

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. Dr. Sören Leif Becker)

**Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von kontinuierlich
applizierten Antibiotika zur Behandlung schwerer Infektionen bei
Intensivpatienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2022

vorgelegt von: Dennis Kühn

geb. am: 29.04.1997 in Saarlouis

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	3
1.1 Zusammenfassung	6
1.2 Abstract	7
2. Einleitung	8
2.1 <i>Antibiotika</i>	9
2.1.1 Minimale Hemmkonzentration (MHK)	9
2.1.2 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik	10
2.1.3 Kontinuierliche Applikation von Antibiotika	11
2.2 <i>PK/PD Änderungen kritisch kranker Patienten</i>	12
2.2.1 Extrakorporale Membranoxygenierung	14
2.2.2 Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse	17
2.3 <i>Therapeutic Drug Monitoring</i>	18
2.4 <i>Zielsetzung</i>	20
3. Material und Methodik	21
3.1 <i>Studiendesign</i>	21
3.2 <i>Ethikvotum</i>	21
3.3 <i>Studienpopulation</i>	21
3.3.1 Einschlusskriterien	21
3.3.2 Ausschlusskriterien	21
3.3.3 Patientenrekrutierung	22
3.3.4 Case Report Form	22
3.3.5 SOFA-Score	22
3.4 <i>Studienmedikation</i>	24
3.4.1 Ceftazidim	24
3.4.2 Piperacillin/Tazobactam	24
3.4.3 Meropenem	25
3.4.4 Linezolid	25
3.4.5 Applikationsschema	26
3.5 <i>Extrakorporale Organersatzverfahren</i>	27
3.5.1 Extrakorporale Membranoxygenierung	27
3.5.2 Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse	28
3.6 <i>Volumenmanagement</i>	28

3.7 Laboranalytische Methoden.....	28
3.7.1 Probengewinnung.....	28
3.7.2 High Performance Liquid Chromatography (HPLC) zur Bestimmung von	29
Antibiotika-Serumkonzentrationen	29
3.8 Mikrobiologische Analytik	32
3.9 Statistische Auswertung	32
4. Ergebnisse	33
4.1 Studienpopulation	33
4.1.1 Demographische Daten	33
4.1.2 Morbidität und Mortalität.....	35
4.1.3 ECMO-Einstellungen	35
4.2 Mikrobiologische Nachweise	35
4.3 Serumkonzentrationen.....	37
4.4 Insuffiziente Serumkonzentrationen	39
4.5 Multivariate Analyse potentieller Einflussgrößen auf die Antibiotika-Serumspiegel.....	40
5. Diskussion	41
5.1 Demographie.....	41
5.2 Morbidität und Mortalität.....	41
5.3 Antibiotika-Serumkonzentrationen.....	43
5.4 Limitationen der Arbeit und Methodenkritik.....	49
5.5 Zusammenfassung und Perspektive.....	51
6. Literaturverzeichnis.....	53
6.1 Tabellenverzeichnis.....	59
6.2 Abbildungsverzeichnis.....	59
7. Publikationen und Dank.....	60
7.1 Publikation in wissenschaftlicher Fachzeitschrift	60
7.2 Kongressbeiträge	60
7.3 Danksagung.....	62
8. Lebenslauf.....	63
II. Anhang.....	65

I. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
AUC	Area under the curve
BMI	Body mass index
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C_{max}	Maximale Stoffkonzentration
C_{min}	Minimale Stoffkonzentration
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
Da	Dalton
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ELF	Epithelial lining fluid
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FiO₂	Inspiratorische Sauerstoff Fraktion
Fr	French
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
f_T	Zeitraum in der eine bestimmte Serum-Stoffkonzentration Vorliegt
GCS	Glasgow Coma Scale
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
MALDI-TOF	Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung und Flugzeitanalyse
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
PAE	Postantibiotischer Effekt
PaO₂	Arterieller Sauerstoff Partialdruck
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
RRT	Renal replacement therapy
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOFA-Score	Sepsis-related Organ Failure Score
TDM	Therapeutic drug monitoring
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
V.	Vena

va	Venoarteriell
Vd	Verteilungsvolumen
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
vv	Venovenös
ZNS	Zentrales Nervensystem

Teile dieser Arbeit wurden in der folgenden Fachzeitschrift publiziert:

Dennis Kühn, Carlos Metz, Frederik Seiler, Holger Wehrfritz, Sophie Roth, Mohammad Alqudrah, André Becker, Hendrik Bracht, Stefan Wagenpfeil, Mathias Hoffmann, Robert Bals, Ulrich Hübner, Jürgen Geisel, Philipp M Lepper, Sören L Becker

Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study.

Critical Care 2020;24:664. doi: 10.1186/s13054-020-03397-1. [**Impact factor: 9.097**]

1.1 Zusammenfassung

Einleitung: Eine effektive antimikrobielle Therapie ist entscheidend zur Reduktion der hohen Mortalität bakterieller Septikämien auf Intensivstationen (ICUs). Anpassungen der Antibiotika-Dosierung sind häufig notwendig, um pathophysiologischen Veränderungen oder renalen Ersatzverfahren gerecht zu werden. Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) wird immer häufiger in der Therapie des Lungen- oder Kreislaufversagens eingesetzt. Es ist jedoch noch weitgehend unklar, ob Anpassungen der Dosierung zur Vermeidung subtherapeutischer Serumkonzentrationen für Antibiotika bei septischen Patienten mit ECMO-Therapie vorgenommen werden müssen.

Ziel: Die Auswertung und vergleichende Bewertung der medianen Antibiotika-Serumkonzentrationen von intensivmedizinischen Patienten mit und ohne ECMO-Therapie auf einer pneumologischen ICU am Universitätsklinikum des Saarlandes.

Material und Methoden: Zwischen November 2018 und Dezember 2019 wurden prospektiv 105 Patienten auf einer pneumologischen Intensivstation eingeschlossen, die aufgrund einer vermuteten oder diagnostisch gesicherten schweren Infektion eine antibiotische Therapie mit Ceftazidim, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem oder Linezolid erhielten. Alle Antibiotika wurden kontinuierlich appliziert und das Therapeutic Drug Monitoring (TDM) der Serumkonzentrationen in (mg/l) wurde mittels high-performance liquid chromatography (HPLC) durchgeführt. Zielkonzentrationen wurden als 4-fache minimale Hemmkonzentration (MHK) der pathogenspezifischen Antibiotika-Empfindlichkeits-Breakpoints nach den EUCAST-Richtlinien definiert.

Ergebnisse: Es wurden Daten von 105 ICU-Patienten analysiert, von denen 30 mit ECMO therapiert wurden. ECMO-Patienten waren signifikant jünger (mittleres Alter: 47,73 vs. 61,15 Jahre; $p < 0,001$), benötigten häufiger Hämodialyse (53,3% vs. 38,1%; $p = 0,048$) und hatten eine erhöhte ICU-Sterblichkeit (60% vs. 22,7%; $p = 0,0005$). In der ECMO-Gruppe waren die Serumkonzentrationen signifikant niedriger für Piperacillin (32,3 mg/l vs. 52,9 mg/l; $p = 0,029$) und Meropenem in Standarddosis (3g/d) (15 mg/l vs. 17,8 mg/l; $p = 0,020$). Es wurden hohe Raten an insuffizienten Serumkonzentrationen bei ECMO-Patienten festgestellt, welche die definierte Ziel-Konzentration im Serum unterschritten (Piperacillin: 48,4% vs. 13,0% bei Non-ECMO-Patienten; Linezolid: 34,8% vs. 15,0% bei Non-ECMO-Patienten; Meropenem Standarddosis (3g/d) 6,1% vs. 3,1% bei Non-ECMO-Patienten).

Schlussfolgerung: Eine ECMO-Therapie war mit signifikant erniedrigten Serumkonzentrationen bestimmter Antibiotika assoziiert. Zusätzliche Untersuchungen sind erforderlich, um die pharmakokinetischen Charakteristika von ICU-Patienten mit ECMO-Therapie zu ermitteln, und darauf aufbauend substanzspezifische Dosierungsempfehlungen zu erarbeiten.

1.2 Abstract

Introduction: Effective antimicrobial treatment is key to reduce the high morbidity and mortality of bacterial sepsis in patients on intensive care units (ICUs). Dose adjustments are frequently required to accommodate for pathophysiological changes or renal replacement therapy. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is nowadays increasingly being used for the treatment of respiratory and/or cardiac failure. However, it remains unclear whether specific dose adjustments are necessary to avoid subtherapeutic serum concentrations in septic patients on ECMO support.

Objective: To assess, analyze and comparatively evaluate the median serum concentrations of antibiotics used to treat intensive care patients with and without ECMO support in a pneumological intensive care unit at the Saarland University Medical Center in Homburg.

Materials and methods: Between November 2018 and December 2019, a total of 105 patients on a pneumological intensive care unit in southwest Germany who received antibiotic treatment with ceftazidime, piperacillin/tazobactam, meropenem, or linezolid due to a suspected or diagnostically confirmed infection, were prospectively enrolled. All antibiotics were applied continuously, and therapeutic drug monitoring of serum concentrations (expressed as mg/L) was carried out using high-performance liquid chromatography. Target concentrations were defined as 4-fold above the minimal inhibitory concentration (MIC) of the pathogen-specific antibiotic susceptibility breakpoints as defined by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Results: Data from 105 ICU patients, of whom 30 were treated with ECMO, were analyzed. ECMO patients were significantly younger (mean age: 47.73 vs. 61.15 years; $p < 0.001$), required hemodialysis more frequently (53.3% vs. 38.1%; $p = 0.048$) and had an elevated ICU mortality (60% vs. 22.7%; $p = 0.0005$). In the ECMO group, median antibiotic serum concentrations were significantly lower for piperacillin (32.3 vs. 52.9; $p = 0.029$) and standard-dose meropenem (3/d) (15 vs. 17.8; $p = 0.020$). There were high rates of insufficient antibiotic serum concentrations among ECMO patients, which did not reach the pre-specified MIC target (piperacillin: 48.4% vs. 13.0% in Non-ECMO; linezolid: 34.8% vs. 15.0% in Non-ECMO; meropenem standard-dose (3g/d) 6.1% vs. 3.1% in Non-ECMO).

Conclusions: ECMO therapy was associated with significantly decreased serum concentrations of certain antibiotics. Additional investigations are required to determine the pharmacokinetic characteristics of ICU patients with ECMO treatment and, subsequently to develop substance-specific dosing recommendations.

2. Einleitung

Pneumonie, Sepsis und septischer Schock sind als schwerwiegende infektiologische Erkrankungen oftmals Anlass für eine intensivmedizinische Behandlung. Ein wichtiger Pfeiler, auf den die Therapie dieser Patienten baut, ist die adäquate Therapie mit Antibiotika. In Bezug auf Sepsis und den septischen Schock ist vor allem die schnelle Einleitung einer intravenösen Antibiotikatherapie für ein positives Outcome der Patienten entscheidend. So ist eine Verzögerung dieser Therapieeinleitung im Bereich von wenigen Stunden bereits mit einer relevanten Erhöhung der Mortalität verbunden [23,24,36]. Dabei ist neben der Zeit bis zur ersten Gabe eines Antibiotikums auch von essenzieller Bedeutung, dass eine geeignete und wirksame Substanz ausgewählt wird. In Studien konnte auch eine Verringerung der Sterblichkeit durch eine adäquate Substanzauswahl gezeigt werden. Gleiches gilt für eine Anpassung der Therapie nach stetiger klinischer Evaluation und unter Berücksichtigung mikrobiologischer Befunde [8,54]. Daher werden eben diese Aspekte der effektiven Antibiotikatherapie in aktuellen Leitlinien empfohlen [18,41]. Neben den sehr detaillierten Empfehlungen für die korrekte Auswahl von empirischer und gezielter, erregerspezifischer Therapie lassen viele Leitlinien für schwere infektiologische Erkrankungen keine direkten Aussagen zur genauen Dosierung dieser Substanzen zu. In der Vergangenheit wurden Therapieregime gewählt, welche sich auf den pharmakokinetischen sowie pharmakodynamischen Annahmen von vorwiegend jungen, männlichen und normalgewichtigen Personen stützten. Weitere Studien konnten in jüngerer Zeit zeigen, dass gerade auf Intensivstationen und insbesondere bei Patienten im septischen Schock unter diesen Therapieregimen zu niedrige und damit ineffektive Serumspiegel von Antibiotika erreicht werden. Dies hängt zum einen mit der Altersstruktur der Patienten auf Intensivstation zusammen, aber auch mit den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Veränderungen aufgrund des akuten Krankheitsbildes, sowie der Grunderkrankung selbst [10,44].

Ein wichtiger, jedoch häufig zu wenig betrachteter Einflussfaktor liegt auch in der Notwendigkeit extrakorporaler Organersatzverfahren bei schwer kranken Patienten, wie der Hämodialyse und der extrakorporalen Membranoxygenierung (engl.: extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), die durch Änderungen des Verteilungsvolumens und durch Abscheidungseffekte die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Charakteristika der Patienten mitunter entscheidend verändern. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit schweren infektiologischen Erkrankungen konnte in Metaanalysen gezeigt werden, dass eine kontinuierliche Applikation von Beta-Laktam Antibiotika einen Überlebensvorteil gegenüber der mehrmaligen Applikation von Kurzinfusionen zu haben scheint [44]. In aktuellen Leitlinien spiegeln sich diese Studienergebnisse wider und die kontinuierliche Applikation von β -Laktam Antibiotika bei schweren infektiologischen Erkrankungen wird zunehmend empfohlen [18,41].

2.1 Antibiotika

2.1.1 Minimale Hemmkonzentration (MHK)

Die minimale Hemmkonzentration wird als Maß der Empfindlichkeit eines Erregers gegenüber einem Antibiotikum genutzt. Dabei ist sie definiert als die geringste Wirkstoffkonzentration einer antiinfektiven Substanz, die das Wachstum eines Erregers gerade noch hemmt. Sie wird angegeben in mg/l oder µg/l. Um die Empfindlichkeit von Mikroorganismen gegenüber den verschiedenen antibiotischen Substanzen einzuteilen, werden sogenannte Breakpoint-MHKs definiert. Diese sind im europäischen Raum einheitlich durch das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) definiert und unterteilen die verschiedenen Wirkstoffe in Bezug auf einen Erreger in drei Klassen (Tabelle 1).

S	Susceptible, standard dosing regimen: Ein Mikroorganismus wird als "Susceptible, standard dosing regimen" kategorisiert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass ein Therapieerfolg durch die Standarddosierung der Substanz erreicht wird.
I	Susceptible, increased exposure: Ein Mikroorganismus wird als "Susceptible, increased exposure" kategorisiert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass ein Therapieerfolg durch erhöhte Dosierung der Substanz oder deren erhöhte Konzentration am Wirkort erreicht wird.
R	Resistant: Ein Mikroorganismus wird als "Resistant" kategorisiert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass es zum Therapieversagen kommt, selbst wenn eine hohe Dosis des Antiinfektivums gewählt wird.

Tabelle 1: Definitionen von S, I und R nach EUCAST [35]

Um die Effektivität einer antibiotischen Therapie abschätzen zu können, werden die Serumkonzentrationen, die im Patienten erreicht werden, mit den Breakpoint-MHK-Werten häufig vorkommender Erreger verglichen. Liegt der erreichte Serumspiegel gleichauf oder höher als diese definierten Breakpoint-MHKs, so wird von adäquater und wahrscheinlich effektiver Therapie ausgegangen. Liegen die gemessenen Serumkonzentrationen unterhalb der Breakpoint-MHK, muss eine Dosiserhöhung oder ein Substanzwechsel erfolgen, um eine adäquate antiinfektive Versorgung des Patienten zu erreichen. Im besten Falle kann ein Erregernachweis beispielsweise aus einer Blutkultur erfolgen mit anschließender Ermittlung der für den Erreger spezifischen MHK mittels Antibiogramm im mikrobiologischen Labor. Im Regelfall wird jedoch keine individuelle Serumspiegelbestimmung für die einzelnen Antibiotika vorgenommen, sondern man kann davon ausgehen, dass bei der Verwendung einer Standarddosierung im normalgewichtigen Patienten adäquate, wirksame Serumspiegel erreicht werden, wenn die Substanz im Antibiogramm als wahrscheinlich wirksam bestimmt wurde (sensibel).

Dann ist es möglich, die antibiotische Therapie nach dem Resistenzmuster auszurichten und die Effektivität mittels Messungen der Serumkonzentration zu kontrollieren.

2.1.2 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik (PK) beschreibt diejenigen Prozesse im Körper, die die Konzentration einer Substanz im Organismus und somit auch im Zielgewebe und Blut beeinflussen. Dabei handelt es sich um Resorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion. Die Pharmakodynamik (PD) dieser Substanzen umfasst die Vorgänge von Wirkmechanismen und Wechselwirkungen im Körper. Im Falle von Antibiotika sind dies insbesondere die Unterteilung in bakterizide und bakteriostatische Substanzen sowie deren Toxizität. PK und PD hängen wesentlich von der Substanzklasse der verwendeten Antibiotika ab (Tabelle 2).

Hydrophile Substanzen	Lipophile Substanzen
Niedriges Verteilungsvolumen	Hohes Verteilungsvolumen
Vorwiegend renale Clearance	Vorwiegend hepatische Clearance
Geringe intrazelluläre Penetration	Gute intrazelluläre Penetration
Aminoglykoside	Fluorchinolone
β -Laktame	Makrolide
Linezolid	Lincosamide
Glykopeptide	Tigecyclin
Colistin	
Daptomycin	

Tabelle 2: Pharmakokinetische Eigenschaften der verschiedenen Substanzklassen (aus Brinkmann et al.) [11]

Die Pharmakodynamik der einzelnen Substanzen lässt sich anhand von drei verschiedenen Abtötungskinetiken beschreiben (Tabelle 3).

Abtötungskinetik	Formel	Substanzen
Konzentrationsabhängig	C _{max} /MHK	Aminoglykoside
		Fluorchinolone
		Daptomycin
Konzentrations-, und zeitabhängig	AUC/MHK	Tigecyclin
		Vancomycin
		Linezolid
Zeitabhängig	f _T >MHK	Penicilline
		Cephalosporine
		Carbapeneme
		Makrolide

Tabelle 3: Abtötungskinetiken verschiedener Substanzen (aus Brinkmann et al.) [11]

AUC: Area under the curve entspricht in Pharmakologischen Konzentration-Zeit Diagrammen von Substanzen im Serum der Fläche unterhalb der der Kurve.

2.1.3 Kontinuierliche Applikation von Antibiotika

Wie im vorigen Abschnitt dargestellt, unterscheiden sich die verschiedenen Antibiotikaklassen hinsichtlich ihrer Abtötungskinetik. Bei Aminoglykosiden und Fluorchinolonen ist alleine die Spitzenkonzentrationen für die Wirksamkeit entscheidend. Grund dafür ist u.a. der postantibiotische Effekt (PAE), durch welchen nach Überschreiten der MHK des Erregers für einen bestimmten Zeitraum dessen Wachstum anhaltend gehemmt wird. Bei β -Laktam Antibiotika ist der PAE nur sehr schwach ausgeprägt, was dazu führt, dass deren Wirksamkeit gegen Mikroorganismen einer zeitabhängigen Kinetik unterliegt. Somit sollten Serumkonzentration für eine möglichst lange Zeit im Bereich der 4- bis 6-fachen Erreger-MHK liegen, um gegen die Mikroorganismen zu wirken [17]. Studien konnten zeigen, dass diese Zeitspanne für mindestens 60 % der Dosierungsintervalls erreicht werden sollte [10,11].

Traditionelle Therapieregime für die β -Laktam Antibiotika stützen sich auf die Gabe mehrerer Einzeldosen in bestimmten Zeitabständen (sogenannte diskontinuierliche Gabe). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Substanzen und der Exkretion des Organismus wird der Spiegel zwischen den einzelnen Applikationen der Kurzinfusionen nach dem Erreichen eines Spitzenspiegels auf einen Talspiegel womöglich unterhalb der angestrebten Minimalkonzentration der 4-fachen MHK absinken. Dies hätte bei zu langen Perioden niedriger Serumkonzentrationen eine inadäquate Wirksamkeit gegenüber den Mikroorganismen auf der einen Seite und eine erhöhte Gefahr der Resistenzentwicklung auf der anderen Seite zur Folge. In der wichtigen DALI-Studie von 2014 wurde festgestellt, dass ein Minimalziel von 50% f_T > MHK (d.h. der Serumspiegel lag für mindestens 50 % des

Dosierungsintervalls über der Erreger MHK) bei 7% der Patienten unter kontinuierlicher Applikation, im Vergleich zu 20% bei Patienten mit diskontinuierlicher Applikation verfehlt wurde. Es konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass unabhängig von der Applikationsform die Patienten mit insuffizienten Serumkonzentrationen 32% weniger wahrscheinlich ein positives Outcome erreichten [44]. Auch in der 2016 veröffentlichten BLISS-Studie konnte ein Vorteil für das Erreichen von Antibiotika-Zielspiegeln bei kontinuierlicher Applikation gezeigt werden. Außerdem wurde ein Überlebensvorteil für Patienten mit kontinuierlicher gegenüber intermittierender Gabe von Meropenem und Piperacillin beobachtet [1]. Das Gram-positiv wirksame Antibiotikum Linezolid weist, wie beispielsweise Vancomycin, eine zeit- und konzentrationsabhängige ($\{AUC\}/MHK$) Abtötungskinetik auf. Die kontinuierliche Applikation von Linezolid konnte in einer Monte Carlo-Simulation verschiedener Applikationsregime, welche intermittierende und prolongierte Infusionen zum Vergleich nutzten, als deutlich überlegen in Bezug auf die zeitgebundene Komponente der Abtötungskinetik identifiziert werden [52]. Im klinischen Alltag wird Linezolid jedoch bisher meist intermittierend zweimal täglich gegeben.

Eine Gefahr der kontinuierlichen Wirkstoffapplikation ist die dauerhafte Unterdosierung der Substanzen, was zusätzlich zur insuffizienten Therapie die erhöhte Resistenzentwicklung von pathogenen Keimen bedingen kann. Daher sollte bei kontinuierlicher Gabe von Antibiotika ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) erfolgen [44,52]. TDM bezeichnet die Messung von Serumkonzentrationen verschiedenster Medikamente und die klinische Einordnung der Ergebnisse mit daraus resultierender Therapiesteuerung.

2.2 PK/PD Änderungen kritisch kranker Patienten

Betrachtet man etablierte Therapieregime für Antibiotika, so stellt man fest, dass diese auf PK/PD Ziele vorwiegend junger, gesunder, meist männlicher Probanden mit intakten Organfunktionen ausgelegt sind [10,19,45]. Kritisch kranke Patienten auf Intensivstationen werden diesem Abbild jedoch nicht gerecht. So stellen Infektionserkrankungen einen großen Anteil der Indikationen zur Behandlung auf einer Intensivstation dar. Besonders bedrohlich sind die Sepsis und der septische Schock, welche mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität verbunden sind. Angus et al. konnten im Jahr 2000 mittels einer groß angelegten Studie in den USA eine zwischen den Geschlechtern gleiche Inzidenz für die schwere Sepsis nachweisen. Das mittlere Alter der Population betrug 63,8 Jahre und der Anteil, der über 65-Jährigen wurde mit 58,6% ermittelt. Bei 55% aller Erkrankten wurden Komorbiditäten beschrieben. Die Mortalität lag im gesamten Kollektiv mit 28,6% eindrucklich hoch [4]. Aufgrund infektiologischer Erkrankungen selbst und diverser Grunderkrankungen gibt es in der klinischen Praxis eine Vielzahl potenzieller PK/PD Änderungen zu beachten. Diese müssen bei der antiinfektiven Therapie berücksichtigt werden, welche letztlich entscheidend für das Outcome der Patienten ist. Die EPIC II Studie konnte 2007 die globale Punktprävalenz der Pneumonie als Behandlungsgrund auf

Intensivstationen mit 64% beziffern. Somit ist die Pneumonie, gefolgt von intraabdominellen Infektionen (20%), mit großem Abstand der häufigste infektiologische Grund für eine intensivmedizinische Therapie [38]. Für die antibiotische Therapie stellt die Lunge eine besondere Herausforderung hinsichtlich der Penetration des Wirkstoffes in das Gewebe dar. Als günstigstes Maß für die Gewebspenetration von Antibiotika in die Lunge stellt sich derzeit das epithelial lining fluid (ELF) dar. Das ELF bezeichnet die dünne Flüssigkeitsschicht, die auf den Alveolen und Atemwegen aufliegt. Bei Antibiotikaklassen wie Aminoglykosiden oder Makroliden beträgt die Penetration aufgrund ihrer physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften in bekannter Dosierung im ELF ca. 100%. Für die hydrophilen β -Laktam-Antibiotika liegt diese Penetration deutlich niedriger, so zum Beispiel für Meropenem bei 30% [38]. Boselli et al. konnten bei Piperacillin/Tazobactam unter kontinuierlicher Applikation ein relativ breites Spektrum der Konzentration im ELF und damit der Gewebspenetration, von 40% bis 50% für Piperacillin und 65% bis 85% für Tazobactam identifizieren. Um eine suffiziente Gewebspenetration zu gewährleisten, empfehlen sie darum, Serumspiegel von mindestens 35 mg/l für Piperacillin anzustreben [9]. Ausgelöst durch das kapillare Leck sowie den Endothelschaden und durch die aggressive Flüssigkeitstherapie in der Akutphase des septischen Schocks kann das Verteilungsvolumen (V_d) von Patienten beträchtlich ansteigen. Dies verändert vor allem die PK/PD Eigenschaften der hydrophilen Substanzen, da diese geringe Verteilungswerte aufweisen. Die lipophilen Substanzen besitzen von Natur aus hohe Verteilungswerte und werden somit von diesen Effekten weniger beeinflusst. Eine Hypalbuminämie, welche mit einer Sepsis einhergehen kann, nimmt ebenfalls Einfluss auf das V_d und die Proteinbindung aller Stoffe im Körper und damit auch auf die der Antibiotika. Während der hyperdynamen Kreislaufphase des septischen Schocks, kann es durch die vermehrte renale Durchblutung zu einer erhöhten glomerulären Filtration und Exkretion antiinfektiver Substanzen kommen. Kommt es jedoch im weiteren Verlauf aufgrund der Mikrozirkulationsstörung zum akuten Nierenversagen, so ist dies in zweierlei Hinsicht relevant für die PK/PD-Ziele des Organismus. Zum einen können die Serumkonzentrationen antiinfektiver Substanzen durch die verminderte Clearance ansteigen und zum anderen kann ein extrakorporales Exkretionsverfahren in Form der Dialyse notwendig werden. Auf letzteres wird im Kapitel 2.2.3 eingegangen [13,19]. Dysfunktionen im hepatobiliären System des Organismus haben vor allem für Substanzen mit einer hohen extrarenalen Clearance Relevanz, was vorwiegend auf die lipophilen Substanzen zutrifft. Bei ihnen muss an eine verminderte Exkretion und damit an eine potenziell toxische Spiegelerhöhung gedacht werden [43].

Patienten mit schweren infektiologischen Erkrankungen werden häufig mit einer Vielzahl unterschiedlicher Medikamente zeitgleich therapiert, sodass es zu diversen Wechselwirkungen kommen kann, was die Serumkonzentrationen der Antibiotika erhöhend oder erniedrigend beeinflussen kann [11].

Kritisch kranken Patienten, die aufgrund ihrer Grunderkrankungen und veränderter physiologischer Bedingungen in ihrem Akutzustand die oben beschriebenen PK/PD-Änderungen präsentieren, kann mittels TDM eine suffizientere antiinfektive Therapie angeboten werden. Kommt es im Verlauf zur Notwendigkeit der Nutzung extrakorporaler Ersatzverfahren, sind weitere PK/PD-beeinflussende Faktoren zu berücksichtigen, welche im Anschluss kurz vorgestellt werden.

2.2.1 Extrakorporale Membranoxygenierung

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bietet in der Intensivmedizin die Möglichkeit durch Geräte die Lungen- und, oder die Kreislauffunktion des Patienten zum Teil oder vollständig zu ersetzen. So kann eine ausreichende Oxygenierung des Organismus gewährleistet werden. Dies ermöglicht zum Beispiel, den Patienten vor zusätzlichen Lungenschäden durch hohe Beatmungsdrücke zu bewahren. Außerdem wird Zeit für Diagnostik, Therapieoptimierung und die Möglichkeit der Erholung des Patienten gewonnen.

Verschiedene Konfigurationen der ECMO ermöglichen es, potenziell eine große Anzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder zu therapieren. Bei der venovenösen (vv) ECMO wird das Blut durch eine perkutan in die V. femoralis eingeführte Kanüle in der V. cava inferior angesaugt. Im Anschluss wird es durch einen Oxygenator geleitet und fließt dann, mit Sauerstoff angereichert, über eine weitere Kanüle, welche meist perkutan in der V. jugularis platziert wird, zurück in die V. cava superior vor das rechte Atrium (Abbildung 1). Die vvECMO kann auch mit einer Doppellumenkanüle, welche perkutan in die V. jugularis interna eingeführt wird, durchgeführt werden. Dabei wird die Kanüle mit ihrer distalen ansaugenden Öffnung in die V. cava inferior geschoben, und das proximale ausstoßende Lumen kommt im rechten Vorhof vor der Trikuspidalklappe zum Liegen. Im Oxygenator wird das Blut, meist angetrieben über eine Zentrifugalpumpe, durch zwei Membranpakete bestehend aus Polymethylpenten-Fasern, zum Sauerstoffaustausch, sowie Polyurethan-Fasern zum Wärmetausch geleitet. Die Oxygenierung sowie extrakorporale CO₂ Elimination erfolgt nach dem Diffusionsprinzip zwischen Blut und Sauerstoff-Spülgas über eine permeable Membran. Dies erfolgt in beiden Membranpaketen im Gegensatz zur Wärmeregulation, die durch temperiertes Wasser ausschließlich im zweiten Membranpaket stattfindet.

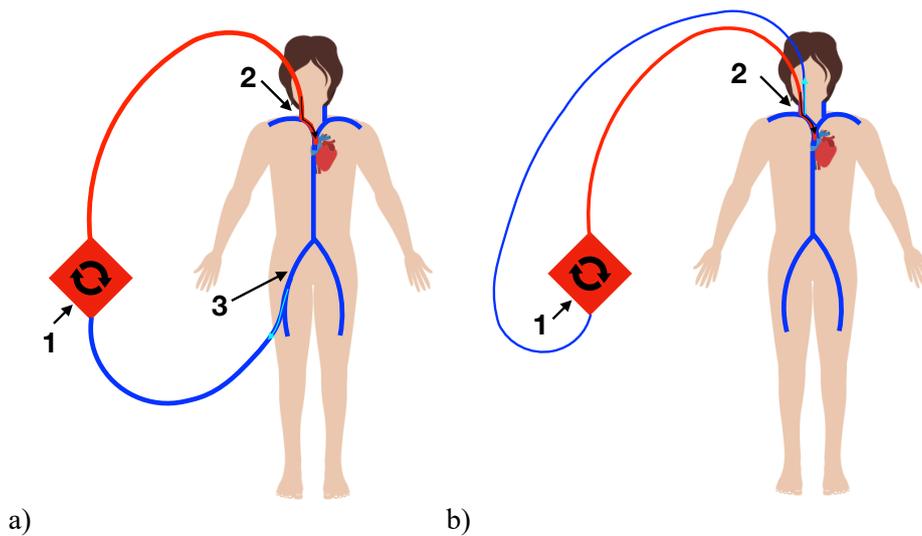


Abbildung 1: a) vvECMO mit zwei Einlumen-Kanülen, b) vvECMO mit einer Doppellumen-Kanüle
 1=Oxgenator, 2=V. jugularis interna, 3= V. femoralis

Einige Studien untersuchten, ob durch eine ECMO-Therapie bei spezifischen Krankheitsbildern ein Überlebensvorteil erreicht werden konnte. So zeigt die 2009 veröffentlichte CESAR Studie einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten im schweren ARDS unter vvECMO-Therapie [40]. Die EOLIA Studie aus dem Jahr 2013 zeigte für ARDS Patienten einen Überlebensvorteil von 11% für die vvECMO-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Das Ergebnis erreichte jedoch nicht das angestrebte Signifikanzniveau [57]. Die Therapie wird aufgrund der Datenlage weiterhin kontrovers diskutiert, dennoch wird die Anlage der vvECMO als „Rescue-Therapy“ bei schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxie in der Leitlinie für „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ derzeit empfohlen [3]. Auch bei Patienten mit hyperkapnischem Atemversagen z.B. im Rahmen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung kann die vvECMO im Sinne einer extrakorporalen CO₂ Elimination als Möglichkeit zur Erholung der Lunge genutzt werden.

Die venoarterielle (va) ECMO wird immer über zwei Kanülen durchgeführt (Abbildung 2). Hier wird eine ansaugende Kanüle perkutan durch die V. jugularis interna oder die V. femoralis eingeführt, sodass das Lumen in der V. cava zum Liegen kommt. Die rückführende Kanüle speist oxygeniertes Blut über eine Kanüle in der A. femoralis in den Körperkreislauf ein, um die Versorgung der lebenswichtigen Organe zu gewährleisten.

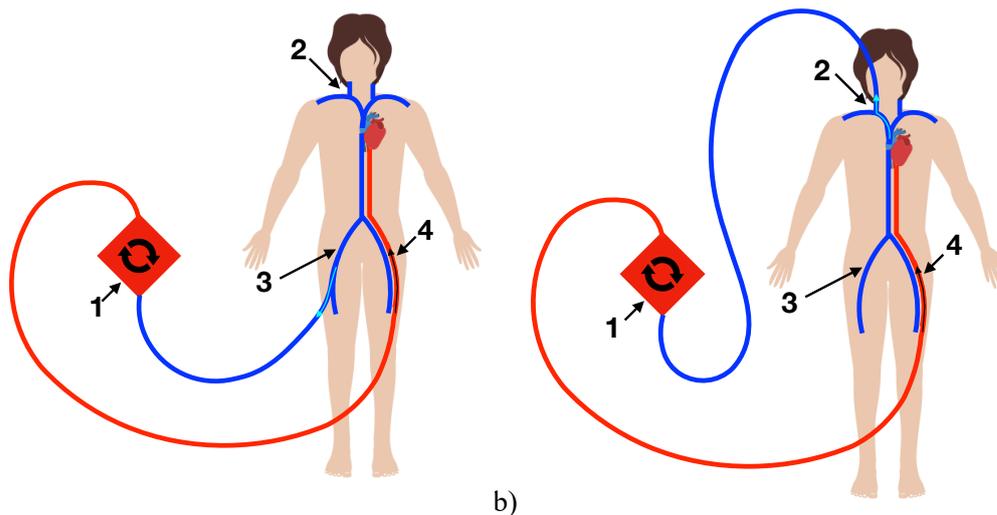


Abbildung 2: a) vaECMO mit Kanülierung von V. femoralis und A. femoralis, b) vaECMO mit Kanülierung von V. jugularis und A. femoralis
 1=Oxygenator, 2=V. jugularis interna, 3= V. femoralis, 4. A. femoralis

Zur Vermeidung von Extremitäten-Ischämien wird distal der arteriellen Kanüle eine Bypass-Kanüle als Abzweigung des zurückführenden ECMO Schlauches antegrad in die A. femoralis eingeführt.

Die Konfiguration als vaECMO bietet neben der Oxygenierung des Organismus die Möglichkeit der maschinellen Kreislaufunterstützung. Von Bedeutung ist dies bei Patienten mit kardiogenem Schock, im Rahmen einer kardio-pulmonalen Reanimation oder bei ausgeprägtem Rechtsherzversagen [15].

Wie bei jedem medizinisch invasiven Verfahren gibt es bei der ECMO-Therapie Risiken, welche es bei der Indikationsstellung abzuwägen gilt. Die Komplikationen in Assoziation mit dem extrakorporalen Kreislauf sind Gerätefehler, Versagen des Oxygenators, Thrombembolien durch Blutkoagel und punktionsassoziierte Probleme. Daneben treten Komplikationen auf, die sich nicht auf den extrakorporalen Kreislauf an sich beziehen, jedoch am ehesten durch diesen bedingt werden. Es handelt sich dabei um Blutungskomplikationen unter anderem der Kanülierungsstellen, jedoch auch um organbezogene Blutungen wie pulmonale oder gastrointestinale Hämorrhagien. Dies Resultiert unter anderem aus der notwendigen Antikoagulation. Außerdem kann es zu Hämolyse, Verbrauchskoagulopathie und Infektionen insbesondere durch Besiedelung der Katheter kommen [12]. Die Pharmakotherapie von Patienten an ECMO zielt auf die Behandlung der Grunderkrankung. Ziel ist es, eine Besserung und damit eine schrittweise Therapiedeescalation anzustreben. Neben der Volumentherapie, kreislaufunterstützenden Medikamenten, Antikoagulanzen, Analgetika und Sedativa spielt die adäquate Therapie mit antiinfektiven Substanzen eine entscheidende Rolle. Während der ECMO-Therapie sind bakterielle Erreger als Auslöser der Grunderkrankung oder im Verlauf oftmals Anlass zur Therapie mit Antibiotika.

Antibiotika besitzen von den oben genannten Substanzen den entscheidenden Nachteil, dass man die Dosierung nicht anhand direkt zu evaluierender, klinischer Parameter am Patienten titrieren kann.

Extrakorporale Kreisläufe sorgen für weitere PK/PD-Änderungen bei intensivmedizinisch behandelten Patienten. So kommen die potenzielle Sequestration von Medikamenten durch den Kreislauf, ein erhöhtes Verteilungsvolumen und eine veränderte Medikamenten-Clearance dafür in Betracht [14].

Nach bisher vorliegenden Daten scheint eine ECMO-Therapie die Serumkonzentrationen von Antibiotika signifikant zu beeinflussen. Auch einige Studien belegen, dass die Standarddosierungen ausreichend sein könnten [22,48]. So empfehlen Leitlinien die Anwendung von Spiegelkontrollen um eine suffiziente antiinfektive Therapie zu gewährleisten und toxische Serumkonzentrationen zu vermeiden [14].

2.2.2 Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse

Die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) wird auf der Intensivstation aufgrund verschiedener Indikationen angewandt, wie beispielsweise Volumenüberladung, metabolische Azidose, Elektrolytentgleisungen, Urämie sowie persistierendes oder progressives akutes Nierenversagen [51].

Toft et al. konnten in einer multizentrischen, prospektiven Studie die Prävalenz des akuten Nierenversagens während des intensivmedizinischen Aufenthaltes auf 5,7% beziffern. Es zeigte sich eine hohe inter-Center Variabilität für die Prävalenz des akuten Nierenversagens von 1,4% bis 25,9%. 72% der Patienten mit ANV wurden mit Nierenersatzverfahren therapiert, wobei die CVVHD mit 80% der angewandten Verfahren die häufigste Variante darstellte. Der septische Schock wurde mit 47,5% als häufigste Ursache identifiziert und die Mortalität in der Population mit ANV wurde mit 60% für die Gesamthospitalphase bestimmt [53]. Die hohe Gesamtmortalität und der septische Schock als infektiologische Grunderkrankung und häufigste Ursache unterstreichen die Relevanz von adäquater antiinfektiver Therapie auch bei Patienten mit ANV und Nierenersatzverfahren. Während der Anwendung kontinuierlicher Nierenersatzverfahren müssen die Dosierungen aller Medikamente und damit auch von Antibiotika kritisch überdacht werden. Es müssen Änderungen im Verteilungsvolumen des Organismus, Einfluss auf die Proteinbindung, die exkretorische Funktion unter CVVHD und die Restnierenfunktion betrachtet werden. Maßgebliche Einflussfaktoren bei der CVVHD sind die Flussrate von Dialysat und Ultrafiltrat, sowie die im Filter eingesetzten Materialien [32,33,39]. Hydrophile Substanzen mit geringem Verteilungsvolumen und primär renaler Clearance werden durch die CVVHD in ihren PK/PD Eigenschaften vermehrt verändert und unterliegen eher einer erhöhten Exkretion. Dies kann zu verringerten und damit subtherapeutischen Serumkonzentrationen führen [42]. Insbesondere für Piperacillin und Ceftazidim konnten diese inadäquaten Serumkonzentrationen bei Patienten mit kontinuierlichem Nierenersatz und einer septischen Grunderkrankung gemessen werden [46]. Auch für Meropenem konnte in einer Metaanalyse eine erhöhte Exkretion durch erhöhte Flussraten des Dialysatflusses nachgewiesen werden [33]. Roberts et al. konnten diesen Effekt nicht bestätigen, jedoch fanden sie eine hohe interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen von Patienten an kontinuierlichem Nierenersatz für Antibiotika wie Piperacillin, Meropenem und Ciprofloxacin. Sie raten von der Anpassung der Antibiotika Dosierung nur anhand des Dialysatfluss ausdrücklich ab [42]. Dies

verdeutlicht, dass die empfohlenen Therapieregime für β -Laktam Antibiotika nicht auf kritisch kranke Patienten mit kontinuierlichem Nierenersatz ausgelegt sind.

2.3 Therapeutic Drug Monitoring

Besonders auf Intensivstationen zeigt sich, dass etablierte Therapieregime, welche anhand der PK/PD-Ziele junger gesunder Menschen definiert sind, nicht der Realität der Patienten entsprechen. Da infektiologische Krankheitsbilder einer adäquaten infektiologischen Therapie bedürfen, müssen diese Regime im Sinne einer „one size fits all“ Strategie zunehmend überdacht werden [10]. Das TDM ist für einige Substanzen im klinischen Alltag bereits sehr gut etabliert und flächendeckend eingesetzt. Für Vancomycin und Aminoglykoside gibt es beispielsweise aufgrund potenziell toxischer Effekte bei Überdosierung ein relativ enges Konzentrationsfenster. Tägliche Messung von Talspiegeln werden zur individuellen Anpassung des Therapieregimes genutzt. Bei der kontinuierlichen Applikation (im Unterschied zur „klassischen“ intermittierenden Gabe) insbesondere von β -Laktam Antibiotika besteht die Gefahr der dauerhaften Unterdosierung und somit der ineffektiven Therapie, sowie die erhöhte Gefahr der Resistenzentwicklung. Aus diesem Grund wird die Gabe in dieser Applikationsform nur in Zusammenhang mit TDM empfohlen [11]. Für Linezolid konnten unter kontinuierlicher Infusion teilweise ineffektiv niedrige Spiegel nachgewiesen werden. Somit ist die Gefahr der Resistenzentwicklung deutlich erhöht. Dies kann durch das TDM in der klinischen Anwendung mittels stetiger Evaluation durch Dosisanpassung verhindert werden [52]. Bei der Applikation von β -Laktam Antibiotika ist immer auch an potenziell toxische Nebenwirkungen aufgrund überhöhter Serumkonzentrationen zu denken. Im Fokus stehen besonders Neurotoxizität, Nephrotoxizität und Hepatotoxizität [31,49]. In einer retrospektiven Analyse konnten bei der Messung von Talspiegeln (C_{\min}) für Piperacillin und Meropenem nur in Bezug auf die Neurotoxizität und die Nephrotoxizität Zusammenhänge erkannt werden. Piperacillin wirkte ab $C_{\min} > 361,4$ mg/l und Meropenem ab $C_{\min} > 64,2$ mg/l neurotoxisch. Nephrotoxizität wurde bei Piperacillin ab $C_{\min} > 452,65$ mg/l und bei Meropenem ab $C_{\min} > 44,45$ mg/l festgestellt [31]. Diese Serumkonzentrationen stellen extrem hohe Werte dar, die im klinischen Alltag nur sehr selten erreicht werden. Eine andere Veröffentlichung konnte für beide Substanzen einen C_{\min}/MHK Quotienten > 8 als erhöhtes Risiko für neurotoxische Nebenwirkungen, ohne einen Vorteil in der antimikrobiellen Wirkung zu identifizieren [7]. Für Cefepim konnte ebenfalls eine Neurotoxizität nachgewiesen werden, welche besonders Patienten mit bestehender Nierenschädigung zu betreffen scheint [29]. Daher bietet sich auch bei β -Laktam Antibiotika ähnlich wie bei Vancomycin das TDM zur Vermeidung von unerwünschten konzentrationsbedingten Arzneimittelwirkungen an. Bei Patienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren können derzeit kaum zuverlässige Parameter, die die zu erwartenden Serumkonzentrationen von β -Laktam Antibiotika vorhersagen, ausgemacht werden. Auch hier empfiehlt sich das TDM mit Evaluation der gemessenen Spiegel und der individuellen Dosisanpassung [42].

Bei Patienten mit ECMO-Therapie liegen nur sehr wenige Daten zur Beeinflussung von PK/PD-Zielen durch den künstlichen Kreislauf vor. Das TDM bietet hier durch Messung der Serumkonzentrationen der Antibiotika eine wichtige Möglichkeit, zusätzliche Daten über die Effektivität der Therapie und die eventuellen PK/PD-Änderungen zu gewinnen [14].

2.4 Zielsetzung

Als pneumologische Intensivstation und überregionales ECMO-Zentrum ist die Station M-ICU der Klinik für Innere Medizin V am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) häufig mit der Versorgung von Patienten mit schwerwiegenden infektiologischen Erkrankungen und der Notwendigkeit des extrakorporalen Lungenersatzes konfrontiert. Anhand geltender Leitlinien werden v.a. die β -Laktam Antibiotika Piperacillin (in Kombination mit dem β -Laktamase-Inhibitor Tazobactam), Meropenem, Ceftazidim sowie das Oxazolidinon Linezolid regelmäßig zur Therapie dieser Patienten eingesetzt. Die aktuell verfügbare Datenlage für eine optimierte infektiologische Therapie, insbesondere in Bezug auf ECMO, ist sehr gering. In dieser Studie wird daher das angewandte Therapiekonzept des TDM bei kontinuierlicher Applikation der oben genannten Substanzen ausgewertet. Ziel ist es, folgende Fragen zu beantworten:

1. Werden suffiziente Antibiotika-Serumkonzentrationen unter kontinuierlicher Applikation bei intensivmedizinisch behandelten Patienten erreicht?
2. Welche Antibiotika-Serumkonzentrationen werden bei Patienten mit Infektionserkrankungen unter Therapie an ECMO im Unterschied zu Intensivpatienten ohne ECMO-Therapie erreicht?
3. Welche Einflussgrößen auf die Antibiotika-Spiegel durch eine ECMO-Therapie können identifiziert werden (z.B. Membranalter, Blutfluss etc.)?
4. Stellt das TDM in Bezug auf Patienten mit infektiologischen Erkrankungen und extrakorporalen Organersatzverfahren eine Möglichkeit dar, um zukünftig individualisierte Therapieregime zu etablieren und die antiinfektive Therapie zu verbessern?

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die in dieser Dissertation verwendeten Daten stammen aus der klinischen Studie mit dem Titel: „Messung von Antibiotika-Serumspiegeln bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit schweren Infektionen und extrakorporalen Organersatzverfahren (Extrakorporale Membranoxygenierung und Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse)“, welche gemeinsam von der Klinik für Innere Medizin V und dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums des Saarlandes im Zeitraum von November 2018 bis Dezember 2019 durchgeführt wurde.

3.2 Ethikvotum

Das Studienprotokoll wurde bei der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes begutachtet und der Studie wurde wegen des Fehlens ethischer und berufsrechtlicher Bedenken die Zustimmung erteilt (Kenn-Nr.: BU127/19). Das Originaldokument ist im Anhang beigelegt.

3.3 Studienpopulation

3.3.1 Einschlusskriterien

- Patienten > 18 Jahre jeglichen Geschlechts.
- Behandlung mit einer der Studiensubstanzen aufgrund des Verdachtes auf oder bei gesicherter systemischer Infektionserkrankung auf der Station M-ICU der Klinik für Innere Medizin V.
- Schriftliche Einwilligung des Patienten bzw. bei nicht einwilligungsfähigen Patienten eine schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Betreuers.

3.3.2 Ausschlusskriterien

- Patienten < 18 Jahren jeglichen Geschlechts.
- Vorliegen einer Schwangerschaft.
- Fehlende positive, schriftliche Einwilligung des Patienten bzw. fehlende positive, schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Betreuers bei nicht einwilligungsfähigen Patienten.

3.3.3 Patientenrekrutierung

Patienten, die auf der Station M-ICU der Klinik für Innere Medizin V des UKS wegen des Verdachtes oder bei gesicherter systemischer Infektionserkrankung mit einer der Studiensubstanzen therapiert wurden, kamen für eine Aufnahme in die Studie in Betracht. Beim Vorliegen aller Einschlusskriterien und dem Fehlen aller Ausschlusskriterien erfolgte die Aufnahme in die Studie. Die Identität der Patienten wurde numerisch pseudonymisiert, und ein im Studiendesign definierter Case Report Form (CRF) angelegt.

3.3.4 Case Report Form

Der Case Report Form stellte ein definiertes Dokument zur Erfassung der für die Studie relevanten Parameter dar. Das Originaldokument ist im Anhang dieser Dissertationsschrift hinterlegt. Die Patienten wurden pseudonymisiert, sodass vom CRF kein Rückschluss auf die Patientenidentität möglich war. Es wurden demographische Daten dokumentiert, wie z.B. das Alter, die wichtigsten Vorerkrankungen und mikrobiologische Befunde. Die einzelnen Serumkonzentrationen der untersuchten Antibiotika wurden mit entsprechendem Abnahmedatum und Parametern der extrakorporalen Ersatzverfahren fortlaufend aktualisiert.

3.3.5 SOFA-Score

Der Sepsis-related Organ Failure Score (SOFA-Score) wird in vielen Kliniken als Scoring-System genutzt, um die Sepsis-assoziierten Organdysfunktionen zu quantifizieren und eine Aussage über die erwartete Mortalität und damit über die Schwere der Erkrankung treffen zu können. Es werden sechs Organsysteme bewertet, wobei eine ungestörte Funktion 0 Punkten entspricht und die maximale Dysfunktion mit 4 Punkten bewertet wird (Tabelle 4). Dies bedeutet, dass im Gesamten die minimale Punktzahl 0 beträgt und die maximale Punktzahl bei 24 liegt [55].

Der SOFA-Score wurde für jeden, in der Studie eingeschlossenen Patienten bestimmt. Dies erfolgte für extern zugewiesene und über die Notaufnahme aufgenommene Patienten, sowie für im Klinikum selbst zugewiesene Patienten zum Zeitpunkt der Übernahme auf die Station M-ICU.

Organsystem	Einheit	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Atmung	PaO ₂ /FiO ₂	<400	<300	<200 + Beatmung	<100 + Beatmung
Gerinnung	Thrombozyten X 10 ³ /μl	<150	<100	<50	<20
Leber	Billirubin	1,2-1,9 mg/dl	2,0–5,9 mg/dl	6,0-11,9 mg/dl	>12 mg/dl
Herz- Kreislauf	Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5μg/kg/min oder Dobutamin	Dopamin > 5μg/kg/min oder Epinephrin ≤0,1μg/kg/min oder Norepinephrin ≤0,1μg/kg/min	Dopamin > 15μg/kg/min oder Epinephrin >0,1μg/kg/min oder Norepinephrin >0,1μg/kg/min
ZNS	GCS	13-14	10-12	6-9	<6
Niere	Kreatinin	1,2-1,9 mg/dl	2,0-3,4 mg/dl	3,5-4,9 mg/dl	>5 mg/dl

Tabelle 4: SOFA Score nach Vincent et al. [55]

Der SOFA-Score als Maß für die Schwere der Grunderkrankung hat den entscheidenden Vorteil, dass dieser mit den initial zur Verfügung stehenden Informationen und messbaren Werte, im Vergleich zu Assessments wie dem SAPS II und dem APACHE II, am zuverlässigsten ermittelt werden kann. Teilweise mussten die Werte nach Aktenlage bestimmt werden, dies war ein Grund zur Entscheidung für den SOFA-Score als Messinstrument. Für sedierte Patienten wurde der letzte dokumentierte GCS-Score vor Beginn der Sedierung genutzt. Lagen hierüber keine Informationen vor wurde er mit 15 und damit 0 SOFA-Punkten evaluiert.

3.4 Studienmedikation

3.4.1 Ceftazidim

Bei Ceftazidim handelt es sich um ein Antibiotikum aus der Klasse der Cephalosporine der dritten Generation, die Halbwertszeit wird mit etwa 2 Stunden angegeben. Es liegt zu 10% in Eiweißbindung vor und wird nicht hepatisch metabolisiert und renal ausgeschieden. Die Haltbarkeit für eine Injektionslösung Ceftazidim beträgt 24 Stunden. Das Molekulargewicht beträgt etwa 547 Da [25,45]. Ceftazidim wirkt vor allem gegen Gram-negative Bakterien inkl. *Pseudomonas aeruginosa*.

Applikationsschema:

Für die dyskontinuierliche Applikation erfolgt eine zwei bis dreimalige Gabe von 1000 mg bis 2000 mg pro Einzeldosis täglich für den nierengesunden Patienten. Bei eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (GFR) muss die Dosierung entsprechend angepasst werden.

Für die kontinuierliche Applikation wird als Erstgabe eine Loading Dose in Form einer Kurzinfusion mit 2000 mg Ceftazidim appliziert. Im Anschluss wird die Applikation mittels Perfusor gestartet. Die Perfusorlösung besteht aus 2000 mg Ceftazidim in 50 ml 0,9% NaCl für Injektionszwecke. Die Dosierung beträgt 6000 mg pro 24 Stunden und wird nach Messung des Serumspiegels individuell angepasst. Wie bereits in Kapitel 2.1.3 erläutert ist eine Serumkonzentration von β -laktam Antibiotika in Höhe der 4- bis 6-fachen MHK des zu therapierenden Pathogens als effektiv zu betrachten [17].

Somit wurde für Meropenem eine Ziel-Serumkonzentration von 16 mg/l definiert.

3.4.2 Piperacillin/Tazobactam

Bei Piperacillin/Tazobactam handelt es sich um ein Kombinationspräparat, bestehend aus 4 g Piperacillin, einem Acylaminopenicillin und 0,5 g Tazobactam, einem β -Laktamase Inhibitor. Die Halbwertszeit wird mit ungefähr 60 Minuten angegeben und die Haltbarkeit der rekonstruierten Lösung liegt bei 24 Stunden unter Raumtemperatur. Die Elimination erfolgt zu 70% renal und zu bis zu 20% über die Galle. Die Plasmaproteinbindung von Piperacillin liegt bei 16-21%. Das Molekulargewicht von Piperacillin beträgt etwa 517 Da und für Tazobactam etwa 300,3 Da [26,45]. Piperacillin/Tazobactam hat eine breite Wirksamkeit gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien.

Applikationsschema:

Die Applikation bei dyskontinuierlicher Gabe sieht drei bis vier Einzelgaben von Piperacillin/Tazobactam 4g/0,5g vor. Bei der kontinuierlichen Applikation erfolgt die Gabe einer Loading Dose mit Piperacillin/Tazobactam 4g/0,5g in Form einer Kurzinfusion. Der anschließende Perfusor, bestückt mit Piperacillin/Tazobactam 4g/0,5g in 50 ml NaCl, wird mit einer Laufrate von 6,3 ml/h für 12 g/1,5 g Dosis pro 24 Stunden genutzt und mit einer Laufrate von 8,4 ml/h für eine Gesamtdosis von 16 g/2 g pro 24 Stunden. Die Anpassung an eine gestörte exkretorische Funktion erfolgt individuell nach Evaluation mittels TDM. Der angestrebte Serumspiegel für Piperacillin liegt bei ≥ 32 mg/l.

3.4.3 Meropenem

Meropenem ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Carbapeneme und besitzt eine mittlere Halbwertszeit von etwa einer Stunde sowie eine Plasmaproteinbindung von circa 2%. Die Elimination erfolgt zu etwa 70% renal und 28% werden zu mikrobiologisch inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Das Molekulargewicht von Meropenem beträgt etwa 380 Da. Die Haltbarkeit des Arzneimittels beträgt bis zu acht Stunden unter Raumtemperatur, sofern sie in NaCl für Injektionszwecke gelöst ist. Im Kühlschrank verlängert sich die Haltbarkeit auf bis zu 24 Stunden bei maximal 8°C [27,45]. Meropenem gilt als Reserve-Antibiotikum mit sehr breitem Wirkspektrum im Gram-positiven und Gram-negativen Bereich.

Applikationsschema:

Für die diskontinuierliche Applikation von Meropenem werden drei Einzelgaben mit jeweils 1 g oder 2 g in Form von Kurzinfusionen verabreicht. Bei kontinuierlicher Applikation wird eine Loading Dose mit 1 g oder 2 g als Kurzinfusion durchgeführt. Im Anschluss findet die Gabe mittels Perfusor, bestückt mit 1g oder 2 g Meropenem in 50 ml NaCl, unter einer Laufrate von 6,3 ml/h und damit verbundenen Dosen von 3000 mg bzw. 6000 mg pro 24 h statt. Der angestrebte Serumspiegel für Meropenem liegt bei ≥ 8 mg/l.

3.4.4 Linezolid

Linezolid ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Oxazolidinone. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa fünf bis sieben Stunden, und die Plasmaproteinbindung liegt bei 30%. Das Molekulargewicht beträgt in etwa 337 Da. Es wird als fertige Infusionslösung vom Hersteller in 300 ml Infusionsbeuteln in flüssiger Form bereitgestellt und kann direkt appliziert werden, somit entfällt die Haltbarkeit einer zubereiteten Lösung [28,45]. Linezolid ist ausschließlich gegen Gram-positive Bakterien aktiv und weist u.a. eine Wirksamkeit gegen den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und gegen die Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) auf.

Applikationsschema:

Für die diskontinuierliche Applikation werden zwei bis drei Einzelgaben von 600 mg als Kurzinfusion verabreicht. Als Loading Dose der kontinuierlichen Applikation werden 600 mg als Kurzinfusion appliziert. Anschließend wird eine kontinuierliche Infusion bestehend aus 600 mg Linezolid in 300 ml NaCl mit einer Laufrate von 37,5 ml/h und damit einer Dosierung von 1800mg pro 24h gestartet. Um eine Toxizität von Linezolid zu vermeiden bei optimaler Wirkung wurde die Zielkonzentration in einem Bereich zwischen 6,5 bis 12 mg/l gewählt. Dies entspricht dem 1,6- bis 3-fachen der EUCAST breakpoint Konzentration von 4 mg/l.

3.4.5 Applikationsschema

In dieser Studie wurden nach Abstimmung in einer interdisziplinären Fachgruppe des UKS mit Mitgliedern aus Mikrobiologie und Infektionsmedizin, Innerer Medizin und der Klinikumsapotheke die in Tabelle 5 dargestellten Dosierungen gewählt.

Wirkstoff	PL	LD	ED bei normaler NF	ED bei eingeschränkter Nierenfunktion	ED bei CVVHD ml/min	Zielspiegel
Ceftazidim	2000 mg in 50 ml	2 g	6000 mg (6,3 ml/h)	4000 mg (4,2 ml/h)	3000 mg (3,1ml/h)	≥16 mg/l
Piperacillin/Tazobactam	4000/500 mg in 50 ml	4,5 g	13500 mg (6,3 ml/h)	9000 mg (4,2 ml/h)	13500mg (4,2ml/h)	≥32 mg/l
Meropenem	2000mg in 50 ml 1000 mg in 50 ml	2 g	6000 mg (6,3 ml/h) <i>(bei Sepsis)</i> 3000 mg (6,3 ml/h)	3000 mg (6,3 ml/h)	3000 mg (6,3ml/h)	≥8 mg/l
Linezolid	600mg in 300 ml	600 mg	1800 mg (37,5 ml/h)	1800 mg (37,5 ml/h)	1800 mg (37,5ml/h)	6,5-12 mg/l

Tabelle 5: Applikationsschema zur kontinuierlichen Infusion antiinfektiver Substanzen
PL=Perfusorlösung, LD=loading Dose, ED=Erhaltungsdosis, NF=Nierenfunktion

3.5 Extrakorporale Organersatzverfahren

3.5.1 Extrakorporale Membranoxygenierung

Für alle Patienten wurde das Cardiohelp System (Maquet Cardiopulmonary GmbH, 76437 Rastatt, Deutschland) in Kombination mit entweder dem Deltastream HC (XENIOS AG, 74076 Heilbronn Deutschland) oder dem HICO-Aquatherm 660 (NUFER-MEDICAL, CH-3018 Bern Schweiz) als Heizmodul, montiert auf einem Sprinter Cart XL (Maquet Cardiopulmonary GmbH, in 76437 Rastatt, Deutschland) genutzt. Als Oxygenator wurde das HLS Set Advanced 7.0 (Maquet Cardiopulmonary GmbH, in 76437 Rastatt, Deutschland) verwendet (Abbildung 3). Das HLS Set Advanced 7.0 besaß als Oxygenator eine Membranoberfläche zum Gasaustausch von 1,8 m² sowie eine Wärmetauschfläche von 0,4 m². Nach Herstellerangaben ist eine Nutzung für bis zu 30 Tagen mit einem HLS Set möglich, dennoch wurde die Membran des Oxygenators täglich optisch auf Blutkoagel untersucht. Um Clotting im Kreislauf zu verhindern waren die Bioline® Systeme mit einem Heparin Film belegt. Es konnten ECMO Blutflüsse von 0,5 l bis 7 l pro Minute erreicht werden.

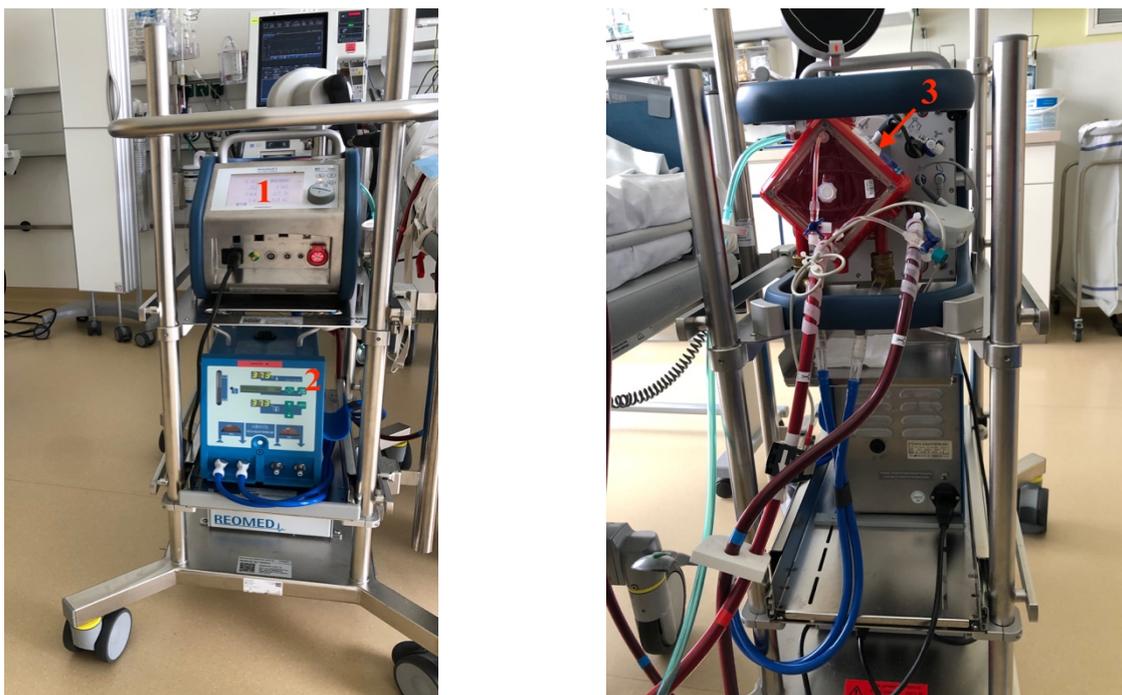


Abbildung 3: Das ECMO System der M-ICU

Beispiel für ein auf der M-ICU verwendetes ECMO System bestehend aus 1: Cardiohelp System gemeinsam mit 2: HICO-Aquatherm 660 auf einem Sprintercart XL montiert, sowie dem 3: HLS Advanced 7,0 Oxygenator.

Alle auf der Station M-ICU genutzten Kanülen wurden von der Firma Maquet Cardiopulmonary GmbH, in 76437 Rastatt, Deutschland bezogen.

Für die Konfiguration als VV-ECMO wurden für die Kanülierung mit Zwei Einlumen Kanülen die HLS Kanülen verwendet. Die Kanülierung mit einer Bi-Cavalen Doppellumen Kanüle wurde mit dem Model

Avalon Elite durchgeführt (Tabelle 6). Die Variante der vaECMO wurde immer mit zwei HLS Kanülen durchgeführt.

Funktion	Durchmesser	Länge	Model
Doppellumenkanüle	19-31Fr	21-31cm	Avalon Elite
Abführende Kanüle	21-23Fr	38-55cm	Venöse HLS Kanüle
Rückführende Kanüle	17-23Fr	15-23cm	Arterielle HLS Kanüle

Tabelle 6: verwendete ECMO Kanülen auf der Station M-ICU der Klinik V für Innere Medizin des UKS

3.5.2 Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse

Als Dialyseverfahren wurde auf der Station M-ICU der Klinik V für Innere Medizin ausschließlich die CVVHD genutzt. Bei der CVVHD wurde das multiFiltrate Gerät sowie der Ultraflux 1000s Filter der Firma Fresenius Medical (Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, 61352 Bad Homburg, Deutschland) genutzt. Der Filter besaß eine Oberfläche von 1,8 m², sowie ein Füllungsvolumen von 130 ml. Mit der verwendeten Membran konnten Stoffe bis zu einem Molekulargewicht von 30 kDa eliminiert werden.

3.6 Volumenmanagement

Auf der Station M5-ICU wurde ein standardisiertes Protokoll zur Flüssigkeitstherapie hämodynamisch instabiler Patienten verwendet. Ziel war eine restriktive Volumentherapie bei Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) durch Evaluation der Kreislaufreaktion zu erreichen. Eine Applikation von ungefähr 5 ml/kg Körpergewicht kristalloider Flüssigkeit wurde im Allgemeinen zum Erreichen verschiedener definierter Effekte appliziert (z.B. erhöhter venöser Rückstrom und damit verbessertes Herzzeitvolumen). Der als Ziel gesetzte mittlere arterielle Druck (MAP) lag bei 60-65 mmHg unter möglichst physiologischen Patientenbedingungen, wie eine normale periphere Rekapillarierungszeit, Urin-Ausscheidung ($\geq 0,5$ ml/kg/h) und einem Serum Laktat-Wert ($< 2,0$ mmol/l). Der Volumenbedarf der Patienten wurde klinisch ermittelt und individuell von einem behandelnden Intensivmediziner festgelegt.

3.7 Laboranalytische Methoden

3.7.1 Probengewinnung

Im Rahmen der Routine-Blutentnahme, welche um 04:00 morgens auf der Station M-ICU der Klinik V für Innere Medizin stattfand, wurden aus einem arteriellen Verweilkatheter 4,5 ml Blut in eine Serum-Monovette entnommen (SARSTEDT AG & CO. KG, Nürnberg, Deutschland). Diese wurde mit der hauseigenen Rohrpost umgehend in das Zentrallabor versandt, wo sie gekühlt gelagert wurde. Dieser Prozess fand zweimal wöchentlich statt.

3.7.2 High Performance Liquid Chromatography (HPLC) zur Bestimmung von Antibiotika-Serumkonzentrationen

Das Verfahren der HPLC wird in der Laboranalytik zur Auftrennung, Identifikation und quantitativen Messung flüssiger Substanzen genutzt. Dies können im medizinischen Kontext Arzneimittel, Giftstoffe oder auch körpereigene Stoffe wie Proteine und Hormone sein. Es handelt sich um ein chromatographisches Verfahren, welches verschiedenen Phasen und Detektoren zur Messung verschiedenster Substanzen verwendet. Die mobile Phase dient der Auftrennung der Substanzen und wird im Anschluss durch die stationäre Phase, in Form einer Trennsäule, geleitet. Je nach Stärke der Wechselwirkung von Substanz und stationärer Phase verbleiben verschiedene Substanzen unterschiedlich lange in der Trennsäule. Im Anschluss können dann zu bestimmten Referenzzeitpunkten die gesuchten Stoffe mit Detektionsverfahren quantitativ bestimmt werden. Als Detektoren kommen beispielsweise UV-Detektoren, Massenspektrometer oder Fluoreszenz-Detektoren in Betracht. In diesem Fall wurde ein System der Firma Chromosystems (Chromosystems Instruments & Chemicals GmbH, 82166 Gräfelfing) genutzt, welches die β -Laktam Antibiotika Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Ampicillin sowie das Oxazolidinon Linezolid quantitativ in Serumproben bestimmen kann. Die Proben müssen in gekühlter Form $\leq 10^{\circ}\text{C}$ angeboten werden und werden für die Messung in zwei verschiedene Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1 umfasst Cefepim, Ceftazidim, Meropenem und Ampicillin. Zusätzlich wird in dieser Gruppe immer ein interner Standard mitbestimmt. Die Trennung der Substanzen in Gruppe 1 findet über Gradientenelution durch eine mobile Phase A statt. Das Probenvolumen beträgt 5 μl und die Analysedauer liegt bei 13 Minuten.

Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich durch ihre Retentionszeiten bei 1 ml/min Flussgeschwindigkeit und durch die in der UV-Detektion verwendeten Wellenlängen (Tabelle 7).

Substanz	Retentionszeit	Messwellenlänge
Cefepim	4,0 min	290 nm
Ceftazidim	5,0 min	290 nm
Meropenem	5,6 min	290 nm
Interner Standard	6,6 min	210 nm
Ampicillin	8,7 min	210 nm

Tabelle 7: HPLC Retentionszeiten und Messwellenlängen der Substanzen in Gruppe 1 [59]

Die Substanzen Piperacillin und Linezolid bilden die Gruppe 2. Zusätzlich wird auch hier ein interner Standard zu Qualitätskontrolle gemessen. Für sie findet das Trennverfahren isokratisch über eine mobile Phase B statt. Das Probenvolumen liegt bei 13 µl und die Analysedauer beträgt 5 Minuten.

Auch hier unterscheiden sich die Substanzen durch die Retentionszeiten bei 1 ml/min Flussgeschwindigkeit, nutzen jedoch dieselbe Messwellenlänge (Tabelle 8).

Substanz	Retentionszeit	Messwellenlänge
Interner Standard	3,0 min	252 nm
Piperacillin	3,4 min	252 nm
Linezolid	3,8 min	252 nm

Tabelle 8: HPLC Retentionszeiten und Messwellenlängen der Substanzen in Gruppe 2 [59]

Zur Qualitätskontrolle und sicheren Quantifizierung werden Kalibrierungsmessungen vorgenommen und die zwei internen Standards mitbestimmt (Abbildung 4). Dadurch können Verluste, die bei der Probenaufbereitung entstehen, kompensiert werden. Vor jeder Probenserie werden Kontrollproben mit vorgegeben Referenzbereichen gemessen, welche die Qualität des Systems kontrollieren und nachweisen. Liegen die Kontrollproben außerhalb dieser Referenzwerte findet eine erneute Kalibrierung des Systems statt.

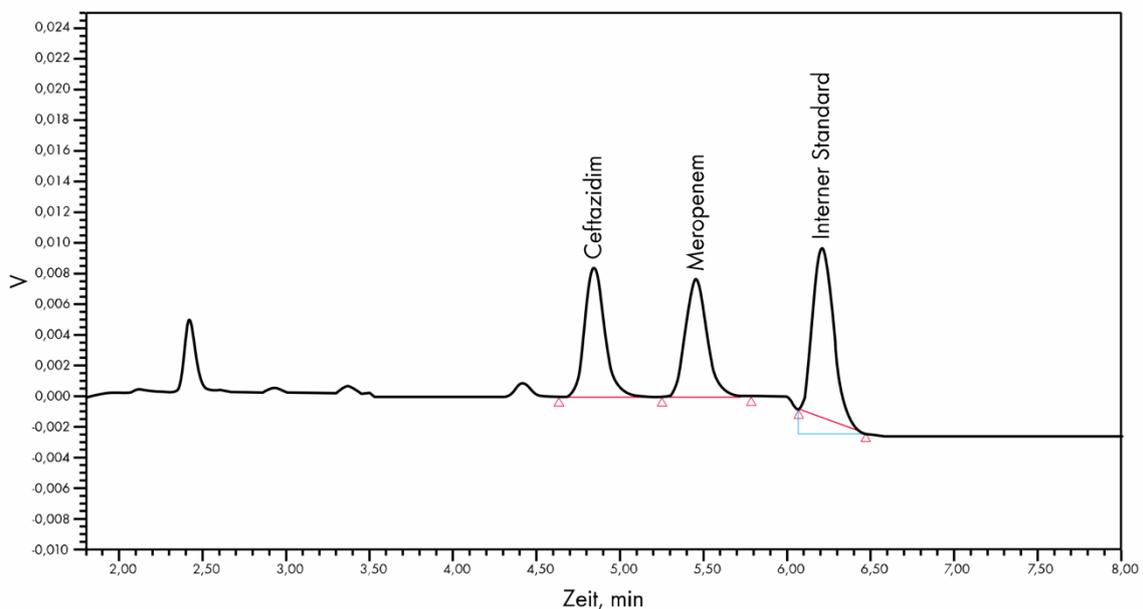


Abbildung 4: HPLC Peakintegration durch den internen Standard [59]

Die Messergebnisse werden sowohl graphisch in Form eines Chromatogrammes als auch numerisch ermittelt (Abbildung 5, Abbildung 6). An die Station M-ICU wird nur das numerische Ergebnis als Laborausdruck in der Einheit mg/l versendet.

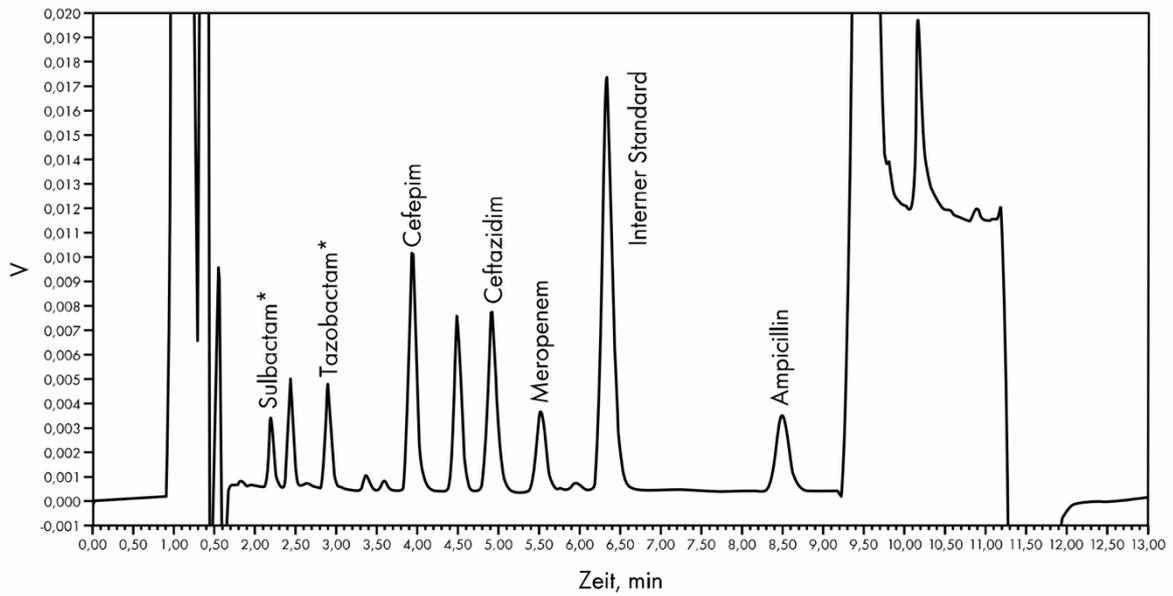


Abbildung 5: Beispielchromatogramm für Gruppe 1 [59]

Analytkonzentrationen: Cefepim: 40 mg/l, Cefazidim: 33 mg/l, Meropenem: 27 mg/l, Ampicillin: 18 mg/l, Tazobactam und Sulbactam können nur qualitativ bestimmt werden.

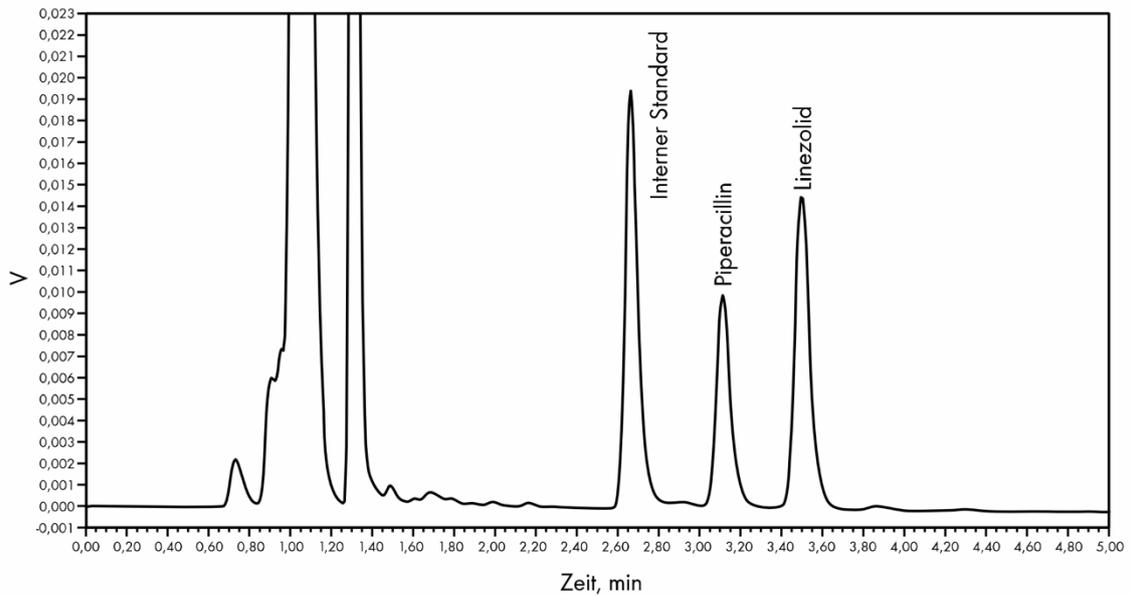


Abbildung 6: Beispielchromatogramm Gruppe 2 [59]

Analytkonzentrationen: Piperacillin 46 mg/l, Linezolid 15 mg/l.

Zur unabhängigen Qualitätskontrolle nimmt das Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes an regelmäßigen Ringanalysen teil.

3.8 Mikrobiologische Analytik

Die Asservierung von Proben für die mikrobiologische Diagnostik erfolgte leitliniengemäß und auf Anordnung der behandelnden Intensivmediziner. Nachdem die Proben auf Station gewonnen wurden, erfolgte der umgehende Transport über ein am Klinikum etabliertes Rohrposttransportsystem in das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene. Dort wurden die Proben auf die verschiedenen Arbeitsplätze verteilt und durch Agarplattenkultur und Molekulardiagnostik mittels spezifischen und 16S-broad range-Polymerase-Kettenreaktions-Assays weiter untersucht. Zur Identifikation gewachsener Pathogene wurde eine Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung und Flugzeitanalyse (MALDI-TOF) Massenspektrometrie durchgeführt (Bruker Daltonics; Bremen, Deutschland). Die Inkubation von Blutkulturen erfolgte in BACTEX FX Systemen (Becton Dickinson; Heidelberg, Deutschland). Die Resistenztestung nachgewiesener bakterieller Pathogene wurde mittels VITEK2-Systemen (BioMérieux; Marcy L'Étoile, France) und mittels manueller Epsilometrie (Etest-Verfahren) unter Nutzung der EUCAST breakpoints durchgeführt.

3.9 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse erfolgte im Programm Excel 2019 der Firma Microsoft (Redmond, Washington, USA) und nach entsprechendem Datentransfer wurde zur statistischen Auswertung das Programm SPSS 25.0 der Firma IBM verwendet (IBM, Virginia, USA). Diskrete Merkmale wurden sowohl als absolute Zahlen als auch in Prozent angegeben. Stetige Merkmale wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median sowie 25% und 75% Quartile angegeben. Um Unterschiede der gebildeten Gruppen zu vergleichen, wurden der Chi-Quadrat-Test, der Mann-Whitney-U-Test und, wenn statistisch zulässig, der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Zur Analyse verschiedener Einflussfaktoren auf die Serumkonzentrationen der Studiensubstanzen wurde eine multiple lineare Generalized Estimated Equation (GEE) Analyse durchgeführt (Tabelle 10). Diese stellt ein probates Mittel zur Analyse longitudinaler repetitiver Messungen dar [5]. Hierbei wurden in einem multiplen linearen Modell die einzelnen Einflussfaktoren gemeinsam mit dem Alter, dem Geschlecht, dem Body-Mass-Index sowie der Nierenfunktion (errechnete GFR nach der CKD-EPI Formel) der Patienten analysiert. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Zwischen Oktober 2018 und Dezember 2019 wurden insgesamt 105 Patienten mit komplettem Datensatz in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 30 (28,6%) mit ECMO therapiert und somit auch dieser Studiengruppe zugeordnet, wohingegen 75 (71,4%) Patienten in der Non-ECMO-Gruppe eingeschlossen wurden. Basischarakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 9 aufgeführt.

4.1.1 Demographische Daten

In beiden Studiengruppen wurden mehr männliche als weibliche Patienten eingeschlossen (ECMO: m=66,7%, w=33,3%; Non-ECMO: m=61,3%, w=38,7%), die jeweilige Verteilung unterschied sich jedoch nicht signifikant ($p=0,661$). Die Patienten der ECMO-Gruppe waren jünger als die der Non-ECMO-Gruppe (ECMO: $47,73 \pm 13,14$ vs. Non-ECMO: $61,15 \pm 12,26$; $p<0,05$). Unterschiede in Größe, Gewicht und BMI stellten sich zwischen beiden Gruppen als nicht signifikant dar. Das Alter der beiden Studiengruppen hingegen stellte sich als signifikant verschieden dar: ECMO-Gruppe: $47,73 \pm 13,14$; Non-ECMO-Gruppe $61,15 \pm 12,26$.

Parameter	Alle Patienten (n=105)	Patienten mit ECMO (n=30)	Patienten ohne ECMO (n=75)	p
Demographie				
männlich	66 (62,9%)	20 (66,7%)	46 (61,3%)	0,661
weiblich	39 (37,1%)	10 (33,3%)	29 (38,7%)	
Alter (Jahre)	57,3 ± 13,9	47,7 ± 13,1	61,2 ± 12,3	<0,001
Gewicht (kg)	81,3 ± 23	87,4 ± 30,3	78,8 ± 18,9	0,159
Größe (cm)	171,6 ± 9,9	173,6 ± 9,7	170,8 ± 9,9	0,134
BMI	27.7 ± 8.3	28.8 ± 10.0	27.2 ± 7.5	0,482
Klinische Merkmale				
SOFA Score	7 (4 - 9)	7,4 (5 - 8)	6,0 (4 - 9)	0,340
ICU Mortalität	35 (33,3%)	18 (60,0%)	17 (22,7%)	<0,01
Dauer des ICU Aufenthaltes bis zum Tode (Tage)	23 (13 - 36)	32 (22,5 - 50)	14 (6,75 – 23,5)	0,001
Kontinuierliche Nierenersatzverfahren (CVVHD)				
Anzahl der Patienten mit CVVHD	40 (38,1%)	16 (53,3%)	24 (32,0%)	0,048
Blutfluss CVVHD (ml/min)	101,1 ± 19,6	100,6 ± 18,9	102,8 ± 25,9	0,411
Dialysatfluss CVVHD (ml/h)	2307,2 ± 536	2486,2 ± 541,6	2101 ± 470,7	<0,01
ECMO Parameter				
Blutfluss (l/min)		3.9 ± 1,1	-	-
Nutzungsdauer der Oxygenatormembran (Tage)		12,6 ± 13,7	-	-

Tabelle 9: Demographische Daten, Morbidität, Mortalität sowie Parameter von CVVHD und ECMO
Die Werte werden entweder als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25% Quartil – 75% Quartil) angegeben. Zur Berechnung des p-Wertes wurden bei nicht normalverteilten unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test angewandt bzw. wenn Normalverteilung vorlag der T-Test für unverbundene Stichproben.

4.1.2 Morbidität und Mortalität

Als Maß der Morbidität unterschied sich der bei Aufnahme erhobene SOFA-Score zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die Mortalität hingegen war deutlich erhöht bei Patienten der ECMO-Gruppe (ECMO: 60% vs. Non-ECMO: 22,7%; $p < 0,0005$). Auch die Dauer der Intensivbehandlung bis zum Tod war in der ECMO-Gruppe deutlich höher als in der Non-ECMO-Gruppe (ECMO: 32 (22,5 - 50) vs. Non-ECMO: 14 (6,75 - 23,5); $p < 0,001$).

Nierenersatzverfahren waren bei ECMO Patienten häufiger notwendig als bei Patienten ohne ECMO-Therapie (ECMO: 53,3% vs. Non-ECMO: 32,0%; $p < 0,048$). Während es keine signifikanten Unterschiede des CVVHD Blutflusses gab, war der Dialysatfluss der ECMO-Gruppe erhöht (ECMO: 2486,2 ml/h \pm 541,6 ml/h vs. Non-ECMO: 2101 ml/h \pm 470,7 ml/h; $p < 0,0004$)

4.1.3 ECMO-Einstellungen

Bei den 30 Patienten an ECMO wurden mittlere Blutflüsse von 3,9 lpm \pm 1,1 lpm erreicht. Die mittlere Nutzungsdauer einer Oxygenatormembran betrug 12,58 \pm 13,7 Tagen.

4.2 Mikrobiologische Nachweise

Insgesamt konnten 90 mikrobiologische Keimnachweise bei Patienten des Studienkollektives gewonnen werden. Die Unterteilung erfolgte nach der Lokalisation des entnommenen Mediums in respiratorische Nachweise, Blutstrominfektionen und Nachweise aus sonstigen Materialien. Die nachgewiesenen Keime wurden wiederum in drei Gruppen eingeteilt: Enterobacterales (Gram-negative Stäbchen wie *Escherichia coli*), Nonfermenter (Gram-negative Stäbchen wie *Pseudomonas aeruginosa*) und Gram-positive Kokken (z.B. *Staphylococcus aureus*). Die Zugehörigkeit der einzelnen Erreger kann der Unterschrift in Tabelle 10 entnommen werden, in welcher die gemessenen MHKs der Erreger (dargestellt ist der Median) angegeben werden. Es werden nur die MHK Werte für die Substanz aufgeführt, mit welcher der Patient am jeweiligen Zeitpunkt seines Aufenthaltes behandelt wurde.

Respiratorisch¹	MHK Ceftazidim	MHK Piperacillin	MHK Meropenem	MHK Linezolid
Enterobacterales ⁴ N=27	1,5 (1 – 64)	-	0,25 (0,25-0,25)	-
Nonfermenter ⁵ N=15	2 (1 – 3)	136 (16 – 256)	0,25 (0,25-0,25)	-
Gram-positive Kokken ⁶ N=9	-	-	-	2 (2 – 2)
Blutstrominfektionen²	MHK Ceftazidim	MHK Piperacillin	MHK Meropenem	MHK Linezolid
Enterobacterales N=10	-	4 (4 – 66)	0,25 (0,25 – 0,25)	-
Nonfermenter N=3	-	4 (4 – 4)	-	-
Gram-positive Kokken N=13	-	-	-	2 (1,5 – 5)
Sonstige³	MHK Ceftazidim	MHK Piperacillin	MHK Meropenem	MHK Linezolid
Enterobacterales N=10	1 (1 – 1)	4 (4 – 4)	0,25 (0,25 – 1,2)	-
Gram-positive Kokken N=3	-	-	-	2 (1 – 2)

Tabelle 10: Mikrobiologische Charakteristika von Labornachweisen für pneumogene- oder Blutstrominfektionen.

MHK in mg/l, Median (25. Quartile – 75. Quartile)

¹Respiratorisch: Bronchialsekret, Trachealsekret, Broncheo-Alveoläre Lavage, BRAS, Bronchialgewebe, Lungengewebe, Trachealgewebe

²Blutstrominfektion: arterielle oder venöse Blutkultur

³Sonstige: Urinkultur, Abdominalabstrich, Wundabstrich

⁴Enterobacterales: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Hafnia alvei*

⁵Non-fermenter: *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas monteilii*, *Achromobacter xylosoxidans*

⁶Gram-positive cocci: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hämolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, Vancomycin-resistente Enterokokken

4.3 Serumkonzentrationen

Für alle Studiensubstanzen wurden die Serumkonzentrationen von Patienten mit und ohne ECMO-Therapie bestimmt. Die gemessenen Werte, die Anzahl der durchgeführten Messungen sowie die mittels GEE-Analyse ermittelten p-Werte sind in Tabelle 11 dargestellt.

Für Ceftazidim, Meropenem in Hochdosis (6g/d) und Linezolid konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den gemessenen Serumkonzentrationen nachgewiesen werden. Bei der Analyse der Serumkonzentrationen für Piperacillin/Tazobactam zeigte sich, dass die medianen Serumkonzentrationen signifikant niedriger für ECMO-Patienten mit 32,2 mg/l (26,7 mg/l – 55,9 mg/l) als für Non-ECMO-Patienten mit 52,9 mg/l (38,1 mg/l – 87,5 mg/l), $p=0,029$ waren. Eine ähnliche Beobachtung konnte für Meropenem in Standarddosierung (3g/d) gemacht werden: ECMO: 15 mg/l (11,8 mg/l – 22,2 mg/l) vs. Non-ECMO: 17,8 mg/l (13,4 mg/l – 32,1 mg/l) $p=0,02$.

In Abbildung 7 sind die mittleren Serumkonzentrationen der Studiengruppen im Vergleich zur Zielkonzentration graphisch dargestellt.

Antibiotikum	Dosis	Ziel MHK mg/L	ECMO		Non-ECMO		P- Wert
			N*	Serumkonzentration in mg/l	N*	Serumkonzentration in mg/l	
Ceftazidim	6000 mg	≥ 16	9	49,3 (42 – 69)	15	63,2 (38,1 – 71)	0,69
Piperacillin	13500 mg	≥ 32	31	32,3 (26,7 – 55,9)	54	52,9 (39,9 – 87,5)	0,029
Meropenem (Standarddosis)	3000 mg	≥ 8	33	15 (11,8 – 22,2)	64	17,8 (13,4 – 32,1)	0,02
Meropenem (Hochdosis)	6000 mg	≥ 8	16	16,9 (13,7 – 32,9)	33	37,8 (22,6 – 57,8)	0,372
Linezolid	1800 mg	6,5 - 12	23	8,6 (5,0 – 10,5)	20	11,7 (8,3 – 15,4)	0,618

Tabelle 11: Antibiotika Serumkonzentrationen ECMO-Gruppe versus Non-ECMO-Gruppe

Alle Serumkonzentrationen sind als Medianwerte (Quartilen) angegeben. P-Werte wurden mittels multipler linearer GEE-Analyse ermittelt.

N*: Ceftazidim: ECMO: N = 9 Serumproben von 7 Patienten, Non-ECMO: N = 15 Serumproben von 12 Patienten, Piperacillin/Tazobactam: ECMO: N = 31 Serumproben von 14 Patienten, Non-ECMO: N = 54 Serumproben von 34 Patienten, Meropenem (3g/d): ECMO: N = 33 Serumproben von 12 Patienten, Non-ECMO: N = 64 Serumproben von 31 Patienten, Meropenem (6g/d): ECMO: N = 16 Serumproben von 6 Patienten, Non-ECMO: N = 33 Serumproben von 15 Patienten, Linezolid: ECMO: N = 23 Serumproben von 9 Patienten, Non-ECMO: N = 20 Serumproben von 10 Patienten.

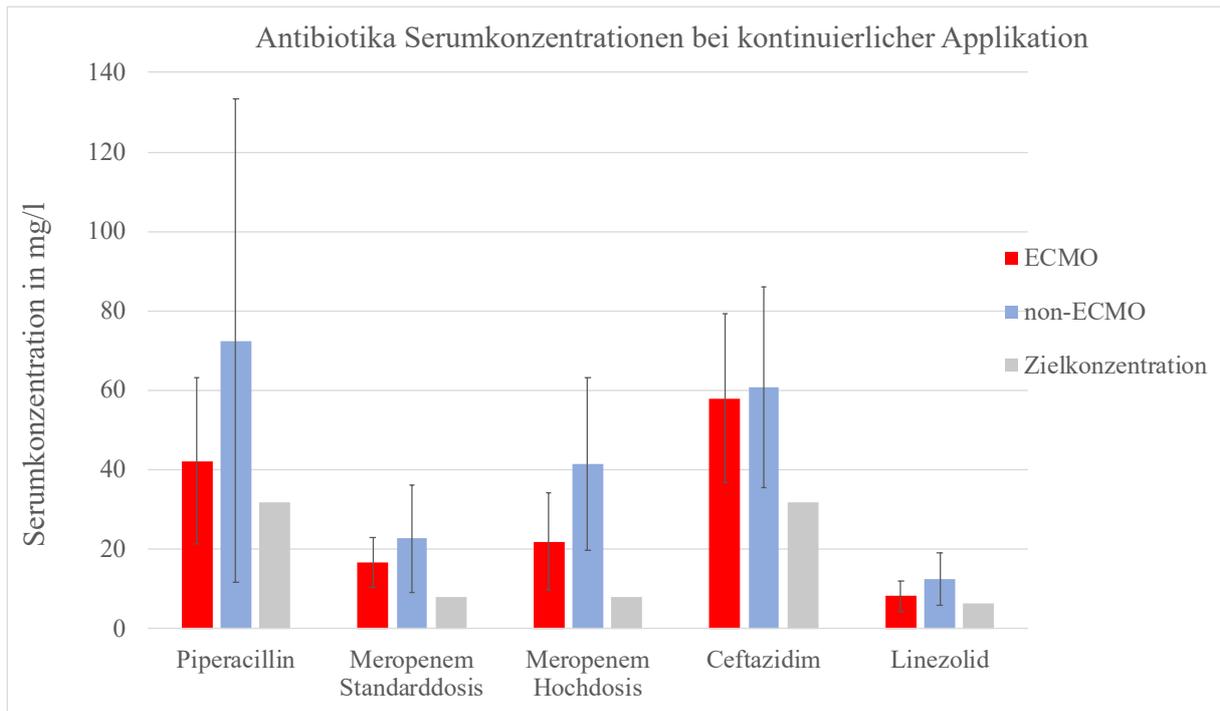


Abbildung 7: Antibiotika-Serumkonzentrationen ECMO-Gruppe vs. Non-ECMO-Gruppe im Vergleich zur Zielkonzentration. Die Höhe der Balken gibt den Mittelwert der Serumkonzentration an, der Fehlerbalken die \pm Standardabweichung.

4.4 Insuffiziente Serumkonzentrationen

Für die einzelnen Substanzen konnten Messungen identifiziert und quantifiziert werden, bei denen die als Ziel-MHK definierten Werte unterschritten wurden (Abbildung 8). Der höchste Anteil an insuffizienten Serumkonzentrationen konnte bei Piperacillin festgestellt werden, hier blieben 48,4% der Messungen für die ECMO-Gruppe und 13% der Messungen der Non-ECMO-Gruppe unter einer Zielkonzentration von 32 mg/l.

Der zweithöchste Anteil an insuffizienten Serumkonzentrationen wurde bei Linezolid festgestellt. Hier blieben 34,8% der ECMO Patienten und 15% der Non-ECMO Patienten mit ihren Serumkonzentrationen unterhalb der Ziel MHK von 6,5 mg/l.

Für Meropenem in der Standarddossierung von 3000 mg wurden in 6,1% der Messungen von ECMO Patienten und in 3,1% der Non-ECMO Patienten Konzentrationen unterhalb der Ziel MHK von 8 mg/l gemessen.

Für Meropenem in der Hochdosis von 6000 mg und für Ceftazidim konnten keine insuffizienten Serumkonzentrationen in der Studienpopulation nachgewiesen werden.

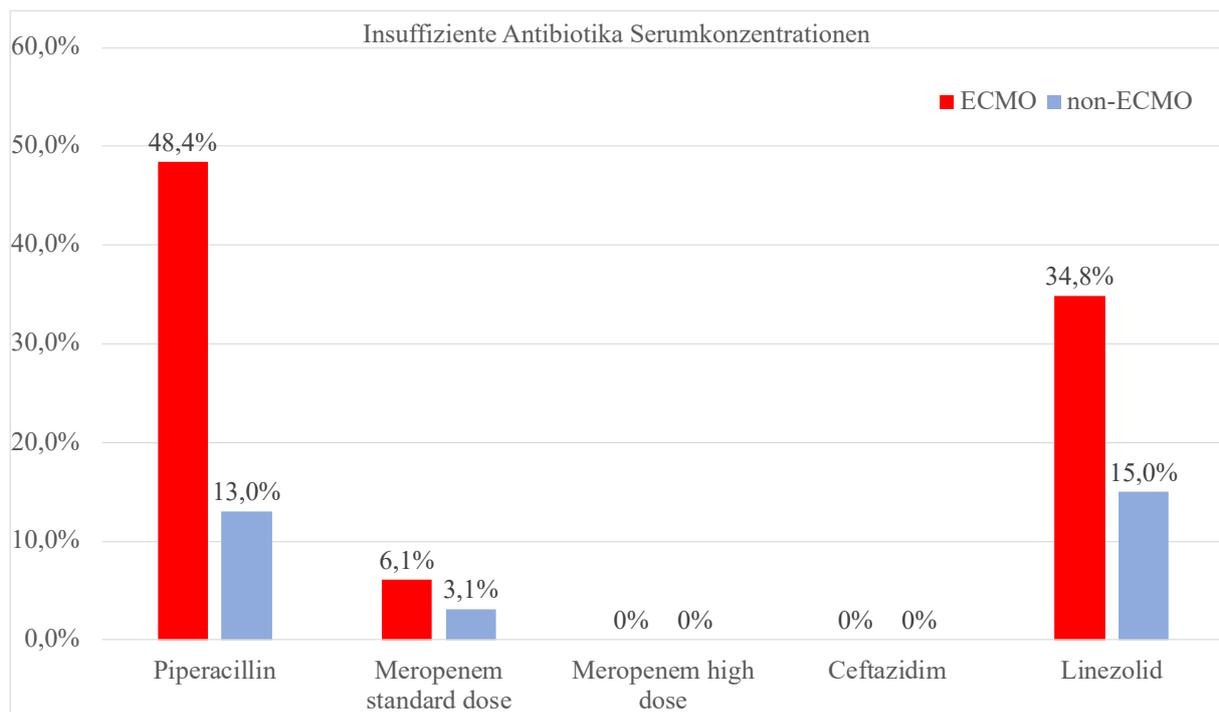


Abbildung 8: Anteil der insuffizienten Antibiotika Serumkonzentrationen ECMO-Gruppe vs. Non-ECMO-Gruppe
Die Höhe der Balken gibt den prozentualen Anteil der Messungen mit insuffizienten Serumkonzentrationen unter der Gesamtheit an.

4.5 Multivariate Analyse potentieller Einflussgrößen auf die Antibiotika-Serumspiegel

Parameter	Ceftazidim	Piperacillin	Meropenem Standarddosis (3000 mg/d)	Meropenem Hochdosis (6000 mg/d)	Linezolid
ECMO	0,69	0,029¹	0,02¹	0,372	0,618
ECMOF24	0,15	0,63	0,86	0,48	0,19
ECMO Nutzungsdauer Oxy.	0,006²	0,84	0,014²	0,23	<0,05²
CVVHD	0,03¹	<0,05²	0,01²	0,36	0,44
CVVHD BF24	-	0,556	0,22	<0,05¹	0,132
CVVHD DF24	-	0,2	0,82	0,01¹	0,731

Tabelle 12: GEE-Analyse möglicher Einflussfaktoren

Fett gedruckte P-Werte < 0,05 wurden mittels multipler linearer GEE-Analyse errechnet und werden als statistisch signifikant betrachtet.

Die multiple lineare GEE-Analyse erfolgte angepasst an das Alter, Geschlecht, den Body-Mass-Index sowie die Nierenfunktion (errechnete GFR nach der CKD-EPI Formel) der Patienten.

¹Reduzierender Einfluss auf die Serumkonzentration

²Erhöhender Einfluss auf die Serumkonzentration

ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, ECMOF24: Mittlerer ECMO Blutfluss in l/min für 24 h, ECMO Nutzungsdauer Oxy.: Nutzungsdauer einer ECMO Oxygenatormembran in Tagen, CVVHD: kontinuierliche venovenöse Hämodialyse, CVVHD BF24: Mittlerer CVVHD-Blutfluss in ml/min für 24 h, CVVHD DF24: Mittlerer CVVHD-Dialysatfluss in ml/h für 24 h.

In der multiplen linearen GEE-Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Antibiotika Serumkonzentration wurden neben den oben bereits beschriebenen Effekten durch die ECMO-Therapie verschiedene andere Effekte beobachtet (Tabelle 12).

Bei den Serumkonzentrationen von Ceftazidim zeigten sich in der ECMO-Gruppe erhöhte Serumkonzentrationen mit längerer Verwendungsdauer der Oxygenatormembran des ECMO-Kreislaufes. Außerdem zeigte die CVVHD Therapie einen reduzierenden Einfluss auf die Konzentration von Ceftazidim. In der Studienpopulation von Patienten mit Piperacillin-Therapie konnte neben dem signifikanten Einfluss der ECMO-Therapie auch ein Einfluss der CVVHD festgestellt werden. Eine CVVHD-Therapie war mit höheren Ceftazidim-Spiegeln assoziiert. Auch für Meropenem in Standarddosierung zeigten sich bei CVVHD-Therapie signifikant höhere Serumkonzentrationen. Ebenso zeigten sich bei längerer Nutzungsdauer der ECMO-Oxygenatormembran erhöhte Serumkonzentrationen. Bei Meropenem (6g/d) waren erhöhte CVVHD-Blut- und Dialysatflüsse mit erniedrigten Serumkonzentrationen assoziiert.

5. Diskussion

5.1 Demographie

Für die Studienpopulation bestehend aus 105 Patienten wurden verschiedene demographische Charakteristika analysiert und diese wurden zwischen der ECMO und der Non-ECMO-Gruppe verglichen (Tabelle 9). Bezogen auf die Geschlechterverteilung konnte festgestellt werden, dass in beiden Gruppen mehr Männer als Frauen eingeschlossen wurden, die Verhältnisse aber zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden waren. Das Alter hingegen wies einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf (ECMO: $47,73 \pm 13,14$ Jahre, Non-ECMO: $61,15 \pm 12,26$ Jahre, $p < 0,005$). Der Altersunterschied zwischen den Studiengruppen erklärt sich durch die Indikationsstellung zur ECMO-Therapie. Bei sehr alten, multimorbiden oder terminal kranken Menschen wird sehr viel seltener eine ECMO-Therapie indiziert und durchgeführt als bei jüngeren Patienten. Die sonstigen demographischen Eigenschaften unserer Studiengruppen decken sich gut mit Erkenntnissen aus groß angelegten multizentrischen Erhebungen zu diesem Thema [4,10].

5.2 Morbidität und Mortalität

Als Maß der Morbidität wurde der SOFA-Score bei Übernahme auf die Intensivstation genutzt. Im Vergleich der beiden Studiengruppen stellte sich kein signifikanter Unterschied dar: ECMO: 7,4 (5 – 8) vs. Non-ECMO: 6,0 (4 – 9); $p = 0,34$. Dies spricht für ein vergleichbares Patientengut bei ähnlicher Krankheitsschwere zu Beginn der Erkrankung. Der SOFA-Score unterliegt verschiedenen Limitationen, besonders in Hinblick auf intensivmedizinisch behandelte Patienten. Die Kategorie Glasgow Coma Scale (GCS) als Maß für neurologische Organdysfunktionen war nur eingeschränkt zu bewerten, da oftmals Patienten beatmet und sediert auf die Station übernommen wurden. Hier wurde der letzte ermittelbare GCS genutzt und falls dies nicht möglich war, mussten pauschal 0 Punkte im SOFA-Score vergeben werden. Dies hat potentiell zu künstlich niedrigen SOFA-Scores bei einigen Patienten geführt. Eine weitere Limitation war der Zeitpunkt der Bestimmung des SOFA-Scores. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde der Wert bei Übernahme auf die Intensivstation herangezogen. Somit ist jedoch nicht berücksichtigt, dass das Krankheitsbild vieler Patienten im Verlauf ihres Aufenthaltes auf Intensivstation einer großen Dynamik unterliegt und dementsprechend stark variieren kann. Dennoch ist der in dieser Arbeit ermittelte SOFA-Score vergleichbar mit den in der DALI-Studie ermittelten Werten für Patienten auf Intensivstationen mit Infektionskrankheiten: DALI SOFA-Score: 6 (3 – 9) [44].

Bei der Mortalität der Patienten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen ermittelt werden, wobei diese in der ECMO-Gruppe deutlich erhöht war: ECMO: 60% (18) vs. Non-ECMO: 22,7% (17); $p < 0,005$. Auch die Dauer eines Aufenthaltes auf ICU im Falle des Versterbens war in der ECMO-Gruppe deutlich höher: ECMO: $47,12 \pm 51,0$ vs. Non-ECMO: $17,5 \pm 16,9$; $p = 0,001$.

Die häufigste Indikation zur ECMO-Therapie stellte das ARDS in der Studienpopulation dar. Zum Vergleich lassen sich Daten aus den großen Studien EOLIA und CESAR zum Überlebensvorteil durch eine ECMO-Therapie bei Patienten mit ARDS beziehen. In der EOLIA Studie wurde als primärer Endpunkt die 60-Tage Mortalität bei ARDS-Patienten mit und ohne ECMO-Therapie analysiert. Hier waren 35% der ECMO und 46% der Kontrollgruppe verstorben. Zunächst scheint die Mortalität von 60% (ECMO) äußerst hoch, jedoch wurden bei der EOLIA Population von 1015 Patienten 728 aus der Analyse exkludiert. Gründe für den Ausschluss waren beispielsweise schweres Übergewicht, chronische respiratorische Insuffizienz oder andere Begleiterkrankungen. Aus diesem Blickwinkel lässt sich nicht eindeutig sagen, ob eine Mortalität von 60% für Patienten mit ECMO-Therapie in dieser Studienpopulation als überhöht anzusehen ist, da keine Selektion hinsichtlich möglicher Begleitumstände getroffen wurde. Die Mortalität bei Patienten ohne ECMO-Therapie scheint hingegen mit 22,7% relativ gering. Eine mögliche Erklärung kann sein, dass in dieser Erhebung auch Patienten mit weniger gravierenden Infektionserkrankungen inkludiert wurden [57]. Die Mortalität in der CESAR Studie war mit 37% für ECMO Patienten noch geringer als bei EOLIA. Dies steht ebenfalls in Kontrast zu den in der hier vorliegenden Analyse erhobenen Daten zu Mortalität. Hingegen zeigen sich die Ergebnisse zur Dauer des Aufenthaltes bis zum Versterben vergleichbar. Patienten mit ECMO-Therapie wurden auch bei CESAR im Schnitt länger therapiert, was dem langen Verlauf eines ARDS geschuldet ist. Die Mortalität des CESAR Trials scheint ebenfalls nicht mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichbar zu sein. Ebenso wie im Vergleich zu EOLIA kann dies an der Vielfalt der therapierten Infektionserkrankungen neben dem ARDS in der Population dieser Arbeit liegen [40]. Die Daten der aufgeführten Studien lassen sich nur eingeschränkt mit der hier rekrutierten Studienpopulation vergleichen, da es sich um groß angelegte Erhebungen zur Darstellung einer eventuellen Überlegenheit des Einsatzes von ECMO-Therapie bei Patienten mit ARDS handelt. Hingegen analysiert die hier vorliegende Arbeit den Einsatz von antiinfektiven Substanzen an Patienten mit Infektionserkrankungen. Die eingeschlossenen Patienten wurde zwar überwiegend auch wegen eines ARDS behandelt, jedoch nicht in ihrer Gesamtheit. Dennoch lassen die gezogenen Vergleiche eine gewisse Einordnung in Bezug auf die hohe Morbidität und Mortalität der Studienpopulation zu.

5.3 Antibiotika-Serumkonzentrationen

Ziel dieser Studie war es, festzustellen, ob suffiziente Antibiotika-Serumkonzentrationen durch kontinuierliche Applikation bei ECMO-Patienten erreicht werden und ob der extrakorporale Kreislauf und damit zusammenhängende Faktoren (Flussrate, Alter der Oxygenatormembran) oder die CVVHD-Therapie Einflussgrößen auf diese sein können.

Bei der in Tabelle 11 ersichtlichen vergleichenden Analyse der Serumkonzentrationen zwischen den Studiengruppen zeigten sich signifikant niedrigere Serumkonzentrationen für Piperacillin und Meropenem in Standarddosierung (3 g/d) während einer ECMO-Therapie. Es wurden bei einem gewissen Teil der Studienpopulation insuffiziente Serumkonzentrationen für Piperacillin, Meropenem in Standarddosierung (3 g/d) und Linezolid nachgewiesen, nicht jedoch für Ceftazidim und Meropenem in Hochdosis (6 g/d). Die bisherige Studienlage zu TDM und den pharmakokinetischen Einflüssen der ECMO-Therapie auf β -Laktam Serumkonzentrationen ist sehr gering. Eine der ersten an Erwachsenen Patienten durchgeführte Studie aus dem Jahr 2015 von Donadello et al. untersuchte 14 Messpaare von Piperacillin- und 27 Messpaare von Meropenem-Serumkonzentrationen als Fall-Kontroll Studie zwischen ECMO-Patienten und gesunden Probanden. Die Applikation erfolgte diskontinuierlich und die Messungen wurden im steady state der Substanzen durchgeführt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der Serumkonzentrationen für Piperacillin und Meropenem durch die ECMO-Therapie festgestellt. Jedoch wurden in beiden Studiengruppen hohe Raten von Serumkonzentrationen unterhalb der angestrebten Zielkonzentration beschrieben (Piperacillin 60%, Meropenem 15%) [22]. Die dieser Dissertation zugrunde liegende Erhebung kann nur eingeschränkt mit der Veröffentlichung von Donadello et al. verglichen werden, da die Substanzen ausschließlich kontinuierlich appliziert wurden und es sich nicht um eine Fall-Kontroll Studie handelt. So wurden im Gegensatz zu Donadello et al. 48,4% insuffiziente Serumkonzentrationen für ECMO Patienten und nur 13% für die Non-ECMO Patienten bei kontinuierlicher Applikation von Piperacillin/Tazobactam ermittelt. Für die Messungen von Meropenem waren die Raten von Serumkonzentrationen unterhalb der Zielkonzentration sogar noch geringer (3% - 6% bei kontinuierlicher Applikation von 3g/d, 0% bei kontinuierlicher Applikation von 6g/d). Dies lässt die Vermutung zu, dass die TDM-gesteuerte kontinuierliche Applikation an dieser Stelle einen Vorteil gegenüber konventionellen Verfahren darstellt. Sowohl bei der kontinuierlichen Applikation von Piperacillin als auch von Meropenem (3g/d) war die ECMO-Therapie mit signifikant niedrigeren Serumkonzentrationen assoziiert.

Es ist davon auszugehen, dass die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen, die bei kritisch kranken Patienten unter dem Einsatz von ECMO-Therapie entstehen, die Serumspiegel von Piperacillin nachhaltig beeinflussen können. Eine Limitation besteht darin, dass im Gegensatz zur genannten Studie in der hiesigen Untersuchung keine Fallpaare mit gleichem Verteilungsvolumen gebildet wurden.

Shekar et al. beschreiben in einem Fallbericht den Vergleich von zwei Dosierungsschemata an Patienten mit ECMO-Therapie. Einem Patienten wurde ein diskontinuierliches Therapieregime mit der dreimaligen Gabe von 1 g Meropenem als Kurzinfusion verabreicht. Einem weiteren Patienten wurde ein Hochdosis-Regime verabreicht, bestehend aus 6,5 g/d Meropenem in kontinuierlicher Applikation. Die Auswertung der mittels TDM gesammelten Daten ergab, dass bei diskontinuierlicher Applikation von 3 g/d Meropenem das Minimalziel von 40% fT > MHK = 2 mg/l erreicht wurde. Dagegen wurde das aggressivere Ziel der durch EUCAST empfohlenen Serumkonzentration von 4 x MHK = 8 mg/l nur in 30% des Zeitintervalls überschritten. Im Gegensatz dazu wurde bei kontinuierlicher Applikation von 6,5 g/d das aggressive Therapieziel mit 100% fT > MHK = 8 mg/l für das gesamte Zeitintervall von 24h übertroffen [47]. Dies entspricht für die Hochdosis-Applikation den Ergebnissen, welche auch in dieser Dissertation festgestellt wurden. Es wurden jedoch auch in der Gruppe mit einer Standardapplikation von 3 g/d nur sehr wenige Messungen unter einer Konzentration von 4 x MHK = 8 mg/l gemessen (ECMO: 6,1%, Non-ECMO: 3,1%). Dies lässt ebenfalls darauf schließen, dass die kontinuierliche Applikation weniger insuffiziente Serumkonzentrationen als die diskontinuierliche Form zur Folge hat.

Jaruratanasirikul et al. konnten bei der diskontinuierlichen Applikation von Imipenem, einem verwandten Carbapenem-Antibiotikum, einen erniedrigenden Einfluss der ECMO-Therapie auf die Serumkonzentration feststellen. Deshalb empfehlen sie, bei Patienten mit ECMO-Therapie die maximal zugelassene Dosis von Imipenem zu verwenden [34]. Welsch et al. beschreiben in einem Fallbericht ebenfalls die Verwendung von Imipenem bei Patienten mit ECMO-Therapie. Auch sie kommen zu dem Schluss, dass die Dosierung von Imipenem zugunsten suffizienter Serumkonzentrationen erhöht werden sollte. Des Weiteren empfehlen sie das TDM [56]. In der Studie zu dieser Dissertation wurden bei der kontinuierlichen Applikation von Meropenem in der Dosierung von 6g/d ebenfalls höhere Serumkonzentrationen als bei der Applikation von 3g/d erreicht. Darüber hinaus war auch die Anzahl insuffizienter Konzentrationen unter Hochdosis Meropenem noch niedriger.

Taccone et al. konnten auf den septischen Schock bezogen nachweisen, dass, besonders in der Frühphase bei der Standardapplikation in diskontinuierlicher Form von Cefotaxim, die fT > 4 x MHK bei Werten von nur 45% lagen [50]. Die Analyse in dieser Dissertation bestätigt, dass die kontinuierliche Applikation von Cefotaxim bei Patienten mit und ohne ECMO-Therapie zu suffizienten Serumkonzentrationen führt. Hervorzuheben ist ebenfalls, dass im Gegensatz zur Studie von Taccone et al. keine insuffizienten Konzentrationen bei einer Applikation von maximal 6000 mg/d generiert wurden. Eine Limitation an dieser Stelle ist die geringe Fallzahl, welche der Auswertung zugrunde liegt. So wurden in der ECMO-Gruppe 9 und in der Non-ECMO-Gruppe 15 Serumkonzentrationen bestimmt und somit weniger als bei den anderen Studiensubstanzen.

In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2013 von DeRosa et al. wird die Verwendung von Linezolid an drei Patienten mit ECMO-Therapie beschrieben. Die Applikation erfolgte diskontinuierlich und ein TDM wurde verwendet. Die Dosierung betrug 1200 mg, appliziert zweimal täglich als diskontinuierliche Infusion über maximal 2 Stunden. Die $t > MIC$ wurde für 1, 2 und 4 mg/l bestimmt. Nur bei einem der Patienten wurde $f 100\% > MIC = 4 \text{ mg/l}$ erreicht. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Applikation der empfohlenen Standarddosis Linezolid bei kritisch kranken Patienten mit ECMO-Therapie zu insuffizienten Serumkonzentrationen führen kann und für unempfindliche Keime eine erhöhte Dosierung erforderlich ist [21]. Die der Dissertation zugrunde liegende Studie hebt sich von dieser Erhebung deutlich ab, besonders aufgrund der Anzahl untersuchter Serumkonzentrationen. So konnten im Gegensatz zu Messungen an drei Patienten 43 Messungen an neun Patienten mit ECMO-Therapie und zehn Patienten ohne ECMO-Therapie durchgeführt werden (ECMO: N = 23, Non-ECMO: N = 20). Ebenso wie DeRosa et al. konnten insuffiziente Serumkonzentrationen für Linezolid nachgewiesen werden. Diese lagen bei 15% für die Non-ECMO-Gruppe und 34,8% für die ECMO-Gruppe. Die Gesamtdosis lag bei 1800 mg/d und somit sogar über der empfohlenen Dosierung von 1200 mg/d, wie sie auch in soeben genannter Studie verwendet wurde. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2014 von De Pascale et al. untersuchte die Serum- und intrapulmonalen Konzentrationen von kritisch kranken, übergewichtigen Patienten mit beatmungsassoziierten Pneumonien. Linezolid wurde in diesem Fall entweder kontinuierlich oder diskontinuierlich verabreicht. Die Gesamtdosis lag bei 1200 mg/d entweder als kontinuierliche Perfusorlösung oder als intermittierende Bolusinjektion alle 12 h. Die kontinuierliche Applikation stellte sich der intermittierenden Form als überlegen dar, sowohl in Anbetracht der erreichten Serumkonzentrationen als auch bei Betrachtung der Penetration ins Lungengewebe. Jedoch wurde auch festgestellt, dass zur Therapie weniger sensibler Erreger mit einer MHK im Bereich von 4 mg/l eine Dosierung von 1200 mg für die meisten Patienten ungenügend gewesen wäre [20]. Als Resultat empfehlen Pascale et al. die kontinuierliche Applikation von Linezolid für ausgewählte Patienten mit kritischem Gesundheitszustand unter Anwendung von TDM [20]. Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass die empfohlene Dosierung von 1200 mg/d Linezolid auch bei kontinuierlicher Applikation für schwer kranke Patienten, insbesondere mit ECMO-Therapien, zu gering sein könnte.

Eine Studie von Abdul-Aziz et al. ergab, dass eine Aufsättigung des extrakorporalen Kreislaufes und der ECMO-Membran im Verlauf zu erhöhten Serumkonzentrationen führen könnte [2]. In der multivariaten GEE-Analyse der ECMO-Patienten war die längere Nutzung einer ECMO-Membran mit erhöhten Serumkonzentrationen für die Substanzen Ceftazidim, Meropenem und Linezolid assoziiert. Durch das Design als Beobachtungsstudie lässt sich keine Kausalität der beschriebenen Zusammenhänge beweisen. Dennoch spiegelt sich der Verdacht einer Aufsättigung des Systems wider. Eine Kausalität könnte in zukünftigen Studien geprüft werden.

In der GEE-Analyse konnten neben der ECMO-Therapie als Einflussfaktor, die Anwendung einer CVVHD als solcher identifiziert werden. So zeigten sich höhere Serumkonzentrationen durch die Anwesenheit einer Hämodialyse. Eine Untersuchung von Seyler et al. untersuchte die PK/PD Eigenschaften verschiedener β -Laktam Antibiotika bei Patienten mit Sepsis und CVVHD. Hier zeigte sich ein vergleichbarer Effekt. Grundlegend wurden in den ersten 48 Stunden des septischen Schocks hohe Anzahlen an insuffizienten Serumkonzentrationen gemessen. Im Verlauf und bei persistierender Nutzung der CVVHD stiegen die Serumkonzentrationen bei gleicher Dosierung jedoch an. Es wird geschlussfolgert, dass in der Frühphase des septischen Schocks die Antibiotika-Dosierung gleich der für Nierengesunde sein sollte. Eine Dosisreduktion sollte im Verlauf erwogen werden, um die Akkumulation der Substanzen zu vermeiden [46]. Aus diesen Gründen empfehlen die Autoren ebenfalls die Nutzung eines geeigneten TDM-Verfahrens. In einer Studie von Roberts et al. wurden sehr hohe interindividuelle Schwankungen von Piperacillin-Serumkonzentrationen bei Patienten mit Sepsis und akuter Niereninsuffizienz gemessen [42]. Eine hohe Variabilität der Spiegel konnte ebenfalls in der Studie zu dieser Dissertation bei der Applikation von Piperacillin gemessen werden (Tabelle 14). Es lässt sich mit dem gewählten Studiendesign nicht klären inwieweit diese Schwankungen mit den gewählten Organersatzverfahren CVVHD und ECMO korrelieren. Hingegen unterstreicht diese enorme Variabilität und die hohe Anzahl der insuffizienten Konzentrationen die Notwendigkeit einer individualisierten antiinfektiven Therapie mit TDM. Die Nutzung einer CVVHD führte in unserem Studienkollektiv bei Meropenem in Standarddosierung zu erhöhten Serumkonzentrationen. Dies entspricht, wie auch bei Piperacillin beschrieben, in der Literatur bereits bekannten Phänomenen, bei denen es zu Akkumulation von β -Laktam Antibiotika bei Sepsis und akutem Nierenversagen (ANV) kommen kann [46]. In der multiplen GEE-Analyse zeigten sich signifikant reduzierte Serumkonzentrationen von Meropenem in Hochdosis (6g/d) bei erhöhten Blut- und Dialysatflüssen der CVVHD. Eine Metaanalyse, welche den Effekt von CVVHD-Flussraten auf Serumkonzentrationen antiinfektiver Substanzen analysierte, wurde 2014 von Janattul-Ain Jamal et al. publiziert. Hier konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Flussraten und verringerten Serumkonzentrationen von Meropenem hergestellt werden. Es zeigte sich jedoch ein Trend in Richtung erhöhter Substanzclearance bei hohen Dialysat- und Blutflüssen der extrakorporalen Nierenersatzverfahren. Die untersuchten Blutflüsse von Janattul-Ain Jamal et al. waren im Mittel höher, und die Dialysatflüsse niedriger als in der Erhebung zu dieser Dissertation (CVVHD BF: 151,3ml/min vs. $102,8 \pm 25,9$ CVVHDDF24: 2028 mL/min vs. 2101 ml/min) [33]. Es ist nicht abschließend zu klären, ob die erhöhten CVVHD-Flüsse tatsächlich für verringerte Serumkonzentrationen der Substanz verantwortlich sind. Es ist jedoch von einer sehr hohen interindividuellen PK Variabilität bei intensivmedizinisch behandelten Patienten an CVVHD auszugehen [46].

In einer weiteren Studie von Shekar et al. wurde der kombinierte Effekt durch extrakorporale Membranoxygenierung und Nierenersatzverfahren auf die Serumkonzentration von Meropenem

untersucht. Verglichen wurden insgesamt vier Gruppen: Patienten mit ECMO-Therapie, Patienten mit ECMO-Therapie und Nierenersatzverfahren, Patienten mit Nierenersatzverfahren und Patienten frei von extrakorporalen Ersatzverfahren. Es erfolgte die diskontinuierliche Applikation von 1 g, 1,5 g oder 2 g Meropenem als Kurzinfusion über maximal 30 Minuten. Die mittlere Dosis betrug für alle Gruppen 3 g/d. Im Anschluss wurden die Serumkonzentrationen in bestimmten Zeitabständen gemessen und der Wert der höchsten (C_{\max}) und der niedrigsten (C_{\min}) Konzentration bestimmt. So konnte festgestellt werden, dass eine Standarddosierung von 3 g/d in diskontinuierlicher Applikation zu einem Erreichen des Minimalzieles von $100\% fT > 2 \text{ mg/l}$ für alle Studiengruppen ausreichte. Shekar et al. kamen jedoch auch zu dem Schluss, dass zum Erreichen der MHK weniger sensibler Erreger wie beispielsweise *P. aeruginosa* MHK = 8 mg/l höhere Dosierungen notwendig sein könnten.

	No RRT	RRT	ECMO	ECMO + RRT
C_{\max} (mg/L)	93 (74 – 119)	58 (52 – 68)	42 (27 – 56)	59 (50 – 86)
C_{\min} (mg/L)	0 (0 – 2)	7,5 (5 – 18)	4,9 (2 – 10)	18 (7 – 43)

Tabelle 13: Serumkonzentrationen Meropenem aus Shekar et al. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study
Mediane Serumkonzentrationen und Interquartilenabstand

Betrachtet man die medianen Serumkonzentrationen der verschiedenen Gruppen, so stellt man fest, dass die ECMO-Gruppe die niedrigste C_{\max} Konzentration aufweist. Die ECMO + RRT Gruppe weist vergleichbare Konzentrationen mit der RRT Gruppe auf, es zeigt sich jedoch eine deutliche stärkere Variabilität der Werte. Betrachtet man die C_{\min} Konzentrationen so ist besonders auffällig, dass die ECMO + RRT Gruppe die höchsten Serumkonzentrationen aufweist [48]. In dieser Dissertation wurde die kontinuierliche Applikation von 3 g/d oder 6 g/d untersucht. Die Ziel- Serumkonzentration lag bei 8 mg/l im Vergleich zu den 2 mg/l aus der Studie von Shekar et al. Es konnte festgestellt werden, dass unter kontinuierlicher Applikation von 3 g/d über 90% der Patienten unabhängig der Studiengruppe Serumkonzentrationen über 8 mg/l erreichten. Dies lässt in Vergleich zu oben genannter Studie die Schlussfolgerung zu, dass die kontinuierliche Applikation von Meropenem der intermittierenden Applikation überlegen ist. Ebenfalls konnten signifikant niedrigere Serumkonzentrationen von Meropenem 3 g/d und im Trend niedrigere Serumkonzentrationen für Meropenem 6 g/d der ECMO-Gruppe gegenüber der Non-ECMO-Gruppe festgestellt werden. Dementsprechend lässt sich die Schlussfolgerung von Shekar et al. bestätigen, dass die ECMO-Therapie die PK-Eigenschaften für Meropenem zu beeinflussen scheint.

In den zwei großen Studien zur antiinfektiven Therapie kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen, DALI (2014) und BLISS (2016), schlussfolgern die Autoren, dass eine kontinuierliche Applikation von zeitabhängigen Antibiotika der intermittierenden Applikation in Hinblick auf Suffizienz der

Serumspiegel und Mortalität überlegen sein könnte [1,44]. Die Studie zu dieser Dissertation erbrachte die Erkenntnis, dass die kontinuierliche Applikation von Piperacillin, Meropenem, Ceftazidim und Linezolid in der klinischen Praxis umsetzbar ist. Es werden suffiziente Serumkonzentrationen für kritisch kranke Patienten mit und ohne ECMO-Therapie erreicht. Die Anzahl der als insuffizient beschriebenen Serumkonzentrationen (Abbildung 8) variiert zwischen den getesteten Substanzen stark (z.B. Meropenem 6g/d: 0% vs. Piperacillin: 13% - 48%).

Es ist jedoch zu bedenken, dass Serumkonzentrationen unterhalb der 4-fachen MHK der häufigen Erreger nach EUCAST im Studiendesign bereits als insuffizient gewertet werden. Ein Unterschreiten dieser Grenze ist somit nicht gleichbedeutend mit einer Unwirksamkeit der Therapie. Vielmehr sind die Werte als Serumkonzentrationen in einem suboptimalen Bereich anzusehen. Dies wird deutlich, wenn ein Vergleich mit den nachgewiesenen mikrobiologischen Proben erfolgt. So war es möglich, verschiedene Erreger MHKs für Piperacillin zu identifizieren. Für die meisten Keime lag diese im Median bei 4 mg/l. Somit ist eine Zielkonzentration von 32 mg/l eine über das empfohlene Maß des 4-fachen MHKs hinausgehende Vorgabe. Diese deckt jedoch auch unempfindlichere Keime nach Maßgabe der EUCAST im Bereich der 4-fachen MHK suffizient ab. In der Gruppe der Nonfermenter konnten für Piperacillin resistente Keime nachgewiesen werden mit MHK-Werten bis zu 256 mg/l. An dieser Stelle wurde die erregerspezifische Therapie leitliniengerecht auf eine andere antiinfektive Substanz umgestellt. Es konnten auch in diversen mikrobiologischen Proben bakterielle Krankheitserreger während der gezielten Therapie mit Meropenem identifiziert werden. Die ermittelten MHK-Werte lagen für alle Keime im Median bei 0,25 mg/l. Dies verdeutlicht noch einmal, dass eine Zielkonzentration von 8 mg/l, so wie sie von uns gewählt wurde, auch sehr unempfindliche Keime mit hohen MHK Werten suffizient abdeckt.

5.4 Limitationen der Arbeit und Methodenkritik

Wie bei jeder wissenschaftlichen Untersuchung gab es auch bei dieser Datenerhebung Limitationen. Eine prospektive Studie auf einer Intensivstation umzusetzen birgt einige Schwierigkeiten. Zum Einschluss in unsere Studie war die Einwilligung von Patienten erforderlich. Für Patienten, welche aufgrund akuter Erkrankungen nicht in der Lage waren, persönlich in die Studie einzuwilligen, war zunächst die Einrichtung einer gesetzlichen Betreuung notwendig. Dies führte bei einer relativ hohen Anzahl an Patienten dazu, dass der Einschluss in die Studie zeitverzögert oder nicht erfolgen konnte. Der SOFA-Score als Maß der Morbidität war der praktischste und am sichersten zu bestimmende Punktscore im Vergleich zu z.B. APACHE II oder SAPS II. Jedoch ergaben sich bei der Verwendung zwei Probleme. Die Evaluation erfolgte bei Übernahme auf die Intensivstation. Somit wurde nur ein SOFA-Score ermittelt und in der Auswertung berücksichtigt. Bei Patienten mit schweren Krankheitsverläufen während des Aufenthaltes spiegelte der initiale Wert dementsprechend nicht die schlechteste Organfunktion wider. Zum anderen war die Kategorie GCS im SOFA-Score oftmals nicht zu evaluieren. Wurden Patienten sediert und beatmet auf Intensivstation übernommen, so musste der letzte zu evaluierende GCS verwendet werden. Dies erfolgte zum Beispiel aus Notarztprotokollen oder Arztbriefen. War es nicht möglich den GCS so zu ermitteln, mussten 15 Punkte vergeben werden, was einem unauffälligen neurologischen Status entspricht. Dies führt dazu, dass besonders initial schwer kranke Patienten vermutlich künstlich niedrigere SOFA-Scores erreichten als ihr klinischer Zustand dies hätte widerspiegeln müssen.

Eine weitere Limitation dieser Studie stellt das gewählte Design als prospektive Beobachtungsstudie dar. Bei Erkrankungen oder Behandlungsmethoden mit geringen Inzidenzen ist es sehr schwer, eine hochwertige Fall-Kontroll Studie zu erstellen. Außerdem ist es nicht möglich, Kausalitäten aus dem gewählten Design abzuleiten. Da verschiedene Substanzen untersucht werden und möglichst alle Patienten an extrakorporaler Membranoxygenierung eingeschlossen werden sollten entschieden wir uns für das gewählte Design. Dies macht die Studiengruppen nur eingeschränkt vergleichbar.

Auch wenn die untersuchte Population die größte bislang untersuchte Kohorte zu diesem Thema ist, so ist die absolute Zahl der Patienten doch relativ gering. Zusätzlich zur Untersuchung des Einflusses renaler Parameter hätte auch die Analyse der Leberfunktion zu einem verbesserten Verständnis der komplexen pathophysiologischen Veränderungen bei den untersuchten Patienten führen können. Zudem wurden keine Verteilungsvolumen der Patienten beider Gruppen ermittelt und verglichen. Zwar ist das Volumenmanagement der Station M5-ICU wie dargestellt als restriktiv zu betrachten, dennoch lässt sich mit der Erhebung keine Aussage über PK-Einflüsse auf die Substanzen treffen.

Es wurden für alle Substanzen die totalen Konzentrationen und nicht ausschließlich die freien, aktiven Anteile gemessen. So beträgt die Proteinbindung für Piperacillin beispielsweise zwischen 20% und 30% der totalen gemessenen Konzentration [58]. Dies könnte dazu führen, dass die insuffizienten Anteile der

Messungen in Wahrheit noch höher waren als angegeben. Bei einer Proteinbindung von 20% wären 54,8% der Messungen in der ECMO-Gruppe und 22,2% der Messungen der Non-ECMO-Gruppe kleiner der festgelegten Zielkonzentration von 32 mg/l gewesen. Nimmt man eine Proteinbindung von 30% an so wären in der ECMO-Gruppe sogar 64,5% und in der Non-ECMO-Gruppe 27,8% der Messungen unterhalb der festgelegten Zielkonzentration gewesen.

Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten ist es nicht möglich, PK-Änderungen einem der zahlreichen Einflussfaktoren eindeutig zuzuordnen. Dies macht es bei der Vielzahl der Patienten mit ECMO und CVVHD schwierig, einen eindeutigen Zusammenhang mit den Einflüssen auf die Serumkonzentrationen der untersuchten Substanzen zu beweisen. Des Weiteren wurden keine Substanzmengen in Dialysat, Dialyse-System, ECMO-Membran und ECMO-System bestimmt. Dies war nicht das primäre Ziel oder Vorhaben dieser Studie, jedoch bietet es einen sehr interessanten Zugewinn an neuen Erkenntnissen.

Diese Studie sollte als klinische Beobachtungstudie die Möglichkeiten und Probleme eines etablierten TDM-Systems auf einer Intensivstation mit ECMO therapierten Patienten untersuchen.

5.5 Zusammenfassung und Perspektive

Besonderheiten der antiinfektiven Therapie bei ECMO-Patienten sind ein bislang sehr wenig erforschtes Gebiet der klinischen Medizin. Mit dieser Arbeit sollte die kontinuierliche Applikation von β -Laktam-Antibiotika bei intensivmedizinischen Patienten mit ECMO-Therapie unter Kontrolle von TDM untersucht werden.

Aus den Ergebnissen konnten diese wesentlichen Erkenntnisse gewonnen werden:

1. Die kontinuierliche Applikation von β -Laktam-Antibiotika und Linezolid stellt, sofern ein etabliertes System mit TDM verfügbar ist, eine gut umsetzbare Form der individuellen antiinfektiven Therapie für intensivmedizinisch behandelte Patienten dar.
2. Die Therapie mit ECMO hatte in der untersuchten Population einen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Piperacillin und Meropenem in Standarddosis. Diese Patienten erreichten signifikant niedrigere Serumkonzentrationen der Medikamente.
3. Es konnten – in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung – insuffiziente Serumkonzentrationen von Piperacillin, Linezolid und in geringerem Maße von Meropenem unter der kontinuierlichen Applikation gängiger Dosierungen festgestellt werden. Dies spricht für einen höheren antiinfektiven Substanzbedarf bei kritisch kranken Patienten.
4. Bei den Substanzen Ceftazidim, Meropenem und Linezolid wurden niedrigere Serumkonzentrationen bei längerer Verwendung der ECMO-Oxygenatormembran gemessen. Dies spricht möglicherweise für einen Sättigungseffekt.
5. Zukünftig sollten weitere Studien zum besseren Verständnis von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Einflüssen der ECMO-Therapie an intensivmedizinisch behandelten Patienten durchgeführt werden.

Diese Arbeit zeigt in ihrer Gesamtheit die Wertigkeit eines TDM-Systems zu Therapiesteuerung und -evaluation bei der antiinfektiven Therapie von Patienten auf einer Intensivstation. Ceftazidim, Piperacillin, Meropenem und Linezolid stellen eine Gruppe häufig verwendeter Antibiotika in der Therapie von Patienten mit schweren Infektionskrankheiten und Organersatzverfahren wie ECMO dar. Das zunehmende Vorkommen multiresistenter Erreger bei fehlenden neuen antiinfektiven Substanzen stellt eine tägliche Herausforderung für alle Behandler dar. Studien zur Applikation und Wirksamkeit neuer Antibiotika wie z.B. Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam und Cefiderocol fehlen noch und sollten Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Alternative Applikationsformen wie die kontinuierliche Applikation von β -Laktam-Antibiotika und Linezolid stellen in der Therapieoptimierung eine wichtige Möglichkeit dar.

Eine „one size fits all“ Strategie sollte, aus genannten Gründen, in Zukunft zugunsten einer individualisierten Therapie verlassen werden [10]. Besonders Patienten mit ECMO-Therapie zeigen, wie in der Arbeit dargestellt, hohe interindividuelle Unterschiede. Diese stellen eine große Herausforderung in der pharmakologischen Therapie dar. Auch die antiinfektive Therapie ist davon betroffen. Dennoch ist diese Patientengruppe bislang nicht ausreichend erforscht und große randomisierte kontrollierte Studien, welche PK-Einflüsse extrakorporaler Verfahren nachweisen, fehlen bisher. Dabei sollten zukünftig auch Analysen des technischen Aspektes eines extrakorporalen Kreislaufes erfolgen, um z.B. zu untersuchen, ob eine signifikante Absorption verschiedener Substanzen im Bereich der Oxygenatormembran oder des sonstigen Kreislaufmaterials stattfindet.

Abschließend ist festzustellen, dass die kontinuierliche und TDM-gesteuerte Applikation der Substanzen Ceftriaxon, Piperacillin, Meropenem und Linezolid für Intensivpatienten mit und ohne ECMO-Therapie wirksam umsetzbar ist.

6. Literaturverzeichnis

1. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, Staatz CE, Roberts JA (2016) 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* 42:1535–1545
2. Abdul-Aziz MH, Roberts JA (2020) Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: Does the system matter? *Curr Opin Anaesthesiol* 33:71–82
3. Adamzik M et al. (2017) S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–1310
5. Ballinger GA (2004) Using Generalized Estimating Equations for Longitudinal Data Analysis. *Organ Res Methods* 7:127–150
6. Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ (1996) Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 40:691–695
7. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, Jacobs F, Taccone FS (2015) Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol* 81:497–506
8. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, Harbarth S, Simon P, Riessen R, Keh D, Dey K, Weiß M, Toussaint S, Schädler D, Weyland A, Ragaller M, Schwarzkopf K, Eiche J, Kuhnle G, Hoyer H, Hartog C, Kaisers U, Reinhart K, Marx G, Schürholz T, Blacher M, Kretzschmar M, Schlegel-Höfner H, Fischer P, Schreiber T, Steuckart R, Bubser H, Gerlach H, Brederlau J, Spies C, Lubasch A, Franke O, Bach F, Bachmann-Holdau U, Lange M, Volkert D, Meier-Hellmann A, Clausen T, Niedenthal A, Sternkopf M, Schulz H, Rauch S, Gründling M, Knöck N, Scheiber G, Weiler N, Berendes E, Nicolas S, Anetseder M, Textor Z, Kaisers U, Braun G, Becker K, Laubinger R, Klein U, Knebel F, Sinz R, Fischer A, Hornberger K, Rosenhagen K, Seibel A, Schummer W, Heininger A, Lascho C, Schmidt F, Wöbker G (2014) Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: A prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18:
9. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Guillaume C, Xuereb F, Saux MC, Bouvet L, Chassard D, Allaouchiche B (2008) Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 36:1500–1506
10. Brinkmann A, Röhr AC, Köberer A, Fuchs T, Krüger WA, König C, Richter D, Weigand MA,

- Frey OR (2018) Adequate anti-infective treatment: Importance of individual dosing and application. *Anaesthesist* 67:461–476
11. Brinkmann A, Röhr AC, Köberer A, Fuchs T, Preisenberger J, Krüger WA, Frey OR (2018) Therapeutisches Drug Monitoring und individualisierte Dosierung von Antibiotika bei der Sepsis: Modern oder nur „modisch“? *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin* 113:82–93
 12. Brodie D, Bacchetta M (2011) Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults. *N Engl J Med* 365:1905–1914
 13. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A (2018) Sepsis and septic shock. *Lancet* 392:75–87
 14. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K (2018) Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 10:S629–S641
 15. Combes A, Brodie D, Chen Y-S, Fan E, Henriques JPS, Hodgson C, Lepper PM, Leprince P, Maekawa K, Muller T, Nuding S, Ouweneel DM, Roch A, Schmidt M, Takayama H, Vuylsteke A, Werdan K, Papazian L (2017) The ICM research agenda on extracorporeal life support. *Intensive Care Med* 43:1306–1318
 16. Cousson J, Floch T, Guillard T, Vernet V, Raclot P, Wolak-Thierry A, Jolly D (2015) Lung concentrations of ceftazidime administered by continuous versus intermittent infusion in patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 59:1905–1909
 17. Craig WA (1998) State-of-the-Art Clinical Article: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis* 26:1–10
 18. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Heußel C, Höffken G, Kolditz M, Kramme E, Kühl H, Lange C, Mayer K, Nachtigall I, Panning M, Pletz M, Rath P-M, Rohde G, Rosseau S, Schaaf B, Schreiter D, Schütte H, Seifert H, Spies C, Welte T (2018) Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017. *Pneumologie* 72:15–63
 19. Davidson ID, Cobbold, Lord (1996) The Single European Currency. *Eur Monet Union Kingsdown Enq* 14:245–249
 20. De Pascale G, Fortuna S, Tumbarello M, Cutuli SL, Vallecoccia MS, Spanu T, Bello G, Montini L, Pennisi MA, Navarra P, Antonelli M (2015) Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs continuous administration. *Intensive Care Med* 41:103–110
 21. De Rosa F, Corcione S, Baietto L (2015) Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Antimicrob Agents* 46:229
 22. Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, Roberts JA, Beumier M, Scolletta S, Jacobs F, Rondelet B, De Backer D, Vincent JL, Taccone FS (2015) β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study. *Int J Antimicrob Agents* 45:278–282

23. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez XL, Sirvent JM (2009) Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180:861–866
24. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM (2014) 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* 42:1749–1755
25. Fresenius Kabi Fachinformation Ceftazidim Kabi 2 g.
26. Fresenius Kabi Fachinformation Piperacillin/Tazobactam Kabi 4g/0.5g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
27. Fresenius Kabi Fachinformation Meropenem Kabi 1 g Pulver zum Herstellen einer Injektions- bzw. Infusionslösung.
28. Fresenius Kabi (2018) Fachinformation Linezolid Kabi 2 mg/mL Infusionslösung.
29. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EFM, Rabinstein AA (2013) Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: A cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care* 17:
30. Hamprecht A, Göttig S (2018) Häufigkeit und Vorkommen multiresistenter gramnegativer Erreger: 3MRGN/4MRGN. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift* 143:625–633
31. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I (2017) Too much of a good thing: A retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother* 72:2891–2897
32. Jamal JA, Economou CJP, Lipman J, Roberts JA (2012) Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: Burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care* 18:460–471
33. Jamal JA, Udy AA, Lipman J, Roberts JA (2014) The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: An analysis of published literature and dosing regimens. *Crit Care Med* 42:1640–1650
34. Jaruratanasirikul S, Vattanavanit V, Samaeng M, Nawakitranngsan M, Sriwiriyan S (2019) Pharmacokinetics of Imipenem in Critically Ill Patients with Life-threatening Severe Infections During Support with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Clin Drug Investig* 39:787–798
35. Kahlmeter G (2019) Gunnar Kahlmeter and the EUCAST Steering Committee.
36. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–1596
37. Macgowan AP, Bowker KE (1998) *Clinical Pharmacokinetics* 35: 391-402, Nov 1998. 35:391–402

38. Marshall J, Anzueto A, Martin CD, Gomersall C (2013) International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *302:2323–2329*
39. Mueller BA, Pasko DA, Sowinski KM (2003) Higher renal replacement therapy dose delivery influences on drug therapy. *Artif Organs 27:808–814*
40. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet 374:1351–1363*
41. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerger B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP (2017) *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Springer Berlin Heidelberg
42. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, Lipman J, Bellomo R (2012) Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: A multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med 40:1523–1528*
43. Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J (2009) Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: Intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother 64:142–150*
44. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, Margarit Ribas A, De Crop L, Spapen H, Wauters J, Dugernier T, Jorens P, Dapper I, De Backer D, Taccone FS, Ruano L, Afonso E, Alvarez-Lerma F, Gracia-Arnillas MP, Fernández F, Feijoo N, Bardolet N, Rovira A, Garro P, Colon D, Castillo C, Fernando J, Lopez MJ, Fernandez JL, Arribas AM, Teja JL, Ots E, Carlos Montejo J, Catalan M, Prieto I, Gonzalo G, Galvan B, Blasco MA, Meyer E, Del Nogal F, Vidaur L, Sebastian R, Garde PM, Martin Velasco MDM, Zaragoza Crespo R, Esperatti M, Torres A, Baldesi O, Dupont H, Mahjoub Y, Lasocki S, Constantin JM, Payen JF, Albanese J, Malledant Y, Pottecher J, Lefrant JY, Jaber S, Joannes-Boyau O, Orban C, Ostermann M, McKenzie C, Berry W, Smith J, Lei K, Rubulotta F, Gordon A, Brett S, Stotz M, Templeton M, Ebm C, Moran C, Pettilä V, Xristodoulou A, Theodorou V, Kouliatsis G, Sertaridou E, Anthopoulos G, Choutas G, Rantis T, Karatzas S, Balla M, Papanikolaou M,

- Myrianthefs P, Gavala A, Fildisis G, Koutsoukou A, Kyriakopoulou M, Petrochilou K, Kompoti M, Michalia M, Clouva-Molyvdas FM, Gkiokas G, Nikolakopoulos F, Psychogiou V, Malliotakis P, Akoumianaki E, Lilitsis E, Koulouras V, Nakos G, Kalogirou M, Komnos A, Zafeiridis T, Chaintoutis C, Arvaniti K, Matamis D, Kydona C, Gritsi-Gerogianni N, Giasnetsova T, Giannakou M, Soultati I, Chytas I, Antoniadou E, Antipa E, Lathyris D, Koukoubani T, Paraforou T, Spiropoulou K, Bekos V, Spring A, Kalatzi T, Nikolaou H, Laskou M, Strouvalis I, Aloizos S, Kapogiannis S, Soldatou O, Adembri C, Villa G, Giarratano A, Maurizio Raineri S, Cortegiani A, Montalto F, Strano MT, Ranieri VM, Sandroni C, De Pascale G, Molin A, Pelosi P, Montagnani L, Urbino R, Mastromauro I, De Rosa FG, Cardoso T, Afonso S, Gonçalves-Pereira J, Baptista JP, Özveren A (2014) DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58:1072–1083
45. Röhr A, Köberer A, Fuchs T, von Freyberg P, Frey O, Brinkmann A (2018) SOP Individuelle Dosierung und Applikation von Antiinfektiva auf der Intensivstation. *Intensivmed up2date* 14:238–243
 46. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, Jacobs F (2011) Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 15:
 47. Shekar K, Roberts JA, Ghassabian S, Mullany D V., Wallis SC, Smith MT, Fraser JF (2013) Altered antibiotic pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation: Cause for concern? *J Antimicrob Chemother* 68:726–727
 48. Shekar K, Fraser JF, Taccone SS, Welch S, Wallis SC, Mullany D V., Lipman J, Roberts JA (2014) The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: A matched cohort study. *Crit Care* 18:1–9
 49. Slama TG (2008) Clinical review: balancing the therapeutic, safety, and economic issues underlying effective antipseudomonal carbapenem use. *Crit Care* 12:233
 50. Taccone FS, Laterre P, Jacobs F Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock.
 51. Tandukar S, Palevsky PM (2019) Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest* 155:626–638
 52. Taubert M, Zander J, Frechen S, Scharf C, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zoller M (2017) Optimization of linezolid therapy in the critically ill: The effect of adjusted infusion regimens. *J Antimicrob Chemother* 72:2304–2310
 53. Toft P, Gillsaa T (2007) Acute renal failure in critically ill patients. *Ugeskr Laeger* 169:692–695
 54. Vazquez-Guillamet C, Scolari M, Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef M (2014) Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 42:2342–2349

55. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al., Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA score to describe organ dysfunction/ failure. *Intensive Care Med* 22:707–10
56. Welsch C, Augustin P, Allyn J, Massias L, Montravers P, Allou N (2015) Alveolar and serum concentrations of imipenem in two lung transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Transpl Infect Dis* 17:103–105
57. Williams KE (2013) Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in adults. *AACN Adv Crit Care* 24:149–158
58. Zander J, Döbbeler G, Nagel D, Maier B, Scharf C, Huseyn-Zada M, Jung J, Frey L, Vogeser M, Zoller M (2016) Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients - a prospective observational study. *Crit Care* 20:1–11
59. Chromosystems Diagnostics (2018) Arbeitsvorschrift für die HPLC-Bestimmung Antibiotika im Serum/Plasma, Chromosystems Diagnostics by HPLC & LC-MS/MS.

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen von S, I und R nach EUCAST	9
Tabelle 2: Pharmakokinetische Eigenschaften der verschiedenen Substanzklassen	10
Tabelle 3: Abtötungskinetiken verschiedener Substanzen.....	11
Tabelle 4: SOFA Score	23
Tabelle 5: Applikationsschema antiinfektiver Substanzen	26
Tabelle 6: Verwendete ECMO Kanülen	28
Tabelle 7: HPLC Retentionszeiten und Messwellenlängen der Substanzen in Gruppe 1.....	29
Tabelle 8: HPLC Retentionszeiten und Messwellenlängen der Substanzen in Gruppe 2.....	30
Tabelle 9: Demographische Daten	34
Tabelle 10: Mikrobiologische Charakteristika.....	36
Tabelle 11: Antibiotika Serumkonzentrationen	37
Tabelle 12: GEE-Analyse	40
Tabelle 13: Serumkonzentrationen Meropenem aus Shekar et al.....	47

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: vvECMO	15
Abbildung 2: vaECMO	16
Abbildung 3: Das ECMO System der M-ICU	27
Abbildung 4: HPLC Peakintegration	30
Abbildung 5: Beispielchromatogramm Gruppe 1	31
Abbildung 6: Beispielchromatogramm Gruppe 2.....	31
Abbildung 7: Antibiotika Serumkonzentrationen	38
Abbildung 8: Insuffizienten Antibiotika Serumkonzentrationen.....	39

7. Publikationen und Dank

7.1 Publikation in wissenschaftlicher Fachzeitschrift

Dennis Kühn, Carlos Metz, Frederik Seiler, Holger Wehrfritz, Sophie Roth, Mohammad Alqudrah, André Becker, Hendrik Bracht, Stefan Wagenpfeil, Mathias Hoffmann, Robert Bals, Ulrich Hübner, Jürgen Geisel, Philipp M Lepper, Sören L Becker

Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study.

Critical Care 2020;24:664. doi: 10.1186/s13054-020-03397-1. [Impact factor: 9.097]

7.2 Kongressbeiträge

Therapeutic drug monitoring of antibiotics in intensive care patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): an observational single-center study

Dennis Kühn, Carlos Metz, Frederik Seiler, Holger Wehrfritz, Robert Bals, Mathias Hoffmann, Ulrich Hübner, Jürgen Geisel, Philipp M Lepper, Sören L Becker

Permanent ID: 147-DKMV

6th Joint Conference of the DGHM & VAAM – 72nd Annual Meeting of the DGHM & Annual Meeting of the VAAM

Leipzig, 08.03.2020 - 11.03.2020

Therapeutisches Drug Monitoring von Antibiotika bei intensivmedizinischen Patienten an extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)

Dennis Kühn, Carlos Metz, Frederik Seiler, Holger Wehrfritz, Robert Bals, Mathias Hoffmann, Ulrich Hübner, Jürgen Geisel, Philipp M Lepper, Sören L Becker

Posternummer: 28

64. Jahrestagung der Saarländisch-Pfälzischen Internisten Gesellschaft e.V.

Neustadt an der Weinstraße, 05.03.2020 – 07.03.2020

Therapeutic drug monitoring of antibiotics in intensive care patients treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): an observational single-center study

Dennis Kühn, Carlos Metz, Frederik Seiler, Holger Wehrfritz, Robert Bals, Mathias Hoffmann, Ulrich Hübner, Jürgen Geisel, Philipp M Lepper, Sören L Becker

European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)

Paris, 18.04.2020 – 21.04.2020

(Als Vortrag angenommen, jedoch wurde der Kongress aufgrund der weltweiten COVID-19-Pandemie abgesagt.)

7.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Beteiligten bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Allen voran danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Sören Becker für die Vergabe des Themas dieser Doktorarbeit und die großartige Betreuung. Sein herausragendes Wissen und Engagement waren ausschlaggebend für das Gelingen der Studie und dieser Dissertation.

Prof. Dr. Philipp Lepper möchte ich danken für die Möglichkeit, die Studie zu dieser Dissertation auf der Station M-ICU durchzuführen und für seine Beratung während des Projektes. Sein großartiges Fachwissen und die praktische Anleitung haben mich zutiefst beeindruckt und nachhaltig geprägt.

Meinem Betreuer Dr. Carlos Metz danke ich für die unermüdliche Unterstützung, die maßgeblich zum Erfolg der Studie beigetragen hat. Seine unnachahmliche Geduld, sein Wissen und seine humorvolle Art von Beginn an hatten einen großen Anteil an der erfolgreichen Umsetzung dieses Projektes.

Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik danke ich für die umfassende statistische Beratung.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Jürgen Geisel und Dr. Ulrich Hübner für die Einführung in die laboranalytischen Methoden und die Bereitstellung der Messergebnisse.

Danken möchte ich allen Mitarbeitern des Institutes für medizinische Mikrobiologie und Hygiene sowie der Klinik für Innere Medizin V, die mich bei der Patientenrekrutierung und Datensammlung so tatkräftig unterstützt haben.

Ich möchte mich bei meinen Eltern Tania und Michael Kühn sowie bei Lianne für ihre unermüdliche Unterstützung während meines bisherigen Lebens- und Bildungsweges bedanken.

Abschließend danke ich Céline für die großartige Unterstützung und unbeschreibliche Geduld, ohne die diese Arbeit nicht gelungen wäre.

8. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

II. Anhang

Ethikvotum

Informationsblatt Patient

Einwilligungsformular Patient

Informationsblatt gesetzlicher Betreuer

Einwilligungsformular gesetzlicher Betreuer

Case-Report-Form



Ärztammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken
Ethikkommission

Ethikkommission

Geschäftsstelle

Faktoreistraße 4
66111 Saarbrücken

Telefon (06 81) 40 03 - 216, - 218
Telefax (06 81) 40 03 - 394

E-Mail: ethikkommission@aeksaar.de
Internet: www.aerztammer-saarland.de

Kernarbeitszeit:
Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr
Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr

Herrn Professor
Dr. Dr. Sören Becker
Institut für Medizinische Mikrobiologie
und Hygiene
Universitätsklinikum des Saarlandes
Gebäude 43
66421 Homburg

Unser Zeichen:
Bu 127/19

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Datum:
08.07.2019

Bestimmung von Antibiotika-Serumspiegeln bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit schweren Infektionen und extrakorporalen Organersatzverfahren (ECMO, Hämodialyse)

Unsere Kenn-Nr. 127/19 (Bitte in jedem Schriftwechsel angeben!)

Sehr geehrter Herr Professor Becker!

wir bestätigen den Erhalt Ihres Schreibens per E-Mail vom 05.07.2019 mit dem überarbeiteten Studienantrag.

Nachdem nun die noch offenen Fragen beantwortet/eingearbeitet wurden, erhält unser am 11.06.2019 erteiltes Votum eine uneingeschränkte Gültigkeit.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. U. Grundmann
Vorsitzender

Seite 1 von 1

Die Ethik-Kommission bei der Ärztkammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP sowie des AMG und des MPG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (§ 41a AMG) sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 36 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz registriert.

Commerzbank Saarbrücken
IBAN: DE35 5904 0000 0538 9200 00
BIC: COBADEFFXXX

apoBank Saarbrücken
IBAN: DE89 3006 0601 0001 9262 09
BIC: DAAEDEDXXX

Bank 1 Saar Saarbrücken
IBAN: DE83 5919 0000 0001 5750 07
BIC: SABADE55



Zentrum für Infektionskrankheiten

Institut für
Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Staatliche Medizinaluntersuchungsstelle
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Sören Becker

Information zur Mitwirkung an der wissenschaftlichen Studie „Bestimmung von Antibiotika-Serumspiegeln bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit schweren Infektionen und extrakorporalen Organersatzverfahren (ECMO, Hämodialyse)“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

eine optimale medizinische Betreuung von Patienten kann nur durch eine kontinuierliche Erweiterung der medizinischen Kenntnisse im Rahmen von wissenschaftlichen Studien erreicht werden. Wir möchten Sie mit Hilfe dieser Patienteninformation über die Teilnahme an einem Forschungsprojekt der Klinik für Innere Medizin V (Direktor: Prof. Dr. Dr. Robert Bals) und des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (Direktor: Prof. Dr. Dr. Sören Becker) des Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) informieren.

Hintergrund:

Schwere Infektionen können zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen (Sepsis oder septischer Schock) und stellen einen der häufigsten Gründe für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung dar. Schwere Infektionen werden am häufigsten durch Bakterien verursacht, welche mit Antibiotika erfolgreich behandelt werden können. Aus diesem Grund ist der schnelle Einsatz eines wirksamen Antibiotikums bei Patienten mit Sepsis notwendig und bedeutsam, um die ansonsten sehr hohe Sterblichkeit zu reduzieren. Um sicherzustellen, dass ein Antibiotikum die notwendige Konzentration im Gewebe eines Patienten erreicht, kann es erforderlich sein, im Blut des Patienten eine Antibiotika-Spiegelbestimmung durchzuführen und daran angepasst eine individuelle Dosierung des Antibiotikums zu verabreichen. Im aktuellen Forschungsprojekt möchten wir bei Patienten mit Sepsis regelmäßig solche Spiegelbestimmungen vornehmen, um zu verstehen, wie verschiedene intensivmedizinische Maßnahmen die Antibiotika-Spiegel beeinflussen.

Welche Untersuchungen werden vorgenommen und wozu dienen diese?

Zur Untersuchung der Antibiotikaspiegel werden im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung Blutproben abgenommen und in das Zentrallabor des UKS geschickt. Diese Untersuchung wird max. zweimalig pro Woche durchgeführt und im Blut werden die Spiegel der zur Behandlung eingesetzten Antibiotika bestimmt. Die gemessenen Werte können helfen, die Dosierung der Antibiotika individuell anzupassen und somit die Wirkung zu optimieren bzw. Nebenwirkungen zu vermeiden. Die hieraus gewonnenen Erkenntnisse sollen zur Verbesserung der antiinfektiven Therapie auf Intensivstationen beitragen.

Welche Risiken entstehen durch die Teilnahme an der Studie?

Die Proben für die beschriebenen Untersuchungen werden im Rahmen von gewöhnlichen Routine-Blutentnahmen entnommen, sodass keine zusätzlichen Risiken auftreten. Die Blutabnahmen werden über den bestehenden arteriellen Zugang im Rahmen der täglichen Routine-Blutentnahme abgenommen und es wird hierzu keine zusätzliche venöse Punktion erforderlich. Das für die Antibiotika-Spiegelbestimmung notwendige, zusätzlich entnommene Blutvolumen beträgt etwa 5-8 ml.

Vertraulichkeit der Daten:

Die im Rahmen der geplanten Studie erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung, gesammelt und ausgewertet. Lediglich die im Studienprotokoll aufgeführten Studienärzte haben Zugang zu den Daten. Die Einhaltung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind gewährleistet. Die Auswertung wird pseudonymisiert so erfolgen, dass keinesfalls individuelle Patienten identifizierbar sein werden. Sie wurden im Rahmen der stationären Aufnahme über Ihre Patientenrechte (z.B. Recht auf Löschung von Daten, Recht auf Berichtigung, Recht auf Einschränkung der Verarbeitung etc.) nach Kapitel 3 der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) informiert. Wir versichern Ihnen, dass der Umgang mit sämtlichen Daten stets DSGVO-konform erfolgen wird.

Kosten:

Durch die Teilnahme an der Studie entstehen keinerlei zusätzliche Kosten.

Widerrufserklärung:

Das Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie kann jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen werden, ohne dass dem Patienten hieraus Nachteile jedweder Art entstehen. Außerdem besteht das Recht auf die Löschung aller im Rahmen der Studie erhobenen Daten.



Klinik für Innere Medizin V – Pneumologie,
Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Robert Bals
Universitätsklinikum des Saarlandes – Homburg/Saar

Zentrum für Infektionskrankheiten

Institut für
Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Staatliche Medizinuntersuchungsstelle

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Sören Becker

Einwilligungserklärung zur wissenschaftlichen Studie „Bestimmung von Antibiotika-Serumspiegeln bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit schweren Infektionen und extrakorporalen Organersatzverfahren (ECMO, Hämodialyse)“

Ich wurde von der verantwortlichen Person für die oben genannte Studie vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt. Ich habe das Informationsschreiben gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen. Ich habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ich wurde über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und auch über den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu informieren und der Teilnahme an der Studie zuzustimmen und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass dadurch Nachteile entstehen.

Mir ist bekannt, dass meine Daten in pseudonymisierter Form gesammelt und im Anschluss zu wissenschaftlichen Zwecken ebenfalls pseudonymisiert ausgewertet werden. Ich verstehe, dass Teile der medizinischen Dokumentation von ausgewählten Personen der Ethikkommission eingesehen werden können, soweit diese Daten die Studie betreffen.

Ich habe eine Kopie des Informationsschreibens und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit die freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Unterschrift des Arztes bzw. Studienarzt



Klinik für Innere Medizin V – Pneumologie,
Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Robert Bals
Universitätsklinikum des Saarlandes – Homburg/Saar

Zentrum für Infektionskrankheiten

Institut für
Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Staatliche Medizinaluntersuchungsstelle
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Sören Becker

Information für gesetzliche Betreuer zur Mitwirkung des betreuten Patienten an der wissenschaftlichen Studie „Bestimmung von Antibiotika-Serumspiegeln bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit schweren Infektionen und extrakorporalen Organersatzverfahren (ECMO, Hämodialyse)“

Sehr geehrter Betreuer, sehr geehrte Betreuerin

eine optimale medizinische Betreuung von Patienten kann nur durch eine kontinuierliche Erweiterung der medizinischen Kenntnisse im Rahmen von wissenschaftlichen Studien erreicht werden. Wir möchten Sie, stellvertretend für den zu betreuenden Patienten, mit Hilfe dieses Informationsschreibens über die Teilnahme an einem Forschungsprojekt der Klinik für Innere Medizin V (Direktor: Prof. Dr. Dr. Robert Bals) und des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene (Direktor: Prof. Dr. Dr. Sören Becker) des Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) informieren.

Hintergrund:

Schwere Infektionen können zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen (Sepsis oder septischer Schock) und stellen einen der häufigsten Gründe für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung dar. Schwere Infektionen werden am häufigsten durch Bakterien verursacht, welche mit Antibiotika erfolgreich behandelt werden können. Aus diesem Grund ist der schnelle Einsatz eines wirksamen Antibiotikums bei Patienten mit Sepsis notwendig und bedeutsam, um die ansonsten sehr hohe Sterblichkeit zu reduzieren. Um sicherzustellen, dass ein Antibiotikum die notwendige Konzentration im Gewebe eines Patienten erreicht, kann es erforderlich sein, im Blut des Patienten eine Antibiotika-Spiegelbestimmung durchzuführen und daran angepasst eine individuelle Dosierung des Antibiotikums zu verabreichen. Im aktuellen Forschungsprojekt möchten wir bei Patienten mit Sepsis regelmäßig solche Spiegelbestimmungen vornehmen, um zu verstehen, wie verschiedene intensivmedizinische Maßnahmen die Antibiotika-Spiegel beeinflussen.

Welche Untersuchungen werden vorgenommen und wozu dienen diese?

Zur Untersuchung der Antibiotikaspiegel werden im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung Blutproben abgenommen und in das Zentrallabor des UKS geschickt. Diese Untersuchung wird max. zweimalig pro Woche durchgeführt und im Blut werden die Spiegel der zur Behandlung eingesetzten Antibiotika bestimmt. Die gemessenen Werte können helfen, die Dosierung der Antibiotika individuell anzupassen und somit die Wirkung zu optimieren bzw. Nebenwirkungen zu vermeiden. Die hieraus gewonnenen Erkenntnisse sollen zur Verbesserung der antiinfektiven Therapie auf Intensivstationen beitragen.

Welche Risiken entstehen durch die Teilnahme an der Studie?

Die Proben für die beschriebenen Untersuchungen werden im Rahmen von gewöhnlichen Routine-Blutentnahmen entnommen, sodass keine zusätzlichen Risiken auftreten. Die Blutabnahmen werden über den bestehenden arteriellen Zugang im Rahmen der täglichen Routine-Blutentnahme abgenommen und es wird hierzu keine zusätzliche venöse Punktion erforderlich. Das für die Antibiotika-Spiegelbestimmung notwendige, zusätzlich entnommene Blutvolumen beträgt etwa 5-8 ml.

Vertraulichkeit der Daten:

Die im Rahmen der geplanten Studie erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung, gesammelt und ausgewertet. Lediglich die im Studienprotokoll aufgeführten Studienärzte haben Zugang zu den Daten. Die Einhaltung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind gewährleistet. Die Auswertung wird pseudonymisiert so erfolgen, dass keinesfalls individuelle Patienten identifizierbar sein werden. Sie wurden stellvertretend für den durch sie betreuten Patienten im Rahmen der stationären Aufnahme über Ihre Patientenrechte (z.B. Recht auf Löschung von Daten, Recht auf Berichtigung, Recht auf Einschränkung der Verarbeitung etc.) nach Kapitel 3 der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) informiert. Wir versichern Ihnen, dass der Umgang mit sämtlichen Daten stets DSGVO-konform erfolgen wird.

Kosten:

Durch die Teilnahme an der Studie entstehen keinerlei zusätzliche Kosten.

Widerrufserklärung:

Das Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie kann jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen werden, ohne dass dem Patienten hieraus Nachteile jedweder Art entstehen. Außerdem besteht das Recht auf die Löschung aller im Rahmen der Studie erhobenen Daten.



Klinik für Innere Medizin V – Pneumologie,
Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Robert Bals
Universitätsklinikum des Saarlandes – Homburg/Saar

Zentrum für Infektionskrankheiten

Institut für
Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Staatliche Medizinaluntersuchungsstelle
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Sören Becker

**Einwilligungserklärung zur wissenschaftlichen Studie „Bestimmung von
Antibiotika-Serumspiegeln bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit
schweren Infektionen und extrakorporalen Organersatzverfahren (ECMO,
Hämodialyse)“**

Ich, als gesetzlicher Betreuer/ gesetzliche Betreuerin von Herrn/Frau _____ wurde von der verantwortlichen Person für die oben genannte Studie vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt. Ich habe das Informationsschreiben gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen. Ich habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Ich wurde über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und auch über den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu informieren und der Teilnahme des von mir betreuten Patienten an der Studie zuzustimmen und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass dadurch Nachteile entstehen.

Mir ist bekannt, dass die Daten von oben genanntem Patienten in pseudonymisierter Form gesammelt und im Anschluss zu wissenschaftlichen Zwecken ebenfalls pseudonymisiert ausgewertet werden. Ich verstehe, dass Teile der medizinischen Dokumentation von ausgewählten Personen der Ethikkommission eingesehen werden können, soweit diese Daten die Studie betreffen.

Ich habe eine Kopie des Informationsschreibens und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit stellvertretend für den oben genannten Patienten die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Ort, Datum

Unterschrift der gesetzlichen Betreuung

Unterschrift des Arztes bzw. Studienarzt

Case Report Form

Patienten-Pseudonym: Fortlaufende Nummer

Demographische Daten:

Geschlecht: m/w

Geburtsdatum: tt.mm.jjjj

Alter: x Jahre

Gewicht: in kg

Größe: in cm

Medizinische Diagnosen:

Aufnahmediagnose: Diagnose

Aufnahmedatum: tt.mm.jjjj

Komorbiditäten nach Organsystemen:

Jeweils anzugeben mit Datum der Diagnose, und falls möglich Klassifikation (z.B.: NYHA Stadium).

Zentrales und peripheres Nervensystem:

Apoplex:

ICB:

SHT:

Parkinson:

Migräne:

Epilepsie:

Sonstige:

Herz- und Kreislaufsystem:

- art. Hypertonie:
- KHK:
- Myokardinfarkt:
- Herzinsuffizienz:
- Herzrhythmusstörungen:
- PaVK:
- Sonstige:

Respirationstrakt:

- COPD:
- Asthma bronchiale:
- Pneumonie:
- interstitielle Lungenparenchymerkrankungen:
- PaH:
- Malignome:
- Sonstige:

Gastrointestinalorgane:

- Gastritis:
- Diverticulitis:
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen:
- Operationen:
- Malignome:
- Sonstige:

Pankreas, Leber und Gallenblase:

- Pankreatitis:
- Hepatitis:
- Leberzirrhose:
- Cholelithiasis, Cholezystitis, Cholangitis:
- Sonstige:

Nieren und Harnwege:

- Chronisches Nierenversagen:
- Malignome:

- Sonstige:

- Muskuloskeletales System und Haut:
 - Operationen:
 - Malignome:
 - Sonstige:

- Endokrinologische Erkrankungen:
 - Diabetes mellitus Typ 1:
 - Diabetes mellitus Typ 2
 - Schilddrüsenerkrankungen
 - Sonstige:

- Rheumatologische Erkrankungen:
 - Arthritiden:
 - Kollagenosen:
 - Vaskulitiden:
 - Sonstige:

- Blutbildende Organe und Hämatologische Erkrankungen:
 - Anämie:
 - Malignome:
 - Gerinnungsstörungen:
 - Sonstige:

- Allergien und Unverträglichkeiten:
 - Medikamente:
 - Nahrungsmittel:
 - Sonstiges:

- Substanzabusus:
 - Alkohol:
 - Nikotin
 - sonstige Substanzen

- Sonstige Begleit- oder Vorerkrankungen:

Mikrobiologische Diagnostik

Material	Untersuchung	Ergebnis/Keimnachweis	Bei Blutkultur MHK

Antiinfektive Therapie

Antibiotika mit Serumspiegelmessung

Substanz	Ampicillin	Ceftazidim	Cefepim	Piperacillin	Meropenem	Linezolid	Vancomycin
Applikationsform: K = kontinuierlich I = intermittierend	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> I						

Ersatzverfahren	<input type="checkbox"/> Dialyse						
	<input type="checkbox"/> ECMO						
Cytosorb®	<input type="checkbox"/> Nein						
	<input type="checkbox"/> Ja:						
Loading Dose	Datum: 2g	Datum: 2g	Datum: 2g	Datum: 4,5g	Datum: 2g	Datum: 600mg	Datum: <60kg: 1g <90kg: 1,5g >90kg: 2g
Erhaltungsdosis							
Messwert 1							
Dosisanpassung	<input type="checkbox"/> Nein						
	<input type="checkbox"/> Ja:						
Messwert 2							
Dosisanpassung	<input type="checkbox"/> Nein						
	<input type="checkbox"/> Ja:						
Messwert 3							
Dosisanpassung	<input type="checkbox"/> Nein						
	<input type="checkbox"/> Ja:						

Messwert 4							
Dosisanpassung	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja:						
Messwert 5							
Dosisanpassung	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja:						
Messwert 6							

Andere Antiinfektiva

Substanz					
Datum von					
Datum bis					

Klinische Entwicklung

Sterblichkeit:

Auf Intensivstation	Auf Normalstation	Nach 30 Tagen	Nach 6 Monaten	Lost to follow-up
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nein
<input type="checkbox"/> Ja an Tag:	<input type="checkbox"/> Ja			

Tag der Promotion: 25.08.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Sören Becker
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals