

Antibiotikatherapie bei kritisch Kranken auf der Intensivstation – was sollten wir beachten und nicht aus dem Fokus verlieren?

Antibiotic therapy of critically ill patients at the ICU – what we should focus on and not overlook?

A. Brinkmann · U. Chiriac · U. Liebchen · B. Grabein · S. Hagel · A.K. Kunzelmann · H. Rau · D. Richter · A.C. Röhr · O.R. Frey

► **Zitierweise:** Brinkmann A, Chiriac U, Liebchen U, Grabein B, Hagel S, Kunzelmann AK et al: Antibiotikatherapie bei kritisch Kranken auf der Intensivstation – was sollten wir beachten und nicht aus dem Fokus verlieren? *Anästh Intensivmed* 2024;65:52–64. DOI: 10.19224/ai2024.052

Zusammenfassung

Adäquate Antibiotikatherapie bei kritisch kranken Intensiv-PatientInnen ist eine tägliche Herausforderung. Neben der zeitgerechten Auswahl und Applikation der richtigen Substanz spielen gerade im intensivmedizinischen Bereich pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte eine wichtige Rolle. Insbesondere die Sepsis führt zu relevanten Veränderungen der Verteilungs- und Ausscheidungsprozesse im Körper. So sind eine gesteigerte Clearance und ein erhöhtes Verteilungsvolumen, besonders aber kompromittierte Organfunktionen mit verminderter Arzneistoffausscheidung bei septischen Zuständen häufig anzutreffen. Ein akutes Nierenversagen und Nierenersatzverfahren stellen exemplarisch einen erheblichen Eingriff in dieses System dar. Zahlreiche Leitlinien empfehlen mittlerweile die Personalisierung der antiinfektiven Therapie. Individuelle Applikation und Dosierungen sowie eine Anpassung der Dosis an gemessene Blutspiegel (Plasma- oder Serumkonzentrationen) mit Hilfe eines therapeutischen Drug Managements (TDM) oder unter Anwendung von Dosiskalkulations-Tools sind inzwischen konkrete Empfehlungen zur Optimierung der antiinfektiven Therapien und finden sich in nationalen und internationalen Leitlinien.

Abstract

Adequate antibiotic therapy for critically ill intensive care patients is a daily challenge. In addition to the timely

selection and application of the right substance, pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects play an important role, especially in intensive care. Sepsis in particular leads to relevant changes in the distribution and excretion processes in the body. An increased clearance rate and an increased volume of distribution, but especially compromised organ functions with reduced drug excretion, are often found in septic conditions. Acute renal failure and renal replacement procedures are examples of a significant intervention in this system. Numerous guidelines now recommend personalising anti-infective therapy. Individual application and dosages as well as an adjustment of the dose to measured blood levels (plasma or serum concentrations) with the help of therapeutic drug management (TDM) or using dose calculation tools are now concrete recommendations for optimising anti-infective therapies and can be found in national and international guidelines.

Einleitung

Laut der Global Burden of Disease (GBD)-Studie waren **bakterielle Infektionen** im Jahr 2019 die zweithäufigste Todesursache nach der Koronarschämie [1]. Einer von acht Todesfällen weltweit war auf bakterielle Infektionen zurückzuführen. Im Beobachtungszeitraum gab es 7,7 Millionen Todesfälle im Zusammenhang mit 33 häufigen bakteriellen Infektionen. Allein fünf Bakterienarten – **Staphylococcus aureus**, **Escherichia**

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren finden sich auf S. 62.

Schlüsselwörter

Antibiotikatherapie – Sepsis und septischer Schock – Pharmakokinetik – Pharmakodynamik – Individuelle Dosierung und Anwendung – Verlängerte Anwendung – Beta-Lactam-Antibiotika – Model Informed Precision Dosing (MIPD) – Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) – Dosierung unter RRT – ECMO und Adsorber-Systeme – Dosierungstools und Nomogramme

Keywords

Antibiotic Therapy – Sepsis and Septic Shock – Pharmacokinetics – Pharmacodynamics – Individual Dosing and Application – Prolonged Application – Beta-lactam Antibiotics – Model-informed Precision Dosing (MIPD) – Therapeutic Drug Monitoring (TDM) – Dosing under RRT – ECMO and Adsorber-Systems – Dosing Tools and Nomograms

coli, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* – waren für 54,9 % aller Todesfälle verantwortlich [1]. 1,2 Millionen Todesfälle zeigten einen unmittelbaren Zusammenhang mit **multiresistenten Erregern** [2]. Die tödlichsten bakteriellen Krankheitserreger und Infektionen variierten nach Ort und Alter. Zu den **wichtigsten Krankheitsbildern** zählen

- Pneumonie,
- abdominelle Infektion,
- Blutstrominfektion und
- vor allem die durch bakterielle Infektionen induzierte Sepsis [1].

Zeitnahe und optimale mikrobiologische Diagnostik, auch mit Einsatz neuer Sequenzierungstechniken [3, 4], und die Optimierung des Antibiotikaeinsatzes [5] sind entscheidend, um die durch häufige bakterielle Infektionen verursachte Krankheitslast zu verringern und das Outcome zu verbessern.

Das betrifft vor allem kritisch kranke PatientInnen mit einer Sepsis oder einem septischen Schock. Die Umsetzung der Sepsis-Bundles (1 hour, 3 hour bundle) ist von prognoserelevanter Bedeutung [6,7]. Bloos und Mitarbeiter konnten in der Medusa-Studie zeigen,

- dass PatientInnen mit einer **adäquaten Antibiotikatherapie** eine signifikant **geringere Sterblichkeit** aufwiesen (30,3 % versus 40,9 %, $p < 0,001$) [8] und
- dass mit **jeder Stunde Verzögerung** einer Antibiotikatherapie ein **Anstieg der Sterblichkeit** um 2 % resultierte [9].

Das „Mantra“ der frühzeitigen Antibiotikatherapie (≤ 1 Stunde) wird aber in der aktuellen Literatur auch immer wieder kritisch hinterfragt [10,11]. Personalisierte Konzepte unter dem Motto „Right Dose, Right Now: Customized Drug Dosing in the Critically Ill“ finden zunehmendes Interesse [12].

Unter dem Begriff „**adäquate Antibiotikatherapie**“ wird auch heute noch überwiegend klinisch-infektiologische und

mikrobiologische Evidenz verstanden. Ergänzende pharmakologische Aspekte, wie vor allem **Pharmakokinetik** (PK, „Was macht der Organismus mit dem Arzneistoff?“), aber auch Pharmakodynamik (PD, „Was macht der Arzneistoff mit dem Organismus?“) der angewendeten Substanzen und die daraus resultierende Abtötungskinetik und damit Fragen der **Dosis und Applikation** finden bei den Therapieentscheidungen auf deutschen Intensivstationen weniger Berücksichtigung [13–18].

PatientInnen mit Sepsis und septischem Schock weisen häufig relevante Veränderungen der spezifischen Pharmakokinetik von antiinfektiven Substanzen auf [15–19]. Diese haben Veränderungen der Arzneistoffaufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung zur Folge und führen somit zu unwägbarer Konzentrationen am Wirkort, die potenziell in fehlender Wirksamkeit, aber auch in möglichen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen resultieren [20,21]. Mit **Standarddosierungen** werden PK/PD-Ziele bei IntensivpatientInnen häufig verfehlt [15–19,22,23]. Die traditionelle Bolus-**Applikation** (z. B. als Kurzinfusion über 30 Minuten) der β -Lactam-Antibiotika stellt einen weiteren unabhängigen Risikofaktor für das Nichterreichen der PK/PD-Ziele dar. **Prolongierte bzw. kontinuierliche Applikationskonzepte** können hier möglicherweise Abhilfe schaffen [24,25].

Eine bedrohlich zunehmende Anzahl **resistenter Mikroorganismen** sowie ein

Mangel an neuen antiinfektiven Substanzen mit neuen Wirkmechanismen haben WissenschaftlerInnen und KlinikerInnen angespornt, über innovative Konzepte nachzudenken, die die Effektivität der bekannten antiinfektiven Substanzen optimieren und maximieren [5,9,11,15,19,22,24–27]. Eine solche **Dosisindividualisierung** mit prolongierter Applikation von β -Lactam-Antibiotika bei PatientInnen mit Sepsis, septischem Schock und/oder Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie ausgeprägter Adipositas ist eine interdisziplinäre und interprofessionelle Herausforderung [15, 16].

Bei einer adäquaten Antibiotikatherapie gilt es also, im Beziehungsgeflecht **Patient – Droge (antiinfektiver Wirkstoff) – Mikrobe** alle zentralen Aspekte zu berücksichtigen. Beeinflusst werden kann dabei vor allem der **Arzneistoff**, also die Auswahl der richtigen Substanz inklusive angemessener Dosierung und optimaler Applikation (Abb. 1).

Erregerspektrum und wichtige mikrobiologische Aspekte

Die bereits einleitend zitierte GBD-Studie macht deutlich, mit welchen **bakteriellen Infektionserkrankungen** wir uns vornehmlich beschäftigen müssen [1]:

- untere Atemwegsinfektionen,
- Blutstrominfektionen,
- intraabdominelle Infektionen,
- Harnwegsinfektionen sowie
- Haut- und Weichgewebeeinfektionen.

Abbildung 1



Individuelle Einflussfaktoren für eine adäquate Antibiotikatherapie.

CL: Clearance; **ECOFF:** epidemiologischer Cut-off-Wert; **ECMO:** Extrakorporale Membranoxygenierung; **MHK:** minimale Hemmkonzentration; **PD:** Pharmakodynamik; **PK:** Pharmakokinetik; **RRT:** renal replacement therapy (Nierenersatzverfahren); **AS:** Arzneistoff.

Bei den **Erregern** sind es

- **Staphylococcus aureus** (*S. aureus*, **Methicillin-sensibel MSSA**),
- **Escherichia coli** (*E. coli*),
- **Streptococcus pneumoniae**,
- **Klebsiella pneumoniae**,
- **Pseudomonas aeruginosa** (*P. aeruginosa*) [1].

Aktuelle Daten aus Deutschland zeigen bei 25.155 relevant positiven Blutkulturen (BK), dass **E. coli**, **MSSA**, **Staphylococcus epidermidis**, **Klebsiella pneumoniae** und **Enterococcus faecalis** (*E. faecalis*) die fünf häufigsten Erreger waren [28]. In der EUROACT-2-Studie waren die häufigsten Erreger **gramnegative Bakterien** (59,0 %), vor allem **Klebsiella spp.** (27,9 %), **Acinetobacter spp.** (20,3 %), **E. coli** (15,8 %) und **Pseudomonas spp.** (14,3 %) [29]. Die Daten zeigen darüber hinaus deutlich, dass man sich zunehmend mit **multi-resistenten Erregern**, hier vor allem Carbapenem-resistenten gramnegativen Bakterien (23,5 %) beschäftigen muss.

Als Kernelement des aktuellen **1-Stunden-Maßnahmenbündels** [6] gilt die **Abnahme von mindestens 2 Blutkultursets** [30], wobei ein drittes Set den Erregernachweis relevant steigern kann. Zusätzlich ist die **Abnahme mikrobiologischer Proben aus dem vermuteten Fokus** angezeigt [30]:

- tiefes Tracheobronchialsekret (es muss keine bronchoalveoläre Lavage sein!),
- Urinkulturen,
- aseptisch gewonnene Sekrete sowie
- intraoperative Abstriche und/oder (besser) Gewebeproben.

Bei Verdacht auf **Infektionen des Zentralen Nervensystems** sollte unbedingt **Liquor** gewonnen werden.

Neben den klassischen diagnostischen Techniken (z. B. Mikroskopie, Kultur) stehen mittlerweile **molekulargenetische Verfahren des Erregernachweises** mittels Amplifikation von DNA (Desoxyribonucleinsäure) bzw. RNA (Ribonucleinsäure) zur Verfügung [30]. **Next-Generation Sequencing** (NGS) ist ein neues Verfahren zur Erregeridentifikation und zur Bestimmung potenzieller Resistenzgene [3,4]. Im Gegensatz zu

erregerspezifischen PCR (Polymerase Chain Reaction)-Tests werden bei diesem Verfahren alle in der Plasmprobe vorhandenen DNA-Fragmente wahrgenommen.

In Bezug auf die **Wirksamkeit der Antibiotika** sind die **Art des Erregers** sowie die **minimale Hemmkonzentration (MHK)** von entscheidender Bedeutung. Vor dem Hintergrund der Anamnese in Bezug auf infektiologische Vorerkrankungen und Vortherapien muss das individuelle Risiko für multiresistente Erreger eingeschätzt werden. Die Berücksichtigung der aktuellen, lokalen Resistenzstatistik ist zur Optimierung der rationalen Antibiotikaauswahl für die kalkulierte Initialtherapie unverzichtbar [31,32].

Die MHK ist die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, die bakterielles Wachstum verhindert.

Die substanzspezifische MHK-Verteilung inklusive des so genannten **epidemiologischen Cut-off-Wertes** (ECOFF, MHK-Wert, der die gegenüber einem Antibiotikum sensible Population („Wildtyp“) von solchen mit erworbenen Resistenzen trennt) lassen sich in den EUCAST-Daten sehr klar und übersichtlich nachvollziehen (<https://mic.eucast.org/search/>). Diese werden regelmäßig vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases veröffentlicht.

In Abbildung 2 wird die MHK-Verteilung von Meropenem für die gramnegativen Erreger **E. coli** und **P. aeruginosa** sowie für die grampositiven Erreger **S. aureus** und **E. faecalis** dargestellt. Bei nicht-intensivpflichtigen PatientInnen mit normaler Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate GFR 80–100 ml/min) und Konstitution (Body Mass Index (BMI) ≤ 30 kg/m²) erreicht man mit einer kontinuierlich applizierten Standarddosis von Meropenem (3 g/24 h) im Steady State (SS) eine sichere Serumkonzentration von >8 mg/l [17]. Bei Vorliegen einer Infektion mit einem **sensiblen P. aeruginosa** erreicht man orientiert am

ECOFF das **PK/PD-Ziel von $fT >4 \times$ MHK/ECOFF**. Erläuternd sei an dieser Stelle erwähnt, dass das sogenannte PK/PD-Ziel aus Modellberechnungen resultiert, die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Antibiotikums integrieren, um Zusammenhänge zwischen Dosis, Konzentration und Wirkung darzustellen und zu bewerten. Abhängig von der antimikrobiellen Klasse werden dabei unterschiedliche Indizes beschrieben, u. a. die Zeit oberhalb der MHK (fT). Dieses Modell hilft, Dosierungsstrategien zu entwickeln, die die Erfolgswahrscheinlichkeit der Antibiotikatherapie erhöhen sowie Nebenwirkungen und Resistenzbildung minimieren.

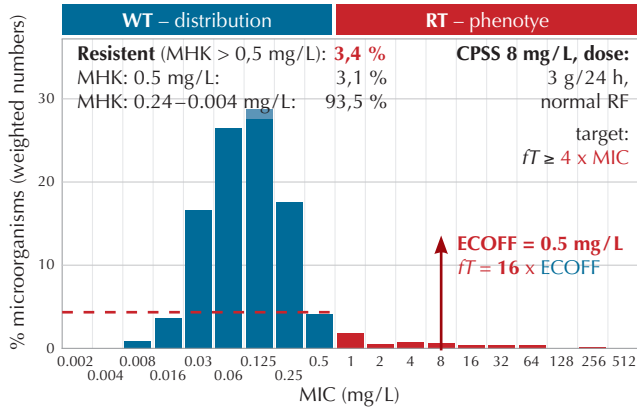
Betrachtet man jetzt das Vorliegen eines **sensiblen E. coli**, so erreicht man ein Ziel von $fT >133 \times$ MHK/ECOFF. Hier wäre unter verschiedenen Überlegungen (Kosten, Effektivität, Resistenzentwicklung, mögliche Toxizität, möglicher Kollateralschaden z. B. im gastrointestinalen Mikrobiom) eine Dosisanpassung sinnvoll. Betrachtet man die grampositiven Erreger **S. aureus** (PK/PD-Ziel von $fT >16 \times$ MHK/ECOFF), **E. faecalis** (PK/PD-Ziel von $fT >0,5 \times$ MHK/ECOFF), könnte auch bei **S. aureus** über eine Dosisverringerung nachgedacht werden, und bei **E. faecalis** müsste eigentlich eine deutliche Dosissteigerung erfolgen. Gerade für **E. faecalis** ist Meropenem aber keine geeignete Substanz. Ein **Substanzwechsel** zu einer gezielteren Therapie (z. B. Flucloxacillin oder Cefazolin bei **MSSA**; z. B. Ampicillin bei **E. faecalis**) ist im dargestellten Szenario sicherlich für beide grampositive Erreger die bessere Option.

Aktuelle Daten von der LMU in München unterstreichen, dass ein Worst-Case-Szenario i. S. eines Auftretens von Erregern mit einer hohen MHK (z. B. **P. aeruginosa** mit einer MHK von 2 mg/l) selbst im klinischen Alltag eines universitären, tertiären Versorgungszentrums nicht häufig vorkommt. Liebchen et al. [33] zeigten für Meropenem bei insgesamt 6.520 Isolaten, dass eine MHK ≤ 1 mg/l in 93 % und eine MHK $\leq 0,125$ mg/l in 83 % der Isolate vorlag. In

Abbildung 2

Staphylococcus aureus (MSSA)

Meropenem/Staphylococcus aureus
International MIC distribution – Reference database 2023-07-24
Based on aggregated distributions where each distribution has equal weight*

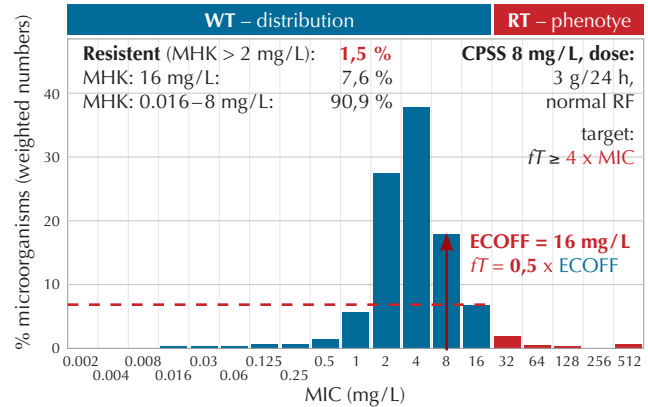


MIC Confidence interval: 0.125–0.5
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.5 mg/L 7488 observations (43 data sources)
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.5 mg/L

* individual distributions were converted to percentages of their individual total and then aggregated

Enterococcus faecalis

Meropenem/Enterococcus faecalis
International MIC distribution – Reference database 2023-07-24
Based on aggregated distributions where each distribution has equal weight*



MIC Confidence interval: 4–32
Epidemiological cut-off (ECOFF): 16 mg/L 12369 observations (14 data sources)
Wildtype (WT) organisms: ≤ 16 mg/L

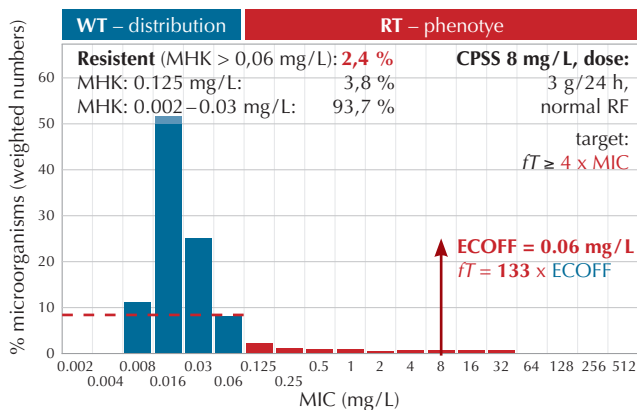
* individual distributions were converted to percentages of their individual total and then aggregated



Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Escherichia coli

Meropenem/Escherichia coli
International MIC distribution – Reference database 2023-07-24
Based on aggregated distributions where each distribution has equal weight*

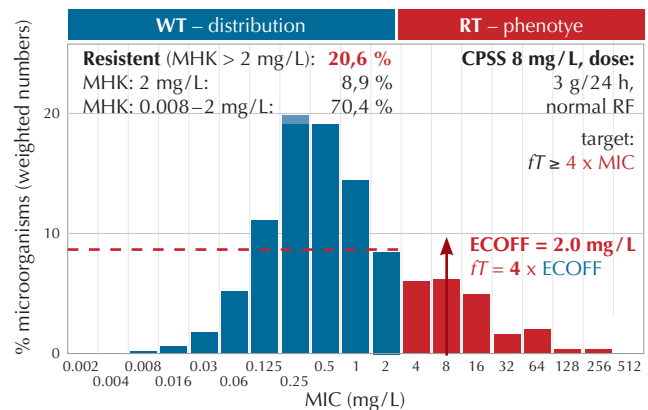


MIC Confidence interval: 0.03–0.06
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.06 mg/L 7197 observations (42 data sources)
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.06 mg/L

* individual distributions were converted to percentages of their individual total and then aggregated

Pseudomonas aeruginosa

Meropenem/Pseudomonas aeruginosa
International MIC distribution – Reference database 2023-07-24
Based on aggregated distributions where each distribution has equal weight*



MIC Confidence interval: 4–32
Epidemiological cut-off (ECOFF): 16 mg/L 12369 observations (14 data sources)
Wildtype (WT) organisms: ≤ 16 mg/L

* individual distributions were converted to percentages of their individual total and then aggregated

CPSS: concentration plasma steady state under continuous infusion; RF: Renal function; WT – wilde-type; RT – resistant-type

MHK-Verteilungsmuster für Methicillin-sensiblen Staphylococcus aureus (MSSA), Enterococcus faecalis, Escherichia coli und Pseudomonas aeruginosa nach EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Darstellung des erregerspezifischen ECOFF-Wertes in Relation zu einer Meropenem-Plasma-/Serumkonzentration im Steady State (CPSS) von 8 mg/l, die bei nichtintensivpflichtigen PatientInnen mit unauffälliger Konstitution und normaler Nierenfunktion (GFR 80–100 ml/min) in der Regel unter kontinuierlicher Applikation von 3 g/24 h erreicht wird (modifiziert nach <https://mic.eucast.org> abgerufen am 24.07.2023).

MHK: minimale Hemmkonzentration; ECOFF: epidemiologischer Cut-off-Wert; CPSS: Plasmakonzentration im Steady State; RF: renal function; WT: Wildtyp; RT: Resistenztyp; fT: Zeitanteil des Dosisintervalls, in dem die Konzentration die MHK (hier: MIC = Minimum Inhibitory Concentration) überschreitet.

diesem Fall wäre z. B. die Dauerinfusion mit der niedrigen zugelassenen Dosierung von 1,5 g/24 Std. und angestrebten Serumspiegeln zwischen 4 und 8 mg/l völlig adäquat.

Das Thema **MHK-basierte Dosierung** wurde von Mouton et al. sehr differenziert aufgearbeitet [34]. Die Autoren empfehlen keine reine Orientierung an den MHK-Werten, da es erhebliche Analyse-Variabilitäten und Unwägbarkeiten gibt, die wiederum zu einer signifikanten Unterdosierung führen könnten. Ein pragmatisches Konzept in der kalkulierten Therapie ist die **primäre Orientierung am ECOFF** des vermutlich verantwortlichen Erregers (z. B. Meropenem bei einer Infektion mit *P. aeruginosa*; ECOFF 2 mg/l, Dauerinfusion mit einer Plasmakonzentration im Steady State von >8 (-16) mg/l). Bei identifiziertem und plausiblen Erreger mit dazu passender niedriger MHK kann dann im Verlauf zielwertbasiert die Dosis gemäß Zulassung reduziert werden (Zielspiegel 4–8 mg/l). Ergibt das Antibiogramm einen als „sensibel bei erhöhter Exposition“ getesteten Erreger mit einer Meropenem-MHK von 4 mg/l, sollte die Dosierung bei kontinuierlicher Gabe auf Ziel-Konzentrationen >16 mg/l adaptiert werden.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die PK umfasst Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung eines Arzneistoffes und ist substanzspezifisch [19,22,35]. Antinfektiva lassen sich grundsätzlich in **lipophile** und **hydrophile** Substanzen unterscheiden (Tab. 1).

Während lipophile Substanzen ein hohes Verteilungsvolumen (Vd) und eine überwiegend gute Gewebepenetration aufweisen, zeichnen sich hydrophile Antinfektiva durch ein geringes Vd und eine geringe Gewebepenetration aus.

Sepsis und septischer Schock können zu erheblichen Veränderungen der sub-

stanzspezifischen PK führen. Dieses ist mit möglichen Konsequenzen für die Antibiotikakonzentrationen im primären Kompartiment Blut, aber auch mit potenziellen Veränderungen der Wirkortkonzentration verbunden (Abb. 3) [19,22,35]. Störungen der Mikrozirkulation führen häufig zu einer Beeinträchtigung der Gewebepenetration, während ein

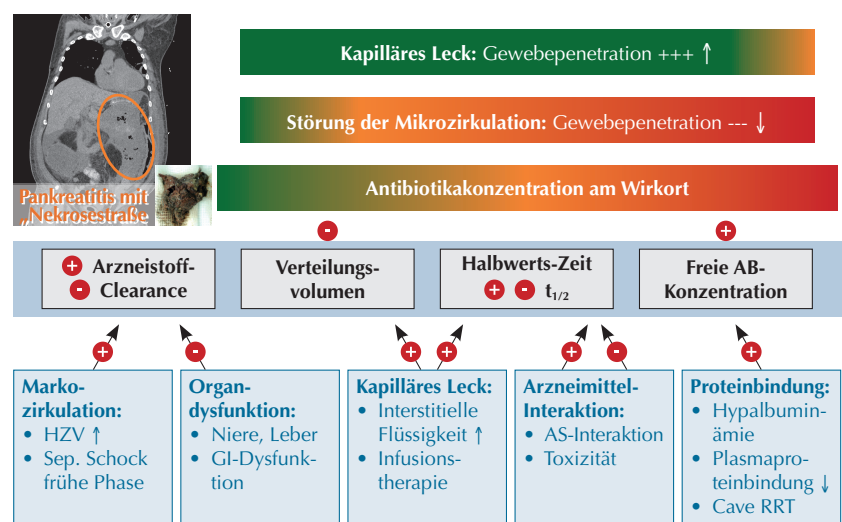
kapilläres Leck eher mit einer Steigerung der Wirkortkonzentrationen verbunden ist, hier vor allem im interstitiellen Gewebe. Ein Anstieg des Verteilungsvolumens durch das kapilläre Leck, hohe Flüssigkeitszufuhr und Veränderungen der Plasmaproteinbindung sowie eine gesteigerte Arzneistoffclearance sind in der frühen, hyperdynamen Phase der

Tabelle 1

Pharmakokinetische Eigenschaften antiinfektiver Substanzen.

Lipophile Substanzen hohes Verteilungsvolumen, überwiegend gute intrazelluläre Penetration	Hydrophile Substanzen geringes Verteilungsvolumen, geringe intrazelluläre Penetration
überwiegend extrarenal eliminiert (z. B. hepatisch metabolisiert)	überwiegend renal eliminiert
Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Levofloxacin)	Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin)
Makrolide (Clarithromycin, Azithromycin, Erythromycin)	Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin, Dalbavancin)
Oxazolidinone (Tedizolid, Linezolid (eher hydrophil, dennoch gute Gewebepenetration))	β-Lactame (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme)
Clindamycin	Daptomycin
Tigecyclin	Colistin
Voriconazol (Metabolisierung über CYP-450-System)	Fluconazol (CYP-3A4-Inhibitor, Reabsorption im distalen Tubulus)
Anidulafungin, Caspofungin	

Abbildung 3



Einfluss der Sepsis auf die substanzspezifische Pharmakokinetik antiinfektiver Substanzen sowie auf die Wirkortkonzentrationen.

HZV: Herzzeitvolumen; **GI:** Gastrointestinaltrakt; **AB:** Antibiotika; **AS:** Arzneistoff; **RRT:** Renal Replacement Therapy (Nierenersatztherapie).

Sepsis häufig anzutreffen, vor allem bei primär jungen und gesunden PatientInnen [19,22,35]. Die potenzielle Folge sind niedrige Wirkstoffkonzentrationen im Blut und somit natürlich auch am eigentlichen Infektionsort.

Die Abtötungskinetik beschreibt die Wirkung eines Antiinfektivums auf die Abtötung der Krankheitserreger in Abhängigkeit des Konzentrations-Zeit-Verlaufs [13,19,35].

Die Substanzen werden in drei verschiedene Klassen eingeteilt (Abb. 4):

- konzentrationsabhängige Wirkung
- zeitabhängige Wirkung und
- zeit- und konzentrationsabhängige Wirkung (auch: AUC (area under the curve)-abhängige Wirkung).

Das Erreichen definierter Ziele ist dabei abhängig von

- der Empfindlichkeit der Erreger,
- der Dosierung,
- der Ausscheidungskapazität und
- der Applikationsart.

Bezüglich des notwendigen PK/PD-Index bei der Behandlung mit β -Lactamen gibt es immer wieder kontroverse Empfehlungen. Ein Index von 50–100 % fT > MHK (50–100 % Zeitanteil des Dosisintervalls, in dem die Konzentration die

MHK überschreitet) zeigte in klinischen Studien ein besseres klinisches Outcome [23] sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine mikrobiologische und klinische Heilung [36]. Ein Index von 100 % fT > 4 x MHK vermindert offensichtlich auch in klinischen Studien das Auftreten von neuen Resistenzen [36]. Für höhere PK/PD-Ziele (oberhalb von 100 % fT > 4–6 x MHK) gibt es derzeit keine überzeugenden experimentellen und/oder klinischen Daten [37].

Individuelle Dosierung und Applikation

Optimierte Applikation

Konzentrationsabhängig wirksame Substanzen (Aminoglykoside, Daptomycin u. a.) profitieren hinsichtlich der Wirksamkeit von **möglichst hohen Einzeldosen**, die im besten Fall an das Körpergewicht (Surrogatmarker für das Vd) angepasst und zumeist als Kurzinfusion verabreicht werden. Unter Berücksichtigung der Ausscheidungskapazität (Nierenfunktion, ggf. Nierenersatzverfahren) wird dann, zur Minimierung von Toxizität, die Dosierung über eine Variation des Dosisintervalls angepasst. So sollte zum Beispiel bei Gentamicin (Nebenwirkungen u. a. Nephrotoxizität, Ototoxizität) vor der nächsten Gabe ein

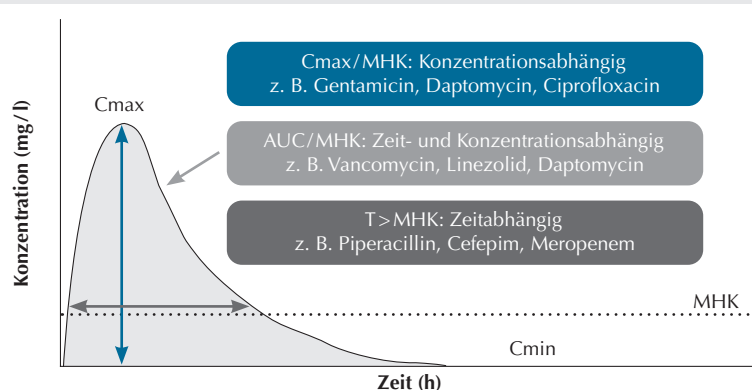
Talwert < 0,5 mg/l oder bei Daptomycin (Nebenwirkungen u. a. CK-Erhörungen) ein Talwert < 24 mg/l sichergestellt werden [19,22,35]. **Zeitabhängig wirksame Substanzen** (β -Lactame u. a.) profitieren hinsichtlich der Wirksamkeit von einer **verlängerten Applikation** (prolongierte Infusion, Dauerinfusion) und von an die Ausscheidungskapazität angepassten **Erhaltungsdosen** [19,22,35]. So kann z. B. bei Piperacillin durch Verlängerung der Infusionszeit auf 4 h oder durch die Gabe als Dauerinfusion die Zeit im optimal wirksamen und gleichzeitig verträglichen Konzentrationsfenster (z. B. 32–64 mg/l unter Dauerinfusion) optimiert werden [15,38,39]. Die **Fläche unter der Konzentrations-/Zeitkurve** (AUC) ist dagegen nicht von der Applikationsart, sondern nur von der **applizierten bioverfügbaren Dosis** und der **Ausscheidungskapazität** der PatientInnen abhängig [40]. Deshalb kann Vancomycin hinsichtlich der Wirksamkeit sowohl als intermittierende Infusion wie auch als Dauerinfusion gegeben werden, um die Ziel-AUC 400–600 mg*h/l sicherzustellen [22]. Im Intensivbereich bietet sich aufgrund einer besseren Nierenverträglichkeit und der einfacheren Einstellung der Blutspiegel (Plasma- oder Serumkonzentrationen [PK/SK]) die Dauerinfusion an [41–43]. Die Ziel-Serumkonzentrationen wären (17–)20–25 mg/l unter kontinuierlicher Applikation.

In der aktuellen Literatur gibt es inzwischen zahlreiche Hinweise, dass eine prolongierte (> 3 Std.) [24] sowie eine kontinuierliche Applikation [25] von β -Lactam-Antibiotika mit einer verringerten Sterblichkeit und einer verbesserten Heilungsrate verbunden sein kann, ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Komplikationen hervorzurufen [44, 45].

Dosisindividualisierung

Während in der Pädiatrie die individuelle Dosierung auf Basis von Reifegrad, Alter und Körpergewicht seit Jahrzehnten etabliert ist, ist dieses Vorgehen beim erwachsenen Intensivpatienten noch nicht in der Breite umgesetzt. Die in der Intensivmedizin häufig eingesetzten An-

Abbildung 4



Beschreibung verschiedener PK/PD-Klassen: konzentrationsabhängig, zeitabhängig und sowohl zeit-als auch konzentrationsabhängig (AUC-abhängig).

AUC: Fläche unter der Kurve (area under the curve); **Cmax:** Spitzenkonzentration; **Cmin:** Talkonzentration; **MHK:** minimale Hemmkonzentration; **T > MHK:** Zeitanteil des Dosisintervalls, in dem die Konzentration die MHK überschreitet [13].

tiinfektiva werden zum Großteil über die Niere ausgeschieden. Eine hohe renale Elimination (Augmented Renal Clearance, ARC), akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury, AKI), Organersatzverfahren und weitere Einflussfaktoren sorgen dafür, dass der **Dosisbedarf inter- und intraindividuell extrem variabel** ist. Um vergleichbare wirksame und sichere Konzentrationen sicherzustellen, musste z. B. in einem von den AutorInnen untersuchten Patientenkollektiv die Piperacillin-Erhaltungsdosis im Bereich zwischen 2.000 mg/24 h und 20.000 mg/24 h individuell eingestellt werden (Abb. 5). Damit kann dem Wirkungsverlust durch Unterdosierung bei Problemerregern mit relativ hoher MHK, z. B. bei schwer zu behandelndem gram-negativen Erregern [46], entgegen gewirkt werden. Auch die Schädigung des Patienten (Nephro- bzw. Neurotoxizität) mit schlechterem Outcome durch massive Überdosierungen kann so vermieden werden. Dosistabellen, Nomogramme, Software-Tools und nicht zuletzt der interprofessionelle und interdisziplinäre Dialog mit SpezialistInnen aus den Bereichen Infektiologie, Mikrobiologie und klinische Pharmazie kann hier zu einer deutlichen Verbesserung der Therapie beitragen. Für **nicht überwiegend renal eliminierte Substanzen** steht weiterhin kein routinemäßig erhobener Laborparameter zur Verfügung, der valide Hinweise auf die optimale Dosierung geben kann. Bei diesen Substanzen (z. B. Linezolid) kann die Dosis nur auf Basis gemessener Blutspiegel angepasst werden.

Therapeutisches Drug Management/Monitoring (TDM)

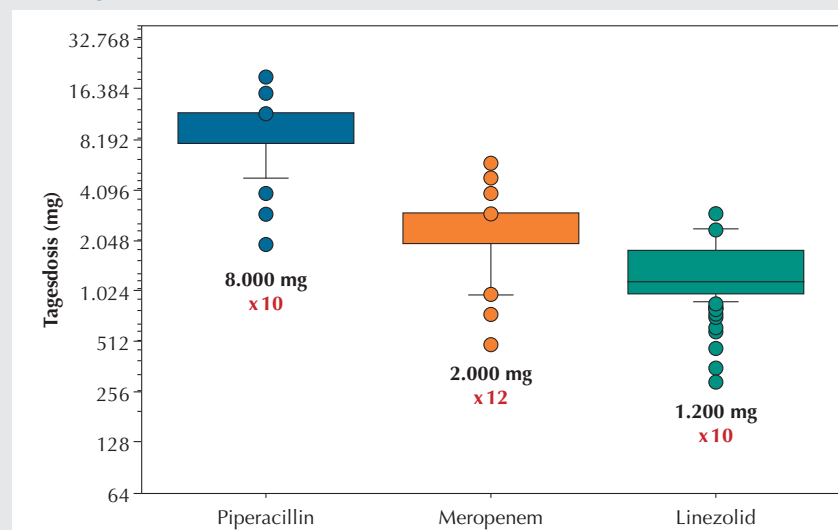
Ein strukturiertes TDM (Abb. 6 und 7) beinhaltet die theoretischen Überlegungen zur Optimierung der antiinfektiven Therapie und der Dosisindividualisierung anhand der patientenspezifischen Charakteristika in der klinischen Umsetzung (Abb. 3). In Deutschland ist ein TDM für Aminoglykoside und Vancomycin regelhaft verfügbar, für die β -Lactam-Antibiotika dagegen eher selten (Meropenem 22 %, Piperacillin 17 %, alle anderen < 5 %) [47].

Nach schneller Diagnostik und Stabilisierung des Patienten ist die **zeitnahe erste Bolusgabe** eines individuell geeigneten Breitspektrum-Antibiotikums unter Berücksichtigung von

- Fokus,
- lokaler Resistenzsituation,
- Vorbefunden und Vorbehandlungen,
- Organinsuffizienzen und Komorbiditäten sowie
- Körpergewicht

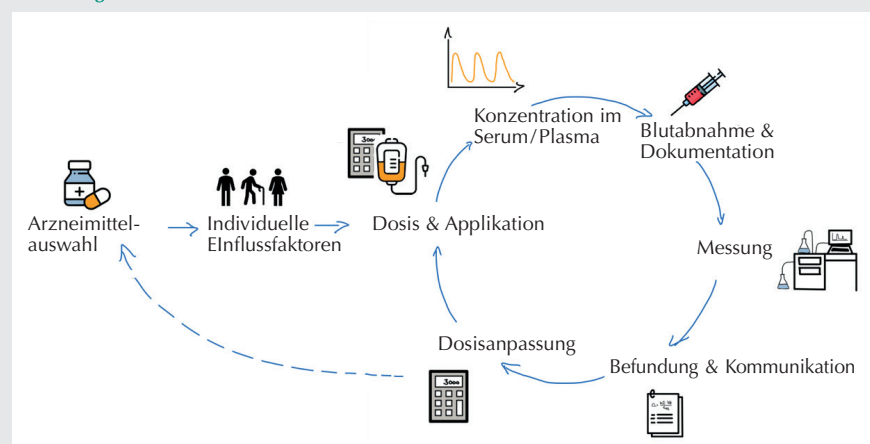
der Einstieg in das TDM. Individuelle PK/PD-Einflussfaktoren finden dann bei der optimalen Applikationsart und empirischen Dosierung Berücksichtigung. Nach Erreichen des Fließgleichgewichts für Einfuhr und Ausfuhr (Steady State) wird dann aus einer Blutprobe eine **zeitnahe Konzentrationsmessung** im Plasma oder Serum durchgeführt. Für etablierte Substanzen (Vancomycin, Gentamicin) stehen dazu in jedem Labor schnelle,

Abbildung 5



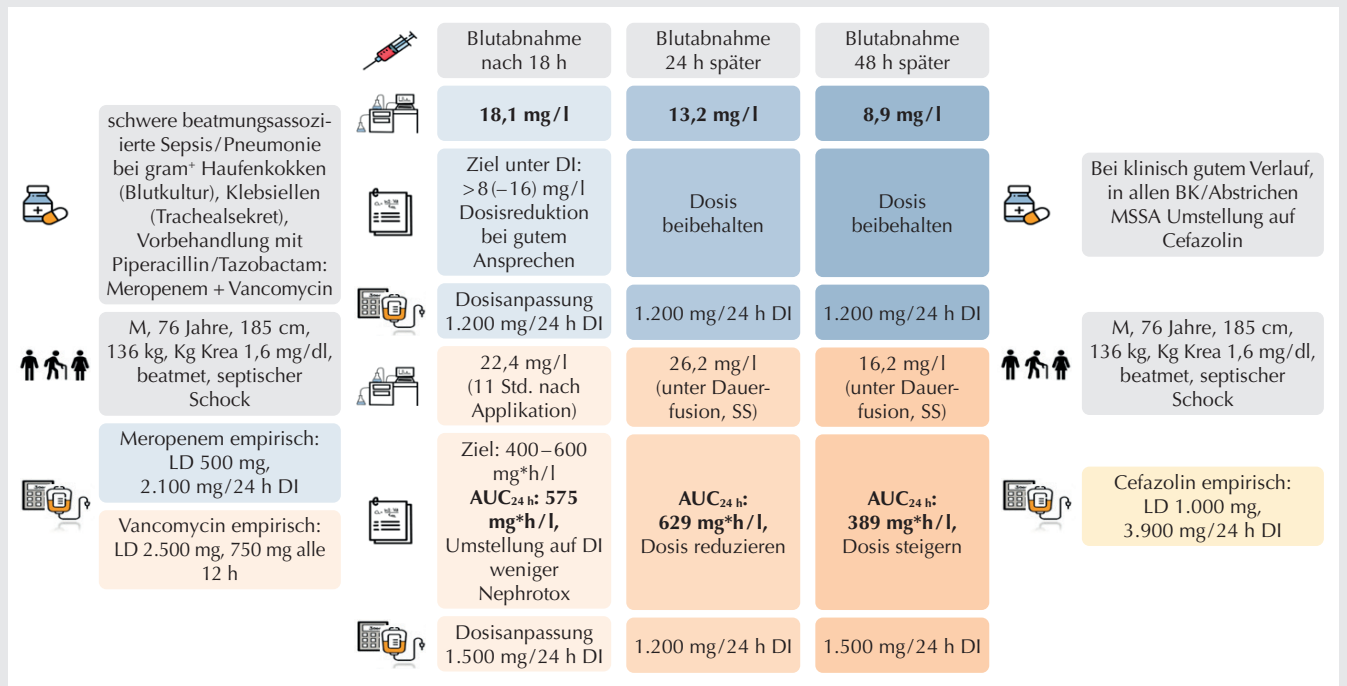
Notwendige Erhaltungsdosis (Boxplot: Median, 10 %, 25 %, 75 %, 90 %-Perzentilen) inklusive Variabilität (rote Ziffern) für Piperacillin (n = 933), Meropenem (n = 557) und Linezolid (n = 323) bei IntensivpatientInnen auf Basis der gemessenen Antibiotika-Clearance, um adäquate Blutspiegel zu erreichen (Piperacillin: 32–64 mg/l, Meropenem: 8–16 mg/l, Linezolid: 6,5–12 mg/l) [15].

Abbildung 6



Ablauf eines strukturierten Therapeutischen Drug-Managements (TDM).

Abbildung 7



Algorithmus des Therapeutisches Drug-Management (TDM) am Beispiel von Vancomycin (orange) und Meropenem (blau) bei einem Patienten mit schwerer beatmungsassoziierter Sepsis/Pneumonie und positiven Blutkulturen mit grampositiven Haufenkokken nach Vorbehandlung mit Piperacillin/Tazobactam.

AUC: Area Under the Curve; **BK:** Blutkultur; **DI:** Dauerinfusion; **Krea:** Serumkreatinin; **LD:** Loadingdose; **MSSA:** Methicillin sensibler Staphylococcus aureus; **SS:** Steady state (Serumkonzentrationen).

preiswerte immunologische Methoden zur Verfügung. Zur Bestimmung der am häufigsten eingesetzten β -Lactame und von Linezolid muss man auf aufwändigere chromatographische Methoden in spezialisierten Laboratorien oder Klinik-Apotheken zurückgreifen. Der entscheidende Schritt ist dann, auf Basis

- der dokumentierten Dosierung,
- der Applikationsart,
- des genauen Zeitpunkts der Probengewinnung und
- des Messergebnisses

eine fundierte Empfehlung zur Anpassung von Dosis und ggf. Applikationsart zu übermitteln und zeitnah umzusetzen. Fachinformationen und Leitlinien enthalten in der Regel Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion und intermittierender Dialyse. Das Vorgehen zur individuellen Dosisfindung und Dosisanpassung im Rahmen eines TDM ist jedoch unzureichend beschrieben. Im Alltag bieten hier **Dosiskalkulationstools** Unterstützung bei der Umsetzung, sowohl für die empirische Dosisfindung

als auch für die Anpassung bestehender Dosierungen nach Bestimmung der Serumkonzentration.

Ein signifikanter Effekt auf die Sterblichkeit durch eine TDM-gesteuerte individuelle Dosierung von β -Lactam-Antibiotika konnte bisher in prospektiv-randomisierten Studien [48,49] sowie in Metaanalysen nicht gezeigt werden [50–52]. Jedoch zeigte sich eine **signifikant bessere klinische und mikrobiologische Heilungsrate und weniger Toxizität** [51,52]. Vor dem Hintergrund dieser Daten und der ausgeprägten pharmakokinetischen Veränderungen bei PatientInnen mit Sepsis, einhergehend mit einem hohen Risiko für eine Unter- bzw. Überdosierung, haben aktuelle Positionspapiere [22], die Qualitätsindikatoren Intensivmedizin der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI) [53] sowie nationale und internationale Leitlinien [6,18,54] die Berücksichtigung von PK/PD-Prinzipien bei der Dosierung und Applikation

von antiinfektiven Substanzen, vor allem β -Lactam-Antibiotika, adressiert. Sie empfehlen TDM, aber auch die Anwendung von **Dosis-Kalkulations-Tools** und **modellbasierten Verfahren**. Betrachtet man die beobachteten Unterschiede bei den sekundären klinischen Endpunkten sowie die tendenziell geringere Letalität in der TARGET-Studie (prospektive, randomisierte, multizentrische klinische Prüfung zum Einfluss von Therapeutischem Drug Monitoring von Piperacillin, [49]), sollte das Konzept der TDM-gesteuerten Antibiotikatherapie bei PatientInnen mit Sepsis nach Ansicht namhafter Autoren auf jeden Fall weiterverfolgt werden [55].

Modellbasierte Dosiskalkulation

Pharmakokinetische Modelle beschreiben die sogenannten **ADME-Prozesse** (Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion) eines Antibiotikums mittels mathematischer Gleichungen [56]. In der Populationspharmakokinetik (PopPK)

werden Kompartiment-Modelle verwendet, um zu beschreiben, wie sich die Konzentration eines Arzneimittels im Körper im Laufe der Zeit verändert. Diese Kompartiment-Modelle kennen die meisten praktisch tätigen AnästhesistInnen von der Target-controlled Infusion z. B. bei Propofol oder Remifentanyl.

Zu den wichtigsten Parametern, die in Kompartiment-Modellen berücksichtigt werden, gehören die Clearance und das Verteilungsvolumen. Die Clearance beschreibt die Fähigkeit des Körpers, das Medikament auszuschcheiden, während das Verteilungsvolumen das scheinbare Volumen angibt, in dem sich das Medikament im Körper verteilt [18]. Eine große Stärke der PopPK-Modelle ist es, dass die interindividuelle Variabilität quantifiziert und zum Teil auch erklärt werden kann. Ursachen für die interindividuelle Variabilität sind genetische, physiologische oder umweltbedingte Unterschiede zwischen den Individuen. Zu den physiologischen Aspekten, die zur interindividuellen Variabilität in der Pharmakokinetik beitragen, gehören Alter, Geschlecht und Körpergewicht. Genetische Unterschiede in der Aktivität von Enzymen, die am Arzneimittelstoffwechsel beteiligt sind, können den Metabolismus des Arzneimittels beeinflussen [18]. Darüber hinaus können Begleiterkrankungen oder die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel die Pharmakokinetik beeinflussen, indem sie die Clearance oder das Verteilungsvolumen des Arzneimittels und damit die Konzentrationen im Körper verschiedener Individuen verändern [18]. Die Berücksichtigung dieser **Kovariaten einflüsse** ermöglicht dann individualisierte Dosierungsansätze.

Da PopPK-Modelle für KlinikerInnen eher unhandlich sind (Programmiersprache, Differentialgleichungssysteme), ist die Integration dieser Modelle in Software-Lösungen zwangsläufig notwendig, um das Wissen aus den Modellen in den klinischen Alltag zu integrieren. Eine kostenlose Software-Lösung ist beispielsweise TDMx [57], die ohne Registrierung auf der Website <http://www.tdmx.eu/> verfügbar ist. TDMx kombiniert die PopPK-Modelle mit TDM

für verschiedene Antibiotika und Biologicals und bietet personalisierte Dosierungsvorschläge an. Hierbei sind zwei Vorgehensweisen möglich, die im Therapieverlauf aufeinander folgen und kurz vorgestellt werden sollen:

- **Initialdosierung** (a priori dosing/ probabilistic dosing): Die Anfangsdosis wird für einzelne PatientInnen auf der Grundlage des Modells und patientInnenspezifischer Kovariaten (z. B. Nierenfunktion) optimiert. Anstelle von Standarddosierungen wird so bereits die erste Gabe individualisiert und die Wahrscheinlichkeit für ein frühes Erreichen von Zielkonzentrationen wird erhöht.
- **Folgedosierung** (Bayes'sche Dosierung/Bayesian Forecasting): Die Bayes'sche Vorhersage ist ein statistischer Ansatz, der Vorwissen (= Modell) mit Beobachtungsdaten (= TDM-Messwerte) kombiniert, um die Dosisempfehlung zu präzisieren. Das Modell wird also an individuelle PatientInnen „angepasst“. Dieser Prozess kann mit jedem TDM-Messwert wiederholt werden, ist jedoch auch schon mit einer einzigen Messung genauer als die a priori-Dosierung [58].

Das Prinzip der Bayes'schen Methode ist in Abbildung 8 mit Hilfe der Software TDMx am Beispiel von Meropenem illustriert. Die nach 22 Stunden gemessene Konzentration liegt mit 16 mg/l nicht exakt auf der a priori angestrebten Konzentration von 12 mg/l (blaue Linie). Für die Folgedosis wird jedoch das Bayes'sche Prinzip angewendet und das Modell „optimiert“. Die individuellen Parameter beschreiben diesen Patienten dann sehr gut, und durch die individuelle Dosisanpassung liegt der nach 46 Stunden gemessene TDM-Messwert fast exakt auf der individuellen Vorhersage-gelinie (= orange). Ein Vorteil für die klinische Anwendung vor allem bei Medikamenten mit langer Halbwertszeit ist, dass die Messungen der Antibiotikakonzentrationen nicht im Steady State erfolgen müssen, sondern der Messzeitpunkt flexibel gewählt und durch das Modell berücksichtigt werden kann.

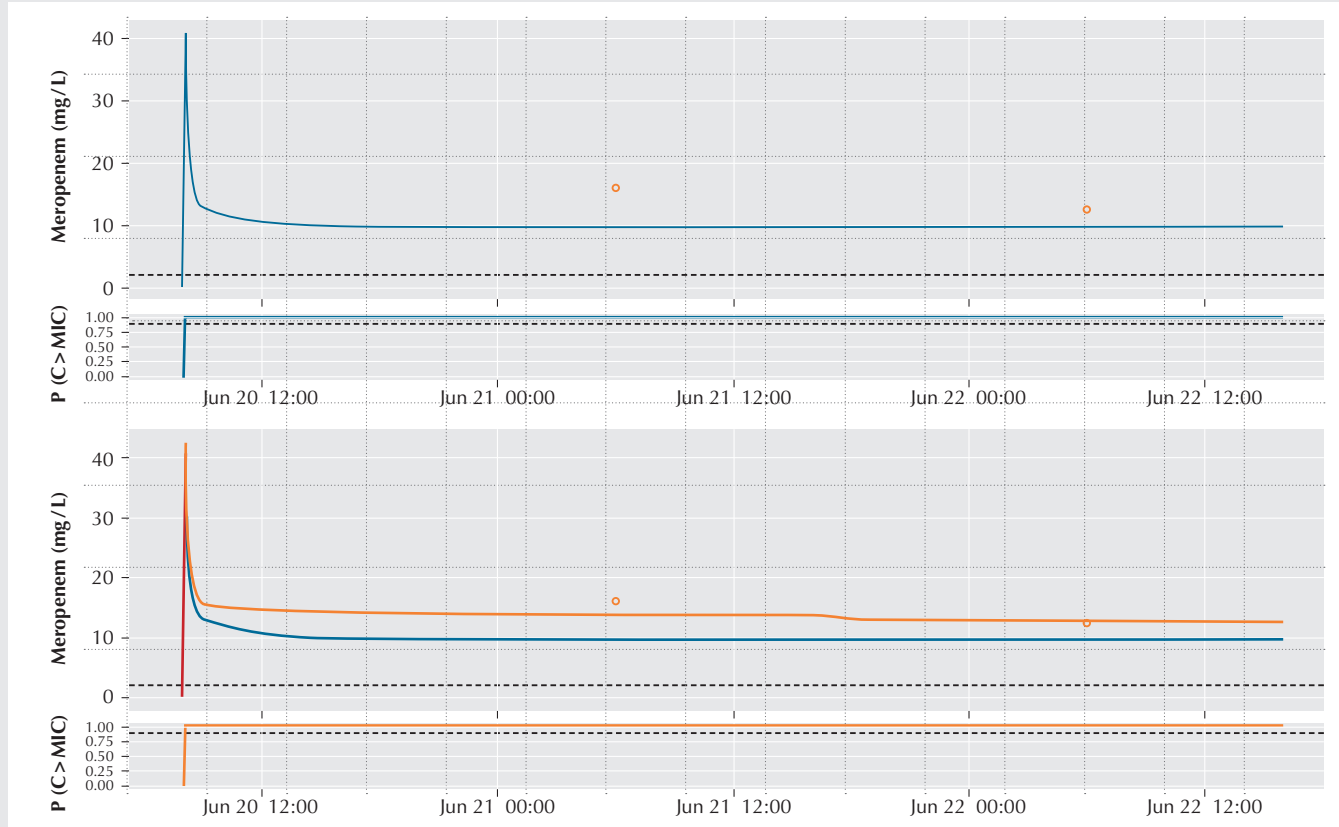
Dosiskalkulations-Tools

Neben TDMx gibt es zahlreiche weitere verfügbare Dosierungstools. Kantasiripitak et al. [59] haben zehn verschiedene Software-Lösungen verglichen, die ÄrztInnen im klinischen Alltag bei der Optimierung der Arzneimitteltherapie auf der Grundlage pharmakokinetischer Prinzipien und individueller PatientInnenfaktoren unterstützen sollen. Die Autoren haben die Dosiskalkulations-Tools hinsichtlich BenutzerInnenfreundlichkeit und Nutzung, BenutzerInnenunterstützung, rechnerischer Aspekte, Populationsmodelle, Qualität und Validierung, Ausgabegenerierung, Datenschutz und Datensicherheit sowie Kosten verglichen. Alle untersuchten Software-Tools haben diese Kriterien erfüllt, jedoch stehen nur vier der untersuchten Software-Tools kostenlos zur Verfügung (ID-ODS, NextDose, TDMx, Tucuxi) [59]. Ergänzend für die Dosisfindung und Dosisanpassung im speziellen von Antibiotika sind die kostenlosen Software-Tools MeroEasy [60] und VancoEasy [61] (www.doseeasy.de), wie auch als Applikation MeroEasy, VancoEasy für Android und iOS und ClinCalc (www.clincalc.de) zu nennen, die in wenigen Schritten bei der Dosisberechnung im klinischen Alltag unterstützen können.

Es sollte an dieser Stelle angemerkt werden, dass ÄrztInnen in ihrer klinischen Tätigkeit über ein Verständnis der Pharmakokinetik verfügen und die Ergebnisse dieser Tools im Zusammenhang mit dem klinischen Zustand der PatientInnen und anderen relevanten Faktoren interpretieren sollten [59].

Für die Dosisfindung bei **PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion**, insbesondere mit **Nierenersatzverfahren**, bieten Dosiskalkulationstools gegenüber den in der klinischen Praxis etablierten listenbasierten Dosierungen den Vorteil, dass Faktoren wie Dialyseflussrate, Blutflussrate, Dialysedauer und Restnierenfunktion in die Berechnung einfließen. Eine vor allem im deutschsprachigen Raum häufig dafür verwendete Software ist CADDy (Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis, Kalkulator zur Abschätzung der Arznei-

Abbildung 8



Vorhersage des Konzentrations-Zeit-Profiles der Initialdosis von Meropenem bei kontinuierlicher Verabreichung anhand eines Beispielpatienten nach TDMx (<http://www.tdmx.eu>). Simulierte Patientencharakteristika: Alter 35 Jahre, Körpergewicht 70 kg, Körperlänge 170 cm, Serumkreatininkonzentration 0,7 mg/dl; Konzentrationsmessung nach 22 h = 16 mg/l und nach 46 h = 12 mg/l in orange.

Oberes Diagramm: Konzentrations-Zeit-Verlauf auf Basis der Populationsmodellparameter, einschließlich Kovariateneffekt (blau). **Unteres Diagramm:** Konzentrations-Zeit-Verlauf auf Basis der wahrscheinlichsten individuellen Modellparameter, geschätzt aus dem Intervall der unerklärlichen Variabilität durch den TDM-Messwert mithilfe der Bayes-Methode (blau: Populationsmodell, orange: individuell angepasstes Modell).

mitteldosis bei Dialyse), die ohne Registrierung auf der Website <http://www.thecaddy.de/> verfügbar ist [19,62]. Unter Berücksichtigung dieser Einflussfaktoren wird die individuelle Ausscheidung für PatientInnen berechnet und eine angepasste Dosis vorgeschlagen [19,62].

Dosierung bei extrakorporalen Verfahren

Ganz allgemein ist beim Einsatz von **Organersatzverfahren** zusätzlich der Einfluss der Verfahren und Materialien auf den Konzentrations-Zeitverlauf bei der Dosierung zu berücksichtigen. Während beim **Nierenersatzverfahren** primär der Einfluss der Dialyse-Clearance berücksichtigt werden muss, sind bei

der **Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)** und dem **Zytoadsorber** (z. B. CytoSorb®) vor allem der Einfluss von Adsorptionsmechanismen auf die Pharmakokinetik zu diskutieren:

Nierenersatzverfahren

Die **Dialyse-Cl** kann berechnet werden und ist abhängig von

- der **Art des Nierenersatzverfahrens** (intermittierende Hämodialyse (iHD), kontinuierliche Hämodialyse/Hämofiltration/Hämodiafiltration (CRRT) oder verlängerte intermittierende Dialyse (SLED, sustained/slow low-efficiency daily dialysis),
- der **Intensität des Nierenersatzverfahrens** (Dialysefluss/Filtrationsfluss, Blutfluss, Dauer) und
- der **Pharmakokinetik** der Substanz.

Von wenigen Ausnahmen (z. B. Fluconazol, Metronidazol) abgesehen, kann aber die Dialyse-Cl eine gesunde Niere nicht vollständig ersetzen und ist bei bekannten Geräteparametereinstellungen gut abzuschätzen.

Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Aus in-vitro-Untersuchungen ist bekannt, dass **lipophile Arzneistoffe** (z. B. Fentanyl, Propofol) an die Oberfläche der Oxygenatorsysteme und PVC-Schlauchsystemen adsorbieren können. Sie können dann nur noch zu einem geringeren Anteil systemisch wirksam werden. **Hydrophile Arzneistoffe** wie z. B. die meisten β -Lactam-Antibiotika unterliegen nicht dem Einfluss der ECMO. Jedoch

kann die pharmakokinetische Variabilität bei PatientInnen mit ECMO stark ausgeprägt sein. Die Pathophysiologie, bedingt durch die Krankheitsschwere, die Inflammation sowie eine aggressive Volumentherapie und ein damit erhöhtes substanzspezifisches Verteilungsvolumen müssen bei der Dosierung von konzentrationsabhängigen Antiinfektiva berücksichtigt werden. Arzneistoff-Clearance und Plasmaproteinbindung sind extrem variabel. Zur Sicherstellung der optimalen Erhaltungsdosis kann die Vorgehensweise für „Nicht-ECMO-PatientInnen“ angewendet werden.

Zytokinadsorber

In den letzten Jahren wurden neuartige Adsorber-Systeme zur Behandlung der Sepsis und des septischen Schocks auf den Markt gebracht. Aufgrund des unspezifischen Adsorptionsmechanismus ist auch eine Elimination von Arzneistoffen möglich. Das Ausmaß der Adsorption ist bislang nur unzureichend untersucht; man kann aber davon ausgehen, dass die Oberflächen relativ schnell gesättigt sind. Während für Meropenem und Ciprofloxacin in-vitro-Daten auf eine dosisrelevante Adsorption innerhalb der ersten 3–4 Stunden hinweisen [63], konnte dieses mit klinischen Daten bei septischen PatientInnen nicht bestätigt werden [64]. Ein pragmatischer Ansatz ist, beim ersten Einsatz oder beim Wechsel des Zytokinadsorbers über eine Dosisanpassung nachzudenken, um eine ausreichend hohe Arzneistoffexposition zu gewährleisten. Ein zeitnahe therapeutisches Drug Monitoring kann dann wirksame Konzentrationen definitiv sicherstellen [65].

Fazit

Das Motto für eine adäquate Antibiotikatherapie bei Intensiv-PatientInnen im Jahr 2024 heißt: „Right dose, right now: Customized dosing in the critically ill“ [12]. Um eine Dosisindividualisierung bei kritisch kranken PatientInnen zu realisieren, sind Dosis-Nomogramme, Dosiskalkulations-Tools, modellbasierte Verfahren und/oder ein TDM sehr hilfreich und zielführend. Im Weiteren müssen ebenfalls die individuellen Pa-

tientInnenfaktoren (Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Sepsis, Adipositas, extrakorporale Verfahren [RRT, ECMO, ECLS, Adsorptionsverfahren]) sowie die verantwortlichen Erreger und hier vor allem das Thema Multiresistenz berücksichtigt werden.

Interessenkonflikt

Alexander Brinkmann erklärt, Reisekosten und/oder Referentien-/Autorenhonorare von FMC Fresenius Medical Care, MSD Sharp Dohme GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Labor Limbach, Ecomed-Storck GmbH, Elsevier GmbH und der Thieme Gruppe erhalten zu haben. Die weiteren AutorInnen haben keine Interessenkonflikte.

Literatur

1. Antimicrobial Resistance Collaborators GBD: Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2022;400:2221–2248
2. Antimicrobial Resistance Collaborators GBD: Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:629–655
3. Brenner T, Skarabis A, Stevens P, Axnick J, Haug P, Grumaz S, et al: Optimization of sepsis therapy based on patient-specific digital precision diagnostics using next generation sequencing (DigiSep-Trial)-study protocol for a randomized, controlled, interventional, open-label, multicenter trial. *Trials* 2021;22:714
4. Grumaz S, Grumaz C, Vainshtein Y, Stevens P, Glanz K, Decker SO, et al: Enhanced Performance of Next-Generation Sequencing Diagnostics Compared With Standard of Care Microbiological Diagnostics in Patients Suffering From Septic Shock. *Crit Care Med* 2019;47:e394–e402
5. Bulman ZP, Wicha SG, Nielsen EI, Lenhard JR, Nation RL, Theuretzbacher U, et al: Research priorities towards precision antibiotic therapy to improve patient care. *Lancet Microbe* 2022;3:e795–e802
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021;49:e1063–e1143
7. Venkatesh B, Schlappbach L, Mason D, Wilks K, Seaton R, Lister P, et al: Impact of 1-hour and 3-hour sepsis time bundles on patient outcomes and antimicrobial use: A before and after cohort study. *Lancet Reg Health West Pac* 2022;18:100305
8. Bloos F, Thomas-Ruddel D, Ruddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al: Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 2014;18:R42
9. Bloos F, Ruddel H, Thomas-Ruddel D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, et al: Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 2017;43:1602–1612
10. Singer M: Antibiotics for Sepsis: Does Each Hour Really Count, or Is It Incestuous Amplification? *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:800–802
11. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, Canter RR, et al: Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock – A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017;376:2223–2234
12. Roberts JA, Kumar A, Lipman J: Right Dose, Right Now: Customized drug dosing in the critically ill. *Crit Care Med* 2017;45:331–336
13. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al: Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 2007;44:79–4486
14. Tabah A, De WJ, Lipman J, Zahar JR, Cotta MO, Barton G, et al: The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:2671–2677
15. Richter DC, Heining A, Chiriack U, Frey OR, Rau H, Fuchs T, et al: Antibiotic Stewardship and Therapeutic Drug Monitoring of beta-Lactam Antibiotics: Is There a Link? An Opinion Paper. *Ther Drug Monit* 2022;44:103–111
16. Brinkmann A, Frey O: Therapeutisches Drugmonitoring und individualisierte Antibiotikadosierung – „Tool or toy“ auf der Intensivstation. *Anaesthesiologie* 2022;71:493–494
17. Brinkmann A, Richter D, Chiriack U, Frey OR: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) in der antiinfektiven Therapie – von der Theorie zur Praxis. *Krankenhaushygiene up2date* 2021;16:187–201
18. Derendorf H, Heinrichs T, Reimers T, Lebert C, Brinkmann A: Calculated initial parenteral treatment of

Medical Education

Review Articles

- bacterial infections: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *GMS Infect Dis* 2020;8:1
19. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al: Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14:498–509
 20. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I: Too much of a good thing: a retrospective study of beta-lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2891–2897
 21. Roger C, Louart B: Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? *Microorganisms* 2021;9:1505
 22. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al: Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med* 2020;46:1127–1153
 23. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al: DALL: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: Are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014;58:1072–1083
 24. Richter DC, Dietrich M, Lalev LD, Schmitt FCF, Fiedler MO, Bruckner T, et al: Prolonged Infusion of beta-Lactams Decreases Mortality in Patients with Septic Shock: A Retrospective before-and-after Study. *Antibiotics* 2021;10:687
 25. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al: Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:681–691
 26. Schatz LM, Zoller M, Scharf C, Liebchen U: Therapeutisches Drugmonitoring und pharmakokinetische Modelle als Strategie zur rationalen Antibiotikatherapie bei IntensivpatientInnen. *Anaesthesiologie* 2022;71:495–501
 27. Scharf C, Liebchen U, Paal M, Taubert M, Vogeser M, Irlbeck M, et al: The higher the better? Defining the optimal beta-lactam target for critically ill patients to reach infection resolution and improve outcome. *J Intensive Care* 2020;8:86
 28. Schoneweck F, Schmitz RPH, Rissner F, Scherag A, Löffler B, Pletz MW, et al: The epidemiology of bloodstream infections and antimicrobial susceptibility patterns in Thuringia, Germany: a five-year prospective, state-wide surveillance study (AlertsNet). *Antimicrob Resist Infect Control* 2021;10:132
 29. Tabah A, Buetti N, Staiquily Q, Ruckly S, Akova M, Aslan AT, et al: Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EURO-BACT-2 international cohort study. *Intensive Care Med* 2023;49:178–190
 30. Richter DC, Heining A, Schmidt K, Schmoch T, Bernhard M, Mayer P, et al: Diagnostik der Sepsis – Teil 2: Erregeridentifikation. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2019;54:38–48
 31. Brinkmann A, Röhr AC, Frey OR, Kruger WA, Brenner T, Richter DC, et al: S2k-Leitlinie der PEG zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen Fokussierte Zusammenfassung und ergänzende Informationen zur Antibiotikatherapie kritisch kranker Patienten. *Anaesthesist* 2018;67:936–949
 32. Richter DC, Heining A, Brenner T, Hochreiter M, Bernhard M, Briegel J, et al: Bakterielle Sepsis Diagnostik und kalkulierte Antibiotikatherapie. *Anaesthesist* 2017;66:737–761
 33. Liebchen U, Weinelt F, Scharf C, Schroeder I, Paal M, Zoller M, et al: Combination of Pharmacokinetic and Pathogen Susceptibility Information To Optimize Meropenem Treatment of Gram-Negative Infections in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66:e0183121
 34. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J: MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:564–568
 35. Brinkmann A, Rohr AC, Köberer A, Fuchs T, Preisenberger J, Kruger WA, et al: Therapeutisches Drug Monitoring und individualisierte Dosierung von Antibiotika bei der Sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2018;113:82–93
 36. Al-Shaer MH, Rubido E, Cherabuddi K, Venugopalan V, Klinker K, Peloquin C: Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2020;75:3644–3651
 37. Berry AV, Kuti JL: Pharmacodynamic Thresholds for Beta-Lactam Antibiotics: A Story of Mouse Versus Man. *Front Pharmacol* 2022;13:833189
 38. Chiriac U, Richter DC, Frey OR, Rohr AC, Helbig S, Preisenberger J, et al: Personalized Piperacillin Dosing for the Critically Ill: A Retrospective Analysis of Clinical Experience with Dosing Software and Therapeutic Drug Monitoring to Optimize Antimicrobial Dosing. *Antibiotics* 2021;10:667
 39. Richter DC, Frey O, Roehr A, Roberts JA, Köberer A, Fuchs T, et al: Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. *Infection* 2019;47:1001–1011
 40. Broeker A, Nardecchia M, Klinker KP, Derendorf H, Day RO, Marriott DJ, et al: Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1286 e1281–e1286
 41. Bissell BD, Riggi G, Morrison C: Evaluation of Continuous Infusion Vancomycin Administration in a Critically Ill Trauma Population. *J Intensive Care Med* 2020;35:570–575
 42. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, Dulhunty JM, Lipman J, Whitehouse T, et al: Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis*. *Crit Care Med* 2014;42:2527–2536
 43. Hanrahan TP, Kotapati C, Roberts MJ, Rowland J, Lipman J, Roberts JA, et al: Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 2015;43:594–599
 44. Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, Dulhunty JM, Abdul-Aziz MH, Berko PY, et al: Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2018;46:236–243
 45. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Malinos A, Samonis G, Falagas ME: Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018;18:108–120
 46. Gatti M, Pea F: Jumping into the future: overcoming pharmacokinetic/pharmacodynamic hurdles to optimize the treatment of severe difficult to treat Gram-negative infections with novel beta-lactams. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2023;21:149–166
 47. Liebchen U, Paal M, Scharf C, Schroeder I, Grabein B, Zander J, et al: The ONTAI study – a survey on antimicrobial dosing and the practice of therapeutic drug monitoring in German intensive care units. *J Crit Care* 2020;60:260–266
 48. Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Muller AE, de Winter BCM, Hunfeld NGM, et al: Model-informed precision

- dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 2022;48:1760–1771
49. Hagel S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, et al: Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2022;48:311–321
50. Hagel SR, Roehr AC, Frey OR, Brinkmann A: TARGET: Therapeutisches Drug Monitoring von Piperacillin/Tazobactam – war's das jetzt? *Intensiv News* 2022;2:1–4
51. Pai Mangalore R, Ashok A, Lee SJ, Romero L, Peel TN, Udy AA, et al: Beta-Lactam Antibiotic Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2022;75:1848–1860
52. Sanz Codina MS, Bozkir HO, Jorda A, Zeitlinger M: Individualised antimicrobial dose optimisation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Microbiol Infect* 2023;29:845–857
53. Kumpf O, Assenheimer M, Bloos F, Brauchle M, Braun JP, Brinkmann A, et al: Quality indicators in intensive care medicine for Germany – fourth edition 2022. *Ger Med Sci* 2023;21:Doc10
54. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al: S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge – Langfassung. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020;115(Suppl 2):S37–S109
55. Pai Mangalore R, Peel TN, Udy AA, Peleg AY: The clinical application of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring in the critical care setting. *J Antimicrob Chemother* 2023;78:2395–2405
56. Wicha SG, Martson AG, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alffenaar JW, et al: From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:928–941
57. Wicha SG: TDMx. In: TDMx – Model-Informed Precision Dosing made simple. Edited by Wicha SG, 2013-2023 edn. <http://www.tdmx.eu/> (Zugriffsdatum: 20.11.2023)
58. Schatz LM, Brinkmann A, Rohr A, Frey O, Greppmair S, Weinelt F, et al: Systematic Evaluation of Pharmacokinetic Models for Model-Informed Precision Dosing of Meropenem in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2023;67:e0010423
59. Kantasiripitak W, Van Daele R, Gijzen M, Ferrante M, Spriet I, Dreesen E: Software Tools for Model-Informed Precision Dosing: How Well Do They Satisfy the Needs? *Front Pharmacol* 2020;11:620
60. Frey OR, Chiriac U: MeroEasy. In: Meropenem iv Dosierung und Therapeutisches Drug Monitoring im Steady State. Edited by Frey OR, Chiriac U, vol. 1.0, 1.0 edn. <https://www.doseeasy.de/> (Zugriffsdatum: 20.11.2023)
61. Frey OR, Chiriac U: VancoEasy. In: Vancomycin iv Dosierung und Therapeutisches Drug Monitoring im Steady State. Edited by Frey OR, Chiriac U, 1.0 edn. <https://www.doseeasy.de/> (Zugriffsdatum: 20.11.2023)
62. Frey OR, Preisenberger J: CADDy. In: CADDy: Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis. Edited by Frey OR, Preisenberger J. <https://www.thecaddy.de/> 2012 (Zugriffsdatum: 20.11.2023)
63. König C, Rohr AC, Frey OR, Brinkmann A, Roberts JA, Wichmann D, et al: In vitro removal of anti-infective agents by a novel cytokine adsorbent system. *Int J Artif Organs* 2019;42:57–64
64. Liebchen U, Scharf C, Zoller M, Weinelt F, Kloft C, CytoMero collaboration: No clinically relevant removal of meropenem by cytokine adsorber CytoSorb((R)) in critically ill patients with sepsis or septic shock. *Intensive Care Med* 2021;47:1332–1333
65. Scheier J, Nelson PJ, Schneider A, Colombier S, Kindgen-Milles D, Deliargyris EN, et al: Mechanistic Considerations and Pharmacokinetic Implications on Concomitant Drug Administration During CytoSorb Therapy. *Crit Care Explor* 2022;4:e0688.

Korrespondenz- adresse

**Prof. Dr. med.
Alexander
Brinkmann, MBA**



Chefarzt der Klinik für Anästhesie,
operative Intensivmedizin und
spezielle Schmerztherapie
Klinikum Heidenheim
Schloßhausstraße 100
89522 Heidenheim, Deutschland

Tel.: 07321 33 2212
Fax: 07321 33 2210

E-Mail: alexander.brinkmann@kliniken-heidenheim.de

ORCID-ID: 0000-0002-4073-2025

An der Erstellung des Beitrags „Antibiotikatherapie bei kritisch Kranken auf der Intensivstation – was sollten wir beachten und nicht aus dem Fokus verlieren“ haben maßgeblich mitgewirkt:

A. Brinkmann

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie, Klinikum Heidenheim gGmbH

U. Chiriac

Apotheke, Universitätsklinikum Heidelberg

U. Liebchen

Klinik für Anästhesiologie, LMU Klinikum München

B. Grabein

Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, LMU Klinikum München

S. Hagel

Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Center for Sepsis Control & Care, Universitätsklinikum Jena

A.K. Kunzelmann

Klinik für Anästhesiologie, LMU Klinikum München

H. Rau

Apotheke, Klinikum Heidenheim gGmbH

D. Richter

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

A.C. Röhr

Apotheke, Klinikum Heidenheim gGmbH

O.R. Frey

Apotheke, Klinikum Heidenheim gGmbH