

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessorin Dr. med. Andrea Steinbicker

Effekte der intravasalen Volumentherapie auf den Plasmaspiegel von Piperacillin bei septischen Intensivpatienten

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

vorgelegt von
Lukas Süper
aus Münster

promoviert am 23. April 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
(Druckjahr 2026)

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. U. Fuhr
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. A. Hohn

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 keine Unterstützungsleistungen erhalten.

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.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde von mir zusammen mit Torben Semer erhoben.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden mit meiner Mitarbeit im Labor der Pharmakologie mit Hilfe von Herrn Prof. Müller ermittelt.

Die in dieser Arbeit angegebenen Experimente sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Prof. Müller von mir selbst ausgeführt worden.

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 09.09.2024

Danksagung

Danken möchte ich Priv. Doz. Andreas Hohn als Doktorvater meiner Dissertation. Danke, dass Sie mir die Möglichkeit gegeben haben, mich mit dem Thema Antibiotikatherapie bei Sepsispatienten ausführlich auseinander zu setzen und dass dabei am Ende eine Promotion entstanden ist. Außerdem vielen Dank für ihre Geduld und stets konstruktive Änderungsvorschläge. Danke außerdem an Prof. Thorsten Annecke für die Mitarbeit in den Anfängen der Studie und Prof. Carsten Müller zur Entwicklung der Messmethode und Einarbeitung im Labor.

Ein besonderer Dank gilt Torben Semer, mit dem ich die TARGET-Studie für das Zentrum Köln begleitet habe, Daten erhoben und übertragen habe und zahlreiche Nachmittage im Labor verbracht habe.

Ich möchte meinen Eltern danke, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mich in jeder Phase unterstützt haben.

Danke an Pauline für ihre Fürsorge und alltägliche Unterstützung.

Danke an Hannes, Yannick, Jan, Christian und Roman.

Danke an meine Kommilitonen Phil Bohlen, Tobias Morstadt, Sebastian Albers und Steffen Rotthues.

Als letztes möchte ich all denjenigen Danken, die mich ermutigt haben diese Arbeit zu Ende zu bringen und mich mit Rat, Korrekturlesen und Ablenkung unterstützt haben.

Widmung

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
1.1. Hintergrund	9
1.2. Methodik	9
1.3. Fragestellung	10
1.4. Ergebnisse	11
1.5. Diskussion und Schlussfolgerung	11
2. EINLEITUNG	13
2.1. Definition der Sepsis	13
2.2. Epidemiologie	15
2.3. Pathophysiologie der Sepsis	15
2.3.1. Endotheliale Dysfunktion und <i>capillary leak</i>	15
2.3.2. Auswirkungen von Perfusion und Hypoxie	16
2.4. Therapieansätze	17
2.5. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Variablen	19
2.6. Rolle der Applikationsform von Antibiotika	21
2.7. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)	23
2.8. Ziele der Arbeit	25
3. MATERIAL UND METHODEN	29
3.1. Forschungsdesign	29
3.2. TARGET-Studie und Kollektivdefinition der vorliegenden Arbeit	29
3.2.1. Einschlusskriterien in der TARGET-Studie	30
3.2.2. Ausschlusskriterien der TARGET-Studie	30
3.2.3. Definition der schweren Sepsis	31

3.2.4.	Dosierung von Piperacillin/Tazobactam	32
3.2.5.	Zielkonzentration von Piperacillin und Unterdosierung	33
3.3.	Flüssigkeitsbilanzierung	33
3.4.	Probenvorbereitung und Messmethode zur Bestimmung der Plasmaspiegel von Piperacillin	34
3.4.1.	Materialien	34
3.4.2.	Probenvorbereitung	35
3.5.	Zeitlicher Ablauf	35
3.6.	Statistische Auswertung	36
4.	ERGEBNISSE	38
4.1.	Vorstellung des gesamten Patientenkollektivs und Demografie	38
4.2.	Dosierungen, Messungen, Bilanz	40
4.3.	Primäre Fragestellung: Korrelation der Flüssigkeitsbilanz mit der Höhe des Plasmaspiegels für Piperacillin an Tag 1 im Gesamtkollektiv	41
4.4.	Sekundäre Fragestellung	42
4.4.1.	Vorstellung der Studiengruppen und Demografie	42
4.4.2.	Messergebnisse, Bilanzen und Korrelation der Flüssigkeitsbilanz mit der Höhe des Plasmaspiegels für Piperacillin	42
4.4.3.	Korrelation der Volumenzufuhr mit der Höhe der Plasmaspiegel für Piperacillin	43
4.4.4.	Korrelation anderer Faktoren mit der Höhe des Plasmaspiegels für Piperacillin	43
4.4.5.	Post-hoc Poweranalyse	45
5.	DISKUSSION	47
5.1.	Einfluss der Volumentherapie auf die Plasmakonzentration von Piperacillin	47
5.2.	Untersuchung weiterer Einflussfaktoren auf den Plasmaspiegel von Piperacillin	49
5.3.	Die Auswirkung der GFR auf den Plasmaspiegel von Piperacillin	50
5.4.	TDM-Aspekte dieser Arbeit	51
5.5.	Limitationen	52
6.	LITERATURVERZEICHNIS	55

7.	ANHANG	61
7.1.	Abbildungsverzeichnis	65
7.2.	Tabellenverzeichnis	65

Abkürzungsverzeichnis

AP-1 = activator protein-1

ACR = augmented renal clearance

Bd. = Band (z. B. bei mehrbändigen Lexika)

DAMPs = damage-associated molecular patterns

DIC = disseminierten intravasalen Gerinnung

DNR = Do not resuscitate

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

HMGB1 = High Mobility Group Box 1

LPS = Lipopolysaccharid

MAP = mittlerer arterieller Druck

MHK = Minimale Hemmkonzentration

NLR = NOD-like receptors

NF- κ B = nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NO = Stickstoffmonoxid

PAMPs = pathogen-associated molecular patterns

Pip/Taz = Piperacillin und Tazobactam

PRR = pattern recognition receptors

ROS = reactive oxygen species

ScVO = Zentralvenöse Sättigung

SIRS = Systemic inflammatory response syndrome

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

SSC = Surviving Sepsis Campaign

TDM = Therapeutisches Drugmonitoring

TNF- α = Tumornekrosefaktor- α

TLR = toll-like receptors

V_d = Verteilungsvolumen

VEGF = vascular endothelial growth factor

1. Zusammenfassung

1.1. Hintergrund

Internationale Leitlinien empfehlen zur hämodynamischen Stabilisierung kritisch kranker Patienten mit Sepsis eine frühzeitige intravasale Volumentherapie. Diese Volumentherapie kann jedoch zu erhöhten Flüssigkeitsbilanzen mit Zunahme des Körpergewichtes führen. Damit verändert sich auch das Verteilungsvolumen für Pharmaka, insbesondere auch für Antibiotika. Gerade in der initialen Phase der Sepsis können durch die pathophysiologischen Prozesse und die Therapie erhebliche Schwankungen der Antibiotikaspiegel vorkommen. Diese Schwankungen haben möglicherweise Über- oder Unterdosierungen der antiinfektiven Therapie zur Folge. Dies kann zum einen zu einer insuffizienten antibiotischen Therapie und zum anderen zu toxischen Nebenwirkungen durch zu hohe Antibiotikaspiegel führen.

Für diese komplexen, teils individuell unterschiedlichen pathophysiologischen Vorgänge und Veränderungen braucht es adäquate Therapiekonzepte.

Während in bisherigen Studien lediglich der Einfluss des gesamten Verteilungsvolumens auf den Plasmaspiegel von Antibiotika untersucht wurde, blieb die isolierte Auswirkung der Flüssigkeitsbilanz auf den Plasmaspiegel bisher unerforscht. Die vorliegende Arbeit soll daher die Auswirkungen der initialen Flüssigkeitsbilanzen auf den Plasmaspiegel von Piperacillin bei septischen Intensivpatienten explorieren.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit könnten sich neue Hypothesen zur Entwicklung von Therapiestrategien zur Behandlung der Sepsis ableiten lassen. Diese Strategien könnten eine suffiziente bakterizide Antibiotikawirkung gewährleisten und dadurch die Behandlung der Sepsis optimieren.

1.2. Methodik

Basis für die vorliegende Arbeit waren die Daten der an der Uniklinik Köln eingeschlossenen Patienten (n = 29) der sog. TARGET-Studie. Die TARGET-Studie hatte als prospektive, multizentrische Studie zum Ziel, den Einfluss einer kontinuierlich applizierten Antibiotikatherapie mit Piperacillin, gesteuert durch Therapeutisches Drug Monitoring (TDM), auf die Morbidität bei septischen Intensivpatienten zu prüfen.

Im Rahmen der primären Fragestellung wurden die Effekte der frühen Flüssigkeitsbilanzierung auf die Plasmaspiegel von Piperacillin untersucht. Hier konnte die gesamte Studienpopulation (n = 29) untersucht werden. Dafür wurden die Flüssigkeitsbilanzierungen, kumuliert vom Beginn der Sepsis bis zur ersten Plasmaspiegelbestimmung von Piperacillin, mit dem Plasmaspiegel von Piperacillin nach einem Behandlungstag in Korrelation gesetzt.

Für die Exploration der sekundären Fragestellungen wurden sowohl am Gesamt-, als auch an einem Subkollektiv Untersuchungen durchgeführt (s. Tabelle 8). Die unabhängigen Variablen

1) Flüssigkeitsbilanzierung, 2) Volumeneinfuhr, 3) initialer BMI, 4) initialer SOFA-Score und 5) GFR wurden jeweils mit dem Plasmaspiegel von Piperacillin in Korrelation gesetzt.

1.3. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Patientenkollektive betrachtet. Zum einen das Gesamtkollektiv (n = 29), in dem die Patienten zuerst gleiche Dosierungen von Piperacillin erhielten und ab dem zweiten Behandlungstag unterschiedliche Dosierungen von Piperacillin erhalten haben. Zum anderen wurde ein Subkollektiv (n = 14) isoliert betrachtet, in dem die Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum die gleiche Dosierung von Piperacillin erhalten haben. Diese Population wurde gezielt gewählt, um Störeinflüsse von unterschiedlichen Dosierungen auf die beobachteten Zusammenhänge zwischen unabhängiger und abhängiger Variable zu vermindern.

Wie in Tabelle 3 dargestellt, wurden insgesamt sechs Untersuchungen durchgeführt.

1. Als primäre Fragestellung wurde am Gesamtkollektiv exploriert, ob die Höhe des Plasmaspiegels von Piperacillin mit der Höhe der Flüssigkeitsbilanzierungen nach einem Therapietag assoziiert ist. Dem gegenüber steht, dass die Höhe des Plasmaspiegels von Piperacillin nicht mit der Flüssigkeitsbilanzierung assoziiert ist.

Fünf weitere Betrachtungen waren Inhalt der sekundären Fragestellung.

2. Es wurde exploriert, ob die Höhe der Flüssigkeitsbilanzierungen am jeweils zweiten und dritten Tag mit der Höhe der Plasmaspiegel von Piperacillin zusammenhängen. Diese Betrachtung erfolgte an dem Subkollektiv.
3. Es wurde exploriert, ob die Höhe des Plasmaspiegels von Piperacillin lediglich mit der Höhe der Volumenzufuhr assoziiert ist. Dies wurde für Tag 1 am Gesamtkollektiv und für Tag 2 und 3 am Subkollektiv betrachtet.
4. Es wurde der Zusammenhang zwischen BMI und der Höhe der Plasmaspiegel von Piperacillin analysiert. Hierfür wurde der BMI im Gesamtkollektiv bei Einschluss in die Studie gemessen und am ersten Therapietag mit dem Plasmaspiegel für Piperacillin in Korrelation gesetzt.
5. Bei Einschluss in die Studie wurde der SOFA-Score erhoben und am ersten Therapietag mit dem Plasmaspiegel für Piperacillin in Korrelation gesetzt. Auch hier wurde das gesamte Studienkollektiv betrachtet.
6. Im Rahmen von Laboruntersuchungen wurde täglich die GFR bestimmt und am ersten, zweiten und dritten Therapietag mit dem jeweiligen Plasmaspiegel für Piperacillin in Korrelation gesetzt. Diese Analyse wurde am Gesamtkollektiv durchgeführt.

1.4. Ergebnisse

Bezüglich der primären Fragestellung zeigte sich kein Hinweis auf einen bedeutsamen statistischen Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitsbilanz am ersten Behandlungstag und dem Plasmaspiegel für Piperacillin. (s. Tabelle 8).

Bezüglich der sekundären Fragestellungen zeigten sich folgende Ergebnisse. Es zeigten sich keine bedeutsamen statistischen Zusammenhänge in der Flüssigkeitsbilanz der Folgetage oder des BMIs oder SOFA-Scores. Zwischen der isolierten Volumenzufuhr und dem Plasmaspiegel konnte ebenfalls kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang dargestellt werden.

Betrachtet man die Auswirkung der GFR auf den Plasmaspiegel von Piperacillin, korreliert die GFR an Tag 1 und 2 im Gesamtkollektiv negativ und erreichen dabei den festgelegten Schwellenwert von $p < 0.05$ in Bezug auf den Plasmaspiegel von Piperacillin. An Tag 3 zeigte sich kein bedeutsamer statistischer Zusammenhang. Die restlichen Untersuchungen wiesen ebenfalls keinerlei statistisch bedeutsamen Korrelationen auf.

1.5. Diskussion und Schlussfolgerung

Aktuelle Studien untersuchen lediglich den Einfluss eines erhöhten Verteilungsvolumens auf den Plasmaspiegel von Antibiotika^{55 71 72 73}. Pharmakologische Untersuchungen zeigten ein erhöhtes Verteilungsvolumen durch erhöhte Flüssigkeitsbilanzen⁷⁴. Überträgt man diesen Zusammenhang auf die vorliegende Arbeit, würde dies bedeuten, dass erhöhte Flüssigkeitsbilanzen zu einem erhöhten Verteilungsvolumen und darüber zu niedrigen Plasmaspiegeln von Piperacillin führen müssten. In der vorliegenden explorativen Arbeit konnten keine confirmatorischen Daten für diese Ergebnisse produziert werden, es zeigten sich keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge der Flüssigkeitsbilanz in Bezug auf die Plasmaspiegel von Piperacillin an den untersuchten Zeitpunkten.

Die GFR korrelierte negativ mit der Höhe des Plasmaspiegels von Piperacillin. Patienten im Gesamtkollektiv mit einer höheren GFR hatten an Tag 1 und 2 niedrigere Plasmaspiegel. Hier konnten Ergebnisse aus vorherigen Untersuchungen reproduziert werden^{77 78}. In Zusammenschau mit diesen Vorarbeiten lässt sich also die Hypothese aufstellen, dass Patienten mit einer hohen GFR die definierten Ziele der Plasmakonzentration von Piperacillin verfehlen. Weitere prospektive Studien sind notwendig um diese Beobachtung zu bestätigen. Die vorliegende Arbeit weist wesentliche Limitationen vor. Durch die Methodik der TARGET-Studie ergaben sich für die Patienten stark variierende Untersuchungszeiträume mit konsekutiv variierenden Gesamtbilanzen und verabreichten Antibiotikamengen. Gleichzeitig waren im Rahmen der retrospektiven Aufarbeitung der Flüssigkeitsbilanzen erhebliche Unterschiede in der Dokumentationsqualität erkennbar.

Ein weiterer limitierender Faktor stellt das kleine Patientenkollektiv von $n = 29$ dar, welches an Tag 2 der Untersuchung nochmals verkleinert wurde ($n = 14$). Eine post-hoc Poweranalyse zeigte eine unterpowereten Studie mit 6,5%. Eine a-priori-Fallzahlberechnung ergab eine Stichprobengröße von $n = 82$.

2. Einleitung

Die Sepsis ist nach wie vor ein schwerwiegendes Krankheitsbild, dessen Behandlung Ärzte vor eine große interdisziplinäre Aufgabe stellt. Die Behandlung septischer Patienten gehört zum Alltag auf jeder Intensivstation und ist mit hohen Therapiekosten und langen Liegedauern verbunden ¹. Im Rahmen der Behandlung stellt die Antibiotikatherapie zusammen mit der hämodynamischen Stabilisierung, z.B. durch eine intravasale Volumentherapie, eine wichtige Säule dar.

Je nach Ausmaß der hämodynamischen Instabilität kann die Substitution großer Flüssigkeitsvolumina notwendig werden ^{2 3}, was wiederum auch Auswirkungen auf das Verteilungsvolumen von vielen Medikamenten und auch Antibiotika hat ⁴. Wegen der individuell unterschiedlichen Flüssigkeitsbilanzen und der speziellen pathophysiologischen Vorgänge im Rahmen einer Sepsis unterliegt das Verteilungsvolumen einer Dynamik, welche die individuelle Antibiotikatherapie beeinflussen könnte. Eine Veränderung des Verteilungsvolumens kann somit also Veränderungen der Plasmakonzentration zur Folge haben. So führen hohe Verteilungsvolumina zu niedrigen Plasmakonzentrationen und niedrige Verteilungsvolumina zu hohen Plasmakonzentrationen eines Antibiotikums. Demzufolge könnten Standarddosierungen von Antibiotika zu insuffizienten Konzentrationen im Plasma und somit unzureichender Wirkspiegel am Zielgewebe führen, aber auch zu überhöhten Spiegel mit gegebenenfalls unerwünschten Effekten.

Die Effekte einer intravasalen Flüssigkeitssubstitution auf den Plasmaspiegel von Piperacillin in der Sepsis soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden. Dafür wurde mit Hilfe von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) der Plasmaspiegel von Piperacillin bei Sepsispatienten bestimmt und überprüft, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitsbilanz und dem Plasmaspiegel von Piperacillin besteht.

Für die Auswertung dieser Arbeit wurde ein Subkollektiv der TARGET-Studie untersucht. Die TARGET-Studie ist eine nationale, multizentrische, prospektive Studie, welche den Einfluss von therapeutischem Drug Monitoring (TDM) auf die Mortalität und die Organfunktionen von Patienten mit einer Sepsis oder septischem Schock untersucht ⁵.

2.1. Definition der Sepsis

Die Sepsis ist laut der Sepsis-3-Definition als „eine lebensbedrohliche Organdysfunktion durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion“ ⁸ definiert. Für die Diagnose des septischen Schocks muss darüber hinaus eine Laktatserumkonzentration von ≥ 2 mmol/L und ein mittlerer arterieller Druck (MAP) <65 mmHg trotz adäquater Volumentherapie vorliegen.

Zur Quantifizierung der per definitionem benötigten Organdysfunktion wurde der „Sequential Organ Failure Assessment“- (SOFA-) Score in die Sepsisdefinition integriert. Der SOFA-Score quantifiziert die Dysfunktionen verschiedener Organsysteme anhand von Messwerten oder

Parametern, wie dem *Horowitz*-Quotienten (p_aO_2/F_iO_2), der Thrombozytenzahl, dem Bilirubinwert, dem mittleren arteriellen Druck, der Glasgow Coma Scale (GCS) und dem Serum-Kreatinin (s. Tabelle 1). Eine Erhöhung des SOFA-Scores ist beim kritisch kranken Patienten mit einer höheren Mortalität assoziiert ⁹.

Tabelle 1 SOFA-Score

Organ	Parameter	1	2	3	4
Lunge	PaO ₂ [mmHg]	<400	<300	<200 mit Beatmung	<100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin oder Ausfuhrmenge [mg/dL] [ml/Tag]	1,2-1,9 -	2,0-3,4 -	3,5-4,9 <500	≥5,0 <200
Leber	Bilirubin [mg/dL]	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12,0
Herz/Kreislauf	Blutdruck und Katecholamine. [mmHg] [mg/kg*min]	MAP <70	Katechol niedrig	Katechol mittel	Katechol hoch
Blut	Thrombozyten. [1000/mm ³]	<150	<100	<50	<20
ZNS	Glasgow Coma Scale	14-13	12-10	9-6	<6

Dargestellt ist der SOFA-Score und die Erhebung anhand eines Punktescores zur Evaluation der Organ(dys)funktion.

Katecholamindosis: -niedrig = Dopamin ≤5 oder Dobutamin (jede Dosis für min. 1 Stunde)
-mittel = Dopamin >5 oder Adrenalin/Noradrenalin ≤0,1
-hoch = Dopamin >15 oder Adrenalin/Noradrenalin >0,1

PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂ = inspiratorische Sauerstofffraktion, MAP = mittlerer arterieller Druck ¹⁰

Für die TARGET-Studie wurde die Sepsis über die bis 2016 gültigen Kriterien des „Systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) definiert.

Die SIRS-Kriterien lauten: ⁶

- Körperkerntemperatur ≥ 38 °C oder ≤ 36 °C
- Tachykardie ≥ 90/min
- Tachypnoe ≥ 20/min oder p_aCO₂ ≤ 33 mmHg
- Leukozyten ≥ 12000/μl, ≤ 4000/μl oder ≥ 10 % unreife Neutrophile Granulozyten

Trafen zwei der SIRS-Kriterien zu und es bestand eine gesicherte Infektion, z.B. durch eine positive Blutkultur, so wurde von einer Sepsis gesprochen. Bestand zusätzlich noch eine Organdysfunktion, so wurde von einer schweren Sepsis gesprochen.

Neuere Studien zeigten, dass zum einen die 24-Stunden-Mortalität auf Intensivstationen unabhängig von der Anzahl der SIRS-Kriterien war und zum anderen Patienten mit einer schweren Infektion durchaus nur ein oder gar kein SIRS-Kriterium erfüllten. Sie hätten somit definitionsgemäß nicht als septisch bezeichnet werden dürfen ⁷.

2.2. Epidemiologie

Die Inzidenz der Sepsis in deutschen Krankenhäusern stieg im Zeitraum von 2007-2013 jährlich um 5,7 % an und lag im Jahr 2013 bei 335/100.000 Einwohnern. Dies ist ein Anteil von 1,54 % an der Gesamtheit aller hospitalisierten Patienten. Der Anteil der Patienten mit einer schweren Sepsis stieg im gleichen Zeitraum von 27 % auf 41 % an, wobei die Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis von 49,5 % auf 43,6 % zurückging. Bei Patienten mit einem septischen Schock lag die Letalität 2013 bei 58,8 %. Zwar war auch hier die Letalität um 2,2 % rückläufig, jedoch zeigen diese Ergebnisse, dass die Letalität sowohl bei Patienten mit schwerer Sepsis als auch mit septischem Schock weiterhin hoch ist ¹².

Aktuelle epidemiologische Daten für Deutschland wurden im Rahmen der INSEP-Studie erfasst. 2013 wurde die Prävalenz der Sepsis auf insgesamt 133 Intensivstationen in 95 deutschen Krankenhäusern untersucht. Diese betrug 12,6 % für die schwere Sepsis oder den septischen Schock, wobei die Mortalität bei 34,3 % lag. Im Gegensatz dazu lag die Mortalität bei Patienten ohne Sepsis bei 6 %. Wurden die Daten nach der neuen Sepsis-3 Definition von 2016 ausgewertet, betrug die Letalität sogar 44,3 % ¹³. Das bedeutet, dass die neue Sepsisdefinition einen spezifischeren Indikator für die Sepsis darstellt.

2.3. Pathophysiologie der Sepsis

Im folgenden Kapitel werden die unterschiedlichen pathophysiologischen Aspekte der Sepsis wie die endotheliale Dysfunktion und Folgen der Perfusionsstörung beschrieben.

Das septische Krankheitsbild entsteht durch eine überschießende Reaktion auf eine Infektion. Unter physiologischen Gegebenheiten bleibt die Immunantwort auf eine lokale Entzündungsreaktion begrenzt. Im Falle einer Sepsis kommt es allerdings zu einer generalisierten Reaktion und führt im Falle einer Dysbalance zwischen lokaler und systemischer Entzündungsreaktion zu einer Schädigung von eigentlich gesundem Gewebe ¹⁶. Ursprung der generalisierten Immunantwort ist eine unkontrollierte Freisetzung von Zytokinen durch Immunzellen (sog. Zytokinsturm), welche verschiedene Signalkaskaden in Gang setzen. Diese führen u.a. zu Störungen der Makro- und Mikrozirkulation ¹⁴. Es kommt zu einer positiven Rückkopplung der Aktivierung des Immunsystems, wodurch die Immunreaktion verstärkt wird. Zusammen mit Veränderungen in der Sauerstoffverwertung und oxidativem Stress kommt es in der Sepsis zu Organschädigungen ¹⁵.

2.3.1. Endotheliale Dysfunktion und *capillary leak*

Die endotheliale Dysfunktion ist ein weiterer Pathogenesefaktor der Sepsis. Physiologisch ist das Endothel für die Aufrechterhaltung des Vasotonus und einer selektiven Permeabilität zuständig ¹⁶. In der Anfangsphase der Sepsis kommt es zu einem Absinken des mittleren arteriellen Drucks (MAP) durch zahlreiche Mechanismen wie die Vasoplegie und Katecholaminfreisetzung ¹⁶. Die Vasoplegie wird unter anderem durch eine gesteigerte

Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) ausgelöst¹⁶. Außerdem werden endogen vermehrt Katecholamine synthetisiert, was zu einer Resistenz adrenerger Rezeptoren führt¹⁶. NO ist in der Lage, mit reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) zu reagieren, wodurch Peroxynitrit entsteht¹⁴. Dieses ist wiederum sehr reaktiv und schädigt Bestandteile des Endothels irreversibel und es kommt zum Untergang von Endothelzellen¹⁴.

Eine wichtige Rolle in der Entstehung des kapillären Lecks spielt eine vermehrte Freisetzung von „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), durch untergegangene Epithelzellen und durch eine erhöhte Interaktion von Leukozyten mit dem Endothel¹⁶. VEGF führt dazu, dass Endothel-spezifische Adhäsionsproteine inaktiviert werden und somit eine höhere Permeabilität geschaffen wird. Folgen einer erhöhten Endothelpermeabilität ist ein erhöhter Austritt von Flüssigkeit in das Interstitium. Dies hat einen intravasalen Volumenmangel zur Folge, was zum einen zu einem Abfall des MAP führt und zum anderen das Verteilungsvolumen (V_d) erhöht. Dies führt z.B. unmittelbar zu einem Absinken der Antibiotikakonzentration im Zielgewebe⁷³.

VEGF wird auch in experimentellen Versuchen benutzt, um ein Kapillarleck in vitro auszulösen¹⁶.

Darüber hinaus begünstigt das *capillary leak* eine Hypalbuminämie durch eine Umverteilung von Albumin in das Interstitium¹⁸. Außerdem entsteht eine Verdünnung durch die intensivierete Volumentherapie, welche damit ebenfalls zu niedrigeren Albuminkonzentrationen führt¹⁹. Albumin ist im menschlichen Körper eines der wichtigsten Transportproteine für Antibiotika und beeinflusst die biologische aktive Fraktion eines Antibiotikums^{20,21}. Eine Hypalbuminämie hat also zur Folge, dass Antibiotika nicht mehr ausreichend zu ihrem Wirkort transportiert werden können und die Plasmakonzentration abnimmt. Eine Hypalbuminämie von <25 g/L kommt bei ca. 40-50% der betroffenen Patienten vor²².

2.3.2. Auswirkungen von Perfusion und Hypoxie

Initial findet man bei einem septischen Patienten häufig eine hyperdynamische Kreislauftsituation, welche mit einem gesteigerten Herzzeitvolumen einhergeht⁴. Die dadurch resultierende gesteigerte Organdurchblutung in der Initialphase hat dabei Auswirkungen auf die Serumkonzentration von Antibiotika. Durch eine initial gesteigerte renale Perfusion steigt die Clearance an und die Serumkonzentration von Medikamenten und anderen Substanzen nimmt ab. Diese so genannte „augmented renal clearance“ (ARC) führt gerade bei hydrophilen Antibiotika wie Piperacillin zu einer erhöhten renalen Ausscheidung⁴⁶.

Im weiteren Verlauf der Sepsis kommt es zu einem Abfall des MAP und zur Abnahme der Organperfusion. Einerseits wird die Hypotension durch die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und andererseits durch das *capillary leak* hervorgerufen. Störungen der Nierenperfusion führen dann zu einem Abfall der Clearance und einer verminderten

Ausscheidung der Antibiotika^{47 48}. Eine Überdosierung und toxische Nebenwirkungen können die Folge sein⁴⁹.

Die perfusionsbedingte Ischämie führt zu Hypoxie, welche weitere proinflammatorische Reaktionen bedingt¹⁴. Es entstehen reaktive Sauerstoffspezies, die eine Schädigung des Gewebes potenzieren¹⁴. Gleichzeitig ist die Konzentration antioxidativer Reagenzien im Blut erniedrigt, was den oxidativen Stress verstärkt¹⁴. Dies bewirkt, dass vor allem die DNA der Mitochondrien geschädigt wird, da diese sehr anfällig für Oxidation ist.¹⁴. Die resultierende mitochondriale Dysfunktion führt zu einer zellulären Sauerstoffverwertungsstörung mit konsekutivem Zelluntergang und Organschädigung¹⁴.

Es kommt also im Rahmen einer Sepsis zu einer Vielzahl von Schädigungen und physiologischen Veränderungen. Die Freisetzung von NO führt zu einer Vasodilatation. Zusammen mit Störungen der Makro- und Mikrozirkulation kommt es folglich zu einer Hypotension. Durch die vermehrte Aktivierung prokoagulatorischer Faktoren bei gleichzeitigem Verbrauch von Antikoagulantien kommt es zu einer Hyperkoagulabilität, bis hin zur disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC). Das Endothel wird durch Leukozytenaktivierung mit Freisetzung von Proteasen und Oxidanzien geschädigt. Durch die Endothelschädigung und die Inaktivierung endothel-spezifischer Adhäsionsproteine durch VEGF im anaeroben Milieu entsteht ein kapilläres Leck mit intravasalen Volumenmangel und konsekutiver hämodynamischer Instabilität und einem erhöhten Verteilungsvolumen. Durch diese Minderperfusion kommt es zu einer Sauerstoffminderversorgung der Organe mit der Gefahr eines Organversagens. Speziell bei der Niere führt eine Minderperfusion zur herabgesetzten Ausscheidung von Pharmaka und somit auch Antibiotika.

2.4. Therapieansätze

Für die Therapie der Sepsis gilt, dass Zeit ein entscheidender Faktor ist, um die Letalität der kritisch kranken Patienten zu senken. Es zeigte sich, dass vor allem die hämodynamische Stabilisierung, die antiinfektive Therapie und die Fokussanierung einen großen Einfluss auf das *Outcome* der Patienten haben^{25 26 27}.

Pruinelli et al. untersuchten im Rahmen ihrer Studie vier Basismaßnahmen, deren Umsetzung durch die Surviving Sepsis Campaign (SSC) innerhalb der ersten Stunde empfohlen werden:

²⁸

- Gewinnung von Blutkulturen vor einer antibiotischen Therapie
- Bestimmung des Laktats
- Therapiebeginn mit Breitspektrumantibiotika
- Gabe von 30 ml/kg KG kristalloider Lösung bei Hypotension (MAP < 65) oder Laktat > 4 mmol/L

Erhielten die Patienten keine der Maßnahmen innerhalb der ersten drei Stunden, starben

41,1 % der Patienten ²⁶. Gao et al. untersuchten unter anderem die Basismaßnahmen der SSC, welche innerhalb von sechs Stunden empfohlen werden ²⁷. Zu den Basismaßnahmen der ersten sechs Stunden gehörten neben den oben genannten auch der Einsatz von Vasopressoren bei Hypotension unter Volumentherapie und Bluttransfusionen mit einem Hämoglobinzielwert von 7-9 mg/dl. Gao et al. zeigten, dass die Mortalität im Krankenhaus bei 46% lag, wenn eine dieser Basismaßnahmen nicht umgesetzt wurde. Im Gegensatz lag die Sterblichkeit von Patienten, die alle Basismaßnahmen bekamen, bei 23 % ²⁷.

Aufgrund des *capillary leaks* kommt es gerade in den ersten Stunden einer Sepsis zu einer Flüssigkeitsverschiebung in den extravasalen Raum, die durch eine adäquate Substitution zur Sicherstellung des globalen Sauerstoffangebotes ausgeglichen werden muss. Es wird eine initiale Volumensubstitution von 30 ml/kg KG kristalloider Lösungen empfohlen. Die Volumentherapie und weitere hämodynamische Stabilisierung sollte sich grundsätzlich am klinischen Bild und an hämodynamischen Befunden (z.B. Echokardiografie) orientieren ^{25 29}. Die weitere Substitution richtet sich daher nach der Wirkung auf den Kreislauf, wie zum Beispiel den Anstieg von Blutdruck und Diurese. Es wird empfohlen, für die initiale Volumentherapie keine hämodynamischen Zielparameter mehr zu formulieren ²⁹. Dieses festgesetzte Schema erlaubt es dem behandelnden Arzt, diese Zeit zu nutzen, um präziser die hämodynamischen Parameter der Patienten zu evaluieren und im nächsten Schritt darauf zu reagieren ²⁹.

Durch eine frühzeitige, gezielte hämodynamische Therapie mit Behandlung des intravasalen Volumendefizits konnte 2001 in einer viel beachteten Studie von Rivers et al. die Letalität septischer Patienten in einer US-amerikanischen Notaufnahme positiv beeinflusst werden ³⁰. In einer 1995 veröffentlichten Studie von Gattinoni et al. entwickelte sich die Expression von verschiedenen Biomarkern (z.B. TNF- α) positiv, wenn die systemische Hypotension mit der konsekutiven Organminderperfusion frühzeitig behoben wurde ³¹. Die systemische Immunreaktion konnte so vermindert werden. Dass eine zeitnahe Stabilisierung der Hämodynamik positive Auswirkungen auf die Mortalitätsrate aufweist, illustriert erneut die immense Bedeutung der Reaktionszeit auf den Prozess der proinflammatorischen Reaktionen des menschlichen Körpers. Denn wurde die Hämodynamik erst im weiteren Verlauf optimal eingestellt, konnte die Mortalitätsrate nicht gesenkt werden, sie erhöhte sich sogar ³¹.

Obwohl eine zeitnahe hämodynamische Stabilisierung wichtig ist, sollte diese jedoch nicht unkritisch erfolgen. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 zeigte, dass kritisch kranke Sepsispatienten auf einer Intensivstation mit einer positiven kumulativen Flüssigkeitssubstitution von 6982 ml \pm 5929 ml eine höhere Mortalität nach sieben Tagen hatten, als jene mit einer positiven Bilanzierung von 2449 ml \pm 2965 ml ². Acheampong et al. untersuchten die Flüssigkeitssubstitution gezielt bei Sepsispatienten und zeigten, dass eine

anhaltende Positivbilanzierung von Sepsispatienten mit einer höheren Mortalität assoziiert war³.

Sollte trotz einer adäquaten Volumentherapie keine ausreichende Kompensation des mittleren arteriellen Drucks und der Diurese erreicht werden, ist der Einsatz von Katecholaminen indiziert²⁵. Mittel der Wahl ist hierbei Noradrenalin, um lebensbedrohlichen Hypotonien entgegenzuwirken²⁹. Kann kein ausreichendes Herzzeitvolumen erzielt werden, kann Dobutamin als Inotropikum eingesetzt werden^{25 29}.

Eine weitere wichtige Säule bei der Behandlung der Sepsis ist die antimikrobielle Therapie. Es zeigte sich, dass eine adäquate und zeitnahe antimikrobielle Therapie die Mortalität von Sepsispatienten signifikant reduziert^{32 33}. Darüber hinaus sollte die antibiotische Therapie an die individuellen Erreger und der damit zusammenhängenden Resistenzen im Verlauf angepasst werden²⁹. Ein entscheidender Punkt bei der antimikrobiellen Behandlung ist das Erreichen eines ausreichenden Wirkspiegels des Antibiotikums am Infektionsort³⁴. Entsprechend der SSC-Guidelines wird eine kalkulierte antibiotische Therapie, basierend auf pharmakokinetischen und -dynamischen Prinzipien, sowie den spezifischen Antibiotikaeigenschaften empfohlen.

Abhängig von der Lokalisation des Infektionsfokus bestehen unterschiedliche mikrobielle Spektren. Ist der Infektfokus lokalisiert, kann die antimikrobielle Therapie empirisch erweitert werden, wodurch schon vor den Ergebnissen der mikrobiellen Aufarbeitung die Therapie zielgerichtet umgestellt werden kann²⁵. Darüber hinaus muss der Infektfokus saniert werden, was mehrere Maßnahmen umfassen kann. Dabei gilt vor allem, jegliches Fremdmaterial zu entfernen bzw. auszutauschen, zugrundeliegende Probleme zu adressieren wie z.B. insuffiziente Anastomosen zu versorgen und Abszess- oder abzessähnliche Formationen zu drainieren²⁵.

2.5. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Variablen

Das Wissen über die Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) und deren Veränderungen in der Sepsis ist essenziell für die Planung einer antibiotischen Therapie.

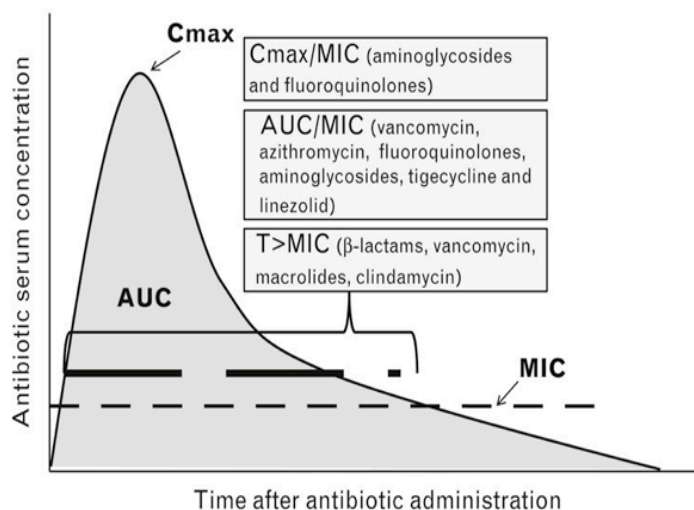
Während es sich bei der PK um die Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung des Medikamentes handelt, beschreibt die PD die Bindung und Wirkung von Medikamenten an Zielstrukturen oder Organen. Im Hinblick auf Antibiotika wird dabei zwischen bakteriostatischer und bakterizider Wirkung unterschieden³⁸. Bakteriostatisch heißt, dass das Antibiotikum das Wachstum des Bakteriums hemmt, dieses aber nicht abtötet. Bakterizid bedeutet, dass das Bakterium durch das Antibiotikum so schwer geschädigt wird, dass die Apoptose durch die Zelle eingeleitet wird³⁸. In Zusammenhang damit steht die minimale Hemmkonzentration (MHK). Die MHK gibt die niedrigste Konzentration einer antimikrobiellen Substanz an, die die Vermehrung eines Bakterienstammes unter definierten Bedingungen verhindert³⁸.

Der Wirkeffekt verschiedener Substanzklassen wird durch verschiedene Aspekte der Pharmakokinetik beschrieben, wobei zwischen unterschiedlichen Kinetiken unterschieden wird. Zum einen gilt die konzentrationsabhängige Kinetik (C_{max}/MHK) z.B. für Aminoglykoside³⁸. Es werden besonders hohe Konzentrationsspitzen benötigt, um einen ausreichend bakteriziden Effekt zu erzielen³⁹ (s. Abbildung 1).

Zum anderen gilt die konzentrations- und zeitabhängige Kinetik (Area under the curve (AUC)/MHK). Die AUC ist das Integral der Konzentrations-Zeit-Kurve und wird in Relation zur MHK des Keimes gesetzt⁴⁰. Diese Kinetik gilt für Fluorchinolone, Tigecyclin, Vancomycin, Daptomycin und Linezolid³⁸.

Eine zeitabhängige Kinetik ($fT > MHK$) gilt für β -Laktam-Antibiotika wie Piperacillin, Cephalosporine, Carbapeneme und Makrolide³⁸ (s. Abbildung 1). Bei der Therapie mit diesen Antibiotika ist es nicht wichtig, wie viel höher die Antibiotikakonzentration über der MHK ist, sondern wie lange die Konzentration des Antibiotikums über der MHK des krankheitsauslösenden Keimes liegt³⁹ (s. Abbildung 1). Es wurde gezeigt, dass ein maximaler bakterizider Effekt erreicht werden konnte, wenn die Konzentration des Antibiotikums für 60%-70% der Expositionszeit oberhalb der MHK des Erregers lag³⁹. Für den klinischen Alltag wurde zum Erreichen einer ausreichenden Gewebekonzentration und der Vermeidung von Resistenzentwicklungen sogar ein Ziel von 60-100% der Zeit oberhalb des vier- bis sechsfachen der MHK formuliert^{34 44 45}.

Abbildung 1 Darstellung von verschiedenen Pharmakokinetiken für die antibiotische Wirkung mit jeweiligem Beispiel



Diese Abbildung zeigt die für die bakterizide oder bakteriostatische optimale Wirksamkeit erforderliche Konzentrations-Zeit-Beziehung für verschiedene Antibiotikaklassen⁴¹. AUC = area under the curve, T = time, Cmax = maximale Konzentration, MIC = minimal inhibitory concentration

Die MHK von Keimen, welche oft Infektionen bei Intensivpatienten auslösen, sind im Schnitt höher als die von Keimen einer Infektion auf Normalstationen^{42 43}. Daher ist die Kenntnis über die MHK des auslösenden Keimes essenziell für die Umstellung der kalkulierten Therapie auf eine gezielte Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung von PK und PD.

In der Sepsis kommt es jedoch zu einer Vielzahl pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Veränderungen, die einen Einfluss auf den Wirkspiegel antimikrobieller Substanzen haben können.

Die *augmented renal clearance* der Anfangsphase der Sepsis führt gerade bei hydrophilen Antibiotika zu einer erhöhten renalen Ausscheidung⁴⁶. Auf die initiale hyperdynamische Phase folgt eine Minderperfusion der Organe, welche renal zu verminderter Ausscheidung und damit zu toxischen Überdosierungen führen kann^{47 48}.

In Kapitel 2.3.1 wurde bereits skizziert, dass durch das *capillary leak* das Verteilungsvolumen erhöht und ein Albuminverlust begünstigt wird. Dadurch nimmt die Zielkonzentration des Antibiotikums im Zielgewebe ab. Hinzu kommt, dass durch ein höheres Verteilungsvolumen die Zeit bis zum Erreichen eines ausreichenden Wirkspiegels erhöht wird. Ein Review von Suleiman et al. beschreibt erhöhte Verteilungsvolumen bei kritisch kranken Patienten, dessen Auswirkung besonders auf hydrophile Antibiotika wie Piperacillin zutreffen. Es wird angemerkt, dass dieses Phänomen die Konzentration von hydrophilen Antibiotika vor allem in der frühen Phase der Sepsis verringert. Außerdem wird auf die individuellen Unterschiede des Verteilungsvolumens hingewiesen. Höhere Bolusgaben bei Beginn der Antibiotikatherapie werden empfohlen⁸³.

2.6. Rolle der Applikationsform von Antibiotika

Bei der intravenösen antibiotischen Therapie werden besonders im Bereich der Intensivmedizin drei unterschiedliche Applikationsformen diskutiert. Neben einer Bolusapplikation, z.B. alle acht Stunden, kann eine prolongierte Infusion über bspw. vier Stunden und eine kontinuierliche Applikation über 24 Stunden durchgeführt werden. Brinkmann et al. haben die drei unterschiedlichen Applikationsregimes simuliert und die Konzentrationsverläufe miteinander verglichen⁵⁰ (s. Abbildung 2).

Es konnte gezeigt werden, dass bei der Bolusapplikation die einfache MHK bereits nach der Hälfte des Dosierungsintervalls unterschritten wurde. Wählte man eine prolongierte Applikationsform, konnte die Unterschreitung der vierfachen MHK verzögert, aber nicht verhindert werden. Dies ist nur durch eine kontinuierliche Applikationsform zu erreichen, wobei deutlich auf das Vorhandensein des TDMs hingewiesen wird. Belegt wird dies durch die Ergebnisse anderer intensivmedizinischer Studien^{12 41 51 52}.

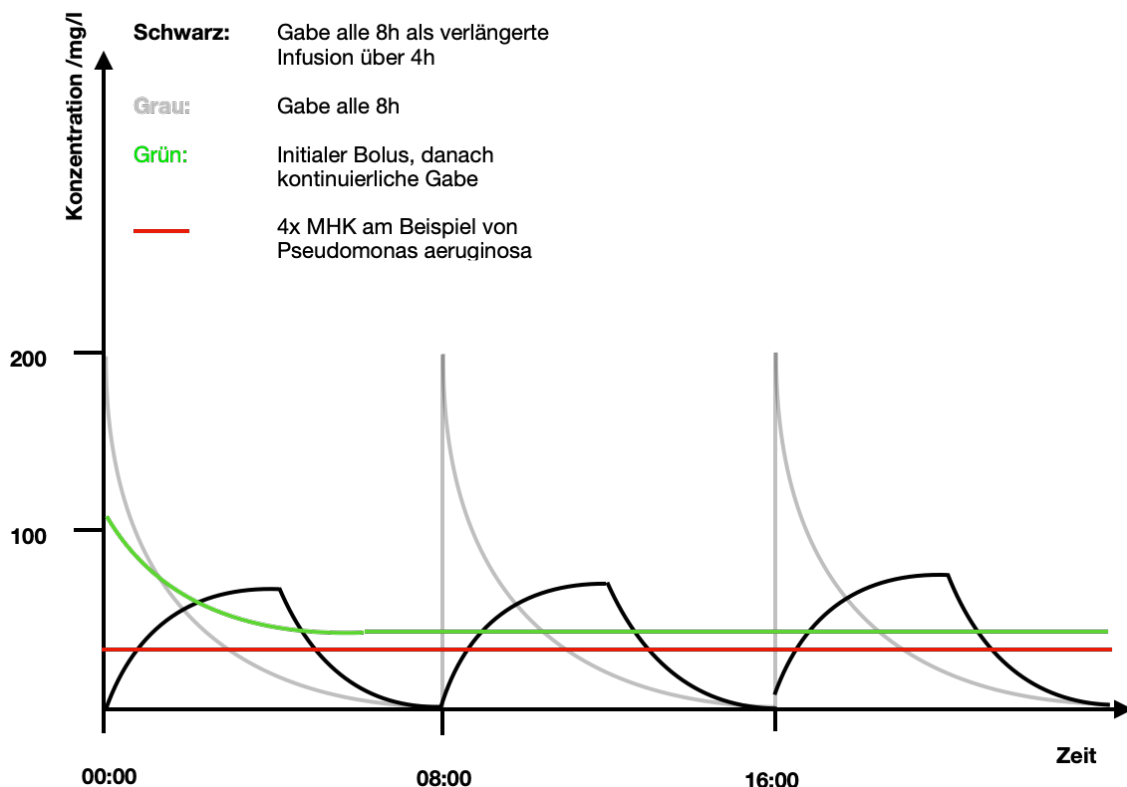
Lorente et al. zeigten in einer retrospektiven monozentrischen Studie an 80 Patienten, dass bei einer ventilator-assoziierten Pneumonie die Patienten von einer kontinuierlichen Applikation des Antibiotikums profitierten⁵². Wurde Meropenem kontinuierlich gegeben, hatten

die Patienten eine signifikant bessere klinische Heilungsrate als Patienten mit einer intermittierenden Antibiotikagabe.

In einer prospektiven, doppelt verblindeten, randomisierten Studie wurde gezeigt, dass die Ziel-MHK bei 82% der Sepsispatienten mit einer kontinuierlichen Gabe des Antibiotikums zum Zeitpunkt der Blutabnahme nicht unterschritten wurde. Im Vergleich wurde nur bei 29% der Patienten mit einer intermittierenden Gabe die Ziel-MHK erreicht. Außerdem war die klinische Heilungsrate statistisch signifikant höher⁵¹.

Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass bei Piperacillingabe eine maximale Zeit der Konzentration über der Ziel-MHK leichter erreicht werden kann, wenn die Applikation auf mindestens 40-50% des Dosierungsintervalls prolongiert wird. Es wird angenommen, dass dies auch erreicht werden kann, wenn das Antibiotikum kontinuierlich gegeben wird. Auch in der sog. BLISS-Studie mit insgesamt 140 Sepsispatienten war die kontinuierliche Gabe im Vergleich mit der intermittierenden Gabe mit einer signifikant höheren Heilungsrate und häufigerem Erreichen der definierten PK/PD-Ziele assoziiert, was jedoch keinen Effekt auf die Mortalität hatte⁴¹. Andere Analysen beschrieben ebenfalls höhere Heilungsraten und eine verkürzte Liegedauer auf der Intensivstation, wenn Patienten eine kontinuierliche Antibiotikagabe erhielten^{51 53}. Insgesamt konnte bisher in den Studien jedoch kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Mortalität zwischen intermittierender und kontinuierlicher Antibiotikagabe nachgewiesen werden^{51 53 54}.

Abbildung 2 Simulation verschiedener Applikationsformen



In der Abbildung ist der Verlauf der Plasmakonzentration von Antibiotika für die verschiedenen Applikationsformen dargestellt. In dem Beispiel wurde die 4x MHK von Pseudomonas aeruginosa gewählt. Man erkennt, dass sowohl bei der Bolusgabe alle 8h (grau) als auch bei der prolongierten Infusion über 4h (schwarz) die Plasmakonzentration noch vor der nächsten Gabe unter den Wert der 4x MHK sinkt. Alleine bei der kontinuierlichen Gabe mit vorausgegangener Bolusapplikation (grün) bleibt die Plasmakonzentration über der 4x MHK. Modifiziert nach Brinkmann et al. ⁵⁰.

2.7. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Therapeutisches Drug Monitoring ist definiert als die labortechnische Messung eines chemischen Parameters, welcher im Rahmen der medizinischen Interpretation direkt die weitere Gabe dieses Medikaments beeinflusst ⁵⁵. Dabei soll die Konzentration des Medikaments konstant bleiben und Dosisregimes entsprechend individualisiert und optimiert werden ⁵⁶.

Ziele einer antimikrobiellen Therapie sind neben der bestmöglichen Effektivität auch das Vermeiden toxischer Effekte und eine Reduktion der Therapiekosten. Dafür müssen Informationen bezüglich „Auswahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer“ ⁵⁷ berücksichtigt werden, um eine optimale Therapie zu gewährleisten. Das TDM bietet die Möglichkeit, die Dosierung von Antibiotika dahingehend zu verbessern, dass nicht nur die zuvor beschriebenen hohen Morbiditäts- und Mortalitätszahlen reduziert werden können; es kann zusätzlich ein wichtiges Werkzeug im Kampf gegen Resistenzbildung gegenüber Antibiotika und zu hoher Kosten im Gesundheitssektor darstellen ⁵⁸.

Voraussetzung für ein erfolgreiches TDM ist neben den Kenntnissen über die Pharmakokinetik auch die Sensibilität des Erregers gegenüber dem Antibiotikum. Ist die Pharmakokinetik nun durch Krankheitsprozesse verändert und variiert, nimmt das TDM eine besondere Rolle ein, da auf den antibiotischen Bedarf individuell reagiert werden kann.

Aber nicht jedes Medikament ist für ein TDM geeignet. Roberts et al. formulierten sowohl medikamenten-, als auch patientenbezogene Faktoren, die ein TDM legitimieren ⁵⁸ (s. Tabelle 2). Medikamente mit einer großen interindividuellen Variabilität, einer kleinen therapeutischen Breite und einer gesicherten Konzentrations-Effekt-Beziehung oder auch Toxizität sind besonders geeignet ^{38 56}. Als patientenseitige Faktoren nennen Roberts et al. bekannte oder erwartete Medikamenteninteraktionen, erwartete Medikamentennebenwirkungen oder Toxizität, erwarteter Medikamentenmissbrauch, ein unerklärbares Versagen der Therapie und eine erwartete Non-Compliance (s. Tabelle 2) ^{38 58}.

Tabelle 2 Voraussetzungen und Indikationen zur Durchführung eines therapeutischen Drug Monitorings (TDM).

Voraussetzungen für ein TDM
<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer Konzentrations-Wirkungs-Beziehung, die stärker ist als die Beziehung zwischen Dosierung und Wirkung (Voraussetzung: relevante Korrelation zwischen Plasmakonzentration und einer vermuteten Konzentration am Wirkort) • Arzneimittel besitzt eine geringe therapeutische Breite • Zu erwartende Konzentrationen nach Einnahme einer fixen Dosierung sind aufgrund hoher intra- und interindividuellen Variabilität nicht vorhersehbar • Klinische Effekte sind schwer zu erfassen • Schnelle und zuverlässige analytische Nachweisverfahren für die valide Bestimmung der Analyte und Metabolite
Indikationen bzw. Auswahlkriterien für ein TDM
<ul style="list-style-type: none"> • Ausbleiben einer klinischen Besserung bei empfohlener Dosierung • Verdacht auf Intoxikation • Verdacht auf fehlende Adhärenz • Nicht-lineare Pharmakokinetik • Fragliche Arzneimittelinteraktion • Spezielle Patientengruppen: Frühgeborene, Neugeborene, Kinder und ältere Patienten • Vorliegen von Nieren-/Leberfunktionsstörungen • Anwendung bei lebensbedrohlichen Erkrankungen

Modifiziert, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Carsten Müller, nach Nosseir et al. ⁵⁹

Roberts et al. formulierten, dass das Monitoring von Antibiotikaspiegeln positiv zum Outcome des kritisch kranken Patienten beitragen könnte, da es das Erreichen eines steady-states anzeigt ⁶⁰. Die Autoren zeigten, dass 74,2 % der kritisch kranken Patienten nicht den steady-state einer erfolgreichen antibiotischen Therapie erreichten. Der steady-state ist erreicht, wenn die Aufnahme eines Stoffes und dessen Ausscheidung sich nahezu ausgleichen und dadurch die Konzentration konstant bleibt ⁶¹.

In einer Studie von Blondiaux et al. wurde untersucht, ob mit Anpassung der Dosis ein Serumspiegel innerhalb der therapeutisch wirksamen Antibiotikakonzentration erreicht werden konnte ⁴⁵. Die Autoren zeigten, dass diese Quote der Patienten mit Serumspiegeln innerhalb des Zielbereiches durch eine Dosisanpassung auf Basis eines TDM von 50 % auf 75 % angehoben werden konnte ⁴⁵.

Auch de Waele et al. kamen zu dem Ergebnis, dass ein Wirkspiegel im Bereich der vierfachen MHK öfter erreicht wurde, wenn die Patienten mit Hilfe von TDM eine tägliche Dosisanpassung erhielten ⁶². In ihrer Studie mit insgesamt 41 Patienten war in der Interventionsgruppe bei 76% der Patienten eine Dosisanpassung notwendig, dafür erreichten in dieser Gruppe aber 57,9% der Patienten das angestrebte Konzentrationsziel einer vierfachen MHK. In der Kontrollgruppe waren es lediglich 15,8%.

Die Patienten, welche ein definiertes Konzentrationsziel nicht erhalten, gelten als unterdosiert. Unterdosierungen können nicht nur den Krankheitsverlauf prolongieren und eine eventuelle Heilung hinauszögern oder verhindern; auch eine Resistenzbildung wird durch zu niedrige Antibiotikaspiegel im Serum gefördert ^{63 64}.

Studien belegen, dass TDM dazu beitragen kann, toxische Nebenwirkungen einer antiinfektiven Therapie zu verhindern. Am Beispiel von Vancomycin wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass zu hohe Serumspiegel über einen längeren Zeitraum zu Nierenschädigungen führen^{65,66}. Außerdem wurde gezeigt, dass Patienten, die an einem TDM-Programm teilnahmen, statistisch signifikant seltener nephrotoxische Schäden durch Vancomycin erlitten⁶⁵.

Erhöhte Antibiotikaspiegel von β -Lactam-Antibiotika können neurotoxisch im Sinne von Vigilanzminderung oder Krampfanfällen wirken⁶⁷. Eine andere Studie fand signifikant erhöhte Piperacillin-Spiegel bei Patienten mit neurologischen Komplikationen oder einer Nierenschädigung⁶⁸.

Einen positiven kostensenkenden Effekt sowie eine Verkürzung der Liegedauer durch TDM wiesen van Lent-Evers et al. in ihrer 1999 veröffentlichten Studie nach⁶⁹.

2.8. Ziele der Arbeit

Die Veränderungen der metabolischen und hämodynamischen Vorgänge bei septischen Patienten führen zu starken Schwankungen im Wirkspiegel von Piperacillin und somit zu Unter- oder Überdosierungen. Unterdosierungen haben eine insuffiziente antibiotische Therapie zur Folge³⁴, während eine toxische Schädigung durch zu hohe Spiegel möglich ist. Hinzu kommt, dass es im Rahmen einer intravasalen Volumentherapie bei einer Sepsis und/oder reduzierter Diurese zu einer kumulativen positiven Flüssigkeitsbilanz kommt⁴. Eine ausgeprägte Positivbilanzierung führt zu Veränderungen des Verteilungsvolumens⁷⁴. Bestehende Untersuchungen untersuchten die Auswirkung des Verteilungsvolumens auf den Plasmaspiegel von Antibiotika. Die alleinige Auswertung der Flüssigkeitsbilanz und dessen Zusammenhang mit der Höhe der Plasmaspiegel von Antibiotika wurde bislang noch nicht untersucht.

Wie bereits dargestellt, ist ein Spiegel des Antibiotikums oberhalb der MHK erforderlich, um eine suffiziente Therapie sicherzustellen. Jedoch ist im klinischen Alltag oft nicht bekannt, ob diese MHK zu jedem Zeitpunkt der Therapie erreicht wird, da TDM noch nicht standardmäßig in der Sepsistherapie etabliert ist.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde im Rahmen der primären Fragestellung exploriert, ob die Höhe des Plasmaspiegels von Piperacillin bei kritisch kranken Intensivpatienten mit schwerer Sepsis mit der Höhe der Flüssigkeitsbilanzierung nach einem Behandlungstag assoziiert ist. Hierfür wurde das Gesamtkollektiv (n = 29) untersucht, da alle Patienten die gleiche Dosierung des Antibiotikums erhielten. Dieser Zeitpunkt ist definiert als primärer Messzeitpunkt. Dem gegenüber steht, dass der Plasmaspiegel von Piperacillin und die Flüssigkeitsbilanzierung nicht assoziiert sind. Die Flüssigkeitsbilanzierung ist definiert als die

Differenz aus den eingeführten Flüssigkeitsvolumen und den ausgeschiedenen Flüssigkeitsvolumen.

Weitere Untersuchungen waren Inhalt der sekundären Fragestellung, anhand welcher exploriert wurde, ob noch weitere Einflussfaktoren auf den Plasmaspiegel von Piperacillin vorlagen.

Als sekundäre Messzeitpunkte wurde die Flüssigkeitsbilanz des zweiten und des dritten Tages in Zusammenhang mit der jeweiligen Plasmakonzentration von Piperacillin ausgewertet. Hierfür wurden die Daten des Subkollektivs ausgewertet, in dem sich Patienten mit gleichbleibender Piperacillindosierung befanden. Weiterhin wurde untersucht, ob die alleinige Volumenzufuhr mit der Plasmakonzentration von Piperacillin assoziiert war. Dies wurde zum einen am Gesamtkollektiv an Tag 1, zum anderen im Subkollektiv an den Tagen 2 und 3 betrachtet. Die Volumenzufuhr ist hierbei die Summe aller zugeführten Flüssigkeiten.

Da verschiedene Faktoren einen Einfluss auf das Verteilungsvolumen haben können, wurden weitere Untersuchungen im Rahmen der sekundären Fragestellung durchgeführt.

Als dritte Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen BMI der Patienten und Plasmaspiegel von Piperacillin beobachtet. Hierfür wurde das Gesamtkollektiv an Tag 1 betrachtet. Da der BMI nicht tagesaktuell erhoben wurde, erfolgte die Untersuchung nur an Tag 1. Gerade die GFR spielt eine große Rolle in der Behandlung mit Piperacillin, da das Antibiotikum renal eliminiert wird und so der Wirkspiegel der Nierenfunktion unterliegt. Daher wurde an den Tagen 1,2 und 3 im Gesamtkollektiv der Zusammenhang zwischen der tagesaktuellen GFR und den Plasmaspiegeln von Piperacillin betrachtet. Als letzte Analyse wurde der initiale SOFA-Score und dessen Zusammenhang mit den Plasmaspiegeln von Piperacillin exploriert. Auch dies wurde im Gesamtkollektiv an Tag 1 betrachtet. Im Rahmen der TARGET-Studie zeigte sich keine signifikante Veränderung des SOFA-Scores in den ersten 10 Tagen, sodass nur der initiale SOFA-Score betrachtet wurde.

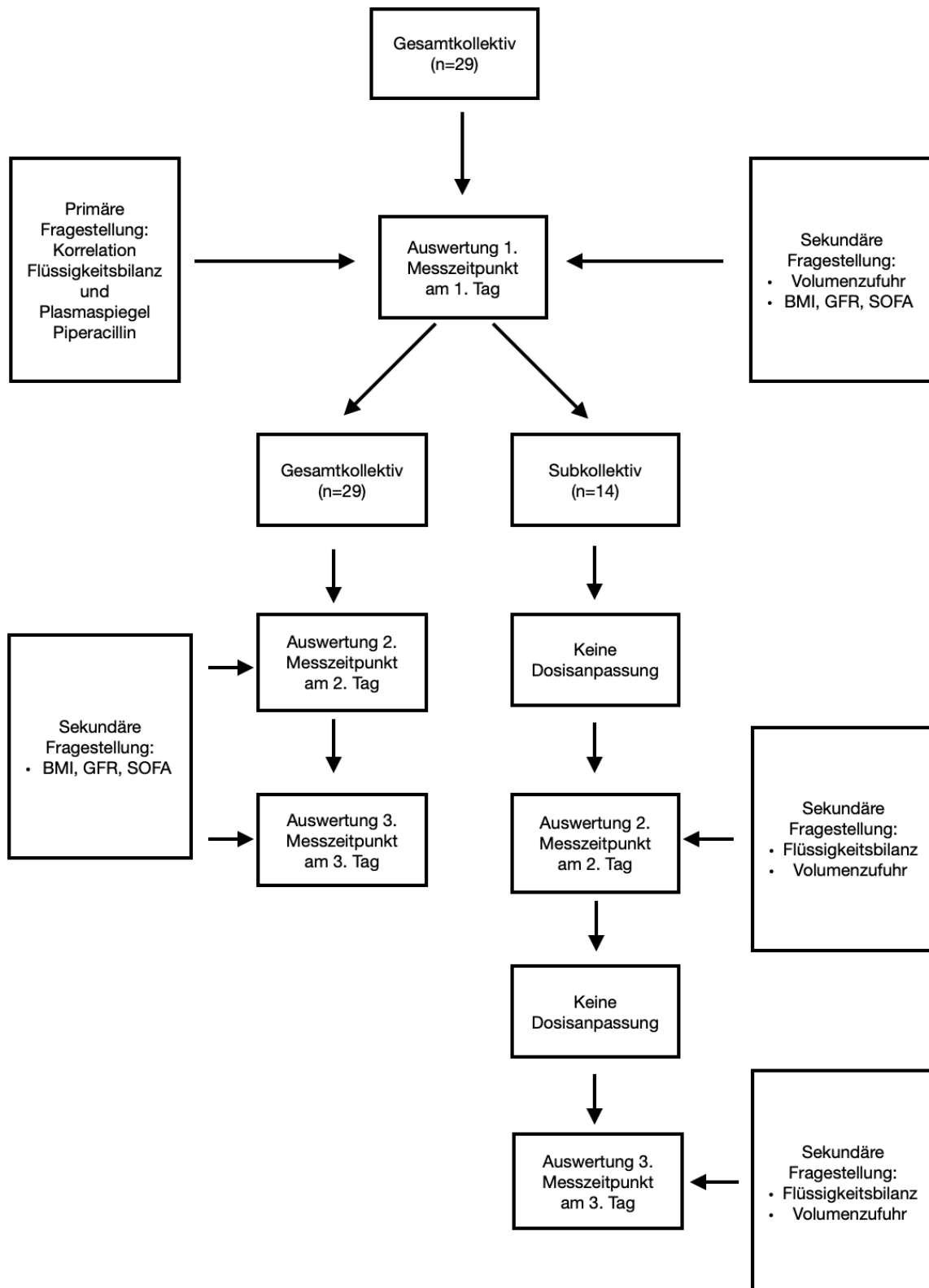
Eine Übersicht der Untersuchungen liefert Tabelle 3.

Tabelle 3 Darstellung der primären und sekundären Fragestellung

	Untersuchung	Studienkollektiv	Therapietag
Primäre Fragestellung	Korrelation Flüssigkeitsbilanzierung mit Plasmaspiegel	Gesamtkollektiv	Tag 1
Sekundäre Fragestellung	Korrelation Flüssigkeitsbilanzierung mit Plasmaspiegel	Subkollektiv	Tag 2, 3
	Korrelation Volumenzufuhr mit Plasmaspiegel	Gesamtkollektiv	Tag 1
		Subkollektiv	Tag 2, 3
	Korrelation BMI mit Plasmaspiegel	Gesamtkollektiv	Tag 1
	Korrelation SOFA mit Plasmaspiegel	Gesamtkollektiv	Tag 1
Korrelation GFR mit Plasmaspiegel	Gesamtkollektiv	Tag 1, 2, 3	

Dargestellt sind die jeweiligen Untersuchungen zur Exploration der primären und sekundären Fragestellung. Außerdem wird dargestellt, an welchem Kollektiv und an welchem Therapietag die entsprechende Korrelation betrachtet wurde. Im Gesamtkollektiv betrug $n = 29$. Im Subkollektiv betrug $n = 14$.

Abbildung 3 Darstellung der Methodik



Dargestellt ist die Methodik der vorliegenden Dissertation in Form eines Flowcharts. Es wird deutlich, dass für die primäre Fragestellung das gesamte Kollektiv einbezogen wurde, es wurden nur die Daten an Tag 1 ausgewertet. Für die sekundäre Fragestellung wurden die verschiedenen Untersuchungen auch an den darauffolgenden Tagen durchgeführt. Die Konfounder wurden ebenfalls am Gesamtkollektiv untersucht.

3. Material und Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten der an der Universitätsklinik Köln in die TARGET-Studie eingeschlossenen Patienten untersucht. Bei der TARGET-Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische klinische Prüfung zum Einfluss von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) von Piperacillin auf die Organfunktionen und das Überleben von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock. Die Studie wurde durch das integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum Sepsis und Sepsisfolgen (CSCC) an der Universitätsklinik Jena geleitet ⁵.

3.1. Forschungsdesign

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine post-hoc retrospektive, explorative Untersuchung. Es wurde versucht bereits existierende Daten in der vorliegenden Kohorte zu reproduzieren. Der retrospektive Charakter, sowie die geringe Fallzahl von $n = 29$ legen ein rein exploratives Vorgehen nahe. Es liegen bereits empirische Hinweise auf einen hypothetisierten Zusammenhang zwischen den beobachteten Variablen vor, welche in Kapitel 2.8 dargelegt wurden. Zum Zeitpunkt der Erhebung wurde die Generierung einer größeren Fallzahl durch Ressourcengründe erschwert. Diese Gründe ergeben sich aus dem Studiendesign, da nur Patienten an einem Standort in einem bestimmten Zeitraum rekrutiert werden konnten.

Es muss mit besonderem Hinblick auf die geringe Power auf den vorläufigen Charakter und die eingeschränkte Generalisierbarkeit dieser explorativen Untersuchung hingewiesen werden. In diesem Kontext kann die vorliegende Exploration Hinweise auf erste Trends zeigen, sowie potenziell Hinweise für größer angelegte, prospektive Studien liefern.

3.2. TARGET-Studie und Kollektivdefinition der vorliegenden Arbeit

Als Studiendesign wurde für TARGET eine einfach verblindete, randomisiert kontrollierte Therapieoptimierungsstudie im Parallelgruppendesign gewählt. Randomisiert wurde dabei mit einem Verhältnis von 1:1 durch einen computerbasierten Algorithmus, stratifiziert nach Behandlungszentrum. Dabei wurden ausschließlich die Patienten und nicht die behandelnden Ärzte verblindet.

In der Interventionsgruppe erfolgte ein TDM von Piperacillin (PipTDM) mit anschließender Anpassung der Antibiotikadosierung an den gemessenen Plasmaspiegel. In der Kontrollgruppe wurden Patienten mit den gleichen Einschlusskriterien ohne TDM (PipKon) behandelt. Hier erfolgte keine Anpassung der Antibiotikadosierung an den Plasmaspiegel von Piperacillin. Ein Follow-up der Patienten wurde 28 Tage nach Randomisierung durchgeführt.

Primäres Ziel der Prüfung war der Einfluss der Intervention auf die Morbidität, welche anhand des SOFA-Scores gemessen wurde. Als sekundäre Ziele wurden der Einfluss auf die Mortalität, der Antibiotikaverbrauch/-therapiedauer, Krankenhaus- und Intensivstations-

verweildauer sowie die Sicherheit der Intervention formuliert (Bundesinstitut für Arzneimittel Votum 4041358).

Die Auswertung der Daten für die vorliegende Fragestellung erfolgte mit Zustimmung des Studienzentrums in Jena.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Studiengruppen neu definiert. Die Gesamtzahl der an der Uniklinik eingeschlossenen Patienten betrug $n = 29$ und entspricht in der vorliegenden Arbeit dem Gesamtkollektiv. Weiterhin wurden die Patienten ohne Anpassung der Antibiotikadosierungen untersucht; dies entspricht der Kontrollgruppe PipKon der TARGET-Studie. Diese Patientengruppe entspricht in der vorliegenden Arbeit dem Subkollektiv mit $n = 14$. Bei den übrigen Patienten erfolgte eine Dosisanpassung von Piperacillin anhand des tagesaktuellen Plasmaspiegels. Um Störfaktoren von unterschiedlichen Dosierungen auf die Korrelation von Flüssigkeitsbilanzierung und Plasmaspiegel auszuschließen, wurde dieses Kollektiv in Hinsicht auf diese Fragestellungen nicht weiter untersucht. Zur Untersuchung der Korrelation zwischen Konfoundern (BMI, GFR, SOFA-Score) und Plasmaspiegel von Piperacillin wurde erneut das Gesamtkollektiv herangezogen.

3.2.1. Einschlusskriterien in der TARGET-Studie

Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllten, konnten in die TARGET-Studie eingeschlossen werden:

- Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks
- Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks nicht länger zurückliegend als 24 Stunden vor Randomisierung
- Geplante oder gestartete Therapie mit Piperacillin
- Alter ≥ 18 Jahre
- Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten oder dessen gesetzlicher Betreuer oder Bevollmächtigter

3.2.2. Ausschlusskriterien der TARGET-Studie

Folgende Kriterien führten zu einem Ausschluss an der Studienteilnahme:

- Schwangerschaft/Stillzeit
- Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen β -Laktam-Antibiotika oder gegen einen der sonstigen Bestandteile der Prüfsubstanz
- Vorbehandlung mit Piperacillin (in Kombination mit Tazobactam) >24 h vor Randomisierung
- Teilnahme des Patienten an einer anderen interventionellen klinischen Prüfung
- Vorherige Studienteilnahme (TARGET)
- Therapiebeschränkung oder -einstellung (z.B. Do-not-reanimate (DNR)-Order)

- Eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C)
- Lebenserwartung < 28 Tage aufgrund von Nebenerkrankungen

3.2.3. Definition der schweren Sepsis

In der TARGET-Studie erfolgte der Einschluss der Patienten anhand der bis 2016 gültigen Sepsis-Definition. Es mussten mindestens zwei SIRS-Kriterien und mindestens eine Organdysfunktion für die Diagnose der Sepsis vorliegen.

Die Kriterien der SIRS lauten ⁶:

- Körperkerntemperatur $\geq 38\text{ °C}$ oder $\leq 36\text{ °C}$
- Tachykardie $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe $\geq 20/\text{min}$ oder $p_a\text{CO}_2 \leq 33\text{ mmHg}$
- Leukozyten $\geq 12000/\mu\text{l}$, $\leq 4000/\mu\text{l}$ oder $\geq 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten

Eine schwere Sepsis lag im Rahmen dieser Studie vor, wenn beide der folgenden Kriterien erfüllt waren:

- **Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation** (hierzu musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein):
 - mikrobiologisch gesicherte Infektion
 - klinisch gesicherte Infektion
- **Sepsis assoziierte Organdysfunktion innerhalb der letzten 24 Stunden** (hierzu musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein):
 - **Akute Enzephalopathie** (reduzierte Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit, Delir ohne Beeinflussung durch Psychotropika)
 - **Thrombozytopenie** (Thrombozyten $\leq 100.000/\mu\text{l}$ oder Thrombozytenabfall $>30\%$ in 24 Std., eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein)
 - **Arterielle Hypoxämie** ($p_a\text{O}_2 < 10\text{ kPa}$ (75 mmHg) unter Raumluft, $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2 \leq 33\text{ kPa}$ (250 mmHg) ohne manifeste pulmonale o. kardiale Erkrankung als Ursache)
 - **Arterielle Hypotension** (systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90\text{ mmHg}$ oder mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 70\text{ mmHg}$ über mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen)
 - **Renale Dysfunktion** (Urinausscheidung $\leq 0,5\text{ ml/kg/Std.}$ über mindestens eine Stunde trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serum-Kreatinins $\geq 2\times$ über den Referenzbereich des jeweiligen Labors)
 - **Metabolische Azidose** (Basendefizit $\geq 5,0\text{ mmol/l}$ oder eine Plasma-Laktat-Konzentration $\geq 1,5\times$ oberhalb des Referenzbereichs des jeweiligen Labors)

Inzwischen gelten für die Diagnostizierung der Sepsis die nach 2016 publizierte Sepsis-3-Definition (s. Kapitel 2.1).

3.2.4. Dosierung von Piperacillin/Tazobactam

Die Therapie im Gesamtkollektiv wurde mit einer Bolusgabe von 4,5g Piperacillin/Tazobactam über 30 Minuten eingeleitet. Unmittelbar im Anschluss wurde eine kontinuierliche intravenöse Infusion, abhängig von der aktuellen Nierenfunktion, durchgeführt. Bei einem 50 ml Perfusor mit 4,5g Piperacillin/Tazobactam auf 50 ml NaCl 0,9% wurde die Laufrate wie folgt gewählt:

- eGFR \geq 20 ml/min: 13,5g Pip/Taz über 24h (6,3ml/h)
- eGFR $<$ 20 ml/min: 9g Pip/Taz über 24h (4,2 ml/h)

In der Interventionsgruppe (PipTDM) erfolgte ab dem ersten Tag nach der Randomisierung eine Steuerung der Antibiotikadosierung durch tägliches TDM und somit eine tägliche Anpassung der Laufrate an die gemessene Piperacillinkonzentration unter Berücksichtigung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers (s. Tabelle 4). Die neue Perfusorlaufrate errechnete sich wie folgt:

$$\text{Neue Perfusorlaufrate} = \frac{\text{Soll-Serumkonzentration}}{\text{Ist-Serumkonzentration}} \times \text{Perfusorlaufrate}$$

In der Kontrollgruppe (PipKon) erfolgte weiter die kontinuierliche intravenöse Applikation mittels Perfusor über 24h mit gleichbleibender Laufrate. Die Dosis wurde über den gesamten Behandlungszeitraum wie oben beschrieben beibehalten. Eine Anpassung der Dosis erfolgte lediglich bei Änderungen der Nierenfunktion. Auch in der Kontrollgruppe wurde täglich der Plasmaspiegel gemessen, die Ergebnisse waren allerdings verblindet.

Für den ersten Behandlungstag erhielten die Patienten somit im gesamten Kollektiv die gleiche Menge Piperacillin. Im Anschluss ergaben sich für die Interventionsgruppe unterschiedliche Dosierungen für Piperacillin für die folgenden Tage. In der Kontrollgruppe blieben die Dosierungen gleich. Um Störeinflüsse von unterschiedlichen Dosierungen auf die Messung auszuschließen entspricht die Kontrollgruppe der TARGET-Studie dem Subkollektiv der vorliegenden Arbeit.

Waren die Patienten bereits mit Pip/Taz vorbehandelt ($<$ 24h, s. Ausschlusskriterien), entfiel in beiden Studienarmen die initiale Bolusgabe. Die antibiotische Behandlungsdauer unterlag der Maßgabe des behandelnden Arztes. In der Interventionsgruppe wurde die Angleichung der Perfusorlaufrate bis maximal zum zehnten Behandlungstag durchgeführt. Danach wurden die Patienten mit der Standarddosierung weiterbehandelt. Die Kombinationstherapie mit zusätzlichen antimikrobiellen Stoffen war im Rahmen der Studie erlaubt und oblag der Entscheidung des behandelnden Arztes.

Tabelle 4: MHK mit resultierender Zielkonzentration

Erreger (MHK)	Mittlere Zielkonzentration [Range]
Unbekannter Erreger oder Nachweis von Erreger mit MHK 16 mg/l und > 8 mg/l	80 mg/l [64-95 mg/l]
Nachweis von Erreger mit MHK 8 mg/l und > 4 mg/l	40 mg/l [32-48 mg/l]
Nachweis von Erreger mit MHK 4 mg/l	20 mg/l [16-24 mg/l]

3.2.5. Zielkonzentration von Piperacillin und Unterdosierung

Tabelle 4 zeigt die mittlere Zielkonzentrationen von Piperacillin je nach MHK des Erregers. Bei Beginn der Antibiotikatherapie ist der Erreger meist noch unbekannt, weswegen initial immer eine Zielkonzentration von 80 mg/l gewählt wurde. Nach mikrobiologischer Aufarbeitung des Erregers konnte die Zielkonzentration an die MHK des Erregers angepasst werden. Ein Patient galt als unterdosiert, wenn der gemessene Plasmaspiegel unterhalb dieser Grenzwerte lag

3.3. Flüssigkeitsbilanzierung

Da eine detaillierte Flüssigkeitsbilanzierung im Rahmen der TARGET-Studie nicht durchgeführt wurde, erfolgte für die vorliegende Arbeit eine zusätzliche retrospektive Auswertung der Flüssigkeitsbilanzen aus der Routedokumentation auf der Intensivstation. Die Flüssigkeitsbilanz wurde als das Ergebnis aus der Summe aller eingeführten Flüssigkeiten minus der Summe aller ausgeführten Flüssigkeiten definiert.

$$\text{Flüssigkeitsbilanz} = \Sigma (\text{eingeführte Flüssigkeiten}) - \Sigma (\text{ausgeführte Flüssigkeiten})$$

Die eingeführten Flüssigkeiten beinhalten:

- sämtliche über den Perfusor zugeführten Medikamente
- Kurzinfusionen
- Erythrozytenkonzentrate
- Humanalbumin (20%)
- kristalloide Lösungen
- kolloidale Lösungen
- enterale Ernährung
- oral aufgenommene Flüssigkeiten.

Als ausgeführte Flüssigkeiten wurden Urin, Schweiß, Wundsekrete, über eine Magensonde geförderte Flüssigkeit, Stuhl und Erbrochenes definiert.

Im Rahmen der Arbeit wurde neben dem Einfluss Flüssigkeitsbilanz auch der Einfluss der reinen Volumenzufuhr untersucht. Die Volumenzufuhr ist definiert als die Summe aller eingeführten Flüssigkeiten.

3.4. Probenvorbereitung und Messmethode zur Bestimmung der Plasmaspiegel von Piperacillin

Zur Ermittlung der Plasmakonzentration wurde eine UHPLC-MS/MS (Hochflüssigkeitschromatographie)-Methode benutzt, die gleichzeitig die Spiegel von Piperacillin und Tazobactam ermittelt. Dafür wurden stabile Isotope für Piperacillin und Tazobactam in einer internen Standardlösung (ITSD) verarbeitet. Daneben wurden Kalibratoren (K) und Qualitätskontrollen aus einer Plasmamatrix von gesunden Menschen hergestellt. Die Durchführung der Messung sowie ihre Vorbereitungen war ebenfalls Bestandteil der Doktorandentätigkeit.

Die Messungen erfolgten im TDM-Labor des Zentrums für Pharmakologie an der Universitätsklinik in Köln.

Bereits im Vorfeld zur TARGET-Studie erfolgten Ringtests zur Genauigkeitsbestimmung der Testmethode. Hier variierte die *inter- und intra-day-precision* zwischen 1,62 – 12,3 %, während die *inter- and intra-day-accuracy* Werte zwischen -19,6 - 11,8% aufwies. Die geringste nachweisbare Konzentration für Piperacillin betrug 0,004 mg/l, während das untere Limit für Quantifizierung 0,013 mg/l für Piperacillin betrug ⁷⁰.

3.4.1. Materialien

Zur Aufbereitung der Proben und Vorbereitung auf die Messmethode wurden folgende Materialien verwendet ⁷⁰:

- Kalibratoren (K): Plasmamatrix zum kalibrieren des Gerätes
- Qualitätskontrolle (QC): Plasmamatrix zur Kontrolle der Messergebnisse. Insgesamt wurden 3 QCs mit verschiedenen Konzentrationen von Piperacillin verwendet
 - QC1 = 5,00 mg/l
 - QC2 = 50 mg/l
 - QC3 = 115 mg/l
- Interne Standardlösung (ITSD): Isotopanaloga für die Standardisierung und quantitative Analyse
- Acetonitril (ACN): Organisches Lösungsmittel
- Methanol (MeOH)
- Accela Autosampler mit Accela 1250 Pumpe und C18-Säule: Analysegerät

3.4.2. Probenvorbereitung

Die gewonnenen Blutproben wurden unmittelbar nach Abnahme für zehn Minuten bei 3500 Umdrehungen zentrifugiert und das Plasma abpipettiert. Bei Patienten des Studienarms PipTDM wurde die Blutprobe unmittelbar weiterbearbeitet, um ein tagesgleiches Ergebnis sicher zu stellen. Entstammten die Proben der Patienten des Studienarmes PipKon, wurden die Proben bei -80°C eingefroren und für eine geschlossene Analyse wieder aufgetaut.

Gleichzeitig wurden die QC- und aufgetaut und für einige Sekunden bei 10.000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Wurde eine Messung für eine Probe aus der Kontrollgruppe durchgeführt, wurde diese Probe ebenfalls erst aufgetaut und im Anschluss zentrifugiert.

Danach wurden jeweils 50µl zentrifugiertes Material der Ks, QCs und des Patientenplasmas in ein „tube“ pipettiert. Es wurden zwei tubes mit Patientenplasma zur Doppelbestimmung angelegt. Daraufhin werden 50µl des ITSD und 500µl Acetonitril zu dem zentrifugierten Material dazu gegeben. Jedes tube wurde danach für 20 Sekunden gevortext und anschließend erneut für 10 Minuten bei 14.000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert.

Im Anschluss wurden 150µl in ein Probengefäß überführt, welches nun in das Gerät für die Analyse platziert werden konnte. Zusätzlich wurde ein Probefläschchen mit MeOH befüllt.

3.5. Zeitlicher Ablauf

Ein Kurventag ist auf der Intensivstation als ein 24-Stunden-Abschnitt von 6:00 Uhr morgens bis 6:00 Uhr morgens am Folgetag definiert. Wurde ein Patient identifiziert und hat in die Teilnahme der Studie eingewilligt, wurde dieser Kurventag als Tag 0 festgelegt. Weder der Beginn der Sepsis noch der Beginn der Therapie mit Pip/Taz lagen dabei durch die Ein- und Ausschlusskriterien länger als 24 Stunden zurück.

Am nächsten Kurventag, also an Tag 1, wurde bei allen Patienten die erste Blutprobe abgenommen. Im Studienarm PipTDM wurde die Probe unmittelbar weiterverarbeitet, um den Plasmaspiegel zu bestimmen und die Dosis gegebenenfalls anpassen zu können. Die Blutproben der Kontrollgruppe wurden zentrifugiert und das gewonnene Plasma wurde bei -80°C gelagert. Der Abnahmezeitpunkt der Blutprobe war dabei idealerweise morgens, im Rahmen der Abnahme des Standardlabors.

Die Datenerhebung für diese Arbeit erfolgte retrospektiv aus den Patientenkurven der Intensivstation und den Daten der TARGET-Studie. Da im Prüfplan nur die Gesamtbilanz erhoben wurde, wurden die verschiedenen Formen von Einfuhr und Ausfuhr für diese Arbeit aus der Patientenkurve abgelesen.

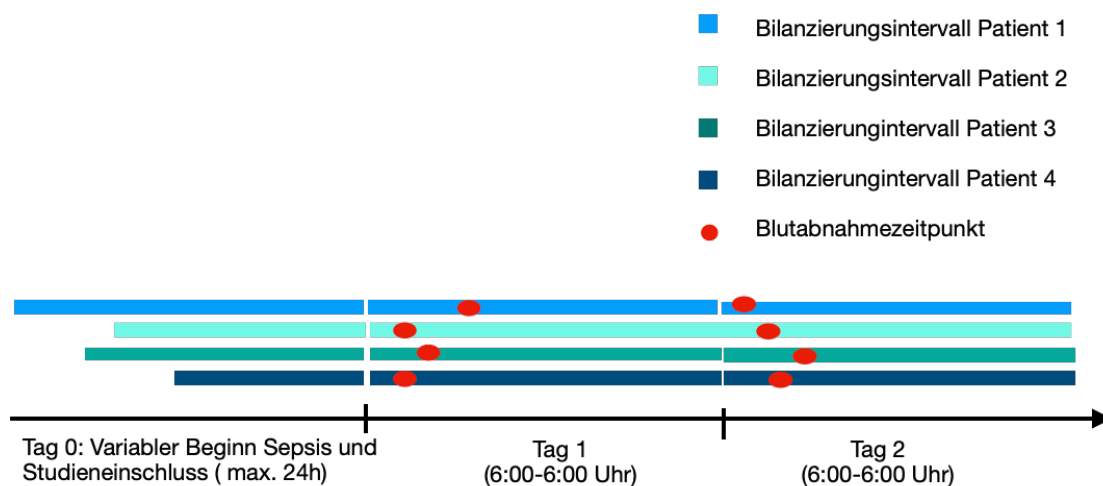
Die Flüssigkeitssubstitution wurde hierbei zuerst kumuliert als gesamte Summe von Beginn der schweren Sepsis bis zu Beginn des Kurventages 1 betrachtet. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, da bis zu diesem Zeitpunkt das Patientenkollektiv identisch behandelt, und erst nach diesem Zeitpunkt die Behandlung je nach Studienarm variierte. Dieser Bilanzierungszeitraum

wurde mit dem Plasmaspiegel von Tag 1 in Korrelation gesetzt. Ab dem Zeitpunkt des zweiten Tages wurde aufgrund der gleichbleibenden Antibiotikadosierung nur die Kontrollgruppe weiter untersucht. Danach wurde der Einfluss der täglichen Bilanzierung auf den Plasmaspiegel betrachtet. So wurde zum Beispiel die Bilanzierung von Tag 1 mit dem Plasmaspiegel von Tag 2 in Korrelation gesetzt.

Da in beiden Studiengruppen zunächst die gleiche Therapie mit der Standarddosierung erfolgte konnten bis zur ersten Blutentnahme alle Patienten einbezogen werden. Dieser Zeitpunkt und damit der Zusammenhang von Bilanzierung und Plasmaspiegel von Piperacillin wird deshalb für die Auswertung der primären Fragestellung gewählt.

Im Anschluss erhielten die Patienten Interventionsgruppe eine individuelle Piperacillindosierung, sodass nur noch die Kontrollgruppe weiter untersucht wurde. Diese Ergebnisse sind nun Inhalt der sekundären Fragestellungen und beinhalten die Analyse des Plasmaspiegels von Piperacillin in Relation zur Bilanzierung, sowie die Analyse der Unterdosierungen.

Abbildung 4 Schematische Darstellung des Studienablaufs



Schematische Darstellung des Studienablaufes am Beispiel von 4 Patienten. Man erkennt die unterschiedlich langen Bilanzierungsintervalle, sowie divergierende Messzeitpunkte. Das Intervall vom Beginn der Sepsis bis zum Tag 0 durfte maximal 24 h betragen und war von Patient zu Patient variabel. Daraus resultieren unterschiedliche Bilanzierungsintervalle bis Tag 1. Im Anschluss waren die Intervalle gleich.

3.6. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die Software „IBM SPSS Statistics 25“ genutzt. Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden für die demographischen und klinischen Parameter relative und absolute Häufigkeiten, sowie Lageparameter und Varianzmaße angegeben. Außerdem wurde die deskriptive Statistik nochmals getrennt für beide Studiengruppen betrachtet. Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen Flüssigkeitsbilanz

und Plasmaspiegel wurde die bivariate Korrelation zwischen den beiden Variablen geprüft. Ein negativer Wert gibt dabei eine negative Korrelation an, ein positiver Wert eine positive Korrelation. Korrelationen von 1 und -1 beschreiben einen vollständigen linearen Zusammenhang. Liegt die Korrelation zwischen 0 und 0,1/-0,1 spricht man von einem sehr schwachen linearen Zusammenhang. Liegt die Korrelation zwischen 0,1/-0,1 und 0,5/-0,5 spricht man von einem schwachen linearen Zusammenhang. Liegt die Korrelation zwischen 0,5/-0,5 und 1/-1 spricht man von einem starken linearen Zusammenhang.

Aufgrund der kleinen Stichprobengröße ($n=29$) und der begrenzten Power von Normalverteilungstests bei dieser Fallzahl wurde für alle Korrelationsanalysen der robuste Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Dieser ist weniger anfällig für Ausreißer und macht keine Annahmen über die Datenverteilung.

Aufgrund der explorativen Natur dieser Arbeit wird auf die Verwendung der Terminologie „statistisch signifikant“ verzichtet, da keine ausreichenden Voraussetzungen vorliegen um statistische Signifikanz nachzuweisen. Daher wird stattdessen von einem statistisch bedeutsamen Zusammenhang gesprochen. Zur Ermittlung der statistischen Güte zwischen zwei Mittelwerten wurde ein Mann-Whitney-U Test für zwei unabhängige Variablen durchgeführt. Dieser wurde bei einem p-Wert von $\leq 0,05$ angenommen. Für den Zusammenhang zweier nominalskalierten Variablen wurde ein χ^2 -Test verwendet.

Für die post-hoc Poweranalyse wurde die Software G*Power in der Version 3.1.9.6 benutzt.

4. Ergebnisse

Im Folgenden wird zunächst das Patientenkollektiv vorgestellt. Im Anschluss wird zur Prüfung der primären Fragestellung, ob höhere positive Flüssigkeitsbilanzierungen mit der Höhe des Plasmaspiegels von Piperacillin nach einem Therapietag assoziiert sind, die Korrelation zwischen der Gesamtbilanz und dem Plasmaspiegel von Piperacillin für das gesamte Patientenkollektiv aufgeführt.

Im Anschluss folgen die sekundären Fragestellungen. Zum einen wird die Korrelation zwischen der Volumenzufuhr und dem Plasmaspiegel von Piperacillin dargestellt, zum anderen wird die Korrelation zwischen Flüssigkeitsbilanzierung am Subkollektiv an Tag 2 und 3 und dem Plasmaspiegel von Piperacillin dokumentiert. Weiterhin werden die Korrelationen zwischen anderen Faktoren (BMI, SOFA-Score, GFR) und dem Plasmaspiegel im Gesamtkollektiv präsentiert. Für eine genaue Übersicht der verschiedenen Untersuchungen sei erneut auf Tabelle 8 (S. 45) verwiesen.

4.1. Vorstellung des gesamten Patientenkollektivs und Demografie

Für die Auswertung wurden die Daten von 29 Patienten ($n = 29$) herangezogen und ausgewertet. Tabelle 5 zeigt die demographischen Daten, sowie die diagnostizierten Organversagen bei Studieneinschluss. Die Patienten waren durchschnittlich 68,8 Jahre alt, 173,5 cm groß und 76,9 kg schwer. Der durchschnittliche BMI lag bei 25,6. Der SOFA-Score lag bei 6,8.

Bezüglich der Organdysfunktionen (s. Tabelle 5) wiesen 16 Patienten des Gesamtkollektivs (55,2 %) eine renale Dysfunktion auf und 17 Patienten (58,6 %) hatten eine arterielle Hypoxämie. Elf Patienten (37,9 %) hatten eine metabolische Azidose und insgesamt 19 Patienten (65,5 %) befanden sich per Definition im septischen Schock. Keiner der Patienten benötigte eine Nierenersatztherapie.

Tabelle 5: Vorstellung des Patientenkollektivs

		Anzahl (Prozent [%])	MW (SD)
Geschlecht	männlich	18 (62,1)	
	weiblich	11 (37,9)	
Alter [Jahre]			68,7 (12,3)
Größe [cm]			173,5 (8,2)
Gewicht [kg]			76,8 (13,4)
BMI			25,5 (4,7)
SOFA-Score			6,7 (2,8)
Organversagen		Anzahl (Prozent [%])	MW (SD)
akute Enzephalopathie		2 (6,9)	
Thrombozythopenie		1 (3,4)	
art. Hypoxämie		17 (58,6)	
renale Dysfunktion		16 (55,2)	
metabolische Azidose		11 (37,9)	
septischer Schock		19 (65,5)	

Darstellung des Patientenkollektivs. Angegeben ist die Anzahl, der Prozentsatz, Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD)

Der Ursprung der Infektion war bei 16 Patienten (55,1%) nosokomial und bei 13 Patienten (44,8%) ambulant (s. Tabelle 6). Die Pneumonie war mit 13 Fällen (44,8%) die häufigste Infektionslokalisation. Als zweithäufigste Infektionslokalisation wurde bei sechs Patienten (20,7%) der Gastrointestinaltrakt identifiziert. Bei ebenfalls sechs Patienten (20,7%) war die Lokalisation des Infektes unbekannt.

Tabelle 6 Lokalisation und Ursprung der Infektion

Lokalisation	Anzahl	Prozent [%]
Unbekannt	6	20,7
Chirurgische Wundinfektion	1	3,4
gastrointestinal	6	20,7
urogenital	1	3,4
thorakal	2	6,9
Pneumonie	13	44,8
Ursprung	Anzahl	Prozent [%]
ambulant erworben	13	44,8
nosokomial erworben	16	55,1

In der Tabelle sind die Lokalisationen und Ursprünge der Infektionen für das Gesamtkollektiv in absoluten (Anzahl) und relativen (Prozent) Angaben dargestellt.

4.2. Dosierungen, Messungen, Bilanz

Die Patienten erhielten an Tag 1 durchschnittlich 12211,3 mg Piperacillin. Der Plasmaspiegel betrug durchschnittlich 115,8 mg/l. Betrachtet man die Plasmaspiegel genauer waren an Tag 1 11 von 29 Patienten (37,9%) unterdosiert. Die Patienten waren durchschnittlich positiv bilanziert mit 2293,1 ml bei einer durchschnittlichen Volumenzufuhr von 5437,4 ml Flüssigkeit und einer Ausfuhr von 3144,3 ml.

Tabelle 7 Datenerhebung Tag 1

	Mittelwert	SD
Tagesgesamtdosis Piperacillin [mg]	12211,3	3053,8
Plasmaspiegel Piperacillin [mg/l]	115,8	77,72
Volumenzufuhr[ml]	5437,4	3438
Volumenausfuhr [ml]	3144,3	2479,3
Gesamtbilanz [ml]	2293,1	2585,4

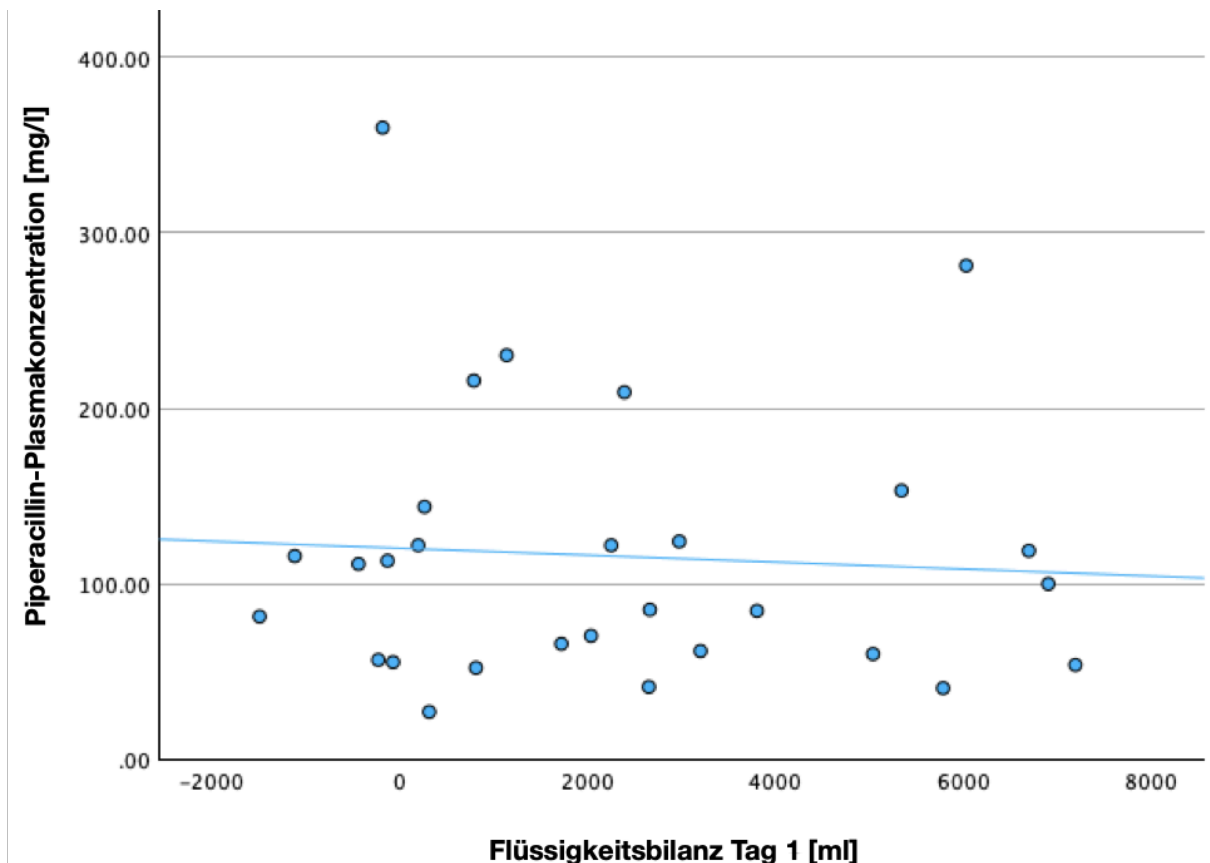
Dargestellt sind die erfassten Parameter für Tag 1 mit Mittelwert und Standardabweichung (SD)

4.3. Primäre Fragestellung: Korrelation der Flüssigkeitsbilanz mit der Höhe des Plasmaspiegels für Piperacillin an Tag 1 im Gesamtkollektiv

Da bis zum Zeitpunkt der ersten Messung noch keine Anpassung der Dosis erfolgte, wurde für die primäre Fragestellung das gesamte Patientenkollektiv ($n = 29$) untersucht. Hierfür wurde die Flüssigkeitsbilanz mit der Höhe des Plasmaspiegels in Korrelation nach Spearman gesetzt.

Wie in Abbildung 5 dargestellt ist, zeigte sich im Gesamtkollektiv an Tag 1 kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang der Flüssigkeitsbilanzen und der Höhe der Plasmaspiegel von Piperacillin ($r = -0,07$, $p = 0,73$).

Abbildung 5 Scatter Plot Flüssigkeitsbilanz [ml]/Plasmakonzentration [mg/l]



Dargestellt ist die Plasmakonzentration von Piperacillin in mg/l und die Flüssigkeitsbilanzierung in ml an Tag 1. Zusätzlich ist die Regressionslinie eingezeichnet. Die Anzahl der Patienten war $n = 29$. Das Signifikanzniveau beträgt $p = 0,73$).

4.4. Sekundäre Fragestellung

Für die Auswertung der sekundären Fragestellung wurde neben dem Gesamtkollektiv auch das Subkollektiv analysiert, welches keine Dosisanpassung an den Plasmaspiegel von Piperacillin erhielt (n = 14).

In den Tabellen 10, 11 und 12 im Anhang sind die vollständigen Daten des Patientenkollektivs dargestellt.

4.4.1. Vorstellung der Studiengruppen und Demografie

In dem Subkollektiv waren 13 von 14 Patienten (92,9%) männlich. Außerdem waren die Patienten durchschnittlich 66,6 Jahre alt, 177,4 cm groß und 74,6 kg schwer. Der durchschnittliche BMI lag bei 23,8. Der durchschnittliche SOFA-Score lag bei 6,4 (s. Tabelle 9 im Anhang).

Betrachtet man die häufigste Infektionslokalisation, die Pneumonie (42,9%), traf dies auf sechs Patienten zu (s. Tabelle 10 im Anhang).

Neun Patienten (64,3%) hatten eine renale Dysfunktion, neun Patienten (64,3%) befanden sich im septischen Schock (s. Tabelle 11 im Anhang).

4.4.2. Messergebnisse, Bilanzen und Korrelation der Flüssigkeitsbilanz mit der Höhe des Plasmaspiegels für Piperacillin

Zunächst werden die unterschiedlichen Dosierungen von Piperacillin, Messergebnisse des Plasmaspiegels und die Bilanzen dargestellt.

Die Plasmaspiegel für Piperacillin waren von Tag 1 bis Tag 3 ansteigend (103,6 mg/l → 114,4 mg/l → 278,9 mg/l; s. Tabelle 7, und Tabelle 13, 14 im Anhang). Die Flüssigkeitsbilanz nahm von Tag 1 bis Tag 3 ab, an Tag 3 waren die Patienten negativ bilanziert (s. Tabellen 7, 14, 15).

Untersucht man hier wieder die Unterdosierungen, zeigt sich, dass an Tag 2 9 von 14 Patienten (64,3%) und an Tag 3 fünf von 14 Patienten (35,7%) unterdosiert waren.

Differenziert man im Gesamtkollektiv wie viele Patienten an mindestens einem der drei Behandlungstage unterdosiert waren, trifft dies auf 68,9% der Patienten zu.

Es zeigte sich im Subkollektiv an Tag 2 kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen der Höhe der Flüssigkeitsbilanzen und der Höhe der Plasmaspiegel von Piperacillin ($r = -0,15$, $p = 0,62$).

An Tag 3 zeigte sich im Subkollektiv ebenfalls kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen der Höhe der Flüssigkeitsbilanzen und der Höhe der Plasmaspiegel von Piperacillin ($r = 0,08$, $p = 0,81$).

4.4.3. Korrelation der Volumenzufuhr mit der Höhe der Plasmaspiegel für Piperacillin

An Tag 1 zeigte sich im Gesamtkollektiv kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen der Volumenzufuhr und der Höhe der Plasmaspiegel von Piperacillin ($r = -0,18$, $p = 0,75$).

An Tag 2 und 3 zeigt sich im Subkollektiv ebenfalls kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang (Tag 2: $r = 0,03$, $p = 0,91$, Tag 3: $r = 0,03$, $p = 0,94$).

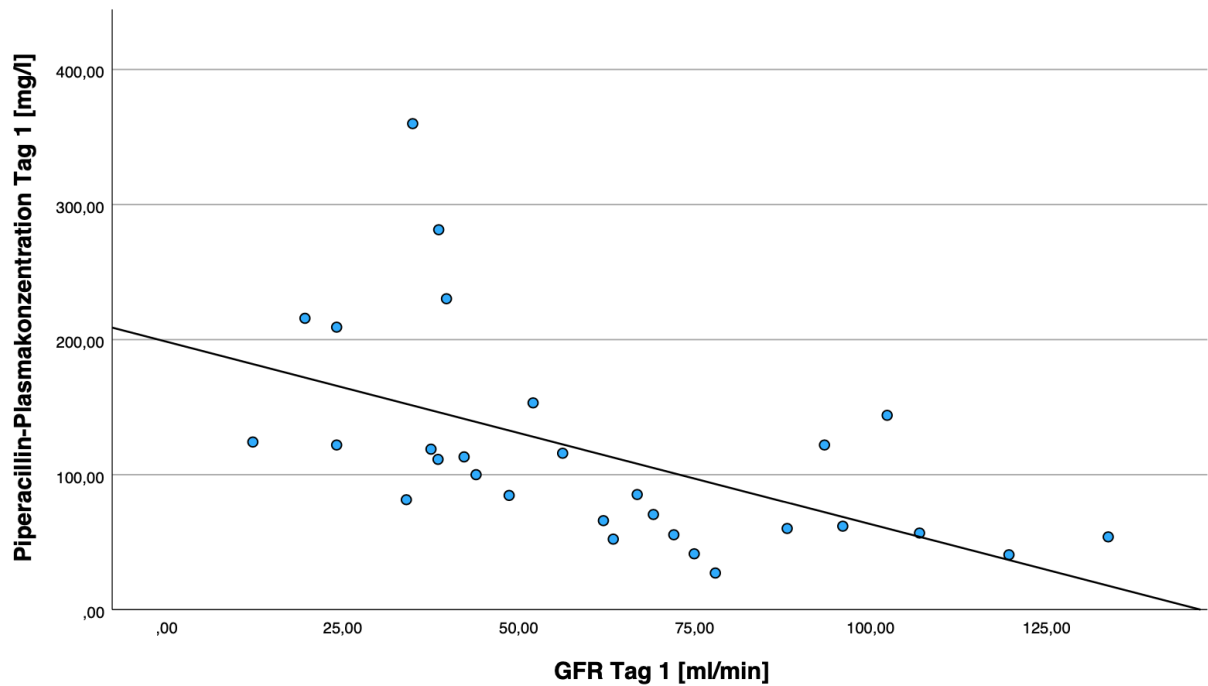
4.4.4. Korrelation anderer Faktoren mit der Höhe des Plasmaspiegels für Piperacillin

Für die Untersuchung der Konfounder wurde das Gesamtkollektiv für die Tage 1, 2 und 3 untersucht.

Es zeigte sich kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen BMI und Plasmaspiegeln von Piperacillin ($r = -0,03$, $p = 0,89$). Des Weiteren zeigte sich kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen SOFA-Score und Plasmaspiegeln von Piperacillin ($r = -0,11$, $p = 0,59$).

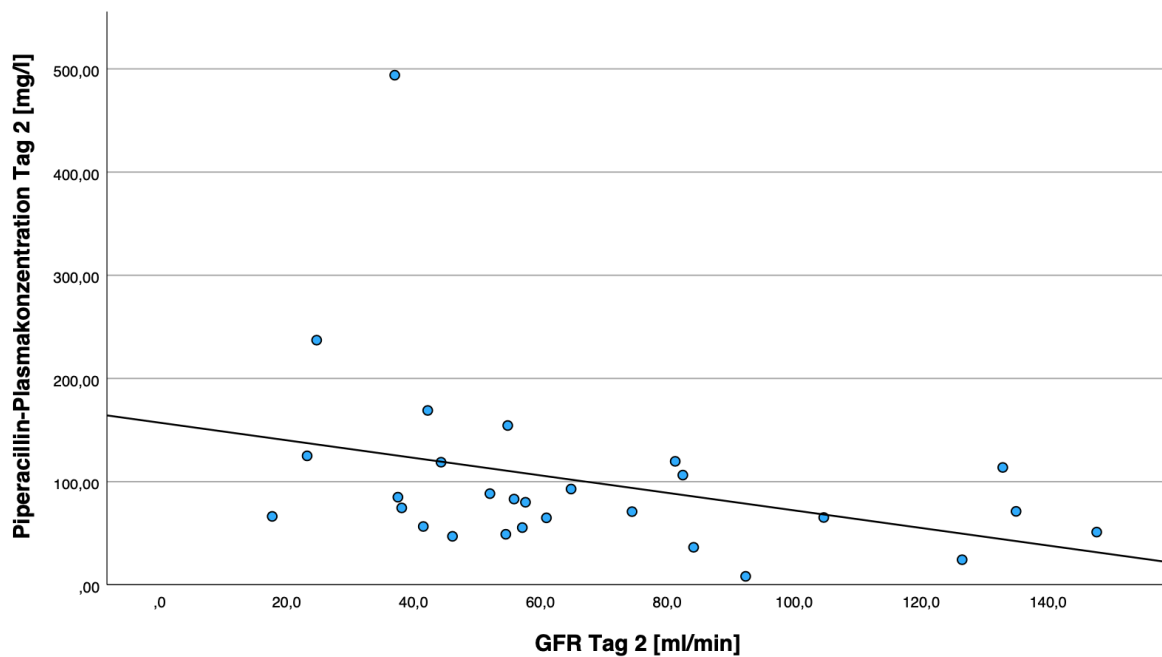
Wie in Abbildung 6 dargestellt, zeigte sich ein starker negativer linearer Zusammenhang zwischen GFR und Plasmaspiegeln von Piperacillin an Tag 1 ($r = -0,67$). Dieser Zusammenhang war statistisch bedeutsam ($p = 0,001$). Ebenfalls zeigte sich ein starker negativer linearer Zusammenhang zwischen GFR und Plasmaspiegeln von Piperacillin an Tag 2 ($r = -0,42$); auch dieser Zusammenhang war statistisch bedeutsam ($p = 0,027$, s. Abbildung 7).

Abbildung 6 Scatter Plot GFR[ml/min]/Plasmakonzentration [mg/l] an Tag 1



Dargestellt ist die Plasmakonzentration von Piperacillin in mg/l und die GFR in ml/min an Tag 1 in dem Subkollektiv. Zusätzlich ist die Regressionslinie eingezeichnet. Man erkennt die negative Korrelation (-0,67), sowie einen starken Ausreißer. Das Signifikanzniveau beträgt $p = 0,001$. Die Anzahl der Patienten war $n = 29$

Abbildung 7 Scatter Plot GFR[ml/min]/Plasmakonzentration [mg/l] an Tag 2



Dargestellt ist die Plasmakonzentration von Piperacillin in mg/l und die GFR in ml/min an Tag 2 in dem Subkollektiv. Zusätzlich ist die Regressionslinie eingezeichnet. Man erkennt die negative Korrelation (-0,42), sowie einen starken Ausreißer. Das Signifikanzniveau beträgt $p = 0,027$. Die Anzahl der Patienten war $n = 29$

An Tag 3 zeigte sich kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen GFR und Plasmaspiegeln von Piperacillin ($r = -0,187$, $p = 0,42$).

Tabelle 8 stellt eine knappe Übersicht der oben aufgeführten Ergebnisse dar.

Tabelle 8 Darstellung der Korrelationen mit entsprechendem Signifikanzniveau

				Plasmaspiegel	
				r	p
Primäre Fragestellung	Flüssigkeitsbilanz	Tag 1	Ges.	-0,07	0,73
	Flüssigkeitsbilanz	Tag 2	Sub	-0,15	0,62
Sekundäre Fragestellung	Flüssigkeitsbilanz	Tag 3	Sub	0,08	0,81
	Volumenzufuhr	Tag 1	Ges.	-0,18	0,75
	Volumenzufuhr	Tag 2	Sub	0,03	0,91
	Volumenzufuhr	Tag 3	Sub	0,03	0,94
	BMI	Tag 1	Ges.	-0,03	0,89
	SOFA-Score	Tag 1	Ges.	-0,11	0,59
	GFR	Tag 1	Ges.	-0,67	0,001*
	GFR	Tag 2	Ges.	-0,42	0,027*
	GFR	Tag 3	Ges.	-0,187	0,42

Dargestellt sind die Korrelationen zwischen den jeweiligen unabhängigen Variablen und dem Plasmaspiegel von Piperacillin mit entsprechendem Signifikanzniveau. Für die jeweilige Korrelation ist der Tag der Untersuchung und das Patientenkollektiv angegeben. $*p < 0,05$

4.4.5. Post-hoc Poweranalyse

Eine post-hoc Poweranalyse mit G*Power 3.1.9.7 ergab bei der maximalen beobachteten Effektstärke und unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle von $r = -0,07$, einer Stichprobengröße von $n = 29$ und $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) eine erreichte Power von lediglich 6,5%. Dies unterstreicht, dass die Studie erheblich unterpowered war für die Detektion kleiner Effekte.

Für die Planung zukünftiger Studien wurde eine a-priori Fallzahlberechnung durchgeführt. Um einen klinisch relevanten mittleren Effekt ($r = 0,3$) mit einer Power von 80% und $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) zu detektieren, wäre eine Stichprobengröße von $n = 82$ Patienten erforderlich.

Berechnungsgrundlage:

- Software: G*Power 3.1.9.7
- Testverfahren: Korrelationsanalyse (Point biserial model)
- Annahmen: Zweiseitige Testung, $\alpha = 0,05$
- Klinisch relevante Effektstärke: $r = 0,3$ (mittlerer Effekt nach Cohen)

5. Diskussion

Diese Arbeit hatte zum Ziel, zu überprüfen, ob bei septischen Intensivpatienten ein Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitsbilanz und der Plasmaspiegel für das Antibiotikum Piperacillin nach einem Therapietag besteht. Dazu wurden die Daten von Patienten ausgewertet, welche im Rahmen der TARGET-Studie an der Uniklinik Köln behandelt wurden. Dabei zeigte sich zusammenfassend:

- An Tag 1 zeigte sich kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen der Höhe der Flüssigkeitsbilanzen und der Höhe von Plasmaspiegeln von Piperacillin. Dies bedeutet, dass höhere Flüssigkeitsbilanzen weder mit höheren, noch mit niedrigeren Plasmaspiegeln assoziiert waren.

Weiterhin sollte als sekundäre Fragestellung untersucht werden, ob die Flüssigkeitsbilanzen am jeweils zweiten und dritten Therapietag, sowie die reine Volumenzufuhr am ersten, zweiten und dritten Therapietag und schließlich potenzielle Konfounder (BMI, SOFA-Score, GFR) mit der Höhe der Plasmaspiegel assoziiert waren. Hier konnte zusammenfassend festgestellt werden:

- An Tag 2 und 3 zeigt sich ebenfalls kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang im Subkollektiv zwischen Flüssigkeitsbilanz und Höhe des Plasmaspiegels von Piperacillin. Sollten größere Untersuchungen gleiche, aber signifikante Ergebnisse liefern, könnte dies wichtige Erkenntnisse über die Behandlung der Sepsis liefern.
- An Tag 1 und 2 zeigte sich im Gesamtkollektiv ein statistisch bedeutsamer, starker negativer Zusammenhang zwischen GFR und der Höhe der Plasmaspiegel von Piperacillin. Dies bedeutet, dass eine höhere GFR mit niedrigeren Plasmaspiegeln assoziiert waren.
- Im Rahmen der antibiotischen Therapie traten in 68,9% der Fälle Unterdosierungen an einem der beobachteten Tage auf.

5.1. Einfluss der Volumentherapie auf die Plasmakonzentration von Piperacillin

Generell wird in aktuellen Studien nur von dem Einfluss eines erhöhten Verteilungsvolumens auf die Antibiotikakonzentration gesprochen^{55 71 72 73}. Eine Betrachtung aus pharmakologischer Sicht kommt zu dem Schluss, dass eine hohe Volumensubstitution das Verteilungsvolumen eines Antibiotikums erhöht⁷⁴. Allerdings ist die Volumensubstitution nur einer von mehreren Einflussparametern des Verteilungsvolumens⁷⁴. So hat zum Beispiel auch das Gewicht eines Patienten Auswirkungen auf das Verteilungsvolumen. Die direkte Auswirkung der Volumensubstitution auf den Plasmaspiegel von Piperacillin wurde bisher noch nicht

untersucht. Hinzu kommt, dass die Volumensubstitution und die Gesamtbilanz Routineparameter sind, welche auf der Intensivstation täglich bestimmt werden. Das Verteilungsvolumen liegt dagegen nicht ohne weiteres vor.

In der vorliegenden Arbeit liegt nur eine geringe negative Korrelation an Tag 1, aber keine statistisch bedeutsamen Ergebnisse vor, sodass kein Zusammenhang zwischen der Gesamtbilanz und der Piperacillinkonzentration nachgewiesen werden konnte. Außerdem ist das Untersuchungskollektiv zu klein. An Tag 3 zeigte sich sogar eine entgegengesetzte, also positive, Korrelation im Subkollektiv. Auch diese Korrelation war nicht statistisch bedeutsam. Auch wenn die fehlende Signifikanz keine Kausalität zulässt, unterstreicht dies die mangelhafte Qualität der Daten. In einer erneuten Untersuchung ist ein größeres Gesamtkollektiv notwendig. Sollten diese Untersuchungen signifikante Ergebnisse liefern, dass zuerst hohe Flüssigkeitsbilanzen zu niedrigen Plasmaspiegeln von Piperacillin führen und sich dies im Verlauf verändert, sodass hohe Flüssigkeitsbilanzen zu hohen Plasmaspiegeln von Piperacillin führen, könnte dies die Veränderung der PK/PD im Verlauf des septischen Krankheitsbildes abbilden. Nach einer initialen hyperdynamen Phase kommt es im Laufe der Sepsis zu einer verminderten Organperfusion, unter anderem der Nieren. Eine dadurch verminderte renale Eliminierung von Piperacillin könnte erklären, dass hohe Flüssigkeitsbilanzen zu hohen Plasmaspiegeln führen, weil das Antibiotikum nicht ausgeschieden wird. Beobachtet man die GFR in der vorliegenden Arbeit ist diese allerdings an Tag 3 höher, als an Tag 1 (61,1 ml/min an Tag 1 vs. 69,2 ml/min an Tag 3). Insgesamt unterstreicht dies die Schwierigkeiten in der Sepsistherapie und könnte ein weiteres Argument für therapeutisches Drugmonitoring sein um auf solche Veränderungen zu reagieren.

Betrachtet man rein isoliert die zugeführten Flüssigkeitsmengen ohne die Ausscheidung, zeigte sich an Tag 2 kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen der Flüssigkeitszufuhr und den Plasmaspiegel von Piperacillin. Würden größere Untersuchungen allerdings eine statistisch signifikante, positive Korrelation zwischen den Parametern liefern könnte dies physiologisch den Effekt des *capillary leaks* abbilden. Eine höhere Volumenzufuhr ist zur Erhaltung des Blutdruckes bei Patienten mit einem ausgeprägtem *capillary leak* notwendig. Da das Volumen allerdings im Interstitium endet, finden sich im Plasma trotzdem erhöhte Konzentrationen von Piperacillin. Wären die Ergebnisse für die Korrelation von Flüssigkeitsbilanz und Höhe des Plasmaspiegels von Piperacillin statistisch signifikant würde dies einen Gegensatz darstellen. Warum ist eine höhere Volumenzufuhr mit höheren Plasmaspiegeln von Piperacillin assoziiert, eine höhere Flüssigkeitsbilanz allerdings nicht? Bei gegebener statistischer Signifikanz wäre dies durch die renale Eliminierung von Piperacillin zu erklären. Der Plasmaspiegel von Piperacillin wäre also vor allem von der Nierenfunktion der Patienten abhängig. Die statistisch signifikanten Ergebnisse für die negative Korrelation zwischen GFR und Plasmaspiegel von Piperacillin unterstützen diese These.

Bei Patienten mit hohen Gesamtbilanzen sind noch weitere Aspekte zu berücksichtigen. Andere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine hohe Volumensubstitution mit einer erhöhten Mortalität einhergeht^{2,3}, sodass eine restriktivere Volumensubstitution nicht nur die antiinfektive Therapie positiv beeinflussen könnte, sondern auch das Gesamtergebnis der Patienten verbessert. Hier muss während der Therapie kritisch bewertet werden, ob die Kreislaufsituation eine restriktive Volumensubstitution zulässt. Hierfür wurden bereits Therapiekonzepte formuliert².

5.2. Untersuchung weiterer Einflussfaktoren auf den Plasmaspiegel von Piperacillin

Die pathophysiologischen Veränderungen und deren Einfluss auf die Pharmakokinetik/-dynamik sind im Rahmen einer septischen Erkrankung nicht mehr genau vorherzusehen. Zum Beispiel die initiale hyperdynamische Phase mit einer *augmented renal clearance*^{4,46}, gefolgt von einer Minderdurchblutung der intestinalen Organe mit Abnahme der GFR^{47,49}, machen eine genaue Dosierung eines Antibiotikums innerhalb der Zielbereiche der MHK in den verschiedenen Erkrankungsphasen sehr schwierig. Zu den PK/PD-Zielen gehört unter anderem das Verteilungsvolumen und die Konzentrationszeit oberhalb der MHK. Gerade bei β -Lactam-Antibiotika ist eine lange Zeitspanne notwendig, in der die Konzentration oberhalb der MHK liegt³⁸. Im Rahmen der DALI-Studie wurde gezeigt, dass nur 30,3% der Patienten, die mit kontinuierlicher oder intermittierender Piperacillingabe behandelt wurden, den Zielwert einer Plasmakonzentration der vierfachen MHK erreichten⁷⁵. Im Rahmen dieser Studie wurden Punktkonzentrationen des Antibiotikums an verschiedenen Zeitpunkten der antiinfektiven Therapie gemessen. Insgesamt erreichten 16% der Patienten nicht die Plasmakonzentration der einfachen MHK für 50% der Zeit. Diese Patienten hatten gleichzeitig ein schlechteres *Outcome* (OR 0,68, $p > 0,009$)⁷⁵.

In anderen Studien erreichten noch weniger Patienten das Ziel der vierfachen MHK für Piperacillin^{45,76}. Bis zu 50% der Patienten blieben unter dem definierten Zielwert. Dort waren die Kohorten allerdings deutlich kleiner ($n = 12$ ⁴⁵, $n = 27$ ⁷⁶ vs. $n = 109$ in der DALI-Studie⁷⁵). Zahlreiche andere Studien verweisen auch auf eine Unterdosierung eines Großteils schwer kranker Patienten im Verlauf der Erkrankung. Andererseits werden ebenso kritisch Überdosierungen illustriert, die toxische Schädigungen durch hohe Antibiotikakonzentrationen riskieren^{32,45,49,65,66,69}.

Es konnte in dieser Arbeit reproduziert werden, dass ein Großteil der Patienten das definierte Ziel des Plasmaspiegels von Piperacillin nicht erreichte. 20 von 29 Patienten (68,9%) waren an einem der drei Tage unterdosiert, insgesamt waren elf Patienten bereits an Tag 1 unterdosiert. In der TARGET-Studie findet man gegensätzliche Ergebnisse. Dort wurde das definierte Konzentrationsziel von 80 mg/l in 73,7% der Tage erreicht⁵.

Betrachtet man in der vorliegenden Arbeit den Einfluss des BMI auf den Plasmaspiegel, zeigt sich bei niedriger, nicht signifikanter Korrelation kein Zusammenhang. In einer Studie von Hites et al. konnte allerdings gezeigt werden, dass nur in 47% der Fälle ein adäquater Serumspiegel bei übergewichtigen Patienten erreicht wurde ⁷⁴.

Gerade bei β -Lactam Antibiotika, deren Wirkung zeitabhängig ist, ist eine Plasmakonzentration oberhalb der MHK wichtig ^{79 80}. Neben Meinungen, dass eine Konzentration oberhalb der MHK für 40-60% der Zeit bestehen sollte ^{76 81}, empfehlen andere Studien eine Konzentration oberhalb der MHK für den gesamten Zeitraum ^{44 82}. Diese Studien sprechen von einer maximalen Auslöschung des bakteriellen Agens, wenn die Plasmakonzentration über den gesamten Zeitraum über der MHK des Bakteriums liegen. Deshalb wurde für die TARGET-Studie auch das Konzentrationsziel der vierfachen MHK formuliert. Betrachtet man nun die geringste Plasmakonzentration der vorliegenden Auswertung an Tag 2 (8,12 mg/l), wäre bei diesem Patienten jeder Erreger mit einer MHK > 8,12 mg/l nicht suffizient behandelt und eine Resistenzentwicklung gefördert. Die vorliegenden Messwerte sind außerdem nur Punktkonzentrationen. So kann bei einem unterdosierten Patienten nicht zurückverfolgt werden, wie lange der Plasmaspiegel schon unterhalb der MHK liegt.

Es ist dabei daran zu denken, dass die Plasmakonzentrationsziele von 80 mg/l für eine Infektion mit unbekanntem Erreger gelten. Es können also Antibiotika durch eine Dosisanpassung eingespart werden, wenn die spezielle MHK eines Erregers bekannt ist, oder im Laufe der Therapie bekannt wird (s. Tabelle 4). Im Rahmen dieser Arbeit war an Tag 3 bei keinem Patienten eine spezielle MHK für den Erreger bekannt. Optimiert werden könnte dies durch eine frühe Sanierung des Infektionsursprungs mit anschließender mikrobiologischer Aufarbeitung.

5.3. Die Auswirkung der GFR auf den Plasmaspiegel von Piperacillin

Es wurde bereits in mehreren Studien untersucht, dass das renal eliminierte Piperacillin den Veränderungen der GFR unterliegt ^{47 48 49}. Vor allem bei Sepsispatienten ist aber nicht nur auf eine initial erhöhte GFR Rücksicht zu nehmen, es muss im Verlauf ebenfalls darauf geachtet werden, dass diese auch wieder abnimmt und erniedrigt sein kann ^{46 47 48}.

Jacobs et al. fanden signifikante Ergebnisse dafür, dass die Konzentration für Piperacillin negativ mit der Kreatininclearance korreliert ($r = -0,28$, $p = 0,0071$) ⁷⁷. Lag bei einem Patienten eine hohe Kreatininclearance vor, war die Piperacillinkonzentration signifikant niedriger als bei Patienten mit einer normalen Kreatininclearance. Dies konnte in einer Studie von Casu et al. reproduziert werden. Dort korrelierte die Zeit der Antibiotikakonzentration über der vierfachen MHK signifikant mit der Kreatininclearance ($r = -0,42$, $p = 0,002$) ⁷⁸.

Auch die Studie von Taccone et al. konnte diese Ergebnisse reproduzieren. Allerdings wird dort beschrieben, dass eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, einen adäquaten

Plasmaspiegel von Piperacillin zu erhalten, wenn die Patienten durch eine renale Dysfunktion eingeschränkt waren (10 von 14 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vs. 2 von 13 Patienten mit normaler Nierenfunktion, $p = 0,03$)⁷⁶. Im Gegensatz zu Jacobs et al. war die Population der Patienten, die mit Piperacillin behandelt wurden, deutlich kleiner ($n = 27$ vs. $n = 89$)^{76 77}.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnten die Ergebnisse von Jacobs et al. und Casu et al. bestätigt werden. Die GFR und das Ergebnis der Konzentrationsmessung korrelierten für die Gesamtpopulation am ersten Tag negativ und signifikant miteinander ($r = -0,67$, $p = 0,001$). Am Tag 2 war die Korrelation zwischen GFR und Plasmaspiegeln ebenfalls signifikant ($r = -0,42$, $p = 0,027$). Es lässt sich also ableiten, dass eine erhöhte GFR mit niedrigeren Plasmaspiegeln von Piperacillin einhergehen.

5.4. TDM-Aspekte dieser Arbeit

Möchte man die Auswirkung von TDM untersuchen, muss man die Patientenkollektive der TARGE-Studie ohne Dosisanpassung (Kontrollgruppe (PipKon)) sowie das Patientenkollektiv der TARGET-Studie mit Dosisanpassung (Interventionsgruppe (PipTDM)) betrachten.

Die Tagesgesamtdosen der beiden Studiengruppen zeigen für die Gruppe PipTDM eine signifikant geringere Antibiotikamenge. Am Tag 2 waren es 12485,8 mg in der Kontrollgruppe und 8853,4 mg in der Interventionsgruppe ($p = 0,03$). Am Tag 3 waren es 11472,8 mg in der Kontrollgruppe und 8739 mg in der Interventionsgruppe ($p = 0,04$).

Gleichzeitig erkennt man in der Kontrollgruppe eine Abnahme der Flüssigkeitsbilanz und eine Zunahme der Plasmakonzentration im Verlauf der drei Tage (s. Abbildungen 8 und 9 im Anhang). Besonders fallen hierbei die hohen Maximalwerte für die Plasmakonzentration auf. Im Vergleich dazu nehmen in der Interventionsgruppe die Gesamtbilanzen auch ab, aber die Plasmakonzentrationen sinken ebenfalls. Außerdem erkennt man, dass die Maximalwerte und Standardabweichungen in der Interventionsgruppe näher am Median liegen. Man kann daraus interpretieren, dass die Angleichung der Dosierung zu weniger stark schwankenden Plasmaspiegeln von Piperacillin führen. Dies sind lediglich Beobachtungen, hier fehlt die statistische Signifikanz.

In beiden Gruppen konnte am Tag 2 eine mittlere Piperacillinkonzentration über der MHK erreicht werden. Setzt man diese Ergebnisse in Bezug zu möglichen toxischen Schädigungen durch Antibiotika, liegt die These nahe, dass die Gabe von weniger Antibiotika gleichzeitig das Auftreten eben dieser Schädigungen minimiert. Dennoch können gleichzeitig Ziele der antiinfektiven Therapie eingehalten werden^{49 65 66}.

Für die Dosisdeeskalation ist das Vorhandensein eines TDMs allerdings unerlässlich. Nur durch ein TDM kann man einen sicheren Spiegel oberhalb der MHK belegen und somit die Tagesdosis reduzieren.

TDM hat in vorherigen Untersuchungen erfolgreich unter Beweis gestellt, dass die Zielplasmaspiegel leichter und öfter erreicht werden, wenn dieses Verfahren bei Patienten mit schweren Krankheitsbildern wie der Sepsis eingesetzt werden^{45 56 62}. Bezogen auf diese Arbeit kann also ein TDM möglicherweise bei Patienten, welche mit hohen Flüssigkeitsvolumina substituiert werden müssen, unterstützen. Dies trifft auf Sepsispatienten zu, da diese besonders in der initialen Phase der Erkrankung hohe Flüssigkeitsvolumina zur Kreislaufstabilisierung benötigen. So kann sich TDM auch positiv auf die antibiotische Therapie anderer Patientengruppen auswirken, bei denen eine hohe Flüssigkeitszufuhr notwendig ist, wie beispielsweise bei Patienten mit großflächigen Verbrennungen. Der Benefit von TDM konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. An Tag 3 betrug die mittlere Piperacillinkonzentration im Plasma der Interventionspatienten 64,47 mg/l, also deutlich weniger als das angestrebte Ziel von 80 mg/l. Hinzu kommt, dass sich 55% der unterdosierten Patienten in der Interventionsgruppe befanden. Dies unterstreicht, dass die Ergebnisse anderer Untersuchungen nicht reproduziert werden konnten.

Dieser hohe Anteil an unterdosierten Patienten in der Interventionsgruppe kann auch auf die Änderung der Laufrate durch den Dreisatz zurückzuführen sein (siehe Kapitel 3.1.4). Wenn beispielsweise die Ist-Konzentration bei 90 mg/l liegt und die Soll-Konzentration 80 mg/l beträgt, würde die Umstellung der Perfusorlaufrate eine Einsparung von circa 1,4 g Piperacillin pro Tag bedeuten. In folgenden Untersuchungen könnte untersucht werden, ob eine weniger drastische Anpassung der Perfusorlaufrate zu weniger konsekutiven Unterdosierungen führt. Betrachtet man allerdings die Ergebnisse der TARGET-Studie mit einem größeren Gesamtkollektiv, zeigten sich weniger Unterdosierungen in der Interventionsgruppe⁵.

5.5. Limitationen

Die Einschlusskriterien der TARGET-Studie beinhalten, dass der Beginn der Sepsis nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung zurückliegen durfte. Dadurch ergaben sich für die Patienten variable Zeiträume vom Beginn der Sepsis bis zur ersten Blutabnahme und somit unterschiedlich lange Zeiträume der Flüssigkeitstherapie. Dies führte zu großen Unterschieden bezüglich der applizierten Flüssigkeitsmenge bis zum ersten Blutentnahmezeitpunkt zwischen den Patienten. Hinzu kommt, dass der Zeitpunkt der Blutabnahme stark variierte. Die maximale Zeitdifferenz zwischen zwei Blutentnahmen betrug sechs Stunden. Unterschiedliche Therapiezeiträume sowie stark differente Blutentnahmezeitpunkte hatten zur Folge, dass einige Patienten länger therapiert wurden als andere. Dadurch ergaben sich stark variierende Flüssigkeitsbilanzen und verabreichte Antibiotikamengen (s. Abbildung 4), was wiederum statistische Insignifikanz fördern kann. Einheitliche Beobachtungszeiträume könnten diese Fehlerquelle minimieren. Die Antibiotikadosierung würde sich nur unterscheiden, wenn diese an die Nierenfunktion angepasst werden musste. Auch die Flüssigkeitsbilanzen würden vermutlich weniger stark

variieren. Im Alltag auf einer Intensivstation sind einheitliche Behandlungszeiträume mit genormten Blutentnahmezeitpunkten allerdings schwer umsetzbar und fehleranfällig. Würde man beispielsweise einen Behandlungszeitraum von 24 Stunden ab Beginn der Sepsis definieren, würde dies für jeden Patienten einen anderen Abnahmezeitpunkt des Plasmaspiegels bedeuten. Finden bei den Patienten zu diesem Zeitpunkt nun Interventionen oder Operationen statt, fällt diese Blutentnahme aus oder findet später statt. Dieser Patient müsste dann von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Für die vorliegende Untersuchung wurde nur der initiale SOFA-Score ausgewertet. In Folgeuntersuchungen könnte der tagesaktuelle SOFA-Score mit den jeweiligen Plasmaspiegeln von Piperacillin untersucht werden. Auch wenn sich in der TARGET-Studie kein signifikanter Unterschied des SOFA-Scores im Verlauf der ersten 10 Tage zeigte⁵, könnte in einer größeren Untersuchung untersucht werden, ob der SOFA-Score eine Auswirkung auf den Wirkspiegel von Piperacillin hat und gegebenenfalls einen Vorhersagewert in der Behandlung der Sepsis wird.

Auch das Gewicht wurde nur initial erhoben, sodass kein tagesaktueller BMI vorlag und die entsprechende Korrelation nur an Tag 1 durchgeführt wurde. Das Gewicht ist im Verlauf der Sepsistherapie ein wichtiger Parameter zum Monitoring des Flüssigkeitshaushaltes und damit des Verteilungsvolumens. Sollten größere Untersuchungen signifikante Zusammenhänge in der Korrelation von Plasmaspiegel von Piperacillin und Gewicht liefern, könnten hieraus neue Therapiestrategien abgeleitet werden. Ein tägliches wiegen zeigt sich auf der Intensivstation allerdings deutlich erschwert, vor allem, wenn die Patienten bettlägerig, oder sogar beatmet sind.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Daten retrospektiv erhoben, dabei war ein Großteil der Daten elektronisch erfasst. Die Volumenzufuhr und -ausfuhr wird allerdings handschriftlich in den Kurven der jeweiligen Intensivstation festgehalten und archiviert. Dabei war erkennbar, dass durch den Alltag auf einer Intensivstation die Dokumentation stark variierte. Oft waren oral aufgenommene Flüssigkeiten und spontan ausgeschiedener Urin nicht genau eruiert und nur geschätzt angegeben. Für eine genauere Bilanzierung müssten einheitliche Dokumentationen und Definitionen eingeführt werden.

Ein Grund für die fehlende Signifikanz der statistischen Auswertung kann das kleine Patientenkollektiv ($n = 29$) sein. Das Studiendesign ließ allerdings nur eine Rekrutierung lokaler Patienten in einem bestimmten Zeitraum zu, sodass im Voraus keine Fallzahlkalkulation stattfinden konnte. Für die Auswertung nach Tag 1 war das Patientenkollektiv noch kleiner ($n = 14$), was die Wahrscheinlichkeit einer statistischen Signifikanz weiter minimiert. Eine post-hoc Poweranalyse bestätigte dies mit einer unterpowerten Studie mit 6,5%. Eine a-priori-Fallzahlberechnung ergab eine Stichprobengröße von $n = 82$.

Piperacillin/Tazobactam war im Jahr 2022 das am häufigsten verwendete Antibiotikum in deutschen Krankenhäusern ⁸⁷. Würde man zusätzlich die Sepsis-3-Definition als Einschlusskriterium nutzen anstatt der SIRS-Kriterien, ist die Generierung einer höheren Fallzahl realistisch. Dies könnte statistisch signifikante Ergebnisse und neue Erkenntnisse bezüglich der Volumentherapie und Antibiotikadosierung liefern. Mögliche Fragestellungen könnten für größere Untersuchungen interessant sein:

- Können signifikante Ergebnisse für die Korrelation zwischen Flüssigkeitsbilanzierung und Höhe des Plasmaspiegels von Piperacillin geliefert werden? Verändert sich auch hier die Korrelation von negativ zu positiv? Zeigen diese gegebenenfalls signifikanten Ergebnisse die Veränderung der PK/PD im Rahmen der Sepsis auf?
- Lassen sich Therapiestrategien ableiten, die die GFR der Patienten berücksichtigt? Können zukünftig auch Dosisanpassungen an eine zu hohe GFR erfolgen und nicht wie bisher nur an eine zu niedrige GFR?
- Können der SOFA-Score und der BMI der Patienten Vorhersagewerte für das Erreichen von PK/PD-Zielen werden?

Zusammengefasst könnte eine weitere Untersuchung mit einem größeren Patientenkollektiv, genormten Zeiträumen von Diagnose bis zur ersten Blutabnahme und eine einheitliche Dokumentation der Volumenzufuhr und -abfuhr zu valideren Ergebnissen führen. Hierbei ist allerdings die klinische Umsetzbarkeit zu beachten.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Arefian H, Heublein S, Scherag A, *et al.* Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. *J Infect* 2017; **74**: 107–17.
- 2 Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, *et al.* Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; **46**: 361–80.
- 3 Acheampong A, Vincent J-L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; **19**: 251.
- 4 Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; **369**: 840–51.
- 5 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.
- 6 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; **101**: 1644–55.
- 7 Cohen J, Vincent J-L, Adhikari NKJ, *et al.* Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**: 581–614.
- 8 Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M. Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Dtsch Arztebl* 2017; **114**: 1425
- 9 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 Vincent JL, Moreno R, Takala J, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; **22**: 707–10.
- 11 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.
- 12 Fleischmann C, Thomas–Rueddel DO, Hartmann M, *et al.* Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 2016; published online March 11; **113**: 159-66
- 13 SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med* 2016; **42**: 1980–9.
- 14 Wendel M, Heller AR, Koch T. Pathomechanismen des Organversagens: Zelluläre Sauerstoffverwertungsstörung im Rahmen der Sepsis. *Anaesthesist* 2009; **58**: 343–52.
- 15 Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care Lond Engl* 2002; **6**: 491–9.
- 16 Ertmer C, Rehberg S. Pathophysiologie der Sepsis. *Dtsch Med Wochenschr*; 2016 **141(15)**: 1067-1073

- 17 Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, Weigand M. Sepsis und Multiorganversagen – Pathophysiologie der Sepsis. *AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther* 2015; **50**: 114–22.
- 18 Caironi P, Gattinoni L. The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care. *Blood Transfus* 2009; **7**: 259-67.
- 19 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.
- 20 Gonzalez D, Conrado DJ, Theuretzbacher U, Derendorf H. The effect of critical illness on drug distribution. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; **12**: 2030–6.
- 21 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 (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Crit Care* 2019; **23**: 104.
- 22 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.
- 23 Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, *et al.* Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992; **101**: 816–23.
- 24 Vermeulen M, Eberl HC, Matarese F, *et al.* Quantitative interaction proteomics and genome-wide profiling of epigenetic histone marks and their readers. *Cell* 2010; **142**: 967–80.
- 25 Burchadi H, Larsen R. *Die Intensivmedizin*. Springer Berlin Heidelberg, 2011; **9**: 14-92
- 26 Pruinelli L, Westra BL, Yadav P, *et al.* Delay Within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on Mortality for Patients With Severe Sepsis and Septic Shock*: *Crit Care Med* 2018; **46**: 500–5.
- 27 Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl* 2005; **9**: R764-770.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001 Nov 8; **345(19)**:1368-77.
- 31 Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, *et al.* A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically

- ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1025–32.
- 32 Burgmann H. Antiinfektive Ersttherapie bei Sepsis. *Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin* 2014; **109**: 577–82.
- 33 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. *Crit Care Med* 2014; **42**.
- 34 Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009; **64**: 142–50.
- 38 Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer, 2020 9-54
- 39 Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men; *Clin Infect Dis*. 1998 Jan; **26(1)**:1-10;
- 40 Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of ‘bug and drug’. *Nat Rev Microbiol* 2004; **2**: 289–300.
- 41 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.
- 42 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). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; **56**: 57–62.
- 43 Valenza G, Seifert H, Decker-Burgard S, Laeuffer J, Morrissey I, Mutters R. Comparative Activity of Carbapenem Testing (COMPACT) study in Germany. *Int J Antimicrob Agents* 2012; **39**: 255–8.
- 44 Jamal J-A, Roberts DM, Udy AA, *et al.* Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Int J Antimicrob Agents* 2015; **46**: 39–44.
- 45 Blondiaux N, Wallet F, Favory R, *et al.* Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010 ; **35**: 500–3.
- 46 Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011; **7**: 539–43.
- 47 Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest* 2011; **139**: 1210–20.

- 48 Cook AM, Hatton-Kolpek J. Augmented Renal Clearance. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2019; **39**: 346–54.
- 49 Frey O, Helbig S, Brinkmann A. Fragen und Antworten zur individuellen Dosierung von β -Lactam-Antibiotika bei kritisch Kranken. *Intensiv News; Intensiv-News* **19**:30–33
- 50 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 Notfallmedizin* 2018; **113**: 82–93.
- 51 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.
- 52 Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006; **40**: 219–23.
- 53 Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; **17**: R279.
- 54 Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2018; **43**: 155–70.
- 55 Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit* 2005; **27**.
- 56 Kang J-S, Lee M-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med* 2009; **24**: 1-10.
- 57 S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus 2019, AWMF-Registernummer 092/001.
- 58 Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials: Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol* 2012; **73**: 27–36.
- 59 Nosseir N, Michels G, Pfister R, Adam R, Wiesen M, Müller C. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Antiinfektiva in der Intensivmedizin. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 2014; **139**: 1889–94.
- 60 Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, *et al.* Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 2010; **36**: 332–9.
- 61 Ito S. Pharmacokinetics 101. *Paediatr Child Health* 2011; **16**: 535–6.
- 62 De Waele JJ, 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**: 380–7.
- 63 Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, *et al.* Pharmacodynamic Evaluation of Factors Associated with the Development of Bacterial Resistance in Acutely Ill Patients during Therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**: 521–7.
- 64 Henderson-Begg SK, Livermore DM, Hall LMC. Effect of subinhibitory concentrations of

- antibiotics on mutation frequency in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2006; **57**: 849–54.
- 65 Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; **8**: e77169.
- 66 Cano EL, Haque NZ, Welch VL, *et al*. Incidence of Nephrotoxicity and Association With Vancomycin Use in Intensive Care Unit Patients With Pneumonia: Retrospective Analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther* 2012; **34**: 149–57.
- 67 Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, *et al*. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care* 2010; **14**: R51.
- 68 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**: 2891–7.
- 69 van Lent-Evers NA, Mathôt RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999; **21**: 63–73.
- 70 Müller C, Winkelmann N, Streichert T, *et al*. Tandem LC-MS/MS method for the determination of Piperacillin (PIP) and Tazobactam(TAZ) in human plasma of patients in intensive care units who are critically ill: pitfalls and potential solutions. Conference: IADTMCT-Conference Kyoto 2017
- 71 Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care* 2011; **15**: R206.
- 72 Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004; **30**: 2145–56.
- 73 Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA. β -Lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: A structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; **39**: 489–96.
- 74 Hites M, Taccone FS, Wolff F, *et al*. Case-Control Study of Drug Monitoring of β -Lactams in Obese Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; **57**: 708–15.
- 75 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.
- 76 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.
- 77 Jacobs A, Taccone FS, Roberts JA, *et al*. β -Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; **62**: e02534-17.
- 78 Casu GS, Hites M, Jacobs F, *et al*. Can changes in renal function predict variations in β -lactam concentrations in septic patients? *Int J Antimicrob Agents* 2013; **42**: 422–8.
- 79 Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-

- lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; **17**: 479–501.
- 80 Turnidge JD. The Pharmacodynamics of b-Lactams. *Clin Infect Dis*. 1998 Jul; **27(1)**: 10-22.
- 81 Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical Pharmacodynamics of Meropenem in Patients with Lower Respiratory Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; **51**: 1725–30.
- 82 Felton TW, Goodwin J, O'Connor L, *et al*. Impact of Bolus Dosing versus Continuous Infusion of Piperacillin and Tazobactam on the Development of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; **57**: 5811–9.
- 83 Helmi Sulaiman, Jason A. Roberts, Mohd H. Abdul-Aziz. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Farmacia Hospitalaria*, 2022, **46**: 182-190
- 84 Döring, N. Empirische Sozialforschung im Überblick. *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial-und Humanwissenschaften* .Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2023, 3-30
- 85 J Can Acad Child, *Adolesc Psychiatry*, August 2006, **15**: 3
- 86 Charity J. Morgan. Use of proper statistical techniques for research studies with small samples, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, **313**: L873–L877
- 87 Aghdassi SJS, Hansen S, Peña Diaz LA, Gropmann A, Saydan S, Geffers C, Gastmeier P, Piening B, Behnke M. *Healthcare-Associated Infections and the Use of Antibiotics in German Hospitals—Results of the Point Prevalence Survey of 2022 and Comparison With Earlier Findings*. *Dtsch Arztebl Int*. 2024 May 3; **121(9)**:277-283

7. Anhang

Tabelle 9 Vorstellung des Patientenkollektivs

		Anzahl (Prozent [%])	Min	Max	Median (IQR)	MW (SD)
Geschlecht	m	18 (62,1)				
	Sub	13 (92,9)				
	w	11 (37,9)				
	Sub	1 (7,1)				
Alter [Jahre]	Gesamt		33	88	72 (18)	68,8 (12,3)
	Sub		33	83	67,5 (15)	66,6 (12,3)
Größe [cm]	Gesamt		160	192	175 (14)	173,5 (8,2)
	Sub		163	187	178 (6)	177,4 (6,3)
Gewicht [kg]	Gesamt		50	110	77 (11)	76,9 (13,4)
	Sub		60	101	75 (9)	74,5 (10,7)
BMI [kg/m²]	Gesamt		18,4	42,9	25,8 (5,3)	25,58 (4,8)
	Sub		19,6	30,2	23,8 (4,9)	24 (3)
SOFA-Score	Gesamt		3	15	7 (2,8)	6,8 (2,8)
	Sub		3	12	6 (2,7)	6,4 (2,7)
GFR Tag 1 [ml/min]	Gesamt		12,2	133,7	59,1 (50,9)	61,1 (31,2)
	Sub		24,1	133,7	69,1 (52,5)	66,8 (34,5)
GFR Tag 2 [ml/min]	Gesamt		17,7	147,6	56,5 (44,1)	65,9 (34,9)
	Sub		24,7	147,6	60,9 (64,1)	73,3 (38,8)
GFR Tag 3 [ml/min]	Gesamt		29,1	126,4	58,3 (57,4)	69,2 (29,6)
	Sub		38	126,4	69,3 (53,7)	77,1 (29,7)

Tabelle 10 Übersicht der Lokalisation und Ursprung der Infektion

Lokalisation	Anzahl (Prozent [%])	Sub (Prozent [%])
Unbekannt	6 (20,7)	4 (28,5)
chirurgische Wundinfektion	1 (3,4)	0
gastrointestinal	6 (20,7)	2 (14,3)
urogenital	1 (3,4)	0
thorakal	2 (6,9)	2 (14,3)
Pneumonie	13 (44,8)	6 (42,9)
Ursprung	Anzahl	Sub
ambulant erworben	13 (44,8)	5 (35,7)
nosokomial erworben	16 (55,1)	9 (64,3)

Tabelle 11 Organversagen

	Anzahl (Prozent [%])	Sub
akute Enzephalopathie	2 (6,9)	1 (7,1)
Thrombozytopenie	1 (3,4)	1 (7,1)
art. Hypoxämie	17 (58,6)	7 (50%)
renale Dysfunktion	16 (55,2)	9 (64,3)
metabolische Azidose	11 (37,9)	6 (42,9)
septischer Schock	19 (65,5)	9 (64,3)

Tabelle 12 Tag 1 für das Gesamtkollektiv

	Mittelwert	SD
Tagesgesamtdosis Piperacillin [mg]	12211,4	3053,8
Plasmaspiegel Piperacillin [mg/dl]	115,8	77,72
Einfuhr [ml]	5437,4	3438
Ausfuhr [ml]	3144,3	2479,3
Gesamtbilanz [ml]	2293,1	2585,4

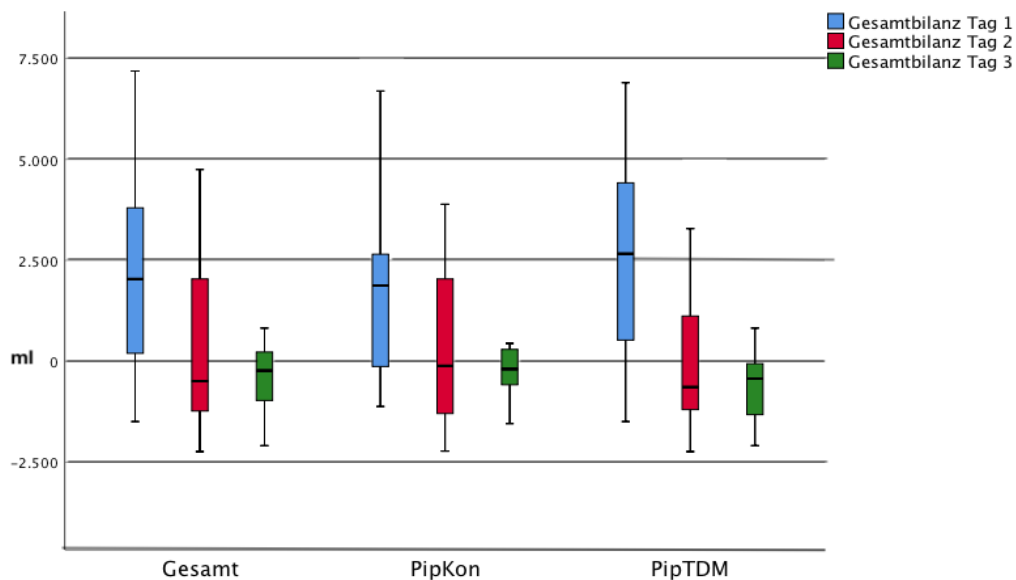
Tabelle 13 Datenerhebung Tag 2 im Subkollektiv

	Mittelwert (SD)
Tagesgesamtdosis Piperacillin [mg]	12485,7 (3079,6)
Plasmaspiegel Piperacillin [mg/dl]	114,4 (126,3)
Einfuhr [ml]	3929,9 (2439,9)
Ausfuhr [ml]	3717,36 (2378,5)
Gesamtbilanz [ml]	214,6 (1792,7)

Tabelle 14 Datenerhebung Tag 3 im Subkollektiv

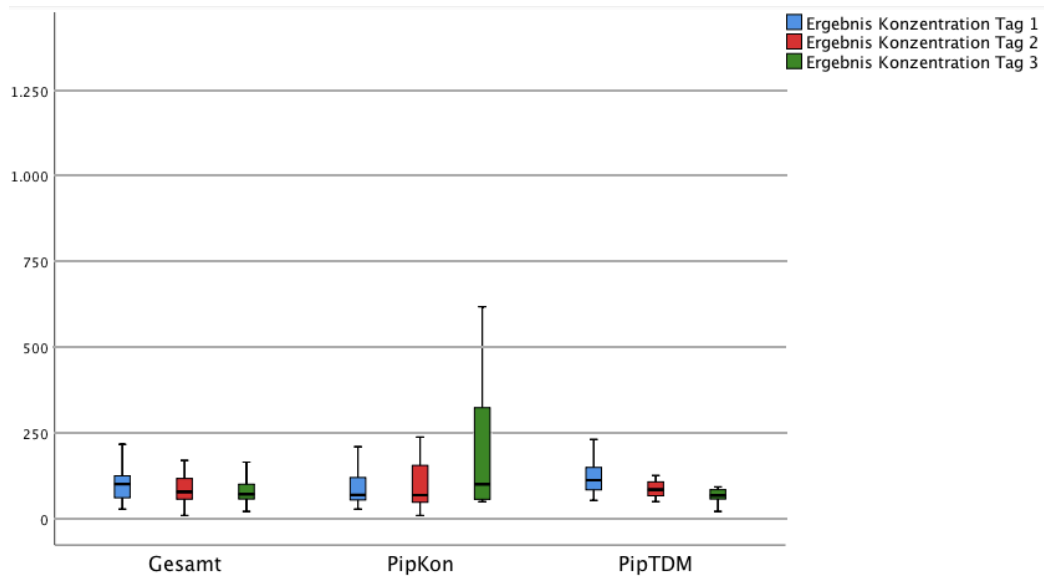
	Mittelwert (SD)
Tagesgesamtdosis Piperacillin [mg]	11472,8 (4615,4)
Plasmaspiegel Piperacillin [mg/dl]	278,9 (376,2)
Einfuhr [ml]	3531,3 (1674,4)
Ausfuhr [ml]	3626,9 (1184,6)
Gesamtbilanz [ml]	-92,6 (1096,3)

Abbildung 8 Boxplot der Gesamtbilanz für die Tage 1-3



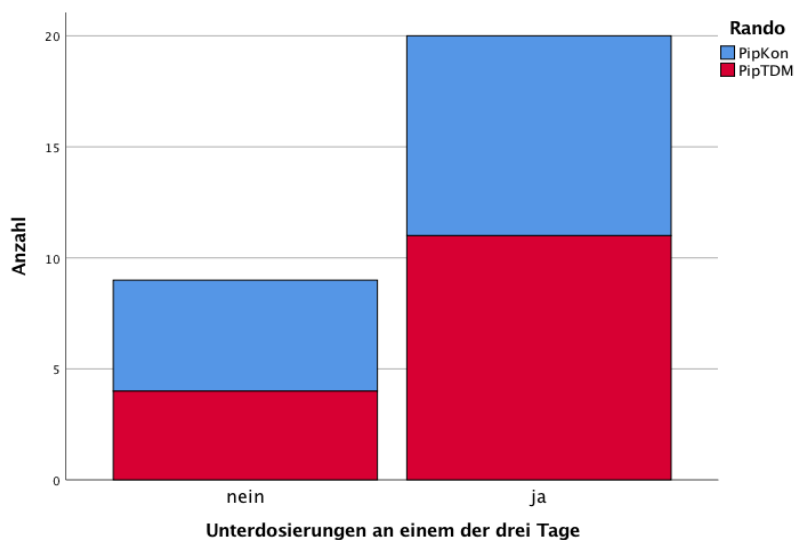
Es sind die Flüssigkeitsbilanzen der ersten drei Tage für das Gesamtkollektiv und getrennt für beide Studiengruppen in einem Boxplot dargestellt. Während man in den Boxen den Median, sowie das 1. und 3. Quartil erkennt, bilden die Antennen die Minimal- und Maximalwerte ab. Man erkennt, dass in allen Gruppen die Gesamtbilanz von Tag 1 bis Tag 3 abnehmend ist. Auch die Maximalwerte für die Gesamtbilanz sind von Tag 1 bis Tag 3 deutlich abnehmend.

Abbildung 9 Boxplots der Plasmakonzentration für die Tage 1-3



In dem Boxplot sind die Plasmakonzentrationen der ersten drei Tage für das Gesamtkollektiv und getrennt für beide Studiengruppen. Während man in den Boxen den Median, sowie das 1. und 3. Quartil erkennt, bilden die Antennen die Minimal- und Maximalwerte ab. Man erkennt die Unterschiede der Plasmakonzentrationen in den beiden Studiengruppen, wobei die Konzentrationen in der Kontrollgruppe größer sind, als in der Interventionsgruppe. Auch die Maximalwerte sind in der Kontrollgruppe deutlich größer. Man erkennt außerdem, dass in der Interventionsgruppe die Maximal- und Minimalwerte näher an den Quartilen liegen.

Abbildung 10 Unterdosierungen an einem der drei Tage



Es sind die Unterdosierungen an einem der ersten drei Tage, getrennt nach den Studiengruppen dargestellt. Man erkennt, dass in der Interventionsgruppe (PipTDM) häufiger Unterdosierungen an einem der drei Tage vorgekommen sind, als in der Kontrollgruppe (PipKon).

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Darstellung von verschiedenen Pharmakokinetiken für die antibiotische Wirkung mit jeweiligem Beispiel	20
Abbildung 2 Simulation verschiedener Applikationsformen.....	22
Abbildung 3 Darstellung der Methodik	28
Abbildung 4 Schematische Darstellung des Studienablaufs.....	36
Abbildung 5 Scatter Plot Flüssigkeitsbilanz [ml]/Plasmakonzentration [mg/l].....	41
Abbildung 6 Scatter Plot GFR[ml/min]/Plasmakonzentration [mg/l] an Tag 1	44
Abbildung 7 Scatter Plot GFR[ml/min]/Plasmakonzentration [mg/l] an Tag 2	44
Abbildung 8 Boxplot der Gesamtbilanz für die Tage 1-3.....	63
Abbildung 9 Boxplots der Plasmakonzentration für die Tage 1-3.....	64
Abbildung 10 Unterdosierungen an einem der drei Tage	64

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 SOFA-Score	14
Tabelle 2 Voraussetzungen und Indikationen zur Durchführung eines therapeutischen Drug Monitorings (TDM).....	24
Tabelle 3 Darstellung der primären und sekundären Fragestellung.....	27
Tabelle 4: MHK mit resultierender Zielkonzentration.....	33
Tabelle 5: Vorstellung des Patientenkollektivs.....	39
Tabelle 6 Lokalisation und Ursprung der Infektion	40
Tabelle 7 Datenerhebung Tag 1	40
Tabelle 8 Darstellung der Korrelationen mit entsprechendem Signifikanzniveau	45
Tabelle 9 Vorstellung des Patientenkollektivs.....	61
Tabelle 10 Übersicht der Lokalisation und Ursprung der Infektion	62
Tabelle 11 Organversagen.....	62
Tabelle 12 Tag 1 für das Gesamtkollektiv	62
Tabelle 13 Datenerhebung Tag 2 im Subkollektiv	63
Tabelle 14 Datenerhebung Tag 3 im Subkollektiv	63