

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Lokales Erregerspektrum der sekundären Peritonitis und
Besonderheiten der Pharmakokinetik von Ceftriaxon und
Linezolid bei kritisch kranken Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Töpfer

aus Werneck

Datum der Promotion: 14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 1 -
Zusammenfassung	- 2 -
Abstract	- 2 -
Abstract english.....	- 3 -
Einführung	- 4 -
Methodik.....	- 6 -
Proteinbindung und Pharmakokinetik von Ceftriaxon	- 6 -
Variabilität von Linezolidspiegeln bei intensivmedizinischen Patienten	- 8 -
„Spectrum Adequacy Rate“ antibiotischer Regime für die Therapie der sekundären Peritonitis: Eine retrospektive Analyse bei IMC- und ICU-Patienten	- 9 -
Ergebnisse	- 10 -
Proteinbindung und Pharmakokinetik von Ceftriaxon	- 10 -
Variabilität von Linezolidspiegeln bei intensivmedizinischen Patienten	- 11 -
„Spectrum Adequacy Rate“ antibiotischer Regime für die Therapie der sekundären Peritonitis: Eine retrospektive Analyse bei IMC- und ICU-Patienten	- 13 -
Diskussion	- 14 -
Proteinbindung und Pharmakokinetik von Ceftriaxon	- 14 -
Variabilität von Linezolidspiegeln bei intensivmedizinischen Patienten	- 15 -
„Spectrum Adequacy Rate“ antibiotischer Regime für die Therapie der sekundären Peritonitis: Eine retrospektive Analyse bei IMC- und ICU-Patienten	- 16 -
Literaturverzeichnis	- 18 -
Eidesstattliche Versicherung	- 21 -
Anteilerklärung.....	- 22 -
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	- 24 -
Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients – Possible Role of Drug-Drug Interactions	- 24 -
Protein Binding Characteristics and Pharmacokinetics of ceftriaxone in ICU Patients	- 31 -
Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis:.....	
a retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients	- 41 -
Lebenslauf.....	- 51 -
Komplette Publikationsliste.....	- 53 -
Danksagung	- 54 -

Zusammenfassung

Abstract

Das gemeinsame Ziel der vorliegenden Arbeiten war eine Optimierung antibiotischer Therapien kritisch kranker Patienten mit sekundärer Peritonitis. Der Fokus lag auf der Pharmakokinetik zweier gängiger Antibiotika, Ceftriaxon und Linezolid. Zum einen wurde bei 20 Intensivpatienten, unter Ceftriaxontherapie (2g täglich intravenös), die ungebundene Fraktion des Antibiotikums mittels Ultrafiltration und high-performance liquid chromatography (HPLC) bestimmt. Bei 19 Patienten zeigten sich Konzentrationen im publizierten sicher therapeutischen Bereich. Verglichen mit Proben gesunder Freiwilliger wurden generell höhere ungebundene Fraktionen gefunden. Die höchsten zeigten Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und/oder Hyperbilirubinämie. Die Clearance korrelierte gut mit der glomerulären Filtrationsrate. Die Proteinbindung von Ceftriaxon scheint somit eine untergeordnete Rolle für die Frage zu spielen, ob Standarddosen bei Intensivpatienten angemessen sind oder nicht.

Zum anderen wurde bei 20 Intensivpatienten unter Linezolidtherapie (2x600 mg täglich intravenös) die totalen und ungebundenen Medikamentenspiegel bestimmt. Als Maß für die Linezolidexposition wurden die area under the concentration-time curve (AUC) und die Tal-Konzentrationen (C_{min}) berechnet und mit publizierten therapeutischen Bereichen (AUC 200-400mg*h/L, C_{min} 2-10mg/dl) verglichen. Komedikationen mit Inhibitoren bzw. Induktoren des CYP450 und/oder P-Glycoprotein (P-gp) wurden berücksichtigt, da diese in Verdacht stehen die Pharmakokinetik (PK) von Linezolid zu beeinflussen. Es zeigte sich eine deutliche Streuung bei den Medikamentenspiegeln, nur 6 Patienten zeigten Werte im therapeutischen Zielbereich. Eine Komedikation mit Inhibitoren des CYP450 und/oder P-gp ging tendenziell mit höheren freien Medikamentenspiegeln einher, wohingegen Patienten unter Levothyroxin, einem Induktor des P-gp, auffällig niedrige Werte boten (AUC ~60 mg*h/L, C_{min} < 0.4mg/L).

In der dritten Arbeit wurde die prinzipielle Wirksamkeit antibiotischer Regime bei der Therapie von sekundären Peritonitiden untersucht. Als „spectrum adequacy rate“ (SAR) wurde die Wahrscheinlichkeit, alle bei einem Patienten nachgewiesenen relevanten Erreger durch ein angewandtes Antibiotikaregime abzudecken, definiert. Retrospektiv

wurden die Daten von 242 Patienten (88 mit ambulant erworbener und 154 mit postoperativer Peritonitis) ausgewertet. In 47.1% der Fälle wurden Enterokokken isoliert, gefolgt von *Escherichia coli* (42.6%), anderen Enterobacteriaceae (33.1%), Anaerobiern (29.8%). Bei postoperativen Peritonitiden war sowohl die Sensibilität allgemein als auch die SAR geringer. Wurden nur Enterobacteriaceae berücksichtigt, lieferten folgende Therapieregime eine SAR >95%: Piperacillin/Tazobactam+Gentamicin, Cefotaxim (äquivalent zu Ceftriaxon; nur bei ambulant erworbenen Fällen), Cefotaxim+Gentamicin, Meropenem+Gentamicin oder Tigecyclin+Ciprofloxacin. Wurden zudem noch Enterokokken berücksichtigt, war für Therapieregime die auf Betalaktamantibiotika basierten eine Kombination mit Vancomycin oder Linezolid nötig um eine SAR >95% zu erzielen.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl bei der Pharmakokinetik als auch bei Häufigkeit und Sensibilität relevanter Pathogene populationsspezifische Unterschiede bestehen, deren Kenntnis für eine optimierte Antibiotikatherapie hilfreich sein kann.

Abstract english

The common goal of these studies was optimizing antibiotic therapy for critically ill patients with secondary peritonitis. We focused on the pharmacokinetics of two common antibiotics, ceftriaxone and linezolid. The first study investigated the unbound concentrations of ceftriaxone in 20 ICU patients, treated with 2g daily, by a new ultrafiltration method and high-performance liquid chromatography (HPLC). All but one patient showed concentrations in published therapeutic ranges. Compared to healthy volunteers, the unbound fraction was higher in ICU patients. The highest fractions were found in patients with renal impairment and/or severe hyperbilirubinemia. The clearance was linearly correlated with the estimated glomerular filtration rate. After all, protein binding of ceftriaxone does not seem to have high influence on the question whether standard dosing of ceftriaxone for ICU patients is appropriate or not.

In the second study, plasma concentrations of linezolid were determined in 20 ICU patients treated with 600 mg twice daily. As measures of exposure to linezolid, area under the concentration-time curve (AUC) and trough concentrations (C_{min}) were calculated and compared to published therapeutic ranges (AUC 200-400mg*h/L, C_{min} 2-10mg/dl). Coadministration of inhibitors and inducers of cytochrome P450 and/or P-glycoprotein, which are suspected to influence pharmacokinetics of linezolid, was noted. Drug

exposure was highly variable. Only a minority of patients had values within the target ranges. Coadministration of inhibitors was associated with a trend to higher drug-exposure. Patients treated with levothyroxine, an inducer of P-glycoprotein, showed exceedingly low drug exposure (AUC ~60 mg*h/L, $C_{min} < 0.4\text{mg/L}$).

In the third study antibiotic regimens for treatment of secondary peritonitis were investigated for their presumed activity. We defined the "spectrum adequacy rate" (SAR) as the probability that all relevant pathogens in one patient are covered by the used antibiotic regimen. Data from 242 patients (88 community acquired, 154 postoperative cases) were obtained retrospectively. Enterococci were isolated in 47.1% of all patients, followed by *Eschericia coli* (42.6%), other enterobacteriaceae (33.1%) and anaerobes (29.8%). The susceptibility rates and SAR were lower in postoperative cases. The following regimens yielded a SAR>95 % when Enterobacteriaceae only were considered: piperacillin/tazobactam+gentamicin, cefotaxim (equivalent to ceftriaxone, only for community acquired cases), cefotaxim+gentamicin, meropenem+gentamicin or tigecyclin+ciprofloxacin. When also enterococci were considered, all betalactam based regimens required combination with vancomycin or linezolid for a SAR>95%.

These three studies showed, that there are population-specific particularities for both, pharmacokinetics and susceptibility of pathogens. This knowledge might be helpful in choosing an optimized antibiotic therapy.

Einführung

In Deutschland werden jährlich knapp 280000 Patienten aufgrund einer Sepsis stationär behandelt, die Krankenhausletalität liegt noch immer bei 24 Prozent [1]. Nach Pneumonien und Infektionen des Urogenitaltraktes sind intraabdominelle Infektionen mit 8-33% der Fälle die dritthäufigste Ursache für eine schwere Sepsis bei Intensivpatienten [2,3]. Anhand der Ätiologie werden Peritonitiden in drei verschiedene Entitäten unterteilt: Die primäre Peritonitis ist mit 1% der Fälle die seltenste Form und tritt vor allem bei internistischen Patienten auf (z.B. als spontane bakterielle Peritonitis bei Lebererkrankungen) [4]. Bei der sekundären Peritonitis handelt es sich mit einem Anteil von 80-90% [4] um die häufigste Form. Ursächlich sind Verletzungen viszeraler Organe mit Freisetzung von Erregern in die primär sterile Bauchhöhle. Zu den Sonderfällen der

sekundären Peritonitis gehört die postoperative Peritonitis (z.B. bei Anastomosen- oder Stumpfsuffizienzen). Aufgrund postoperativer Vorselektion der Bakterien des Magen-Darm-Traktes finden sich gehäuft Infektionen mit gramnegativen Anaerobiern, insbesondere *Bacteroides* spp., und Enterokokken [5]. Die persistierende tertiäre Peritonitis entwickelt sich vor allem bei Patienten in stark reduziertem Allgemeinzustand oder unter Immunsuppression, sie macht in etwa 10% der Peritonitidfälle aus [6].

Neben der zeitnahen Fokussanierung spielt die frühzeitige antiinfektive Therapie eine wesentliche Rolle. Ceftriaxon, ein Cephalosporin der Generation 3 a mit Wirkungsschwerpunkt im gramnegativen Bereich, kann zur Therapie einer ambulant erworbenen sekundären Peritonitis angewandt werden. Ceftriaxon besitzt keine Wirkung gegen Enterokokken oder Anaerobier, so dass es typischerweise mit weiteren Antibiotika (insbesondere Metronidazol, ggf. mit Vancomycin) kombiniert wird.

Bei Peritonitiden durch grampositive Erreger wie Enterokokken, vor allem bei vancomycinresistenten Enterokokken (VRE), stellt Linezolid eine Therapieoption dar. In Deutschland besteht eine Zulassung nur für nosokomiale und ambulant erworbene Pneumonien sowie schwere Weichteilinfektionen mit Nachweis grampositiver Erreger. Eine Anwendung von Linezolid bei anderen Infektionen kann in Betracht gezogen werden, wenn ein Nachweis von grampositiven Erregern erfolgt ist und alternative Antibiotika, wie Vancomycin, unwirksam oder kontraindiziert sind [7].

Für die Wirkung von Antibiotika ist das Verhältnis des Konzentrations-Zeit-Verlaufs (Pharmakokinetik (PK)) und der erregerspezifischen minimalen Hemmkonzentration (minimum inhibitory concentration (MIC)) entscheidend. Die MIC bezeichnet die Konzentration eines Antibiotikums, bei der es im Reagenzglas gerade nicht mehr zu einer Vermehrung des Erregers kommt. In früheren Studien wurde hieraus das sogenannte $T > MIC$ -Konzept, unter anderem für Betalaktamantibiotika [8], entwickelt. Dort zeigte sich, dass die Dauer der Antibiotikaexposition für die Wirksamkeit des Antibiotikums relevanter ist, als wenn für einen kurzen Zeitraum deutlich höhere Medikamentenspiegel erreicht werden. Insbesondere beim kritisch kranken Patienten wird die PK durch multiple Faktoren wie Nieren- und Leberfunktion und Veränderungen des Verteilungsvolumens [9] beeinflusst. Um diese Faktoren sicher zu erfassen gewinnt therapeutic drug monitoring, also Konzentrationsbestimmungen unter Antibiotikatherapie, zunehmend an Bedeutung.

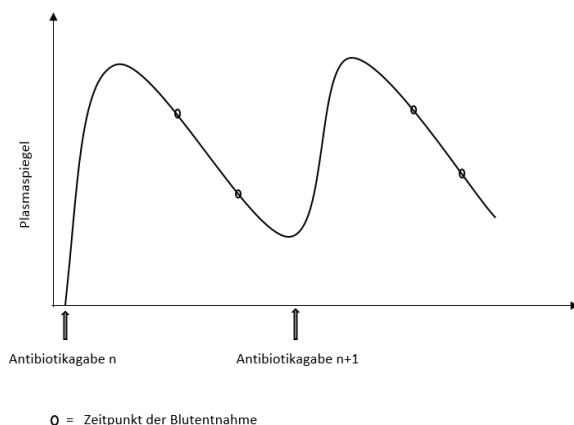
In Anbetracht der Relevanz der Antibiotika Ceftriaxon und Linezolid wurde der Fokus der Arbeiten auf die Veränderungen deren Pharmakokinetik bei Intensivpatienten gelegt. Zur Erfassung des lokalen Erregerspektrums und der zu erwartenden Rate „passender“ Abdeckung durch gängige antibiotische Regime bei sekundären Peritonitiden erfolgte die retrospektive Auswertung mikrobiologischer Befunde bei 242 Patienten.

Methodik

Proteinbindung und Pharmakokinetik von Ceftriaxon

Patientenauswahl und Probengewinnung

Die Studienpopulation setzte sich aus Patienten der medizinischen Intensivstation des Universitätsklinikums Regensburg sowie Patienten der operativen Intensivstation der Charité Universitätsmedizin Berlin – Campus Benjamin Franklin in Berlin zusammen. Die



Zustimmung der zuständigen Ethikkommissionen (Referenznummer Regensburg: 98/35; Berlin: EA4/028/13) lag vor Beginn der Untersuchungen vor. Für die Berliner Patientenkohorte war die Zustimmung des Patienten zur anonymisierten Weiterauswertung von Blutproben, die während der Behandlung gewonnen wurden, im Rahmen des medizinischen Behandlungsvertrages

eingeholt worden. Für die Patientengruppe aus Regensburg wurde eine separate Einwilligung eingeholt. Einschlusskriterien waren ein Patientenalter ≥ 18 Jahre, eine antibiotische Behandlung mit Ceftriaxon sowie die ausreichende Anzahl an verwertbaren Blutproben. Die Entnahmezeiten wurden nach den intensivmedizinisch notwendigen Blutentnahmen gerichtet, mit dem Ziel ein bis zwei Dosisintervalle mittels drei bis vier Proben abzudecken. Exemplarisch ist dies anhand obenstehender Grafik dargestellt. Die Erhebung klinischer Daten sowie der Medikamentenanamnese erfolgte vor Anonymisierung. Als weiterer Nierenfunktionsparameter wurde, neben dem

Kreatininwert, auch Cystatin C zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate nach Hoeck [10] bestimmt.

Analytik

Die Gesamt-Plasma-Konzentration von Ceftriaxon wurde mittels publizierter HPLC-Methode [11] am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg bestimmt. Der genaue Aufbau des chromatographischen Systems und die Methodik der Bestimmung des freien Ceftriaxons sind ausführlich an anderer Stelle beschrieben [12]. Zur Bestimmung der freien Konzentration wurde das vorhandene Plasma auf einen pH-Wert von 7.4 gepuffert und mit 1000 g für 20 Minuten bei 37°C ultrafiltriert. Physiologische Bedingungen hatten sich in Vorarbeiten als wesentlicher Faktor für eine exakte Bestimmung erwiesen [12].

Bestimmung der Proteinbindung

Die *in vitro*-Proteinbindung von Ceftriaxon wurde anhand von Pool-Plasma von sechs gesunden Probanden charakterisiert. Hierzu wurde im ersten Versuch die ungebundene Fraktion bei verschiedenen Ceftriaxon-Konzentrationen bestimmt. In einem zweiten Versuch wurde Plasma mit identischer Menge an Kochsalzlösung verdünnt um eine experimentelle Hypoproteinämie herbeizuführen und wie im ersten Versuch weiter behandelt. Die Proteinbindung von Ceftriaxon wurde mittels Scatchard Plot und der Michaelis-Menten-Kinetik beurteilt.

Pharmakokinetik und statistische Analyse

Die Pharmakokinetik der totalen und ungebundenen Konzentration wurden getrennt voneinander anhand eines Ein-Kompartiment-Modells, unter Zuhilfenahme von Phoenix WinNonlin 6.3 (Pharsight/Certara, St. Louis, MO, USA), analysiert. Die gewonnenen pharmakokinetischen Parameter wurden genutzt, um einen Plasmakonzentrations/Zeit-Verlauf von ungebundenem Ceftriaxon für jeden einzelnen Patienten für den Zeitraum bis zum 6. Behandlungstag zu simulieren. Es wurde davon ausgegangen, dass nach diesem Zeitraum, auch bei Patienten mit einer langen Halbwertszeit von etwa 24 Stunden, ein Steady-State erreicht sein wird. Für die statistische Auswertung und die Michaelis-Menten Kinetik wurde Prism 6.0f für Mac OSX (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) verwendet.

Variabilität von Linezolidspiegeln bei intensivmedizinischen Patienten

Patientenauswahl und Probengewinnung

In dieser Studie wurden insgesamt 20 Patienten der operativen Intensivstation der Charité Universitätsmedizin Berlin – Campus Benjamin Franklin sowie der medizinischen Intensivstation der Universitätsklinik Regensburg untersucht. Ethikvotum, Einschlusskriterien und das Vorgehen bei der Probengewinnung entsprachen denen der Ceftriaxon-Studie. Die intravenöse Gabe von 600 mg Linezolid erfolgte zweimal täglich als Kurzinfusion. Gaben von potentiellen Inhibitoren bzw. Induktoren des CYP450 und/oder P-Glykoprotein (P-gp) wurden erfasst, da diese mutmaßlich einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Linezolid haben könnten.

Analytik

Die Bestimmung der totalen und ungebundenen Linezolid-Plasmakonzentration erfolgte ebenfalls mittels publizierter Methoden [11,12] am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg. Als Kontrollproben wurde der ungebundene Anteil von Linezolid bei 20,0, 4,0 oder 0,8 mg/L in einem Plasma-Pool gesunder Probanden bestimmt.

Pharmakokinetik und statistische Analyse

Die Modellbildung der Populations-Pharmakokinetik erfolgte mit Hilfe von NONMEM 7.3 (Globomax, ICON Development Solutions, Ellicott City, MD) durch Dr. Wicha am Institut für Pharmakologie der Universität Uppsala, Schweden und mittels PsN (V 4.5.15) [13]. Die Patientencharakteristika Alter, Körpergewicht, GFR, Albumin und Bilirubin wurden als mögliche Kovarianten überprüft. Das finale Populations-Pharmakokinetik-Modell wurde schließlich genutzt um die area under the concentration-time curve (AUC) im steady state über 24 Stunden und die Tal-Konzentrationen während des steady-states für jedes Individuum zu berechnen. Der therapeutische Bereich wurde nach Literaturangaben als C_{\min} von 2-10mg/L und/oder AUC von 200-400mg*L/h [24,28] definiert. Prism 6.0 for MacOSX (GraphPas Software, La Jolla, USA) wurde für die Berechnung der deskriptiven Statistik sowie des Pearson'schen Korrelations-Koeffizienten R genutzt.

„Spectrum Adequacy Rate“ antibiotischer Regime für die Therapie der sekundären Peritonitis: Eine retrospektive Analyse bei IMC- und ICU-Patienten

Patientenauswahl und Datenerhebung

Mit Hilfe des elektronischen Patientendaten-Management-Systems SAP wurden retrospektiv alle Patienten, welche sich zwischen 01.08.2012 und 31.01.2014, nach operativer Therapie bei mikrobiologisch gesicherter Peritonitis, auf der operativen Intensivstation der Charité, Campus Benjamin Franklin, in Behandlung befanden, selektiert. Hierbei wurde zwischen „ambulant erworbenen“ (a.e.) und „postoperativen“ (p.op.) sekundären Peritonitiden unterschieden. Gewertet wurden grundsätzlich nur die mikrobiologischen Befunde der ersten Operation. Wenn möglich wurde die Läsion nach anatomischer Lokalisation (Magen/Duodenum, Dünndarm, Colon) eingeteilt, die übrigen Fälle wurden unter „Andere“ zusammengefasst. Bei elektiven Operationen am Gastro-Intestinal-Trakt erfolgt üblicher Weise die perioperative Antibiotikaphylaxe mit 1.5 g Cefuroxim, bei kolorektalen Eingriffen in Kombination mit 500 mg Metronidazol. In Fällen, bei denen eine Hohlorganperforation vermutet wird, ist der innerklinische Standard ebenfalls Cefuroxim ± Metronidazol oder 4.5 g Piperacillin/Tazobactam (TZP), gegebenenfalls wird die antibiotische Therapie dem intraoperativen Befund und/oder dem patientenspezifischen Risiko angepasst.

Die zuständige Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin stimmte der Veröffentlichung der Studienergebnisse zu (Referenznummer EA2/045/15).

Mikrobiologische Diagnostik

Es wurden alle mikrobiologischen Ergebnisse eingeschlossen, welche aus der Peritonealhöhle gewonnen wurden. Standardmäßig wird direkt nach Eröffnung des Peritoneums ein Abstrich (eSwabTM, BD, Heidelberg, Germany) von der interenterischen Flüssigkeit gewonnen. Die Proben wurden durch das zentrale mikrobiologische Labor (Labor Berlin GmbH) mittels Standardverfahren untersucht.

Datenanalyse

Für die Analyse wurde das Programm ´R´ (V3.1.1 für MacOSX, R foundation for statistical computing, Vienna, Austria) mit ´RStudio´(RStudio Inc., Boston, MA, USA) genutzt, für die graphische Darstellung Prism (V6.0d for MacOSX, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Die Auswertung durch ein R-Script beinhaltete zunächst eine Elimination von „copy

strains“, also von wiederholten Isolierungen desselben Bakterienstammes. Die somit gewonnenen Isolate wurden nach ihrer Bedeutung in unterschiedliche Gruppen unterteilt und deren Resistenzlage dargestellt. Zudem erfolgte eine Aufstellung der jeweiligen Erreger in Abhängigkeit der Diagnose und Lokalisation der Verletzung. Somit war eine Berechnung der „spectrum adequacy rate“ (SAR) für bestimmte antimikrobielle Regime möglich. Ein Antibiotikaregime wurde als prinzipiell wirksam gewertet, wenn alle isolierten Enterobacteriaceae oder alle Enterobacteriaceae sowie Enterokokken sensibel gegenüber der antibakteriellen Therapie waren. Die antimykotische Wirksamkeit von Fluconazol gegen *Candida spp.* wurde separat ausgewertet. Die SAR wurde als der prozentuale Anteil innerhalb der Patientenkohorte („a.e.“ oder „p.op.“) bestimmt.

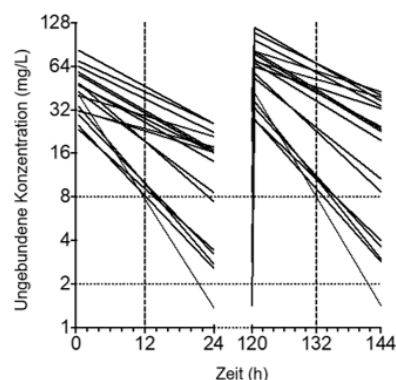
Ergebnisse

Proteinbindung und Pharmakokinetik von Ceftriaxon

Es wurden insgesamt 69 Plasma-Proben von 20 ICU Patienten (Median 3 Proben pro Patient, Range 1-6 Proben), welche einmal täglich 2g Ceftriaxon intravenös erhielten, untersucht. Bei drei Patienten konnten die Plasma-Proben nur für die Analyse der Proteinbindung, jedoch nicht für die pharmakokinetischen Berechnungen, genutzt werden.

Die Konzentrations-/Zeit-Verläufe, sowohl für totales als auch für ungebundenes Ceftriaxon, konnten durch das Ein-Kompartiment-Modell bei 17 Patienten adäquat beschrieben werden. Die Clearance des Gesamt-Ceftriaxons zeigte nur geringe Korrelation mit den gemessenen Nierenfunktionsmarkern (eCL_{CG} : $r^2=0.28$; eCL_{Hoek} : $r^2=0.20$), wohingegen sich bei der Clearance des ungebundenen Ceftriaxons eine akzeptable bis gute Korrelation zeigte (eCL_{CG} : $r^2=0.49$; eCL_{Hoek} : $r^2=0.7$). Die Regressions-Gleichung für die Clearance des ungebundenen Ceftriaxons für eCL_{Hoek} betrug $CL = 0.80$

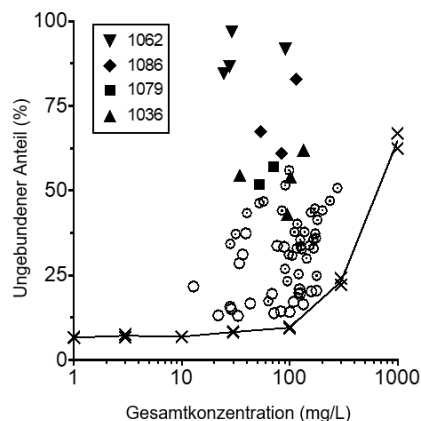
Grafik 1: Simulierte Konzentrations/Zeit-Verläufe für ungebundenes Ceftriaxon bei 17 ICU Patienten am 1. und 6. Therapietag (einmal täglich 2 Gramm intravenös über 30 Minuten). Vertikale Referenzlinie: Mittleres Intervall; horizontale Referenzlinie: S/I (1mg/L), I/R (2mg/L) und 4xI/R (8mg/L) Umschlagspunkte für Enterobacteriaceae nach EUCAST.



$\times eCL_{Hoek} + 0.31L/h$. Die simulierten Zeitverläufe für ungebundenes Ceftriaxon für Tag 1 und 6 der Behandlung sind in Grafik 1 dargestellt. 19 der 20 Patienten zeigten beim freien Ceftriaxon Talspiegel von $>2mg/L$ (entsprechend dem I/R Umschlagspunkt für Enterobacteriaceae und *S. pneumoniae* nach EUCAST), und $> 8mg/L$ (also dem vierfachen Breakpoint) zum mittleren Zeitpunkt zwischen zwei Gaben.

Im Vergleich zu den Plasmaproben der Kontrollgruppe zeigten sich im Patientenplasma generell höhere freie Anteile des Antibiotikums. Der höchste freie Anteil von 90% wurde bei einem Patienten mit schwerer Hyperbilirubinämie gemessen. Unter den Patienten mit normwertigem Bilirubin zeigten diejenigen mit eingeschränkter Nierenfunktion ($CL_{Hoek} < 60ml/min$) höhere freie Anteile (Median 35.9%; IQR 31.1-44.1%; $n=7$) als

Grafik 2: Ungebundener Anteil zu Gesamtkonzentration von Ceftriaxon im Plasma gesunder Freiwilliger (Kreuze, durchgehende Linie = Mittelwert zweier Versuche) und von ICU-Patienten mit normwertigen Bilirubin (leere Kreise) oder mit schwerer Bilirubinämie (ausgefüllte Dreiecke und Rauten, jeweils mit Patienten-ID).



Patienten mit normaler Nierenfunktion (19.5%; 14.7-25.1%; $n=7$) (Grafik 2). Die Bindungskurve für Plasma von Intensivpatienten mit normaler Nierenfunktion war nahezu deckungsgleich mit dem der gesunden Probanden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion waren sowohl Affinität als auch die maximale Bindungskapazität reduziert, bei Patienten mit Hyperbilirubinämie war dies noch ausgeprägter der Fall.

Variabilität von Linezolidspiegeln bei intensivmedizinischen Patienten

Die Linezolidkonzentration wurde in 71 Plasmaproben von 20 Intensivpatienten bestimmt. Die Gesamtkonzentrationen reichten von 0.302 bis 64.9 mg/L ($n=71$), die freie Konzentration von 0.234 bis 60.5 mg/L ($n=49$). Aufgrund unvollständiger Dokumentation konnten nur die Daten von 19 Patienten (68 Proben, 1-7 Proben pro Patient (Median 3)) für die primäre PK-Analyse genutzt werden. Die Gewinnung der Proben erfolgte nach 1-16 (Median 5) Gaben von Linezolid. Aufgrund des Sparse-Sampling Designs der Probengewinnung war die Berechnung nur anhand eines Ein-Kompartiment-Modells möglich. Die Populations-Clearance (CL) (relativer Standard-Fehler) wurde als 5.71 L/h

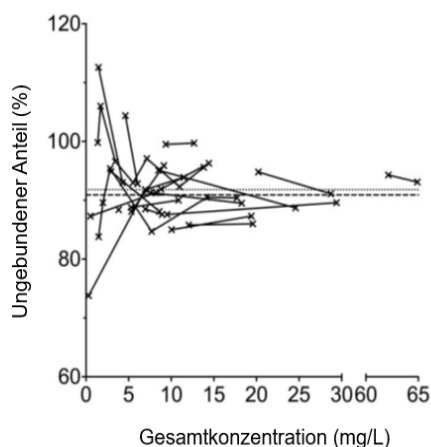
(24.9%) berechnet, das Populations-Verteilungsvolumen (V) betrug 41.1 L (13.1%). Die interindividuelle Variabilität (relativer Standard-Fehler) betrug bei der CL 108.2% (25.4%) und bei V 53.7% (28.8%). Keine der ausgetesteten Kovariaten zeigte sich als signifikanter Einflussfaktor.

Ein Patient wurde von der finalen PK-Auswertung aufgrund von stark auffälligen PK-

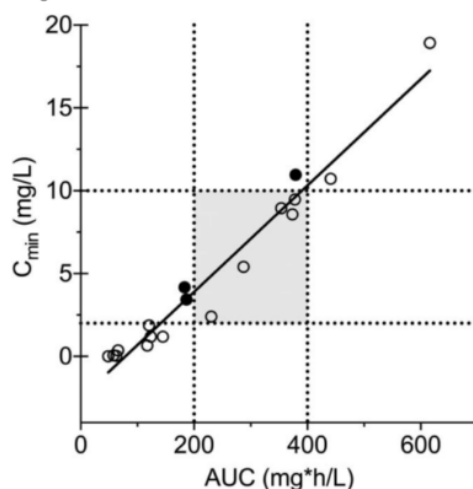
Werten (V 7.96 L, $t_{1/2}$ 20.7 Stunden, CL 0.27 L/h, AUC 4507 mg*h/L, C_{min} 151 mg/L) nach einer einzigen Linezolid-Gabe (mutmaßlich im Rahmen eines präfinalen Multiorganversagens) ausgeschlossen. Die bei den restlichen 18 Patienten bestimmten PK-Parameter zeigten eine große

Streubreite (AUC von 48.5 mg*h/L bis 618 mg*h/L; C_{min} von 0.0062 mg/L bis 18,9 mg/l) mit berechneten medianem C_{min} von 2.92 mg/L, AUC von 185 mg*h/L, Halbwertszeit von 5.1 Stunden, Verteilungsvolumen von 38.7 L und CL von 6.49 L/h. Die Proteinbindung von Linezolid war insgesamt gering und offensichtlich unabhängig von der Medikamentenkonzentration (Grafik 3). Die häufigsten Komedikationen, die möglicher Weise mit der PK von Linezolid interagieren könnten, waren Protonenpumpeninhibitoren (17 von 18 Patienten), gefolgt von Fluconazol (7/18) und Levothyroxin (4/18). Die 7 Patienten mit der höchsten AUC waren zusätzlich mit zwei oder mehr Inhibitoren des CYP-Systems und /oder P-gp behandelt worden. Drei Patienten, welche eine Levothyroxin-Substitution erhalten hatten, zeigten AUC- (57.8-65.8 mg*h/L) und berechnete C_{min} - (0.037-0.36 mg/L) Werte weit unterhalb der therapeutischen

Grafik 3: Ungebundener Anteil zu Gesamtkonzentration von Linezolid bei 20 ICU-Patienten. Die durchgehenden Linien verbinden die Messwerte eines Patienten, die gepunktete und gestrichelte Linien stellen den Durchschnittswert bzw. den Median dar. Die Unterbrechung der X-Achse ist zu berücksichtigen



Grafik 4: Korrelation zwischen berechneter C_{min} und AUC bei 18 ICU Patienten unter Therapie mit 600 mg Linezolid zweimal täglich. Die vertikalen und horizontalen Linien stellen den therapeutischen Bereich für AUC (200-400 mg*h/L) und C_{min} (2-10 mg/L) dar. Die ausgefüllten Kreise stellen nicht sicher klassifizierbare Patienten dar.



Untergrenze. Im Falle des vierten Patienten, der ebenfalls Levothyroxin erhalten hatte (AUC 354 mg*h/L, C_{min} 8.94 mg/L), war die Substitution mit Levothyroxin erst am Tag der Probenentnahmen begonnen worden. Die individuell berechneten C_{min} und AUC-Werte sind in Grafik 4 dargestellt. Beide Parameter standen in engem linearem Zusammenhang (R = 0,98). Bezogen auf die vorgegebenen C_{min} von 2-10 mg/L wurden 15 der untersuchten 18 Patienten übereinstimmend als untertherapiert (n=8), im therapeutischen Bereich (n=5) oder übertherapiert (n=2) eingestuft.

„Spectrum Adequacy Rate“ antibiotischer Regime für die Therapie der sekundären Peritonitis: Eine retrospektive Analyse bei IMC- und ICU-Patienten

In dieser Analyse wurden 242 Patienten eingeschlossen, in 88 Fällen handelte es sich um eine ambulant erworbene Peritonitis, in 154 um eine postoperative Peritonitis. Es fanden sich 654 Erregerstämme.

Sowohl bei ambulant erworbenen als auch bei postoperativen sekundären Peritonitiden wurden *Enterococcus spp.* am Häufigsten nachgewiesen. Weitere Patientencharakteristika sind Tabelle 1 zu entnehmen. *E.coli* wurde gehäuft bei Verletzungen des distalen Intestinaltraktes, *Candida spp.* häufiger bei

Tabelle 1

	Ambulant erworben	Postoperativ	Alle
n (m/w)	88 (44/44)	154 (94/60)	242 (138/104)
Alter ^a	70 (14-98)	65 (18-89)	66.5 (14-98)
Im Krankenhaus verstorben (%)	17 (19.3%)	28 (18.2%)	45 (18.6%)
Lokalisation der Verletzung			
Magen/Duodenum	13 (14.8%)	10 (6.5%)	23 (9.5%)
Dünndarm	15 (17.0%)	33 (21.4%)	48 (19.8%)
Kolon/Rektum	37 (42.0%)	47 (30.5%)	84 (34.7%)
Andere/multiple	23 (26.1%)	64 (41.6%)	87 (36.0%)
Nachgewiesene Erreger			
E.coli	40 (45.5%)	63 (40.9%)	103 (42.6%)
Nicht-E.coli Enterobacteriaceae	26 (29.5%)	54 (35.1%)	80 (33.1%)
Enterococcus spp.	30 (34.1%)	84 (54.5%)	114 (47.1%)
Streptococcus spp.	26 (29.5%)	24 (15.6%)	50 (20.7%)
Anaerobier	32 (36.4%)	40 (26.0%)	72 (29.8%)
Candida spp.	26 (29.5%)	44 (28.6%)	70 (28.9%)
Nichtfermenter	7 (8.0%)	8 (5.2%)	15 (6.2%)
S. aureus	4 (4.5%)	9 ^b (5.8%)	13 (5.4%)
Koagulase-negative Staphylokokken	5 (5.7%)	15 (9.7%)	20 (8.3%)
Andere	8 (9.1%)	11 (7.1%)	19 (7.9%)

^a Median (Range)

^b 3 Isolate mit Methicillinresistenz

Verletzungen des oberen Intestinaltraktes nachgewiesen. Es zeigte sich, dass bei den postoperativen Peritonitisfällen die Sensibilitätsraten der Erreger geringer waren, gleiches galt für die SAR. Wenn Enterobacteriaceae und Enterokokken gemeinsam berücksichtigt wurden fiel die SAR von Therapieregimen die alleinig auf Cefotaxim basierten auf 41.6-65.9% ab. Aufgrund des hohen Aufkommens ampicillinresistenter Enterokokken (~1/3) betrug die SAR von Piperacillin/Tazobactam nur 58.1-84.1%. Da 5.6-11.3% der Enterokokken (v.a. *E. faecium*) eine Vancomycinresistenz zeigten, wäre hier eine Kombination mit Linezolid nötig. Von einer Anti-Enterokokken-Aktivität von Meropenem ausgehend (die MICs von Meropenem sind gegenüber Enterokokken im Normalfall zwei- bis vierfach höher als von Ampicillin oder Imipenem), wurde die

Wirksamkeit von Meropenem wesentlich von dem Vorhandensein ampicillinresistenter Enterkokokkenstämme beeinflusst. Diese betrug 78.6-87.5% bei Monotherapie, in Kombination mit Vancomycin 94.2-98.9% und in Kombination mit Linezolid 98.9%-99.4%. Die SAR des Antimykotikums Fluconazol betrug 81.9-87.5%, nur in 1.1-2.6% der Fälle wurde eine Fluconazolresistenz nachgewiesen.

Diskussion

Proteinbindung und Pharmakokinetik von Ceftriaxon

In vorliegender Arbeit wurden die freien Konzentrationen im Gegensatz zu älteren Studien [16,17] durch Ultrafiltration und HPLC [12] bestimmt. Detaillierte Untersuchungen bezüglich der Plasmaproteinbindung, wie in publizierten in vitro Studien [18], lagen außerhalb des Rahmens dieser Arbeit. Es konnte jedoch trotz der kleinen Patientenzahl und der variablen Daten pro Patient gezeigt werden, dass die freie Konzentration von der Schwere der Krankheit abhängt. So wurde deutlich, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und vor allem mit schwerer Hyperbilirubinämie die Proteinbindung signifikant herabgesetzt ist. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in verschiedenen Studien publiziert [16,17]. Durch Benet und Hoener wurde gezeigt, dass die Proteinbindung bei den meisten Medikamenten, eben auch bei Ceftriaxon, nur unerheblichen Einfluss auf die freie Konzentration hat [18]. Ein Anstieg der freien Fraktion geht mit einer Erhöhung der Clearance einher, so dass die AUC der freien Konzentration konstant bleibt. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass eine eingeschränkte hepatische oder renale Clearance zu einem Anstieg der freien Konzentration führt. Dies wurde in unserer Arbeit ebenfalls ersichtlich, jedoch lag selbst bei den Patienten mit der höchsten eCL_{Hoeck} die Konzentration des freien Anteils über dem von EUCAST vorgegebenen Sensitivitäts-Breakpoint.

Ein limitierender Faktor dieser Studie ist zum einen die relativ geringe Anzahl untersuchter Patienten. Auch beinhaltete die untersuchte Kohorte keine Patienten mit einer unphysiologisch erhöhten renalen Clearance. Dies hatte sich bei Udy et al. als wichtige Ursache für subtherapeutische Spiegel von Betalaktamantibiotika herausgestellt [20].

Variabilität von Linezolidspiegeln bei intensivmedizinischen Patienten

Wie in vorangegangenen Studien [14,15,21,22] zeigte sich eine große interindividuelle Variabilität der Linezolidspiegel unter Standarddosierung von zweimal täglich 600 mg intravenös. Nur bei einem geringen Teil der untersuchten Population konnten Werte im Zielbereich nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit Ergebnissen größerer Studien [14,15,21]. Es zeigte sich, dass die Proteinbindung von Linezolid hoch und wenig variabel ist und somit die Pharmakokinetik nicht in relevantem Umfang beeinflussen kann. Die Bestimmung des freien Anteils erfolgte nach Ultrafiltration mit Vivacon-Filtern unter physiologischen Bedingungen. Es fanden sich höhere freie Plasmakonzentrationen in der Intensivpatientengruppe im Vergleich zur Kontroll-Kohorte. Dies korreliert unter anderem mit den Ergebnissen von Buerger et al., welche Ultrafiltration mit Centrifree-Filtern nutzten [23]. Verglichen mit den Ergebnissen von Yagi et al., welche Nanosept-Filter nutzten [22], waren in der vorliegenden Arbeit deutlich höherer freie Konzentrationen nachzuweisen. Möglicherweise ist dies durch eine andere Methodik bedingt oder auf die in unserer Patientengruppe vorherrschende Hypoalbuminämie zurückzuführen. Da sich die Proteinbindung als eher niedrig darstellte, können hierdurch keine relevanten Unterschiede der Wirkstoffexposition erklärt werden. Eine direkte Messung der freien Konzentration, wie durch manche Autoren empfohlen [22,24], scheint somit nicht notwendig zu sein. Hingegen scheint eine Messung der Gesamtkonzentration mit einer hieraus kalkulierten freien Konzentration ausreichend genau. Der Einfluss schwacher Faktoren wie Körpergewicht oder Nierenfunktion wurde bereits durch Meagher et al. nachgewiesen [21]. Jedoch erklären diese Faktoren die großen Variabilitäten nicht vollständig. Da Linezolid nicht über Cytochrom P450, Flavin Mono-Oxygenase oder MAO metabolisiert wird wurde angenommen, dass es nur wenig Potential für pharmakokinetische Medikamenteninteraktionen bietet [25]. Die Ergebnisse unserer Studie suggerieren, in Zusammenschau mit anderen Arbeiten [15,26], jedoch einen deutlichen Zusammenhang mit Komedikationen. In der vorliegenden Arbeit zeigten die Patienten unter Levothyroxin, einem Induktor des P-Glykoproteins (P-gp), deutlich subtherapeutische AUC-Werte und Talspiegel von Linezolid. Ähnliches wurde durch Pea et al. im Rahmen eines Case-Reports beschrieben [27]. Dahingegen boten Patienten unter Therapie mit Inhibitoren des P-gp höhere Medikamentenspiegel.

„Spectrum Adequacy Rate“ antibiotischer Regime für die Therapie der sekundären Peritonitis: Eine retrospektive Analyse bei IMC- und ICU-Patienten

In vorliegender Studie wurde die „Spectrum Adequacy Rate“ von Antibiotika gegen Erreger einer sekundären Peritonitis dargestellt. Hierbei wurde eine prinzipielle Wirksamkeit im Sinne des Krankheitsverlaufes nicht berücksichtigt. Dies hatte den Vorteil, dass viele unterschiedliche Regime untersucht werden konnten, was zum Beispiel für die Anpassung lokaler Antibiotikaregime von Bedeutung ist. Weitere Vorteile sind die Berücksichtigung der Kombinationstherapien sowie des Vorhandenseins multipler Erreger, was bei sekundären Peritonitiden regelhaft der Fall ist. Die Nachweisrate der jeweiligen Erreger entsprach insgesamt derer anderer Studien [28,29]. Wie durch Montravers et al. beschrieben [29] fanden sich bei Patienten mit postoperativer sekundärer Peritonitis häufiger resistente Erreger.

Als relevante Aussage dieser Studie zeigte sich, dass Standard-Antibiotikaregime wie Piperacillin/Tazobactam oder Ceftriaxon (ggf. in Kombination mit Metronidazol) teilweise eine begrenzte Wirksamkeit bieten, wenn man alle bei einem Patienten nachgewiesenen Enterobacteriaceae berücksichtigt. Diese Studie kann einen groben Leitfaden bezüglich des zu wählenden Antibiotikaregimes, anhand der SAR, bieten. Für Patienten mit schwersten Verläufen und hohen Risikofaktoren ist ein Regime mit einer möglichst hohen SAR empfehlenswert, für mildere Verläufe kann ein Regime mit niedrigerer SAR in Betracht gezogen werden.

Ein limitierender Faktor dieser Studie ist die retrospektive Erhebung. Relevante Fallaspekte, insbesondere eventuell vorausgegangene Antibiotikabehandlungen, waren nicht zugänglich. Da die Erregernachweise jedoch gut mit denen vorangegangener Studien korrelieren, ist eher nicht von einer signifikanten Erregerselektion durch etwaige vorausgegangene Antibiotikatherapien auszugehen.

Schlussfolgerung:

Im Rahmen der vorliegenden Arbeiten konnte anhand des Erregerspektrums bei sekundären Peritonitiden auf Intensivstationen der Stellenwert zweier gängiger Antibiotika, Linezolid und Ceftriaxon, dargestellt werden. Die Untersuchungen zeigten für beide Medikamente deutliche Anfälligkeiten in Bezug auf ihre Pharmakokinetik. Als mögliche Ursachen können Veränderungen der Proteinbindung, der Nierenfunktion und Medikamenteninteraktionen in Betracht gezogen werden.

Bei Erhebung der „Spectrum Adequacy Rate“ zeigte sich der Stellenwert alle bei einem Patienten nachgewiesenen Erreger zu berücksichtigen, um die Wirksamkeit eines Antibiotikaregimes bewerten zu können. Hierfür ist die Kenntnis des lokalen Erregerspektrums vom essentieller Bedeutung um ein möglichst geeignetes Antibiotikaregime zur Behandlung der sekundären Peritonitis zu wählen.

Die Ergebnisse sind als Grundlage für weiterführende Untersuchungen zu verstehen.

Literaturverzeichnis

- [1] Fleischmann C, Thomas-Rueddel D O, Hartmann M, Hartog C S; Welte T; Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. Dtsch. Arztebl Int.2016;113:159-166
- [2] Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 2007;33:606-618
- [3] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303-1310
- [4] Weiss G, Steffanie W, Lippert H. Die Peritonitis – Hauptursache schwerer Sepsis auf chirurgischer Intensivstation. Zentralblatt für Chirurgie 2007; 132: 130.137
- [5] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O’Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2010; 39:2092-2106
- [6] Malangoni MA. Avaluation and management of tertiary peritonitis. American Surgeon 2000; 66: 157-161
- [7] Fachinformation Linezolid 2015, Anwendungsgebiete
- [8] Elisabet I. Nielsen, Otto Cars, Lena E. Friberg. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Indices of Antibiotics Predicted by a Semimechanistic PKPD Model: a Step toward Model-Based Dose Optimization. Antimicrob. Agents Chemother. 2011; 55:4619-4630
- [9] Roberts J, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL. Challenges and Potential Solutions-Individualised Antibiotic Dosing at the Bedside for

Critically Ill Patients: a structured review. *Lancet Infect Dis.* 2014 June; 14(6): 498-509

- [10] Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transpl* 2003;18:2024-31
- [11] Borner K, Borner E, Lode H. Determination of linezolid in human serum and urin by high-performance liquid chromatography. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;18:253-258
- [12] Kratzer A, Liebchen U, Schleibinger M, Kees MG, Kees F. Determination of free vancomycin, ceftriaxone, cefazolin and ertapenem in plasma by ultrafiltration: Impact of experimental conditions. *J Chromatogr B* 2014;961:97-102
- [13] Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson N. PsN-Toolkit – a collection of computer intensive statistical Methods for non linear mixed effect modeling using NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed.* 2005;79:241-257
- [14] Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Doebbler G, Nagel D, Holdt LM, Bruegel M, Weig T, Grabein B, Frey L, Teupser D, Vogeser M, Zander J. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2014; 18:R148
- [15] Pea F, Furlantu M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, Viale P. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4605-4610.
- [16] Stoeckel K, McNamara PJ, Hoppe-Seyler G, Blumberg A, Keller E. Single-dose ceftriaxone kinetics in functionally anephric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:633-41
- [17] Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong ELY, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:421-9
- [18] Popick AC, Crouthamel WG, Bekersky I. Plasma protein binding of ceftriaxone. *Xenobiotica* 1987;17:1139-45
- [19] Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:115-21

- [20] Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critical ill patients: Association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012; 142:30-9
- [21] Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, Birmingham MC, Schentag JJ. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:548-553
- [22] Yagi T, Naito T, Doi M, Nagura O, Yamada T, Maekawa M, Sato S, Kawakami J. Plasma exposure of free linezolid and its ratio to minimum inhibitory concentration varies in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:329-334
- [23] Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, Joukhadar C, Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2455-2463
- [24] Richards GA, Brink AJ. Therapeutic drug monitoring: linezolid too? *Crit Care* 2014;18:525
- [25] Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:1129-1140
- [26] Bolhuis MS, van Altena R, van Soolingen D, de Lange WCM, Uges DRA, van der Werf TS, Kosterink JGW, Alffenaar J-WC. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur Respir J.* 2013;42:1614-1621
- [27] Pea F, Cadeo B, Cojutti PG, Pecori D, Bassetti M. Linezolid underexposure in a hypothyroid patient on levothyroxine replacement therapy: a case report. *Ther Drug Monit.* 2014;36:687-689
- [28] Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goertzki PE, Röher HD. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1513-9
- [29] Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, Dupont H. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of a French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:785-94

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christoph Töpfer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Lokales Erregerspektrum der sekundären Peritonitis und Besonderheiten der Pharmakokinetik von Ceftriaxon und Linezolid bei kritisch kranken Patienten“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 22.11.2017

Christoph Töpfer

Anteilerklärung

Christoph Töpfer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Christoph Töpfer**, Cathérine L. Steinbach, Christoph Dorn, Alexander Kratzer, Sebastian G. Wicha, Michael Schleibinger, Uwe Liebchen, Frieder Kees, Bernd Salzberger, Martin G. Kees. *Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients – Possible Role of Drug-Drug Interactions*, Therapeutic Drug Monitoring, 38: 573-578, October 2016

Impact factor 2.178 (2016)

Beitrag im Einzelnen: Überwiegende Durchführung der Patientenidentifikation, Datenerfassung, Probenabnahme und Präanalytik der Patientenkohorte der operativen Intensivstation der Charité, Campus Benjamin Franklin; Überwiegende Durchführung der Recherche, Datenerhebung, Auswertung und Interpretation der Medikamenteninteraktionen; Erstellung und Revision des Manuskripts

Publikation 2: Michael Schleibinger, Cathérine L. Steinbach, **Christoph Töpfer**, Alexander Kratzer, Uwe Liebchen, Frieder Kees, Bernd Salzberger, Martin G. Kees. *Protein Binding Characteristics and Pharmacokinetics of ceftriaxone in ICU Patients*, British Journal of Clinical Pharmacology, March 2015

Impact factor 3.830 (2015)

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Patientenidentifikation, Datenerfassung, Probenabnahme und Präanalytik der Patientenkohorte der operativen Intensivstation der Charité, Campus Benjamin Franklin; Revision des Manuskripts

Publikation 3: Cathérine L. Steinbach, **Christoph Töpper**, Thomas Adam, Martin G. Kees. *Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis: a retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients*, Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 14:48, December 2015

Impact factor 2.083 (2015)

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Patientenidentifikation, Datenextraktion, Datenaufbereitung und -validierung, Studienplanung und Interpretation der Ergebnisse. Revision des Manuskripts

Berlin, den

Christoph Töpper

Regensburg, den

PD Dr. Martin G. Kees

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients – Possible Role of Drug-Drug Interactions

Therapeutic Drug Monitoring, 38: 573-578, October 2016

<http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0000000000000324>

Christoph Töpfer, Cathérine L. Steinbach, Christoph Dorn, Alexander Kratzer, Sebastian G. Wicha, Michael Schleibinger, Uwe Liebchen, Frieder Kees, Bernd Salzberger, Martin G. Kees

Protein Binding Characteristics and Pharmacokinetics of ceftriaxone in ICU Patients

British Journal of Clinical Pharmacology, March 2015

<https://doi.org/10.1111/bcp.12636>

Michael Schleibinger, Cathérine L. Steinbach, Christoph Töpper, Alexander Kratzer, Uwe Liebchen, Frieder Kees, Bernd Salzberger, Martin G. Kees

**Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis:
a retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients**

Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 14:48, December 2015

Catherine L. Steinbach, Christoph Töpfer, Thomas Adam, Martin G. Kees



RESEARCH

Open Access



Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis: a retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients

Cathérine L. Steinbach¹, Christoph Töpfer¹, Thomas Adam² and Martin G. Kees^{1*}

Abstract

Background: Secondary peritonitis requires surgical source control and adequate antimicrobial treatment. Antimicrobial regimens are usually selected according to local susceptibility data of individual pathogens against single agents, but this neglects both the polymicrobial nature of the infection and the use of combination therapy. We analysed the probability of common regimens to cover all relevant pathogens isolated in one patient ("spectrum adequacy rate", SAR) in a real-life data set.

Methods: Data from 242 patients with secondary peritonitis (88 community acquired, 154 postoperative cases) treated in our IMCU/ICU were obtained retrospectively. The relative frequency of pathogens, resistance rates and the SAR were analysed using the free software R.

Results: Enterococci were isolated in 47.1 % of all patients, followed by *Escherichia coli* (42.6 %), other enterobacteriaceae (33.1 %), anaerobes (29.8 %) and *Candida* spp. (28.9 %). Resistance patterns were consistent with general surveillance data from our hospital. The susceptibility rates and SAR were lower in postoperative than in community acquired cases. The following regimens yielded a SAR > 95 % when enterobacteriaceae only were considered: piperacillin/tazobactam + gentamicin, cefotaxim (only for community acquired cases), cefotaxim + gentamicin, meropenem, tigecycline + gentamicin or tigecycline + ciprofloxacin. When enterococci were also considered, all betalactam based regimens required combination with vancomycin or linezolid for a SAR > 95 %, whereas TGC based regimens were not compromised. As for *Candida* spp., the SAR of fluconazole was 81.9–87.5 %.

Conclusions: This study demonstrates a rational approach to assess the adequacy of antimicrobial regimens in secondary peritonitis, which may help to adjust local guidelines or to select candidate regimens for clinical studies.

Keywords: Abdominal infection, Antimicrobial management, Secondary peritonitis, Nosocomial infection, Surgery

Background

Secondary peritonitis (due to a gastrointestinal perforation or leakage) is among the leading causes of community acquired sepsis. Equally, postoperative secondary peritonitis is a dreaded complication of intestinal surgery

with a high burden of morbidity and mortality. It is easy to understand that these are typically polymicrobial infections. Second to surgical source control (i.e. closure of the perforation and lavage), antimicrobial therapy has an important role. Inadequate antimicrobial therapy—too late, too little, or wrong spectrum—has been shown to affect the clinical evolution and outcome [1–3].

This link is less direct than e.g. in pulmonary infections where surgery has no role and antimicrobial therapy is the only causative therapy. Favourable outcome may also be achieved with limited spectrum therapy, directed only

*Correspondence: martin.kees@web.de; martin.kees@charite.de

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charité Universitätsmedizin Berlin—Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Steinbach et al. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

against the most common and pathogenic isolates (aerobic Gram-negative bacilli and anaerobes). In severe cases, however, the presence of drug-resistant organisms and also isolates of questionable or facultative pathogenicity (such as *enterococci* and yeasts) should be considered, and coverage of all isolated pathogens is preferable.

Ideally, recommendations for empiric treatment should be custom tailored to the specific population, so that initial treatment will offer an adequate spectrum in most and an excessive spectrum in few cases. Whereas it is reasonable to consider the relative frequency of isolated species and their individual resistance rates, this approach neglects the polymicrobial nature of secondary peritonitis. Co-infection by two or more pathogens with different resistance patterns will lead to a higher percentage of inadequate treatment than individual resistance rates suggest. (For instance, the susceptibility rates of *Escherichia coli* to cephalosporins are notably higher than to fluoroquinolones, whereas the opposite is the case for many other enterobacteriaceae, e.g. *Enterobacter* spp. or *K. pneumoniae* [4].) The simultaneous evaluation of all pathogens identified in one patient for susceptibility against an antimicrobial regimen seems a more logical approach. To use an analogy to a famous pad-and-pencil game: the battleship is only sunk when all parts of it have been hit.

With the present study, we provide a retrospective analysis of the spectrum adequacy of selected antimicrobial regimens in a real-life data set of pathogens cultured in patients with secondary peritonitis who were admitted to the surgical intermediate and intensive care unit (IMCU/ICU).

Methods

Patient selection and data acquisition

Using our hospital-wide electronic patient file management system, we screened every patient who had been discharged from (or had deceased in) our IMCU/ICU between 1 August 2012 and 31 January 2014 for the presence of positive intraabdominal culture results. On the basis of the discharge letter and surgical reports, all patients who had undergone surgery for a confirmed diagnosis of secondary peritonitis were selected, excluding patients who had not undergone surgery, other forms of peritonitis, samples obtained during elective surgery without evidence of infection, or misspecified samples from other sources. Patients who had been newly admitted for abdominal symptoms, and in whom the intestinal perforation was unrelated to previous surgery (e.g. perforation of a gastric ulcer or of the sigmoid colon), were classified as community-acquired cases (c.a.). When peritonitis was a complication of recent surgery (e.g. anastomotic leak), it was classified as postoperative secondary

peritonitis (p.op.). For each patient, only microbiological results from the first laparotomy were included, not from subsequent relaparotomies. If a patient had valid swab results for community acquired and subsequently for postoperative secondary peritonitis, only the first (community acquired) episode was considered. The anatomical site of the lesion was registered. Anatomically well defined lesions were categorised as stomach/duodenum, small intestine or colon. Otherwise, e.g. in cases of multiple lesions or in intestinal ischemia, it was categorised as "other". In addition to microbiological data, age, sex, length of stay in the IMCU/ICU and in the hospital after admission on IMCU/ICU, and death was obtained. No data on the individual antimicrobial treatment could be collected, since these informations are not recorded in the electronic patient file management system. For elective intestinal surgery, the standard for perioperative prophylaxis is cefuroxime 1.5 g, in the case of colonic surgery in combination with metronidazole 500 mg, which is repeated in cases of prolonged surgery, but is not extended beyond the end of the procedure. For laparotomy for suspected intestinal perforation, most patients in our institution receive either the same regimen as for elective surgery (cefuroxime ± metronidazole) or piperacillin/tazobactam 4.5 g preoperatively, and treatment is adjusted subsequently according to the intraoperative findings and patient specific risk factors.

The responsible ethics committee of the Charité Universitätsmedizin Berlin gave approval for publication of the study results (reference number EA2/045/15).

Microbiological diagnostics

In our hospital, swabs are preferred over other sampling techniques (e.g. inoculation of peritoneal fluid into blood culture bottles [5]), but results were considered for this analysis independent of the used material as long as they originated from the peritoneal cavity. Routinely, a swab (eSwab™, BD, Heidelberg, Germany) is taken from the interenteric fluid immediately after opening of the peritoneal cavity; further samples may be obtained from suspect sites at the discretion of the surgeon. Samples are transferred to the central microbiological laboratory (Labor Berlin GmbH) and processed using standard techniques: swabs were applied onto routine microbiological media (Columbia blood, chocolate, McConkey, Schaedler, Sabouraud agar plates and thioglycolate broth), incubated at 36 °C with or without CO₂, under aerobic or anaerobic conditions, respectively. Aerobic media were read on day 1 and 2, anaerobic media on day 2. Aerobic bacteria were identified by biochemical methods (Vitek2, bioMérieux, France) or by mass spectrometry (microflex with Biotyper software, Bruker Daltonics, Germany, or VitekMS, bioMérieux, France). Vitek2 was

used for antimicrobial testing. For selected microorganisms we used standard agar diffusion procedures (Kirby and Bauer) or E-Test (bioMérieux, France) to establish antibiograms [6, 7]. Interpretation of breakpoints was done using EUCAST clinical breakpoint tables (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/). Divergent from the EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing [8], the susceptibility of ESBL producing enterobacteriaceae against betalactam/betalactamase inhibitor combinations (SAM, TZP) and cephalosporins was reported as resistant (instead of as tested with a warning on uncertain therapeutic outcome).

Data analysis

The statistical package 'R' (V3.1.1 for MacOSX, R foundation for statistical computing, Vienna, Austria) with 'RStudio' (RStudio Inc., Boston, MA, USA) was used for the analysis, Prism (V6.0d for MacOSX, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) for graphical presentation of the results.

The following tasks were performed by an R-script:

1. Elimination of copy strains.
2. Classification of isolates into the following categories: *E. coli*, enterobacteriaceae other than *E. coli*, non-fermenting Gram-negative rods, *enterococci*, *streptococci*, *S. aureus*, coagulase-negative *staphylococci*, anaerobes, *Candida* spp., and others.
3. Tabulation of resistance/susceptibility for each of these categories.
4. Tabulation of the prevalence of the pathogen categories sorted by diagnosis and anatomical location of the lesion.
5. Calculation of the spectrum adequacy rate (SAR) for selected antimicrobial regimens. The spectrum was adequate if all isolated enterobacteriaceae or all enterobacteriaceae plus *enterococci* in the same patient were susceptible to the tested regimen; *candida* spp. were tested separately. The SAR is reported as percentage of the patients within the same setting (community acquired or postoperative).

The results of 3 and 4 were used to describe and compare the results with local susceptibility data or other studies. Task 5 was the primary purpose of this study.

Results

The relevant population was composed of 242 patients who had undergone surgery for confirmed secondary peritonitis, among which 88 had community acquired and 154 postoperative peritonitis. Case characteristics are displayed in Table 1. A total of 654 different strains was isolated, details are shown in Table 2. The number

Table 1 Case characteristics

	Community acquired	Postoperative	All
n (m/f)	88 (44/44)	154 (94/60)	242 (138/104)
Age ^a	70 (14–98)	65 (18–89)	66.5 (14–98)
Died in hospital (%)	17 (19.3 %)	28 (18.2 %)	45 (18.6 %)
LoS ICU ^b	2.5 (1–7.25)	9 (3–21)	5 (2–17)
LoS hospital ^b	12 (8–19.25)	23.5 (14–42)	18 (10–34)
Site of lesion			
Stomach/duodenum	13 (14.8 %)	10 (6.5 %)	23 (9.5 %)
Small intestine	15 (17.0 %)	33 (21.4 %)	48 (19.8 %)
Colon/rectum	37 (42.0 %)	47 (30.5 %)	84 (34.7 %)
Other or multiple	23 (26.1 %)	64 (41.6 %)	87 (36.0 %)
Isolated pathogens			
<i>E. coli</i>	40 (45.5 %)	63 (40.9 %)	103 (42.6 %)
Non- <i>E. coli</i> enterobacteriaceae	26 (29.5 %)	54 (35.1 %)	80 (33.1 %)
<i>Enterococcus</i> spp.	30 (34.1 %)	84 (54.5 %)	114 (47.1 %)
<i>Streptococcus</i> spp.	26 (29.5 %)	24 (15.6 %)	50 (20.7 %)
Anaerobes	32 (36.4 %)	40 (26.0 %)	72 (29.8 %)
<i>Candida</i> spp.	26 (29.5 %)	44 (28.6 %)	70 (28.9 %)
Non-fermenter	7 (8.0 %)	8 (5.2 %)	15 (6.2 %)
<i>S. aureus</i>	4 (4.5 %)	9 ^c (5.8 %)	13 (5.4 %)
CoNS	5 (5.7 %)	15 (9.7 %)	20 (8.3 %)
Others	8 (9.1 %)	11 (7.1 %)	19 (7.9 %)

^a median (range)
^b median (interquartile range)
^c 3 isolates with methicillin-resistance

of isolated pathogens per patient was equal in community acquired and postoperative disease (median 2, interquartile range 1–4), the maximum number observed being eight. Figure 1 gives a graphical representation of the simultaneous isolation of relevant pathogens. Overall, *Enterococcus* spp. was the most prevalent category of pathogens, and was isolated in a high percentage of cases independently of the clinical setting or the anatomical site of intestinal lesion (Fig. 2). *Escherichia coli* was also isolated in about 40 % of the cases independently of the clinical setting, but was far less common in proximal than in distal intestinal lesions. The opposite was true for *Candida* spp., being cultured in about 70 % of gastroduodenal lesions, but in less than 20 % of those in the colon or rectum.

The rates of susceptibility and resistance for the most relevant categories of pathogens are shown in Table 3. Generally, susceptibility rates were lower in postoperative cases. The same trend was observed for SAR (Table 4). Against enterobacteriaceae, CTX was superior to TZP when used alone (c.a./p.op. 95.5/83.8 vs. 86.4/69.5 %). Combinations of these two with GEN enhanced the respective SAR to 96.8–98.9 %. As for TGC, the SAR for

Table 2 Pathogens cultured from intraabdominal swabs in 242 patients with secondary peritonitis

<i>Escherichia coli</i> (107)	Anaerobes (100)	<i>Streptococcus</i> spp. (61)
Non- <i>E. coli</i> Enterobacteriaceae (105)	<i>Actinomyces turicensis</i> (1)	<i>S. agalactiae</i> (1)
<i>Citrobacter braakii</i> (3)	<i>Bacteroides caccae</i> (2)	<i>S. anginosus</i> (19)
<i>Citrobacter freundii</i> (9)	<i>Bacteroides capillosus</i> (1)	<i>S. constellatus</i> (6)
<i>Enterobacter aerogenes</i> (1)	<i>Bacteroides eggerthii</i> (1)	<i>S. cristatus</i> (1)
<i>Enterobacter cloacae</i> (21)	<i>Bacteroides fragilis</i> (33)	<i>S. dysgalactiae</i> (4)
<i>Hafnia alvei</i> (3)	<i>Bacteroides intestinalis</i> (1)	<i>S. gordonii</i> (1)
<i>Klebsiella oxytoca</i> (13)	<i>Bacteroides ovatus</i> (8)	<i>S. infantarius</i> (2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (26)	<i>Bacteroides</i> sp. (2)	<i>S. intermedius</i> (2)
<i>Morganella morganii</i> (2)	<i>Bacteroides stercoris</i> (1)	<i>S. massiliensis</i> (1)
<i>Proteus mirabilis</i> (13)	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (7)	<i>S. mitis/oralis</i> (11)
<i>Proteus penneri</i> (5)	<i>Bacteroides uniformis</i> (2)	<i>S. parasanguinis</i> (3)
<i>Proteus vulgaris</i> (9)	<i>Bacteroides vulgatus</i> (13)	<i>S. peroris</i> (1)
	<i>Clostridium fallax</i> (1)	<i>S. salivarius</i> (3)
	<i>Clostridium perfringens</i> (1)	<i>S. sanguinis</i> (4)
	<i>Clostridium septicum</i> (1)	<i>S. vestibularis</i> (1)
	<i>Clostridium sordellii</i> (1)	<i>Streptococcus</i> sp. (1)
	<i>Clostridium</i> sp. (1)	Others (21)
<i>Candida</i> spp. (77)	<i>Clostridium symbiosum</i> (1)	<i>Aerococcus viridans</i> (1)
<i>C. albicans</i> (33)	<i>Clostridium tertium</i> (2)	<i>Aeromonas veronii</i> (1)
<i>C. krusei</i> (1)	<i>Fusobacterium necrophorum</i> (1)	<i>Bacillus cereus</i> (1)
<i>C. dubliensis</i> (1)	<i>Fusobacterium nucleatum</i> (2)	<i>Bacillus</i> slicheniformis (1)
<i>C. glabrata</i> (24)	<i>Fusobacterium</i> sp. (1)	<i>Bifidobacterium</i> sp. (1)
<i>C. krusei</i> (1)	<i>Fusobacterium varium</i> (1)	<i>Corynebacterium</i> sp. (1)
<i>C. lusitanae</i> (1)	<i>Lactococcus garvieae</i> (1)	<i>Corynebacterium striatum</i> (1)
<i>C. norvegensis</i> (1)	<i>Leuconostoc</i> sp. (1)	<i>Gemella morbillorum</i> (2)
<i>Candida</i> sp. (13)	<i>Parabacteroides distasonis</i> (8)	<i>Geotrichum</i> sp. (1)
<i>C. tropicalis</i> (2)	<i>Parabacteroides johnsonii</i> (1)	<i>Lactobacillus brevis</i> (1)
<i>Staphylococcus aureus</i> (13)	<i>Pediococcus acidilactici</i> (1)	<i>Lactobacillus fermentum</i> (1)
MSSA (10)	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (1)	<i>Lactobacillus gasserii</i> (1)
MRSA (3)	<i>Prevotella denticola</i> (2)	<i>Lactobacillus paracasei</i> (1)
<i>Enterococcus</i> spp. (134)	Non-fermenter (15)	<i>Lactobacillus paraplantarum</i> (1)
<i>E. avium</i> (11)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (2)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (1)
<i>E. casseliflavus</i> (1)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12)	<i>Lactobacillus salivarius</i> (1)
<i>E. dispar</i> (1)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (1)	<i>Lactobacillus</i> sp. (2)
<i>E. faecalis</i> (61)	CoNS (21)	<i>Rothia mucilaginosa</i> (1)
<i>E. faecium</i> (56)	<i>S. capitis</i> (2)	<i>Sphingomonas paucimobilis</i> (1)
<i>E. gallinarum</i> (3)	<i>S. epidermidis</i> (14)	
<i>E. hirae</i> (1)	<i>S. haemolyticus</i> (5)	

monotherapy was only ~84 % against enterobacteriaceae due to the frequent isolation of resistant *Proteus* spp., along with some isolates of *K. pneumoniae* or *E. cloacae* with intermediate susceptibility or resistance. This could be amended by combination of TGC with CTX, CIP or GEN (SAR 92.2–99.4 %). Monotherapy of CIP would have been active in 87.7–93.2 % of patients, and MEM in 100 %.

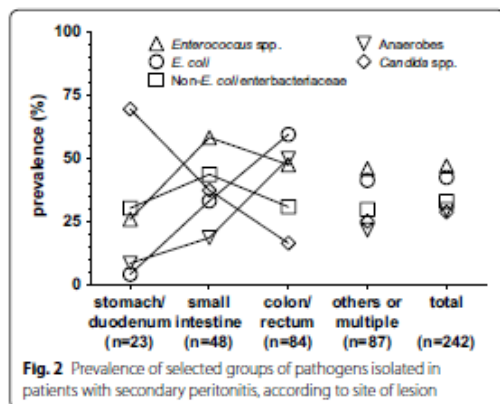
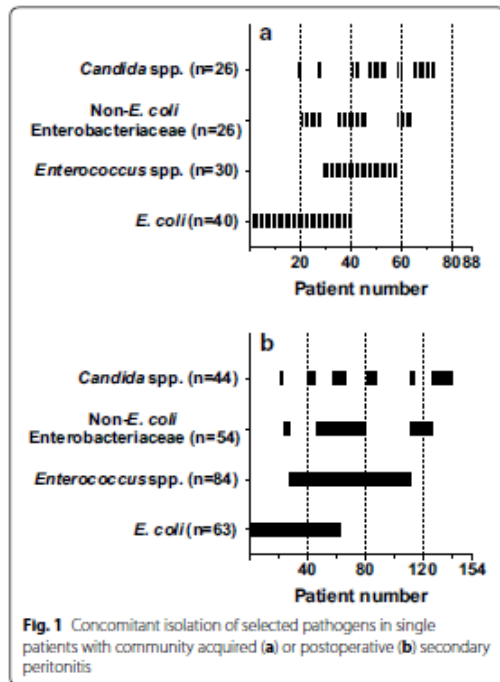
When enterobacteriaceae and enterococci were evaluated together, the SAR of CTX-based regimens without anti-enterococcal activity dropped to 41.6–65.9 %. Due to the high occurrence of ampicillin-resistance in enterococci (~1/3), the SAR of TZP also decreased (58.1–84.1 %). Due to a percentage of 5.6–11.3 % of resistance to VAN among all isolated enterococci (mainly in *E. faecium*), these effects were only partially reversed by addition of VAN, but almost fully by addition of LZD. Since resistance to TGC was not observed among enterococci, SARs of its combinations were identical to those against

enterobacteriaceae only. Assuming anti-enterococcal activity of MEM (the MICs of MEM for enterococci are typically two- to fourfold higher than for ampicillin or imipenem), the hit-rate of MEM was determined by the presence of ampicillin-resistant enterococci, and was 78.6–87.5 % when used as single agent, 94.2–98.9 % when combined with VAN and 98.9–99.4 % when combined with LZD.

Since antibacterial and antifungal agents do not share any common spectrum, the SAR of FLC was evaluated separately, and was 81.9–87.5 %. Of note, FLC-resistant strains were isolated only in 1.1–2.6 % of patients, whereas there was a considerable number of strains with intermediate (n = 16) or undetermined (n = 19) susceptibility.

Discussion

With the present study, we provide an evaluation of antimicrobial agents, used alone or in combination, in a



real-life data set of culture results from patients with secondary peritonitis who required intermediate or intensive care. It is important to stress the virtual character of this analysis; a regimen was considered adequate when all relevant pathogens isolated in one patient were susceptible to at least one of its components. No information on

the clinical efficacy of the actual treatment was obtained or analysed. The advantage of this approach is that many potential regimens can be tested within a specific clinical and epidemiological context, and the results can be used e.g. to adjust local or regional treatment guidelines, or select promising candidate regimens for clinical trials. In contrast to ordinary surveillance data which report activity of single agents against single species (or genera), this approach also allows to evaluate the effect of the combination of more than one agent and more than one pathogen, as is usually the case in secondary peritonitis.

Representativeness of pathogen data is crucial. Although data quality (with regard to patient characteristics and diagnostic procedures) may be highest in clinical trials e.g. of new antimicrobial agents, such studies are likely to represent a highly selected population of tendentially less severe cases (particularly appendicitis) in younger and healthier patients than encountered in clinical practice [9, 10]. For the present study, the most important criterion for inclusion was admission to the surgical IMCU/ICU. Patients with clearly mild disease and good general health were therefore not included into this analysis, as evidenced by the high mortality of 18.5%. The distribution of pathogens was generally similar to that reported by other studies [11–13]. Susceptibility rates were in fair agreement with the general surveillance data from our hospital. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae (CRE) are still not endemic and were not observed in this study, whereas about 10% of *E. coli* express ESBL, and about 25% are resistant to fluoroquinolones. Resistance rate to vancomycin is found in about 20% of *E. faecium*. For almost all agents, resistance rates were higher in postoperative than in community acquired cases, as has been described previously [13].

Anaerobes, streptococci, staphylococci and non-fermenters were excluded from the spectrum adequacy evaluation. There is consensus that activity against anaerobes should be provided in most cases [5, 14], and agents lacking such activity (e.g. CTX, CIP) are typically combined with metronidazole to close this gap. No drug-resistance at all was detected in streptococci, and their inclusion would therefore not change the results of the analysis. Coagulase-negative staphylococci are mostly resistant to betalactam antibiotics (18 out of 21 isolates in this study), but are considered rather contaminants than pathogens without the context of peritoneal dialysis. Some strains of *Staphylococcus aureus* and non-fermenters were isolated, both in community acquired (4 *S. aureus*, 6 *P. aeruginosa*, 1 *A. baumannii*) and postoperative cases (9 *S. aureus*, 6 *P. aeruginosa*, 1 *A. baumannii*, 1 *S. maltophilia*). Two isolates of *P. aeruginosa* isolated in postoperative cases were resistant to TZP and either ceftazidime or MEM, respectively, but fully susceptible to CIP and GEN. All other

Table 3 Rates of susceptibility and resistance in important categories of pathogens isolated in patients with secondary peritonitis

	<i>E. coli</i>			Non- <i>E. coli</i> enterobacteriaceae			<i>Enterococcus</i> spp.			<i>Candida</i> spp.		
	n	%S	%R	n	%S	%R	n	%S	%R	n	%S	%R
SAM												
c.a.	41	63.4	36.6	36	61.1	38.9	36	66.7	30.6			
p.op.	66	48.5	51.5	68	44.1	55.9	98	65.3	35.7			
TZP												
c.a.	41	78.0	9.8	36	91.7	2.8						
p.op.	66	60.6	19.7	68	61.8	23.5						
CXM												
c.a.	41	87.8	12.2	36	66.7	33.3						
p.op.	66	75.8	24.2	67	55.2	44.8						
CTX												
c.a.	41	95.1	0	36	94.4	5.6						
p.op.	66	84.8	6.1	69	72.5	23.2						
ETP												
c.a.	41	100	0	36	97.2	2.8						
p.op.	66	100	0	66	92.4	7.6						
MEM												
c.a.	41	100	0	36	100	0						
p.op.	66	100	0	69	100	0						
CIP												
c.a.	41	82.9	14.6	36	97.2	2.8						
p.op.	66	72.7	22.7	69	97.1	1.4						
GEN												
c.a.	41	97.6	2.4	36	97.2	2.8						
p.op.	66	92.4	7.6	69	97.1	2.9						
TGC												
c.a.	41	95.1	2.4	36	58.3	33.3	36	100	0			
p.op.	66	100	0	69	55.1	30.4	98	100	0			
VAN												
c.a.							36	94.4	5.6			
p.op.							97	88.7	11.3			
LZD												
c.a.							36	97.2	2.8			
p.op.							98	99.0	1.0			
FLC												
c.a.										21	76.2	4.8
p.op.										37	56.8	10.8

missing to 100% intermediate susceptibility

n number of tested isolates, %S susceptible, %R resistant

* Susceptibility of *Enterococcus* spp. against TZP and MEM was assumed to be identical to that against SAM, which was inferred from that against ampicillin

non-fermenters showed "wild type" susceptibility to all eligible agents. Only three isolates (all in postoperative cases) of *Staphylococcus aureus* were methicillin-resistant. Due to the low numbers of MRSA and non-fermenters, their impact on the present analysis was expected to be insignificant and of little reliability. This would probably be different if follow-up swabs of repeated laparotomies

in cases with unfavourable evolution were considered, in which fastidious pathogens with multi-drug resistance may even dominate, and possibly be responsible for the insufficient response to therapy.

The main finding of this analysis is that even in an environment with moderate resistance rates among enterobacteriaceae, popular antimicrobial regimens such as

Table 4 Spectrum adequacy of selected antimicrobial regimens in patients presenting with secondary peritonitis (88 community acquired cases, c.a.; 154 postoperative cases, p.op.)

	TZP		TZP + GEN		TZP + VAN		TZP + LZD	
	c.a.	p.op.	c.a.	p.op.	c.a.	p.op.	c.a.	p.op.
Enterobacteriaceae								
%S	86.4	69.5	97.7	96.8				
%R	5.7	18.2	0	0				
Enterobacteriaceae plus enterococci								
%S	72.7	58.4	84.1	75.3	85.2	67.5	85.2	69.5
%R	18.2	33.8	12.5	21.4	6.8	22.1	6.8	18.2
	CTX		CTX + GEN		CTX + VAN		CTX + LZD	
	c.a.	p.op.	c.a.	p.op.	c.a.	p.op.	c.a.	p.op.
Enterobacteriaceae								
%S	95.5	83.8	98.9	97.4				
%R	2.3	11.7	1.1	1.3				
Enterobacteriaceae plus enterococci								
%S	62.5	41.6	65.9	43.5	93.2	77.9	94.3	83.1
%R	35.2	57.1	34.1	55.2	4.5	16.9	3.4	12.3
	MEM		c.a.	p.op.	MEM + VAN		MEM + LZD	
	c.a.	p.op.			c.a.	p.op.	c.a.	p.op.
Enterobacteriaceae								
%S	100	100						
%R	0	0						
Enterobacteriaceae plus enterococci								
%S	87.5	78.6			98.9	94.2	98.9	99.4
%R	12.5	20.8			1.1	5.8	1.1	0.6
	CIP		c.a.	p.op.	CIP + VAN		CIP + LZD	
	c.a.	p.op.			c.a.	p.op.	c.a.	p.op.
Enterobacteriaceae								
%S	93.2	87.7						
%R	5.7	9.7						
Enterobacteriaceae plus enterococci								
%S	63.6	39.6			90.9	80.5	92.0	87.0
%R	12.5	37.0			5.7	13.0	5.7	10.4
	TGC		TGC + GEN		TGC + CIP		TGC + CTX	
	c.a.	p.op.	c.a.	p.op.	c.a.	p.op.	c.a.	p.op.
Enterobacteriaceae								
%S	84.1	83.1	97.7	99.4	98.9	98.7	98.9	92.2
%R	11.4	13.0	1.1	0.6	0	0.6	0	1.9
Enterobacteriaceae plus enterococci								
%S	84.1	83.1	97.7	99.4	98.9	98.7	98.9	92.2
%R	11.4	13.0	1.1	0.6	0	0.6	0	1.9

Table 4 continued

	FLC		c.a.	p.op.	c.a.	p.op.	c.a.	p.op.
	c.a.	p.op.						
<i>Candida</i> spp.								
%S	87.5	81.9						
%R	1.1	2.6						

%S: all pathogens of the respective categories are susceptible to the tested antimicrobial regimen, or no pathogen of the respective categories was isolated. %R: at least one pathogen of the respective categories is resistant to all agents of the tested regimen. Missing to 100 %: no full, but intermediate or unknown susceptibility of at least one pathogen to at least one agent

TZP or CTX (plus metronidazole) provided only limited coverage (69.5–95.5 %) when all enterobacteriaceae found in one patient were considered. Combination of these agents with an aminoglycoside—as suggested by the IDSA guidelines [5] when resistant organisms are suspected—could considerably improve the spectrum adequacy rate. No carbapenem-resistant enterobacteriaceae were observed in this study, leaving carbapenems such as MEM as a theoretically fail-safe option.

When *enterococci* are of concern, the intrinsically active betalactams (TZP, MEM) alone did not provide reliable coverage due to a high percentage of ampicillin-resistant strains. This calls for combination with linezolid or vancomycin. Particularly with regard to *enterococci*, TGC offers an interesting spectrum, with no resistance observed in this study. Additionally, TGC has activity in multi-drug resistant enterobacteriaceae, including CRE, and it is approved as monotherapy for treatment of complicated intra-abdominal infection. However, the SAR of TGC monotherapy remained below 85 %. It is interesting that these rates were nearly identical in community acquired and postoperative cases, maybe indicating that the mechanisms leading to increasing resistance to other agents do not (yet) apply in the same way to TGC. In fact, reasons for inadequacy were mostly isolation of *Proteus* spp., which is generally easy to treat, but not a suitable target for TGC. Addition of CIP or GEN (or less effectively CTX) could close this gap. However, tigecycline has been associated with increased mortality and noncure-rates [15], and should be reserved for situations when alternative treatments are not suitable [16]. The rather low plasma concentrations compared to sensitivity breakpoints and the bacteriostatic activity of tigecycline have been discussed as potential explanations for the higher rate of treatment failure [15], but the defined limitations in spectrum (*Proteus* spp., *P. aeruginosa*) might also contribute. Although this is purely speculative, there may be more than one good reason for combination of tigecycline with a “classical” bactericidal agent such as a betalactam, a fluoroquinolone or an aminoglycoside.

Bearing the limitations of our analysis in mind, these results may offer some guidance on what antibacterial regimen to choose in cases of the highest severity and risk. Considering the regimens with a SAR of 95–100 %, these would be triple combinations of TZP or CTX (each plus GEN plus VAN or LZD), or double combinations with MEM (plus VAN or LZD) or TGC (plus CIP or GEN) for community acquired or postoperative peritonitis. For cases of lower severity and risk, regimens with lower SAR can be selected. Since the SAR is a patient-based index, differences can be directly translated into a *number needed to treat*. Irrespective of the absolute value, a regimen with a 5 % lower SAR will leave 1 additional patient out of 20 with formally inadequate spectrum, which may or may not affect clinical outcome. This consideration may be particularly helpful when the alternative with higher SAR is either costly (e.g. LZD, TGC) or toxic (e.g. GEN, VAN).

Some limitations of our analysis must be discussed. First, because all data were obtained retrospectively, several relevant aspects of the case characteristics were no longer accessible to us, particularly those on the individual antimicrobial treatment. All samples were probably obtained after some antibiotic (at least perioperative prophylaxis for laparotomy) had been administered. It is therefore possible that some susceptible pathogens may have been lost to detection. This would be problematic if ultra-broad spectrum antibiotics or combinations had often been used (eradicating even pathogens of “typical” resistance), or if a large number of samples had appeared to be completely sterile (excluding these cases completely from the analysis). Then, the prevalence of the more persistent and/or resistant pathogens could have been grossly overestimated. However, the microbiological patterns we observed are fairly consistent with results from other studies and our local surveillance data. Severe underrepresentation of highly susceptible pathogens (e.g. *streptococci*) would be of academic, but not of therapeutic importance. Second, antimicrobial susceptibility testing may be inaccurate. In particular, variable results have been reported for TZP with automated systems [17,

18]. The epidemiological cut-off values (ECOFF) of most enterobacteriaceae for TZP is identical (8 mg/L) to the susceptibility breakpoint (EUCAST rationale documents: <http://www.eucast.org/documents/rd>), and small variations of the test result may easily lead to categorisation of susceptible strains as intermediate. For cefotaxime, in contrast, the categorisation is probably more robust because the ECOFF is typically one or several log₂-steps lower than the breakpoint. However, it is unlikely that erroneous categorisation of some isolates would have relevant effects on the global trends of our analysis. Third, our assessment of spectrum-adequacy was done irrespective of relative pathogenic relevance of the isolates, which is unlikely to represent the biological reality of secondary peritonitis. However, to our knowledge, these aspects are not sufficiently understood to be included into a model with clinical data; given the rather loose association between antimicrobial therapy and therapeutic success, there is certainly still much to be learned about the pathogen-host interaction in secondary peritonitis. All in all, although more detailed and refined analysis are certainly possible, we consider our results to be valid and clinically relevant.

Conclusions

We developed a simple but innovative quantitative method to assess the spectrum adequacy of antimicrobial regimens to be used for polymicrobial infections ("battleship approach"), and applied it to a real-life data set of pathogens cultured in patients with secondary peritonitis admitted to the IMCU/ICU. The results of this approach can be used as a rational base to inform e.g. the local adaptation of guidelines.

Abbreviations

SAM: ampicillin/sulbactam; TZP: piperacillin/tazobactam; CXM: cefuroxime; CTX: cefotaxime; ETP: ertapenem; MEM: meropenem; CIP: ciprofloxacin; GEN: gentamicin; TGC: tigecycline; VAN: vancomycin; LZD: linezolid; FLC: fluconazole.

Authors' contributions

The study was planned by CLS, CT and MGK. Data acquisition was done by CLS and CT. Data analysis and interpretation was done by CLS, TA and MGK. The manuscript was drafted by CLS, TA and MGK, and revised by CT. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charité Universitätsmedizin Berlin—Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany. ² Labor Berlin GmbH, Department of Microbiology, Clinical Consulting, Sytler Str. 2, 13353 Berlin, Germany.

Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Received: 22 June 2015 Accepted: 22 October 2015

Published online: 05 November 2015

References

- Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, Miscall BG, Fry DE. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg*. 1991;214:43–9.
- Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intra-abdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 1996;23:486–94.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999;115:462–74.
- Mayne D, Dowdzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators against organisms associated with intra-abdominal infections collected as part of TEST (2004–2009). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:151–7.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfinger M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:133–64.
- Bauer AW, Perry DM, Kirby WM. Single-disk antibiotic-sensitivity testing of staphylococci: an analysis of technique and results. *AMA Arch Intern Med*. 1959;104:208–16.
- Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Tenckhoff M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*. 1966;45:493–6.
- Leclercq R, Canton R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton RP, Nordmann P, Rodloff AC, Rossolini GM, Soussy C-J, Steinbakk M, Winstanley TG, Kahlmeter G. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:141–60.
- De Waele JJ, Tellado JM, Weiss G, Alder J, Knuesmann F, Arvis P, Hussain T, Solomkin JS. Efficacy and safety of moxifloxacin in hospitalized patients with secondary peritonitis: pooled analysis of four randomized phase III trials. *Surg Infect*. 2014;15:567–75.
- Towfigh S, Pasternak J, Poirier A, Leister H, Babinchak T. A multicentre, open-label, randomized comparative study of tigecycline versus ceftriaxone sodium plus metronidazole for the treatment of hospitalized subjects with complicated intra-abdominal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1274–81.
- Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, Röher HD. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1513–9.
- Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, Prud'homme M, de La Coussaye JE. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:569–76.
- Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, Dupont H. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIA study. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:785–94.
- Blot PDS, Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs*. 2012;72:e17–32.
- Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1699–709.
- Drug Safety and Availability—FDA Drug Safety Communication. FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new boxed warning <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety/ucm369580.htm>.
- Karlowsky JA, Weaver MK, Thomsberry C, Dowdzicky MJ, Jones ME, Sahn DF. Comparison of four antimicrobial susceptibility testing methods to determine the in vitro activities of piperacillin and piperacillin-tazobactam against clinical isolates of enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3339–43.
- Ling TKW, Liu ZK, Cheng AFB. Evaluation of the VITEK 2 system for rapid direct identification and susceptibility testing of gram-negative bacilli from positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4705–7.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Christoph Töpper, Cathérine L. Steinbach, Christoph Dorn, Alexander Kratzer, Sebastian G. Wicha, Michael Schleibinger, Uwe Liebchen, Frieder Kees, Bernd Salzberger, Martin G. Kees. *Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients – Possible Role of Drug-Drug Interactions*, Therapeutic Drug Monitoring, 38: 573-578, October 2016

Impact factor 2.178 (2016)

Michael Schleibinger, Cathérine L. Steinbach, **Christoph Töpper**, Alexander Kratzer, Uwe Liebchen, Frieder Kees, Bernd Salzberger, Martin G. Kees. *Protein Binding Characteristics and Pharmacokinetics of ceftriaxone in ICU Patients*, British Journal of Clinical Pharmacology, March 2015

Impact factor 3.830 (2015)

Cathérine L. Steinbach, **Christoph Töpper**, Thomas Adam, Martin G. Kees. *Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis: a retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients*, Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 14:48, December 2015

Impact factor 2.083 (2015)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen ausdrücklichen Dank all denen aussprechen, die diese Arbeit möglich gemacht haben.

Mein besonderer Dank gilt Privatdozent Dr. med. Martin Kees für die Bereitstellung des Themas sowie die ausgesprochen intensive und geduldige Betreuung.

Herrn Professor Dr. med. Christoph Stein für die Möglichkeit an seiner Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité, Campus Benjamin Franklin, als Doktorand dieses Forschungsprojekt durchzuführen.

Danken möchte ich auch Professor Dr. pharm. Frieder Kees, Dr. pharm. Christoph Dorn und Dr. pharm. Alexander Kratzer des Lehrstuhls der Universität Regensburg für die Analyse der gewonnenen Proben.

Meinen Kollegen Cathérine Steinbach, Michael Schleibinger, Dr. med. Bernd Salzberger und Uwe Liebchen danke ich für die Gelegenheit der Zusammenarbeit an diesem Projekt.

Danken möchte ich zudem Herrn Dr. pharm. Sebastian G. Wicha danke ich für die pharmakokinetischen Berechnungen sowie die statistischen Analysen, sowie Herrn Privatdozent Dr. Thomas Adam für die Beteiligung an den mikrobiologischen Auswertungen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie für die fortwährende Begleitung und Unterstützung.