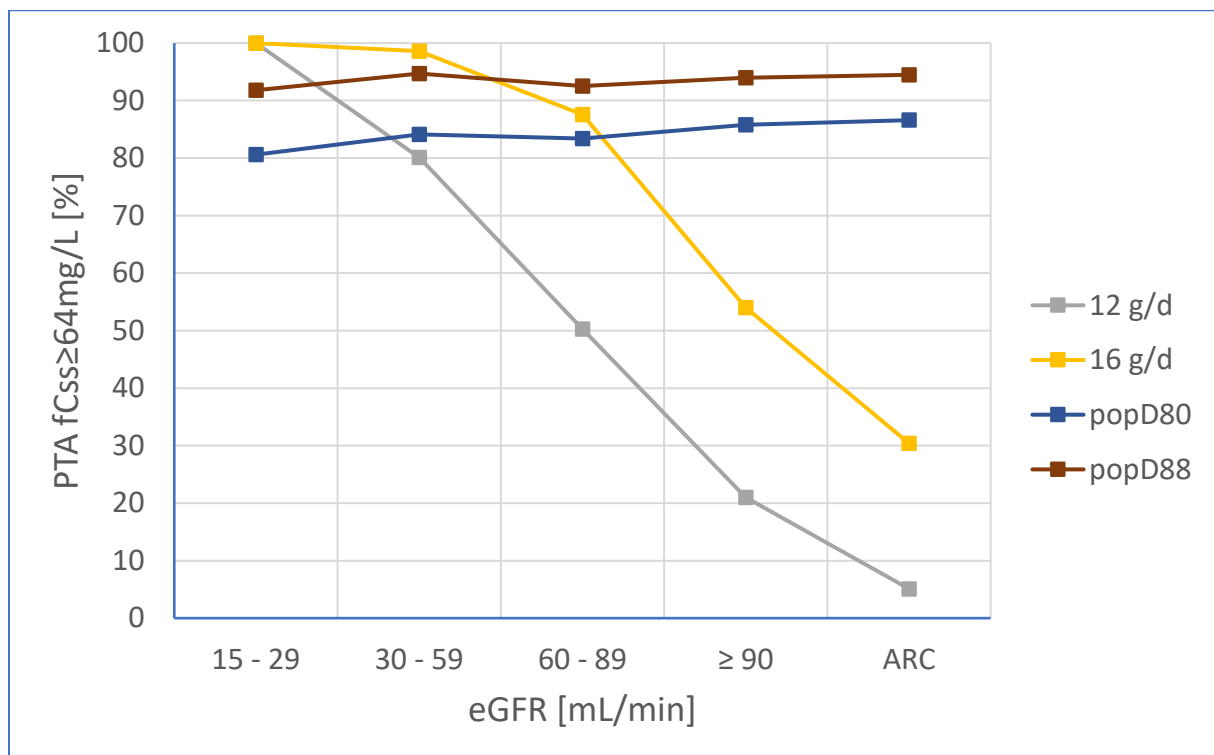


Abbildung 56: PTA für das Ziel fC_{ss} ≥ 64mg/L für verschiedene Dosierungsschemata je nach eGFR des Patienten, ARC = augmentierte renale Clearance (eGFR ≥ 130 mL/min), eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Die MCS konnte eindrücklich aufzeigen, dass die individuelle, populationsbasierte Dosierung, wie sie mit MwPharm++ vorgenommen werden kann, insbesondere im intensivmedizinischen Szenario mit erhöhten MHKs sowie im Falle einer erhöhten eGFR fixen Dosierungsschemata überlegen ist. Nierenfunktionsbedingte Schwankungen werden so nahezu vollständig eliminiert. Eine one-size-fits-all Strategie ist der individuellen Dosierung hinsichtlich des Erreichens von PK/PD-Zielen klar unterlegen.

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert eines Softwarepakets wie MwPharm++ in der individualisierten Piperacillin-Therapie kritisch kranker Sepsis-Patienten zu belegen. Es wurde untersucht, inwiefern MwPharm++ den behandelnden Arzt über eine Standarddosierung (TARGET-Kontrollgruppe) oder das im Rahmen der TARGET-Interventionsgruppe angewandte TDM anhand eines Dreisatzes hinaus bei der Identifikation und erfolgreichen Dosierung von Sepsis-Patienten unterstützen kann.

In Tabelle 25 werden die relevantesten Ergebnisse der anfangs angeführten Primär- und Sekundärhypothesen zunächst kurz zusammengefasst.

Primärhypothese

Die softwaregestützte, kontinuierliche Piperacillintherapie ist in der frühen Phase der Sepsis sowohl der kontinuierlichen Administration der Standarddosierung als auch einem täglichen TDM ohne Softwarenutzung hinsichtlich des Erreichens von Zielkonzentrationen und angestrebten PK/PD-Zielen überlegen.

Die durchgehende Verabreichung des initialen, populationsbasierten Dosierungsvorschlags von MwPharm++ hätte gemäß Simulation im Vergleich zur TARGET-Kontrollgruppe unter Standarddosierung zu durchgehend höheren Piperacillin-Serumkonzentrationen geführt. Die PK/PD-Ziele $\%fT_{>64\text{mg/L}}$, $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$ und $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$ wären zu statistisch signifikant längeren Zeitanteilen erreicht worden. Auch im Vergleich zur Interventionsgruppe ergeben sich meist höhere Piperacillin-Serumkonzentrationen und das PK/PD-Ziel $\%fT_{>64\text{mg/L}}$ wird meist zu größeren Zeitanteilen erreicht, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Auch bei der initial populationsbasierten und dann täglich nach Bayesian-TDM angepassten Dosierung ergeben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe der TARGET-Studie durchgehend höhere Piperacillin-Serumkonzentrationen und die PK/PD-Ziele $\%fT_{>64\text{mg/L}}$, $\%T_{64-96\text{mg/L}}$ sowie $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$ werden zu signifikant längeren Zeitanteilen erreicht. Im Vergleich zur Interventionsgruppe der TARGET-Studie ergeben sich jedoch weder bezüglich der Piperacillin-Serumkonzentrationen noch bezüglich der PK/PD-Ziele signifikante Unterschiede.

Sekundärhypothesen

Mit dem integrierten PK-Modell von MwPharm++ hätte ein signifikanter Anteil der Unterdosierungen am ersten Tag der TARGET-Studie vorhergesagt werden können. Ein in Relation zur Standarddosierung erhöhter Dosisevorschlag von MwPharm++ zum Start der Piperacillin-Therapie ist ein potenter Risiko-Indikator für Unterdosierungen sowie ein inadäquates Erreichen von PK/PD-Zielen unter Standarddosierung sowie unter täglichem TDM.

Der Dosierungsvorschlag von MwPharm++ hat als diagnostischer Test mit einem Cut-Off von 500 mg/h (Standarddosierung) eine Sensitivität von 90,9 %, eine Spezifität von 50 %, einen positiven prädiktiven Wert von 55,6 % und einen negativen prädiktiven Wert von 88,9 % für die Vorhersage von Unterdosierungen am ersten Tag nach dem Start der Piperacillin-Therapie. Das integrierte Modell von MwPharm++ wäre in der Lage gewesen, zehn der elf Unterdosierungen am ersten Studientag vorherzusagen und hätte einen Dosierungsvorschlag oberhalb der Standarddosierung von 500 mg/h vorgeschlagen.

Das integrierte PK-Modell von MwPharm++ bietet auch nach Extrapolation auf das untersuchte, kritisch kranke Patientenkollektiv eine hohe Anpassungsgüte.

Die Anpassungsgüte des in MwPharm++ integrierten 1-Kompartiment-Modells basierend auf „Goodman and Gilman's 10th edition“ beträgt nach Bayesian-Fitting $R^2 = 0,835$. Ein auf den populationspharmakokinetischen Ergebnissen von Dhaese et al. beruhendes, eigens erstelltes PK-Modell erreichte mit $R^2 = 0,782$ eine vergleichbare Anpassungsgüte.

Die kontinuierliche Infusion von Piperacillin in Standarddosis (500 mg/h) ist bei kritisch Kranken mit erhöhten MHKs nicht ausreichend, um im Steady-State eine freie Serumkonzentration zu erreichen, die die MHK um ihr Vierfaches übersteigt.

Eine durchgeführte Monte-Carlo-Simulation hat gezeigt, dass eine Standarddosierung von 500 mg/h als kontinuierliche Infusion bei einer angenommenen MHK von 16 mg/L nur bei 48,3 % der Patienten ausreicht, um Steady-State-Serumkonzentrationen von 64 mg/L (4 x ECOFF) oder mehr zu erreichen. Eine populationsbasierte Dosierung, wie sie MwPharm++ berechnet, wäre hingegen bei 80,2 % der Patienten hierfür ausreichend.

Der tägliche Einsatz von TDM mit Dosisadaptation der kontinuierlichen Piperacillin-Therapie führt in der frühen Phase der Sepsis im Vergleich zur kontinuierlichen Administration der Standarddosierung häufiger zum Erreichen der angestrebten Serumkonzentrationen sowie PK/PD-Ziele.

In der TARGET-Interventionsgruppe mit täglichem TDM wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Verabreichung der Standarddosis die PK/PD-Ziele $\%T_{64-96\text{mg/L}}$ und $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$ zu statistisch signifikant längeren Zeitanteilen erreicht. $\%fT_{>64\text{mg/L}}$ hingegen wird zwar im Median zu längeren Anteilen erreicht (10,1 vs. 71,7 %), es besteht jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den TARGET-Behandlungsgruppen.

Tabelle 25 Übersicht über die untersuchten Primär- und Sekundärhypothesen sowie der jeweils im Rahmen dieser Promotionsarbeit erzielten Ergebnisse

5.1. MwPharm++: Benefits der Software-gestützten Dosierung

Inwiefern MwPharm++ als TDM-Software dem klinisch tätigen Arzt Vorteile in der Behandlung kritisch kranker Patienten bieten kann, ist die Kernfrage dieser Promotionsarbeit. Nach dem Kenntnisstand des Autors ist dies die erste Arbeit, die die individuelle Dosierung von Piperacillin anhand von MwPharm++ im Falle kritisch kranker Sepsis-Patienten untersucht.

Abbildung 57 zeigt auf der linken Seite in blau schematisch das Behandlungsschema der TARGET-Interventionsgruppe, bei dem bereits ein TDM zwecks Therapieoptimierung durchgeführt wurde. Zusätzliche Ansätze zur weiteren Optimierung der antibiotischen Therapie mithilfe von MwPharm++ sind rechtsseitig grün hinterlegt. So kann bereits zum Therapiestart ein populationsbasierter Dosierungsvorschlag durch MwPharm++ generiert werden, zudem kann auch eine wahrscheinliche Serumkonzentration unter Standarddosierung und somit auch eine eventuelle Unter- oder Überdosierung vorhergesagt werden. Im Folgenden kann jederzeit, unabhängig vom zeitlichen Abstand zur letzten Spiegelbestimmung sowie deren exaktem Zeitpunkt, die aktuelle Serumkonzentration simuliert und mithilfe von Bayesian-Dosing ein Dosierungsvorschlag, gegebenenfalls mit erneuter Aufsättigungsdosis, ermittelt werden.

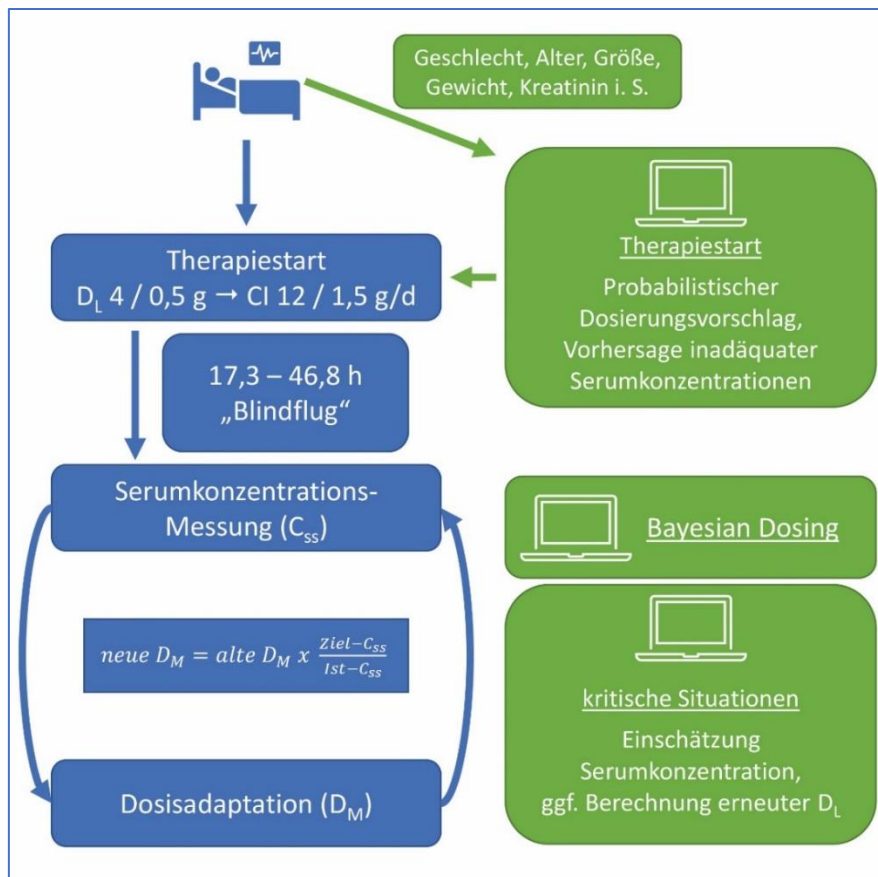


Abbildung 57: Schematische Darstellung der Piperacillin-Dosierung in der TARGET-Interventionsgruppe (blau) und mögliche Ansatzpunkte einer Software-gestützten Dosierung anhand von MwPharm++ (grün)

Somit ermöglicht die TDM-Software MwPharm++ dem Nutzer mit der rein populationsbasierten Dosierung und der Spiegel-basierten Dosisadaptation nach Bayesian-Algorithmus verschiedene Dosierungsansätze. Anhand der vorliegenden PK/PD-Daten der Kölner Target-Subpopulation wurden im Rahmen dieser Promotionsarbeit die Resultate zweier verschiedener Dosierungsschemata simuliert. Beiden gehen die initiale Bestimmung und Verabreichung einer populationsbasierten Dosierung voraus.

MwPharm++ ist dabei bereits initial als Screening-Tool für die Identifizierung potenziell unterdosierter Patienten geeignet: Patienten, bei denen MwPharm++ eine Piperacillin-Dosis von über 500 mg/h (12 g/d, Standarddosierung) vorgeschlagen hätte, haben am ersten Studientag nach Einsatz der Standarddosierung signifikant niedrigere Piperacillin-Serumkonzentrationen erreicht. Nahezu jeder Patient, der am Folgetag des Therapiebeginns die Piperacillin-Zielkonzentration nicht erreicht, hätte softwarebasiert eine erhöhte Dosierung erhalten und konsekutiv höhere Serumkonzentrationen erreicht. Insbesondere in der initialen Phase der Sepsis kommt der adäquaten Antibiotikatherapie, die auch ausreichende Serumkonzentrationen einschließt, eine entscheidende Bedeutung für das Outcome der Patienten zu.^{32,54} Besonders im Falle von Beta-Laktamen werden unter der gängigen Standarddosierung gehäuft Unterdosierungen in der frühen Phase der Sepsis erfasst.^{4,54,55} Die frühzeitige Identifizierung jener Patienten, die

unter einer Standarddosierung wahrscheinlich keine adäquaten Piperacillin-Serumkonzentrationen erreichen werden, stellt eine große Hilfe für den Kliniker dar. So kann beispielsweise im Falle eines erschwerten Zugangs zu einem TDM-Labor selektiert werden, welche Patienten einem TDM unterzogen werden sollten.

Die simulierten PK/PD-Daten legen nahe, dass die durchgehende Verabreichung des initialen, populationsbasierten Dosierungsvorschlags von MwPharm++ im Vergleich zur Standarddosierung zu höheren Piperacillin-Serumkonzentrationen und einer verbesserten PK/PD-Zielerreichung führen kann. Ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber einem klassischem TDM ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Die Ermittlung des populationsbasierten Dosierungsvorschlags ist mit MwPharm++ auch dem unerfahrenen Nutzer innerhalb weniger Minuten möglich. Ein Großteil der Patienten würde so die angestrebte freie Piperacillin-Serumkonzentration von 64 mg/l oder mehr erreichen, gleichzeitig käme es jedoch auch vermehrt zu Überdosierungen mit erhöhtem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, beispielsweise in Form nephro- oder neurotoxischer Effekte. Ein Vorgehen ohne Spiegelbestimmungen im Verlauf geht demnach also auch mit potenziellen Risiken einher. Nichtsdestotrotz bietet die TDM-Software MwPharm++ dem Nutzer ohne Zugang zu einem TDM-Labor eine einfache Möglichkeit der individualisierten Dosierung, die auf Basis pharmakokinetischer Modellierungen hinsichtlich des Erreichens entscheidender PK/PD-Ziele der Verabreichung einer Standarddosis überlegen ist.

Im Rahmen der initial populationsbasierten und anschließend täglich nach Bayesian-TDM angepassten Dosierung zeigen sich in der Simulation tendenziell höhere Piperacillin-Serumkonzentration sowie ein längeres Erreichen der PK/PD-Ziele im Vergleich zur Standarddosierung (TARGET-Kontrollgruppe). Im Vergleich zum klassischen TDM (TARGET-Interventionsgruppe) ergeben sich jedoch weder bezüglich der Piperacillin-Serumkonzentrationen noch bezüglich des Erreichens der PK/PD-Ziele signifikante Unterschiede. Somit hat sich an dieser Stelle die Primärhypothese in Teilen nicht bestätigt. Dies könnte am recht kurzen Untersuchungszeitraum liegen, da die erste Dosisadaptation bei klassischem TDM wie Bayesian-TDM identisch ist: Beim klassischen TDM erfolgt die Anpassung der Piperacillin-Erhaltungsdosis gemäß eines simplen Dreisatzes (aktuelle Dosis x Soll-Konzentration / Ist-Konzentration). Aufgrund der Dosislinearität führt die neue Dosis unter der Annahme konstant bleibender PK-Parameter zur gewünschten Zielkonzentration. Beim in MwPharm++ integrierten Bayesian-Dosing hingegen werden a priori Informationen aus einem populationspharmakokinetischen Modell, eine oder mehrere Serumkonzentrationen des Arzneistoffs als a posteriori Informationen, sowie pertinente Informationen in Form von Patientendaten herangezogen, um die wahrscheinlichsten PK-Parameter und eine darauf zugeschnittene Dosis zu ermitteln („Maximum A Posteriori Bayesian“). Im Gegensatz zu einfacheren Regressionsverfahren ist hier bereits eine Serumkonzentration ausreichend, um auch mehrere PK-Parameter zu ermitteln.^{36,179,213}

Aufgrund der Dosislinearität bei linearer Pharmakokinetik weicht der Dosisvorschlag laut Bayesian-Dosing nach der ersten Serumkonzentration bei gutem Fitting auf den einzelnen Messwert im Steady State nicht von einer durch Dreisatz ermittelten neuen Dosis ab. Dies liegt daran, dass bei bekannter Dosierung aus der Patientengeschichte lediglich die Clearance die Serumkonzentration im Steady State bestimmt, die bei einem guten Bayesian-Fitting korrekt berechnet wird. Ab der zweiten Dosisanpassung hingegen weichen die ermittelten Dosierungen ab: Der Dreisatz erfasst stets nur die aktuelle Serumkonzentration, die aus verschiedenen Gründen, beispielsweise als Ausreißer, zu unangebrachten Dosisadaptationen führen kann. Beim Bayesian-Dosing hingegen kann der Nutzer mehrere Serumkonzentrationen zugrunde legen. Eine vergleichende Auswertung der PK/PD-Ziele über einen längeren Zeitraum würde vermutlich größere Differenzen zwischen klassischem TDM nach Dreisatz und softwaregestütztem Bayesian-TDM aufdecken. Allein auf Basis der vorliegenden Daten aus der Frühphase der Sepsis ist jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. Dennoch bietet MwPharm++ weitergehende Vorteile:

Die TDM-Software kann auf Schwankungen von Körpergewicht und Nierenfunktion reagieren und so auch bereits ohne erneute Serumkonzentrationsmessung Dosisanpassungen vornehmen. Der Zeitpunkt der Blutentnahme zwecks Spiegelbestimmung ist gänzlich frei, auch unter laufender Bolusgabe ist eine Spiegelbestimmung möglich. Auch komplexe Szenarien wie ein zwischenzeitlich dislozierter Gefäßzugang lassen sich simulieren. Es ist zudem möglich, im Falle einer Unterdosierung eine erneute Aufsättigungsdosis zu berechnen, die als Bolusgabe zu einem sofortigen Erreichen der Zielkonzentration führt. Durch die alleinige Anpassung der Perfusorlaufrate nach Dreisatz ist dies nicht der Fall: Erst nach dem Verstreichen von etwa vier bis sechs Halbwertszeiten wird der Zielbereich erreicht (siehe Abb. 58). Insbesondere bei einem erhöhten Verteilungsvolumen mit konsekutiv erhöhter Halbwertszeit kann dies eine Verzögerung von bis zu 16 Stunden bedeuten (Cl 7 L/h, V_d 40 L, $t_{1/2}$ 4 h). Im Falle von Piperacillin, das als Betalaktam eine zeitabhängige Abtötungskinetik aufweist, ist die alleinige Adaption der Erhaltungsdosis bei Unterdosierungen nicht zielführend und sollte um eine Bolusgabe ergänzt werden. Limitierend ist hierbei bei kritisch kranken Patienten und der Anwendung des in MwPharm++ integrierten populationspharmakokinetischen Modells das wahrscheinlich zu niedrig angesetzte Verteilungsvolumen zu beachten.

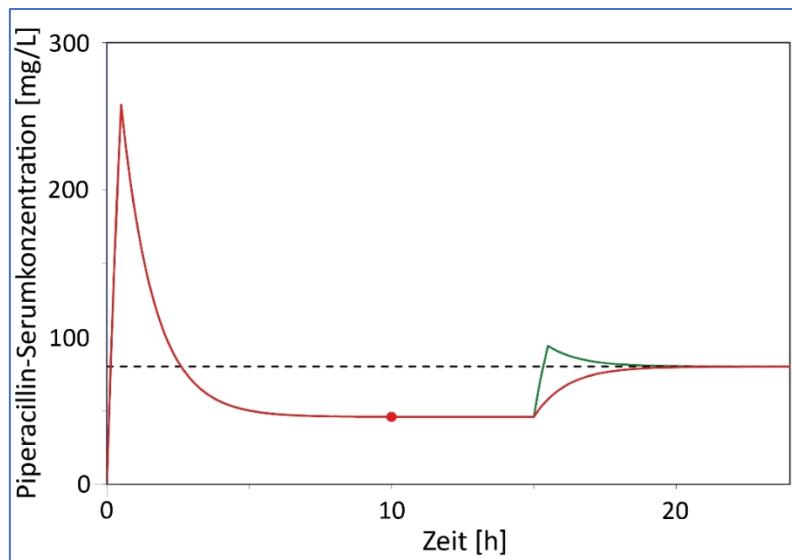


Abbildung 58: Beispielhafter Konzentrations-Zeit-Verlauf mit (grün) oder ohne (rot) Gabe einer erneuten Aufsattdosis im Falle einer Unterdosierung von Piperacillin

Trotz bereits seit einigen Jahren zunehmenden Expertenempfehlungen zugunsten einer individualisierten, softwaregestützten antibiotischen Therapie der Sepsis und mehreren kommerziell erhältlichen wie kostenfrei zugänglichen TDM-Plattformen, teils mit integriertem Bayesian-Algorithmus, liegen bisher kaum klinische Daten zu deren Einsatz vor.^{16,20,32,202}

In der Vergangenheit untersuchten bereits Richter et al. sowie Chiriac et al. den Einfluss einer individualisierten Piperacillin-Dosierung anhand eines standardisierten Dosierungsschemas auf der Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm. Das Therapieschema sieht eine initiale Bolusgabe von 2 / 0,25 g Piperacillin/Tazobactam sowie anschließend eine GFR-adaptierte Dosierung gemäß des Online-Tools CADDy (www.thecaddy.de) vor. Im Steady-State wurden dann Piperacillin-Serumkonzentrationen bestimmt, eine Dosisanpassung erfolgt in Rücksprache mit einem klinischen Pharmakologen bei einer ungebunden Ziel-Konzentration von 33 bis 64 mg/L, abseits des Zielbereichs wurde eine Dosisadaptation vorgenommen. Bei beiden Untersuchungen handelt es sich um retrospektive Analysen gewonnener Daten kritisch kranker Sepsis-Patienten.^{13,214}

Chiriac et al. kamen anhand der Daten von 179 Patienten (335 Piperacillin-Serumkonzentrationen) retrospektiv zu dem Schluss, dass anhand des angewandten Dosierungsschemas das gesetzte PK/PD-Ziel innerhalb der ersten 48 Stunden der Therapie signifikant häufiger erreicht wird. Durch die GFR-adaptierte Dosierung anhand von CADDy wurde das Minimalziel, eine Piperacillin-Serumkonzentration über 32 mg/l, von 89 % der Patienten erreicht. 12 % der Patienten erreichten dabei jedoch auch potenziell toxische Konzentrationen über 96 mg/l. Durch die anschließende Dosisanpassung nach TDM erreichten 65 % der Patienten den Zielbereich 33-64 mg/dl, nur 5 % waren mit über 96 mg/dl überdosiert. Gemäß in silico Modellierung konnte nachvollzogen werden, dass unter einer Standarddosierung nur 23 % der Patienten den Zielbereich erreicht hätten, während ganze 38 % ihn überschritten hätten.²¹⁴

Auf Basis des identischen Dosierungs-Algorithmus kamen 2019 Richter et al. retrospektiv ebenfalls zu dem Ergebnis, dass durch die individualisierte Dosierung der angestrebte Zielkorridor der Piperacillin-Serumkonzentration von 33 – 64 mg/L ($fT_{2-4 \times MHK}$) statistisch signifikant häufiger erreicht wurde, auch potenziell toxische Serumkonzentrationen von über 100 mg/L traten signifikant seltener auf. Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden den Zielbereich erreichten, unterlagen mit 13,9 % einer signifikant niedrigeren Mortalität als unter- (< 32 mg/L; 20,8 %) und überdosierte (> 64 mg/L; 29,4 %) Patienten. Ältere Patienten tendierten zu Überdosierungen, unter hoher Kreatininclearance kam es häufiger zu Unterdosierungen.¹³

Heil et al. überprüften den Effekt eines Einsatzes von Bayesian-Dosing mittels ID-ODS (Optimum Dosing Strategies) auf das Erreichen von PK/PD-Zielen beim Einsatz von Cefepim, Meropenem sowie Piperacillin-Tazobactam bei mittels Blutkultur gesicherten Infektionen mit gramnegativen Erregern auf der Intensivstation. Für Piperacillin wurde in der Software als PK/PD-Ziel dabei eine PTA von 90% für das PK/PD-Ziel 50% $fT_{>MHK}$ angesetzt. Unter der genannten Zielsetzung und meist recht niedriger erfasster MHK kam es bei nur drei der 19 (15,8 %) mittels intermittierender Infusion von Piperacillin-Tazobactam behandelten Patienten zu einer Abweichung der softwaregestützten Dosierung von der klinikeigenen Standarddosierung (intermittierende Infusion von 3000 / 375 mg Piperacillin-Tazobactam alle 6 h). Das PK/PD-Ziel 100% $fT_{>4 \times MHK}$ wäre hierunter jedoch nur von sieben der 19 (37 %) Patienten erfüllt worden. Das angestrebte PK/PD-Ziel hingegen wurde von 18 der 19 Patienten erreicht.²¹⁵ Aufgrund des abweichenden, vergleichsweise niedrig angesetzten PK/PD-Ziels und der abweichenden Administrationsform sind die Ergebnisse nicht mit den Resultaten dieser Promotionsarbeit vergleichbar. Das seltene Erreichen von 100% $fT_{>4 \times MHK}$ ist am ehesten auf das in der Software angegebene Ziel einer PTA von 90 % für 50% $fT_{>MHK}$ zurückzuführen.

Felton et al. entwickelten zunächst ein populationspharmakokinetisches Modell für Piperacillin-Tazobactam als intermittierende Infusion bei kritisch kranken Patienten, das sie daraufhin in BestDose (Laboratory of Applied Pharmacokinetics, Los Angeles) integrierten und samt Dosisvorschlägen anhand eines bereits vorhandenen Datensatzes in silico validierten. Eine hohe prädiktive Performance als Grundlage einer softwaregestützten Dosisoptimierung konnte erreicht werden.¹⁸⁰

Prospektive Daten zur softwaregestützten Dosierung von Piperacillin-Tazobactam fehlen bis dato weitgehend. Die individuelle Dosierung von Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Vancomycin und Meropenem bei septischen Intensivpatienten durch den Einsatz von AutoKinetics wurde im Rahmen der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten nicht verblindeten „Right Dose, Right Now“-Überlegenheitsprüfung in den Niederlanden untersucht. Die Studie wurde mit Beginn der Covid-19-Pandemie vorzeitig abgebrochen. Piperacillin-Tazobactam war nicht Gegenstand der klinischen Prüfung.^{216,217} Im Rahmen der DOLPHIN-Studie hingegen wurde im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten klinischen Studie der Einfluss

eines Bayesian-TDMs in der frühen Phase der antibiotischen Therapie kritisch kranker Patienten mit Beta-Laktamen sowie Fluorchinolonen untersucht.³⁴ Hinsichtlich Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation als auch Mortalität und SOFA-Score konnten im Vergleich zur Standarddosierung keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt werden.³⁵

In Zukunft könnte ein On-Site-TDM durch den Einsatz moderner Sensorik die interstitielle Piperacillin-Konzentration in Echtzeit erfassen.¹⁸⁶ Dies könnte das Erreichen festgelegter PK/PD-Ziele deutlich vereinfachen, da eine sofortige Dosisadaptation möglich ist, noch bevor der Zielbereich verlassen wird. Außerdem wird Piperacillin hierbei im Interstitium statt im Serum quantifiziert, was einer realistischeren Wiedergabe der Antibiotika-Konzentration am Fokus der Infektion gleichkommt.

Ziel muss es sein, nutzerfreundliche Softwareplattformen zu schaffen, die möglichst validierte PK-Modelle für verschiedene Patientengruppen wie pädiatrische Patienten oder kritisch Kranke beinhalten. Im Verlauf sollte nach Abnahme einer Blutprobe eine prompte Spiegelbestimmung erfolgen, um die turnover-Zeit zwischen Blutabnahme und Dosisanpassung möglichst gering zu halten. Eine verzögerte Dosis-Adaption erscheint den dynamischen PK/PD-Alterationen septischer Patienten nicht gerecht zu werden. Im Idealfall bietet das On-Site-TDM mit Mikrosensorik im interstitiellen Bereich eine Möglichkeit der anhaltenden Dosisoptimierung.

Die vorliegenden Ergebnisse erlauben auch nach ihrer Diskussion unter Einbezug der Ergebnisse anderer Autoren folgende Schlüsse:

- MwPharm++ bietet eine gute prädiktive Performance und ermöglicht so die Früherkennung der unter Standarddosierung unterdosierten Patienten. Liegt der Dosierungsvorschlag über 500 mg/h, besteht ein hohes Risiko für eine Unterdosierung unter Standarddosis.
- Für Kliniker ohne Zugriff auf ein eigenes oder externes TDM-Labor stellt MwPharm++ eine einfach zugängliche Plattform für die Vorhersage potenziell inadäquater Plasmaspiegel sowie für die Ermittlung einer populationsbasierten Dosierung dar. Eine weitergehende Individualisierung ist dennoch, falls umsetzbar, ratsam.
- Die softwaregestützte Piperacillin-Dosierung durch Bayesian-Dosing geht in der Frühphase der Sepsis bezüglich des Erreichens der untersuchten PK/PD-Ziele nicht mit signifikanten Verbesserungen gegenüber klassischem, nicht softwaregestütztem TDM einher, bietet dem Kliniker aber dennoch entscheidende Vorteile, insbesondere im Rahmen komplexer Szenarien im intensivmedizinischen Setting. Der Software-Einsatz ist insbesondere in diesem Anwendungsbereich empfehlenswert.
- Inwiefern sich über einen längeren Untersuchungszeitraum zwischen klassischem TDM und softwaregestütztem Bayesian-TDM signifikante Unterschiede bezüglich des Erreichens von PK/PD-Zielen ergeben, wurde im Rahmen dieser Promotionsarbeit nicht untersucht, deutlichere Alterationen im Verlauf erscheinen jedoch wahrscheinlich.

5.2. Anpassungsgüte des in MwPharm++ integrierten Modells und PK-Analyse

MwPharm++ beinhaltete in seiner Version 1.6.1 und bis heute (2.4.0) nur ein einziges 1-Kompartiment-Modell für Piperacillin (siehe Kap. 2.3.3). Für den behandelnden Arzt im intensivmedizinischen Setting wäre es von großem Vorteil, in seiner Softwareumgebung auf ein spezifisches populationspharmakokinetisches Modell für kritisch kranke Patienten zurückgreifen zu können. Im Falle von MwPharm++ besteht lediglich die Möglichkeit, selbst ein entsprechendes Modell zu entwickeln und zu hinterlegen. Für klinisch tätige Ärzte ist das jedoch keine praktikable Lösung. Es bleibt abzuwarten, ob in Zukunft alle gängigen TDM-Softwareplattformen spezifische PK-Modelle für verschiedene Patientenpopulationen bereitstellen.

Die Extrapolation von PK-Modellen, die nicht explizit für ein kritisch krankes Patientenkollektiv erstellt wurden, auf septische Patienten ist fehleranfällig: Durch capillary leak und Veränderungen des Proteinbindungsverhaltens kann das Verteilungsvolumen deutlich größer ausfallen, zudem kann auch die Clearance im Rahmen von hyperdynamer Kreislauftsituation oder auch Nierenversagen deutlich abweichen. Insbesondere hydrophile Antibiotika wie die Beta-Laktame (u. a. Piperacillin) sind aufgrund ihres niedrigen Verteilungsvolumens und der überwiegend renalen Clearance anfällig für deutliche pharmakokinetische Alterationen.^{20,25,123} Eine Vielzahl populationspharmakokinetischer Untersuchungen belegt die variable Pharmakokinetik von Piperacillin-Tazobactam bei kritisch kranken Patienten.^{26,115,192,218,219}

Um diese Einschränkung nicht zu übergehen, wurde neben dem in MwPharm++ integrierten PK-Modell ein zweites, auf den Ergebnissen von Dhaese et al. beruhendes 1-Kompartiment-Modell in MwPharm eingefügt und beide Modelle wurden durch Bayesian-Fitting an die vorliegenden Piperacillin-Serumkonzentrationen im Steady State angenähert. Die rein populationsbasierte Vorhersage der erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen fällt bei beiden PK-Modellen erwartungsgemäß schlecht aus. Beide Modelle unterschätzen insbesondere höhere Serumkonzentrationen deutlich. Durch das Bayesian-Fitting verbessert sich die Vorhersagegüte deutlich, im Vergleich der Modelle schneidet das integrierte Modell günstiger ab als das nach Dhaese et al.

Im Rahmen der populationspharmakokinetischen Analyse von Dhaese et al. wurde als einzige Kovariate die auf 100 mL/min/1,73m² normierte Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault einbezogen, an der die Piperacillin-Clearance skaliert wird. Die Anpassungsgüte betrug $R^2 = 0,847$. Von hoher Relevanz ist hier, dass aufgrund fehlender Piperacillin-Serumkonzentrationen außerhalb des Steady States keine realistische Bestimmung des Verteilungsvolumens möglich war. Es wurde bereits vor der Analyse ein Bereich zwischen 10 und 45 L festgelegt.¹¹⁵

Die meisten populationspharmakokinetischen Analysen beruhen auf der intermittierenden oder prolongierten Infusion von Piperacillin-Tazobactam und ermitteln 2-Kompartiment-Modelle mit ihren PK-Parametern.^{192,218–220} Ein Abgleich mit den hier präsentierten Ergebnissen wird dadurch erschwert, einige Vergleichsstudien liegen aber dennoch vor.

Ein systematisches Review von Lonsdale et al. bezifferte 2019 auf Basis von 54 Studien, darunter nicht-kompartimentelle sowie kompartimentelle Analysen, die durchschnittliche Piperacillin-Clearance kritisch kranker Patienten auf 11,3 (+/- 5,3) L/h und ihr Verteilungsvolumen auf 25,3 (+/- 9,9) L.²⁴

Die 2020 von Klastrop et al. publizierte populationspharmakokinetische Analyse der kontinuierlichen Piperacillin-Infusion bei 78 kritisch kranken Patienten ermittelte ein 1-Kompartiment-Modell mit separierter renaler und non-renaler Clearance. Die nonrenale Clearance beträgt hier 2,3 L/h, die renale Clearance wird anhand des Faktors 0,119 an der Kreatininclearance skaliert. Das Verteilungsvolumen wurde mit 35,8 L beziffert, wobei auch hier lediglich Serumkonzentrationen aus dem Steady-State herangezogen wurden.²⁶ Für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte TARGET-Subpopulation läge die Clearance auf Basis der Ergebnisse von Klastrop et al. bei 10,1 L/h und damit deutlich höher als in der eigenen Analyse oder in der populationspharmakokinetischen Analyse von Dhaese et al..

Das in MwPharm++ integrierte PK-Modell hat, obwohl es nicht explizit für kritisch kranke Sepsis-Patienten entwickelt wurde, eine sehr gute Anpassungsgüte für die vorliegenden Piperacillin-Serumkonzentrationen. Die verbliebenen Abweichungen sind auf intraindividuelle PK-Variationen zurückzuführen: Ein Konzentrations-Zeit-Verlauf in MwPharm++ beruht auf konstanten PK-Parametern, die in der Realität aufgrund von komplexen pathophysiologischen Veränderungen auch intraindividuell deutlich schwanken können. Das für Sepsis-Patienten entwickelte 1-Kompartiment-Modell nach Dhaese et al. ermittelt abgesehen von einer vergleichbaren Clearance erwartungsgemäß ein deutlich höheres Verteilungsvolumen, welches jedoch auch in der zugrundeliegenden populationspharmakokinetischen Analyse aufgrund fehlender Piperacillin-Serumkonzentrationen außerhalb des Steady States nicht sicher berechnet werden konnte.¹¹⁵ Es ist pathophysiologisch bedingt von einem erhöhten Verteilungsvolumen auszugehen, belastbare Studiendaten zum Verteilungsvolumen unter kontinuierlicher Infusion von Piperacillin-Tazobactam bei septischen Intensivpatienten liegen jedoch zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor. Auf Basis des systematischen Reviews von Lonsdale et al. ist ein Verteilungsvolumen von etwa 25 Litern anzunehmen.²⁴ Abseits der eher theoretischen Bedeutung des Verteilungsvolumens für eine realistische Darstellung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs hat das Verteilungsvolumen bei der Berechnung der Aufsättigungsdosis seine praktische Bedeutung. Als Aufsättigungsdosis kommt gängiger Weise ein Bolus von 4000 / 500 mg Piperacillin-Tazobactam zum Einsatz. Diese Aufsättigungsdosis von 4.000 mg Piperacillin wäre also bis

zu einem Verteilungsvolumen von 50 Litern ausreichend, um selbst ausgehend von einer Serumkonzentration von 0 mg/L in Kürze einen Spiegel von 80 mg/L Piperacillin zu realisieren. Im Rahmen dieser Arbeit werden Steady-State-Serumkonzentrationen analysiert und simuliert, sei es in MwPharm++ oder im Rahmen der MCS. Da die Serumkonzentration im Steady State lediglich auf Clearance und kontinuierlich verabreichter Piperacillin-Dosis beruht, hat die sehr wahrscheinlich ungenaue Berechnung des Verteilungsvolumens einen eher untergeordneten Einfluss auf die erzielten Ergebnisse. Die erzielten PK/PD-Ziele hingegen könnten von einer fehlerhaften Einschätzung des Verteilungsvolumens verfälscht worden sein: Ein höheres Verteilungsvolumen mit einer konsekutiv erhöhten Halbwertszeit hätte dazu geführt, dass nach initialer Bolusgabe niedrigere Spitzenkonzentrationen erreicht worden wären, der folgende Abfall der Serumkonzentration hingegen wäre flacher ausgefallen. PK/PD-Ziele oder -Zielbereiche wären so eventuell wenige Stunden länger oder kürzer erreicht worden. Gänzlich zu verwerfen sind die berichteten PK/PD-Ziele auf dieser Basis jedoch nicht.

Da im Rahmen dieser Arbeit eine hohe Anpassungsgüte an die vorliegenden Steady-State-Serumkonzentrationen erreicht wurde, ist von einer realistischen Darstellung der Clearance auszugehen. Die ermittelte durchschnittliche Clearance von 6,6 (+/- 3,1) L/h deckt sich trotz hoher intra- sowie interindividueller Variabilität der PK-Parameter im Rahmen einer Sepsis mit Ergebnissen aus vergleichbaren Arbeiten.

Die erfolgte pharmakokinetische Auswertung sowie das Benchmarking des in MwPharm++ integrierten 1-Kompartiment-Modells für Piperacillin lässt folgende Kernaussagen zu:

- Das in MwPharm++ integrierte PK-Modell für Piperacillin bietet trotz erfolgter Extrapolation auf Sepsis-Patienten eine hohe Anpassungsgüte und prädiktive Performance.
- Das Verteilungsvolumen wird durch das mitgelieferte 1-Kompartiment-Modell wahrscheinlich unterschätzt und beträgt bei kritisch kranken Patienten nach Literaturangaben circa 25 Liter. Belastbare klinische Vergleichsdaten liegen jedoch nur begrenzt vor, da Piperacillin-Serumkonzentrationen meist ausschließlich im Steady State bestimmt werden.
- Es gilt, anhand ausstehender Studiendaten behandelnden Ärzten in Zukunft spezifische populationspharmakokinetische Modelle zur Verfügung zu stellen, die eine realistische Einschätzung der PK-Parameter kritisch kranker Patienten ermöglichen.

5.3. Monte-Carlo-Simulation: one size fits all?

Im Rahmen einer MCS wurde die populationsbasierte Dosierung von MwPharm++ bezüglich des Erreichens freier Piperacillin-Serumkonzentrationen über dem Vierfachen verschiedener MHKs ($fC_{ss} \geq 4 \times \text{MHK}$) mit anderen, gängigen Dosierungsschemata verglichen.

Sowohl die demographischen Parameter als auch die resultierenden PK-Parameter beruhen auf den Ergebnissen aus der Analyse der TARGET-Subpopulation. Um durch die MCS der Grundgesamtheit der Sepsis-Patienten in Deutschland und weltweit noch näher zu kommen,

wurden im Vergleich zur TARGET-Subpopulation auch etwas größere und schwerere Patienten mit einer teils deutlich höheren eGFR (bis zu 187,8 mL/min) simuliert. Die augmentierte renale Clearance ARC (eGFR $\geq$ 130 mL/min) stellt einen besonderen Risikofaktor für Piperacillin-Unterdosierungen dar, war in der untersuchten TARGET-Subpopulation jedoch nicht abgebildet und wurde daher im Rahmen der MCS integriert.⁸⁵ 4,3 % der simulierten Patienten erfüllten die Definition eines ARC. In einigen Publikationen wird der Anteil von kritisch kranken Patienten mit ARC deutlich höher geschätzt, die Daten hierzu sind jedoch uneinheitlich und konnten im Rahmen der Analyse der TARGET-Subpopulation nicht bestätigt werden.^{131,221}

Die MCS-Ergebnisse zeigen auf, dass die kontinuierliche Standarddosierung von 500 mg/h für viele Patienten nicht ausreicht, um auch bei vergleichsweise resistenten Erregern eine therapeutisch wirksame Konzentration oberhalb des Vierfachen der MHK zu gewährleisten. Besonders bei MHKs über 12 mg/L zeigen sich deutliche Limitierungen. Bei initial in der Regel unbekanntem Erreger gilt es jedoch, auch für ein „worst-case“-Szenario mit einer MHK von 16 mg/L eine ausreichende Dosierung zu verabreichen. Die kontinuierliche Infusion von 500 mg/h Piperacillin ist hierfür gemäß den Ergebnissen der MCS bei über 40 % der simulierten Patienten nicht geeignet. Hinzu kommt, dass pro Patient nur eine Steady-State-Serumkonzentration simuliert wurde. PK-Variationen im Verlauf der Sepsis könnten die PTA weiter senken.

Dhaese et al. ermittelten im Rahmen einer MCS für die Kreatinin-Clearance 62,5 mL/min/1,73m² bei einer kontinuierlichen Infusion von 12 g Piperacillin pro Tag (= 500 mg/h) eine Wahrscheinlichkeit von 48 %, das PK/PD-Ziel 100%fT_{>4xMHK} zu erreichen.¹¹⁵

Die eGFR der im Rahmen dieser Arbeit simulierten Patienten liegt mit 60,8 (+/- 25,4) mL/min/1,73m² etwa gleichauf, für die gleiche Dosierung und für das identische PK/PD-Ziel wird jedoch eine PTA von 59,1 % ermittelt. Die Resultate von Dhaese et al. sind mit den Ergebnissen dieser Arbeit dennoch vergleichbar, der höhere PTA-Anteil ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass in dieser Promotionsarbeit lediglich eine Steady-State-Piperacillin-Serumkonzentration pro Patient simuliert wurde, im Laufe einer Sepsis durch PK-Variationen jedoch deutliche Schwankungen auftreten können.

Aardema et al. ermittelten bei einer durchschnittlichen mGFR von 62,5 mL/min und der kontinuierlichen, eGFR-adaptierten Applikation von 8 bis 12 g Piperacillin täglich ähnliche Ergebnisse: 42,4 % der 172 Piperacillin-Serumkonzentrationen betrugen nach 12 Stunden Therapie mindestens 80 mg/L und 38,9 % der 18 ungebundenen Piperacillin-Serumkonzentrationen mindestens 64 mg/L.¹⁴⁷ Dass hier identische PK/PD-Ziele noch seltener erreicht werden ist am ehesten auf die eGFR-adaptierte und teilweise reduzierte Piperacillin-Dosierung sowie auf intra- sowie interindividuelle PK-Variationen der kritisch kranken Patienten zurückzuführen.

Für die Optimierung der Zielerreichung stehen mit der Erhöhung und der Individualisierung der Piperacillin-Dosis zwei Optionen zur Verfügung, die beide im Rahmen der MCS näher untersucht wurden. Erst durch den Einsatz deutlich erhöhter Dosierungen von 20 g/d (833,3 mg/h)

oder 24 g/d (1000 mg/h) war bei einer MHK von 16 mg/L ein Großteil der Patienten in silico ausreichend dosiert. Der Anteil von Patienten mit einer freien Piperacillin-Serumkonzentration über 96 mg/L steigt dabei jedoch deutlich an und auch die kritische Obergrenze einer freien Serumkonzentration von 150 mg/L wird dabei von bis zu 39 % der Patienten überschritten. Erhöht man pauschal die Standarddosis auf 20 g/d oder gar 24 g/d geht das deutlich häufigere Erreichen des PK/PD-Ziels $f_{\text{Css} \geq 64 \text{ mg/L}}$ also mit einem ebenso erhöhten Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen einher. Dieser Zielkonflikt verdeutlicht die Limitation pauschaler Hochdosisregime, insbesondere bei einem heterogenen Patientenkollektiv mit teils stark abweichender Pharmakokinetik.

Durch eine populationsbasierte Dosierung, wie MwPharm++ sie vornehmen würde, wären nahezu alle Patienten bis zu einer MHK von 12 mg/L ausreichend dosiert worden. Damit erzielt die populationsbasierte Dosierung mit einer Zielkonzentration von 80 mg/L ähnliche Ergebnisse wie die pauschale Verabreichung einer Standarddosis von 16 g/d im Sinne einer one-size-fits-all-Strategie, bei einer Zielkonzentration von 88 mg/L erreicht sie nahezu identische Ergebnisse wie 20 g/d. Mit 0 % $f_{\text{Css} \geq 150 \text{ mg/L}}$ birgt der individualisierte Therapieansatz unabhängig von der Zielkonzentration jedoch ein deutlich geringeres Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Auch die Obergrenze von 96 mg/L wird deutlich seltener als bei fixen Dosierungsschemata überschritten. Insgesamt zeigt sich erneut, dass ein individualisierter, populationsbasierter Dosierungsansatz eine differenziertere Steuerung zwischen therapeutischem Nutzen und potenzieller Toxizität erlaubt als pauschale Hochdosisstrategien.

Darüber hinaus bieten die populationsbasierten Dosierungsschemata den Vorteil, nahezu unabhängig von der eGFR konstant hohe PTAs zu erreichen, während Standarddosierungen, die jedem Patienten verabreicht werden, bei steigender eGFR mit niedrigeren freien Piperacillin-Serumkonzentrationen einhergehen. Insbesondere für die zunehmend in aktueller Literatur thematisierte ARC ist dies von hoher Bedeutung: Die PTA für das PK/PD-Ziel $f_{\text{Css} \geq 64 \text{ mg/L}}$ fällt bei der populationsbasierten Dosierung nie unter 80 % ab, während unter Standarddosierung von 12g/d kaum ein Patient dieses Ziel erreicht. Dies unterstreicht die Bedeutung einer adaptiven Dosierungsstrategie insbesondere bei Patienten mit erhöhter renaler Eliminationskapazität in der Frühphase der Sepsis.

Trotz weitestgehend fehlender belastbarer Daten zum klinischen Benefit des Erreichens definierter PK/PD-Ziele stellt das Erreichen von $100\%f_{\text{T} > 64 \text{ mg/L}}$ nach Expertenmeinung einen wichtigen Schritt in der Optimierung der Piperacillin-Therapie kritisch kranker Sepsis-Patienten dar. Die durchgeführte MCS konnte im Einklang mit publizierten Ergebnissen anderer Autoren eindrucksvoll unter Beweis stellen, dass eine Standarddosierung von 12 g Piperacillin pro Tag (500 mg/h als kontinuierliche Infusion), standardmäßig gemeinsam mit 1,5 g Tazobactam verabreicht, hierfür nicht ausreicht. Höhere Dosierungen führen zu einem häufigeren Erreichen des PK/PD-Ziels $f_{\text{Css} \geq 4 \times \text{MHK}}$, gehen jedoch in der Anwendung als fixe Dosierung im Sinne einer

one-size-fits-all-Strategie mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen einher. Eine Individualisierung der Dosierung im Sinne eines populationsbasierten Ansatzes, wie ihn MwPharm++ anbietet, ist hinsichtlich des Risikos von Überdosierungen der Erhöhung der Standarddosierung deutlich überlegen. Eine „one size fits all“ Strategie wird dem heterogenen Patientenkollektiv kritisch kranker Sepsis-Patienten mit deutlichen inter- und intraindividuellen pharmakokinetischen Variationen nicht gerecht. Im Rahmen der MCS wurde lediglich die populationsbasierte Dosierung zum Vergleich herangezogen, der zusätzliche Einsatz eines TDM würde die Wahrscheinlichkeit, gesetzte PK/PD-Ziele zu erreichen, vermutlich weiter verbessern und PK-Variationen im Verlauf der Therapie gerecht werden.

Die erzielten Ergebnisse lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

- Die Standarddosierung von 500 mg/h ist bei einem Großteil der Patienten nicht ausreichend, um das PK/PD-Ziel $fC_{ss} \geq 64 \text{ mg/L}$ zu verwirklichen.
- Bereits bei einer eGFR nach Cockcroft-Gault von 60 mL/min ist eine erhöhte Dosierung, beispielsweise 16 g Piperacillin pro Tag, vorzuziehen, geht jedoch als fixe Standarddosierung mit einem erhöhten Risiko für potenzielle Nebenwirkungen einher.
- Im Falle einer augmentierten renalen Clearance sind die Standarddosierungen 12 g/d oder 16 g/d in silico nicht ausreichend für das Erreichen des PK/PD-Ziels $fC_{ss} \geq 64 \text{ mg/L}$.
- Ein individualisierter Ansatz im Sinne einer populationsbasierten Dosierung, wie er in MwPharm++ abgebildet werden kann, ist der simplen Erhöhung einer Standarddosierung vorzuziehen: Bei vergleichbarer Effektivität treten Überdosierungen seltener auf.
- Die Ergebnisse populationsbasierter Dosierungsvorschläge sind im Gegensatz zu Standarddosierungen nahezu unabhängig von der eGFR des Patienten.

5.4. TARGET-Studie: Patientenkollektiv, Piperacillin-Serumkonzentrationen und mögliche Benefits des Einsatzes von TDM

Die **Repräsentativität** der untersuchten Stichprobe ist eine Grundlage für die Übertragung von Ergebnissen dieser Arbeit auf die Grundgesamtheit von Sepsis-Patienten. Im Folgenden soll die Stichprobe daher eingehend überprüft werden, bevor dann im Anschluss die Ergebnisse der untersuchten Subpopulation am Kölner Prüfzentrum näher betrachtet werden.

Im Rahmen der TARGET-Studie wurden am Kölner Prüfzentrum insgesamt 41 Patienten rekrutiert, von denen 27 Patienten zur Auswertung im Rahmen dieser Arbeit infrage kamen. Mit einem durchschnittlichen Alter von 70 Jahren, einer Größe von 174 cm und einem Gewicht von 77 kg mit einem BMI von 25 kg/m² ist diese Stichprobe bezüglich ihrer demographischen Charakteristika durchaus repräsentativ und mit Publikationen ähnlicher Untersuchungen oder veröffentlichter epidemiologischer Daten aus Deutschland und weltweit vergleichbar.^{1,4,13,42}

Ähnliche SOFA-Scores als Indikator der vorliegenden Organdysfunktion zu Therapiebeginn bei ähnlichen Patientenkollektiven berichteten in der Vergangenheit bereits Roberts et al. im

Rahmen der DALI-Studie, Vincent et al. im Rahmen einer großen Punktprävalenzstudie, Sukarnjanaset et al., De Waele et al. und viele weitere Autoren.^{4,42,134,219} Zieht man den SOFA-Score also als Surrogatparameter für die Schwere der Erkrankung heran gilt auch hier, dass die untersuchte Subpopulation trotz ihrer geringen Größe durchaus repräsentativ für die Grundgesamtheit kritisch kranker Sepsis-Patienten zu sein scheint.

Den Fokus einer Sepsis bilden in den meisten Fällen eine Pneumonie oder eine intraabdominelle Infektion.^{1,2,42,98,134} Diese Verteilung spiegelt sich auch im untersuchten Subkollektiv wider. Als Ursprungsort der Infektion lag bei der Mehrheit der Patienten eine nosokomiale Ätiologie vor, ähnliche Anteile wurden auch im Rahmen der MEDUSA-Studie ermittelt.⁹⁸

Da die TARGET-Studie methodisch noch auf der alten Sepsis-Definition basiert und nur Patienten mit schwerer Sepsis sowie septischem Schock aufgenommen wurden, ist der Anteil der hier untersuchten Patienten mit septischem Schock mit 77,8 % höher als in Publikationen mit abweichender Methodik wie beispielsweise bei Richter et al..¹³ Studien mit einer ähnlichen Methodik wiesen jedoch ebenfalls einen erhöhten Anteil von Patienten mit septischem Schock auf, so beispielsweise bei Taccone et al. (72,5 %) oder Schoenenberger-Arnaiz et al. (62 %).^{54,222}

Aufgrund der hauptsächlich renalen Elimination von Piperacillin kommt der Nierenfunktion und ihrer Dynamik eine entscheidende Rolle zu. Im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren ist zu beachten, dass Nierenersatzverfahren und teils auch bestimmte eGFR- oder Serumkreatinin-Bereiche häufig als Ausschlusskriterien festgelegt werden. Dies war bei der TARGET-Studie nicht der Fall, allerdings wurde keiner der untersuchten 27 Studienpatienten mit einem Nierenersatzverfahren behandelt. Die mittlere eGFR nach Cockcroft-Gault über den untersuchten Zeitraum von zwei oder drei Studientagen beträgt im Durchschnitt 66,1 mL/min. Im Rahmen der BLISS-Studie wurde die eGFR ebenfalls nach Cockcroft-Gault berechnet und lag bei 140 Patienten im Median bei 64 mL/min (Interventionsgruppe) respektive 72 mL/min (Kontrollgruppe) und ist somit vergleichbar mit der hier untersuchten Studienpopulation. Es gab hier bezüglich eGFR oder Serumkreatininspiegel keinerlei Ausschlusskriterien, lediglich Patienten unter Nierenersatzverfahren waren von der Teilnahme ausgeschlossen.²¹ Im Rahmen der DALI-Studie betrug die eGFR im Median 80 mL/min, die mGFR hingegen 62 mL/min.⁴ Im Rahmen der populationspharmakokinetischen Studie von Dhaese et al. wurde hingegen trotz ebenfalls fehlender Ausschlusskriterien abseits der Nierenersatzverfahren eine Patientenpopulation untersucht, die eine durchschnittliche eGFR von 123 mL/min aufwies.¹¹⁵ Aktuelle Studien untersuchen zunehmend die Effekte einer ARC, gängiger Weise als eine GFR von 130 mL/min oder mehr definiert, auf Piperacillin-Serumkonzentrationen. Insgesamt variiert die Nierenfunktion unter Sepsis-Patienten sehr stark und sollte bei der Interpretation dieser als auch anderer Arbeiten beachtet werden.

Abseits der besonderen Bedeutung der variablen Nierenfunktion kritisch kranker Patienten ist die hier untersuchte Studienpopulation bezüglich ihrer demographischen Charakteristika, der Schwere der Organdysfunktion (SOFA-Score) zu Therapiebeginn sowie Ursprung und Fokus der Infektionen als durchaus repräsentativ für kritisch kranke Sepsis-Patienten in Deutschland und weltweit einzuordnen. Im Folgenden sollen nun die erzielten Serumkonzentrationen sowie PK/PD-Ziele unter Einbezug der Ergebnisse anderer Autoren diskutiert werden.

Die untersuchte TARGET-Subpopulation weist **Piperacillin-Serumkonzentrationen** zwischen 19,9 mg/L und 237,1 mg/L auf, im Median wurden 77,3 mg/L erreicht. Da die Proben mindestens 17,3 Stunden nach Infusionsbeginn abgenommen wurden und somit zum Entnahmzeitpunkt mindestens vier Halbwertszeiten verstrichen waren, ist in allen Fällen von Steady-State-Serumkonzentrationen auszugehen. In der Interventionsgruppe mit TDM liegt der Median bei schmalere Interquartilsabstand höher als in der Kontrollgruppe, statistisch signifikante Unterschiede bestehen jedoch an keinem der drei Studientage.

Nach initialer Applikation der Standarddosierung erreichten basierend auf einer ungebundenen Fraktion von 81 % nur 59,3 % der Patienten eine freie Piperacillin-Serumkonzentration von 64 mg/L oder mehr. Dieser Anteil fällt im Verlauf des zweiten und dritten Studientages in der Kontrollgruppe weiter ab, es ergeben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Interventionsgruppe. Auffällig ist hierbei, dass Patienten aus der Kontrollgruppe die Zielkonzentration entweder nicht erreichen oder aber deutlich überschreiten (siehe auch Streudiagramm in Abb. 47). Hierbei übersteigt die freie Serumkonzentration das Vierfache des ECOFF teils um ein Vielfaches, unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden jedoch nicht dokumentiert. Dennoch bieten solch hohe Piperacillin-Serumkonzentrationen bezüglich der antimikrobiellen Wirkung keinen Vorteil, vielmehr erhöht sich lediglich das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen.^{14,159} Aufgrund zunehmender Berichte über toxische Piperacillin-Wirkungen bei überhöhten Serumkonzentrationen bietet es sich an, zusätzlich zu einer Untergrenze auch eine Obergrenze und somit einen PK/PD-Zielbereich zu nutzen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das PK/PD-Ziel $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$ analysiert, das dem relativen Zeitanteil der freien Serumkonzentration zwischen dem Vier- und Sechsfachen des ECOFF entspricht. In diesem Zielbereich ist auf Basis der bis dato publizierten Literatur eine maximale antimikrobielle Aktivität bei möglichst geringem Nebenwirkungspotenzial zu erwarten. Dabei liegt die Obergrenze des Zielbereichs deutlich unter dem Cut-Off für neurotoxische Wirkungen von 157,2 mg/L (Quinton et al.) respektive 361,4 mg/L und 452,7 mg/L für neurotoxische beziehungsweise nephrotoxische Wirkungen (Imani et al.).^{14,159} Die Wahl einer niedrigeren Obergrenze wie 96 mg/L dient insofern der Patientensicherheit, als dass toxische Wirkungen von Piperacillin Gegenstand aktueller Forschungen sind und gleichzeitig eine maximale antimikrobielle Wirkung sichergestellt wird. Während Schoenenberger-Arnaiz et al. sowie Aardema et al. auf PK/PD-Ziele ohne Obergrenze setzten, arbeiteten auch Dhaese et al. (PK/PD-Ziel 64-160 mg/L) sowie

Carrié et al. (Überdosierung ab 150 mg/L) und Richter et al. (PK/PD-Ziel 33-64 mg/L) bereits mit Zielkorridoren anstelle einer simplen Untergrenze.

Arbeitet man also mit dem PK/PD-Ziel $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$ zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der TARGET-Subpopulation: Am ersten Studientag erreichen unter Standarddosierung etwa ein Drittel der Patienten eine freie Piperacillin-Serumkonzentration zwischen 64 und 96 mg/L. Im Anschluss liegen nur 10 % der freien Steady-State-Serumkonzentrationen der Kontrollgruppe im Zielbereich, durch den Einsatz von TDM konnte dieser Anteil in der Interventionsgruppe statistisch signifikant auf 40 % gesteigert werden. Trotz weiterhin deutlicher Streuung der Piperacillin-Serumkonzentrationen wird deutlich, dass durch den Einsatz von TDM in der Interventionsgruppe im Gegensatz zur fortgeführten Standarddosierung im Kontrollarm der Studie der gewünschte Zielbereich mit einer freien Piperacillin-Serumkonzentration zwischen dem Vier- und Sechsfachen des ECOFF 16mg/L deutlich häufiger erreicht wird. Unter- als auch Überschreitungen des Zielbereichs fallen am zweiten und dritten Studientag zudem niedriger aus als in der Kontrollgruppe, statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich hier jedoch nicht. Somit führt der Einsatz von TDM mit täglicher Dosisanpassung nach Bestimmung der Steady-State-Serumkonzentration von Piperacillin zu einem signifikant häufigeren Erreichen des Zielbereichs (PK/PD-Ziel $\%fT_{64-96\text{mg/L}}$) bei gleichzeitiger Minderung der Unter- sowie Überdosierungen im Vergleich zur kontinuierlich verabreichten Standarddosierung ohne Dosisadaptation. **TDM ist somit in der Lage, einen entscheidenden Beitrag zur Optimierung der Piperacillin-Therapie septischer Intensivpatienten zu leisten, indem es das Erreichen von PK/PD-Zielbereichen mit maximaler antibakterieller Aktivität bei gleichzeitig minimiertem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen ermöglicht.** Verbleibende Schwankungen mit Piperacillin-Serumkonzentrationen unter- oder oberhalb des Zielbereichs sind im Vergleich zur Standarddosierung vermindert und am ehesten auf pathophysiologisch bedingte Veränderungen der Pharmakokinetik im Rahmen der Sepsis zurückzuführen.

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits von anderen Autoren veröffentlicht. Methodisch von großer Bedeutung bei der Bewertung von Piperacillin-Serumkonzentrationen ist die Administrationsform: Studienergebnisse auf Basis intermittierender oder prolongierter Administration des Prüfpräparates sind nur bedingt zum Vergleich geeignet. Nichtsdestotrotz zeigen auch sie breite Schwankungen der erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen bei kritisch kranken Patienten.^{54,55,83,197,200,201,218,219,223} Zum direkten Vergleich der erzielten Piperacillin-Serumkonzentrationen sollen an dieser Stelle Studienergebnisse herangezogen werden, die ebenfalls auf der kontinuierlichen Applikation von Piperacillin-Tazobactam in gleicher oder eventuell abweichender Dosierung beruhen.

Richter et al. publizierten 2019 eine Untersuchung der TDM-angeleiteten kontinuierlichen Infusion von Piperacillin-Tazobactam bei kritisch Kranken. Nach einer Bolusgabe von 2 / 0,25 g

folgte meist die kontinuierliche Infusion von 12 / 1,5 g/d Piperacillin, die nach Bestimmung von Steady-State-Serumkonzentrationen auf die Zielkonzentration 33 - 64 mg/L angepasst wurde. Bei der initialen Messung der Piperacillin-Gesamtkonzentration im Serum erreichten 34,3 % der Patienten den Zielbereich. Insgesamt erreichten 44,4 % Spiegel unterhalb und 55,6 % oberhalb von 64 mg/L. 30,2 % erreichten mit 100 mg/L oder mehr zu hohe Piperacillin-Serumkonzentrationen. Nach Einsatz von TDM konnte der Anteil der Serumkonzentrationen im Zielbereich signifikant auf 62,4 % erhöht werden und nur noch 4,5 % erreichten Spiegel über 100 mg/L.¹³ Die initialen Spiegelergebnisse basierten in der erläuterten Publikation auf vergleichbaren Dosierungen, tatsächlich ist auch der Anteil von Patienten mit einer Gesamtkonzentration von unter 64 mg/L am ersten Studientag in der untersuchten TARGET-Subpopulation mit 40,7 % sehr ähnlich. Ebenso zeigt sich nach TDM-Einsatz (ab Studientag 2) ein signifikant ($p = 0,007$) häufigeres Erreichen des im Prüfplan definierten Zielbereichs 64 bis 96 mg/L im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne TDM (60 % vs. 20 %). Die Ergebnisse von Richter et al. sind also trotz abweichendem Dosierungsschema hinsichtlich der erreichten PK/PD-Ziele mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichbar: Die Dosierung durch klinische Pharmakologen auf einen Zielkorridor der Piperacillin-Serumkonzentration erzielt ähnliche Ergebnisse wie eine softwaregestützte Dosierung mit eindeutiger Zielkonzentration.

Dhaese et al. publizierten 2019 Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie mit kontinuierlicher Infusion von Piperacillin-Tazobactam und Meropenem. Hier erhielten 205 der 253 untersuchten Patienten Piperacillin-Tazobactam als kontinuierliche Infusion mit GFR-adaptierter Dosierung (< 15 mL/min: 8 / 1 g; 15 - 29 mL/min: 12 / 1,5 g; ≥ 30 mL/min 16 / 2 g). Sie erreichten unter der festgelegten ungebundenen Fraktion von 70 % freie Piperacillin-Serumkonzentrationen zwischen 11 und 422,8 mg/L. 53,7 % der freien Serumkonzentrationen lagen unter 64 mg/L.¹¹ Die hier im Vergleich zur TARGET-Subpopulation deutlich erhöhten Spitzenspiegel sind am ehesten auf die höhere Dosierung (16 / 2 g anstatt 12 / 1,5 g) bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mindestens 30 mL/min zurückzuführen. Unter Einbezug der abweichenden, festgelegten ungebundenen Fraktion und der höheren Standarddosis bei Dhaese et al. liegt letztendlich ein ähnlicher Anteil der freien Serumkonzentrationen der Kontrollgruppe der TARGET-Subpopulation unterhalb von 64 mg/L (53,7 % bei meist 16 / 2 g CI und fu 0,7 vs. 51,1 % bei meist 12 / 1,5g CI und fu 0,81).

Carrié et al. untersuchten 2018 an 59 Patienten mit schwerer Sepsis den Einfluss einer augmentierten renalen Clearance ($GFR > 130$ mL/min) auf die nötige Piperacillin-Dosis. Piperacillin-Tazobactam wurde hier als kontinuierliche Infusion (16 / 2 g nach 4 / 0,5 g Aufsättigungsdosis) ohne Dosisadaptation verabreicht und freie Serumkonzentrationen im Steady State bestimmt. Hier wurde eine durchschnittliche freie Serumkonzentration von 36 mg/L erfasst, bei Patienten ohne ARC von 48 mg/L. 19 % der Patienten erreichten keine freie Serumkonzentration von 16 mg/L, insbesondere Patienten mit ARC.⁸⁵ Trotz der im Vergleich zur TARGET-

Kontrollgruppe höheren Dosierung (16 / 2 g vs. 12 / 1,5 g täglich) wurden am ehesten unter vermehrter renaler Elimination deutlich niedrigere freie Serumkonzentrationen erreicht. Während die Piperacillin-Serumkonzentrationen wahrscheinlich eliminationsbedingt niedriger ausfielen, war die intraindividuelle Variation in der Frühphase der Sepsis bei kontinuierlicher Infusion von Piperacillin-Tazobactam ohne Dosisadaptation mit 20 % identisch.

Auch Blondiaux et al. berichtet von einer deutlich höheren Fraktion (75 % vs. 50 %) im gewünschten Zielbereich durch den Einsatz von TDM bei der kontinuierlichen Infusion von Piperacillin-Tazobactam bei 24 Sepsis-Patienten. Initial war hier eine gewichtsadaptierte Dosierung verabreicht worden, eine Anpassung erfolgte bei freien Steady-State-Serumkonzentrationen außerhalb des Zielbereichs zwischen 64 und 150 mg/L.¹³²

Dhaese et al. berichten im Rahmen der Veröffentlichung einer populationspharmakokinetischen Analyse von kontinuierlich infundiertem Piperacillin-Tazobactam bei 110 kritisch Kranken von einer medianen freien Piperacillin-Serumkonzentration (fu 70 %) von 58,1 mg/L nach Kreatinin-Clearance-adaptierter Dosierung des Prüfpräparates (4 / 0,5 g Bolus gefolgt von 8 / 1 g [< 15 mL/min], 12 / 1,5 g [$15 - 29$ mL/min] oder 16 / 2 g [> 30 mL/min] täglich).¹¹⁵ Da hier keinerlei TDM erfolgte, sind diese Ergebnisse nur mit den freien Piperacillin-Serumkonzentrationen des ersten Studientags sowie den folgenden Proben der Kontrollgruppe vergleichbar. Diese liegen im Median bei 57,6 mg/L. Trotz der abweichenden Dosierung von Piperacillin-Tazobactam werden hier sehr ähnliche Ergebnisse erreicht, dies beruht wahrscheinlich auf der abweichenden ungebundenen Fraktion von Piperacillin, die hier mit 70 % festgelegt wurde. Esteve-Pitarch et al. erzielten mit der kontinuierlichen Infusion von maximal 12 / 1,5 g Piperacillin-Tazobactam pro Tag bei Intensivpatienten mit einer eGFR von mindestens 60 mL/min/1,73m² im Median eine freie Serumkonzentration von 40 mg/L.³⁹ Diese vergleichsweise niedrige mediane Piperacillin-Serumkonzentration ist am ehesten auf die methodisch bedingte hohe eGFR zurückzuführen, die im Median bei 93 mL/min/1,73m² lag.

Schoenenberger-Arnaiz et al. untersuchten in einer prospektiven, kontrollierten klinischen Studie die Nützlichkeit des lokalen pharmakologischen TDM-Services bei der Zielerreichung im Rahmen der kontinuierlichen Infusion von Piperacillin-Tazobactam (n = 70) und Meropenem (n = 23) bei schwerer Sepsis und septischem Schock. Patienten, bei denen keine Dosisreduktion nötig war, erhielten als Dosis im Durchschnitt 947,6 mg/h und erreichten so durchschnittliche Steady-State-Serumkonzentrationen von 72,5 mg/L.²²² Aufgrund der deutlich höheren Dosis im Vergleich zu der im Rahmen dieser Promotion analysierten TARGET-Subpopulation sind die Ergebnisse dieser Arbeit kaum vergleichbar.

18 Intensiv-Patienten, die Aardema et al. 2017 untersuchten, erhielten hingegen eine zur TARGET-Kontrollgruppe nahezu identische Dosis Piperacillin-Tazobactam als kontinuierliche Infusion verabreicht. Bei einer durchschnittlichen mGFR von 62,5 mL/min erreichten hier 42,4 %

der Patienten Steady-State-Serumkonzentrationen von 80 mg/L oder höhere Werte. Der mediane intraindividuelle Variationskoeffizient betrug 32,3 %.¹⁴⁷ In der untersuchten TARGET-Subpopulation erreichten, nach Ausschluss aller erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen nach Dosisadaptation, 48,9 % der 47 verbliebenen Proben 80 mg/L oder mehr. Hier liegen bei vergleichbarer Piperacillin-Dosis und vergleichbarem Patientenkollektiv demnach ähnliche Piperacillin-Serumkonzentrationen vor. Aardema et al. untersuchten dabei einen deutlich längeren Zeitraum (bis zu 14 Tage) mit engmaschigen Probenentnahmen. In Zusammenschau mit dem Variationskoeffizienten von 32,3 % ergibt sich die Vermutung, dass die Piperacillin-Serumkonzentrationen auch bei längeren Verläufen im Median zwar wenig abweichen, dabei jedoch intraindividuell im Verlauf stärker schwanken.

Insgesamt wurden hier 23 Studien zum Vergleich herangezogen, die im intensivmedizinischen Setting Piperacillin-Spiegel, das Erreichen von PK/PD-Zielen oder anderen klinischen Outcome-Parametern untersuchten, darunter neun Studien, die explizit die kontinuierliche Verabreichung von Piperacillin-Tazobactam allein oder im Vergleich zu anderen Administrationsformen untersuchten. **Der Vergleich mit aktuellen Studien bestätigt, dass die in der TARGET-Subpopulation beobachteten Schwankungen der Piperacillin-Serumkonzentrationen keineswegs ein Einzelfall sind, sondern ein generelles, methodisch und klinisch relevantes Phänomen in der Behandlung kritisch kranker Sepsis-Patienten darstellen. Dabei zeigt sich, dass TDM-gestützte und individuell adaptierte Strategien gegenüber fixen Dosierungen Vorteile hinsichtlich Zielbereichserreichung und Sicherheit aufweisen.** Abweichende Ergebnisse anderer Autoren sind im Einzelfall durch alternative Dosierungen oder methodische Differenzen (insbesondere den Ausschluss bestimmter Patientengruppen anhand der Nierenfunktion) zu erklären.

Nach der isolierten Diskussion der Piperacillin-Serumkonzentrationen folgt nun die genauere Betrachtung der erreichten **PK/PD-Ziele** ohne und mit TDM-Einsatz im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren. Hier sollen zum Vergleich lediglich jene Studien herangezogen werden, die das Erreichen von PK/PD-Zielen nach kontinuierlicher Infusion von Piperacillin-Tazobactam untersucht und berichtet haben. Gemeinhin gilt, dass trotz noch unzureichender Datenlage die kontinuierliche Infusion mittlerweile empfohlen wird.²¹

Im untersuchten Subkollektiv der TARGET-Studie wird bis auf 100 % $fT_{>64\text{mg/L}}$ jedes PK/PD-Ziel durch Patienten der Interventionsgruppe zu einem längeren Zeitanteil erreicht. Die Diskrepanz bei 100% $fT_{>64\text{mg/L}}$ ist auf einige kontinuierlich überdosierte Patienten der Kontrollgruppe zurückzuführen, die hier trotz suboptimaler Dosierung das Kriterium „100% $fT_{>64\text{mg/L}}$ “ erfüllen. Aardema et al. stellten in ihrer oben bereits erläuterten Studie fest, dass die kontinuierliche Infusion von Piperacillin-Tazobactam (12 / 1,5 g/d; Anpassung ab $eGFR < 40 \text{ mL/min}$) ohne TDM bei fünf (27,8 %) der 18 untersuchten Intensivpatienten zu durchgehenden Steady-State-Serumkonzentrationen von 80 mg/L oder höher führt.¹⁴⁷ Dies entspricht dem PK/PD-Ziel

100%T_{>80mg/L}, basierend auf der Annahme einer ungebundenen Fraktion von 81 % und zudem auch dem PK/PD-Ziel 100%fT_{>64mg/L}. Dieses Ziel erreichte mit vier (33,3 %) der zwölf Kontrollpatienten ein ähnlicher Anteil der untersuchten TARGET-Subpopulation.

Ähnliche Werte lieferten die Untersuchungen von Schoenenberger-Arnaiz et al., hier blieben 31,0 % der Patienten, die weder Dosisreduktion noch Nierenersatzverfahren benötigten, mit allen Piperacillin-Serumkonzentrationen im Steady State über dem Vierfachen der MHK (falls unbekannt: 64 mg/L). Diese Patienten hatten jedoch deutlich höhere Piperacillin-Dosen erhalten, was einen Vergleich der Ergebnisse deutlich erschwert.²²²

Nach Verabreichung von einer mit der TARGET-Kontrollgruppe vergleichbaren Piperacillin-Tazobactam-Dosis als kontinuierliche Infusion erreichten von 36 Intensiv-Patienten im Rahmen der OTAC-Studie 61 % Steady-State-Serumkonzentrationen von mindestens 32 mg/L, mindestens 64 mg/L erreichten hingegen nur 11 %.³⁹ Aufgrund der im Vergleich zur TARGET-Subpopulation hohen eGFR (Median 93 mL/min) ist das seltenere Erreichen des PK/PD-Ziels 100%fT_{>32mg/L} (61 % vs. 83,3 %) nachvollziehbar.

Dhaese et al. führten auf Basis ihrer populationspharmakokinetischen Untersuchungen eine MCS durch, die für eine kontinuierliche Infusion von 12 / 1,5 g Piperacillin pro Tag nach initialer Aufsattdosis bei einer Kreatininclearance von 62,5 mL/min/1,73m² das Erreichen des PK/PD-Ziel 100%fT_{>64mg/L} mit 48 % beziffert.¹¹⁵ Dieser Wert liegt etwas höher als beim Ergebnis der TARGET-Kontrollgruppe (33,3 %), die jedoch auch lediglich zwölf Patienten umfasst. Eine Abweichung in der Grundgesamtheit, der die MCS von Dhaese et al. nahekommen soll, erscheint wahrscheinlich.

Aufschlussreicher sind die Ergebnisse einer weiteren Untersuchung von Dhaese et al., in der 205 kritisch Kranke unter kontinuierlicher Therapie mit Piperacillin-Tazobactam bezüglich verschiedener Ziel-Serumkonzentrationen und PK/PD-Ziele untersucht wurden. Als PK/PD-Ziel wurde hier eine freie Serumkonzentration zwischen 64 und 160 mg/L festgelegt (%fT_{64-160mg/L}). 46,3 % der erreichten freien Piperacillin-Serumkonzentrationen (basierend auf einer ungebundenen Fraktion von 70 %) betrugen mindestens 64 mg/L, insgesamt lagen 37,1 % im festgelegten Zielbereich zwischen 64 und 160 mg/L. 53,7 % der freien Piperacillin-Serumkonzentrationen hingegen lagen unterhalb der Grenze von 64 mg/L.¹¹ Das Resultat, dass 46,3 % der ungebundenen Piperacillin-Steady-State-Konzentrationen mindestens 64 mg/L betrugen, ähnelt den Ergebnissen von Aardema et al. sowie der MCS der populationspharmakokinetischen Analyse von Dhaese selbst.^{115,147} Wie soeben bereits erläutert liegt dieser Anteil bei den zwölf untersuchten Patienten der TARGET-Kontrollgruppe etwas niedriger (33,3 %), wobei dies abseits variabler PK-Parameter von Sepsis-Patienten auch durchaus der geringen Patientenzahl geschuldet sein könnte.

Die in dieser Arbeit untersuchte TARGET-Subpopulation ist somit trotz ihrer geringen Größe (n = 27) als repräsentativ einzuschätzen. Weitestgehend uneinheitliche PK/PD-Ziele und ein

fehlender weltweiter Konsens bezüglich eines idealen Ziels in der Piperacillin-Therapie kritisch kranker Patienten erschweren jedoch den Vergleich und die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse. Ebenfalls uneinheitlich sind im weltweiten Vergleich die Administrationsformen sowie die verabreichten Dosierungen von Piperacillin-Tazobactam in den verschiedenen Publikationen. Nichtsdestotrotz stimmen die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Resultate bezüglich der erreichten Piperacillin-Serumkonzentrationen und PK/PD-Ziele weitestgehend mit publizierten Resultaten anderer Autoren überein. Die wenigen vorhandenen Abweichungen beruhen aller Wahrscheinlichkeit nach auf Unterschieden in Patientenkollektiv und / oder Methodik sowie der variablen Pharmakokinetik kritisch kranker Intensivpatienten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit fügen sich letztlich konsistent in die internationale Studienlage ein und stützen die zunehmende Etablierung TDM-gestützter Strategien in der antiinfektiven Intensivtherapie septischer Patienten, um trotz hoher intra- und interindividueller pharmakokinetischer Variabilität therapeutisch sinnvolle Zielbereiche zuverlässig zu erreichen.

5.5. Limitationen

Die im Rahmen dieses Promotionsvorhabens durchgeführten Auswertungen unterliegen einigen Limitationen, die im Folgenden umrissen und diskutiert werden sollen.

Die untersuchte Subpopulation der TARGET-Studie ist mit einer Stichprobengröße von 27 Patienten zwar hinsichtlich demographischer und anthropometrischer Parameter sowie erzielter Piperacillin-Serumkonzentrationen durchaus repräsentativ, insbesondere aber in der gruppenspezifischen statistischen Auswertung aufgrund ihrer kleinen Größe in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Zudem ist die Geschlechterverteilung trotz 1:1-Randomisation in der Kontrollgruppe auffällig zugunsten männlicher Teilnehmer ausgefallen.

Die diesem Promotionsvorhaben zugrundeliegende TARGET-Studie bringt in ihrer Methodik weitere Limitationen mit sich: Die im Rahmen der Einschlusskriterien festgelegten Kriterien für das Vorliegen von schwerer Sepsis oder septischem Schock sind veraltet und entsprechen nicht den 2016 überarbeiteten Sepsis-3-Kriterien. Die schwere Sepsis wurde nach der Überarbeitung 2016 nicht weiter berücksichtigt, gleiches gilt für die ihr zugrundeliegenden SIRS-Kriterien. Alle Piperacillin-Serumkonzentrationen wurden im Steady State entnommen, Probenentnahmen während der Verabreichung der Aufsättigungsdosis oder nach Absetzen der Therapie waren im Prüfplan nicht vorgesehen und sind nicht erfolgt. Dies wäre jedoch für die Bestimmung des Verteilungsvolumens von großer Wichtigkeit gewesen. Außerdem wurde im Rahmen der TARGET-Studie lediglich die Piperacillin-Konzentration erfasst, nicht jedoch jene von Tazobactam. Diese korreliert Studienergebnissen zufolge zwar stark mit der Piperacillin-Serumkonzentration, das Verhältnis kann jedoch zwischen 1 und 10 variieren.¹⁹⁸ Darüber hinaus wurde im Rahmen der TARGET-Studie die gesamte Piperacillin-Serumkonzentration be-

stimmt, von der ein Anteil proteingebunden vorliegt und pharmakodynamisch inaktiv ist. Individuelle Variationen der ungebundenen Fraktion werden so nicht erfasst. Die im Prüfplan definierte ungebundene Fraktion von 81 %, die auch Grundlage der Gesamt-Zielkonzentration von 80 mg/L ist, entspricht jedoch Untersuchungen anderer Autoren, die eine Proteinbindung von 10 bis 30 % ermitteln.^{135,147} Die für die Interventionsgruppe anvisierte Piperacillin-Zielkonzentration von 80 mg/l entspricht demnach einer freien Serumkonzentration von 64,8 mg/L. Diese Zielkonzentration ist jedoch für das festgelegte PK/PD-Ziel $100\%fT_{>4 \times \text{MHK}}$ dahingehend knapp berechnet, als dass bei unbekannter MHK der ECOFF 16 mg/L übernommen wird und mit PK-Variationen zu rechnen ist. Ein Abstand von lediglich 0,8 mg/L zur Zielkonzentration ist dafür kaum ausreichend. Dennoch wählten Aardema et al. das gleiche PK/PD-Ziel.¹⁴⁷

Im Rahmen der TARGET-Studie sollten zusätzlich zur eGFR nach Cockcroft-Gault in regelmäßigen Abständen auch die mGFR bestimmt werden, dies wurde jedoch aufgrund der erschwerten Bestimmung praktisch kaum umgesetzt. Für die Auswertungen im Rahmen dieser Promotion konnte daher lediglich die eGFR einbezogen werden.

Grundsätzlich gilt es bei erfassten Antibiotika-Serumkonzentrationen zu beachten, dass diese meist die Gewebekonzentration am Fokus der Infektion, die für die pharmakodynamische Aktivität entscheidend ist, deutlich übersteigen.

Das optimale PK/PD-Ziel für die kontinuierliche Infusion von Piperacillin-Tazobactam bei kritisch kranken Sepsis-Patienten ist weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen.²²⁴ $100\%fT_{>64\text{mg/L}}$ wird von einigen Autoren als überzogenes PK/PD-Ziel betrachtet, zumal auch *Pseudomonas aeruginosa* meist niedrigere MHKs aufweist.^{13,225} Insbesondere Daten zum klinischen Benefit des Erreichens von PK/PD-Zielen fehlen noch weitestgehend. Hierzu konnte die TARGET-Studie einen Beitrag leisten.

Die PK/PD-Auswertung mit MwPharm++ erfolgte anhand eines populationspharmakokinetischen Modells, das lediglich Lehrbuch-basiert ist und hier auf Sepsis-Patienten angewandt wird. Das Verteilungsvolumen wird dabei tendenziell deutlich unterschätzt. Das auf kritisch Kranke extrapolierte PK-Modell beruht ebenso wie der Algorithmus zur Dosisadaptation der TARGET-Interventionsgruppe dabei auf einer linearen Pharmakokinetik. Während in den meisten populationspharmakokinetischen Analysen von Piperacillin-Tazobactam lineare PK-Modelle erstellt werden, weisen einige Ergebnisse darauf hin, dass die Piperacillin-Elimination auch eine sättigbare Komponente erhält.²²⁶ Die tubuläre Sekretion von Piperacillin, die laut der Ergebnisse von Tjandramaga et al. einen Großteil der renalen Piperacillin-Elimination ausmacht, ist sättigbar.²²⁷ Ein möglicher nicht-linearer Anteil an der Pharmakokinetik von Piperacillin ist weiterhin Gegenstand aktueller Diskussionen und könnte in Zukunft von Bedeutung für die Therapieoptimierung von Piperacillin-Tazobactam sein.²²⁸

Die im Durchschnitt niedrigere eGFR der Interventionsgruppe der TARGET-Studie in Relation zur Kontrollgruppe ($p = 0,300$) begünstigt das Erreichen der Piperacillin-Zielkonzentration

80 mg/L unter Standarddosierung. Dies spiegelt sich auch in den erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen am ersten Studientag wider.

Im Rahmen der MCS wurden Zusammenhänge zwischen demographischen und anthropometrischen Parametern nicht beachtet. So steigt beispielsweise der simulierte Serumkreatininspiegel nicht mit dem Alter der Patienten an, zudem wurde die Serumkreatinin-Verteilung händisch adaptiert. Außerdem wurde bei der MCS lediglich eine einzelne Piperacillin-Serumkonzentration im Steady State simuliert, nicht aber Variationen im Verlauf.

6. Literaturverzeichnis

- 1 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* 2016; 42: 1980–89. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4504-3>.
- 2 Bracht H, Hafner S, Weiß M. Sepsis-Update: Definition und Epidemiologie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2019; 54: 10–20. <https://doi.org/10.1055/a-0625-5492>.
- 3 Bloos F, Rüddel H, Thomas-Rüddel D, et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1602–12. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4782-4>.
- 4 Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1072–83. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu027>.
- 5 Andersson M, Östholm-Balkhed Å, Fredrikson M, et al. Delay of appropriate antibiotic treatment is associated with high mortality in patients with community-onset sepsis in a Swedish setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38: 1223–34. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03529-8>.
- 6 Carlet J, Collignon P, Goldmann D, et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *The Lancet* 2011; 378: 369–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60401-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60401-7).
- 7 Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>.
- 8 Parker SL, Sime FB, Roberts JA. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 497–504. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000206>.
- 9 Hagel S, Bach F, Brenner T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2022; 48: 311–21. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06609-6>.
- 10 Boidin C, Moshiri P, Dahyot-Fizelier C, Goutelle S, Lefeuvre S. Pharmacokinetic variability of beta-lactams in critically ill patients: A narrative review. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020; 39: 87–109. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.07.016>.
- 11 Dhaese SAM, Thooft ADJ, Farkas A, et al. Early target attainment of continuous infusion piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care* 2019; 52: 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.04.013>.
- 12 Abdul-Aziz M, Rozali M, Othman-Jailani M, et al. The DECISIVE study: defining beta-lactam concentration in intensive care unit patients – the pharmacokinetics of piperacillin and meropenem in critically ill patients with conserved renal function. *Journal of Infection and Public Health* 2020; 13: 353–54. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.01.129>.
- 13 Richter D, Frey O, Roehr A, et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. *Infection* 2019; 47. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01352-z>.
- 14 Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2891–97. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx209>.
- 15 Tabah A, Waele J de, Lipman J, et al. The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2671–77. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv165>.
- 16 Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. S3- Leitlinie 'Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus'. AWMF-Registernummer 092/001 – Update

2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001I_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf (Zuletzt abgerufen am 23.05.2024).
- 17 Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen Ch, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M, Mayer K, Weimann A, Felbinger TW, Axer H. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. Langversion 3.1– 2018. AWMF-Registernummer: 079 – 001. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001I_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf (Zuletzt abgerufen am 23.05.2024).
 - 18 Hagel S, Fiedler S, Hohn A, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET): a prospective, multi-centre, randomised controlled trial. *Trials* 2019; 20: 330. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3437-x>.
 - 19 Trejnowska E, Deptuła A, Tarczyńska-Słomian M, et al. Surveillance of Antibiotic Prescribing in Intensive Care Units in Poland. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2018; 2018: 5670238. <https://doi.org/10.1155/2018/5670238>.
 - 20 Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Considerations in the Critically Ill. Singapore, SINGAPORE: Adis International, Limited, 2017.
 - 21 Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor M-B, et al. 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* 2016; 42: 1535–45. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4188-0>.
 - 22 Lipman J, Brett SJ, Waele JJ de, et al. A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent β -lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc* 2019; 21: 63–68. [https://doi.org/10.1016/S1441-2772\(23\)00582-3](https://doi.org/10.1016/S1441-2772(23)00582-3).
 - 23 Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1298–305. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0857OC>.
 - 24 Lonsdale DO, Baker EH, Kipper K, et al. Scaling beta-lactam antimicrobial pharmacokinetics from early life to old age. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 316–46. <https://doi.org/10.1111/bcp.13756>.
 - 25 Brinkmann A, Röhr AC, Köberer A, et al. Therapeutisches Drug Monitoring und individualisierte Dosierung von Antibiotika bei der Sepsis : Modern oder nur „modisch“? *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2018; 113: 82–93. <https://doi.org/10.1007/s00063-016-0213-5>.
 - 26 Klastrop V, Thorsted A, Storgaard M, Christensen S, Friberg LE, Öbrink-Hansen K. Population pharmacokinetics of piperacillin following continuous infusion in critically ill patients: Impact of renal function on target attainment. *Antimicrob Agents Chemother* 2020. <https://doi.org/10.1128/AAC.02556-19>.
 - 27 Abdulla A, Dijkstra A, Hunfeld NGM, et al. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT). *Crit Care* 2020; 24: 558. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03272-z>.
 - 28 Brinkmann A, Roehr A, Köberer A, et al. Adäquate Antiinfektivtherapie: Bedeutung der individuellen Dosierung und Applikation. *Der Anaesthetist* 2018; 67. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0443-4>.
 - 29 Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge : Zusammenfassung starker Empfehlungen. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; 115: 178–88. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00671-6>.

- 30 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304–77. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
- 31 Brinkmann A, Röhr AC, Frey OR, et al. S2k-Leitlinie der PEG zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen : Fokussierte Zusammenfassung und ergänzende Informationen zur Antibiotikatherapie kritisch kranker Patienten. *Der Anaesthetist* 2018; 67: 936–49. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0512-8>.
- 32 Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021; 47: 1181–247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
- 33 Williams PG, Tabah A, Cotta MO, et al. International survey of antibiotic dosing and monitoring in adult intensive care units. *Crit Care* 2023; 27: 241. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04527-1>.
- 34 Abdulla A, Ewoldt TMJ, Hunfeld NGM, et al. 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* 2020; 20: 57. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4781-x>.
- 35 Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, et al. Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 2022; 48: 1760–71. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06921-9>.
- 36 Avent ML, Rogers BA. Optimising antimicrobial therapy through the use of Bayesian dosing programs. *Int J Clin Pharm* 2019; 41: 1121–30. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00886-4>.
- 37 Janković SM. A Critique of Pharmacokinetic Calculators for Drug Dosing Individualization. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* 2020; 45: 157–62. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00589-1>.
- 38 Abdul-Aziz MH, Alffenaar J-WC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1127–53. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>.
- 39 Esteve-Pitarch E, Padullés-Zamora A, Maisterra-Santos K, Colom-Codina H, Cobo-Sacristán S. OTAC: Optimización de la Terapia Antibiótica en el paciente Crítico. Antibióticos betalactámicos en perfusión continua. *Farm Hosp* 2019; 43: 151–57. <https://doi.org/10.7399/fh.11170>.
- 40 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- 41 Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA* 2018; 319: 62–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17687>.
- 42 Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>.
- 43 Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 159–66. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0159>.
- 44 Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323–29. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>.
- 45 Waele J de, Lipman J, Sakr Y, et al. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 420. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-420>.

- 46 Thomas-Ruddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care* 2018; 22: 128. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2050-9>.
- 47 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine* 1992; 20: 864–74.
- 48 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530–38. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>.
- 49 Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 762–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>.
- 50 Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 775–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>.
- 51 Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–10. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>.
- 52 Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, Weigand MA. Sepsis und Multiorganversagen - Pathophysiologie der Sepsis. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015; 50: 114–22. <https://doi.org/10.1055/s-0041-100391>.
- 53 Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 862–74. <https://doi.org/10.1038/nri3552>.
- 54 Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010; 14: R126. <https://doi.org/10.1186/cc9091>.
- 55 Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012; 142: 30–39. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1671>.
- 56 Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140: 805–20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>.
- 57 Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest* 2012; 122: 2711–19. <https://doi.org/10.1172/JCI62423>.
- 58 Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol* 2015; 6: 257. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00257>.
- 59 Liu SF, Malik AB. NF-kappa B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: L622-L645. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00477.2005>.
- 60 Ertmer C, Rehberg S. Pathophysiologie der Sepsis. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 1067–73. <https://doi.org/10.1055/s-0042-110742>.
- 61 van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 407–20. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.36>.
- 62 Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock* 2016; 45: 259–70. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>.
- 63 Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med* 2015; 277: 277–93. <https://doi.org/10.1111/joim.12331>.

- 64 Opitz B, Hippenstiel S, Eitel J, Suttorp N. Extra- and intracellular innate immune recognition in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2007; 98: 319–26.
- 65 Li Q, Zhang Q, Wang C, Liu X, Li N, Li J. Disruption of tight junctions during polymicrobial sepsis in vivo. *J Pathol* 2009; 218: 210–21. <https://doi.org/10.1002/path.2525>.
- 66 Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1781–85. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.6.9812004>.
- 67 Brovkovich V, Dobrucki LW, Brovkovich S, et al. Nitric oxide measurements during endotoxemia. *Clin Chem* 2001; 47: 1068–74.
- 68 Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95: 1122–25. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.5.1122>.
- 69 Bucher M. Expression of vasoconstrictive receptors during experimental endotoxaemia. *Anesthesiologie und Intensivmedizin* 2004; 45: 247–61.
- 70 Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, Gaudio AR de, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care* 2015; 19: 26. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0741-z>.
- 71 Marechal X, Favory R, Joulin O, et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock* 2008; 29: 572–76. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318157e926>.
- 72 Siddall E, Khatrri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int* 2017; 92: 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.029>.
- 73 Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Critical Care Medicine* 2010; 38: S26–34. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c98d21>.
- 74 Klijn E, Den Uil CA, Bakker J, Ince C. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. *Clin Chest Med* 2008; 29: 643–54, viii. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.06.008>.
- 75 Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H156–64. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2002.282.1.H156>.
- 76 MacKenzie IM. The haemodynamics of human septic shock. *Anaesthesia* 2001; 56: 130–44. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.01866.x>.
- 77 Martin L, Derwall M, Thiernemann C, Schürholz T. Herz in der Sepsis : Molekulare Mechanismen, Diagnose und Therapie der septischen Kardiomyopathie. *Der Anaesthesist* 2017; 66: 479–90. <https://doi.org/10.1007/s00101-017-0329-x>.
- 78 Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical Care Medicine* 1995; 23: 1638–52. <https://doi.org/10.1097/00003246-199510000-00007>.
- 79 Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 1996; 276: 802–10. <https://doi.org/10.1001/jama.276.10.802>.
- 80 Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 18. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0>.
- 81 Ziesmann MT, Marshall JC. Multiple Organ Dysfunction: The Defining Syndrome of Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19: 184–90. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.298>.
- 82 Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20: 588–95. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000153>.
- 83 Conil J-M, Georges B, Mimoz O, et al. Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 2063–66. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0421-1>.

- 84 Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PGH. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Critical Care Medicine* 2007; 35: 1099–104. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0>.
- 85 Carrié C, Legeron R, Petit L, et al. Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion. *J Crit Care* 2018; 48: 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.08.026>.
- 86 Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet* 2018; 392: 75–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2).
- 87 Jouffroy R, Saade A, Tourtier JP, et al. Skin mottling score and capillary refill time to assess mortality of septic shock since pre-hospital setting. *Am J Emerg Med* 2019; 37: 664–71. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.07.010>.
- 88 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine* 2004; 32: 858–73. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000117317.18092.e4>.
- 89 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine* 2008; 36: 296–327. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41>.
- 90 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165–228. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>.
- 91 Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018; 44: 925–28. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>.
- 92 Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3546–48. <https://doi.org/10.1128/JCM.01555-07>.
- 93 Snyder JW. Blood Cultures: the Importance of Meeting Pre-Analytical Requirements in Reducing Contamination, Optimizing Sensitivity of Detection, and Clinical Relevance. *Clinical Microbiology Newsletter* 2015; 37: 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.clin-micnews.2015.03.001>.
- 94 Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 326–31. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.05.016>.
- 95 Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61–e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>.
- 96 Parlato M, Philippart F, Rouquette A, et al. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1061–70. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5228-3>.
- 97 Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 2015; 41: 1620–28. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3906-y>.
- 98 Bloos F, Thomas-Ruddel D, Ruddel H, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 2014; 18: R42. <https://doi.org/10.1186/cc13755>.
- 99 Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine* 2017; 45: 11–19. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002011>.

- 100 Tellor B, Skrupky LP, Symons W, High E, Micek ST, Mazuski JE. Inadequate Source Control and Inappropriate Antibiotics are Key Determinants of Mortality in Patients with Intra-Abdominal Sepsis and Associated Bacteremia. *Surg Infect (Larchmt)* 2015; 16: 785–93. <https://doi.org/10.1089/sur.2014.166>.
- 101 Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11: 79–109. <https://doi.org/10.1089/sur.2009.9930>.
- 102 Schleder S, Luerken L, Dendl LM, et al. Impact of multidetector computed tomography on the diagnosis and treatment of patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Eur Radiol* 2017; 27: 4544–51. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4897-6>.
- 103 Bernier-Jean A, Albert M, Shiloh AL, Eisen LA, Williamson D, Beaulieu Y. The Diagnostic and Therapeutic Impact of Point-of-Care Ultrasonography in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* 2017; 32: 197–203. <https://doi.org/10.1177/0885066615606682>.
- 104 Levitov A, Frankel HL, Blaivas M, et al. Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients-Part II: Cardiac Ultrasonography. *Critical Care Medicine* 2016; 44: 1206–27. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001847>.
- 105 Siegler BH, Weiterer S, Lichtenstern C, et al. Einsatz von Biomarkern in der Sepsis. Update und Ausblick. *Der Anaesthetist* 2014; 63: 678–90. <https://doi.org/10.1007/s00101-014-2347-2>.
- 106 Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378: 797–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705835>.
- 107 Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378: 809–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705716>.
- 108 Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical Care Medicine* 2014; 42: 1749–55. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>.
- 109 Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 856–63. <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1848OC>.
- 110 Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, et al. ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest* 2019; 155: 938–46. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.008>.
- 111 Buckman SA, Turnbull IR, Mazuski JE. Empiric Antibiotics for Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19: 147–54. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.282>.
- 112 Sörgel F, Höhl R, Glaser R, et al. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika in der Intensivmedizin. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017; 112: 11–23. <https://doi.org/10.1007/s00063-016-0185-5>.
- 113 Fan J, Lannoy IAM de. Pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol* 2014; 87: 93–120. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.09.007>.
- 114 Vogelaers D, Bels D de, Forêt F, et al. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates—a multicentre, observational survey in critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; 35: 375–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.11.015>.
- 115 Dhaese SAM, Roberts JA, Carlier M, Verstraete AG, Stove V, Waele JJ de. Population pharmacokinetics of continuous infusion of piperacillin in critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2018; 51: 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.12.015>.

- 116 Derendorf H. Pharmakokinetik kompakt. Grundlagen und Praxisrelevanz; mit 29 Tabellen. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges, 2011.
- 117 Herdegen T, Böhm R. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Thieme, 2014.
- 118 Oellerich M, Kanzow P, Walson PD. Therapeutic drug monitoring - Key to personalized pharmacotherapy. *Clin Biochem* 2017; 50: 375–79. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.01.007>.
- 119 Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 791-815, vii. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.008>.
- 120 Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg, 2016.
- 121 Paintaud G, Alván G, Dahl ML, Grahnén A, Sjövall J, Svensson JO. Nonlinearity of amoxicillin absorption kinetics in human. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 283–88. <https://doi.org/10.1007/bf02333024>.
- 122 European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. *Clinical Microbiology and Infection* 2003; 9: ix–xv. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00790.x>.
- 123 Veiga RP, Paiva J-A. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care* 2018; 22: 233. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2155-1>.
- 124 Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward Gram-negative isolates from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program (USA). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2006; 56: 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.12.009>.
- 125 Craig W. Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a basis for determining dosage regimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12 Suppl 1: S6-8. <https://doi.org/10.1007/bf02389870>.
- 126 Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 451-65, vii. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2004.04.012>.
- 127 Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest* 2012; 141: 1327–36. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1396>.
- 128 Valenza G, Seifert H, Decker-Burgard S, Laeuffer J, Morrissey I, Mutters R. Comparative Activity of Carbapenem Testing (COMPACT) study in Germany. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012; 39: 255–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.10.015>.
- 129 Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 77: 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.006>.
- 130 Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin* 2006; 22: 255-71, vi. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.02.011>.
- 131 Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57: 1107–21. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0636-7>.
- 132 Blondiaux N, Wallet F, Favory R, et al. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; 35: 500–03. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.01.018>.

- 133 Carlier M, Carrette S, Stove V, Verstraete AG, Waele JJ de. Does consistent piperacillin dosing result in consistent therapeutic concentrations in critically ill patients? A longitudinal study over an entire antibiotic course. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2014; 43: 470–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.028>.
- 134 Waele JJ de, Carrette S, Carlier M, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2014; 40: 380–87. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3187-2>.
- 135 Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Critical Care Medicine* 2009; 37: 926–33. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181968e44>.
- 136 Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. Antibiotic Dosing for Critically Ill Adult Patients Receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy, and Continuous Renal Replacement Therapy: An Update. *Ann Pharmacother* 2020; 54: 43–55. <https://doi.org/10.1177/1060028019865873>.
- 137 Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest* 2003; 124: 1053–59. <https://doi.org/10.1378/chest.124.3.1053>.
- 138 Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 539–43. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.92>.
- 139 Wan L, Bellomo R, May CN. The effect of normal saline resuscitation on vital organ blood flow in septic sheep. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1238–42. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0232-4>.
- 140 Lankadeva YR, Kosaka J, Iguchi N, et al. Effects of Fluid Bolus Therapy on Renal Perfusion, Oxygenation, and Function in Early Experimental Septic Kidney Injury. *Critical Care Medicine* 2019; 47: e36–e43. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003507>.
- 141 Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Norepinephrine and vital organ blood flow during experimental hyperdynamic sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1774–81. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1736-9>.
- 142 Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ* 2019; 364: k4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>.
- 143 Blot S, Lipman J, Roberts DM, Roberts JA. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2014; 79: 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.015>.
- 144 Vincent J-L, Russell JA, Jacob M, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care* 2014; 18: 231. <https://doi.org/10.1186/cc13991>.
- 145 Wong G, Briscoe S, Adnan S, et al. Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 6165–70. <https://doi.org/10.1128/AAC.00951-13>.
- 146 Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 1–8. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0018-5>.
- 147 Aardema H, Nannan Panday P, Wessels M, et al. Target attainment with continuous dosing of piperacillin/tazobactam in critical illness: a prospective observational study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2017; 50: 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.02.020>.
- 148 Woźnica EA, Inglot M, Woźnica RK, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med* 2018; 27: 547–51. <https://doi.org/10.17219/acem/68363>.
- 149 Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical Care Medicine* 2009; 37: 840–51. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181961bff>.
- 150 Holford N, Heo Y-A, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. *J Pharm Sci* 2013; 102: 2941–52. <https://doi.org/10.1002/jps.23574>.

- 151 Hanberger H, Arman D, Gill H, et al. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med* 2009; 35: 91–100. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1237-y>.
- 152 Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37: 1332–39. <https://doi.org/10.1183/09031936.00093010>.
- 153 Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, et al. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May–September 2011. *JAMA* 2014; 312: 1438–46. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.12923>.
- 154 Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care* 2011; 15: R206. <https://doi.org/10.1186/cc10441>.
- 155 Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 365–83. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.3.365>.
- 156 Schlossberg D, Samuel R, eds. Antibiotics manual. A guide to commonly used antimicrobials. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Ltd, 2017.
- 157 Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Piperacillin/Tazobactam Kabi 4 g/0,5 g. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. <https://www.fachinfo.de/pdf/011759> (Zuletzt abgerufen am 23.05.2024).
- 158 Namias N, Solomkin JS, Jensen EH, Tomassini JE, Abramson MA. Randomized, multicenter, double-blind study of efficacy, safety, and tolerability of intravenous ertapenem versus piperacillin/tazobactam in treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8: 15–28. <https://doi.org/10.1089/sur.2006.030>.
- 159 Quinton M-C, Bodeau S, Kontar L, et al. Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00654-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00654-17>.
- 160 McDonald C, Cotta MO, Little PJ, et al. Is high-dose β -lactam therapy associated with excessive drug toxicity in critically ill patients? *Minerva Anesthesiol* 2016; 82: 957–65.
- 161 Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 236–44. <https://doi.org/10.1093/cid/cis856>.
- 162 Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, et al. Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine* 2018; 46: 236–43. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002836>.
- 163 Yusuf E, Spapen H, Piérard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. *J Crit Care* 2014; 29: 1089–95. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.07.033>.
- 164 Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 196–207. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv288>.
- 165 Waele J de, Carlier M, Hoste E, et al. Extended versus bolus infusion of meropenem and piperacillin: a pharmacokinetic analysis. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80: 1302–09.

- 166 Winstead EM, Ratliff PD, Hickson RP, Mueller JE, Judd WR. Evaluation of an alternative extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing strategy for the treatment of gram-negative infections. *Int J Clin Pharm* 2016; 38: 1087–93. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0334-1>.
- 167 Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 272–82. <https://doi.org/10.1093/cid/cis857>.
- 168 Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, Nicolau DP. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion? *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1490–97. <https://doi.org/10.1592/phco.27.11.1490>.
- 169 Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Societe Francaise de Pharmacologie et Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR). *Crit Care* 2019; 23: 104. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2378-9>.
- 170 Felton TW, Ogungbenro K, Boselli E, Hope WW, Rodvold KA. Comparison of piperacillin exposure in the lungs of critically ill patients and healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 1340–47. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx541>.
- 171 Boselli E, Breilh D, Cannesson M, et al. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004; 30: 976–79. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2222-8>.
- 172 Tomaselli F, Dittrich P, Maier A, et al. Penetration of piperacillin and tazobactam into pneumonic human lung tissue measured by in vivo microdialysis. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 620–24. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01797.x>.
- 173 Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine* 2008; 36: 1500–06. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318170ba21>.
- 174 Murao N, Ohge H, Ikawa K, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in plasma, peritoneal fluid and peritoneum of surgery patients, and dosing considerations based on site-specific pharmacodynamic target attainment. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2017; 50: 393–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.025>.
- 175 Gould M, Ginn AN, Marriott D, Norris R, Sandaradura I. Urinary piperacillin/tazobactam pharmacokinetics in vitro to determine the pharmacodynamic breakpoint for resistant Enterobacteriaceae. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2019; 54: 240–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.05.013>.
- 176 Roberts JA, Roger C, Waele JJ de. Personalized antibiotic dosing for the critically ill. *Intensive Care Med* 2019; 45: 715–18. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05522-3>.
- 177 László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res* 2015; 2015: 510436. <https://doi.org/10.1155/2015/510436>.
- 178 Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *The Lancet Infectious Diseases* 2014; 14: 498–509. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70036-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70036-2).
- 179 Donagher J, Martin JH, Barras MA. Individualised medicine: why we need Bayesian dosing. *Intern Med J* 2017; 47: 593–600. <https://doi.org/10.1111/imj.13412>.
- 180 Felton TW, Roberts JA, Lodise TP, et al. Individualization of piperacillin dosing for critically ill patients: dosing software to optimize antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4094–102. <https://doi.org/10.1128/AAC.02664-14>.

- 181 Roberts JA, Kumar A, Lipman J. Right Dose, Right Now: Customized Drug Dosing in the Critically Ill. *Critical Care Medicine* 2017; 45: 331–36. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002210>.
- 182 Chai MG, Cotta MO, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. What Are the Current Approaches to Optimising Antimicrobial Dosing in the Intensive Care Unit? *Pharmaceutics* 2020; 12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070638>.
- 183 Reeves D, Lovering A, Thomson A. Therapeutic drug monitoring in the past 40 years of the Journal of Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3330–32. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw408>.
- 184 Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 10–17. <https://doi.org/10.1097/00007691-200502000-00004>.
- 185 Dasgupta A, ed. Therapeutic drug monitoring. Newer drugs and biomarkers. London: AcademicElsevier Science, 2012.
- 186 Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AE, Urban GA, Dincer C. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends in Biotechnology* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.03.001>.
- 187 Shipkova M, Svinarov D. LC-MS/MS as a tool for TDM services: Where are we? *Clin Biochem* 2016; 49: 1009–23. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.05.001>.
- 188 Rawson TM, Gowers SAN, Freeman DME, et al. Microneedle biosensors for real-time, minimally invasive drug monitoring of phenoxymethylpenicillin: a first-in-human evaluation in healthy volunteers. *The Lancet Digital Health* 2019; 1: e335-e343. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30131-1](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30131-1).
- 189 Richter DC, Weigand MA. β -lactam microneedle array biosensors: a new technology on the horizon. *The Lancet Digital Health* 2019; 1: e320-e321. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(19\)30126-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(19)30126-8).
- 190 Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care* 2012; 2: 35. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-35>.
- 191 Brinkmann A, Röhr A, Krüger W, Frey O. Therapeutisches Drug-Monitoring in der anti-infektiven Therapie. *Krankenh.hyg. up2date* 2017; 12: 59–71. <https://doi.org/10.1055/s-0042-123738>.
- 192 Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, et al. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61. <https://doi.org/10.1128/AAC.01276-16>.
- 193 Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the β -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3178–83. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv201>.
- 194 Alobaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2016; 47: 259–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.009>.
- 195 Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, et al. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2015; 45: 278–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005>.
- 196 Bouglé A, Dujardin O, Lepère V, et al. PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019; 38: 493–97. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.015>.
- 197 Udy AA, Lipman J, Jarrett P, et al. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care* 2015; 19: 28. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0750-y>.

- 198 Zander J, Döbbeler G, Nagel D, et al. Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients--a prospective observational study. *Crit Care* 2016; 20: 79. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1255-z>.
- 199 Wong G, Briscoe S, McWhinney B, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 3087–94. <https://doi.org/10.1093/jac/dky314>.
- 200 Patel BM, Paratz J, See NC, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients--a one-year prospective study. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 160–64. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31824981a6>.
- 201 Scharf C, Paal M, Schroeder I, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem and Piperacillin in Critical Illness-Experience and Recommendations from One Year in Routine Clinical Practice. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030131>.
- 202 Drennan P, Doogue M, van Hal SJ, Chin P. Bayesian therapeutic drug monitoring software: past, present and future. *International Journal of Pharmacokinetics* 2018; 3: 109–14. <https://doi.org/10.4155/ipk-2018-0005>.
- 203 Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 9–22. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0020-y>.
- 204 Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 1754–58. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>.
- 205 Minne L, Abu-Hanna A, Jonge E de. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008; 12: R161. <https://doi.org/10.1186/cc7160>.
- 206 Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2017; 317: 290–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328>.
- 207 Hardman JG, Goodman LS, Gilman AG, eds. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York, NY: McGraw-Hill Med. Publ, 2001.
- 208 Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, et al. Optimizing β -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 677–88. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1338139>.
- 209 Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 227–31. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq449>.
- 210 Du BOIS D. CLINICAL CALORIMETRY. *Arch Intern Med (Chic)* 1916; XVII: 863. <https://doi.org/10.1001/archinte.1916.00080130010002>.
- 211 Chennavasani P, Brater DC. Aminoglycoside dosage adjustment in renal failure: a handheld calculator program. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 91–94. <https://doi.org/10.1007/BF00606431>.
- 212 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580>.
- 213 Nieko Punt. An Overview of TherapeuticDrug Monitoring Software. https://www.eahp.eu/sites/default/files/6._an_overview_of_therapeutic_drug_monitoring_software_0.pdf (Zuletzt abgerufen am 23.05.2024).
- 214 Chiriac U, Richter DC, Frey OR, et al. Personalized Piperacillin Dosing for the Critically Ill: A Retrospective Analysis of Clinical Experience with Dosing Software and Therapeutic

- Drug Monitoring to Optimize Antimicrobial Dosing. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060667>.
- 215 Heil EL, Nicolau DP, Farkas A, Roberts JA, Thom KA. Pharmacodynamic Target Attainment for Cefepime, Meropenem, and Piperacillin-Tazobactam Using a Pharmacokinetic/Pharmacodynamic-Based Dosing Calculator in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62. <https://doi.org/10.1128/AAC.01008-18>.
 - 216 Roggeveen LF, Fleuren LM, Guo T, et al. Right Dose Right Now: bedside data-driven personalized antibiotic dosing in severe sepsis and septic shock - rationale and design of a multicenter randomized controlled superiority trial. *Trials* 2019; 20: 745. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3911-5>.
 - 217 Roggeveen LF, Guo T, Fleuren LM, et al. Right dose, right now: bedside, real-time, data-driven, and personalised antibiotic dosing in critically ill patients with sepsis or septic shock - a two-centre randomised clinical trial. *Crit Care* 2022; 26: 265. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04098-7>.
 - 218 Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; 35: 156–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.008>.
 - 219 Sukarnjanaset W, Jaruratanasirikul S, Wattanavijitkul T. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in critically ill patients during the early phase of sepsis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2019; 46: 251–61. <https://doi.org/10.1007/s10928-019-09633-8>.
 - 220 Andersen MG, Thorsted A, Storgaard M, Kristoffersson AN, Friberg LE, Öbrink-Hansen K. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Sepsis Patients: Should Alternative Dosing Strategies Be Considered? *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62. <https://doi.org/10.1128/AAC.02306-17>.
 - 221 Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2017; 49: 624–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.12.022>.
 - 222 Schoenenberger-Arnaiz JA, Ahmad-Diaz F, Miralbes-Torner M, Aragonés-Eroles A, Cano-Marrón M, Palomar-Martínez M. Usefulness of therapeutic drug monitoring of piperacillin and meropenem in routine clinical practice: a prospective cohort study in critically ill patients. *Eur J Hosp Pharm* 2020; 27: e30-e35. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2018-001713>.
 - 223 Öbrink-Hansen K, Juul RV, Storgaard M, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in the early phase of septic shock: does standard dosing result in therapeutic plasma concentrations? *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 7018–26. <https://doi.org/10.1128/AAC.01347-15>.
 - 224 Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, et al. An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1416–23. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt523>.
 - 225 EUCAST. Piperacillin-Tazobactam / *Pseudomonas aeruginosa*. International MIC Distribution - Reference Database. <https://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=6919> (Zuletzt abgerufen am 23.05.2024).
 - 226 Bulitta JB, Kinzig M, Jakob V, Holzgrabe U, Sörgel F, Holford NHG. Nonlinear pharmacokinetics of piperacillin in healthy volunteers--implications for optimal dosage regimens. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 682–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03750.x>.

- 227 Tjandramaga TB, Mullie A, Verbesselt R, Schepper PJ de, Verbist L. Piperacillin: human pharmacokinetics after intravenous and intramuscular administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14: 829–37. <https://doi.org/10.1128/aac.14.6.829>.
- 228 Dhaese SAM, Colin P, Willems H, et al. Saturable elimination of piperacillin in critically ill patients: implications for continuous infusion. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2019; 54: 741–49. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.08.024>.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Untersuchte Piperacillin-Therapieschemata und erreichte PK/PD-Ziele	11
Abbildung 2	Stellenwert des populationspharmakokinetischen Modells	16
Abbildung 3	Pro- und anti-inflammatorische Komponenten der Immunantwort der Sepsis ...	19
Abbildung 4	Kernprozesse der Pathophysiologie der Sepsis	19
Abbildung 5	Einflussfaktoren auf pharmakokinetische und -dynamische Prozesse	25
Abbildung 6	Konzentrations-Zeit-Verlauf bei linearer Kinetik 1. Ordnung	27
Abbildung 7	Konzentrations-Zeit-Verlauf bei nicht-linearer Kinetik 0. Ordnung	27
Abbildung 8	Schematische Darstellung der PK/PD-Zielparameter	30
Abbildung 9	Schematische Darstellung der PK-Veränderungen bei Sepsis	32
Abbildung 10	Ein-Kompartiment-Modell für eine Dauerinfusion	34
Abbildung 11	Pharmakostochastisches Modell	36
Abbildung 12	Administrationsformen von 12 g Piperacillin pro Tag	38
Abbildung 13	Dosierung anhand von Nomogrammen und TDM	41
Abbildung 14	Schematische Darstellung der Software-gestützten Dosierung	43
Abbildung 15	A priori sowie a posteriori Komponenten des Bayesian Dosing	44
Abbildung 16	Zusammenspiel von Patient, Erreger und Antibiotikum	44
Abbildung 17	Softwaregestützte Piperacillin-Dosierung mithilfe von MwPharm++	45
Abbildung 18	Schematische Übersicht der Piperacillin-Dosierungsschemata	47
Abbildung 19	Zeitlicher Ablauf der TARGET-Studie je nach Behandlungsgruppe	51
Abbildung 20	Erfasste Parameter am jeweiligen Studientag im Laufe der TARGET-Studie ..	51
Abbildung 21	Integriertes 1-Kompartiment-Modell für Piperacillin	57
Abbildung 22	Erstelltes, neues 1-Kompartiment-Modell	57
Abbildung 23	Schematische Darstellung der PK/PD-Auswertung	58
Abbildung 24	Simulierte Dosierungsschemata	62
Abbildung 25	Piperacillin-Dosierungen der TARGET-Interventionsgruppe	68
Abbildung 26	Serumkonzentrationen am ersten Studientag sowie Dosierungsvorschlag	69
Abbildung 27	Populationsbasierter Piperacillin-Dosierungsvorschlag	69
Abbildung 28	Serumkonzentrationen unter populationsbasierter Dosierung	70
Abbildung 29	PK/PD-Ziele unter populationsbasierter Dosierung	71
Abbildung 30	Serumkonzentrationen: Kontrollgruppe vs. populationsbasierte Dosierung	72
Abbildung 31	PK/PD-Ziele: Kontrollgruppe vs. populationsbasierte Dosierung	72
Abbildung 32	Serumkonzentrationen: TARGET-TDM vs. populationsbasierte Dosierung	73
Abbildung 33	PK/PD-Ziele: TARGET-TDM vs. populationsbasierte Dosierung	74
Abbildung 34	Serumkonzentrationen unter Bayesian-TDM	75
Abbildung 35	Dosisanpassungen unter täglichem Bayesian-TDM mit MwPharm++	75

Abbildung 36 PK/PD-Ziele unter Bayesian-TDM.....	76
Abbildung 37 Serumkonzentrationen: Kontrollgruppe vs. Bayesian-TDM	77
Abbildung 38 PK/PD-Ziele: Kontrollgruppe vs. Bayesian-TDM	77
Abbildung 39 Serumkonzentrationen: TARGET-TDM vs. Bayesian-TDM	78
Abbildung 40 PK/PD-Ziele: TARGET-TDM vs. Bayesian-TDM	79
Abbildung 41 Anpassungsgüte des in MwPharm++ integrierten PK-Modells	80
Abbildung 42 Anpassungsgüte des PK-Modells nach Dhaese et al.	81
Abbildung 43 Vorhersagegüte des integrierten PK-Modells für den ersten Studientag	82
Abbildung 44 Vorhersagegüte PK-Modells nach Dhaese et al. für den ersten Studientag	83
Abbildung 45 Zeitpunkt der Blutentnahme an den untersuchten Studientagen	84
Abbildung 46 Überblick über alle 72 erfassten Piperacillin-Serumkonzentration	84
Abbildung 47 Streudiagramm aller 72 erfassten Piperacillin-Serumkonzentrationen	85
Abbildung 48 Piperacillin-Serumkonzentration nach Behandlungsgruppe und Studientag	86
Abbildung 49 Quotienten aus freier Piperacillin-Serumkonzentration und ECOFF	87
Abbildung 50 PK/PD-Ziele: Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen	88
Abbildung 51 eGFR nach Cockcroft-Gault der 5.000 simulierten MCS- Patienten	89
Abbildung 52 PTA für $fC_{ss} \geq 4 \times \text{MHK}$ unter gängigen Dosierungsschemata	90
Abbildung 53 PTA für $fC_{ss} \geq 4 \times \text{MHK}$: gängige Schemata vs. populationsbasierte Dosierung	91
Abbildung 54 Anteil überdosierter Patienten unter verschiedenen Dosierungsschemata	91
Abbildung 55 PTA für verschiedene MHKs unter Standarddosis gruppiert nach eGFR	92
Abbildung 56 PTA für $fC_{ss} \geq 64 \text{ mg/L}$ für verschiedene Dosierungsschemata und nach eGFR....	92
Abbildung 57 TARGET-TDM und Ansatzpunkte einer Software-gestützten Dosierung.....	95
Abbildung 58 Gabe einer erneuten Aufsättigungsdosis im Falle einer Unterdosierung	98

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Kriterien des SOFA-Scores	18
Tabelle 2 Übersicht über Kernprozesse von Pharmakokinetik und -dynamik	25
Tabelle 3 Übersicht der Wirkmechanismen ausgewählter Antibiotika-Klassen	29
Tabelle 4 Abtötungskinetik und PK/PD-Zielparameter wichtiger Antibiotika	30
Tabelle 5 Spezifische PK-Charakteristika hydrophiler und lipophiler Antibiotika	31
Tabelle 6 Auswahl gängiger Substanzen, für die ein TDM zur Verfügung steht	40
Tabelle 7 Überblick über die untersuchten Primär- sowie Sekundärhypothesen	46
Tabelle 8 Primäre und sekundäre Zielgrößen der TARGET-Studie im Überblick	48
Tabelle 9 Ein- und Ausschlusskriterien der TARGET-Studie im Überblick	49
Tabelle 10 Definition schwere Sepsis und septischer Schock in der TARGET-Studie	49
Tabelle 11 benötigte Materialien für die Piperacillin-Spiegelmessung im TDM-Labor	53
Tabelle 12 Übersicht über die analysierten PK/PD-Ziele und ihre jeweilige Bedeutung	55
Tabelle 13 Patientenkollektiv und -charakteristika	66
Tabelle 14 Patientencharakteristika im Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen	67
Tabelle 15 Dosierungsvorschlag vs. Serumkonzentration am ersten Studientag	70
Tabelle 16 Serumkonzentrationen: Kontrollgruppe vs. populationsbasierte Dosierung	72
Tabelle 17 Serumkonzentrationen: TARGET-TDM vs. populationsbasierte Dosierung	74
Tabelle 18 Serumkonzentrationen und PK/PD-Ziele: Kontrollgruppe vs. Bayesian-TDM	77
Tabelle 19 Serumkonzentrationen und PK/PD-Ziele: TARGET-TDM vs. Bayesian TDM	78
Tabelle 20 Übersicht der PK-Parameter vor und nach Bayesian-Fitting	82
Tabelle 21 Serumkonzentrationen im Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen	86
Tabelle 22 PK/PD-Ziele im Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen	87
Tabelle 23 eGFR im Vergleich der TARGET-Behandlungsgruppen	88
Tabelle 24 PTA für $fC_{ss} \geq 4 \times \text{MHK}$ für verschiedene MHKs sowie Dosierungsschemata	89
Tabelle 25 Übersicht: untersuchte Primär- und Sekundärhypothesen sowie Ergebnisse	93