

Aus der
Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler



Analysen zur Dosisoptimierung von Antibiotika bei kritisch kranken Intensivpatienten

Schriftliche Habilitationsleistung

vorgelegt von

Dr. med. Michael Zoller

(2020)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitende Zusammenfassung.....	3
1.1. Hintergrund.....	3
1.2. Fragestellungen.....	7
2. Ergebnisse	7
2.1. DRAK-Studie.....	7
2.2. Taubert M*, Zoller M*, Maier B, Frechen S, Scharf C, Holdt LM, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zander J. Predictors of inadequate linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2016 Aug 22; 60(9): 5254-61	9
2.3. Taubert M, Zander J, Frechen S, Scharf C, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zoller M. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2017 Aug 1;72(8):2304-2310.	11
2.4. Zander J, Döbbeler G, Nagel D, Maier B, Scharf C, Huseyn-Zada M, Jung J, Frey L, Vogeser M, Zoller M. Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients--a prospective observational study. <i>Crit Care.</i> 2016 Apr 4; 20: 79	12
2.5. Zander J, Döbbeler G, Nagel D, Scharf C, Huseyn-Zada M, Jette J, Frey L, Vogeser M, Zoller M. Variability of piperacillin concentrations in relation to tazobactam concentrations in critically ill patients. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2016 Oct; 48(4): 435-9.....	15
2.6. Ehmann L*, Zoller M*, Minichmayr IK, Scharf C, Maier B, Schmitt MV, Hartung N, Huisinga W, Vogeser M, Frey L, Zander J, Kloft C. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study. <i>Crit Care.</i> 2017 Oct 21; 21(1): 263.	16
2.7. Li X*, Zoller M*, Fuhr U, Huseyn-Zada M, Maier B, Vogeser M, Zander J*, Taubert M*. Ciprofloxacin in critically ill subjects: considering hepatic function, age and sex to choose the optimal dose. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2019 Mar 1; 74(3): 682-90.	18
3. Schlussfolgerung	20
4. Ausblick	21
5. Publikationen der kumulativen Habilitationsleistung	23
6. Literaturverzeichnis.....	24
7. Danksagungen.....	26

1. Einleitende Zusammenfassung

1.1. Hintergrund

Die Behandlung von Patienten mit schweren Infektionen ist eines der vordringlichsten medizinischen Probleme. Die Prävalenz von schweren Infektionen auf Intensivstationen liegt bei 20 bis 80 Prozent. Ca. 500.000 Patienten in der Europäischen Union erleiden jedes Jahr eine Sepsis. Die Letalitätsraten bei solchen schweren Infektionen sind sehr hoch und liegen z. B. bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in Deutschland bei 40 Prozent [SepNet 2016]. Darüber hinaus droht durch die Zunahme an Resistenzen gegenüber den eingesetzten Antibiotika das vermehrte Auftreten von Infektionen durch multi- oder panresistente Stämme, die durch herkömmliche Antibiotika nur noch eingeschränkt oder überhaupt nicht mehr zu behandeln sind. Analysen zur Dosisoptimierung von Antibiotika bieten die Möglichkeit, zu einer verbesserten antibiotischen Therapie der kritisch kranken Patienten auf Intensivstation beizutragen. Auf der Grundlage von medizinischen und politischen Publikationen in den letzten Jahren ist es unerlässlich, im Rahmen der rationalen Antibiotikatherapie im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen die Therapien von Intensivpatienten zu analysieren und dadurch in Zukunft zu verbessern. 2011 veröffentlichte die WHO einen strategischen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen [WHO 2011]. Eines der sieben strategischen Ziele ist die Förderung von Strategien für einen vernünftigen Umgang mit Antibiotika und die Stärkung der Surveillance des Antibiotikaverbrauchs. In Deutschland und Österreich wurde dazu 2013 unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) die AWMF-S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung der rationalen Antibiotikaaanwendung im Krankenhaus“ veröffentlicht; darin wird die Optimierung der Dosierungsintervalle und Infusionsdauer insbesondere bei kritisch kranken Patienten empfohlen, am besten unter Nutzung eines Therapeutischen Drug Monitorings [S3-Leitlinie]. Der G7-Gipfel im Juni 2015 in Deutschland schrieb in seiner Abschlusserklärung: „Wir unterstützen uneingeschränkt den kürzlich beschlossenen globalen Aktionsplan der WHO zu Antibiotikaresistenzen.“ [G7-Gipfel 2015]. Auch auf dem G20-Gipfel im Jahr 2017 in Hamburg wurde die Bekämpfung antimikrobieller Resistenzen und eine bessere Kontrolle des Antibiotikaeinsatzes bei Menschen in der Abschlusserklärung nochmals bekräftigt, zudem wurde die Erarbeitung nationaler Aktionspläne gefordert [G20 Gipfel 2017]. Der vom Bundeskabinett schon zwei Jahre zuvor verabschiedete nationale Aktionsplan „DART 2020 – Antibiotikaresistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier“ berichtet, dass in der Humanmedizin bis zu 50 Prozent der Antibiotikatherapien inadäquat sind, z. B. wegen ungeeigneter Dosierung oder Therapiedauer [DART 2020]. In den letzten Jahren rückte deswegen in der Intensivmedizin das Therapeutische Drug Monitoring von Antibiotika immer weiter in den Fokus als Ansatzpunkt zur Optimierung der Antibiotikatherapie und damit der Verbesserung des Outcomes von kritisch kranken Patienten. Viele Studien konnten zeigen, dass die Serumkonzentrationen bei Intensivpatienten häufig im subtherapeutischen Bereich liegen [Zoller et al., 2014; Blot et al., 2014; Udy et al., 2012; Roberts et al., 2014]. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Dosisoptimierung von Antibiotika bei kritisch kranken Intensivpatienten notwendig ist und ein Therapeutisches Drug Monitoring sowie populationskinetische Analysen hilfreich sind, um bei dieser durch

Fehldosierung höchstgefährdeten Patientengruppe adäquate Antibiotikakonzentrationen sicherzustellen. Dadurch können eine verbesserte antimikrobielle Wirkung erreicht, die Toxizität vermindert und die Gefahr der Resistenzentwicklung reduziert werden.

Bislang ist aber nur in Ansätzen untersucht, wie die Serumkonzentrationen von Antibiotika bei Patienten auf Intensivstationen tatsächlich sind. Die Dosierung erfolgt deshalb auch bei kritisch Kranken meist nach den Dosisangaben in den Fachinformationen, unter Berücksichtigung von Dosisanpassungen bei Organfunktionsstörungen. Gerade bei diesen Patienten wird aber die Pharmakokinetik durch komplexe und teils gegenläufige Prozesse beeinflusst, sodass die Antibiotikakonzentrationen stark variieren und nur schwer vorherzusagen sind. So können verschiedene pharmakokinetische Zielgrößen durch Multiorganversagen, durch systemische inflammatorische Veränderungen wie z. B. ein kapilläres Leck (Abbildung 1), aber auch durch therapeutische Verfahren stark variieren.

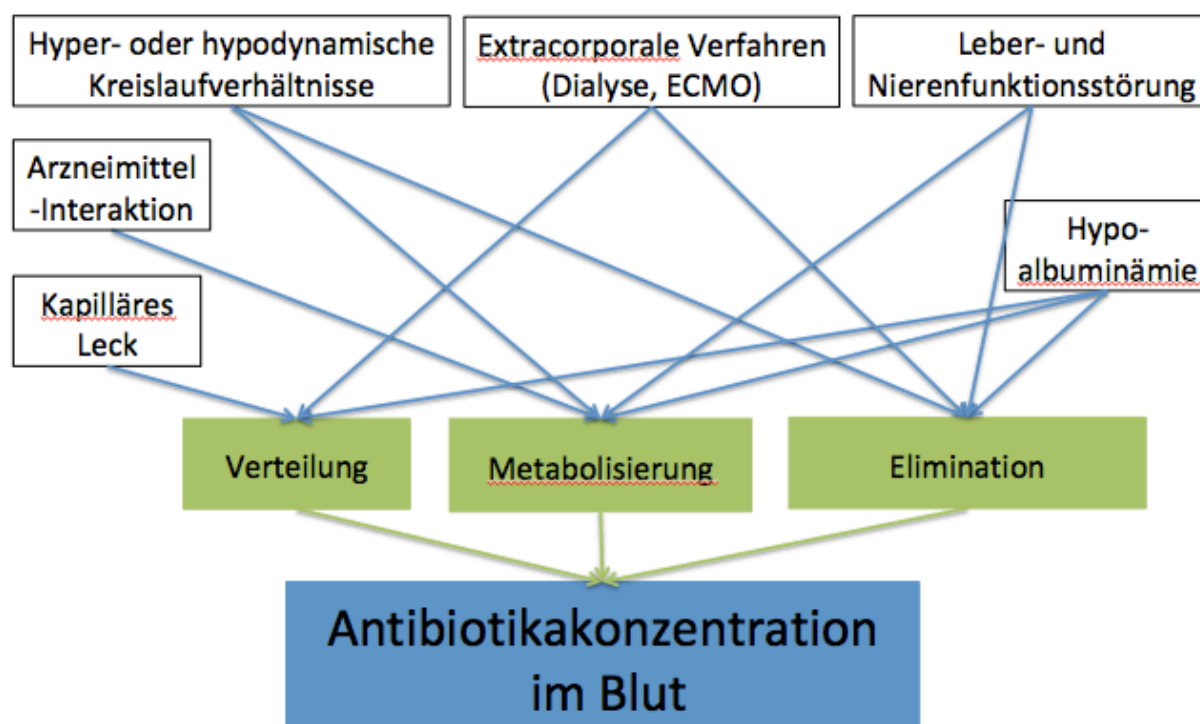


Abbildung 1. Einflussfaktoren auf die Antibiotikakonzentration im Blut bei kritisch kranken Intensivpatienten.

Für die Antibiotika-Pharmakokinetik bei spezifischen Untergruppen von Patienten auf den Intensivstationen, z. B. mit komplizierten Therapieformen wie Organtransplantationen oder extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO), sind kaum Untersuchungen vorhanden. Bei schwerstseptischen Patienten kommen in den letzten Jahren vermehrt Cytokin-Filter zum Einsatz, um überschießende Cytokinfreisetzung (Cytokinsturm) beim kritisch kranken Patienten durch Adsorption zu mindern. Erste In-vitro-Daten zeigen jedoch, dass dabei auch Antibiotika adsorbiert werden können [Zoller et al., 2015], die wiederum als kausale Therapie entscheidend für den Therapieerfolg sind. Selbst bei regelmäßig eingesetzten Therapieverfahren wie Nierenersatzverfahren bei Intensivpatienten liegen nur wenige pharmako-

kinetische Daten für Antibiotikakonzentrationen vor. Von besonderer Relevanz sind bei Intensivpatienten insbesondere die Antibiotika, die ein geringes Verteilungsvolumen haben, kaum metabolisiert werden und über die Niere ausgeschieden werden. Diese Faktoren führen dazu, dass sich die Antibiotikakonzentrationen bei Entzündungen durch Änderung des Verteilungsvolumens bei kapillärem Leck und auch bei Nierenersatzverfahren stark verändern können. Darüber hinaus sind bestimmte Antibiotika, die häufig in der Intensivmedizin eingesetzt werden und bei denen es in der Literatur erste Hinweise gibt, dass hohe Variabilität bei Intensivpatienten auftreten kann, von großem Interesse. Daher haben wir in einer Beobachtungsstudie (DRAK-Studie: Drug-Monitoring von Antibiotika bei Kritisch kranken Intensivpatienten, Clinicaltrials.gov NCT01793012) bei 186 Intensivpatienten mit beginnenden schweren Infektionen über einen Zeitraum von vier Tagen die Konzentrationen von 6 wichtigen Antibiotika mithilfe einer validen Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS)-Messung [Zander et al., 2014] im Serum bestimmt. Ziel war es, die Pharmakokinetik der verschiedenen Antibiotikakonzentrationen bei kritisch kranken Intensivpatienten zu analysieren und dabei verschiedene Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik dieser Antibiotika zu identifizieren. Die besondere klinische Relevanz für künftige Therapie-Regime zeigte der Abgleich der gemessenen Plasmakonzentrationen unserer Patienten mit den definierten therapeutischen Bereichen der verschiedenen Antibiotika. Bei Standarddosierung in der Initialphase der Therapie zeigten 30 bis 70 Prozent der Patienten eine Unterdosierung bei allen der beobachteten Antibiotika. Aufgrund der Bedeutsamkeit wurden in dieser Habilitationsarbeit die Pharmakokinetik von Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Linezolid und Ciprofloxacin genauer beleuchtet und auf mögliche Dosisoptimierung untersucht. So sind dabei neben dem frühen Einsatz des richtigen Antibiotikums und ggf. der Sanierung des Infektionsorts adäquate Antibiotikakonzentrationen am Zielort Schlüsselemente erfolgreicher antibiotischer Therapien. Letzteres bedeutet, dass ausreichend hohe und andauernde Antibiotikakonzentrationen vorhanden sein sollten, um Erreger effektiv zu bekämpfen. Hierzu können pharmakokinetische mit pharmakodynamischen Überlegungen (PK/PD) verbunden werden. So sollte z.B. die Antibiotikakonzentration zumindest zeitweise oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des jeweiligen Erregers liegen (Abbildung 2). Für die unterschiedlichen Antibiotika korrelieren unterschiedliche PK/PD-Modelle (Tabelle 1).

Auf der Grundlage unserer Daten entwickelten wir populationskinetische Modelle zur besseren Vorhersagbarkeit der Pharmakokinetik von Antibiotika bei kritisch kranken Intensivpatienten, um konzeptionelle Ansätze für eine verbesserte Dosierung von Antibiotika zu analysieren. So konnten wir z.B. zeigen, dass die alleinige Messung der Talspiegel von Linezolid ausreicht, um eine sehr gute Vorhersagbarkeit über die Pharmakokinetik des Antibiotikums bei kritisch kranken Intensivpatienten zu erhalten [Zoller et al., 2014].

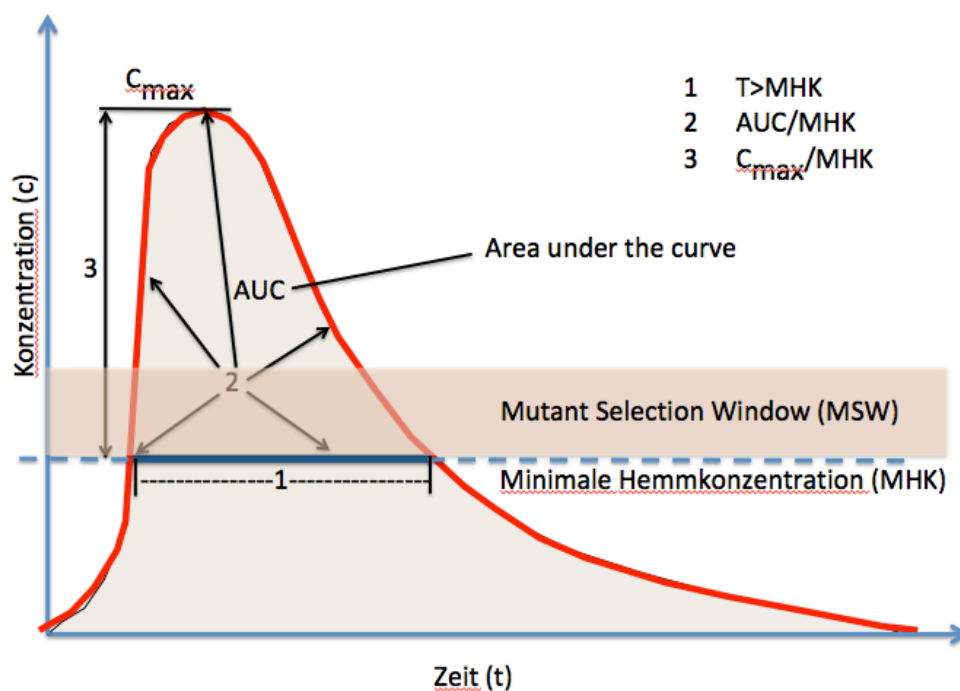


Abbildung 2. MHK, minimale Hemmkonzentration; C_{max} , Spitzenspiegel; AUC_{0-24} , Fläche unter der Konzentrationskurve über 24 h; $T > \text{MHK}$, zeitabhängige antimikrobielle Substanzen; $C_{\text{max}}/\text{MHK}$, konzentrationsabhängige antimikrobielle Substanzen; $\text{AUC}_{0-24}/\text{MHK}$, konzentrationsabhängige antimikrobielle Substanzen mit Zeitabhängigkeit; MSW, Mutant Selection Window beschreibt das antimikrobielle Konzentrationsfenster, ausgehend von der minimalen Hemmkonzentration (MHK) bis zu der Konzentration, die das Wachstum der einfachen, einstufigen Bakterienmutationen nicht mehr hemmt.

Substanzklasse	$C_{\text{max}}/\text{MHK}$	AUC/MHK	$t > \text{MHK}$
Beta-Lactame	–	–	X
Makrolide	–	–	X
Azithromycin	–	X	–
Tetracycline	–	X	–
Glycylcycline	–	X	–
Glykopeptide	–	X	X
Fluorchinolone	X	X	–
Aminoglykoside	X	–	–
Oxazolidinone	–	X	X
Fosfomycin	–	–	X
Lincosamide	–	–	X
Zyklische Lipopeptide	X	X	–

–: Weniger gute Korrelation zwischen den Parametern und der klinischen Wirkung
 X: gute Korrelation zwischen den Parametern und der klinischen Wirkung

Tabelle 1. PK/PD, Parameter von Antibiotikagruppen; MHK, minimale Hemmkonzentration; $C_{\text{max}}/\text{MHK}$, Spitzenspiegel oberhalb MHK; AUC/MHK , Fläche unter der Konzentrationskurve oberhalb der MHK; $T > \text{MHK}$, Zeit oberhalb MHK [Bodmann et al., 2018].

Ziel dieser Forschungsarbeit war, die Pharmakokinetik der verschiedenen Antibiotika (u. a. Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Linezolid und Ciprofloxacin) bei kritisch kranken Intensivpatienten zu analysieren, ein Therapeutisches Drug Monitoring für diese Antibiotika auf der Intensivstation zu etablieren und auf der Grundlage dieser Daten, populationskinetische Modelle zur besseren Vorhersagbarkeit der Pharmakokinetik von Antibiotika zu entwickeln. Hierdurch sollen neue konzeptionelle Ansätze für eine effektivere Dosierung von Antibiotika entwickelt werden, die dann neu identifizierte oder besser beschriebene substantielle Einflussfaktoren bei kritisch kranken Intensivpatienten berücksichtigen.

1.2. Fragestellungen

Zweck der wissenschaftlichen Arbeit war, die Dosierung von Antibiotika bei kritisch kranken Patienten zu optimieren und damit einen Ansatz der rationalen Antibiotikatherapie auf Intensivstation zu verfolgen.

Folgende Themen wurden dabei analysiert:

1. Einflussfaktoren auf die Linezolid-Konzentration im Serum bei kritisch kranken Patienten [Taubert et al., 2016].
2. Untersuchung verschiedener Dosisregime zur Dosisoptimierung von Linezolid bei Intensivpatienten [Taubert et al., 2017].
3. Auswertung der erreichten Piperacillin-Konzentrationen im Serum nach Standarddosierungen von Piperacillin bei kritisch kranken Patienten und Bewertung von Einflussfaktoren [Zander et al., Crit Care., 2016].
4. Vergleich der Pharmakokinetik von Piperacillin und Tazobactam beim kritisch kranken Intensivpatient [Zander et al., Int J Antimicrob Agents.. 2016].
5. Identifikation von Einflussfaktoren auf die Meropenem-Konzentration des kritisch kranken Patienten und eine Bewertung der erreichten Konzentrationen [Ehmann et al., 2017].
6. Ermittlung von Einflussfaktoren auf die Ciprofloxacin-Konzentration und die Dosisoptimierung von Ciprofloxacin beim kritisch Kranken [Li et al., 2019].

2. Ergebnisse

2.1. DRAK-Studie

Zur Analyse der Antibiotikakonzentrationen bei kritisch kranken Intensivpatienten wurden in der DRAK-Studie von März 2013 bis Januar 2015 insgesamt 186 kritisch kranke Intensivpatienten auf den anästhesiologischen Intensivstationen im Klinikum Großhadern eingeschlossen. Über einen Beobachtungszeitraum von vier Tagen wurden zahlreiche Konzentrationsbestimmungen von Linezolid, Piperacillin/Tazobactam, Ciprofloxacin und

Meropenem durchgeführt und klinische, laborchemische und mikrobiologische Parameter erhoben (Abbildung 3).

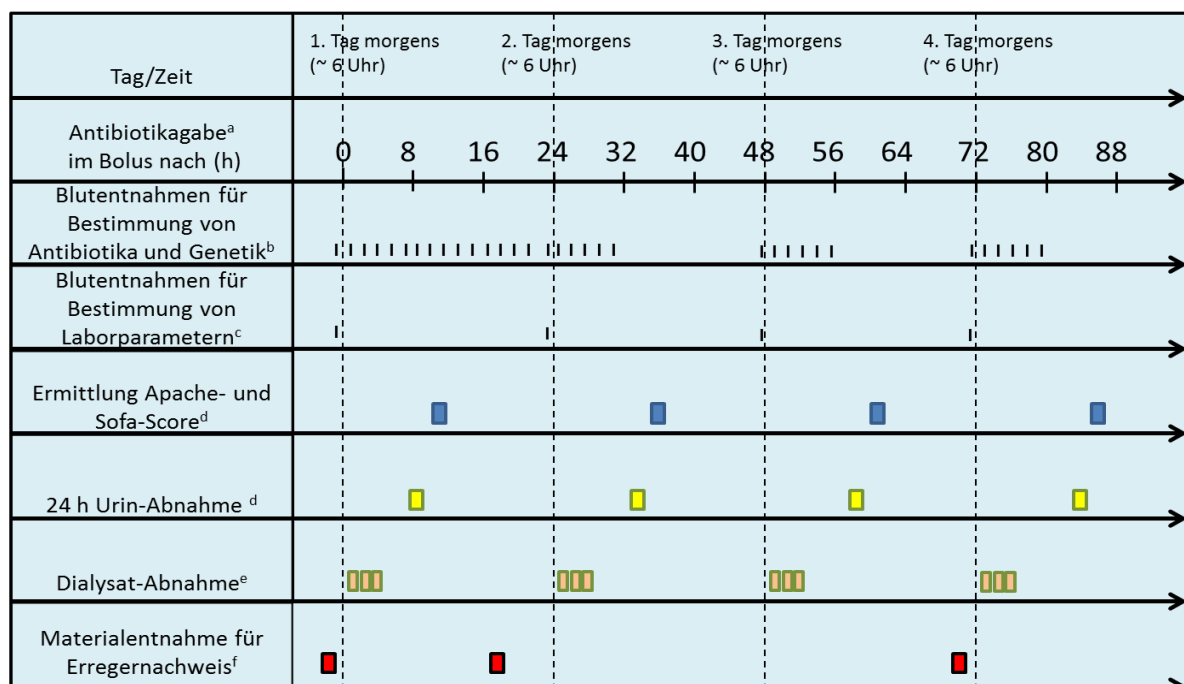


Abbildung 3. ^a bei dreimaliger Antibiotikagabe eines Antibiotikums pro Tag; ^b Antibiotikakonzentrationsmessungen erfolgen 15 min, 30 min, 1,5 h, 4 h und 8 h (12 h) nach Beginn der Antibiotikainfusion; ^c im Rahmen der Routineuntersuchungen für zusätzliche Messungen von klinisch-chemischen und hämatologischen Parametern; ^d einmal pro 24 h, immer zum gleichen Zeitpunkt; ^e zusammen mit den entsprechenden Blutentnahmen 30 min, 60 min und 3-3,5 h nach dem Ende der Antibiotikainfusion; ^f Erregernachweise werden im Rahmen der Routine nach klinischer Einschätzung durchgeführt.

Die Auswertung der erhobenen Scoring-Systeme ergab für den APACHE-II-Score einen durchschnittlichen Wert von 26 und für den SOFA-Score einen Mittelwert von 11. Diese Werte gehen mit einem Letalitätsrisiko von 40 bis 50 % einher [Ferreira et al., 2001; Knaus et al., 1985] und verdeutlichen, wie schwer die Patienten erkrankt waren. Die häufigste Infektion war eine Pneumonie, es waren 48 Patienten dialysepflichtig und 73 Patienten hatten sich einer Lungen- oder Lebertransplantation unterzogen (Tabelle 2).

Patientenzahl	186
Geschlecht (m/w)	115/71
Pneumonie	115
ARDS	43
Peritonitis	29
Dialyse	48
Lebertransplantation	27
Lungentransplantation	46

Parameter	Mittelwert (Min/Max)
Alter (Jahre)	57 (22-94)
Gewicht (kg)	77 (40-150)
Größe (cm)	172 (150-198)
APACHE II	26 (6-51)
SOFA	11 (2-23)

Tabelle 2. Demographische Parameter der Patienten aus der DRAK-Studie.

2.2. Taubert M*, Zoller M*, Maier B, Frechen S, Scharf C, Holdt LM, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zander J. Predictors of inadequate linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Aug 22; 60(9): 5254-61

In einem ersten Schritt erfolgte die Analyse von 52 kritisch kranken Intensivpatienten mit schweren Infektionen aus der DRAK-Studie, die eine Standarddosis (2 x 600 mg/Tag) Linezolid erhalten hatten. Das Ziel war die Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren die dazu führten, dass keine ausreichenden Linezolid-Konzentrationen erreicht wurden. Eine unzureichende Linezolid-Konzentration im Serum unter Standarddosierung zeigte sich schon nach Auswertung der ersten 30 Linezolid-Patienten [Zoller et al., 2014]. Die Einflussnahme von 30 verschiedenen Faktoren auf die Pharmakokinetik von Linezolid wurde durch univariate und multivariate Analyse und ein populationspharmakokinetisches Modell ermittelt. Zu den Einflussfaktoren, die zu einer signifikanten Abnahme der Linezolid-Konzentration führten, gehörten ein höheres Gewicht, eine erhöhte Kreatinin-Clearance, erhöhte Fibrinogen- und Antithrombin-Konzentrationen sowie niedrigeres Laktat, und das

Vorliegen eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS). Neu und am auffälligsten und nicht einfach zu erklären war der Einflussfaktor ARDS. Die Linezolid-Clearance war bei ARDS-Patienten um 82 % erhöht, damit erreichten nur 94 % der Patienten die angestrebte Zielkonzentration von 100 mg x h/l AUC_{12} am vierten Tag nicht (Abbildung 4).

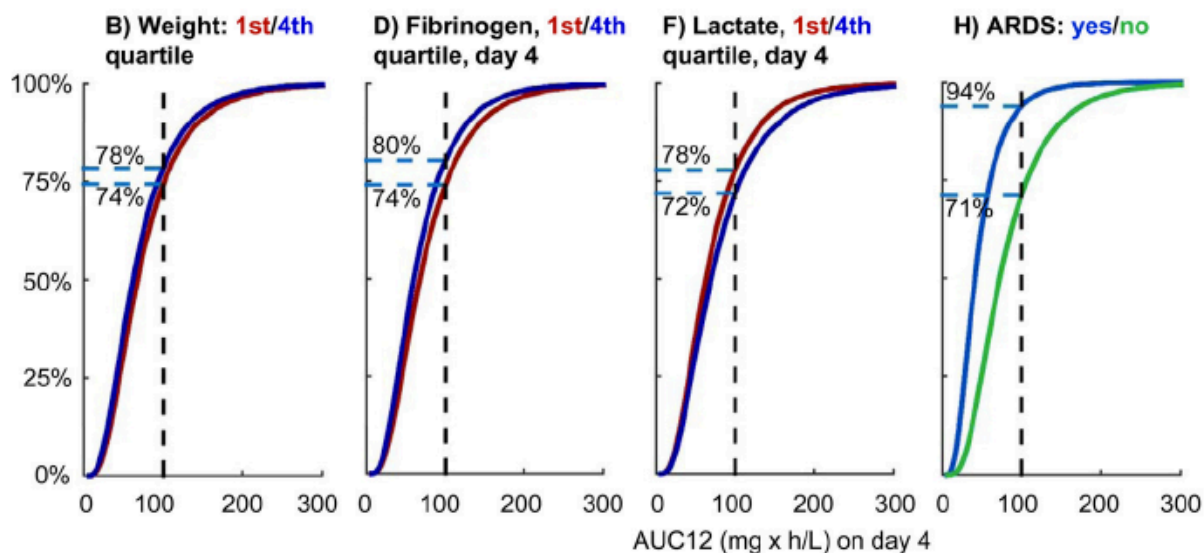


Abbildung 4. Dargestellt sind Effekte von Kovariaten (Gewicht, Fibrinogen, Laktat, ARDS) bei Patienten am vierten Tag. Die kumulativen Häufigkeitsverteilungen der AUC_{12} -Werte der jeweiligen Kovariaten. Prozentsatz der erreichten Linezolid- AUC_{12} -Werte von 100 mg x h/l [3].

Eine mögliche Erklärung für unzureichende Linezolid-Konzentration bei ARDS ist die große Menge an reaktiven Sauerstoffspezies in der Lunge von ARDS-Patienten [Tasaka et al., 2008], die Linezolid nichtenzymatisch oxidieren könnte. Dieses Phänomen sollte in zukünftigen prospektiven Studien noch genauer untersucht werden.

Eine unzureichende Linezolid-Konzentration im Serum bei höherem Gewicht ist durch ein größeres Verteilungsvolumen zu erklären, die erhöhte Kreatinin-Clearance zeigt eine gute Nierenfunktion, die zu einer erhöhten Linezolid-Clearance führen kann. Ähnlich verhält es sich mit erhöhten Fibrinogen- und Antithrombin-Werten, die eine gute Leberfunktion darstellen; womit eine verbesserte Metabolisierung des Linezolid vorstellbar wäre. Das niedrige Laktat ist ein Parameter, der eine gute Kreislauffunktion darstellt mit guter Leber- und Nierendurchblutung, was wiederum zu einer erhöhten Linezolid-Clearance führen könnte. Alle gefundenen signifikanten Einflussfaktoren und die möglichen Erklärungen wurden in einem Model graphisch dargestellt (Abbildung 5).

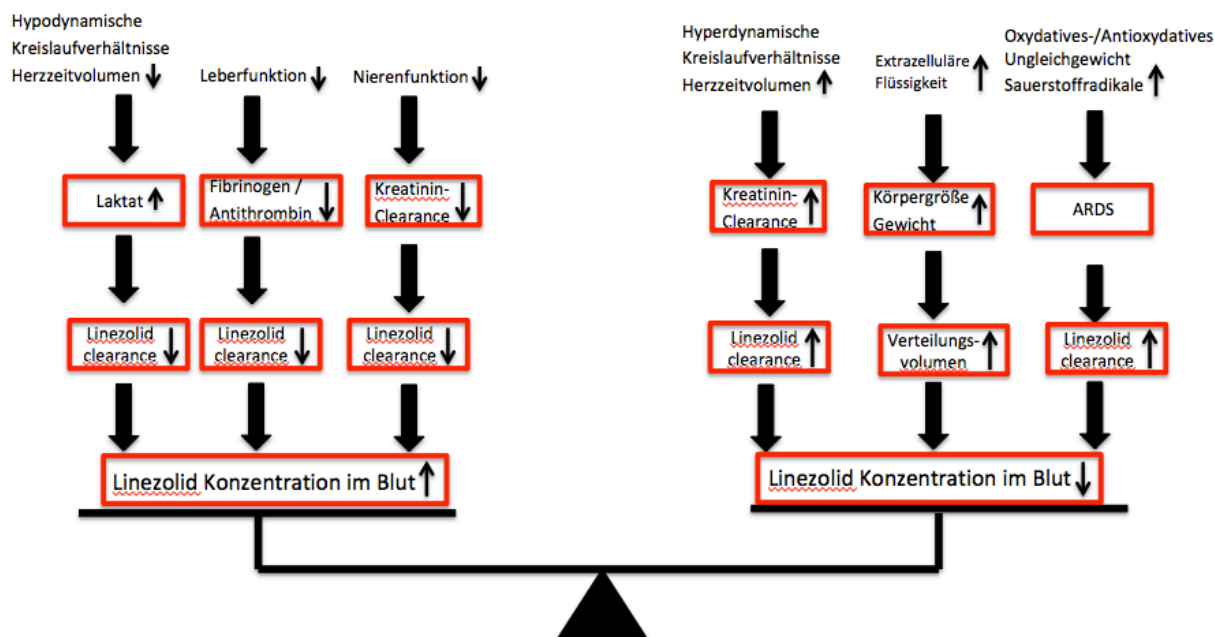


Abbildung 5. Model zur Erklärung der Einflussfaktoren auf die Linezolid-Konzentration im Blut bei kritisch kranken Intensivpatienten.

2.3. Taubert M, Zander J, Frechen S, Scharf C, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zoller M. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. J Antimicrob Chemother. 2017 Aug 1;72(8):2304-2310.

Mit Hilfe eines populationspharmakokinetischen Modells wurden aktuelle Dosierungen und alternative Dosierungsschemata geprüft, um in Zukunft eine effektive Dosierung bei kritisch kranken Patienten zu haben. Die höchste Wahrscheinlichkeit, gemäß $T > \text{MHK}$ das Ziel zu erreichen, wurde für kontinuierliche Infusionen beobachtet (Abbildung 6).

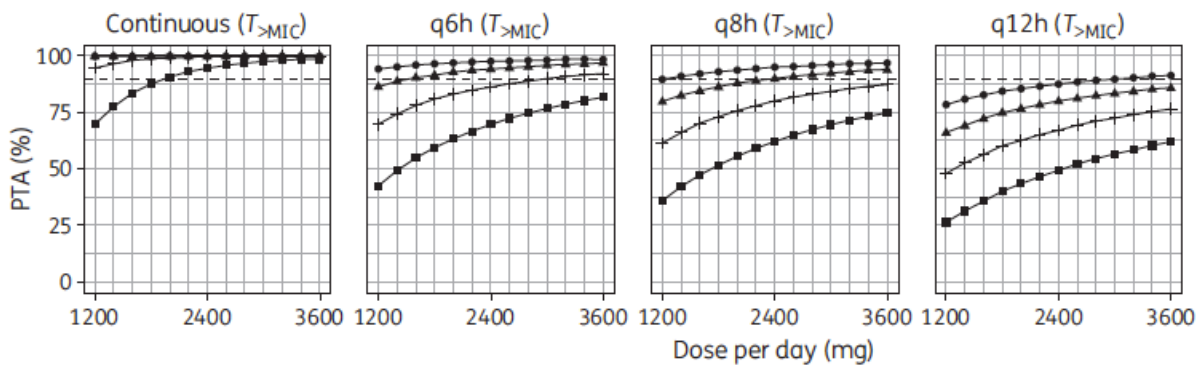


Abbildung 6. Wahrscheinlichkeit, den therapeutischen Bereich zu erreichen, basierend auf $T > \text{MHK}$ und AUC/MHK in verschiedenen Infusionsschemata und Dosierungen von Linezolid für die gesamte Patientengruppe. Probability of Target Attainment (PTA) für verschiedene MHK-Werte (Kreise, 0,5 mg/L; Dreiecke, 1 mg/L; Plus-Symbole, 2 mg/L; Quadrate, 4 mg/L), vier Dosierungsschemata und Linezolid-Dosen (Kontinuierlich; alle 6 h, 8 h und 12 h) von 1200-3600 mg/Tag auf $T > \text{MHK}$. Die gestrichelte Linie gibt das optimale Ziel von 90 % an [4].

Bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) wurde eine deutlich verminderte Wahrscheinlichkeit, den therapeutischen Bereich zu erreichen, beobachtet. Bei Patienten ohne ARDS waren 1200 mg/ Tag, unabhängig vom Dosisregime, nicht ausreichend. Eine höhere Dosis von 1400 mg/Tag, die durch viermalige Infusion von 350 mg oder kontinuierlicher Infusionen verabreicht wurde, hatte schließlich eine weitgehend annehmbare Wahrscheinlichkeit den Zielspiegel zu erreichen. Bei kontinuierlicher Applikation wurden im Vergleich zur 4-x-Infusion am Tag höhere Raten potenziell toxischer Talspiegel (28 % gegenüber 12 %) und Konzentrationen konstant innerhalb des Mutant selection window (15 % gegenüber 0,1%) beobachtet. Damit ist mit einer 4-x-350-mg-Linezolid-Infusion am Tag eine Optimierung der Dosierung für Linezolid bei Intensivpatienten ohne ARDS möglich.

2.4. Zander J, Döbbeler G, Nagel D, Maier B, Scharf C, Huseyn-Zada M, Jung J, Frey L, Vogeser M, Zoller M. Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients--a prospective observational study. Crit Care. 2016 Apr 4; 20: 79

Sechzig schwerstkranke Intensivpatienten mit nachgewiesener oder angenommener Infektion, die je nach Nierenfunktion zwei- bis dreimal täglich 4,5 g Piperacillin/Tazobactam (PIP-TAZ) bekommen haben, wurden in die Beobachtungsstudie eingeschlossen. Über den Beobachtungszeitraum von vier Tagen wurden im Median 29 Konzentrationsbestimmungen von Piperacillin pro Patient (insgesamt 1627) durchgeführt (Abbildung 7).

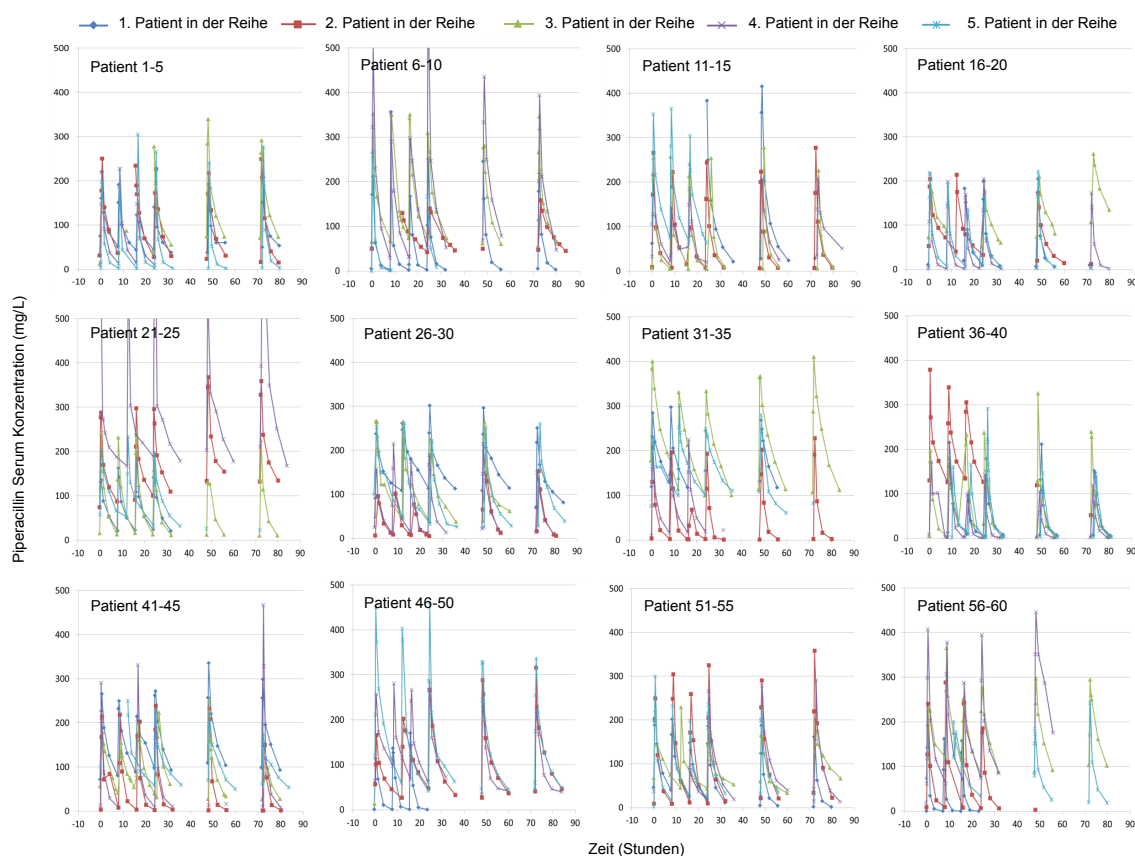


Abbildung 7. Die Abbildung zeigt die Piperacillin-Serumkonzentrationen aller Patienten über einen Zeitraum von vier Tagen. An Tag 1 werden alle Piperacillin-Gaben gezeigt und ab Tag 2 bis 4 nur noch die erste Gabe des Tages gemessen.

Die Piperacillin-Talspiegel zeigten eine interindividuelle Variation des 123- bis > 1785-Fachen an verschiedenen Studientagen (Tabelle 3).

	Niedrigster Piperacillin-Talspiegel (mg/l)	Höchster Piperacillin-Talspiegel(mg/l)	Interindividuelle Variation
Tag 1	0,18	167	928-fach
Tag 2	0,1	178,5	1785-fach
Tag 3	0,74	203	274-fach
Tag 4	1,69	208	123-fach

Tabelle 3. Interindividuelle Variation der Piperacillin-Talspiegel über die vier Studientage.

Jeden Tag hatten ungefähr 50 % bis 60 % der Patienten eine Piperacillin-Konzentration unterhalb der Zielbereiche. Piperacillin hat als Vertreter der Beta-Lactame eine zeitabhängige Abtötungskinetik. Aus diesem Grund sollte zur wirksamen Erregerbekämpfung die Serumkonzentration zwischen zwei Antibiotikagaben über den gesamten Zeitraum oberhalb einer definierten MIC liegen. Bei einer kalkulierten Antibiotikatherapie von Piperacillin wird in der Literatur ein MIC von 16 mg/l [Carlier et al., 2014; Udy et al., 2015] empfohlen. Wenn durchschnittlich 30% des Piperacillins an Plasmaprotein gebunden ist [Lordise et al., 2004; Sime et al., 2014; Wong et al., 2013] und man berücksichtigt, dass nur der freie, proteinungebundene Anteil antimikrobiell wirksam ist, wird eine Gesamt-Piperacillin-Konzentration von 22,5 mg/l im Serum benötigt um 16 mg/l Freie-Piperacillin-Konzentration zu erreichen. Der Zielwert für die therapeutische Wirksamkeit von Gesamt-Piperacillin wurde deshalb mit > 22,5 mg/l für den Talspiegel definiert. Während nur 38 % der Patienten, die dreimal täglich PIP-TAZ erhielten, die Zielkonzentration von 22,5 mg/l erreichten, waren es bei den Patienten, die PIP-TAZ zweimal täglich erhielten, 100 %. Teilt man die Patienten mit dreimal täglicher PIP-TAZ-Gabe nach Nierenfunktion in drei Gruppen (Kreatinin-Clearance > 65 ml/min, 30-65 ml/min bzw. < 30 ml/min), dann erreichen 0 %, 55 % und 100 % der Patienten den Talspiegel von 22,5 mg/l Piperacillin. Die Daten unterstreichen, dass die konventionelle Dosierung von 4,5 g PIP-TAZ dreimal am Tag oft zu ungenügendem Blutspiegel bei kritisch kranken Patienten führt, vor allem bei Patienten mit nur leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion. Im Gegensatz dazu ist eine Unterdosierung seltener bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Patienten mit Nierenersatzverfahren, auch wenn diese Patienten eine nierenfunktionsangepasst reduzierte Dosis von zweimal 4,5 g PIP-TAZ am Tag erhalten (Abbildung 8).

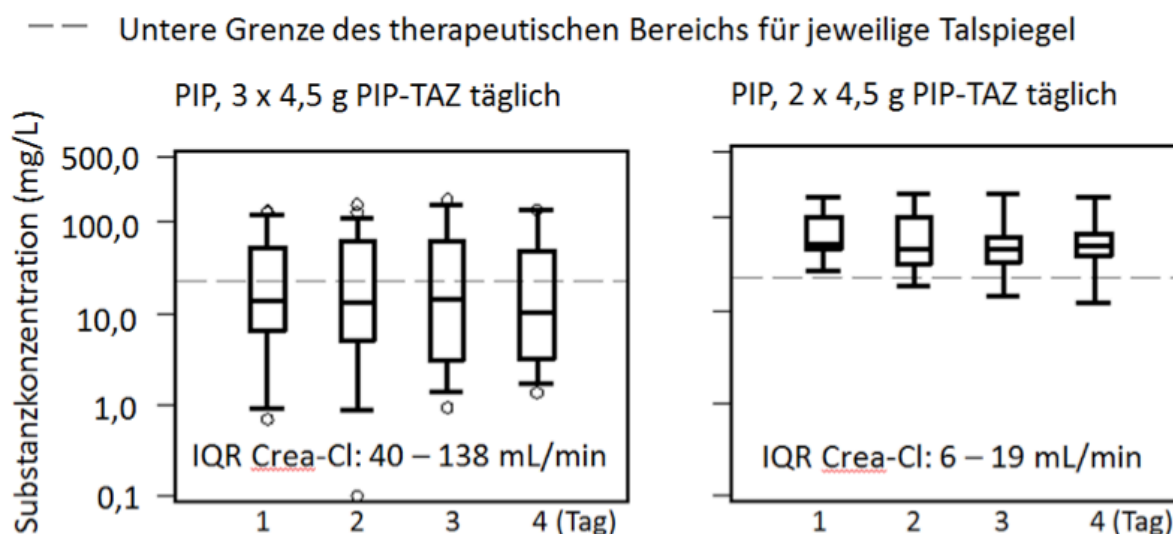


Abbildung 8. Verteilung der Piperacillin-Talspiegel über vier Tage. Links sind die Talspiegel der Patienten zu sehen, die dreimal täglich Piperacillin-Tazobactam (PIP-TAZ) erhalten haben, und rechts der Patienten, die wegen eingeschränkter Nierenfunktion zweimal täglich PIP-TAZ erhalten haben. Boxplots repräsentieren Mediane und Interquartilbereiche, und die Enden der Whisker repräsentieren das 5. und 95. Perzentil.

Zusätzlich war für uns von besonderem Interesse, inwieweit Antibiotikakonzentrationen mit klinischen und labormedizinischen Kenngrößen (z. B. Entzündungsparameter, SOFA-Score) korrelieren. Hier konnten wir zeigen, dass es einen Trend zwischen CRP im Serum und der Piperacillin-Konzentration im Blut der Patienten gibt: Je höher die Piperacillin-Konzentration in der initialen Phase der Antibiotikatherapie war, desto schneller zeigte sich das CRP rückläufig.

2.5. Zander J, Döbbeler G, Nagel D, Scharf C, Huseyn-Zada M, Jette J, Frey L, Vogeser M, Zoller M. Variability of piperacillin concentrations in relation to tazobactam concentrations in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Oct; 48(4): 435-9.

Da die minimale Hemmkonzentration von Piperacillin bei β -Lactamase-produzierenden Bakterien von einer ausreichend hohen Konzentration an Tazobactam abhängt, wurde in einem weiteren Schritt die Beziehung zwischen der Piperacillin- und Tazobactam-Konzentration in einer heterogenen Gruppe kritisch kranker Patienten untersucht. Die Zielbereiche wurden als Talspiegel > 16 mg/l ($> 22,5$ mg/l) und > 4 mg/l ($> 5,7$ mg/l) für die berechneten ungebundenen Konzentrationen (gemessene Gesamtkonzentrationen) von Piperacillin bzw. Tazobactam definiert. Trotz eines hohen Korrelationskoeffizienten ($r = 0,93$) zwischen Piperacillin- und Tazobactam-Talspiegeln variierten die Piperacillin/Tazobactam-Quotienten erheblich. Aus der linearen Regressionsanalyse von Piperacillin- gegenüber Tazobactam-Werten folgt, dass ein Piperacillin-Talspiegel von $22,5$ mg/l mit einem Tazobactam-Talspiegel im Bereich von $1,5$ mg/l bis $10,1$ mg/l assoziiert sein kann. Betrachtet man das 95%-Konfidenzintervall der Regressionsgeraden, wäre ein Talspiegel von 70 mg/l für Piperacillin notwendig, um sicherzustellen, dass die Tazobactam-Konzentration $> 5,7$ mg/l liegt (Abbildung 9). Weitere Studien sind erforderlich, um zu bestätigen, dass die verwendeten therapeutischen Bereiche mit optimalen Ergebnissen bei kritisch kranken Patienten verbunden sind.

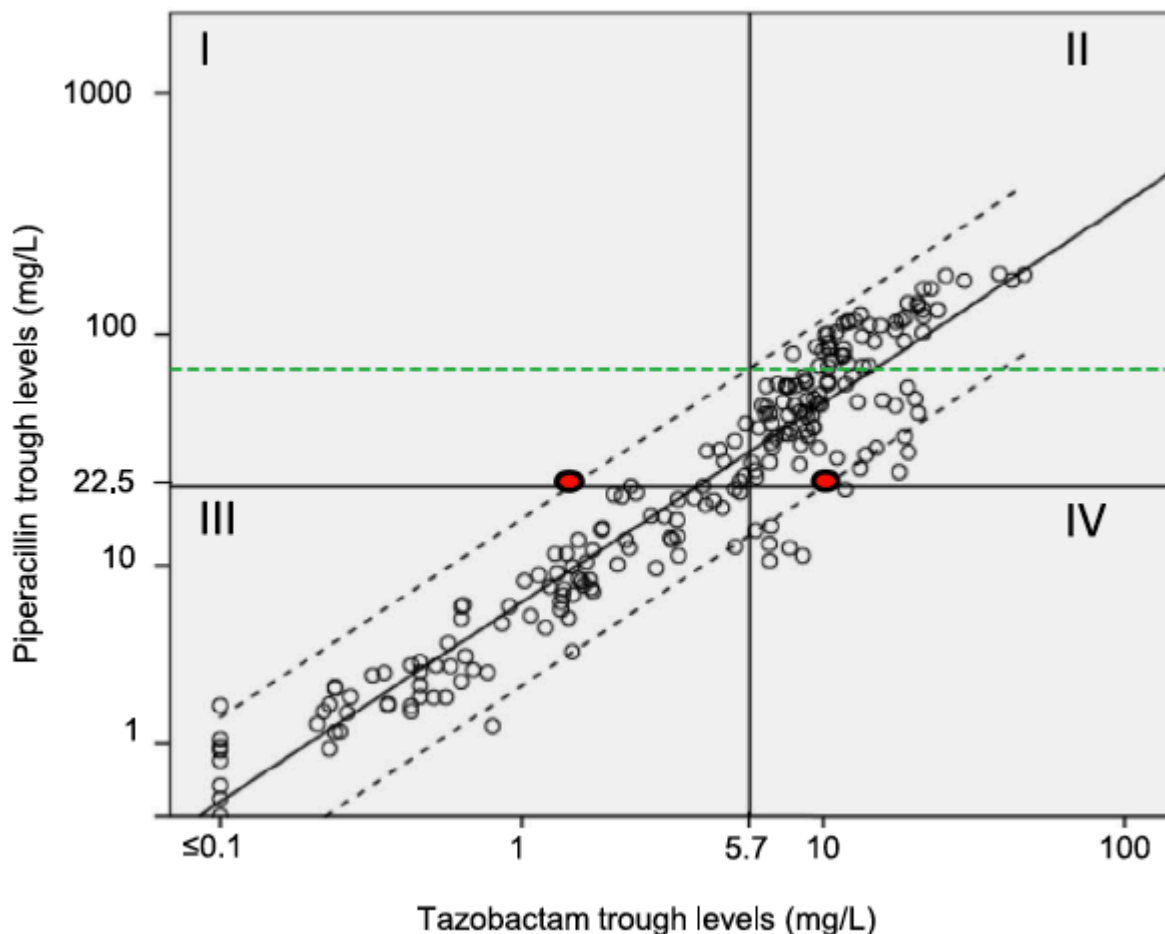


Abbildung 9. Die roten Punkte zeigen die Schnittpunkte zwischen dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall und den verwendeten Piperacillin-Zielschwellen, die die Variabilität der Tazobactam-Konzentration für eine gegebene Piperacillin-Konzentration von 22,5 mg/l darstellt. Die grün gestrichelte Linie markiert eine Konzentration von 70 mg/l Piperacillin, die erforderlich ist, um sicherzustellen, dass zu 95% die Tazobactam-Konzentrationen > 5,7 mg/l erreicht [6].

2.6. Ehmann L*, Zoller M*, Minichmayr IK, Scharf C, Maier B, Schmitt MV, Hartung N, Huisinga W, Vogeser M, Frey L, Zander J, Kloft C. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study. Crit Care. 2017 Oct 21; 21(1): 263.

Ziel dieser Analyse war es, die Standard-Meropenem-Dosierung (3 x 1000 mg als 30-minütige Infusion) in einer heterogenen kritisch kranken Population zu untersuchen, den Einfluss der Nierenfunktion auf die Meropenem-Konzentration im Serum und das Erreichen der Zielkonzentration zu quantifizieren und die Ergebnisse schließlich in ein anwendbares Instrument umzusetzen. Das Erreichen von zwei pharmakokinetischen/pharmakodynamischen

Zielen (100 % $T > \text{MIC}$; 50 % $T > 4 \times \text{MIC}$) wurde für minimale Hemmkonzentrationswerte (MIC) von 2 mg/l und 8 mg/l untersucht. Bei den kritisch kranken Intensivpatienten wurde wieder eine große Variabilität der Meropenem-Konzentration zwischen den Patienten beobachtet ($n = 48$). Das Ziel 100 % $T > \text{MIC}$ konnte bei 48,4 % der Patienten bei einem MIC 2 mg/l erreicht werden, lediglich 20,6 % der Patienten erreichten das Ziel bei MIC 8 mg/l. Ähnliches zeigte sich für das Ziel 50 % $T > 4 \times \text{MIC}$. In der Analyse hatte die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault (CLCRG 25-255 ml/min) den größten Einfluss auf die Meropenem-Serumkonzentration (Tabelle 4). Bei Infektionen mit Krankheitserregern wurde für MIC 2 mg/l eine leichte Nierenfunktionsstörung bis hin zu einer erhöhten Nierenfunktion als Risikofaktor für das Nichterreichen des Ziels identifiziert (für MIC 8 mg/l zusätzlich eine mäßige Nierenfunktionsstörung).

Target	Renal function class	NPatients ¹	N _{C_x} samples	PK/PD target attainment for	
				MIC=2 mg/l	MIC=8 mg/l
50% $T > 4 \times \text{MIC}$			$C_x = C_{4h}$	$C_{4h} \geq 4 \times 2 \text{ mg/l, \%}$ (N _{C_{4h}} samples)	$C_{4h} \geq 4 \times 8 \text{ mg/l, \%}$ (N _{C_{4h}} samples)
	All	41	223	56.1 (125)	7.17 (16)
	Severe RI	1	5	100 (5)	100 (5)
	Moderate RI	12	72	93.1 (67)	12.5 (9)
	Mild RI	11	62	59.7 (37)	1.61 (1)
	Normal RF	13	60	26.7 (16)	1.67 (1)
	Augmented RF	4	24	0 (0)	0 (0)
100% $T > \text{MIC}$			$C_x = C_{8h}$	$C_{8h} \geq 2 \text{ mg/l, \%}$ (N _{C_{8h}} samples)	$C_{8h} \geq 8 \text{ mg/l, \%}$ (N _{C_{8h}} samples)
	All	41	223	48.4 (108)	20.6 (46)
	Severe RI	1	4	100 (4)	100 (4)
	Moderate RI	12	72	91.7 (66)	51.4 (37)
	Mild RI	12	65	46.2 (30)	4.62 (3)
	Normal RF	11	57	14 (8)	3.51 (2)
	Augmented RF	5	25	0 (0)	0 (0)

Tabelle 4. Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zielerreichung für alle Patienten, die keine kontinuierliche Nierenersatztherapie erhalten haben. Kreatinin-Clearance geschätzt nach Cockcroft-Gault-Gleichung, C_x-Konzentration zum spezifischen Zeitpunkt X des Konzentrations-Zeit-Profiles, PK/PD-Pharmakokinetik/Pharmakodynamik, RF-Nierenfunktion, RI-Nierenfunktionsstörung [1].

¹ Die Patienten wurden auf der Grundlage ihres medianen individuellen CLCRG zum Zeitpunkt der C_{4h}- oder C_{8h}-Bestimmung einer Nierenfunktionsklasse zugeordnet: Severe RI (CLCRG 15-29 ml/min); Moderate RI (CLCRG 30-59 ml/min); Mild RI (CLCRG 60-89 ml/min); Normal RF (CLCRG 90-129 ml/min) und Augmented RF (CLCRG ≥ 130 ml/min).

Das untersuchte Standard-Meropenem-Dosierungsschema schien bei einem beträchtlichen Teil der kritisch kranken Patienten zu einer unzureichenden Meropenem-Serumkonzentration zu führen, abhängig von der Nierenfunktion. Ein Tool (MeroRisk-Calculator) zur Bewertung des Risikos einer Nichterreichung des Zielwerts bei Standard-Meropenem-Dosisschema für eine bestimmte Nierenfunktion und einen bestimmten MIC-Wert wurde im Rahmen dieser Publikation in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Charlotte Kloft von der Freien Universität Berlin entwickelt (Abbildung 10).

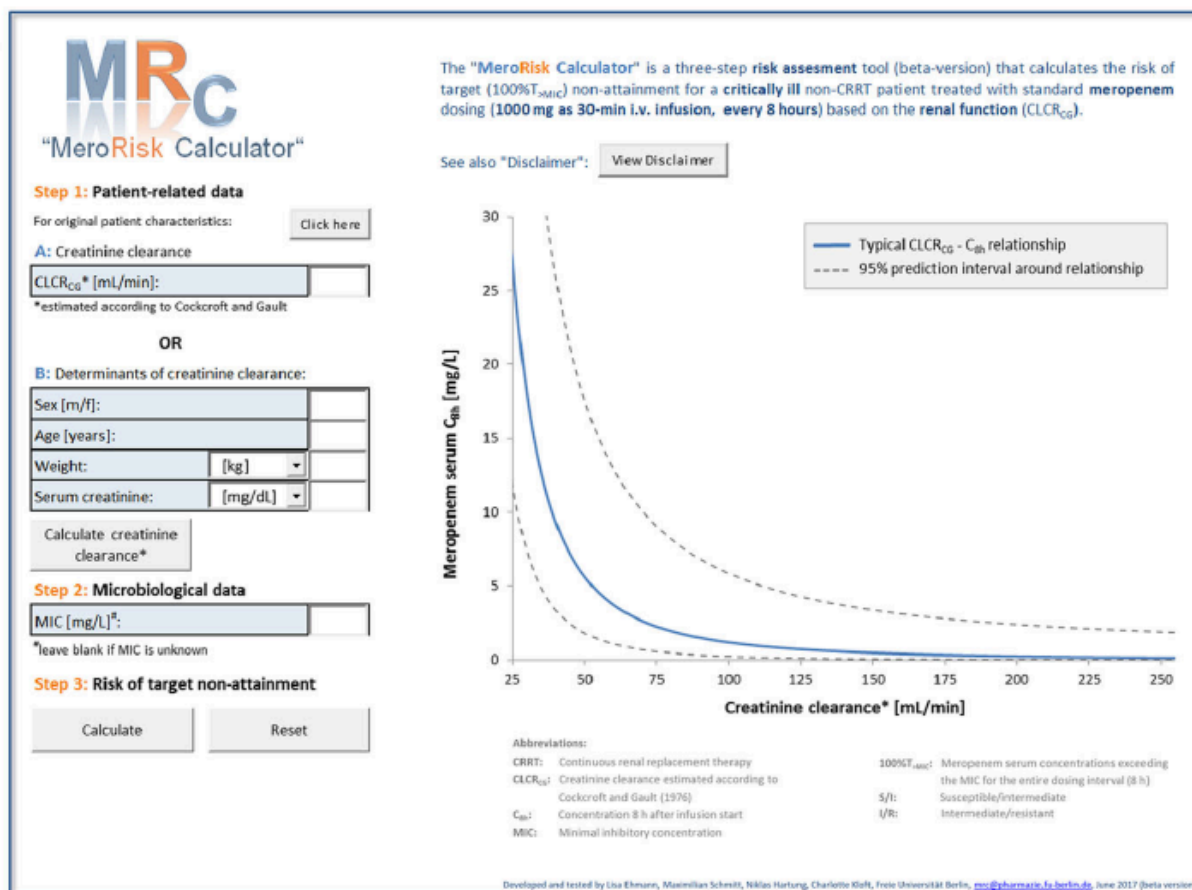


Abbildung 10. Grafische Benutzeroberfläche des MeroRisk-Calculators [1].

2.7. Li X*, Zoller M*, Fuhr U, Huseyn-Zada M, Maier B, Vogeser M, Zander J*, Taubert M*. Ciprofloxacin in critically ill subjects: considering hepatic function, age and sex to choose the optimal dose. J Antimicrob Chemother. 2019 Mar 1; 74(3): 682-90.

Ein populationspharmakokinetisches Modell wurde auf der Basis von 444 Ciprofloxacin-Serumkonzentrationen von 15 kritisch kranken Intensivpatienten entwickelt, um Einflussfaktoren auf die Ciprofloxacin-Serumkonzentration zu untersuchen. Als Einflussfaktor wurde

das Gesamt-Bilirubin als hepatischer Parameter für die Ciprofloxacin-Clearance ermittelt. Als weitere die Ciprofloxacin-Clearance beeinflussende Faktoren, konnte das Alter und das Geschlecht identifiziert werden. Die Ciprofloxacin-Clearance war nicht mit der gemessenen Kreatinin-Clearance assoziiert. Das vorhergesagte Risiko einer möglichen Überdosierung ($> \text{AUC } 250 \text{ mg h/l}$) war selbst bei 1200 mg/Tag Ciprofloxacin für Patienten mit reduziertem CLCRG (30 ml/min: Risiko von 0,7 %) gering, während das Risiko für ältere Frauen mit erhöhtem Bilirubin deutlich höher war. Bei einer 65-jährigen Frau mit einem Gesamt-Bilirubin von 4 mg/dl betrug das Risiko, eine Überdosierung bei 1200 mg/Tag Ciprofloxacin zu erleiden, etwa 20 %.

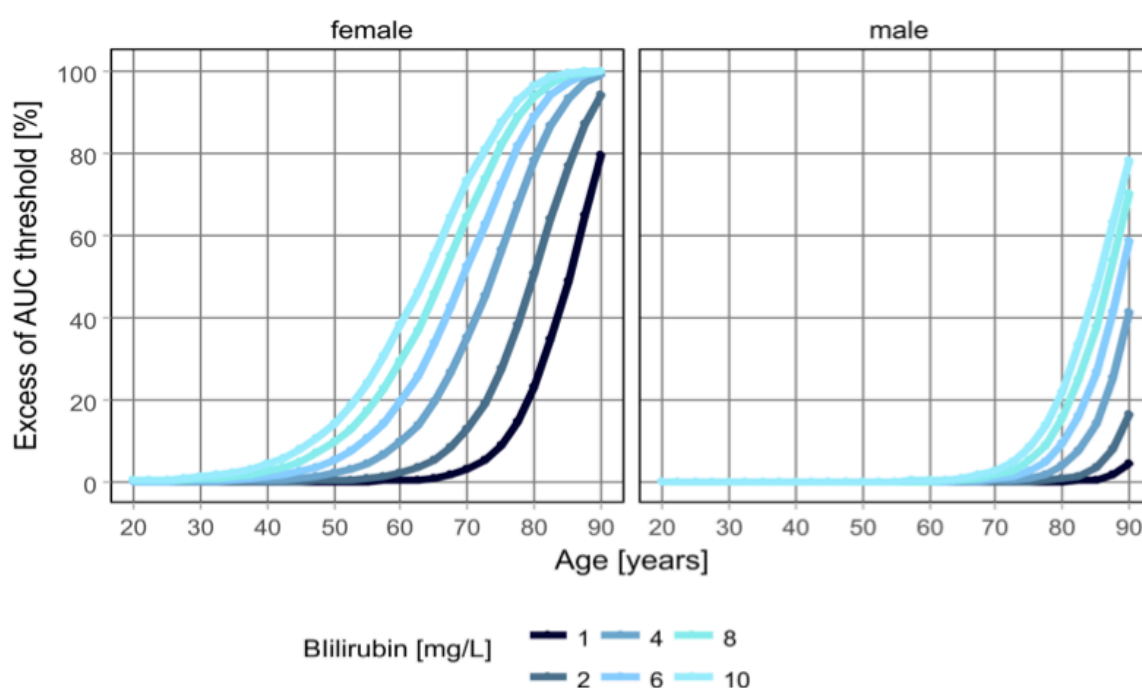


Abbildung 11. Wahrscheinlichkeit der Überschreitung der AUC-Grenze von $250 \text{ mg} \cdot \text{h/l}$ in Abhängigkeit von Alter, Gesamt-Bilirubin und Geschlecht (weiblich: linke Seite, männlich: rechte Seite) für 1200 mg Ciprofloxacin pro Tag [2].

Damit sind nach unseren Analysen Bilirubin, Alter und Geschlecht bei kritisch kranken Intensivpatienten eher als die Nierenfunktion zu berücksichtigen, um die Notwendigkeit einer Dosisreduktion von Ciprofloxacin zu bewerten. Bei einer MIC von $0,25 \text{ mg/l}$ ist es möglicherweise angebracht, die Dosis bei älteren weiblichen Patienten mit hohem Bilirubin-Wert auf 400 mg/Tag zu reduzieren.

3. Schlussfolgerung

Signifikanter Einflussfaktor auf die Pharmakokinetik von Linezolid, Piperacillin/Tazobactam und Meropenem ist die Nierenfunktion. Dabei ist bei Standarddosierung der Antibiotika nicht die Überdosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion ein Problem, sondern die Unterdosierung bei guter bis sehr guter Nierenfunktion. Darüber hinaus konnten am Beispiel von Linezolid und Ciprofloxacin bei kritisch kranken Intensivpatienten bisher nicht oder wenig bekannte Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik identifiziert werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Dosisoptimierung von Antibiotika bei kritisch kranken Intensivpatienten notwendig ist und populationskinetische Analysen hilfreich sind, um bei dieser durch Fehldosierung höchstgefährdeten Patientengruppe adäquate Antibiotikakonzentrationen sicherzustellen. Dadurch können jedoch nicht nur die antimikrobielle Wirkung und damit das Outcome verbessert, sondern auch die Gefahr für Toxizität und Resistenzentwicklung reduziert werden. In Hinblick auf die hohe Letalität von Intensivpatienten mit schweren Infektionen bei einer gleichzeitig alarmierenden Zunahme von Antibiotikaresistenzen weltweit ist eine solche Verbesserung der antimikrobiellen Therapie enorm wichtig. Die vorliegende Untersuchung leistet, auf der Basis der von uns erhobenen Daten, einen Beitrag dazu für verschiedene Antibiotika differenzierte Dosierungsempfehlungen zu geben für kritisch kranke Patienten unter Einbeziehung der jeweils relevanten Einflussfaktoren auf die Pharmakokinetik.

4. Ausblick

Obwohl es zunehmend wissenschaftliche Belege für die häufige Fehldosierung (Unter- oder Überdosierung) von Antibiotika gibt, ist die klinische Umsetzung eines Therapeutischen Drug Monitorings für Antibiotika bisher nur bei wenigen Substanzen gelungen (v.a. Aminoglycoside und Glycopeptide). Die zunehmende Resistenzentwicklung von Bakterien gegen Antibiotika auf der einen Seite und die wissenschaftlichen Belege für Unterdosierung bei kritisch kranken Patienten auf der anderen Seite zeigen einen offensichtlichen Handlungsbedarf. Die Umsetzung in die klinische Praxis erfolgt jedoch sehr zögerlich. So wird ein Therapeutisches Drug Monitoring von Antibiotika von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) dringend empfohlen, gleichzeitig schreibt die PEG, dass entsprechende Möglichkeiten nur in Ausnahmefällen verfügbar sind. Wir haben deshalb eine Online-Umfrage auf deutschen Intensivstationen zum Therapeutischen Drug Monitoring von Antibiotika in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt, um daraus gegebenenfalls Handlungsoptionen, die aus diesem Dilemma herausführen, aufzeigen zu können (Manuskript eingereicht).

Entscheidend für den therapeutischen Erfolg ist nicht nur die Antibiotikakonzentration in der Blutbahn, sondern am Zielort, d. h. am Ort der Infektion (z. B. Lunge, Knochen, ZNS). Dieser ist routinemäßig nicht zugänglich. Nur einige wenige Studien haben die Antibiotikakonzentration direkt am Zielort gemessen. Daher ist eine eindeutige Korrelation zwischen Plasma- bzw. Serumkonzentration und der Konzentration am Zielort schwierig. Das Surrogat Blutbahnkonzentration von Antibiotika für Zielortkonzentration ist somit nicht ausreichend belegt. Insbesondere bei kritisch kranken Patienten kann die Zielortkonzentration für Antibiotika trotz ausreichender Blutkonzentration zu niedrig sein [Lodise et al., 2011]. So betont Jason Roberts in einem kürzlich erschienenen Review die dringende Notwendigkeit, Studien durchzuführen, die die veränderte Pharmakokinetik z. B. im Zielorgan Lunge untersuchen [Heffernan et al., 2018].

Wir führen deshalb gerade an unserem Lungentransplantationszentrum eine Studie zur Etablierung einer Nachweismethode für Antibiotikakonzentrationen am Zielort Lunge durch. Hierzu sollen mittels Massenspektrometrie sowohl aus der interstitiellen Lungenflüssigkeit (ILF) als auch aus der Epithelial Lining Fluid (ELF) die Antibiotikakonzentrationen in explantierten kranken Lungen unmittelbar nach Explantation bestimmt werden. Diese Untersuchungen dienen dazu, die Variabilität und die Einflussfaktoren der Antibiotikakonzentrationen am Zielort Lunge bei Patienten während und nach Lungentransplantation zu untersuchen und genauer zu verstehen.

Obwohl in der Literatur schon viele Hinweise auf anzustrebende therapeutische Konzentrationsbereiche für die verschiedenen Antibiotika vorhanden sind, steht die endgültige Festlegung auf allgemein anerkannte therapeutische Bereiche – auch in Abhängigkeit von eventuell vorhandenen MHK-Werten ursächlicher Erreger – noch aus. Durch ein Therapeutisches Drug Monitoring und dem Abgleich mit Resistenzmustern von Erregern ergeben sich in der Antibiotikatherapie neue Optionen hin zu einer höchstmöglichen Effektivität bei geringer Toxizität. Die Empfehlung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für die Antibiotikatherapie bei Erwachsenen besagt, dass routinemäßig eine Konzentrationskontrolle und Dosisanpassung bei Intensivpatienten stattfinden sollen. Diese Empfehlung wird im klinischen Alltag von Intensivstationen am Klinikum Großhadern seit Januar 2018 für die Substanzen Meropenem, Moxifloxacin und Piperacillin/Tazobactam umgesetzt. Seit Januar 2019 findet eine routinemäßige Messung von Meropenem und Vancomycin im Liquor von Patienten mit externer Ventrikeldrainage statt. Wir führen deshalb eine Analyse zu routinemäßig gemessenen Konzentrationen von Antibiotika im Blut und Liquor bei Patienten der Intensivstationen mit klinischen und laborchemischen Parametern durch. Diese Analyse dient der wissenschaftlichen Evaluation eines in der Klinik eingeführten Therapeutischen Drug Monitorings für Antibiotika bei kritisch kranken Patienten. Es soll geklärt werden, für welche Substanzen ein Therapeutisches Drug Monitoring überhaupt sinnvoll erscheint beziehungsweise bei welchen Substanzen es verzichtbar sein könnte. Die Zusammenführung von Therapeutischen Drug Monitoring Daten, klinischen Verlaufsparemtern und mikrobiologischen Größen, z. B. in einem breit angelegten Register, sollte ein Ziel für die Zukunft sein.

5. Publikationen der kumulativen Habilitationsleistung

1. **Zoller M**, Döbbeler G, Maier B, Vogeser M, Frey L, Zander J. Can cytokine adsorber treatment affect antibiotic concentrations? A case report. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 2169-71..
2. **Zoller M**, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler 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
3. Ehmman L*, **Zoller M***, Minichmayr IK, Scharf C, Maier B, Schmitt MV, Hartung N, Huisinga W, Vogeser M, Frey L, Zander J, Kloft C. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2017 Oct 21; 21(1): 263.
**These authors contributed equally to this work*
4. Li X*, **Zoller M***, Fuhr U, Huseyn-Zada M, Maier B, Vogeser M, Zander J*, Taubert M*. Ciprofloxacin in critically ill subjects: considering hepatic function, age and sex to choose the optimal dose. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Mar 1; 74(3): 682-690.
**These authors contributed equally to this work*
5. Taubert M*, **Zoller M***, Maier B, Frechen S, Scharf C, Holdt LM, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zander J. Predictors of inadequate linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Aug 22; 60(9): 5254-61
**These authors contributed equally to this work*
6. Taubert M, Zander J, Frechen S, Scharf C, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, **Zoller M**. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Aug 1;72(8):2304-2310.
7. Zander J, Döbbeler G, Nagel D, Maier B, Scharf C, Huseyn-Zada M, Jung J, Frey L, Vogeser M, **Zoller M**. Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients--a prospective observational study. *Crit Care.* 2016 Apr 4; 20: 79.
8. Zander J, Döbbeler G, Nagel D, Scharf C, Huseyn-Zada M, Jette J, Frey L, Vogeser M, **Zoller M**. Variability of piperacillin concentrations in relation to tazobactam concentrations in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Oct; 48(4): 435-9.

6. Literaturverzeichnis

Blot S, Kourenti D, Akova M, Bassetti M, Waele JJD, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014 Jun; 18(3): R99.

Bodmann KF, Grabein B, Kresken M, Derendorf H, Stahlmann R, Ott SR et al. (2018) S2k Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

Carrier M, Carrette S, Stove V, Verstraete AG, De Waele JJ. Does consistent piperacillin dosing result in consistent therapeutic concentrations in critically ill patients? A longitudinal study over an entire antibiotic course. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43: 470-3.

DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf

Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2001; 286(14): 1754

G20 Gipfel 2017 Erklärung der Staats- und Regierungschefs. https://www.g20germany.de/Content/DE/_Anlagen/G7_G20/G20-Abschlusserklaerung.pdf;jsessionid=7A49301BF54DED0E76813824C4B6DF12.s2t1?__blob=publicationFile&v=7

G7-Gipfel 2015 Abschlusserklärung. https://www.bundesregierung.de/Content/DE/_Anlagen/G7_G20/2015-06-08-g7-abschluss-deu.pdf?__blob=publicationFile&v=5

Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, Dhanani J, Andrews K, Ellwood D, Grimwood K5, Roberts JA., Intrapulmonary pharmacokinetics of antibiotics used to treat nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacilli: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Mar; 53(3): 234-45

Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985; 13(10): 818-29.

Lodise Jr TP, Lomaestro B, Rodvold KA, Danziger LH, Drusano GL. Pharmacodynamic profiling of piperacillin in the presence of tazobactam in patients through the use of population pharmacokinetic models and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48: 4718-24.

Lodise TP, Sorgel F, Melnick D, Mason B, Kinzig M, Drusano GL. Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011. 55(4): p. 1606-10.

Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 1072-83.

S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-verlaengert.pdf

SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*. 2016 Dec; 42(12): 1980-9.

Sime FB, Roberts MS, Warner MS, Hahn U, Robertson TA, Yeend S, et al. Altered pharmacokinetics of piperacillin in febrile neutropenic patients with hematological malignancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 3533-7.

Tasaka S, Amaya F, Hashimoto S, Ishizaka A. Roles of oxidants and redox signaling in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 739-53.

Udy AA, Lipman J, Jarrett P, Klein K, Wallis SC, Patel K, et al. Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance? *Crit Care*. 2015; 19: 28.

Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic Initial β -Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients. *Chest*. 2012 Jul 1; 142(1): 30-9.

WHO von 2011 Strategischer Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen; http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/147736/wd14G_AntibioticResistance_111382bhn.pdf

Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, et al. Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 6165-70.

Zander J, Maier B, Suhr A, Zoller M, Frey L, Teupser D, Vogeser M. Quantification of piperacillin, tazobactam, cefepime, meropenem, ciprofloxacin and linezolid in serum using an isotope dilution UHPLC-MS/MS method with semi-automated sample preparation. *Clin Chem Lab Med*. 2014 53: 781-91.

7. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Habilitationsarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Johannes Zander, Lorenz Frey und Mathias Brügel für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung dieses Projekts.

Besonders danken möchte ich meiner Frau, die meine Arbeit durch ihre Unterstützung, Bemühungen und Gedanken geprägt hat.

Meiner ganzen Familie danke ich für ihre Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Habilitation.

Liebe die Menschen, mit denen dich das Schicksal zusammenführt. Tue es mit ganzem Herzen.

(Marc Aurel)