

**Aus der Universitätsklinik für Anaesthesiologie und
Intensivmedizin Tübingen**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Unertl

**Antibiotika-Konzentration im Serum und in
Bronchialepithel-Flüssigkeit unter kontinuierlicher
Infusion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Manou Peiffer
aus
Ettelbruck (Luxembourg)**

2010

**Aus der Universitätsklinik für Anaesthesiologie und
Intensivmedizin Tübingen**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Unertl

**Antibiotika-Konzentration im Serum und in
Bronchialepithel-Flüssigkeit unter kontinuierlicher
Infusion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Manou Peiffer
aus
Ettelbruck (Luxembourg)**

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Krüger

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. U. Schumacher

Für meine Eltern und meine Frau

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	13
1.1. Postantibiotischer Effekt	13
1.2. Minimale Hemmkonzentration (MHK), Breakpoint MHK	14
1.3. Rationale für die kontinuierliche Infusion von Beta-Laktam Antibiotika	16
1.4. Besonderheiten der antimikrobiellen Therapie bei kritisch kranken Patienten	18
1.5. Relevanz der Penetration von Antibiotika ins Gewebe	19
1.6. Zielsetzung	20
2. Material und Methodik	22
2.1. Studie	22
2.2. Studienort	22
2.3. Studiendesign	22
2.4. Genehmigungen	22
2.4.1. Ethikkommission	22
2.4.2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	22
2.5. Beteiligte Institute und Einrichtungen	23
2.5.1. Zentrum für Medizinische Forschung	23
2.5.2. IBMP - Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung	23
2.5.3. Abteilung Innere IV, Zentrallabor, UKT	23
2.5.4. Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene	23
2.5.5. CenTrial GmbH	24
2.5.6. Institut für Medizinische Biometrie	24
2.6. Versicherung der Studie	24
2.7. Patienten	24
2.7.1. Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.7.2. Einschluss in die Studie, Studienbeginn	25
2.7.3. Einwilligung, Vergabe der Patientenummer, Anonymisierung	26

2.8.	Studienmedikation	26
2.8.1.	Piperacillin / Tazobactam	27
2.8.2.	Vancomycin	28
2.8.3.	Meropenem	28
2.8.4.	Linezolid	29
2.9.	Zielparameter	30
2.10.	Probengewinnung	30
2.10.1.	Plasmaproben	30
2.10.2.	<i>Steady state</i>	30
2.10.3.	Bronchoskopie und Bronchoalveoläre Lavage	31
2.10.3.1.	Definitionen, Indikationen und Kontraindikationen der Bronchoskopie	31
2.10.3.2.	Definitionen, Indikationen und Kontraindikationen der Bronchoalveolären Lavage	33
2.10.3.3.	Besonderheiten der Bronchoskopie und der Bronchoalveolären Lavage auf der Intensivstation	34
2.10.3.3.1.	Indikationen	34
2.10.3.3.2.	Kontraindikationen, Stellenwert der BSK und BAL auf der Intensivstation	34
2.10.3.4.	Technik der Bronchoskopie und der Bronchoalveolären Lavage	34
2.10.3.4.1.	Bronchoskopie	34
2.10.3.4.2.	Broncholaveoläre Lavage	35
2.10.3.4.3.	Durchführung der Bronchoskopie und der BAL	35
2.10.3.4.4.	Asservieren der Proben	36
2.11.	Patientendaten	36
2.12.	Datenerhebungsbogen	37
2.13.	APACHE-II-Score	37
2.14.	Messungen	37
2.14.1.	Klinische Chemie und Hämatologie	37
2.14.2.	Cockcroft-Gault Formel	37

2.14.3.	Antibiotika- und Harnstoffmessungen in Plasma und BAL	37
2.14.3.1.	HPLC	38
2.14.3.2.	Massenspektrometrie	40
2.14.3.3.	LC-MS/MS	41
2.14.4.	Berechnung der Verdünnung der BAL	42
3.	Ergebnisse	43
3.1.	Demographische Daten	43
3.2.	Piperacillin-Tazobactam	46
3.3.	Vancomycin	52
3.4.	Meropenem	57
3.5.	Linezolid	61
3.6.	Quantitativer mikrobiologischer Erregernachweis	64
4.	Diskussion	66
4.1.	Piperacillin / Tazobactam	66
4.2.	Vancomycin	73
4.3.	Meropenem	82
4.4.	Linezolid	87
4.5.	Schlussfolgerung	91
	Zusammenfassung	93
	Literaturverzeichnis	96
	Tabellen und Abbildungsverzeichnis	107
	Anhang	108
	Danksagung	136
	Lebenslauf	137

Abkürzungsverzeichnis

ACH	allgemeinchirurgische Abteilung
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AKE	Aortenklappenersatz
ALI	engl. „acute lung injury“, dt. akute Lungenschädigung
APACHE	engl. „Acute Physiology And Chronic Health Evaluation“
ARDS	engl. „acute respiratory distress syndrome“, dt. akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen
[ATB] _{BAL}	Antibiotika-Konzentration in der BAL
[ATB] _{ELF}	Antibiotika-Konzentration in der ELF
[ATB] _P	Antibiotika-Konzentration im Plasma
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bql	eng. „below quantification limit“, dt. unterhalb der Nachweisgrenze
BSAC	„British Society for Antimicrobial Chemotherapy“
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CASFM	„Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie“
CLSI	„Clinical and Laboratory Standards Institute“
cm	Centimeter
C _{min}	Talspiegel
C _{max}	Spitzen Spiegel
CPR	Cardiopulmonale Reanimation
CRF	engl. „case report form“, dt. Datenerhebungsbogen
CRO	engl. „Chief Risk Office“
CRP	C-reaktives Protein

CSF	engl. "cerebrospinal fluid", dt. cerebrospinale Flüssigkeit, Liquor
CV	engl. "Coefficient of Variation", dt. Variationskoeffizient
∂	Penetration in %
d	lat. „dies“, dt. Tag
Da	Dalton
d.h.	das heißt
DIN	deutsches Institut für Normung
dL	Deziliter
dt.	deutsch
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
[ELF]	Konzentration in der ELF
ELF	engl. „epithelial lining fluid“, dt. Alveolarfilm
engl.	englisch
ESBL	engl. „extended– spectrum Beta- Laktamase“
EUCAST	„European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“
FEV ₁	forciertes Expirationsvolumen in der 1. Sekunde
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstoffanteil
FKP	Fachkrankenpfleger
<i>g</i>	Gravitationskraft Konstante 9.81
g	Gramm
GCP	engl. „Guidelines for clinical trials“
GCS	Glasgow coma scale
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GI	gastrointestinal Trakt
<i>h</i>	Stunden
HCC	hepatocelluläres Carcinom
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Abteilung
HPLC	engl. „High Performance Liquid Chromatography“
HWZ	Halbwertszeit

HWZ _{Elim}	Eliminationshalbwertszeit
IBMP	Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung
ICB	intracranielle Blutung
II	intermittierende Infusion
inkl.	inklusive
ISF	engl. „investigator site file“
J	Jahre
k.A.	keine Angaben
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	kontinuierliche Infusion
k.N.	kein Nachweis
<i>Krea Cl</i>	Kreatinin Clearance in mL/min
k.W.	kein Wert
L	Liter
LC	engl. „ <i>liquid chromatography</i> “, dt. Flüssigkeits- chromatographie
LC-MS/MS	Kopplung einer Flüssigkeitschromatographie mit einer Tandem-Massenspektrometrie
Lown	Klassifikation kardialer Arrhythmien nach Lown
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
MHK	minimale Hemmkonzentration
MKR	perkutane Mitralannuloplastie
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MRSA	multiresistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	multiresistenter <i>Staphylococcus epidermidis</i>
MS	Massenspektrometrie
NCH	Neurochirurgische Abteilung

n.e.	nicht erfasst
ng	Nanogramm
NWGA	Norwegian Working Group on Antibiotics
n.z.	nicht zutreffend
PAE	postantibiotischer Effekt
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
[plasma]	Konzentration im Plasma
PKE	Pulmonalklappenersatz
P _{Prot}	Plasmaproteinbindung
P/T	Piperacillin / Tazobactam
PTR	polytraumatisierter Patient
PTT	partielle Thromboplastin Zeit
SD	Standard Deviation
sec.	Sekunden
SIRS	engl. systemic inflammatory response syndrome
sog.	sogenannte
SpO ₂	Sauerstoff-Sättigung in %
SRGA	The Swedish Reference Group for Antibiotics
<i>steady state</i>	engl. Fließgleichgewicht
T _{>MHK}	Zeit über der minimalen Hemmkonzentration
THG	Thorax-Herz-Gefäßchirurgie
TMF	engl. „trial master file“
u.a.	unter anderem
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
U/min	Umdrehungen pro Minute
[urea] _{BAL}	Harnstoffkonzentration in der BAL
[urea] _P	Harnstoffkonzentration im Plasma
V.a.	Verdacht auf
V _{SS}	Verteilungsvolumen im <i>steady state</i>
V _d	Verteilungsvolumen
VRE	Vancomycinresistente Enterokokken
vs	versus (dt. gegenüber)

z.B.	zum Beispiel
ZMF	Zentrum für medizinische Forschung
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil
z.Z.	zur Zeit

1. Einleitung

„There is considerable evidence that the therapeutic action of penicillin is determined primarily by the total length of time for which it remains at concentrations effective against the particular organism. It is, however, equally clear that the exposure to penicillin need not to be continuous.“[1]

Mit diesen Worten beginnt die Publikation von Eagle, Fleischmann et al. aus dem Jahre 1950. Es ist die Zeit der ersten erfolgreichen klinischen und systemischen Anwendungen von Penizillin. Beide Wissenschaftler haben sich intensiv mit Fragestellungen rund um das Thema der antiinfektiösen Therapie und deren Besonderheiten befasst.

Schon damals erkannte man, dass die Art und Dauer der Anwendung von Antibiotika eine wichtige Rolle spielte und der Grundstein für den pharmakodynamischen Index „Zeit > minimaler Hemmkonzentration“ ($T_{>MHK}$) wurde gelegt. Im Gegensatz zu der Aussage von Eagle, Fleischmann et al. „...that the exposure to penicillin need not be continuous“ gibt es heute durch zahlreiche Studien untermauerte Gründe die Antibiotikatherapie als kontinuierliche Therapie durchzuführen [2-10]. Sicherlich trifft diese Art der Anwendung nicht für jedes Antibiotikum und nicht auf jeden Patienten zu und ist darüber hinaus vom Infektionserreger abhängig. Gerade schwerstkranke Patienten können durch kontinuierliche Gabe von Antibiotika profitieren, die ein zeitabhängiges Wirkungsprofil aufweisen.

1.1. Postantibiotischer Effekt

Schon 1948 wurde der postantibiotische Effekt (PAE) von Parker et al. [11] und 1949 Eagle et al. [12] beschrieben. Sie stellten fest, dass nach einer einmaligen Antibiotikagabe das bakterielle Wachstum nicht unmittelbar wieder einsetzte.

Die Arbeitsgruppe von Craig hat sich um die Klärung und Definition des PAE sehr bemüht und ihn wie folgt erklärt: der postantibiotische Effekt ist die persistierende Suppression des bakteriellen Wachstums nach einer vorangehenden, zeitlich exakt definierten, antibiotischen Exposition oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des jeweiligen Infektionserregers [13].

Im Prinzip war der postantibiotische Effekt schon früh bekannt und hatte zur Folge, dass Penizillin und später auch andere Antibiotika in intermittierenden Gaben über den Tag verteilt verabreicht wurden. Man ging davon aus, dass die intermittierende Gabe von Antibiotika aufgrund dieses postantibiotischen Effektes eine antibakterielle Wirkung über den gesamten Tag hinweg entwickelte und somit eine lückenlose Therapieform darstellte.

Heute weiß man, dass dieser PAE je nach Antibiotikum und je nach Erreger von sehr unterschiedlicher Dauer oder möglicherweise gar nicht vorhanden ist [13-15]. In der Regel haben Betalaktam-Antibiotika einen kurzen PAE auf Gram-positive Erreger. Gegenüber Gram-negativen Erregern ist der PAE nur gering ausgeprägt und am ausgeprägtesten ist dieser bei Carbapenemen [16-18]. Aufgrund dieser Erkenntnisse ist die intermittierende Gabe von Antibiotika zumindest zu hinterfragen.

1.2. Minimale Hemmkonzentration (MHK), Breakpoint MHK

Die Empfindlichkeit eines Erregers gegenüber Antibiotika wird üblicherweise durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) ausgedrückt.

Die minimale Hemmkonzentration ist die geringste in vitro gemessene Konzentration eines Wirkstoffes (angegeben in µg/mL bzw. mg/L), welche das Wachstum aller Bakterien in einem flüssigen oder einem festen Medium hemmt [19].

Da die Wirkung eines Antibiotikums auf verschiedene Mikroorganismen unterschiedlich ist, sind für die jeweiligen Antibiotika und die verschiedenen Mikroorganismen Breakpoint-MHK-Werte festgelegt worden. Diese Breakpoint-MHK-Werte teilen die Mikroorganismen in drei Empfindlichkeits-Kategorien ein: empfindlich, intermediär empfindlich und resistent [20].

In Europa werden diese Breakpoint-MHK's von 6 verschiedenen Organisationen ermittelt:

BSAC - England

CASFM - Frankreich

CRG - Holland

DIN - Deutschland [21],

NWGA - Norwegen,

SRGA - Schweden

und für die USA durch das CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute).

Bis vor kurzem gab es keine vollständige Übereinstimmung der MHK-Daten zwischen den einzelnen nationalen Organisationen oder zwischen Europa und den USA.

Um „Breakpoint MHK's“ zumindest europaweit zu vereinheitlichen, haben sich die 6 europäischen Organisationen zu dem EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) vereinigt (<http://www.escmid.org/sites/>) [22-25].

Anhand dieser Breakpoint MHK's kann der Erfolg (oder Misserfolg) einer Antibiotikatherapie vorhergesagt werden. Hierzu werden gemessene Antibiotikaspiegel im Serum und, wie in der vorliegenden Studie, im Alveolarfilm bzw. in der Bronchialepithel-Flüssigkeit („*epithelial lining fluid*“ – ELF), mit den Breakpoint-MHK's von verschiedenen häufig vorkommenden Erregern verglichen. Werden die MHK Werte der jeweiligen Mikroorganismen erreicht und/oder überschritten, so ist zumindest von einer wirksamen antimikrobiellen Therapie auszugehen.

Diesen in vitro ermittelten MHK-Wert punktuell zu erreichen, reicht für eine Vielzahl von Antibiotika nicht aus, um eine erfolgreiche antimikrobielle Therapie zu gewährleisten. Ursachen hierfür sind u.a. ein fehlender oder nur schwach ausgeprägter PAE. Weitere patientenbezogene Faktoren, insbesondere bei kritisch kranken Patienten beeinflussen die Wirksamkeit der verabreichten Antibiotika. Spezifisch für die in dieser Studie verwendeten „time dependent antibiotics“ ist der Zeitraum, während dem die MHK überschritten wird ($T_{>MHK}$). Dies ist einer der meist gebrauchten pharmakodynamischen Parameter. Übertrifft die in vivo-Konzentration eines Antibiotikums die „Breakpoint MHK“ dauerhaft, so ist mit einer klinisch zufriedenstellenden Wirkung des Antibiotikums zu rechnen [26]. Eine weitere Dosissteigerung, mit dem Ziel die MHK im Gewebe um ein mehrfaches zu übertreffen, hat keine gesteigerte Wirksamkeit zur Folge [17]. Im Gegenteil, neben zunehmender Toxizität, haben Eagle et al. schon 1948 in vitro beobachtet, dass eine Steigerung der

Antibiotikakonzentration nicht wie erwartet mit einer höheren Tötungsrate von Bakterien einhergeht, sondern sogar mit einer Abnahme der Wirksamkeit [18, 27]. Diese Beobachtung konnte allerdings später nicht mehr bestätigt werden.

1.3. Rationale für die kontinuierliche Infusion von Betalaktam Antibiotika

Neuere synthetische Betalaktam Antibiotika haben in den letzten Jahren das antimikrobielle Spektrum stark erweitert und weisen zusätzlich bessere pharmakokinetische Eigenschaften auf. Daher ist diese Antibiotikaklasse nach wie vor von großer Bedeutung in der antiinfektiven Therapie.

Bei Aminoglykosid-Antibiotika ist die Höhe des Spitzenspiegels entscheidend für die Abtötung von Bakterien. Im Gegensatz dazu werden Bakterien durch hohe Spitzenspiegel von Betalaktam Antibiotika nicht besser eliminiert [17]. Hier hängt die Eliminationsrate von Mikroorganismen von der Zeitdauer ab, während der die MHK-Werte der Betalaktam Antibiotika zuverlässig überschritten werden und nicht von erreichten Spitzenkonzentration im Serum [28]. Diese Eigenschaften der Betalaktam Antibiotika sind auf den, bis auf wenige Ausnahmen, gering ausgeprägten oder fehlenden PAE [14, 16, 29-32] und die überwiegend kurzen Halbwertszeiten zurückzuführen. Obwohl dies weniger gut belegt ist, spricht viel dafür, auch das Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin und das Oxazolidinon Linezolid als zeitabhängige Antibiotika einzustufen.

In tierexperimentellen Studien [33, 34] und bei klinischen Studien an Menschen [35, 36] korreliert $T_{>MHK}$ mit der Wirksamkeit dieser „time dependent antibiotics“. Übertrifft die in vivo-Konzentration eines Antibiotikums die Breakpoint-MHK dauerhaft, so ist mit einer klinisch zufriedenstellenden Wirkung des Antibiotikums zu rechnen [26]. Daher ist das Ziel eines antimikrobiellen Therapieschemas für Betalaktame, Glykopeptide und Linezolid die Expositionsdauer, während denen die Erreger ausreichend hohen Antibiotikakonzentrationen ausgesetzt sind, zu verlängern, da ansonsten das mikrobielle Wachstum schnell wieder einsetzt [37].

Diesen Anforderungen, ständig Konzentrationen oberhalb der MHK-Werte zu gewährleisten, kann ein intermittierendes Therapieschema nicht gerecht werden [38]. Dies gilt insbesondere dann, wenn Infektionen mit intermediär

sensiblen Erregern vorliegen und zuverlässig hohe Antibiotikaspiegel über der Breakpoint-MHK obligat sind. Gerade in diesen Fällen ist die kontinuierliche Infusion eine Alternative, die bei der intermittierenden Gabe unvermeidbaren Talspiegel zu umgehen. Trotz dieser Aspekte und obwohl das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil von Betalaktam Antibiotika und auch Vancomycin darauf hindeutet eher als kontinuierliche Infusion verabreicht zu werden, ist die intermittierende Infusion in der klinischen Praxis immer noch der applizierte Standard. Die kontinuierliche Infusion dieser Antibiotika wird aber zunehmend in Erwägung gezogen [5, 10, 39-46].

Beispielsweise beim Ceftazidim, einem Cephalosporin der 3. Generation, gibt es gute Daten zur kontinuierlichen Infusion [2, 3, 40, 47]. Diese belegen, dass unter kontinuierlicher Applikation die Serumspiegel die MHK von Erregern dauerhaft überschreiten. Mouton et al. konnten 1994 in einer tierexperimentellen Arbeit zeigen, dass die kontinuierliche Infusion der intermittierenden Gabe überlegen ist [48]. Robaux et al. schlussfolgern aus ihrer tierexperimentellen Studie, dass die kontinuierliche Infusion von Ceftazidim dem traditionellen intermittierenden Therapieregime gegenüber zumindest gleichwertig ist [49].

Nicolau et al. verglichen in einer offenen randomisierten Studie die intermittierende und die kontinuierliche Infusion bei gesunden Probanden. Die erzielten Serumspiegel von Ceftazidim wurden mit den Breakpoint MHK's von *Pseudomonas aeruginosa* verglichen. Auch hier zeigte sich, dass die Antibiotikaspiegel unter kontinuierlicher Infusion, im Gegensatz zur intermittierenden Gabe, im *steady state* konstant über der Breakpoint-MHK von *P. aeruginosa* lagen [3]. Auch bei kritisch kranken Patienten gibt es Daten zur kontinuierlichen Infusion von Ceftazidim. Boselli et al. untersuchten 2004 die Serum- und die ELF-Antibiotikaspiegel von kontinuierlich infundiertem Ceftazidim. Im *steady state* erreichten die Serum- und die ELF-Antibiotikaspiegel die Breakpoint-MHK der gängigen Infektionserreger. Lediglich für einzelne resistente Erregerstämme reichte in dieser Studie die Tagesdosis nicht aus. Eine höhere Tagesdosis oder die Kombination mit einem anderen Antibiotikum kann Abhilfe schaffen [7].

Auch für das Glykopeptid Vancomycin gibt es Daten von Kitzis et al. die vermuten lassen, dass höhere und vor allem konstantere Vancomycin-Spiegel durch eine kontinuierliche Infusion die klinische Wirksamkeit verbessern [41]. Durch die kontinuierliche Infusion werden extreme Spitzen- und Talspiegel vermieden und es ist anzunehmen, dass dadurch die Toxizität reduziert wird. Allerdings wurde in einer Arbeit von Lodise et al. eine erhöhte Nephrotoxizität von Vancomycin bei Tagesdosen über 4 g nachgewiesen [50]. Gleichzeitig ist bei Intensivpatienten mit der Notwendigkeit von variierenden, höheren Tagesdosen zu rechnen. Auch hier erleichtert die kontinuierliche Infusion eine Dosiserhöhung, ohne die damit verbundene erhöhte Toxizität durch hohe Spitzenspiegel in Kauf nehmen zu müssen [51].

Zu Linezolid, dem einzigen Vertreter einer neuen Antibiotika-Klasse, den Oxazolindionen, liegen nur wenige Daten zur kontinuierlichen Infusion vor. Jacqueline et al. haben schon 2002 in einer tierexperimentellen Arbeit die kontinuierliche Gabe von Linezolid erwogen, da dieses ein zeitabhängiges pharmakodynamisches Profil aufweist [45]. Pharmakokinetische Daten bescheinigen Linezolid eine gute Gewebepenetration [52]. Daten zu Serumspiegeln gibt es bisher nur bei gesunden und bei kritisch kranken Patienten, die Linezolid intermittierend erhalten haben [52, 53]. Gewebe- und Serumspiegel unter kontinuierlicher Infusion von Linezolid wurden bisher noch nicht bei Intensivpatienten untersucht.

Piperacillin-Tazobactam, ein häufig verabreichtes Breitspektrum Betalaktam, bietet sich auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit und des bereits beschriebenen zeitabhängigen pharmakokinetischen Profils für die kontinuierliche Infusion an. Eine Reihe von Studien haben die Überlegenheit oder zumindest die Gleichwertigkeit der kontinuierlichen Infusion von Piperacillin-Tazobactam nachweisen können [46, 54-56].

1.4. Besonderheiten der antimikrobiellen Therapie bei kritisch kranken Patienten

Dosierungsschemata von Antibiotika bei kritisch kranken Patienten resultieren meistens aus pharmakokinetischen Daten, die bei gesunden Probanden

ermittelt wurden. Diese sind nicht uneingeschränkt auf kritisch kranke Patienten übertragbar [57, 58].

Es ist jedoch unumstritten, dass die Pharmakokinetik von Antibiotika bei kritisch kranken Patienten stark modifiziert ist [59-62]. Vor allem Veränderungen des Verteilungsvolumens (V_d) durch z.B. SIRS, Sepsis, oder Sequestration von Flüssigkeit in einen sogenannten 3. Raum, sowie Leber- und Niereninsuffizienz, welche die Eliminationshalbwertszeit beeinflussen und Nierenersatzverfahren verändern die Pharmakokinetik und -dynamik der Antibiotika in komplexer Weise [6, 61, 63]. Des Weiteren können Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten die Antibiotikaspiegel im Blut und im Gewebe beeinflussen. Diese Interaktionen und deren Wirkung sind bei kritisch kranken Patienten, die in der Regel mit einer Vielzahl an Medikamenten behandelt werden, schwer vorhersehbar. Resultierend aus diesen Interaktionen ist sowohl eine Über- als auch Unterdosierung möglich.

Insgesamt kann es zu einer Kumulation des oder der Antibiotika führen und deren Toxizität erhöhen, oder aber es kommt zu einer Unterdosierung [63], die zum einen den Therapieerfolg gefährdet, zum anderen die Entwicklung von resistenten Erregern fördern kann.

1.5. Relevanz der Penetration von Antibiotika ins Gewebe

Die Penetration von Chemotherapeutika durch eine biologische Barriere ist von einer Vielzahl an Faktoren abhängig. Zum einen beeinflusst die Plasmaproteinbindung antimikrobieller Substanzen deren Penetration [64, 65]. Zum anderen wird die Gewebepenetration zusätzlich von patienteneigenen Faktoren beeinflusst. Der Entzündungsgrad des Gewebes, ein interstitielles Ödem oder Vasodilatation sind wichtige Variablen für die Penetration eines Antibiotikums an den Infektionsherd.

Wenn ein Antibiotikum nur unzureichend in das Zielgewebe penetriert und dort die erforderlichen minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) nicht erreicht und diese vor allem nicht dauerhaft erreicht werden, besteht die Gefahr, dass es zu einem klinischen Therapieversagen kommt, obwohl in vitro die Empfindlichkeit

des zugrunde liegenden Erregers nachgewiesen ist. Besteht zusätzlich zu diesen niedrigen Gewebekonzentrationen auch noch eine hohe MHK des Erregers, so fördert man möglicherweise die Entwicklung resistenter Stämme [66-69].

Die Penetration eines Antibiotikums an den Infektionsherd ist entscheidend für eine erfolgreiche Therapie. Die Penetration eines Antibiotikums wird im Fall der Lunge durch das Verhältniss δ :

$$\delta = \frac{[ELF]}{[serum]} \text{ dargestellt.}$$

[ELF] ist die Antibiotikakonzentration in der „epithelial lining fluid“ (ELF)

[serum] ist die Serum-Antibiotikakonzentration

Ein Durchschnittswert dieses Quotienten, ermittelt aus weiteren Werten, die bei Intensivpatienten errechnet wurden, ermöglicht im *steady state* von Serumspiegeln ausgehend die Antibiotikakonzentration in der ELF abzuschätzen (und somit auch den Therapieerfolg und die Wirksamkeit).

1.6. Zielsetzung

Aufgrund der aktuellen Datenlage werden die Antibiotika Piperacillin-Tazobactam, Vancomycin, Meropenem und Linezolid auf den Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Tübingen routinemäßig als kontinuierliche Infusionen verabreicht. Insgesamt gibt es zu den Antibiotika nur wenige Daten zu Plasma- und Gewebespiegeln unter kontinuierlicher Infusion bei kritisch kranken Patienten. Daten zur Penetration (δ) der untersuchten Antibiotika in die Lunge wurden in Studien an gesunden Probanden erhoben. Somit sind diese ermittelten Werte nicht uneingeschränkt auf Intensivpatienten übertragbar. Es fehlt die Möglichkeit, anhand eines Routine-Therapiemonitorings [51] die Antibiotika-Plasmaspiegel und die Gewebekonzentration in der Lunge vorherzusagen. Somit kann nicht abgeschätzt werden, ob die verabreichte Antibiotikatherapie die MHK im Zielgewebe erreicht.

Folgende Fragen sollen deshalb in der vorliegenden Studie bearbeitet werden:

- 1. Welche Antibiotika-Plasmaspiegel werden im *steady state* unter kontinuierlicher Infusion bei kritisch kranken Patienten erreicht?**
- 2. Wie ist die Penetration der kontinuierlich verabreichten Antibiotika im *steady state* in die ELF?**
- 3. Korrelieren die Antibiotikaspiegel mit der Nierenfunktion der Patienten, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit der Cockcroft-Formel?**

In der vorliegenden Arbeit sollen begleitend zur Therapie im Zuge einer diagnostischen / therapeutischen Bronchoskopie zeitgleich Aliquots aus dem Blut und aus der BAL entnommen werden. Diese Aliquots werden frühestens nach Erreichen des *steady state* entnommen. Die gemessenen *Steady-state*-Antibiotikaspiegel in Plasma und BAL bzw. ELF sollen Aufschluss darüber geben, ob unter kontinuierlicher Infusion die von mehreren Autoren empfohlene Breakpoint-MHK dieser „time dependent antibiotics“ [28] **dauerhaft** am Infektionsort erreicht oder überschritten wird. Somit würde diese Therapieform den Heilungsprozess besser unterstützen und die Entwicklung resistenter Stämme vermeiden.

Da die Genesung kritisch kranker Patienten von vielen verschiedenen Faktoren abhängig ist, kann die Wirksamkeit der Antibiotika-Therapie nicht am Gesamterfolg der Behandlung gemessen werden. Exemplarisch soll jedoch untersucht werden, ob die Pneumonie-Erreger bei quantitativer Bestimmung aus der BAL-Flüssigkeit eliminiert werden.

2. Material und Methodik

2.1. Studie

Die vorliegenden Ergebnisse sind aus der ATB-Studie, vollständiger Titel: „Antibiotika-Konzentration im Serum und in bronchoalveolärer Epithel-Flüssigkeit unter kontinuierlicher Infusion“ abgeleitet. Studienleiter ist Prof. Dr. med. Wolfgang A. Krüger, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Konstanz (Luisenstrasse 7, 78464 Konstanz).

2.2. Studienort

Die Studie ist an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. K. Unertl) des Universitätsklinikums Tübingen, Abteilung chirurgische Intensivstation (Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen) auf den anästhesiologischen und chirurgischen Intensivstationen A5 Nord, Ost und West durchgeführt worden.

2.3. Studiendesign

Die ATB-Studie wurde als kontrollierte, offene, prospektive, monozentrische Phase IV Studie durchgeführt.

2.4. Genehmigungen

2.4.1. Ethikkommission

Die Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen (Schleichstr. 8, 72076 Tübingen; Vorsitzender Prof. Dr. med. D. Luft) hat ihre schriftliche Erlaubnis auf Durchführung dieser Studie erteilt (siehe Votum der Ethikkommission im Anhang).

2.4.2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM; Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn) liegt die schriftliche Genehmigung auf Durchführung dieser klinischen Studie vor.

Die Studie ist in der „European clinical trials database“ unter folgender Studiennummer registriert: EudraCT-Nr. 2005-002128-32.

2.5. Beteiligte Institute und Einrichtungen

2.5.1. Zentrum für Medizinische Forschung

(Waldhörnlestr. 22, 72072 Tübingen-Derendingen)

Im ZMF wurden die Proben aus Plasma und BAL bei -80°C bis zum Transport nach Nürnberg-Heroldsberg (IBMP) zur Durchführung der Messungen bestimmungsgemäß gelagert.

2.5.2. Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung

(Paul-Ehrlich-Straße 19, 90562 Nürnberg- Nürnberg-Heroldsberg)

Das IBMP hat die Messungen der verschiedenen Antibiotika- sowie der Harnstoffspiegel im Plasma und in der ELF mittels LC-MS/MS durchgeführt.

2.5.3. Abteilung Innere IV, Zentrallabor, UKT

(Klinikum der Eberhard Karls Universität; Ottfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen)

Messungen chemischer und hämatologischer Parameter erfolgten im Rahmen der klinischen Patientenversorgung und Überwachung im Zentrallabor des UKT.

2.5.4. Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

(Klinikum der Eberhard Karls Universität; Elfriede-Aulhorn-Str.6, 72076 Tübingen)

Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene führte bei Vorliegen einer infektiösen Erkrankung die mikrobiologische Diagnostik insbesondere in der ELF durch (semiquantitativer bzw. quantitativer mikrobiologischer Nachweis des oder der Erreger, inklusive Antibiogramm; ggf. Serum-Vancomycinspiegel). Die quantitative Erregerbestimmung aus bronchoalveolärer Lavage wurde anlässlich unserer Studie als Standard in der klinischen Routine etabliert.

2.5.5. CenTrial GmbH

(Otfried-Müller-Str. 45, 72076 Tübingen)

CenTrial ist ein Auftragsforschungsunternehmen der Universitätsklinika Tübingen und Ulm.

CenTrial widmet sich dem komplexen Aufgabenfeld der qualitativ hochwertigen klinischen Prüfungen sowie der Ausbildung von Fachkräften für diesen Bereich. In CRO Funktion übernimmt CenTrial die inhaltliche und organisatorische Begleitung von klinischen Prüfungen.

Das CenTrial wurde mit dem Monitoring der ATB-Studie beauftragt:

- Einarbeitung eines Monitors

- Erstellung eines Monitorhandbuches

- Erarbeitung einer Vorlage für den Trial Master File (TMF) und den Investigator Site File (ISF)

- Regelmässige Monitor-Visiten

- Unterstützung des Studien-Teams bei der Durchführung der Studie

2.5.6 Institut für Medizinische Biometrie

Klinikum der Eberhard Karls Universität; Westbahnhofstraße 55, 72070 Tübingen)

Das Institut für Medizinische Biometrie führte in unserem Auftrag die statistische Beratung, sowie die Auswertung und Berechnung der verschiedenen statistischen Parameter durch.

2.6. Versicherung der Studie

Die Studie wurde über den Probandenjahresvertrag Nr. 70-005626016-5 beim Gerling Konzern versichert.

2.7. Patienten

2.7.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Zum Studienbeginn mussten folgende 5 Kriterien erfüllt sein (Tab. 1).

Tab. 1

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Patienten beiderlei Geschlechts ≥ 18 Jahre• Intensivpatienten mit einer oder mehreren der folgenden Infektionen oder klinischen Verdacht auf diese Infektionen:<ul style="list-style-type: none">- Bakteriämie/Sepsis- schwere Pneumonien- Tracheo-Bronchitis- Andere Infektionen der oberen und unteren Atemwege• intubierte und beatmete Patienten oder Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung beatmungspflichtig werden• voraussichtlicher stationärer Aufenthalt auf IPS ≥ 3 Tage• Indikation zur Durchführung einer Bronchoskopie¹⁾

¹⁾ Die Indikation einer Bronchoskopie wird aus rein medizinisch-therapeutischen Aspekten vom behandelnden Arzt gestellt, die Indikation muss jedoch bestehen damit der Patient in die Studie aufgenommen werden kann und die benötigten Proben abgenommen werden können. Indikationen und Kontraindikationen der Bronchoskopie und Bronchoalveolären Lavage werden unter Punkt 2.10.3. aufgelistet. Die Bronchoskopie wird nicht aus studienbedingten Maßnahmen durchgeführt.

Das Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien führte zum Ausschluss aus der Studie (Tab. 2).

Tab. 2

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Schwangerschaft oder Stillzeit• Unverträglichkeit oder Allergie gegen die verwendete Prüfmedikation• bekannte Resistenz des Infektionserregers bei Studienbeginn auf das zu prüfende Antibiotikum• gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung• schwere Grunderkrankung, die es unwahrscheinlich macht, dass der Patient mindestens 3 Tage mit der Prüfmedikation behandelt werden kann• Gegenanzeigen auf das anzuwendende Antibiotikum• Fehlen der Indikation für eine Bronchoskopie am 2. oder 3. Therapietag

2.7.2. Einschluss in die Studie, Studienbeginn

Patienten, die auf der Intensivpflegestation wegen einer schweren Infektion eine Behandlung mit einem der Prüfpräparate bekommen haben (siehe Punkt 2.8.), wurden nach den Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Bei Vorliegen eines oder mehrerer Einschlusskriterien und bei Fehlen aller Ausschlusskriterien wurde der Patient in die Studie aufgenommen, ein „Case Report Form“ (CRF) angelegt und die Datenerhebung begonnen.

2.7.3. Einwilligung, Vergabe der Patientenummer, Anonymisierung

Jeder in die Studie eingeschlossener Patient sollte nach Möglichkeit über die Studie aufgeklärt werden. Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten wurden die benötigten Daten und Proben gemäß dem Studienprotokoll dennoch erhoben. Bevor diese jedoch in die Auswertung der Studie einbezogen werden konnten, mussten die Patienten nach Genesung ihre schriftliche Einwilligung geben oder ein notariell bestellter Betreuer musste dies für sie übernehmen. Wurde die Einwilligung nicht erteilt, wurden die erhobenen Daten und Proben vernichtet und nicht in die Studiauswertung mit einbezogen.

(siehe Anhang: Informationsblatt für Patienten, schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten, Einwilligungserklärung von notariell bestellten Betreuern)

Zur Anonymisierung der Patientendaten wurde jedem Probanden bei Aufnahme in die Studie ein alpha-numerischer Code zugeteilt.

2.8. Studienmedikation

Die folgende Tabelle (Tab. 3) fasst die wichtigsten pharmakokinetischen und physiko-chemischen Daten der Studienmedikation zusammen.

Tab. 3

pharmakokinetische und physiko-chemische Daten der Studienmedikation					
	HWZ _{Elim} (min)	P _{prot} (%)	V _{SS} (L/kgKG)	Haltbarkeit ^{25°C} (h) ¹⁾	SS _{Theo} (h)
Vancomycin ²⁾	240-300	55	0,3-0,4 ³⁾	24	20-42
Meropenem ²⁾	60	2	0,25 ^{3) 5)}	8 ⁴⁾	5-7
Linezolid ²⁾	300-420	31	0,57-0,71	mehrere Wochen ⁷⁾	25-49
Piperacillin ²⁾	60 ⁶⁾	20 ⁶⁾	0,2-0,3	24	5-7
Tazobactam ²⁾	45 ⁶⁾	23 ⁶⁾	0,2	24	3,7-5,2

¹⁾ Haltbarkeit der fertig zubereiteten Infusionslösung

²⁾ wenn nicht anders angegeben, alle Angaben aus Fachinformationen

³⁾ Angaben in L/kgKG

⁴⁾ Haltbarkeit wenn Lösungsmittel NaCl 0,9% oder Wasser für Injektionszwecke

⁵⁾ aus "Zeitschrift für Chemotherapie", Heft 5; 1995

⁶⁾ aus "Antibiotika-Therapie"; Stille; 2005

⁷⁾ wird vom Hersteller in fertigen Flüssigbeutel bei Raumtemperatur geliefert

HWZ_{Elim}: Eliminationshalbwertszeit; P_{prot}: Plasmaproteinbindung; SS_{theo}: steady state theoretisch erreicht nach x h ohne vorherige Bolusgabe

2.8.1. Piperacillin / Tazobactam

(TAZOBAC® 4,5 g, Wyeth Pharma GmbH Wienburgstraße 207, 48159 Münster)

TAZOBAC® ist ein Kombinationspräparat aus einem Acylaminopenizillin (Piperacillin) und einem Betalaktamase-Hemmer (Tazobactam).

Wichtigste pharmakokinetische und physiko-chemische Daten:

Piperacillin

Piperacillin besitzt ein Verteilungsvolumen im *steady state* von 0,2 -0,3 L/kgKG und eine Plasmaproteinbindung von 20%. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 60 Minuten. Unter einer Raumtemperatur von 25°C wird die Haltbarkeit mit 24 Stunden angegeben. Das Molekulargewicht beträgt 517,57 Da.

Tazobactam

Das Verteilungsvolumen von Tazobactam beträgt wie das von Piperacillin 0,2-0,3 L/kgKG und eine Plasmaproteinbindung von 23%. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 45 Minuten. Unter einer Raumtemperatur von 25°C wird die Haltbarkeit mit 24 Stunden angegeben. Das Molekulargewicht beträgt 300,3 Da.

Zubereitung:

TAZOBAC® 4,5 g wird in 50 mL NaCl 0,9% (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg, Deutschland) aufgelöst und in eine 50 mL Perfusorspritze (Braun) gefüllt.

Dosierung und Therapie-Schema:

Zu Beginn der kontinuierlichen Therapie wird zusätzlich eine „*loading dose*“ von 4,5 g TAZOBAC® verabreicht. Mit Ausnahme des ersten Therapietages werden täglich 3 x TAZOBAC® 4,5 g als kontinuierliche Infusion verabreicht. Die Tagesdosis wird jeweils für 8 Stunden zubereitet.

2.8.2. Vancomycin (Vancomycin Abbott 1000 mg, Vancomycin Abbott 500mg, Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden)

Wichtigste pharmakokinetische und physiko-chemische Daten:

Vancomycin besitzt ein Verteilungsvolumen im *steady state* von 0,3-0,43 L/kgKG und eine Plasmaproteinbindung von 55%. Die Elimination erfolgt zu 75-90 % renal und die Eliminationshalbwertszeit liegt beim nierengesunden Patienten bei 240 - 300 Minuten. Bei einer Raumtemperatur von 25°C wird die Haltbarkeit mit 24 Stunden angegeben. Das Molekulargewicht beträgt 1449 Da.

Zubereitung:

Vancomycin Abbott 1000 mg wird in 50 mL NaCl 0,9% (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg, Deutschland) aufgelöst und in eine 50 mL Perfusorspritze (Braun) gefüllt.

Dosierung und Therapie-Schema:

Für Vancomycin wird auf unserer Intensivstation ein Therapiemonitoring durchgeführt. Die Tagesdosis wird somit von den behandelnden Ärzten an die Nierenfunktion angepasst. Daraus resultieren für die Patienten in dieser Studie unterschiedliche Vancomycin-Tagesdosen. Diese befinden sich zwischen 0,5 und 2 g/Tag. Vor Beginn der kontinuierlichen Infusion wird eine „loading dose“ von 1 g verabreicht.

Vancomycin Abbott wird einmal täglich wie oben angegeben zubereitet und als kontinuierliche Infusion verabreicht.

2.8.3. Meropenem (MERONEM® 1000 mg, AstraZeneca, 22876 Wedel)

Wichtigste pharmakokinetische und physiko-chemischen Daten:

Meropenem besitzt ein Verteilungsvolumen im *steady state* von 0,25 L/kgKG und eine Plasmaproteinbindung von 2%. Die Elimination erfolgt zu 70 % renal und die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 60 Minuten. Die Haltbarkeit von einer fertigen Meropenem Infusionslösung beträgt 8 Stunden unter der Voraussetzung, dass zur Zubereitung NaCl 0,9% oder Wasser für Injektionszwecke verwendet wird. Das Molekulargewicht beträgt 469,54 Da.

Zubereitung:

Meropenem 1000 mg wird in 50 mL NaCl 0,9% (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg, Deutschland) aufgelöst und in eine 50 mL Perfusorspritze (Braun) gefüllt.

Dosierung und Therapie-Schema:

Nach Gabe einer „*loading dose*“ von 1000 mg wird die kontinuierliche Gabe der Tagesdosis, bestehend aus 3 x 1000 mg begonnen. Es werden jeweils 1000-mg-Portionen alle 8 Stunden frisch zubereitet.

2.8.4. Linezolid (ZYVOXID® 2mg/mL/300 mL, Pfizer GmbH, Pfizer-Str. 1, 76139 Karlsruhe)

Wichtigste pharmakokinetische und physiko-chemischen Daten:

Linezolid besitzt ein Verteilungsvolumen im *steady state* von 0,57-0,71 L/kgKG und eine Plasmaproteinbindung von 31%. Die Elimination erfolgt zu 70 % renal und die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 300 - 420 Minuten. Zur Haltbarkeit von Linezolid bei 25°C Raumtemperatur wird in der Fachinformation keine Angaben gemacht. Das Antibiotikum wird aber in flüssiger Form geliefert und ist bis zum benannten Verfallsdatum verwendbar. Die Stabilität bei Raumtemperatur ist also mehrere Monate sichergestellt. Es muss lediglich gewährleistet werden, dass keine mikrobielle Kontamination stattfindet. Das Molekulargewicht beträgt 337,35 Da.

Zubereitung:

Linezolid steht in einer gebrauchsfertigen Lösung von 2mg/mL (Infusionsbeutel à 300 mL) zur Verfügung.

Dosierung und Therapie-Schema:

Zu Therapiebeginn wird eine „*loading dose*“ von 600 mg verabreicht. Anschließend wird die kontinuierliche Infusion mit 1200 mg/d begonnen. Alle 12 Stunden wird ein Linezolid-Infusionsbeutel à 300 mL (600 mg) verabreicht.

2.9. Zielparameter

Insgesamt werden in dieser Studie 4 Parameter gemessen und ausgewertet. Zum einen wird im Blutplasma die Konzentration von Harnstoff $[urea]_P$ und vom verabreichten Prüfpräparat $[ATB]_P$ gemessen. Zum anderen wird die Konzentration von Harnstoff $[urea]_{BAL}$ und die der verabreichten Studienmedikation $[ATB]_{BAL}$ in der BAL gemessen. Die Konzentration der Antibiotika $[ATB]_{ELF}$ in der ELF wird aus diesen Werten berechnet (siehe 2.14.4).

2.10. Probengewinnung

2.10.1. Plasmaproben

Zur Messung von $[urea]_P$ und $[ATB]_P$ im Plasma wurde bei den Patienten regelmäßig Blutproben aus liegenden Verweilkanülen entnommen.

Bei jedem Probanden wurden jeweils bei Einschluss in die Studie und täglich bis zum Abschluss des Studienzeitfensters Blutproben entnommen. Zusätzlich wurde eine Probe zeitgleich mit der durchgeführten BAL asserviert.

Jede Blutentnahme wurde in ein EDTA Röhrchen (Sarstedt Ag & Co, 51582 Nümbrecht, Monovette® 9 mL) entnommen. Anschließend wurden die Proben aus EDTA-Blut während 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert (Hettich Universal 2S, Andreas Hettich GmbH & Co KG, Föhrenstr.12, D-78532 Tuttlingen). Das Plasma wurde abgehoben und in 1 mL oder 1,8 mL Aliquots (*Nunc*TM Cryo TubeTM Vials 1 mL; 1,8 mL; Nunc A/S Kamstrupvej 90, P.O. Box 280, DK-4000 Roskilde, Denmark; www.nuncbrand.com) bei -80 °C im ZMF bis zur Durchführung der Messungen eingefroren.

2.10.2. *Steady state*

Der Terminus *steady state* (englisch etwa "stetiger bzw. stationärer Zustand" oder auch „Fließgleichgewicht“) bezeichnet in der Medizin und Pharmakologie das Erreichen eines Gleichgewichtszustandes aus Elimination und konstanter Gabe eines Pharmakons. Im *steady state* ist die Menge, die pro Zeitintervall dem Körper zugeführt wird gleich der Menge, die aus dem Körper eliminiert wird. Die Zeit nach der die *steady state*-Konzentration erreicht wird hängt von

der HWZ des Pharmakons ab. Nach 1 HWZ sind 50%, nach 3 HWZ sind 87,5 und nach 5 HWZ sind 96,8% der *steady state*-Konzentration erreicht. Je nach HWZ einer Substanz kann das Erreichen des *steady state* sehr lange dauern. Diese Zeit bis zum Erreichen des *steady state* kann durch die Gabe eines initialen Bolus („*loading dose*“) verkürzt werden [70]. Dies ist besonders wichtig wenn ein rascher, zuverlässiger Wirkungseintritt unabdingbar für den therapeutischen Erfolg ist. Um Fluktuationen zu vermindern, die durch eine intermittierende Gabe entstehen, muss das Dosisintervall relativ kurz gehalten werden. Die kontinuierliche Infusion ist also nichts weiter als die repetitive Gabe kleiner Arzneimittelmengen.

Da eine Antibiotikatherapie nur dann wirksam und sicher ist, wenn die Konzentrationen des verabreichten Arzneimittels in den Zielgeweben den therapeutischen Bereich (die MHK) erreichen und dauerhaft überschreiten, werden alle Antibiotikaspiegel-Messungen im *steady state* durchgeführt. Von diesen *steady state*-Werten ausgehend, können die erreichten Spiegel im Zusammenhang mit der verabreichten Dosis und den jeweiligen MHK's auf ihre Wirksamkeit beurteilt werden.

2.10.3. Bronchoskopie und Bronchoalveoläre Lavage [71, 72]

2.10.3.1. Definitionen, Indikationen und Kontraindikationen der Bronchoskopie

Die Bronchoskopie ist ein endoskopisches Verfahren, das die direkte Betrachtung und Behandlung der Luftröhre und des Bronchialbaumes durch ein Endoskop erlaubt.

In Tab. 4 und 5 sind die Indikationen und Kontraindikationen einer BSK aufgeführt.

Tab. 4

Klinische Indikationen der BSK
ungeklärte klinische Symptomatik (Hämoptysen, Husten, Dyspnoe, Stridor)
Pneumonie
Aspiration (feste Fremdkörper, Blut, Magensaft)
Asphyxie
rezidivierende Bronchitis, chronische Bronchitis
Krebsfrüherkennung, Tumorzellen
tumorverdächtigen Zellen im Sputum
Stenoseatmung, Z.n. Tracheotomie
Thorakale Strumen
maligne Lymphome, Thymome
V.a. Tuberkulose,
Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum
Bronchiektasen

Radiologische Indikationen
mediastinale Verdrängungen
Hilusveränderungen
segmentale, lobäre oder ganzseitige Infiltrate
Rundherde > 3cm
Atelektasen
interstitielle Zeichnungsvermehrung
Pleuraerguss, pleurale und diaphragmale Erkrankungen
Zwerchfellhochstand

Therapeutische Bronchoskopie
Bronchialtoilette, Sekretretention (Clearancestörungen, Hypersekretion)
therapeutische Lavage,
Sekretolyse bei schwerer Obstruktion
Fremdkörperextraktion
lebensbedrohliche Blutungen im Tracheobronchialtrakt,
Blutstillung chronischer und kleinerer akuter Blutungen,
Absaugen von Blutkoageln
Instillation von Medikamenten
Stentimplantation
Intubationshilfe
interventionelle Bronchologie

Tab.5

Kontraindikationen Bronchoskopie
frischer Myokardinfarkt
instabile chronisch-ischämische Herzkrankheit
schwere kardiale Dekompensation
Herzrhythmusstörungen (Lown \geq IVb)
Hirndrucksymptomatik
schwere respiratorische Insuffizienz ($pO_2 < 50$ mmHg, $pCO_2 > 50$ mmHg) ¹⁾

¹⁾ (keine Kontraindikation für Notfall-Bronchoskopie bei respiratorischer Insuffizienz durch Atemwegsverlegung)

2.10.3.2. Definitionen, Indikationen und Kontraindikationen der Bronchoalveolären Lavage

Die Bronchoalveoläre Lavage ist eine Methode, um Zellen, Mikroorganismen und flüssige Bestandteile aus den terminalen Bronchioli und den Alveolen mittels eines Endoskops zu gewinnen.

In Tab. 6 und 7 sind die Indikationen und Kontraindikationen einer BAL aufgeführt.

Tab. 6

Indikationen der Bronchoalveolären Lavage
diffuse Lungenparenchymerkrankungen, Alveolarproteinose
Infektionen (ambulant und nosokomial erworbene Pneumonien)
Asthma bronchiale
bronchoalveoläres Karzinom
Karzinose

Tab.7

Kontraindikationen der Bronchoalveolären Lavage
unkooperativer Patient
FEV1 < 800 – 1000 mL
schweres Asthma
Hyperkapnie
Hypoxie ($SpO_2 < 90$ % trotz O_2 Gabe)
schwere Herzrhythmusstörungen (Lown \geq IVb)
Myokardinfarkt < 6 Wochen
Blutungsneigung
hämodynamische Instabilität

2.10.3.3. Besonderheiten der Bronchoskopie und der Bronchoalveolären Lavage auf der Intensivstation

2.10.3.3.1. Indikationen

Tab.8

Besonderheiten der Bronchoskopie und der Bronchoalveolären Lavage auf der Intensivstation

Aspiration
Atelektasen, Sekretentfernung
Haemoptysen, evt. Blutungsstillung
Diagnostik der nosokomialen Pneumonie mit Erregernachweis
Evaluation nasaler / laryngaler / tracheo-bronchialer Läsionen
unklare Hypoxämie
Kontrolle der Tubuslage
Fremdkörperbergung
Instillation von Bronchospasmolytika
transbronchiale oder endobronchiale Biopsien

2.10.3.3.2. Kontraindikationen, Stellenwert der BSK und BAL auf der Intensivstation

Unter Abwägung des therapeutischen Nutzens ist die fiberoptische Bronchoskopie bei unklaren Hypoxämien, Sekretretention, Atelektasen, Aspiration und bronchopulmonalen Blutungen unerlässlich.

Die Bronchoskopie mit BAL gilt als Goldstandard zur frühzeitigen invasiven mikrobiologischen Diagnostik nosokomialer Pneumonien.

Die geringe Komplikationsrate der Bronchoskopie bei intubierten, beatmeten Patienten sowie die meist vitale Bedrohung des Intensivpatienten durch eine akute respiratorische Insuffizienz, erklären das Fehlen von absoluten Kontraindikationen einer Bronchoskopie und einer BAL auf der Intensivstation.

2.10.3.4. Technik der Bronchoskopie und Bronchoalveolären Lavage

2.10.3.4.1. Bronchoskopie

Zur Bronchoskopie stehen auf den Intensivstationen des UKT zwei Bronchoskope zur Verfügung.

- Pentax FB 15P (PENTAX Europe GmbH, Medizintechnik, Julius-Vosseler-Straße 104, 22527 Hamburg, Deutschland)

- Olympus OES-20 (Olympus Medical Systems Europa GmbH, Wendenstr. 14-18 20097 Hamburg, Deutschland)

Lichtquellen:

- Pentax LH150pII (PENTAX Europe GmbH, Medizintechnik, Julius-Vosseler-Straße 104, 22527 Hamburg, Deutschland)

- Olympus CLK-4 (Olympus Medical Systems Europa GmbH, Wendenstr. 14-18 20097 Hamburg, Deutschland)

2.10.3.4.2. Bronchoalveoläre Lavage

Sekretfallen (P.J. Dahlhausen & Co. GmbH, Emil Hoffmann Str. 53, D-50996 Köln, Deutschland)

NaCl 0,9% 100 mL (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg, Deutschland)

Absaugschlauch (Unomedical A/S DK-3460 Dänemark)

2.10.3.4.3 Durchführung der Bronchoskopie und der BAL

Die Indikation zur Bronchoskopie wurde nach den üblichen Kriterien vom behandelnden Arzt gestellt.

Die intubierten und beatmeten Patienten wurden mit einer F_{iO_2} von 1,0 präoxygeniert, ausreichend sediert und es wurde ein Analgetikum verabreicht. Die Wahl der benötigten Medikamente war dabei dem behandelnden Arzt überlassen.

Während der Bronchoskopie wurde die Beatmung Volumen-kontrolliert und mit einer F_{iO_2} von 1,0 durchgeführt.

Nach einer initialen Begutachtung des Bronchialbaumes, d.h. der Trachea, Hauptbronchien und aller Ostien mit dem Bronchoskop, wird dieses in einem Bronchus verkeilt, die sog. „Wedge-Position“.

Die Wahl des zu lavagierenden Lungenareals richtet sich nach klinischen, radiologischen und natürlich bronchoskopischen Anhalten für die Pneumonie. Bevorzugt wird allerdings oft der Mittellappen oder die Lingula, weil hier die Menge der zurück gewonnenen Flüssigkeit, die „Recovery“, am größten ist.

Zunächst wird ein so genannter „bronchial wash“ durchgeführt, d.h. es werden ca. 20 mL NaCl 0,9% durch den Arbeitskanal des Bronchoskopes in das zu lavagierende Areal der Lunge gespült, wieder abgesaugt und verworfen. Dieses Vorgehen dient dazu, eine Kontamination der BAL durch das Bronchoskop selbst zu vermeiden (Verschleppungskontamination). Es folgen 1-2 weitere Spülungen mit 20 mL NaCl 0,9% die anders als der „bronchial wash“ in einer Sekretfalle aufgefangen und für spätere Messungen asserviert werden.

Nach Beendigung der Bronchoskopie wurde die Lunge der Patienten gebläht und zeitnah eine Blutgasanalyse durchgeführt. Des Weiteren wurde nach ca. 1-2 Stunden eine Röntgenaufnahme des Thorax durchgeführt, um unerwünschte Ereignisse, wie z.B. Pneumothorax auszuschliessen.

2.10.3.4.4. Asservieren der Proben

Die durch die BAL gewonnene Flüssigkeit wird in zwei gleiche Aliquots aufgeteilt. Ein Aliquot wird zur mikrobiologischen Untersuchung in das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Tübingen transportiert, das andere Aliquot wird umgehend im ZMF bei -80 °C eingefroren. Zu einem späteren Zeitpunkt werden die Antibiotikaspiegel und die Harnstoffspiegel in diesen Proben (ELF) zusammen mit den Plasmaproben bestimmt; der Transport ins Bestimmungslabor erfolgt auf Trockeneis, um die Kühlkette sicher zu stellen.

2.11. Patientendaten

Für jeden Patienten wurde ein Datenerhebungsbogen angelegt und mit einem alpha-numerischen Code versehen, so dass keine Rückschlüsse vom Datenerhebungsbogen auf die Identität eines Patienten gemacht werden können. Diese Maßnahme entspricht den Vorgaben der Ethikkommission der Eberhard Karls Universität, der „GCP Guidelines for clinical trials“ und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Um eine Kontrolle der Studie durch die zuständigen Behörden zu gewährleisten, führt der Hauptprüfer eine Patientenliste, mit deren Hilfe die einzelnen Studienpatienten identifiziert werden können.

2.12. Datenerhebungsbogen

Datenerhebungsbogen (CRF - Case Report Form) befindet sich im Anhang.

2.13. APACHE II Score

Die Tabelle zur Erstellung des Apache II Scores befindet sich im Anhang [73].

2.14. Messungen

2.14.1. Klinische Chemie und Hämatologie

Die für diese Studie erhobenen Daten sind alle Bestandteile der täglichen Routineuntersuchungen auf den Intensivstationen. Die Abnahme, der Transport ins Zentrallabor des UKT und deren Analyse wurde vom örtlichen medizinischen Personal durchgeführt.

Die erhobenen Daten dienen ausschließlich zur Erstellung des Apache II Score mittels dessen die Schwere der Erkrankung und der Zustand des jeweiligen Patienten einheitlich dargestellt werden kann.

2.14.2. Cockcroft-Gault Formel

Die Kreatinin-Clearance wird täglich mit der folgenden Formel (nach Cockcroft et al.) bestimmt [74]:

$$Cl_{Krea} = \frac{[(140 - \text{Alter}_{(\text{Jahre})}) - \text{kgKG}]}{72 \cdot \text{SerumKrea}(\text{mg / dl})} \quad / \cdot 0,85 \text{ bei Frauen}$$

Cl_{Krea} = Kreatinin Clearance in mL/min

SerumKrea = Serum Kreatinin Konzentration in mg/dL

kgKG = Körpergewicht in kg

2.14.3. Antibiotika-und Harnstoffmessungen in Plasma und BAL

Die Messungen der Konzentration der Antibiotika wurden in unserem Auftrag in einem auswärtigen Labor (IBMP – Institut für Biomedizinische und Pharmazeutische Forschung) durchgeführt. Hierzu wurde für die Messungen in Plasma und BAL das Verfahren der LC-MS/MS angewendet. Bei der LC-MS/MS handelt es sich um eine Kopplung von zwei verschiedenen Verfahren, die beide seit Jahrzehnten erfolgreich eingesetzt werden. Es wird eine

analytische Hochleistungschromatographie (HPLC, engl. „high performance liquid chromatography“) mit einer Massenspektrometrie (MS) gekoppelt. Dadurch wird die Analytik eines sehr großen Spektrums an Verbindungen ermöglicht, insbesondere Verbindungen mit hohem Molekulargewicht (> 250 da), wie es Antibiotika sind.

Da die Messungen der Antibiotika- und Harnstoffkonzentrationen in BAL und Plasma nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind, beschränken wir uns auf eine Beschreibung der Messtechnik.

2.14.3.1 HPLC

Die HPLC ist ein analytisches Verfahren der Chemie, mit dessen Hilfe Flüssigkeiten in ihre einzelnen Substanzen aufgetrennt, identifiziert und quantifiziert werden können. Ihre Anwendungen in der Medizin sind die Analyse von Hämoglobinen, Aminosäuren, Porphyrinen, Hormonen, Vitaminen, Spurenelementen, Medikamenten, Drogen, Alkohol und anderen Giften.

Es handelt sich um ein chromatographisches Trennverfahren, bei dem die zu untersuchende Substanz (in der vorliegenden Arbeit sind es die verschiedenen Antibiotika, die in Plasma oder BAL gemessen werden sollen) zusammen mit einem Laufmittel, der mobilen Phase (auch „Elutionsmittel“ oder „Eluent“ genannt) durch eine sogenannte Trennsäule gepumpt wird, welche die stationäre Phase enthält. Als mobile Phase werden meist Mischungen aus Wasser oder Puffer und Acetonitril oder Methanol eingesetzt.

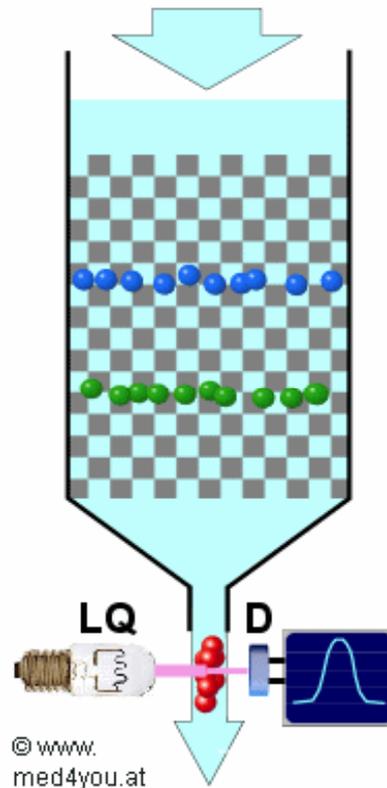


Abbildung 1: schematische Darstellung des Ablaufes einer HPLC

LQ: Lichtquelle; D: Detektor

(mit freundlicher Genehmigung von www.med4you.at)

Wechselwirkt ein Bestandteil der zu untersuchenden Substanz stark mit der stationären Phase, verbleibt er relativ lange in der Säule. Wechselwirkt er hingegen schwach mit der stationären Phase, verlässt er die Säule früher. Je nach Stärke dieser Wechselwirkungen erscheinen die Bestandteile der Substanz zu verschiedenen Zeiten (den Retentionszeiten) am Ende der Trennsäule, wo sie dann mit einem geeigneten Detektor nachgewiesen werden können. Meist erfolgt die Detektion mittels UV- oder Fluoreszenzdetektor oder aber auch, wie in dieser Arbeit, durch ein Massenspektrometer.

Der schematische Aufbau eines HPLC-Systems ist in Abbildung 2 dargestellt.

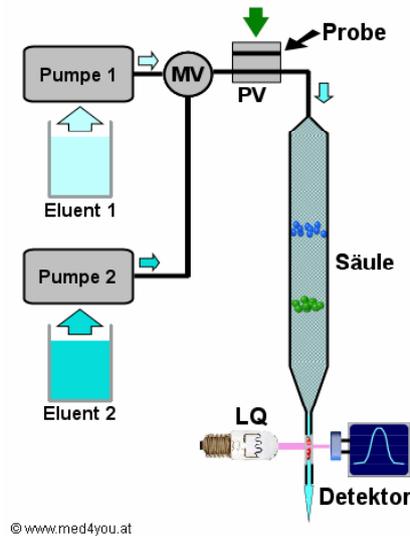


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Aufbaus einer HPLC inkl. Detektor
LQ: Lichtquelle;
(mit freundlicher Genehmigung von www.med4you.at)

2.14.3.2. Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie ist ein Verfahren zum Messen des Masse-zu-Ladungs-Verhältnisses m/q von Teilchen. Bei bekannter Ladung q kann daraus die Masse m der Teilchen ermittelt werden. Außerdem können Aussagen über das Vorhandensein und die Menge von Teilchen mit bekanntem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis gemacht werden.

In der Chemie dient die Massenspektrometrie als Analyseverfahren zur Bestimmung chemischer Elemente oder Verbindungen. Die Massenspektrometrie ist eine wichtige Methode der analytischen Chemie bei der Aufklärung der Struktur und Zusammensetzung von Verbindungen und Gemischen. Der qualitative (Erkennung von unbekanntem Substanzen) und quantitative (wie viel Substanz einer Verbindung ist vorhanden) Nachweis sehr kleiner Substanzmengen (ca. $> 10^{-15}$ g = 1 fg (Femtogramm)) ist möglich.

Ein Massenspektrometer (MS) besteht aus einer Ionenquelle, einem Analysator und einem Detektor (siehe Abbildung 3).

In der Ionenquelle wird der Analyt ionisiert.

Im Analysator bzw. Massenselektor werden die Ionen nach ihrer Masse (genauer: Masse zu Ladung-Verhältnis, also m/q) getrennt.

Als Detektor wird meistens ein Photomultiplier, ein Sekundärelektronen Vervielfacher (SEV) oder ein Faraday-Auffänger verwendet.

Um die Selektivität und Sensitivität (Nachweisgrenze) der angewendeten Quantifizierungsmethode entscheidend zu verbessern, hat man mehrere Analysatoren hintereinander gekoppelt (MS/MS auch "Tandem-Massenspektrometrie").

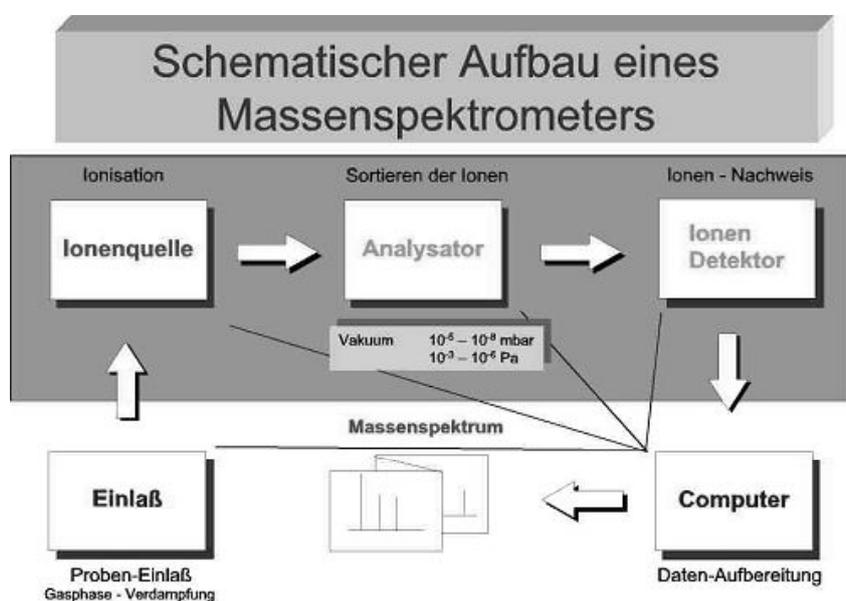


Abbildung 3: schematische Darstellung eines Massenspektrometers
Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. J. Grotemeyer, Institut für
Physikalische Chemie, Christian Albrechts Universität zu Kiel

2.14.3.3 LC-MS/MS

LC-MS/MS ist eine hoch sensitive Methode mit der u.a. die Quantifizierungen in stark Matrix-belasteten Proben (z.B. Plasma, BAL, u.a.) von organischen Substanzen betrieben wird.

Bei diesen sehr komplexen Proben, wie es Plasma und vor allem BAL-Proben sind, ist es nützlich, diese mit einem vorgelegten Trennverfahren aufzutrennen, bevor man sie dem Massenspektrometer zuführt. In diesem Sinn wird Massenspektrometrie oft zusammen mit Gas- oder wie in unserer Arbeit mit

einem Flüssigkeits-Chromatographen betrieben. Diese Kopplung ist bekannt unter dem Kürzel LC/MS (Liquid Chromatography/Mass Spectrometry) oder auch LC-MS/MS, wenn die HPLC mit einer Tandem-Massenspektrometrie gekoppelt wird.

2.14.4. Berechnung der Verdünnung der BAL

Die durch die BAL gewonnene Flüssigkeit ist methodenbedingt verdünnt. Um diesen Verdünnungsfaktor zu errechnen, wird in der BAL der Harnstoff bestimmt. Da Harnstoff frei aus dem Serum in die BAL diffundiert, kann anhand des Harnstoffplasmaspiegels und des Harnstoffspiegels in der BAL der Dilutionsfaktor δ errechnen werden. Dieser Faktor ist unabdingbar, um die wirkliche Menge an gewonnener ELF zu bestimmen und somit auch die Konzentration von Antibiotika in der ELF zu errechnen und sie dann mit den Antibiotikaspiegeln im Plasma zu vergleichen [75-78].

$$Factor\delta = \frac{[urea]_s}{[urea]_{BAL}}$$

$[urea]_s$ = Serum Harnstoffkonzentration (mg/dL)

$[urea]_{BAL}$ = BAL Harnstoffkonzentration (mg/dL)

Daraus folgt:

$$[ATB]_{ELF} = [ATB]_{BAL} \cdot \delta$$

$$\Leftrightarrow [ATB]_{ELF} = [ATB]_{BAL} \cdot \frac{[urea]_s}{[urea]_{BAL}}$$

$[ATB]_{ELF}$ =errechnete Antibiotikakonzentration in der ELF in ng/mL

$[ATB]_{BAL}$ =gemessene Antibiotikakonzentration in der durch BAL gewonnenen Flüssigkeit in ng/mL

3. Ergebnisse

Alle Ergebnisse werden in Mittelwert \pm Standard-Abweichung angegeben. Zeitspannen und Konzentrationsspannen werden in Klammern dargestellt. Alle Werte sind auf eine Dezimale auf- bzw. abgerundet.

3.1. Demographische Daten

In die Studie wurden insgesamt 26 Männer und 4 Frauen im Alter zwischen 24 und 91 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von $63,3 \pm 17,0$ Jahren eingeschlossen. Der mittlere Apache II Score bei Aufnahme in die Studie lag bei $14,2 \pm 5,4$ (siehe Tab. 9).

Die Patienten wurden je nach verabreichtem Antibiotikum den verschiedenen therapeutischen Gruppen wie folgt zugeordnet:

TAZOBAC®-Gruppe: 16 Patienten

Vancomycin-Gruppe: 12 Patienten

Meropenem-Gruppe: 5 Patienten

Linezolid-Gruppe: 2 Patienten

Insgesamt 5 Patienten wurden auf Grund therapeutisch angewendeter Antibiotika-Kombinationen in 2 Patienten-Gruppen eingeschlossen (Tab. 10).

In der TAZOBAC®-Gruppe wurden von allen 16 Patienten *steady-state* Antibiotikaspiegel entnommen. Da nicht bei allen Patienten die Indikation zur Durchführung einer BSK vorlag, konnten bei nur 8 Patienten zeitgleich auch eine BSK / BAL zur Bestimmung der Antibiotikakonzentration in der ELF durchgeführt werden.

Insgesamt konnten 62 *steady state* Plasmaspiegel entnommen und 32 auswertbare Bronchoskopien durchgeführt werden. Die Verteilung der Probanden auf die verschiedenen Fachrichtungen ist in Tabelle 9 dargestellt. Die 28-Tage-Letalität der einzelnen Gruppen wird in Tabelle 11 dargestellt.

Tab. 9

Demographische Daten					
	TAZOBAC®	Meropenem	Vancomycin	Linezolid	ATB-Studie
n	8	5	12	2	22 ²⁾
n' ¹⁾	8				8
N = n + n' ²⁾					30 ²⁾
nBSK	8	7	14	3	32
n'' steady state	30	7	14	9	62
sex ratio (m:f)	13:3	4:1	12:0	2:0	26:4
Alter (J)	59,1	62,2	66,5	72,0	63,3
± SD	± 16,6	± 18,7	± 17,8	± 24,0	± 17,0
Apache II ³⁾	15,1	11,4	17,2	13	14,2
± SD	± 6,8	± 5,3	± 5,4	± 4,2	± 5,4
Fachabteilung					
THG	3	2	5	1	
NCH	5	0	0	0	
ACH	6	1	4	1	
andere ⁴⁾	2	2	3	0	

n: Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit Entnahme von BAL- und Plasma-Proben; *n'*: Anzahl der Patienten ohne BAL-Probenentnahme; *nBSK*: Anzahl der durchgeführten BSK's; *n''*: Anzahl der entnommenen steady state Plasmaspiegel; *N*: absolute Probandenzahl der ATB Studie; *SD*: Standard Abweichung

¹⁾ TAZOBAC®-Gruppe: bei 8 Patienten wurde mind. eine BSK und Blutproben entnommen, bei weiteren 8 konnten bei fehlender Indikation für eine BSK lediglich Plasmaproben entnommen werden

²⁾ 5 Patienten sind in jeweils 2 Gruppen vertreten und werden demnach nicht bei der absoluten Probandenzahl *N* berücksichtigt

³⁾ Apache II Score bei Studienbeginn

⁴⁾ in dieser Gruppe sind Patienten eingeschlossen, die interdisziplinär behandelt wurden

Tab. 10

doppelt aufgenommene Patienten der ATB Studie				
Patient aus Tazobac®-Gruppe	entspricht	Patient aus Vancomycin-Gruppe	entspricht	Patient aus Meropenem-Gruppe
T1		V4		n.z.
T8		V8		n.z.
n.z.		V1		M1
n.z.		V2		M3
n.z.		V3		M4

n.z. nicht zutreffend

Tab. 11

ATB-Studie 28-Tage-Letalität		
Antibiotika-Gruppe	Patient	nach 28 Tagen am Leben ja / nein
Piperacillin / Tazobactam	T1	ja
	T2	ja
	T3	ja
	T4	ja
	T5	ja
	T6	ja
	T7	ja
	T8	ja
	T9	ja
	T10	ja
	T11	ja
	T12	ja
	T13	ja
	T14	ja
	T15	ja
	T16	ja
Vancomycin	V1	ja
	V2	ja
	V3	ja
	V4	ja
	V5	ja
	V6	ja
	V7	nein
	V8	ja
	V9	nein
	V10	ja
	V11	ja
	V12	nein
Meropenem	M1	ja
	M2	nein
	M3	ja
	M4	ja
	M5	ja
Linezolid	L1	ja
	L2	ja
28-Tage-Letalität	TAZOBAC-Gruppe:	0%
	Vancomycin-Gruppe:	25%
	Meropenem-Gruppe:	20%
	Linezolid-Gruppe:	0%

3.2. Piperacillin-Tazobactam

Insgesamt wurden 16 Patienten mit kontinuierlich verabreichtem Piperacillin/Tazobactam (P/T) behandelt. Es handelt sich hierbei um 13 männliche und 3 weibliche Patienten im Alter zwischen 26 und 81 Jahren ($59,1 \pm 16,6$). Alle Patienten waren sediert, intubiert und wurden maschinell beatmet. Bei Aufnahme in die Studie lag der Apache II Score bei $15,1 \pm 6,8$ und die Kreatinin Clearance in dieser Gruppe lag bei $85,3 \pm 47,7$ mL/min. Insgesamt wiesen 5 Patienten eine Kreatinin-Clearance von < 50 mL/min auf. Es wurde jedoch bei keinem Patienten dieser Gruppe ein Nierenersatzverfahren während des Studienzeitraumes angewendet. Der Horowitz-Index (P_aO_2 / F_iO_2) [79] jener Patientengruppe, die einer BSK unterzogen wurden lag im Durchschnitt bei $186,4 \pm 77,1$. Im Zusammenhang mit der BSK wurden keine Komplikationen festgestellt.

Die demographischen Daten der TAZOBAC[®]-Gruppe sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Die Patienten T1 und T8 waren zeitgleich in der Vancomycin-Gruppe eingeschlossen (siehe Tabelle 10).

Insgesamt wurde in der P/T Gruppe 30 *steady state* Plasmaproben entnommen und 8 BSK / BAL's durchgeführt. Bei den Patienten T1 - T8 konnten Plasma- und BAL-Proben entnommen werden, bei den Patienten T9 – T16 konnten nur Plasmaproben zur Spiegelbestimmung von P/T entnommen werden. Bei dem Patienten T3 konnten 4 Plasmaproben, bei den Patienten T6, T12 und T16 konnten jeweils drei Plasmaproben und bei den Patienten T5, T9, T13 und T14 jeweils zwei Plasmaproben im *steady state* entnommen werden.

Die Plasma- und BAL-Proben wurden im *steady state* nach $67,8 \pm 39,5$ Stunden abgenommen. Die gemessenen Piperacillin- bzw. Tazobactam-Plasmaspiegel betragen $15,4 \pm 8,9$ µg/mL, bzw. $1,3 \pm 0,9$ µg/mL. Die in der ELF gemessene Konzentration von Piperacillin bzw. Tazobactam im *steady state* beliefen sich auf $55,7 \pm 25,0$ µg/mL bzw. $6,0 \pm 3,4$ µg/mL. Aus diesen Werten ergibt sich eine Penetration für Piperacillin von 368 ± 236 % und für Tazobactam von 560 ± 584 % in die ELF. Das Verhältnis von Piperacillin zu Tazobactam beträgt in der gebrauchsfertigen Lösung 1:0,125 (8:1), das Verhältnis im *steady state* im Plasma 1:0,085 (11,76:1) und in der ELF 1:0,105 (9,52:1).

In der Probe T5 (22.03.2007) unterschritten die BAL Konzentrationen von Piperacillin und Tazobactam die Nachweisgrenze von 200 ng/mL bzw. von 10 ng/mL in der BAL. Somit können für diesen Patienten keine ELF-Konzentrationen und keine Penetration errechnet werden.

In der Plasmaprobe vom 1.02.2007 des Patienten T9 wurde die Nachweisgrenze für Piperacillin und Tazobactam von 2,5 µg/mL bzw. von 0,125 µg/mL unterschritten. Auch für diesen Patienten konnten somit keine weiteren Werte errechnet werden.

Die von der EUCAST festgelegten Grenzkonzentrationen von ≤ 4 µg/mL für sensible Erreger werden im Plasma zu 93,3 % und in der ELF zu 100 % erreicht. *P. aeruginosa* und *Enterobacteriaceae* gelten als sensibel, wenn die MHK ≤ 8 µg/mL beträgt. Diese wurde im Plasma zu 76,6 % und in der ELF zu 100 % überschritten. Die für resistente Erreger benötigte MHK von > 16 µg/mL wird im Plasma bzw. ELF zu 26,6 % bzw. 87,5 % überschritten.

In Abbildung 4 und 5 sind die einzelnen Werte der P/T-Gruppe dargestellt.

Tab. 12

Piperacillin - Tazobactam Gruppe (n=16)											
klinische und demographische Daten											
Patient ¹⁾	Alter	Gewicht	Größe	Apache II ²⁾	Geschl.	Krea Cl ³⁾	P _a O ₂ /FiO ₂ ⁴⁾	Fachabt.	Diagnose/Infekt	Erreger	
	(J)	(kg)	(cm)		m : f	(mL/min)					
T1	75	80	180	21	m	40,1	193,0	ACH	Sigmaresektion/pseudomembranöse Kolitis	k.N.	
T2	70	86	172	11	m	86,0	58,0	THG	AKE / Pneumonie	k.N.	
T3	73	100	170	16	m	84,0	101,0	ACH	Oesophagusruptur / V.a. Penumonie	k.N.	
T4	40	86	185	10	m	74,7	227,0	THG	AKE / V.a. Pneumonie	E.coli	
T5	26	75	180	9	m	197,9	305,0	ANÄ	PTR / Pneumonie	<i>S. aureus</i> ; <i>E.coli</i>	
T6	75	100	180	29	m	41,0	230,0	ANÄ	PTR / V.a. Pneumonie	k.N.	
T7	52	75	180	7	m	90,6	181,0	NCH	Apoplex; Kraniektomie / Pneumonie	<i>E. coli</i> ; <i>S. maltophilia</i> .	
T8	74	69	163	19	m	103,9	196,0	ACH	Gastrektomie / V.a. Pneumonie	k.N.	
T9	51	85	175	10	m	133,7	kW	NCH	ICB / V.a. Pneumonie	n.e.	
T10	54	80	180	12	m	79,6	kW	NCH	ICB / V.a. Pneumonie	n.e.	
T11	79	70	170	19	f	86,0	kW	THG	ACVB / V.a. Pneumonie	n.e.	
T12	43	68	169	22	m	40,0	kW	ACH	Pseudomembranöse Colitis	n.e.	
T13	61	70	169	14	f	93,0	kW	ACH	GI-Blutung	n.e.	
T14	81	80	171	26	f	20,0	kW	ACH	Peritonitis	n.e.	
T15	45	80	181	8	m	34,0	kW	NCH	ICB / V.a. Pneumonie	n.e.	
T16	46	65	170	9	m	160,3	kW	NCH	Apoplex / V.a. Pneumonie	n.e.	
Mittelwert	59,1	79,3	174,7	15,1		85,3	186,4				
SD	16,6	10,4	6,2	6,8		47,7	77,1				
Geschlechtsverteilung (m:f)						13:3					

¹⁾ bei Pat. T1-T8 wurde eine BSK durchgeführt

²⁾ Apache II Score bei Aufnahme in die Studie

³⁾ Kreatinin Clearance bei Durchführung der BSK bzw. Mittelwerte bei Patienten ohne durchgeführter BSK / BAL

⁴⁾ zum Zeitpunkt der BSK / BAL bzw. Mittelwert bei den Patienten ohne durchgeführte BSK / BAL

kW: keine Werte; k.N.: kein Nachweis; n.e.: nicht erfasst

Tab. 13

Ergebnisse Piperacillin – Tazobactam Gruppe												
Patient	Datum	Piperacillin		Tazobactam		Penetration		Dauer KI vor BSK (Stunden)	Krea Cl (mL/min)	Horowitz-Index (PaO ₂ /FiO ₂)		
		Plasma (µg/mL)	ELF	Plasma (µg/mL)	ELF	Piperacillin (ELF/plasma)	Tazobactam					
T1	05.03.07	41,1	62,8	5,1	8,4	1,5	1,7	98	40,1	193,0		
T2	09.05.07	20,3	63,7	1,8	3,4	3,1	1,9	55	86,0	58,0		
T3	19.12.06	15,1	kW	1,2	kW	kW	kW	0 ¹⁾	66,0	132,3		
T3	20.12.06	4,4	kW	0,3	kW	kW	kW	16	77,0	176,6		
T3	21.12.06	3,3	kW	0,5	kW	kW	kW	40	77,0	113,2		
T3	22.12.06	13,6	55,4	1,2	6,5	4,1	5,3	73	84,0	101,0		
T4	24.01.07	13,2	53,1	0,7	4,9	4,0	7,2	87	74,7	227,0		
T5	22.03.07	15,3	BQL	1,5	BQL	BQL	kW	25	197,9	305,0		
T5	23.03.07	10,0	kW	1,0	kW	kW	kW	49	197,9	280,0		
T6	02.04.07	27,8	kW	2,6	kW	kW	kW	68	47,5	142,0		
T6	03.04.07	15,2	kW	1,8	kW	kW	kW	92	41,0	230,0		
T6	03.04.07	18,7	50,2	1,7	6,8	2,7	4,0	99	41,0	230,0		
T7	25.04.07	6,9	10,1	0,4	0,9	1,5	2,2	45	90,6	181,0		
T8	30.04.07	12,0	94,6	0,7	11,5	7,9	16,9	170	103,9	196,0		
T9	01.02.07	BQL	kW	BQL	kW	kW	kW	48	150,4	kW		
T9	02.02.07	5,1	kW	0,5	kW	kW	kW	72	117,0	kW		
T10	02.02.07	22,6	kW	1,5	kW	kW	kW	kW	79,6	kW		
T11	02.02.07	24,3	kW	0,8	kW	kW	kW	24	86,0	kW		
T12	20.03.07	29,3	kW	1,9	kW	kW	kW	96	75,7	kW		
T12	21.03.07	33,0	kW	2,4	kW	kW	kW	83	60,5	kW		
T12	22.03.07	11,9	kW	0,8	kW	kW	kW	107	23,0	kW		
T12	23.03.07	15,8	kW	1,4	kW	kW	kW	6	40,0	kW		
T13	05.02.07	11,2	kW	1,5	kW	kW	kW	30	45,0	kW		
T13	06.02.07	10,1	kW	1,3	kW	kW	kW	23	108,5	kW		
T14	07.02.07	12,8	kW	0,7	kW	kW	kW	92	11,0	kW		
T14	09.02.07	5,7	kW	0,3	kW	kW	kW	116	25,9	kW		
T15	09.02.07	13,5	kW	1,1	kW	kW	kW	140	34,0	kW		
T16	21.03.07	12,2	kW	1,1	kW	kW	kW	24	141,0	kW		
T16	22.03.07	14,0	kW	1,3	kW	kW	kW	48	141,0	kW		
T16	23.03.07	7,7	kW	0,6	kW	kW	kW	72	170,0	kW		
Mittelwert		15,4	55,7	1,3	6,0	3,7	5,6	67,8	84,4	183,2		
SD		8,9	25,0	0,9	3,4	2,4	5,8	39,5	50,1	69,3		
MHK ²⁾		überschritten in %		Verhältnis:		Piperacillin : Tazobactam						
> 4 µg/mL ²⁾ (%)		Plasma	ELF	Lösung ³⁾		1 : 0,125						
> 8 µg/mL ²⁾ (%)		93,3	100,0	Plasma		1 : 0,085						
> 16 µg/mL ²⁾ (%)		76,6	100,0	ELF		1 : 0,105						
		26,6	87,5									

¹⁾ bis dahin II (40 Stunden)²⁾ MHK ≤ 4 µg/mL (sensibel), ≤ 8 µg/mL (sensibel) *P.aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*; > 16 µg/mL (resistent), Werte nach EUCAST³⁾ gebrauchsfertige Lösung wie unter Punkt 2.8.1 beschrieben

kW: keine Werte, SD: Standard Abweichung; h: Stunde, BQL: engl. "below quantification limit", dt. "unterhalb der Nachweisgrenze"

Piperacillin / Tazobactam Plasmaspiegel

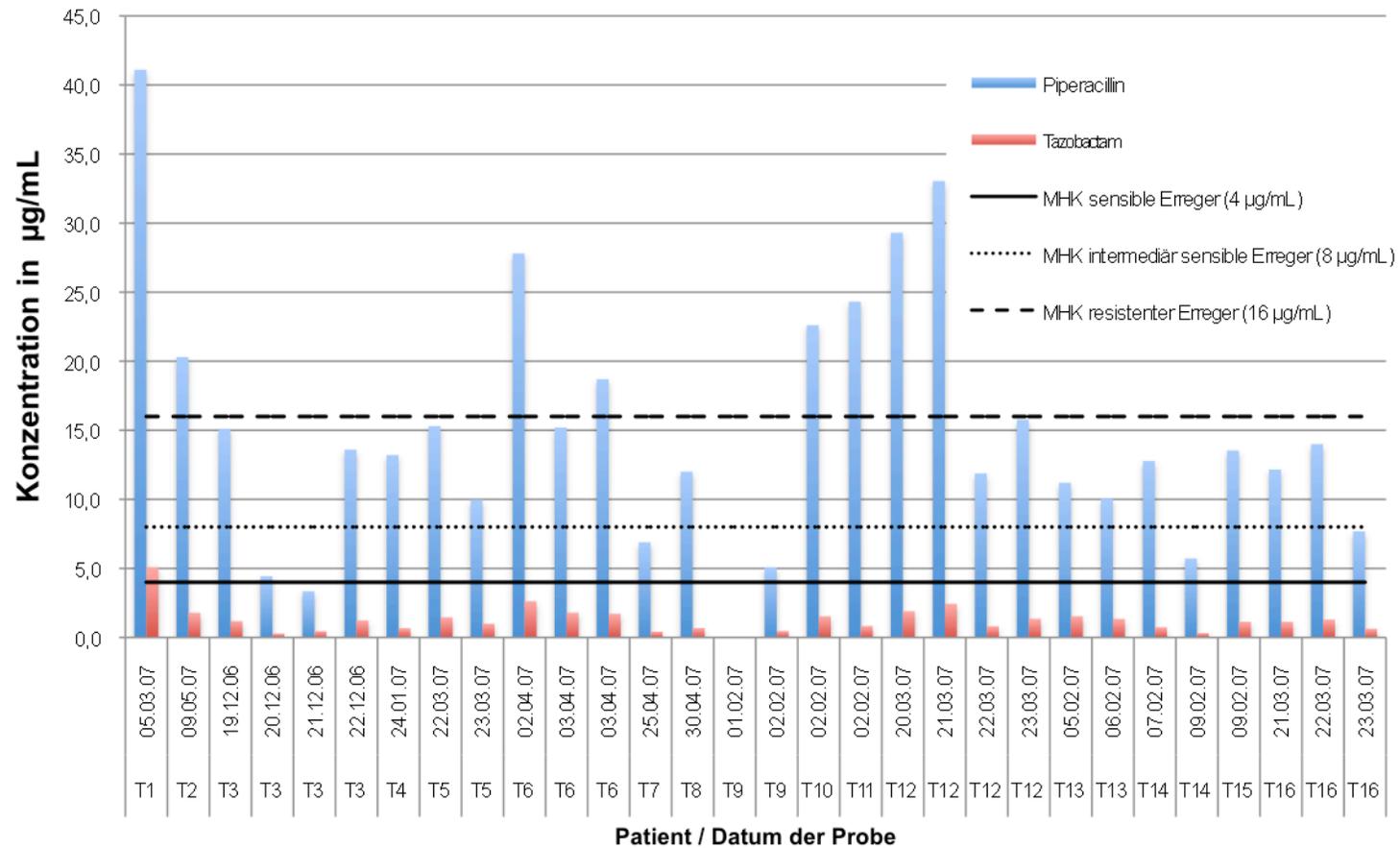


Abbildung 4: Piperacillin / Tazobactam Plasmaspiegel

MHK für sensible, intermediär sensible und resistente Erreger als Linie mit jeweiligem Grenzwerten der EUCAST dargestellt

Piperacillin / Tazobactam ELF-Spiegel Penetration in die ELF

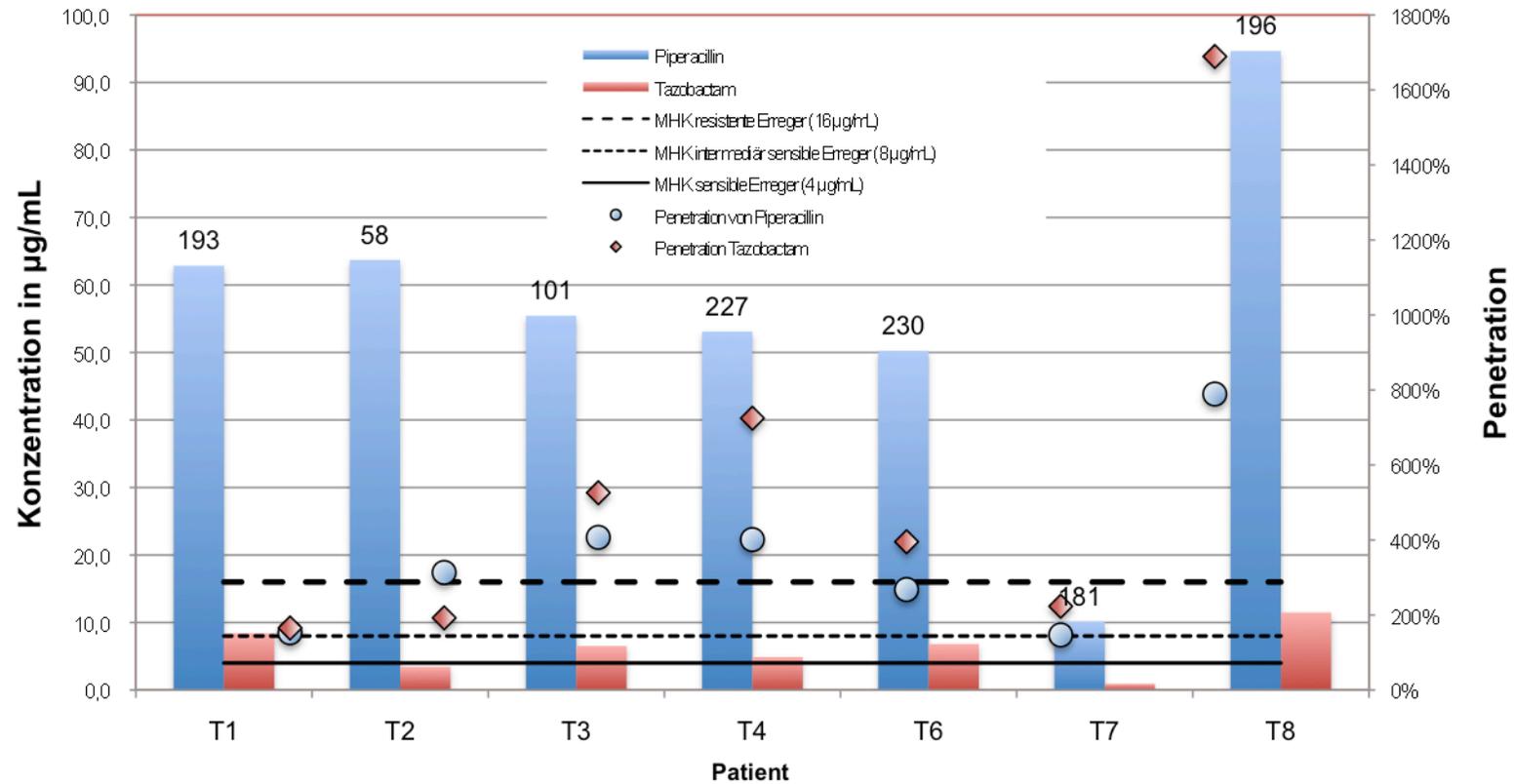


Abbildung 5: Piperacillin / Tazobactam ELF-Spiegel und Penetration in die ELF
Horowitz-Index zum Zeitpunkt der BSK ist in Zahlen angegeben

3.3. Vancomycin

In die Vancomycin-Gruppe wurden 12 ausschließlich männliche Patienten im Alter zwischen 24 und 91 Jahren eingeschlossen ($66,5 \pm 17,8$ Jahren). Die Patienten der Vancomycin-Gruppe wiesen im Durchschnitt ein Gewicht von $77,0 \pm 15,6$ kg und eine Größe von $172,3 \pm 7,6$ cm auf. Es handelte sich bei den Patienten um 4 allgemeinchirurgische, 5 THG- und einen HNO-Patienten. Weitere 2 Patienten wurden interdisziplinär behandelt und wurden somit der anästhesiologischen Abteilung zugeordnet.

Der durchschnittliche Apache II Score dieser Gruppe bei Aufnahme in die Studie betrug $17,2 \pm 5,4$ (4 – 25).

Die Patienten erhielten nach einer initialen Bolusgabe von 500 mg kontinuierliche Infusionen mit Vancomycin von $17,8 \pm 7,3$ mg/kgKG/d. Die kontinuierliche Infusion von Vancomycin wurde durchschnittlich über einen Zeitraum von $88,0 \pm 43,9$ Stunden (32 – 169 Stunden) verabreicht.

4 Patienten (V1, V4, V7, V12) wiesen eine Kreatinin-Clearance (nach Cockcroft) von unter 50 mL/h auf. Eine ausreichende Diurese konnte bei allen mittels Diuretikatherapie erreicht werden, so dass bei keinem der Patienten ein kontinuierliches oder intermittierendes Nierenersatzverfahren während der Studienphase erforderlich war. Durchschnittlich hatten die Probanden dieser Gruppe zum Zeitpunkt der BSK/BAL eine Kreatinin-Clearance von $79,2 \pm 54,3$ mL/h.

Die Schwere der Lungenschädigung wird anhand des Horowitz-Index (p_aO_2/F_iO_2) dargestellt. Dieser betrug in der Vancomycin-Gruppe $251,8 \pm 88,9$.

Tägliche Serum-Konzentrationsmessungen von Vancomycin führten zu einer an die aktuelle Nierenfunktion angepassten Vancomycin-Dosis. Die Patienten V1, V2, V4, V5, V7 und V9 erhielten jeweils 1 g Vancomycin/24 Stunden, die Patienten V3, V10 und V11 jeweils 2 g / 24 Stunden, der Patient V6 erhielt 1,5 g / 24 Stunden, der Patient V12 0,5 g /24 Stunden. Der Patient V8 erhielt während des Studienzeitraumes eine wechselnde Dosis Vancomycin, die zwischen 1,5 g und 2 g / 24 Stunden lag (Tabelle 14).

Insgesamt wurden in der Vancomycin-Gruppe 14 Plasma- und 14 BAL-Proben zur Bestimmung der Vancomycin- und Harnstoff-Spiegel entnommen. Die

klinischen und demographischen Daten der Vancomycin-Gruppe sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Bei den Patienten V1 und V10 konnten jeweils 2 Bronchoskopien inkl. BAL's durchgeführt werden.

Bei dem Patienten V10 unterschritt die Vancomycin-Konzentration in einer der beiden Plasmaproben die Vancomycin-Nachweisgrenze im Plasma von 5 µg/mL. Beim Patienten V1 wurde die Nachweisgrenze von 62,5 ng/mL in einer der beiden BAL-Proben unterschritten.

Die mittlere im Plasma erreichte Vancomycin-Konzentration im *steady state* dieser Gruppe beträgt $17,1 \pm 5,3$ µg/mL (10,0 – 25,5 µg/mL)

Die gemessenen Vancomycin-Spiegel in der ELF betragen $16,2 \pm 13,3$ µg/mL (5,8 – 50,9 µg/mL).

Aus den ermittelten Werten wird unter kontinuierlicher Vancomycin-Infusion im *steady state* eine Penetration in die ELF von durchschnittlich $92\% \pm 85$ (36 – 339%) erreicht.

Im Plasma sowie in der ELF wird in 92,8 % der Fälle die MHK für sensible Erreger von 4 µg/mL überschritten. Die MHK für resistente Erreger (>8 µg/mL) wird im Plasma zu 92,8 % und in der ELF zu 57,1 % überschritten [23].

Die Daten zu den Plasma-, ELF-Konzentrationen und Penetrationen in die ELF sind in der Abbildung 6 dargestellt.

Tab. 14

Vancomycin Gruppe (n=12)												
klinische und demographische Daten												
Patient	Alter	Gewicht	Größe	Apache II ¹⁾	Geschl.	Krea Cl ²⁾	Dosis		P _a O ₂ /F _i O ₂ ³⁾	Fachabt.	Diagnose/Infekt	Erreger
	(J)	(kg)	(cm)		m : f	(mL/min)	mg/kg/24h	mg/24h				
V1	72	66	169	13	m	39,0 ± 5 ²⁾	15,2	1000	151,1	THG	ACVB + PKE, ; Pneumonie	k.N.
V2	75	65	163	16	m	65,0	15,4	1000	290,0	THG	AKE + MKR; Pneumonie	Gram pos. Kokken
V3	39	120	187	4	m	205,0 ± 3 ²⁾	16,7	2000	277,5	HNO	Mundbodenabszess; Pneumonie	<i>E. faecium</i>
V4	75	80	180	21	m	40,1	12,5	1000	193,4	ACH	Pseudomembranöse Kolitis	k.N.
V5	70	75	180	21	m	72,9	13,3	1000	456,0	THG	Pneumonektomie/CPR; Pneumonie	k.N.
V6	91	75	175	15	m	63,8	20,0	1500	255,0	ANÄ	PTR; Pneumonie	<i>E. faecium</i>
V7	74	65	165	25	m	19,2	15,4	1000	168,8	ACH	septischer Schock; Medastinitis	k.N.
V8	74	69	163	19	m	103,9	29,0	2000/ 21,7	196,2	ACH	Gastrektomie / V.a. Pneumonie	k.N.
V9	72	79	171	15	m	52,9	12,7	1000	238,0	THG	ACVB + Hämatothorax / V.a. Pneumonie	k.N.
V10	24	75	175	19	m	199,6	26,7	2000	163,3	ANÄ	PTR; Pneumonie	<i>P. aeruginosa</i>
V11	64	65	166	16	m	137,2	30,8	2000	356,7	ACH	Leberzirrhose / HCC; ARDS; Pneumonie	Gram pos. Kokken
V12	68	90	174	22	m	37,0	5,6	500	275,0	THG	ACVB; MOF + kardiogener Schock / V.a. Pneumonie	k.N.
Mittelwert	66,5	77,0	172,3	17,2		79,2	17,8		251,8			
SD	17,8	15,6	7,6	5,4		54,3	7,3		88,9			
Geschlechtsverteilung (m:f)					12:0							

¹⁾ Apache II Score bei Aufnahme in die Studie

²⁾ Kreatinin clearance zum Zeitpunkt der BSK

³⁾ Horowitz-Index zum Zeitpunkt der BSK

⁴⁾ V8 erhielt vom 23.-24.04.2007 und vom 29.-30.04.2007 2g Vancomycin/Tag und vom 25.-28.04.2007 1,5g Vancomycin/Tag

SD: Standard Abweichung; k.N. kein Nachweis

Tab. 15

Ergebnisse Vancomycin Gruppe							
Patient	Datum	Vancomycin		Penetration	Dauer KI vor BSK	Krea-	Horowitz-Index
		Plasma (µg/mL)	ELF	(ELF/plasma)	(Stunden)	Clearance (mL/min)	PaO ₂ /FiO ₂
V1	29.11.06	10,00	BQL ²⁾	kW	49	44,0	188,9
V1	01.12.06	24,50	11,66	0,48	95	34,0	113,1
V2	22.12.06	18,70	6,81	0,36	43	65,0	200,0
V3	14.02.07	13,30	9,43	0,71	32	205,0	277,5
V4	05.03.07	25,50	24,07	0,94	98	40,1	193,4
V5	20.03.07	21,70	10,71	0,49	122	72,9	456,0
V6	28.03.07	10,70	5,83	0,55	145	63,8	255,0
V7	23.04.07	20,70	33,54	1,62	52	19,2	168,8
V8	30.04.07	15,00	50,88	3,39	169	103,9	196,2
V9	30.04.07	20,80	19,20	0,92	99	52,9	238,0
V10	09.05.07	BQL ²⁾	17,63	kW	53	149,2	56,7
V10	22.05.07	11,10	6,22	0,56	126	199,6	270,0
V11	29.05.07	15,50	7,79	0,50	37	137,2	356,7
V12	31.05.07	14,40	7,24	0,50	112	37,0	275,0
Mittelwert		17,07	16,23	0,92	88	87,4	231,8
SD		5,26	13,29	0,85	43,91	61,8	98,5
> 4 µg/mL ¹⁾		92,8%	92,8%				
> 8 µg/mL ¹⁾		92,8%	57,1%				

¹⁾ klinische Grenzkonzentrationen der EUCAST für sensible, intermediär-sensible und resistente Erreger

²⁾ Nachweisgrenze von 5 µg/mL im Plasma und von 62,5 ng/mL in der BAL unterschritten

³⁾ Krea-Clearance zum Zeitpunkt der BSK

kW: keine Werte; BQL: engl. "below quantification limit", dt. "unterhalb der Nachweisgrenze"

Vancomycin-Gruppe

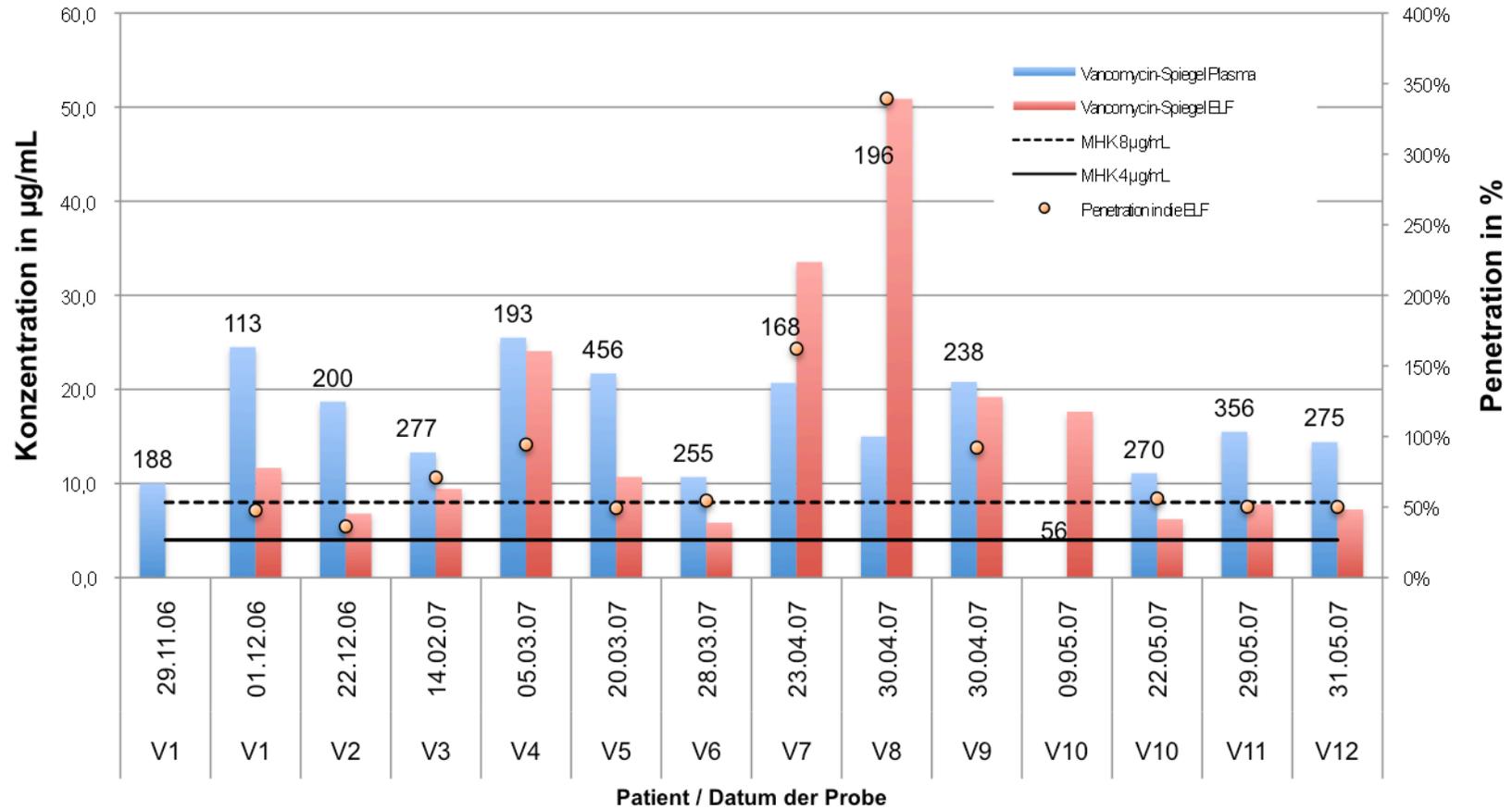


Abbildung 6: Vancomycin-Gruppe
 MHK für sensible und resistente Erreger als Linie mit jeweiligem Grenzwerten der EUCAST dargestellt
 Horowitz-Index zum Zeitpunkt der BAL in Zahlen angegeben

3.4. Meropenem

In die Meropenem-Gruppe wurden insgesamt 5 Patienten, 4 männliche und eine weibliche Patientin im Alter zwischen 39 und 80 Jahren ($62,2 \pm 18,8$ Jahren) eingeschlossen. 2 Patienten wurden von der HNO, 2 weitere von der THG und ein Patient wurde allgemein chirurgisch betreut. Die Apache II Scores der Patienten dieser Gruppe lagen bei $11,4 \pm 5,3$ (4 - 16). Die durchschnittliche *Krea Cl* zum Zeitpunkt der BSK lag in dieser Gruppe bei $121,0 \pm 78,2$ mL/min. Nur der Patient M1 wies eine *Krea Cl* < 50 mL/min auf. Eine ausreichende Diurese konnte bei allen Patienten ohne Nierenersatzverfahren gewährleistet werden. Der Grad der Lungenschädigung der Meropenem-Gruppe, durch den Horowitz-Index dargestellt, lag bei $226,3 \pm 76,2$.

Die durchschnittliche kontinuierliche Infusionsdauer vor BSK bzw. BAL betrug $83,5 \pm 63,4$ h (24 - 175). Die demographischen und klinischen Daten der Meropenem-Gruppe sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tab. 16

Meropenem Gruppe (n=5)								
klinische und demographische Daten								
Patient	Alter	Größe	Gewicht	Apache II ¹⁾	Geschlecht	Krea Cl ²⁾	P _a O ₂ /FiO ₂ ³⁾	Fachabt.
	(J)	(cm)	(kg)		m : f	mL/min		
M1	72	169	66	13	m	39,0	151,1	THG
M2	80	165	79	16	f	93,0	135,4	ACH
M3	75	163	65	16	m	65,0	290,0	THG
M4	39	187	120	4	m	208,0	277,5	HNO
M5	45	175	91	8	m	200,0	277,5	HNO
Mittelwert	62,2	171,8	84,2	11,4		121,0	226,3	
SD	18,8	9,7	22,7	5,3		78,2	76,2	
Geschlechtsverteilung					4:1			

¹⁾ Apache II Score bei Aufnahme in die Studie

²⁾ Kreatinin clearance zum Zeitpunkt der BSK

³⁾ Horowitz-Index zum Zeitpunkt der BSK

SD: Standard Abweichung

Insgesamt wurden in der Meropenem-Gruppe 7 *steady state*-Meropenem Plasma- und ELF-Spiegel bestimmt. Die Patienten M1 und M4 wurden jeweils zweimal bronchoskopiert. Zum Zeitpunkt der zweiten BSK von M4 war die kontinuierliche Infusion von Meropenem jedoch bereits seit 8 Stunden eingestellt. Trotz einer vorausgehenden 218-stündigen kontinuierlichen

Meropenem Infusion waren dessen Plasmaspiegel bereits 8 Stunden nach Therapieende unter die Nachweisgrenze von $0,312 \mu\text{g/mL}$ gefallen. Diese Messung wird wegen der Vollständigkeit in den Ergebnissen dargestellt, jedoch nicht zur Auswertung der Daten verwendet. Zu bedenken ist allerdings, dass dieser Patient nach Cockcroft-Formel eine abnorm hohe Kreatinin-Clearance von 208 mL/min aufwies, wie es in der hyperdynamen Phase der Sepsis beschrieben ist.

In den BAL-Poben von M2 und M3 konnte nach 30 respektive nach 67 Stunden kontinuierlicher Meropenem Infusion kein Antibiotikum in der BAL bzw. ELF gemessen werden. Eine Bestimmung der Penetration von Meropenem in die ELF ist somit nicht möglich.

Die gemessenen Meropenem-Plasma- und ELF-Spiegel betragen $5,9 \pm 5,1 \mu\text{g/mL}$ bzw. $7,4 \pm 6,7 \mu\text{g/mL}$. Die Penetration von Meropenem in die ELF erreicht durchschnittlich $151 \pm 72\%$.

Somit übertreffen die Meropenem-Plasma- bzw. ELF-Spiegel bei unseren Probanden die MHK sensibler Erreger in $83,3\%$ bzw. $66,3\%$ der Fälle. Die MHK resistenter Erregerstämme wird im Plasma und der ELF zu $33,3\%$ überschritten [22].

Die kompletten Daten der Meropenem-Gruppe mit Plasma bzw. BAL-Harnstoffkonzentrationen und Plasma-, BAL- und errechneter ELF Meropenem-Konzentrationen sind in Tab. 24 im Anhang zusammengefasst. Auf weitere Auswertungen wurde in dieser kleinen und inhomogenen Gruppe verzichtet.

Meropenem-Gruppe

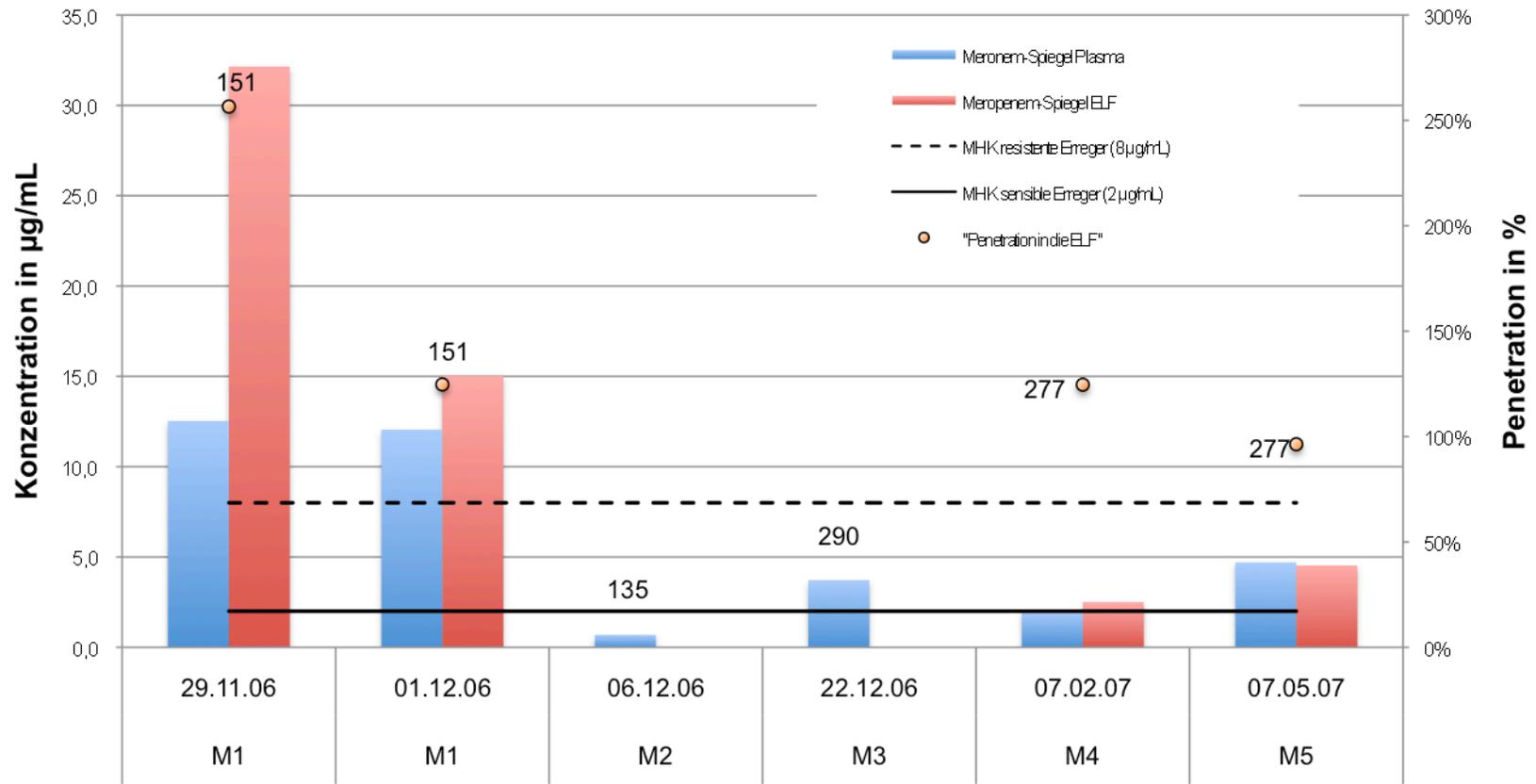


Abbildung 7: Meropenem
 MHK für sensible und resistente Erreger als Linie mit jeweiligem Grenzwert der EUCAST dargestellt
 Horowitz-Index zum Zeitpunkt der BSK in Zahlen angegeben

Tab. 17

Ergebnisse Meropenem Gruppe					
Patient	Datum	Meropenem		Penetration (ELF / plasma)	Dauer KI vor BSK (h)
		Plasma	ELF (µg/mL)		
M1	29.11.2006	12,5	32,1	2,6	24,0
M1	01.12.2006	12,0	15,0	1,2	72,0
M2	06.12.2006	0,7	BQL	kW	30,0
M3	22.12.2006	3,7	BQL	kW	67,0
M4	02.07.2007	2,0	2,5	1,2	57,0
M4	14.02.2007 ¹⁾²⁾	BQL	1,4	kW	218 ²⁾
M5	07.05.2007	4,7	4,5	1,0	175,0
Mittelwert		5,9	7,4	1,5	83,5
SD		5,1	6,7	0,7	63,4
MHK ²⁾	überschritten in %				
	Plasma	ELF			
> 2 µg/mL ²⁾	83,3%	66,6%			
> 8 µg/mL ²⁾	33,3%	33,3%			

¹⁾ KI von Meropenem wurde 8 Stunden vor Probenentnahme eingestellt

²⁾ wird nicht zur Auswertung berücksichtigt, da die KI zum Zeitpunkt der Probenentnahme bereits beendet war

³⁾ klinische Grenzkonzentrationen der EUCAST für sensible, intermediär-sensible und resistente Erreger

kW: keine Werte, SD: Standard Abweichung; h: Stunde, BQL: engl. "below quantification limit", dt. "unterhalb der Nachweisgrenze"

3.5. Linezolid

In die Linezolid-Gruppe konnten insgesamt nur zwei auswertbare männliche Patienten, L1 (79 Jahre) und L2 (55 Jahre) eingeschlossen werden (Tab. 18). Die Kreatinin-Clearance beider Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Probenabnahme altersentsprechend im Referenzbereich (Kreatinin-Clearance in mL/min; Referenzbereich für L1 50 – 80 mL/min und für L2: 70 – 115 mL/min) [80]. Der Oxygenierungs-Index betrug zum Zeitpunkt der BSK 315 (L1) und 87,1 (L2).

Tab. 18

Linezolid Gruppe (n=2)								
klinische und demographische Daten								
Patient	Alter	Gewicht	Größe	Apache II ¹⁾	Geschl.	Krea Cl ²⁾	P _a O ₂ /F _i O ₂ ³⁾	Fachabt.
	(J)	(kg)	(cm)		m : f	mL/min		
L1	79	67	167	10	m	94	315	THG
L2	55	105	175	16	m	123	87,1	ACH
Mittelwert	67,0	86,0	171,0	13,0		108,5	201,1	
SD	17,0	26,9	5,7	4,2		20,5	161,1	
Geschlechtsverteilung					2 : 0			

¹⁾ Apache II Score bei Aufnahme in die Studie

²⁾ Kreatinin Clearance zum Zeitpunkt der BSK, L2: Krea Cl zum Zeitpunkt der 2. BSK / BAL wurde berücksichtigt

³⁾ Horowitz-Index zum Zeitpunkt der BSK

SD: Standard Abweichung

Insgesamt wurden in dieser Gruppe neun Plasmaspiegel und drei BAL's zur Linezolid-Messung entnommen. Acht Plasmaspiegel und zwei BAL's wurden beim Patienten L2 und lediglich ein Plasmaspiegel und eine BAL konnten beim Patienten L1 abgenommen werden. Alle Proben wurden nach frühestens 103 Stunden kontinuierlicher Linezolid Infusion entnommen (103 – 362 Stunden, 257,2 ± 153,0 Stunden).

Die gemessenen Plasmaspiegel und ELF-Spiegel betragen 11,0 ± 3,6 µg/mL bzw. 11,5 ± 11,2 µg/mL. Die Penetration von Linezolid in die ELF liegt zwischen 2 und 369%. Auffällig ist die niedrige ELF-Konzentration von Linezolid und somit auch niedrige Penetration in der BAL vom 30.01.2007 von L2 die nach 144 Stunden kontinuierlicher Infusion gemessen wurde.

Der Patient L2 konnte über einen Zeitraum von 362 Stunden beobachtet werden und es wurden insgesamt 8 *steady state*-Plasmaspiegel gemessen. Die

gesamten Messergebnisse der Linezolid-Gruppe sind in Tabelle 19 zusammengefasst, der Verlauf von L2 ist in der Abbildung 8 dargestellt.

Tab. 19

Ergebnisse Linezolid Gruppe					
Patient	Datum	Linezolid		Penetration (ELF / plasma)	Dauer KI vor BSK (h)
		Plasma (n=9) (µg/mL)	ELF (n=3)		
L1	16.01.2007	6,7	11,7	1,7	103
L2	30.01.2007	8,3	0,2	0,0	141
L2	01.02.2007	9,5	kW	kW	189
L2	02.02.2007	10,8	kW	kW	213
L2	05.02.2007	15,2	kW	kW	285
L2	06.02.2007	14,9	kW	kW	309
L2	07.02.2007	14,6	kW	kW	333
L2	08.02.2007	13,3	kW	kW	357
L2	09.02.2007	6,1	22,6	3,7	385
Mittelwert		11,0	11,5	1,8	257,2
SD		3,6	11,2	1,8	153,0

SD: Standard Abweichung; kW: keine Werte; n: Anzahl der Proben

Linezolid-Daten des Patienten L2

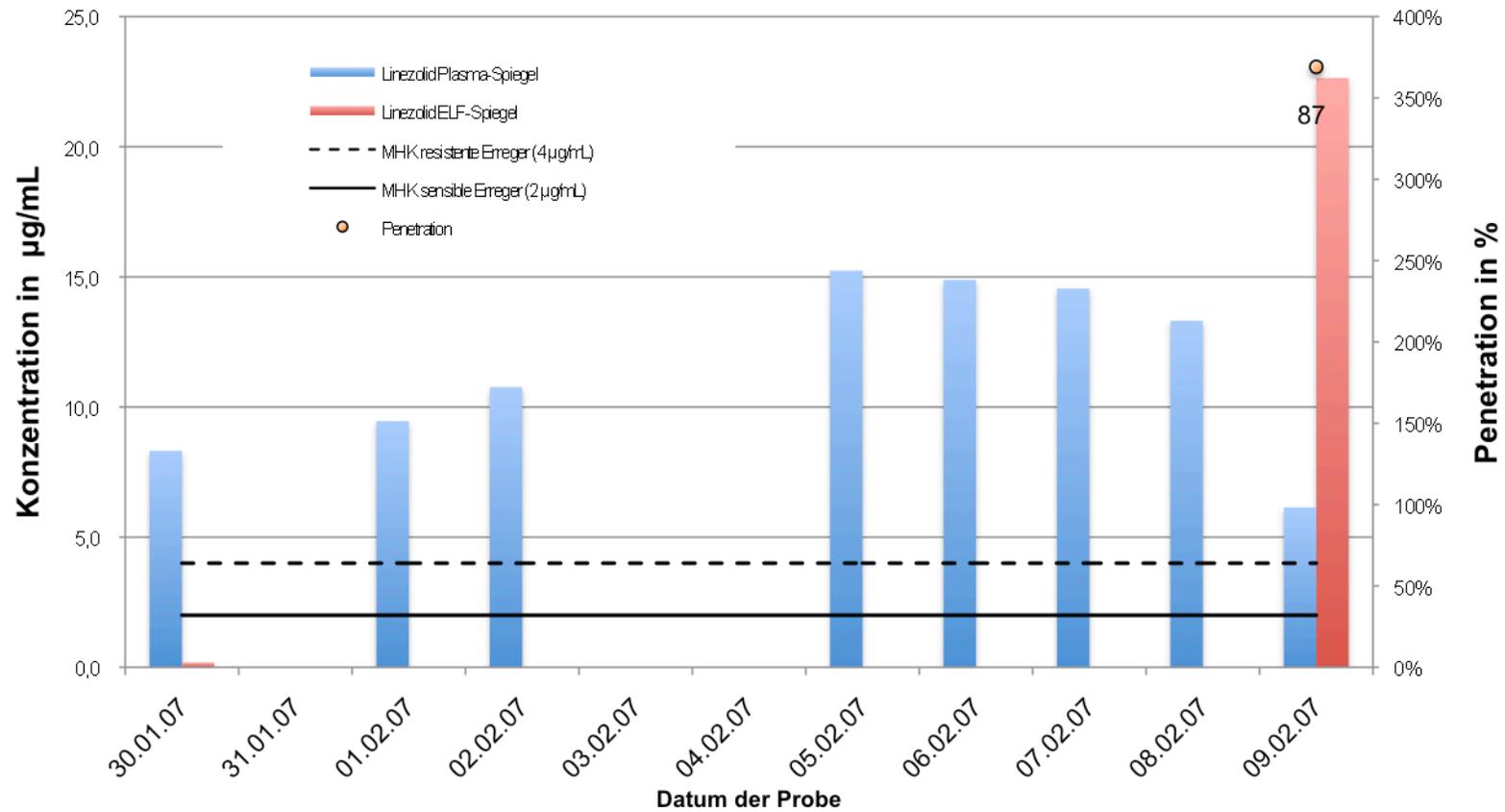


Abbildung 8: Linezolid-Daten für Patient L2
 MHK für sensible und resistente Erreger als Linie mit jeweiligem Grenzwert der EUCAST als Linie dargestellt
 Horowitz-Index zum Zeitpunkt der BSK in Zahlen angegeben

3.6. Quantitativer mikrobiologischer Erregernachweis

Um die Wirkung der kontinuierlichen Antibiotika-Therapie besser darstellen zu können, sollte die Erreger-Elimination anhand quantitativer mikrobiologischer Erregerbestimmungen nachgewiesen werden. In Tabelle 20 und 21 sind diese Ergebnisse zusammengefasst. Auf Grund mangelnder Daten wurde hier auf eine Auswertung verzichtet. Tabelle 21 zeigt jedoch, dass zwischen 4 und 15 Tagen nach Therapiebeginn die Anzahl positiver BAL's deutlich abgenommen hat.

Tab. 20

Patient	quantitativer mikrobiologischer Erregernachweis ¹⁾	
L1	Tag -2 <i>MRSA</i> (100000/mL)	Tag 5 <i>Acinetobacter baumannii</i> (30*1000/mL) <i>Stenotrophomonas m.</i> (200*1000/mL)
V2 = M3	Tag 0 /	Tag 3 Gram positive Kokken ³⁾
V3 = M4	Tag 2 <i>Micrococcus luteus</i> (44*10/mL)	Tag 10 <i>E.faecium</i> (*10/mL)
T5	Tag 2 <i>S. aureus</i> (34*10/mL) <i>E.coli</i> (6 *10/mL)	/
V6	Tag 1 <i>E. faecium</i> (10*100000/mL)	/
T7	Tag 3 <i>E. coli</i> ; <i>Stenotrophomonas m.</i> ²⁾	/
V10	Tag 3 <i>P. aeruginosa</i> (6*10/mL)	/
V11	Tag 2 Gram positive Kokken ³⁾	/

¹⁾ Tagesangabe setzt die mikrobiologische Bestimmung in Relation zum Tag 0

Tag 0: Studienbeginn, Beginn der kontinuierlichen Antibiotikainfusion

²⁾ keine quantitative Bestimmung

³⁾ keine Differenzierung erfolgt, nur Gram-Färbung

/ :kein mikrobiologischer Nachweis

BAL: bronchoalveoläre Lavage

Tab. 21

Erreger-Elimination nach kontinuierlicher Antibiotika-Infusion ¹⁾		
BAL	negative BAL	positive BAL
ATB Gesamt (n=36)	26	10
von Tag (-5) - Tag 0 (n=3)	1	1
Tag 0 (n=3)	3	0
von Tag 1 - 3 (n=14)	7	7
von Tag 4 - Tag 15 (n = 17)	15	2

¹⁾ Daten aller 4 Studienpopulationen

²⁾ Tagesangabe setzt die mikrobiologische Bestimmung in Relation zum Tag 0

Tag 0: Studienbeginn, Beginn der kontinuierlichen Antibiotikainfusion

BAL: bronchoalveoläre Lavage

4. Diskussion

4.1. Piperacillin / Tazobactam

Piperacillin / Tazobactam (P/T) ist ein Breitspektrum-Antibiotikum aus der Gruppe der Ureidopenizilline. Es besteht aus der Kombination eines Betalaktam Antibiotikums und einem Betalaktamase-Inhibitor. Diese ist gegen viele klinisch relevante Gram-positive und Gram-negative Aerobier und Anaerobier wirksam. P/T wird zur empirischen oder gezielten Therapie von nosokomialen Infektionen insbesondere von polymikrobiellen intraabdominellen Infektionen oder Beatmungs-assoziierten Pneumonien eingesetzt [81, 82].

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten zu P/T unter intermittierender Infusion sind überwiegend aus Studien *in vitro* oder aus Studien an gesunden Probanden bekannt [83-85]. Nur wenige Studien haben die pharmakokinetischen Eigenschaften von P/T unter den Bedingungen bei kritisch kranken Patienten untersucht [82, 86-88].

Wie bereits unter Punkt 1.3 dargestellt, ist die $T_{>MHK}$ der wichtigste pharmakokinetische Parameter für die Wirksamkeit von Betalaktam Antibiotika [55, 85, 89]. Die bisher als Standard geltende intermittierende Gabe von P/T wird in den letzten Jahren zunehmend kritisch hinterfragt. Zahlreiche Daten, auch zu anderen Antibiotika, bescheinigen P/T unter kontinuierlicher Infusion eine bessere klinische Wirksamkeit, bei reduzierten Nebenwirkungen, reduzierter Tagesdosis und teilweise sogar geringeren Kosten [42, 89-91].

Ziel dieser Arbeit ist, unter klinisch-pathologischen Bedingungen die Penetration von P/T in die ELF zu untersuchen, welche als zuverlässiger Marker für die extrazelluläre Antibiotikakonzentration in der Lunge gilt [92-94].

In den Arbeiten von Burgess et al. 2002 und Boselli et al. 2008 zur kontinuierlichen Infusion von P/T wurden bei identischer Dosierung und im *steady state* Plasmaspiegel von $37,2 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$ (P) und $25,3 \mu\text{g/mL}$ ($23,1 - 32,6 \mu\text{g/mL}$) bzw. $4,7 \mu\text{g/mL}$ ($3,6 - 6,2 \mu\text{g/mL}$) ermittelt, wobei diese Daten in der Studie von Burgess et al. bei gesunden Probanden, die Daten von Boselli et

al. bei kritisch kranken Patienten mit keiner oder nur gering ausgeprägter Niereninsuffizienz erhoben wurden.

Die von uns ermittelten Werte von P/T im Plasma beliefen sich auf $15,4 \pm 8,9$ $\mu\text{g/mL}$ bzw. $1,3 \pm 0,9$ $\mu\text{g/mL}$.

An diesen Ergebnissen wird der Unterschied zwischen gesunden Probanden und kritisch kranken Patienten deutlich. Wie oben bereits erwähnt, wurden in der Arbeit von Burgess et al. 2002 ausschließlich gesunde Probanden untersucht. Die von dieser Arbeitsgruppe ermittelten Plasmakonzentrationen übertreffen die von Boselli und unsere Ergebnisse deutlich. Grund hierfür liegt höchstwahrscheinlich im geringeren Verteilungsvolumen, das gesunde Probanden für die vorwiegend extrazellulär vorhandenen Medikamente Piperacillin und Tazobactam aufweisen. Mit steigendem Krankheitsgrad steigt bei kritisch kranken Patienten das Verteilungsvolumen durch Entstehen eines kapillären Lecks und führt somit zu niedrigeren Plasmaspiegel [32, 95, 96].

Als Antwort auf einen – meist infektiös bedingten – Stimulus kommt es zur Ausschüttung zahlreicher Zytokine die immunmodulatorische Wirkung haben und ein kapilläres Leck verursachen. Während bei lokal begrenzten Infektionen das kapilläre Leck die Diapedese von Leukozyten aus dem Gefäßsystem in das Interstitium sinnvollerweise fördert, kommt es bei schweren systemischen Infektionen zu einem intravaskulären Volumenmangel mit dem klinischen Bild des septischen Schocks. Die Therapie besteht konsequenterweise in der Gabe von Volumen zum Anheben des arteriellen Blutdrucks zur Sicherstellung der Organperfusion. Aufgrund des kapillären Lecks tritt jedoch ein Großteil dieses Volumens in das Interstitium über und verbleibt im Extrazellulärraum. Da Betalaktame sich gleichmäßig im Extrazellulärraum verteilen, resultieren niedrigere Plasmaspiegel als bei gesunden Probanden und es ändert sich rechnerisch das Verteilungsvolumen, das aus dem Quotient von applizierter Dosis und gemessener Plasmakonzentration resultiert. Die rechnerische Vergrößerung des Verteilungsvolumen trifft, v.a. für Betalaktame und Aminoglykoside zu. Antibiotika mit überwiegend intrazellulärer Anreicherung, wie Fluorchinolone, sind von diesen Veränderungen weniger betroffen. In der Frühphase der Sepsis reagieren die Patienten häufig mit einer hyperdynamen

Kreislaufreaktion und weisen gegenüber Gesunden oft ein verdoppeltes Herzzeitvolumen auf. Daraus resultiert auch eine erhöhte Nierenperfusion mit erhöhter Elimination für glomerulär filtrierte Medikamente. Die Kreatinin-Clearance dieser Patienten kann das Doppelte der sonst üblichen Werte betragen und über 200 mL/min betragen [97-99].

In unsere Arbeit liegt bei insgesamt 3 Patienten (T5, T9 und T16) eine hohe bis sehr hohe Kreatinin-Clearance vor. Der Patienten T5 weist eine Kreatinin-Clearance von 197 mL/min auf. Dennoch kann hier ein adäquater Piperacillin-Spiegel im Plasma gemessen werden. In der ELF jedoch liegt die Piperacillin-Konzentration unterhalb der Nachweisgrenz. Hier liegt die Erklärung höchstwahrscheinlich in der hohen, 535-fachen Dilution der BAL-Probe.

Der Patient T9 weist an 2 aufeinander folgenden Tagen eine Kreatinin-Clearance von 150,4 bzw. von 117,0 mL/min auf (siehe Tab. 13). Hier kann am Ersten der beiden Tage kein Piperacillin im Plasma nachgewiesen werden und am zweiten Tag lediglich ein Spiegel von 5,1 µg/mL.

Ähnliches Bild zeigt sich beim Patienten T16 der eine Kreatinin-Clearance von 170,0 mL/min aufweist. Auch hier kann nur ein eher niedriger Piperacillin-Plasmaspiegel von 7,7 µg/mL nachgewiesen werden.

Da die meisten Infektionen sich jedoch nicht oder nicht nur im Blut abspielen ist es für eine erfolgreiche Therapie essentiell, dass die $T_{>MHK}$ besonders in infiziertem Gewebe dauerhaft überschritten wird.

Betrachten wir die Ergebnisse aus Studien, welche die Spiegel von P/T in der ELF gemessen haben, so fällt auf, dass die von uns gemessenen Werte weit über denen andere Arbeitsgruppen liegen [86-88].

So hat die Arbeitsgruppe von Jehle et al. unter intermittierender Gabe P/T-Spiegel von $20,2 \pm 19,1$ µg/mL bzw. $4,2 \pm 2,8$ µg/mL gemessen. Ähnliche Werte wurden auch von Boselli et al. in 2 Arbeiten gemessen. 2004 konnte er unter intermittierender Gabe von P/T in der ELF $13,6 \pm 9,4$ µg/mL bzw. $2,1 \pm 1,1$ µg/mL ermitteln. 2008, diesmal unter kontinuierlicher Gabe von P/T, bei gleicher Dosierung unterschieden sich die Werte kaum. Im Durchschnitt wurden 12,7 µg/mL Piperacillin (6,7 - 18,0) und 5,0 µg/mL Tazobactam (3,3 – 6,4) in der ELF erreicht.

In unserer Arbeit hingegen wurden in der ELF P/T Spiegel von $55,7 \pm 25,0$ $\mu\text{g/mL}$ bzw. $6,0 \pm 3,4$ $\mu\text{g/mL}$ gemessen. Daraus ergibt sich eine Penetration von P/T in die ELF von 368 ± 236 %, respektive 560 ± 584 %. Im Vergleich dazu beträgt die Penetration von P/T in die ELF bei Boselli et al. (2004) $56,8 \pm 33,6$ bzw. $91,3 \pm 27,7$ %, bei Boselli et al. (2008) 46 bzw. 85% und bei Jehle et al. $35,7 \pm 22,2$ %, resp. $78,4 \pm 63,4$ %. Tomaselli et al. ermittelten in ihrer Arbeit eine Penetration von 63 ± 29 %, bzw. 196 ± 153 % ins Lungenparenchym.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass sich die gemessenen Piperacillin-Serumspiegel in nur 26,6 % der Fälle über den von der EUCAST definierten/ermittelten Empfindlichkeits-Grenzkonzentrationen („breakpoint-MHK“) für P/T befinden (> 16 $\mu\text{g/mL}$ für *Enterobacteriaceae* und nicht fermentierende Gram negative Stäbchen (*Pseudomonas spp.*)) und zu 76,6 % die Grenzkonzentrationen von sensiblen Erregern von ≤ 8 $\mu\text{g/mL}$ übersteigen. In der ELF hingegen wird die Grenzkonzentration der EUCAST von 16 $\mu\text{g/mL}$ für resistente Erreger zu 87,5 % deutlich überschritten.

Die niedrigeren Plasmaspiegel von P/T bei kritisch kranken gegenüber gesunden Probanden sind vor allem durch Veränderungen im Verteilungsvolumen und ggf. in der hyperdynamen Phase der Sepsis durch ungewöhnlich hohe Kreatinin-Clearance zu erklären.

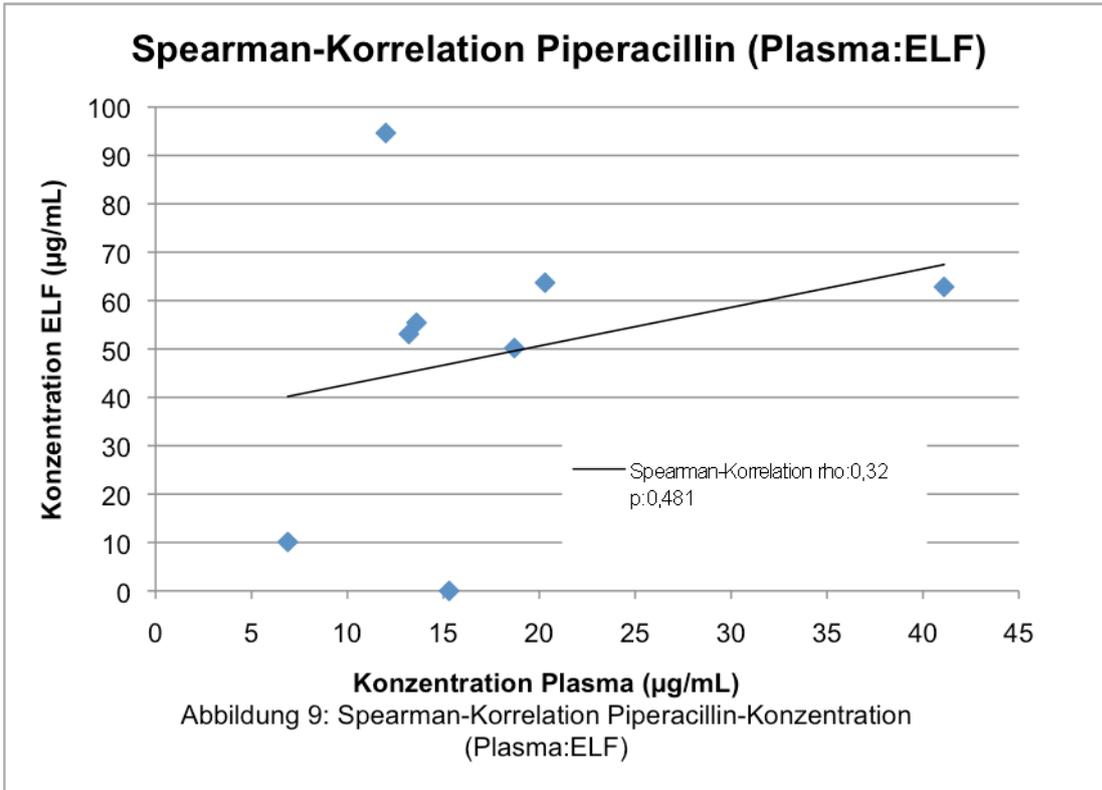
Für die hohen P/T-Spiegel in der ELF und der daraus resultierenden extrem hohen Penetration gibt es lediglich Erklärungsversuche. Analog zur Blut-Hirn-Schranke, welche die freie Diffusion von Pharmaka ins Gehirnparenchym verhindert, spielt das Alveolarepithel eine ähnliche Barriere-Rolle. Bei intaktem Lungenparenchym und insbesondere intakter hämato-alveolärer Barriere ist nicht von einer freien Diffusion von P/T in die ELF auszugehen. Mit zunehmender Lungenschädigung, welche durch den Horowitz-Index ($P_a\text{O}_2 / F_i\text{O}_2$) quantifiziert werden kann, ist mit einer vermehrten Diffusion von freiem und an Serumproteine gebundenes P/T in die ELF zu rechnen (P/T liegt zu 70% als ungebundene Substanz im Plasma vor). In der Arbeit von Boselli et al. (2008) betrug dieser Index 226 (160 – 257) was einem ALI (engl. „acute lung

injury“, dt. „akute Lungenerkrankung“) entspricht. Unsere Patienten-Gruppe hingegen hat einen Horowitz-Index von $186,4 \pm 77,1$ was einem ARDS („acute respiratory distress syndrom“) entspricht. Die höhere Penetration in unserer Patienten-Gruppe kann so ansatzweise auf eine hochgradig geschädigte hämato-alveoläre Barriere und somit einer freien Diffusion von gebundenem und ungebundenem Antibiotikum in die ELF zurückzuführen sein.

In diesem Zusammenhang müssen auch Fehler bei der Verabreichung von P/T in Erwägung gezogen werden. Da es sich allerdings nicht um einzelne extrem hohe Werte handelt, sondern insgesamt eine hohe Penetration von Piperacillin (150 – 790 %) bei fast allen Patienten vorzufinden ist, kann nicht von einem Anwendungsfehler ausgegangen werden. Insbesondere nicht, da die Antibiotikagabe durch intensivmedizinisches Fachpflegepersonal verabreicht wurde, das im Umgang mit Perfusoren gut geschult und routiniert ist.

Die extremen Unterschiede der ELF-Spiegel und Penetration von P/T zwischen den verschiedenen Arbeiten (Boselli et al. 2004 und 2008, Jehle et al. 1996) und der vorliegenden Studie zeigen eindrucksvoll, wie unvorhersehbar eine Antibiotikatherapie mit P/T und deren Erfolg bei kritisch kranken Patienten ist. Eine Vorhersage oder Rückschlüsse von den im Plasma erreichten Antibiotika-Konzentration auf die am Infektionsherd erreichten Antibiotika-Spiegel, bzw. auf die Penetration und somit auch auf die klinische Wirksamkeit, werden aufgrund mangelnder Daten generell nicht empfohlen [37, 100-102]. Dies spiegelt sich auch in unseren Daten wieder. Hier konnte zwar eine schwach bis mäßig positive Korrelation zwischen Piperacillin Plasma- und ELF-Konzentrationen ermittelt werden (Spearman $\rho=0,32$), dieses Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,481$) (siehe Abbildung 9).

Ein Therapiemonitoring, wie es u.a. für Aminoglykoside und Glykopeptide durchgeführt wird, wäre zur Zeit bei der untersuchten Patienten-Population, deren Antibiotikakonzentrationen im Plasma und in der ELF großen Schwankungen unterliegen, die einzige Möglichkeit Dosierungen an den individuellen Antibiotikabedarf anzupassen [103, 104].



Da bei kritisch kranken Patienten der Therapieerfolg von einer Vielzahl, zum Teil unüberschaubaren Faktoren abhängig ist, haben wir uns in der vorliegenden Arbeit lediglich auf das Therapiemonitoring bei kontinuierlich infundiertem P/T beschränkt. Lau et al., Rafati et al. und Lodise et al. konnten jedoch in ihren Arbeiten einen positiven Einfluss von kontinuierlich verabreichtem P/T auf das Outcome nachweisen [46, 55, 105]. Dieser positive Einfluss auf das Outcome kann in unserer Studie anhand der 28-Tage Letalität der Tazobac-Gruppe, welche bei 0% lag, dargestellt werden (Tab. 11).

Tab. 22

Studienvergleich Piperacillin/Tazobactam								
Studie	Jahr	Dosis (P/T) (g / 24 h)	Therapie- schema	steady state Konzentration ²⁾		Penetration ²⁾ (%)	Gewebe	Probenabnahme (h nach Beginn KI)
				Plasma (µg/mL)	ELF (µg/mL)			
Unsere Daten	2006	12 / 1,5	KI	15,38 ± 8,89	56,63 ± 27,24	368 ± 236	ELF	65,45 ± 40,83
Boselli et al.	2004	12 / 1,5	II	24,0 ± 13,8	13,6 ± 9,4	56,8	ELF	48
Boselli et al.	2008	12 / 1,5 ¹⁾	KI	25,3 (23,1 - 32,6)	12,7 (6,7 - 18,0)	40 - 50	ELF	48
Tomaselli et al.	2003	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	63 ± 29 40 ± 13	Lungen Muskel	k.A. k.A.
Burgess et al.	2002	12 / 1,5	KI	37,2 ± 6,8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jehle et al.	1994	12 / 1,5	II	40,03 ± 30,79 ³⁾	20,25 ± 19,11 ³⁾	35,7	ELF	30
Boselli et al.	2002	4 / 0,5	single shot	69,9 ± 4,9	37,1 ± 2,1	50	Synoviales Gewebe	k.A.

¹⁾ es wird nur ein Teil der Daten dargestellt, insbesondere jene die mit der Studienpopulation unsere Arbeit vergleichbar sind

²⁾ falls nicht anders vermerkt sind alle Werte als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben und/oder als Spanne

³⁾ Werte wurden von den Autoren 6 Stunden nach der 4. Gabe von 4 / 0,5 g P/T gemessen

KI: kontinuierliche Infusion; II: intermittierende Infusion; single shot: Einzelgabe; k.A. keine Angaben

4.2. Vancomycin

Vancomycin ist ein Antibiotikum der Glykopeptid-Gruppe. Es wird weltweit zur Behandlung von schweren Infektionen (u.a. nosokomiale Pneumonien) durch Gram-positive Kokken eingesetzt.

Eine zunehmende Inzidenz von multiresistenten Keimen, auch gegenüber Vancomycin (z. B. Vancomycin-resistente Enterokokken - VRE), fordert und fördert die Entwicklung neuer Therapieregime. Die intermittierende Gabe wird zunehmend in Frage gestellt, da Vancomycin ein Konzentrations-unabhängiges Wirkungsprofil aufweist [106]. Alternativ wird die kontinuierliche Infusion in Erwägung gezogen [107-109]. Dies ermöglicht das Erreichen konstanter Plasmaspiegel über den gesamten Behandlungszeitraum und reduziert gleichzeitig die Toxizität von Vancomycin durch Vermeidung hoher Spitzenspiegel, wie sie bei der intermittierenden Bolus-Applikation erreicht werden [108].

Aufgrund des zeitabhängigen Wirkprofils von Vancomycin ist $T_{>MHK}$, neben der Penetration in infizierte Gewebe, der wichtigste Parameter für die Wirksamkeit und den Therapieerfolg. Eine maximale bakterizide Wirkung wird laut James et al. erreicht wenn $T_{>4-5 \times MHK}$ für den zugrunde liegenden Erreger ist [109].

In der vorliegenden Studie musste die Vancomycin-Tagesdosis jeweils an die Nierenfunktion der Patienten angepasst werden. Somit war eine einheitliche Dosierung nicht möglich. Da es sich bei unserer Studie jedoch nicht um eine Dosisfindungsstudie handelt, ist eine festgelegte Dosierung von Vancomycin nicht zwingend erforderlich. Vielmehr liegt das Hauptaugenmerk auf der kontinuierlichen Infusion und der Penetration des Antibiotikums in die Lunge unter den Bedingungen des *steady state*. Die Notwendigkeit angepasster Dosierungen unterstreicht auch wie wichtig das Therapiemonitoring einer Substanz ist. Die Vancomycin-Dosis wurde von den behandelnden Ärzten anhand von Plasmaspiegelmessungen in der klinischen Routine an die aktuelle Nierenfunktion angepasst. Die verabreichte Vancomycin-Tagesdosis betrug $18,1 \pm 7,3$ mg/kg/d ($30,8 - 5,6$ mg/kg/d), welche der verabreichten Mengen anderer Autoren entspricht (Tab.23). Angestrebt wurden Plasmaspiegel von > 20 µg/mL. James et al. konnten zeigen, dass bei Erreichen dieser

Plasmakonzentration (unter intermittierender Infusion) die MHK für die meisten Gram-positiven Kokken in der Lunge zuverlässig überschritten wird [109].

Der *steady state* wird allgemein nach 5 HWZ erreicht [110]. Das „Anfluten“ bzw. das Erreichen des *steady state* einer Substanz kann durch die Gabe einer „*loading dose*“ verkürzt werden [110]. In der Vancomycin Gruppe wurden die Plasmaspiegel frühestens nach 32 Stunden und spätestens nach 169 Stunden gemessen; somit kann in allen Fällen von einem *steady state* ausgegangen werden. Die Plasmaspiegel betragen $17,1 \pm 5,3 \mu\text{g/mL}$. Da die MHK für sensible Erreger bei $4 \mu\text{g/mL}$ liegt (Tab.15), wurde sie im Plasma zu 92,8 % überschritten. Werden die Zielkonzentrationen wie oben erwähnt bei der 4-5-fachen MHK festgelegt, so wird diese im Plasma zu 42,9 % (4 x MHK) bzw. zu 35,7 % (5 x MHK) erreicht [23, 111].

Unseres Wissens werden in unserer Arbeit erstmals Vancomycin-Spiegel in der ELF unter kontinuierlicher Infusion beschrieben. Deshalb können nur Studien mit intermittierender Gabe als Vergleich herangezogen werden.

Im Vergleich zu unseren Ergebnissen, bei einer ähnlichen Plasmaprobenzahl, erreichten Lamer et al. [112] Vancomycin-Plasmaspiegel von $24 \pm 10 \mu\text{g/mL}$ unter einem intermittierenden Therapieregime. Hierbei handelt es sich um *steady state* Talspiegel, die unmittelbar vor der nächsten Vancomycin Gabe gemessen wurden. Insgesamt werden in der Arbeit von Lamer et al. unter intermittierender Gabe höhere Spiegel bei einer größeren Schwankung erreicht als in der vorliegenden Arbeit.

Byl et al. verglichen in ihrer Studie die intermittierende Gabe mit der kontinuierlichen Infusion. Die Plasmaproben wurden bereits am zweiten Therapietag (25 - 48h) abgenommen. In der Gruppe mit kontinuierlich verabreichtem Vancomycin wurden Konzentrationen zwischen $14,0 \pm 3,8 \mu\text{g/mL}$ und $16 \pm 4,5 \mu\text{g/mL}$ erreicht. In der Gruppe mit der intermittierenden Infusion wurden Talspiegel von $4,1 \pm 1,4 \mu\text{g/mL}$ und Spitzenspiegel von $48,3 \pm 14,9 \mu\text{g/mL}$ gemessen. Die Autoren schlussfolgerten, dass unter KI von Vancomycin die Zielkonzentrationen schneller erreicht würden und dass unter KI gleichmäßigere Spiegel erzielt werden konnten.

James et al. ermittelten in ihrer Arbeit Plasmakonzentrationen unter kontinuierlicher Vancomycin-Infusion (2 g / 24h) von $20,2 \pm 11,1 \mu\text{g/mL}$ [109]. In einer Studie von Wysocki et al. wurden jeweils im *steady state* unter kontinuierlichem Therapie-Regime und einer Tagesdosis von 30 mg/kgKG Spiegel von $25 \pm 5 \mu\text{g/mL}$ und unter intermittierender Gabe Talspiegel zwischen 10 und $15 \mu\text{g/mL}$ gemessen [107].

In einer Studie von Klepser et al., welche die intermittierende Gabe mit der kontinuierlichen Gabe von Vancomycin verglich, wurden im Plasma Vancomycin Talspiegel von $5,5 \pm 1,9 \mu\text{g/mL}$ und im *steady state* Konzentrationen von $8,8 \pm 1,6 \mu\text{g/mL}$ bei 1 g Vancomycin / 24h und $16,9 \pm 1,9 \mu\text{g/mL}$ bei 2g / 24h gemessen [113].

Ingram et al. ermittelten eine *steady state* - Konzentration von $15,5 \pm 10 \mu\text{g/mL}$. Angaben über die verabreichte Vancomycin Dosierung fehlen [114].

Skhirtladze et al. erreichten unter ihrem Therapieregime (80 – 120 mg/kgKG/d) sehr hohe Plasmakonzentrationen im *steady state* von $36,5 \mu\text{g/mL}$ ($29,0 - 44,8 \mu\text{g/mL}$) [115], es handelt sich jedoch hier um eine sehr hohe Tagesdosis.

In Tab.23 werden die Daten aus der vorliegenden Studie mit denen anderer Autoren verglichen. Hierbei handelt es sich lediglich um einen Vergleich von teilweise unterschiedlich durchgeführten Studien.

Insgesamt sind die Konzentrationen im Plasma unter intermittierender Gabe größeren Schwankungen ausgesetzt. Die kontinuierliche Gabe kann diese Schwankungen reduzieren. Die von uns ermittelten *steady state*-Plasmaspiegel von Vancomycin unterscheiden sich nicht signifikant von anderen Studien.

Entscheidend für einen Therapieerfolg sind allerdings nicht die erreichten Vancomycin-Plasmakonzentrationen. Neben den Plateauspiegeln und der $T_{>MHK}$ ist die Penetration in infiziertes Gewebe ein wesentlicher Faktor, der den Therapie-Erfolg bestimmt. Dieser wird sowohl durch Patienten-spezifische Variablen (Verteilungsvolumen, Nierenfunktion, Proteingehalt) und pharmakologische Parameter von Vancomycin (Proteinbindung, HWZ, Verteilungsvolumen, Molekulargewicht), als auch durch das Therapieschema beeinflusst (intermittierende Gabe vs. kontinuierliche Infusion, Dosierung, „loading dose“).

Verschiedene Autoren haben die Penetration von Vancomycin in die ELF [112, 116] oder in andere Gewebe untersucht [108, 112, 115, 117-123]. Lamer et al. ermittelten bei 19 kritisch kranken Patienten unter intermittierender Vancomycin-Gabe eine Penetration in die ELF von 18% (Tab.21). Diese Daten aus der Studie von Lamer et al. werden heute noch in Diskussionen zur Penetration von Vancomycin in die Lunge zur Argumentation herangezogen. Es gibt bisher jedoch keine klinischen Studien, welche die Penetration von Vancomycin in die ELF unter kontinuierlicher Infusion untersucht haben.

In der vorliegenden Studie wurden die ELF-Konzentrationen und die Penetration unter eben diesen Rahmenbedingungen gemessen. Im *steady state* wurde eine ELF-Konzentration von $16,2 \pm 13,3 \mu\text{g/mL}$ gemessen. Dies entspricht einer Penetration von $0,92 \pm 0,85$ (0,36 -3,39%). Im Vergleich dazu ermittelten Lamer et al. ELF Werte von $4,5 \pm 2,3 \mu\text{g/mL}$, wobei es sich hier um Talspiegel handelte.

Ein wichtiger Erklärungsversuch für die, im Vergleich zu Lamer et al. hohen ELF Spiegel bei unseren Patienten, insbesondere die Patienten V7 und V8, liefert uns eben diese Arbeit. Lamer et al. beziehen den Entzündungsgrad und die dadurch erhöhte Permeabilität der alveolären Barriere für Proteine, insbesondere Albumin mit ein. Vancomycin ist zu ca. 55% an Proteine (überwiegend Albumin) gebunden [124, 125]. Die durch einen entzündlichen Prozess zusätzlich in die Lunge gelangten Proteine erhöhen somit die absolute Konzentration intrapulmonaler Vancomycin-Moleküle um die an diese Proteine gebundene Vancomycinfraktion. Lamer et al. schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass eine erhöhte Konzentration von Albumin in der ELF mit einer erhöhten Penetration von Vancomycin in die Alveolen assoziiert ist. Obwohl häufig angenommen wird, dass nur die freie Fraktion eines Medikamentes aktiv ist, ist die Frage letztlich nicht geklärt; die Autoren der genannten Arbeit vermuten, dass das an Albumin gebundene Vancomycin als Reservoir am Entzündungsort dienen könnte.

In unserer Studie wurden keine Bestimmungen der Proteinkonzentration in der ELF durchgeführt. Der Entzündungsgrad der Lunge kann somit nur anhand des während der BSK erhobenen klinischen Befundes und anhand von

verschiedenen Beatmungsparametern (F_iO_2 ; paO_2 , paO_2/ F_iO_2 (Horowitz-Index)) abgeschätzt werden.

Der deutliche Unterschied in der Penetration von Vancomycin in unserer Arbeit gegenüber der Arbeit von Lamer et al. kann jedoch nicht dadurch erklärt werden, dass in deren Patientenkollektiv der Grad der Lungenschädigung weniger ausgeprägt ist. In beiden Studien wurde den Patienten im Mittel ein Horowitz-Index von $202,0 \pm 65,0$ (Lamer et al.) und $231,8 \pm 98,5$ (unsere Arbeit) nachgewiesen. Auch die nur geringen Unterschiede in der Kreatinin Clearance ($50,6 \pm 32,9$ mL/min Lamer et al. vs. $87,4 \pm 61,8$ mL/min), sowie dem Apache II Score ($18,7 \pm 6,0$ Lamer et al. vs. $17,2 \pm 5,4$) können die unterschiedliche Penetration nicht erklären. Vielmehr ist davon auszugehen, dass die deutlich bessere Penetration in unserer Arbeit durch die kontinuierliche Infusion bedingt ist.

Wie bereits oben erwähnt, weisen die Patienten V7 und V8 sehr hohe Vancomycin-Spiegel in der ELF auf ($33,5 \mu\text{g/mL}$ bzw. $50,9 \mu\text{g/mL}$) und dementsprechend auch eine Penetration von 162 % und 339 %. Verschiedene Ursachen für diese erhöhte Konzentration von Vancomycin in der ELF kommen in Betracht. Hier muss eine verminderte Elimination über die renale Ausscheidung erwogen werden, die so zu sehr hohen Konzentrationen geführt hat. Diese ist möglicherweise mitverantwortlich für die erhöhten ELF-Werte von Vancomycin bei dem Patienten V7 (Krea Cl $19,2$ mL/min, $[urea]_P$ von $4,1$ mg/dL), nicht aber bei V8. Dieser Patient besitzt eine Krea Cl von $103,9$ mL/min und $[urea]_P$ von $0,7$ mg/dL. Bei keinem der beiden Patienten wurde ein kontinuierliches oder intermittierendes Nierenersatzverfahren durchgeführt. Laut Patientenakte konnte bei V7 eine adäquate Diurese mittels Diuretika erreicht werden.

Dem Patienten V8 wurde bei der BSK ein stark entzündlicher Aspekt der Schleimhaut bescheinigt. Des Weiteren wurde der Patient mit einer F_iO_2 von $0,6$ beatmet. Darunter konnte lediglich eine paO_2 von $98,1$ mmHg erzielt werden. Der Horowitz-Index beträgt somit $163,5$, was einer schweren Lungenschädigung entspricht. Beim Patienten V7 wurden keine wesentlichen Schleimhautveränderungen in der BSK beschrieben. Die Beatmungsparameter,

F_iO_2 0,5 sowie die paO_2 von 84 mmHg und der daraus abgeleitete Horowitz-Index von 168 lassen auch bei diesem Patienten eine schwere Lungenschädigung vermuten. So können bei diesen Patienten die hohen Vancomycin-Spiegel in der ELF und somit die hohe Penetration nur durch eine erhöhte Permeabilität der broncho-alveolären Barriere und verbesserter Pharmakokinetik unter kontinuierlicher Infusion erklärt werden.

Bei anderen Patienten aus unserer Studie lagen die Vancomycin-Spiegel in der BAL unter der Nachweisgrenze von 62,5 ng/mL. Beim Patienten V1 lag der Vancomycin-Spiegel in der BAL unter dieser Nachweisgrenze. Beim Patienten V10 konnte kein Vancomycin im Plasma nachgewiesen werden. Dieser befand sich unter der Nachweisgrenze im Plasma von 5,0 µg/mL.

Wenn man die Verdünnung der BAL Probe von V1 genauer betrachtet, so wird ersichtlich, dass bei dieser Probe eine sehr starke Verdünnung vorlag ($[urea]_P : [urea]_{BAL}$ (mg/mL) \Rightarrow 1 : 594). Ein Fehler bei der Abnahme der BAL wird hier als Ursache für die nicht nachweisbare Vancomycin-Konzentration angenommen, insbesondere da zeitgleich im Plasma 10 µg/mL Vancomycin nachweisbar sind. Bei der Plasmaprobe von V10 ist nicht ersichtlich, worin der Fehler dieser Messung besteht, da bei der korrespondierenden BAL bzw. ELF-Messung adäquate Vancomycin Spiegel gemessen wurden (17,6 µg/mL). Auch konnte der Plasma-Harnstoff ($[urea]_P$) mit 1 mg/mL ohne Probleme gemessen werden. Des Weiteren kann eine Elimination von Vancomycin über ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren bei einer Kreatinin Clearance von 199,6 mL/min ausgeschlossen werden. Vielmehr muss davon ausgegangen werden, dass bei diesem Patienten eine erhöhte renale Elimination (hohe Kreatinin-Clearance) vorlag. Insgesamt erklären die pharmakokinetischen Veränderungen in der Frühphase der Sepsis (erhöhtes Verteilungsvolumen und erhöhte Elimination) die niedrigen oder nicht nachweisbaren Vancomycin-Spiegel. Eine erhöhte renale Clearance von hydrophilen Substanzen in der Frühphase einer Sepsis wurde bereits mehrfach erwogen [97-99, 126]. Letztendlich kann ein Fehler bei der Verabreichung des Medikamentes, trotz gut geschultem Fachpflegepersonal, nicht sicher ausgeschlossen werden. Unter diesen

Umständen ist es nachvollziehbar, dass Vancomycin nicht mehr im Plasma, jedoch noch in der ELF nachweisbar ist.

Lässt man nun diese sehr hohen Konzentrationen in der ELF und die daraus abgeleitete Penetration der beiden Patienten V7 und V8 für die weiteren Berechnungen außer Acht, werden unter kontinuierlicher Infusion *steady state*-Vancomycin-Konzentrationen von $11,5 \pm 7,2 \mu\text{g/mL}$ in der ELF und eine Penetration von $0,60 \pm 0,23$ erreicht. Werden diese beiden Patienten mit in die Berechnungen einbezogen, ergibt sich eine Penetration von Vancomycin in die ELF von $0,92 \pm 0,85$. Somit konnte auch in der ELF in 100% der Fälle die MHK von $4 \mu\text{g/mL}$ überschritten werden.

Verglichen mit den Ergebnissen von Lamer et al. konnte unter einem kontinuierlichen Therapieregime eine viel höhere Penetration von Vancomycin in die Lunge gezeigt werden (18% vs 92%) als bisher angenommen.

Diese verbesserte Penetration kann nur durch ein Zusammenspiel vieler verschiedener Einflussparameter, wie sie bei kritisch kranken Patienten vorkommen, erklärt werden. Wie schon von Lamer et al. erwogen [112] zeigen auch unsere Daten eine mäßig ausgeprägte Korrelation zwischen der erreichten Konzentration bzw. der Penetration von Vancomycin in der ELF und dem Grad der Lungenschädigung (siehe Abbildung 10). Dies unterstreicht noch einmal unsere Hypothese, dass bei höherer Lungenschädigung, eine bessere Penetration in erkranktes Lungengewebe vorliegt.

Des Weiteren nehmen wir an, dass die Eliminationsgeschwindigkeit von Vancomycin aus der Lunge (ELF) nicht jener aus dem Plasma entspricht und es somit in der Lunge zu einer Akkumulation kommt.

Wie bereits mehrfach erwähnt, ist eine Therapiesteuerung nur mit Hilfe eines adäquaten Therapiemonitorings möglich. Kann dies nicht, wie in unserer Studie durch Messungen direkt am Infektionsherd durchgeführt werden, so sollten zumindest Vancomycin-Spiegelbestimmungen im Plasma durchgeführt werden, denn unsere Daten zeigen eine deutliche Korrelation zwischen den Vancomycin-Spiegeln im Plasma und in der ELF (siehe Abbildung 11).

Tab. 23

Studienvergleich Vancomycin								
Studie	Jahr	Dosis		Therapie- schema	steady state Konzentration		Penetration (%)	Gewebe
		(mg/kgKG/d)	mg/d		Plasma (µg/mL)	ELF (µg/mL)		
Unsere Daten	2006	18,1 ± 7,3		KI	17,07 ± 5,26	11,51 ± 7,16	60 ± 23	ELF
Lamer et al.	1993	15	k.A.	II	24 ± 10	4,5 ± 2,3	18	ELF
Cruciani et al.	1996	k.A.	1000	II	40,58 (34,77 - 46,50) ²⁾ Mittelwert (range)	9,6 (6,3 - 12,1) ¹⁾ Mittelwert (range)	24 - 41 (range)	Lungengewebe
Byl et al.	2003	30	k.A.	II / KI	48,3 -4,1 / 16 -14 II / KI (range)	19 -5,5 / 13,7 -11,8 II / KI (range)	88 ± 7 / 86 ± 14 (II / KI)	Pleuraexsudat
Skhirtladze et al.	2006	80 -120 (mg/h)	k.A.	KI	36,5 - 37,6 (range)	3,7 - 11,9 (range)	10 - 30 (range)	Weichgewebe
Ingram et al.	2008	k.A.	k.A.	KI	15,5 ± 10,8	k.A.	k.A.	k.A.
Wysocki et al.	2001	30	k.A.	II / KI	10 - 15 / 20 - 25 II / KI (range)	k.A.	k.A.	k.A.
James et al.	1996	k.A.	2000	II / KI	53,4 ± 19,3 / 20,2 ± 11,1 II (maximum) / KI	k.A.	k.A.	k.A.
Massias et al.	1992	ca. 800 (mg/8h)	k.A.	II	12,8 ± 7,7	9,3 ± 3,0	57 ± 20	Knochen (Sternum)
Albanese et al.	2000	62 ± 17	k.A.	KI	46,8 - 24,2 / 26,2 - 11,6 max (range) / min (range)	11,1 ± 4,9 / 3,45 ± 1,11	48 / 18	CSF

¹⁾ Werte wurden von den Autoren bereits 1 Stunde nach Ende der Infusion gemessen und sind somit als Spitzenspiegel anzusehen

KI: kontinuierliche Infusion; II: intermittierende Infusion; n.z.: nicht zutreffend; k.A.: keine Angaben; range: Spanne, max: Maximum; min: Minimum

Spearman-Korrelation Horowitz-Index : Vancomycin (ELF)

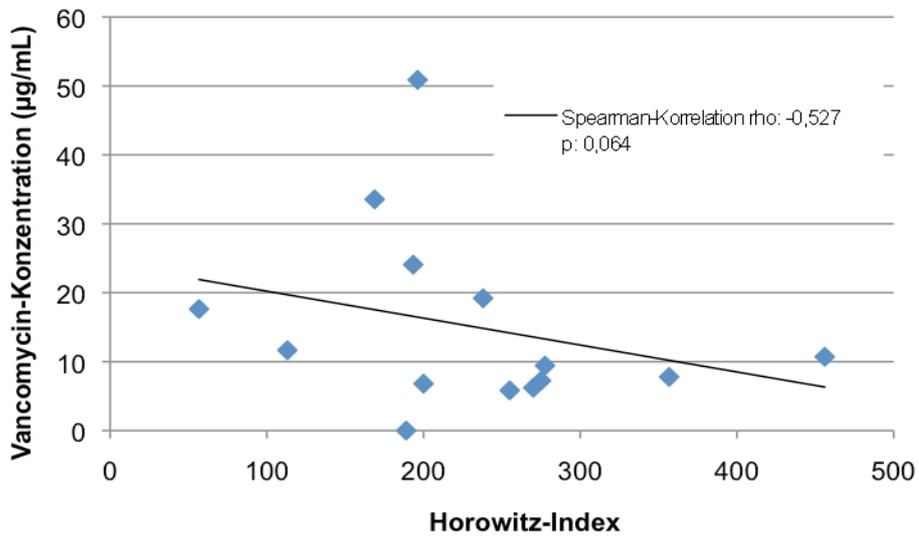


Abbildung 10: Spearman-Korrelation: Horowitz-Index zu Vancomycin (ELF)

Spearman-Korrelation Vancomycin (plasma : ELF)

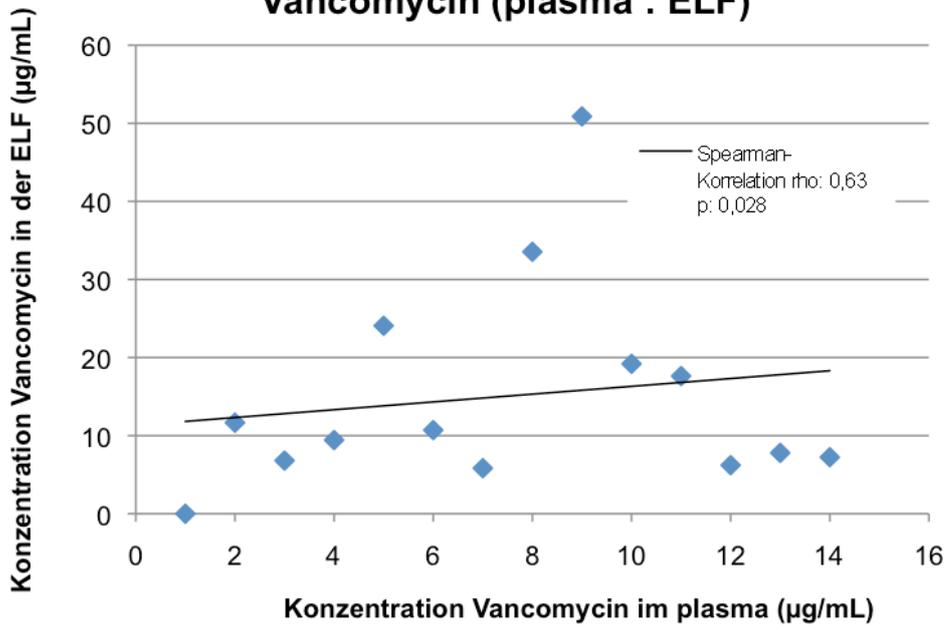


Abbildung 11: Spearman-Korrelation Vancomycin-Spiegel (plasma : ELF)

4.3. Meropenem

Das Wirkspektrum von Meropenem deckt eine Reihe von Erregern ab, die für (schwere) Atemwegsinfekte, insbesondere der unteren Atemwege, verantwortlich gemacht werden können. Außer MRSA und *Enterococcus faecium* werden viele Gram-positive und Gram-negative Erreger, insbesondere auch *Pseudomonas aeruginosa* (>80%) und ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* durch Meropenem gehemmt. Somit besteht die Hauptindikation für Meropenem in der empirischen Therapie von Mischinfektionen oder schweren Infektionen, u.a. bei gleichzeitiger Abwehrschwäche, Sepsis, intraabdominellen, gynäkologischen und pneumologischen Infektionen [127-129].

Wie andere Betalaktame, weisen auch Carbapeneme ein zeitabhängiges pharmakodynamisches Wirkprofil auf, d.h. $T_{>MHK}$ ist einer der maßgebenden Indikatoren für eine erfolgreiche Therapie. So sollte z.B. um einen maximalen bakteriziden Effekt zu erzielen der $\%T_{>MHK}$ für Meropenem bei mindestens 40% liegen [130]. Um $T_{>MHK}$ zu verlängern, steht wie bei den anderen Antibiotika dieser Arbeit, die kontinuierliche Infusion als Ansatzpunkt im Vordergrund. Allerdings sind Daten zu Messungen von Meropenem-Plasmaspiegeln oder ELF-Spiegeln unter kontinuierlicher Infusion selten [5, 131-133]. Unter diesem zunehmend propagierten Therapieregime wurden bisher keine Messungen der Penetration in die ELF bei kritisch kranken Patienten publiziert. Solche Daten sind unseres Wissens bisher nur unter der klassischen intermittierenden Gabe von Meropenem erhoben worden.

Einige Autoren haben pharmakokinetische Profile nach Einzelgabe von 1g Meropenem erstellt [38, 68, 129, 134], andere haben Meropenem Spitzen- und Talspiegel im Serum unter intermittierender Gabe ermittelt [133, 135, 136]. Vergleichbar zur vorliegenden Studie in Dosierung, Patientenauswahl und Therapieform sind lediglich die Arbeiten von Thalhammer et al. (1999), Kuti et al. (2004), Conte et al. und Krueger et al. (2005) [5, 132, 133, 137].

Die unter kontinuierlicher Infusion gemessenen Meropenem-Spiegel der verschiedenen Arbeiten belaufen sich auf $11,9 \pm 5,0 \mu\text{g/mL}$ (3 g/24h), $8,3 \pm 0,7 \mu\text{g/mL}$ (3 g/24h), $53,5 \pm 19,7 \mu\text{g/mL}$ (4 g/24h) und $7,58 \pm 1,63 \mu\text{g/mL}$ (3 g/24h).

Dem stehen $5,9 \pm 5,1 \mu\text{g/mL}$ aus der vorliegenden Arbeit gegenüber. Die höheren Meropenem-Plasmaspiegel von Kuti et al., Conte et al. und Krueger et al. sind auf die Probandenauswahl zurückzuführen. Kuti et al. haben 8 Patienten mit zystischer Fibrose in ihre Arbeit eingeschlossen, die Arbeit von Conte et al. und Krueger et al. gesunde Probanden. Diese Patienten / Probanden unterscheiden sich maßgeblich von kritisch kranken Patienten, da bei ihnen weder eine Nieren- bzw. Leberfunktionsstörung, noch eine Erhöhung des Verteilungsvolumens vorliegt. Die niedrigeren Meropenem-Spiegel aus unserer Studienpopulation müssen hauptsächlich durch ein erhöhtes Verteilungsvolumen, wie es bei kritisch kranken Patienten vorliegt, erklärt werden. Bei Conte et al. kommt zusätzlich eine höhere 24 Stunden Dosis zum Tragen, welche die höheren Plasmaspiegel erklärt.

Thalhammer et al. und die vorliegende Arbeit haben nur kritisch kranke Patienten eingeschlossen. Die höheren Plasmaspiegel von Meropenem aus der Arbeit von Thalhammer et al. lassen sich teilweise auch auf eine höhere LD von 2 g gegenüber 1 g in dieser Arbeit zurückführen. Zusätzlich jedoch wurden in der Studie von Thalhammer et al. Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ausgeschlossen. Diese Einschränkung beeinflusst das Verteilungsvolumen (V_d) des Patientenkollektivs dahin, dass in dieser Gruppe das Verteilungsvolumen von Meropenem möglicherweise niedriger ist, als bei den septischen Patienten unserer Studie und somit höhere Plasmaspiegel erreicht werden konnten. Insgesamt wird an diesen Ergebnissen deutlich, dass bei kritisch kranken Patienten mit stärkeren Schwankungen der Plasma-Konzentrationen gerechnet werden muss, als bei gesunden Probanden.

Studien zur Messung von Meropenem in der ELF unter kontinuierlicher Gabe liegen z.Z. nicht vor. Einige Autoren haben jedoch Meropenem-Spiegelmessung in der ELF nach einmaliger Bolusgabe bzw. nach intermittierender Infusion von Meropenem durchgeführt [5, 38, 68, 129, 132-134, 136]. So ermittelten Allegranzi et al. [38] nach einmaliger Meropenem-Dosis (1 g) eine Stunde nach Gabe einen Spitzenspiegel von $7,1 \mu\text{g/mL}$ in der ELF. Unter dem gleichen Studienkonzept ermittelten Tomaselli et al. [68] und

Byl et al. [129] Meropenem-Konzentrationen von $11,4 \pm 10,9 \mu\text{g/mL}$ bzw. $3,9 \mu\text{g/mL}$ im Lungengewebe. Dem stehen ELF-Konzentrationen von $7,4 \pm 6,7 \mu\text{g/mL}$ aus der vorliegenden Arbeit gegenüber, welche unter kontinuierlicher Infusion von 3 g Meropenem / 24h im *steady state* ermittelt wurden.

Daten zur Penetration von Meropenem unter kontinuierlicher Infusion in die Lunge bzw. in die ELF liegen ebenfalls z.Z. nicht vor. Auch hier können lediglich einige wenige Daten aus Studien unter intermittierender Meropenem-Gabe zum Vergleich herangezogen werden. Demnach haben Bergogne-Bérezin et al. [134], Tomaselli et al. [68] und Conte et al. [133] eine Penetration ins Lungengewebe von ca. 20%, $41 \pm 21\%$ und ca 27% festgestellt. Diesen Ergebnissen steht aus der vorliegenden Arbeit eine Penetration von $151 \pm 72\%$ gegenüber. Betrachtet man verschiedene patientenbezogene Parameter der Meropenem-Gruppe, kann für diese hohe Penetration keine eindeutige Ursache identifiziert werden.

Der Patient M1, welcher die höchste Penetration in die ELF mit 260% aufweist, hatte eine *Krea Cl* von 39 mL/min, ohne dass ein Nierenersatzverfahren durchgeführt werden musste. Eine fehlende Reduktion der Meropenem-Tagesdosis bei eingeschränkter Nierenfunktion kann hier die Ursache einer hohen Penetration in die ELF sein. Zusätzlich kann der Grad der Lungenschädigung (wie es schon für P/T und Vancomycin erwogen wurde) bei M1 (Horowitz-Index von 151) die Penetration in die ELF positiv beeinflusst haben. Auch ein Dosierungsfehler durch die Intensivpflegekraft muss in Betracht gezogen werden. Dieser muss insbesondere in Betracht gezogen werden, da bei einer zweiten Messung 2 Tage später eine Penetration von nur 120% vorlag.

Die Penetration von Meropenem in die ELF der Patienten M4 und M5 lag ebenfalls bei 120 bzw. 100%. Diese hohe Penetration ist allerdings nicht durch eine eingeschränkte Nierenfunktion und nur bedingt durch eine schwere Lungenschädigung zu erklären.

Tab. 24

Studienvergleich Meropenem								
Studie	Jahr	Dosis Meropenem (g / 24 h)	Therapie- schema	steady state Konzentration ¹⁾		Penetration (%)	Gewebe	Probenabnahme (h nach Beginn K.I.)
				Plasma (µg/mL)	ELF (µg/mL)			
Unsere Daten	2006			5,9 ± 5,1	7,3 ± 6,7	150 ± 7	ELF	83,5 ± 63,4
Thalhammer et al.	1999	3 g ²⁾	KI	11,9 ± 5,0	k.A.	k.A.	k.A.	
		6 g	II	110,1 ± 6,9	k.A.	k.A.	k.A.	48
Langgartner et al.	2008	1 g / 12 h	II	8,5 ± 1,0	k.A.	k.A.	k.A.	
		2 g/ 24 h ³⁾	KI	62,8	k.A.	k.A.	k.A.	48
Conte et al.	2005	0,5 g		18,6	k.A.	k.A.	k.A.	
		1 g	II	25,8 ± 5,8	5,3 ± 2,5	49 - 80	ELF	24
Tomaselli et al.	2004	2 g		53,5 ± 19,7	7,7 ± 3,1	32 - 53		
		1 g	single shot	131,7 ± 18,2	2,9 ± 1,0	4,8 - 21,9	ELF	k.A.
Krueger et al.	2005	3 x 0,5 g	II	47,3 ± 21,0	11,4 ± 10,9	41 ± 21	k.A.	
		0,25 g + 1,5 g	KI	32,5 ± 6,5	k.A.	k.A.	k.A.	24
Kuti et al.	2004	3 x 1 g	II	4,3 ± 0,8	k.A.	k.A.	k.A.	
		0,5 g + 3 g	KI	56,5 ± 10,2	k.A.	k.A.	k.A.	
Krueger et al.	1998	3 g	KI	7,6 ± 1,6	k.A.	k.A.	k.A.	
		6 g		8,3 ± 0,7	k.A.	k.A.	k.A.	24
Bergogne-Bérézin et al.	1994	1 g	II	18,5 ± 3,3	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
		1 g	single shot	39,5 ± 10,5	2,4 ± 1,5	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁾ falls nicht anders vermerkt sind alle Werte als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben

²⁾ Initial 2 g Meropenem über 30 Minuten als Initialdosis

³⁾ Initial 0,5 g Meropenem als Initialdosis

KI: kontinuierliche Infusion; II: intermittierende Infusion; g: Gramm; k.A.: keine Angaben; single shot: Einzelgabe

Anders beim Patienten M2, der bereits im Plasma eine geringe Meropenem-Konzentration aufwies. Dies hat zur Folge, dass die Meropenem-Spiegel in der ELF die Nachweisgrenze des Messverfahrens unterschritt. Bei einer Verdünnung der BAL von nur 5,9x kann hier ein Abnahmefehler nicht als Ursache der extrem niedrigen, nicht messbaren Meropenem-Spiegel herangezogen werden.

Bei Patient M3, bei dem 3,7 µg/mL im Plasma gemessen werden konnten, lagen die Spiegel in der ELF unter der Nachweisgrenze der Messmethode. Anders als bei M2 kann hier allerdings eine sehr hohe 109-fache Verdünnung der BAL als Ursache in Betracht gezogen werden.

Setzen wir nun die gemessenen Meropenem-Spiegel aus Plasma und ELF den MHK-Werten für sensible, intermediär sensible und resistente Erreger gegenüber, so wird die MHK für sensible Erreger im Plasma zu 83,3% und in der ELF zu 66,6% überschritten. Entsprechende Werte für resistente Keime belaufen sich auf lediglich 33,3% in Plasma und ELF. Betrachtet man die Meropenem Plasma- und ELF-Konzentration der einzelnen Patienten, so fallen große Schwankungen auf. Die ELF-Konzentration von Meropenem und somit auch dessen Penetration folgt jedoch in unserer Patienten-Gruppe den im Plasma erreichten Spiegeln.

4.4. Linezolid

In der Linezolid-Gruppe konnten nur 2 Patienten eingeschlossen werden. Der Grund hierfür liegt sicherlich in der Funktion von Linezolid als Reserve-Antibiotikum. Linezolid gehört zu einer neuen Klasse von Antibiotika, den Oxazolidinonen, das gegen ansonsten hoch resistente Erreger wie z.B. MRSA, MRSE, VRE, und Penizillin-G-resistente Pneumokokken noch wirksam ist. Um die Entwicklung sekundärer Resistenzen zu vermeiden, beschränkten sich Indikation und Anwendung überwiegend auf Infektionen durch multiresistente Erreger [138]. Der sehr zurückhaltende restriktive Einsatz dieser Substanz erklärt auch warum nur 2 Patienten in diese Gruppe eingeschlossen werden konnten. Statistische Aussagen aus den Ergebnissen dieser zwei Patienten sind nicht möglich und wir beschränken uns daher lediglich auf einen Vergleich unserer Messungen mit denen anderer Autoren.

Insgesamt gibt es nur sehr wenige Studien, bei denen Linezolid unter kontinuierlicher Infusion verabreicht worden ist. In einer tierexperimentellen Studie haben Jacqueline et al. u.a. die Effektivität der intermittierenden zur kontinuierlichen Gabe von Linezolid bei einer induzierten MRSA-Endokarditis untersucht [45]. In ihrem Tiermodell simulierten sie die Gabe von 10 mg/kgKG alle 12 Stunden, um so ähnliche therapeutische Bedingungen wie beim gesunden menschlichen Probanden zu schaffen. Nach 5 Tagen kontinuierlicher Infusion wurden durchschnittlich Linezolid-Spiegel von $32,5 \pm 8,8 \mu\text{g/mL}$ im Plasma gemessen.

In einer Reihe von Studien wurden *steady state*-Plasmaspiegel bei gesunden Probanden erhoben. Obwohl Jacqueline et al. bereits 2002 die kontinuierliche Infusion von Linezolid als mögliche Therapie-Alternative in Erwägung zogen, wurden in allen diesen Studien die Plasmaspiegel unter einem intermittierenden Therapieregime erhoben. Studien zur kontinuierlichen Infusion von Linezolid bei gesunden Probanden oder kritisch kranken Patienten liegen z.Z. nicht vor.

Myrianthefs et al. ermittelten *steady state* Plasma Spitzen- bzw. Talspiegel von $18,6 \pm 9,6 \mu\text{g/mL}$ bzw. $5,6 \pm 5,0 \mu\text{g/mL}$ [139]. Stein et al. konnten bei 6 Probanden nach einer 600 mg Infusion von Linezolid durchschnittlich $11,9 \pm 5,9$

$\mu\text{g/mL}$ im Serum messen [140]. Die von uns ermittelten Plasmaspiegel belaufen sich auf $11,0 \pm 3,6 \mu\text{g/mL}$.

Burkhardt et al. haben 2002 bei 12 gesunden Probanden nach 7-tägiger oraler Linezolid Gabe Spitzenspiegel von $24,0 \pm 6,9 \mu\text{g/mL}$ gemessen.

In der vorliegenden Arbeit liegt das Hauptinteresse u.a. auf den in der ELF erreichten Linezolidspiegel und auf dessen Penetration in die Lunge bzw. die ELF. Diese Parameter wurden lediglich in 2 Studien unter einem intermittierenden Therapieschema mit Linezolid untersucht.

Conte et al. haben 2001 bei 25 gesunden Probanden nach 2,5 Tagen oraler, intermittierender Linezolid-Gabe Spitzenspiegel in Plasma und ELF von $15,5 \pm 24,2 \mu\text{g/mL}$, bzw. $64,3 \pm 33,1 \mu\text{g/mL}$ gemessen. Die gemessenen Talspiegel beliefen sich im Plasma bzw. ELF auf $0,2 \pm 0,2 \mu\text{g/mL}$ bzw. $0,7 \pm 0,8 \mu\text{g/mL}$ [141].

Boselli et al. haben 2005 bei kritisch kranken Patienten unter intermittierender intravenöser Linezolidtherapie nach 2 Tagen Plasma- und ELF-Spiegel erhoben. Ihre Messungen ergaben Spitzen- bzw. Talspiegel in Plasma und ELF von jeweils $17,7 \pm 4,0 \mu\text{g/mL}$ bzw. $2,4 \pm 1,7 \mu\text{g/mL}$ und $14,4 \pm 5,6 \mu\text{g/mL}$ bzw. $2,6 \pm 1,7 \mu\text{g/mL}$.

In unserer Linezolid-Gruppe wurden insgesamt drei Linezolid-Spiegelbestimmungen in der ELF durchgeführt ($1,7 \mu\text{g/mL}$; $0 \mu\text{g/mL}$ und $3,7 \mu\text{g/mL}$; siehe Tab. 19).

In Tab. 25 sind die Ergebnisse der oben genannten Studien vergleichend zu unseren Daten dargestellt.

Insgesamt sind die von uns gemessenen Linezolidkonzentrationen im Serum ähnlich hoch wie die anderer Autoren [45, 139-142] und übersteigen die MHK von $4 \mu\text{g/mL}$ zu 100 % [24]. Allerdings zeigen die Ergebnisse von Conte et al. und Boselli et al., dass unter einem intermittierenden Therapieregime die $T_{>MHK}$ nicht dauerhaft überschritten werden kann. Dies wird an den niedrigen Talspiegeln, welche unmittelbar vor der nachfolgenden Antibiotikagabe gemessen werden, deutlich. Solche Schwankungen der Plasmakonzentration und die damit einhergehende Abnahme von $T_{>MHK}$ sind unter einer kontinuierlichen Infusion von Linezolid nicht zu erwarten.

Die Linezolid-Konzentrationen in der ELF zeigen dieselben pharmakokinetischen Charakteristika auf wie die im Plasma. Die MHK von ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$ wird in jedem Fall erreicht.

Auffallend bei unseren Ergebnissen sind die im *steady state* etwas höheren ELF-Konzentrationen von Linezolid im Vergleich zu denen im Plasma. Dies kann zum einen durch eine lange Therapiedauer vor Durchführung der BSK erklärt werden ($252 \pm 153\text{h}$ entsprechend ca. $50,4 \pm 30,6$ Halbwertszeiten). Dadurch könnte es zu einer Akkumulation von Linezolid in der Lunge bzw. der ELF gekommen sein, die durch eine verlangsamte Elimination aus diesem Kompartiment verstärkt wurde. Daten zur intrapulmonalen Pharmakokinetik, insbesondere der intrapulmonalen Elimination von Linezolid liegen z.Z. nicht vor.

Zum anderen können die Konzentrationen von Linezolid und dessen sehr hohe Penetration in die ELF mit dem gleichen Model der Lungenschädigung und Proteinpermeabilität wie schon bei Piperacillin und Vancomycin erklärt werden (siehe 4.1. und 4.2.).

Tab. 25

Studienvergleich Linezolid								
Studie	Jahr	Dosis (mg / 24 h)	Therapie- schema	steady state Konzentration ²⁾		Penetration ²⁾ (%)	Gewebe	Probenabnahme (h nach Beginn KI)
				Plasma (µg/mL)	ELF (µg/mL)			
Unsere Daten	2006	1200	KI	11,04 ± 3,58	17,18 ± 7,73	368 ± 236	ELF	257 / 153 ¹⁾
Boselli et al.	2005	1200	II	17,7 ± 4,0 ³⁾ 2,4 ± 1,2 ⁴⁾	14,4 ± 5,6 ³⁾ 2,6 ± 1,7 ⁴⁾	105 ± 34 ³⁾ 104 ± 28 ⁴⁾	ELF	48
Conte et al.	2001	1200	II	15,5 ± 24,2 ³⁾ 0,2 ± 0,2 ⁴⁾	64,3 ± 33,1 ³⁾ 0,7 ± 0,8 ⁴⁾	k.A.	ELF	60
Jacquelin et al.	2002	10 mg/kg KG	II	32,5 ± 8,8	k.A.	k.A.	k.A.	120
Myrianthefs al.	2006	1200	II	18,6 ± 9,6	10,8 ± 5,7	66	CSF	k.A.
Burkhardt et al.	2002	1200	II	24,0 ± 6,9	k.A.	k.A.	k.A.	168
Stein et al.	2007	1200	II	11,9 ± 5,9	6,1 ± 3,6	51	Weichgewebe	k.A.

¹⁾ es handelt sich bei den Stundenangaben um den Patienten L1 bzw. L2

²⁾ falls nicht anders vermerkt sind alle Werte als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben

³⁾ C_{max} (Spitzenspiegel)

⁴⁾ C_{min} (Talspiegel)

4.5. Schlussfolgerung

Schlussfolgerung P/T-Gruppe

Die in unserem Patientenkollektiv gemessenen Plasma-Konzentrationen von Piperacillin sind niedriger als vergleichbare Werte aus Studien mit gesunden Probanden. Zudem liegen bei unseren kritisch kranken Patienten, trotz identischer Dosierung, große Schwankungen der Plasmaspiegel vor (3,3 - 41,1 µg/mL). Dies führt auch dazu, dass nur in 76,6% der Fälle die MHK für sensible und intermediär sensible Erreger überschritten wird. In der ELF hingegen werden, vergleichend zu anderen Studien, hohe Konzentrationen und Penetrationswerte erreicht. Dies führen wir auf eine hochgradige Lungenschädigung und/oder auf eine Akkumulation unter kontinuierlicher Infusion zurück.

Insgesamt zeigen die vorliegenden Daten, dass eine sichere Prognose der erreichten Plasma- und ELF-Spiegel von P/T gerade bei kritisch kranken Patienten nicht möglich ist. Daher erscheint uns ein Therapiemonitoring im Plasma und ggf. in der ELF dringend empfehlenswert. Auf diese Weise könnten die täglichen P/T-Gaben an die im Plasma gemessenen Konzentrationen und Zielparameter (MHK und $T_{>MHK}$) angepasst werden.

Schlussfolgerung Vancomycin-Gruppe

Die kontinuierliche Vancomycin-Gabe ist eine Therapieoption bei kritisch kranken Patienten mit Pneumonien durch Vancomycin-sensible Erreger. In der Literatur wurde wiederholt über mangelnde Penetration berichtet, allerdings unter intermittierender Gabe.

Die von uns ermittelte, vergleichsweise höhere Penetration von Vancomycin in die ELF, spricht für die Anwendung kontinuierlicher Infusionen zur Therapie von beatmungsassoziierten Pneumonien.

Schlussfolgerung Meropenem-Gruppe

Unter kontinuierlicher Infusion von Meropenem wurden bei unseren Patienten im Plasma und in der ELF große individuelle Schwankungen gemessen, die

zum Teil nur schwer zu erklären sind. Bei kritisch kranken Patienten sollte daher eine Erhöhung der Tagesdosis in Betracht gezogen werden. Im Idealfall ist bei diesem Patientenkollektiv ein Therapiemonitoring anzustreben.

Zur Evaluation der kontinuierlichen Infusion von Meropenem bei kritisch kranken Patienten bedarf es allerdings weiterer Studien mit einer höheren Anzahl an Patienten, um die Pharmakokinetik im Plasma und in der Lunge besser darstellen zu können.

Schlussfolgerung Linezolid-Gruppe

Die kontinuierliche Infusion von Linezolid eignet sich aus der Sicht unserer Daten zur Therapie von schweren, durch MRSA oder andere resistente Erreger, verursachten Infektionen bei kritisch kranken Patienten. Sowohl im Plasma als auch in der ELF werden zuverlässige hohe Linezolid-Spiegel über der MHK für sensible Erreger erreicht. Weiterführende Studien zur klinischen Toleranz und zum Therapieerfolg der kontinuierlichen Linezolid-Infusion sollten angestrebt werden.

Zusammenfassung

Betalaktam Antibiotika, Glykopeptide und das neue Oxazolidinon Linezolid werden zur Therapie schwerer Infektionen eingesetzt und weisen ein zeitabhängiges pharmakodynamisches Wirkprofil auf [99, 143-148]. Eine optimale antibakterielle Wirkung von Betalaktamen wird erzielt, wenn die Wirkspiegel möglichst lange oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) der Erreger liegen [35, 36, 57, 99, 143-149]. Dieses zeitabhängige pharmakodynamische Wirkprofil trifft höchstwahrscheinlich auch für Glykopeptide und das Oxazolidinon Linezolid zu. Kritisch kranke Patienten weisen jedoch eine Reihe von pathophysiologischen Besonderheiten auf, die zu einer veränderten Pharmakokinetik der verabreichten Medikamente führen [32, 59, 150]. Das ausreichend lange Überschreiten der MHK der Infektionserreger unter standardisierter Dosierung ist in dieser Patienten-Gruppe nicht mehr gewährleistet [99, 144]. Aufgrund experimenteller und zunehmend auch klinischer Daten wird daher für Antibiotika mit zeitabhängigem pharmakodynamischem Profil die kontinuierliche Infusion favorisiert [144, 145]. Gerade bei diesen schwer kranken Patienten sollen durch die kontinuierliche Infusion zuverlässig hohe Antibiotika-Wirkspiegel über der MHK erreicht und somit bessere Therapieerfolge erzielt werden.

Ziel dieser Studie ist es, bei kritisch kranken Patienten *Steady-state*-Wirkspiegel von kontinuierlich verabreichten Antibiotika (Piperacillin/Tazobactam, Vancomycin, Meropenem und Linezolid) im Plasma und in der Alveolarepithel-Flüssigkeit (ELF) zu messen. Aus diesen Werten wird die Penetration der verabreichten Antibiotika in die ELF abgeleitet und die im *steady state* ermittelten Plasma- und ELF-Spiegel werden der MHK häufig zugrunde liegender Erreger gegenübergestellt.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine kontrollierte, offene, prospektive, monozentrische Phase IV Studie. 30 kritisch kranke Patienten mit einem Altersdurchschnitt von $63,3 \pm 17,0$ Jahren wurden eingeschlossen. 16 Patienten wurden der Piperacillin-Tazobactam-, 12 der Vancomycin-, 5 der

Meropenem- und 2 der Linezolid-Gruppe zugeordnet. Aufgrund in der klinischen Praxis angewandter Antibiotika-Kombinationen, wurden insgesamt 5 Patienten in jeweils 2 Prüfgruppen eingeschlossen.

Die durchschnittlichen Plasma-Konzentrationen von Piperacillin (P) und Tazobactam(T) beliefen sich auf $15,4 \pm 8,9 \mu\text{g/mL}$ und $1,3 \pm 0,9 \mu\text{g/mL}$. In der ELF wurden jeweils $55,7 \pm 25,0 \mu\text{g/mL}$ (P) und $6,0 \pm 3,4 \mu\text{g/mL}$ (T) gemessen. Das Verhältnis von Piperacillin zu Tazobactam im Plasma bzw. der ELF betrug 1:0,085 und 1:0,105 gegenüber 1:0,125 in der gebrauchsfertigen Lösung.

In der Vancomycin- (V), Meropenem- (M) und Linezolid-Gruppe (L) wurden jeweils durchschnittliche Plasma-Konzentrationen von $17,1 \pm 5,3 \mu\text{g/mL}$ (V), $5,9 \pm 5,1 \mu\text{g/mL}$ (M) und $11,0 \pm 3,6 \mu\text{g/mL}$ (L) gemessen. Die ELF-Spiegel beliefen sich jeweils auf $16,2 \pm 13,3 \mu\text{g/mL}$ für Vancomycin, $7,4 \pm 6,7 \mu\text{g/mL}$ für Meropenem und $11,5 \pm 11,2 \mu\text{g/mL}$ für Linezolid.

Die hieraus abgeleitete Penetration in die ELF belief sich auf $370 \pm 240\%$ für Piperacillin, $560 \pm 580\%$ für Tazobactam, $92 \pm 85\%$ für Vancomycin und $150 \pm 70\%$ für Meropenem.

Die MHK im Plasma für sensible Erreger wurde in der Piperacillin-Tazobactam-Gruppe in 93,3%, in der Vancomycin-Gruppe in 92,8% und in der Meropenem-Gruppe in 83,3% der Fälle überschritten. In der ELF wurde die MHK in der Piperacillin-Tazobactam-Gruppe in 100%, in der Vancomycin-Gruppe in 92,8% und in der Meropenem-Gruppe in 66,6% der Fälle erreicht.

Die MHK resistenter Erreger wurde im Plasma bzw. ELF in der Piperacillin-Tazobactam-Gruppe in 26,6% bzw. 87,5%, in der Vancomycin-Gruppe in 92,8% bzw. 51,7% und in der Meropenem-Gruppe zu jeweils 33,3% der Fälle erreicht.

Aufgrund der geringen Patientenzahl der Linezolid-Gruppe wurden aus diesen Daten keine Werte abgeleitet, sondern nur deskriptiv dargestellt.

Unsere Ergebnisse zeigen bei kritisch kranken Patienten hohe, individuelle, nicht vorhersehbare Schwankungen der Plasma- bzw. ELF-Antibiotikaspiegel. Die Penetration der verschiedenen Prüfpräparate in die ELF ist in allen 4

Studiengruppen unerwartet hoch und scheint für Piperacillin und Vancomycin z.T. mit dem Grad der Lungenschädigung zu korrelieren. Dennoch wird die MHK häufiger zugrunde liegender Erreger bei kritisch kranken Patienten weder im Plasma, noch in der ELF zu 100% erreicht. Daher erscheint uns ein Therapiemonitoring und eine daraus abgeleitete Dosisanpassung bei kritisch kranken Patienten dringend geboten.

Aufgrund der guten Penetration kontinuierlich verabreichter Antibiotika in die ELF und die so vermiedenen hohen Spitzen- und tiefen Talspiegel, ist diese Therapieform der intermittierenden Gabe zumindest als gleichwertig anzusehen. Hierfür spricht auch die niedrige 28-Tage Mortalität unserer Patienten, die sich auf maximal 25% (Vancomycin-Gruppe) beläuft. Es bedarf jedoch weiterer Studien zur kontinuierlichen Antibiotika-Infusion mit einer größeren Anzahl an Probanden, um genauere Aussagen über die Penetration und das klinische Outcome der Patienten zu treffen.

Literaturverzeichnis

1. Eagle H, Fleischman R, Levy M: "Continuous" vs. "discontinuous" therapy with penicillin; the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *N Engl J Med* 1953, 248(12):481-488.
2. Mouton JW, Horrevorts AM, Mulder PG, Prens EP, Michel MF: Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and suction blister fluid during continuous and intermittent infusions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1990, 34(12):2307-2311.
3. Nicolau DP, Nightingale CH, Banevicius MA, Fu Q, Quintiliani R: Serum bactericidal activity of ceftazidime: continuous infusion versus intermittent injections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996, 40(1):61-64.
4. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH: Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001, 17(6):497-504.
5. Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Landersdorfer C, Holzgrabe U, Naber KG, Drusano GL, Sorgel F: Evaluation by monte carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49(5):1881-1889.
6. Hanes SD, Wood GC, Herring V, Croce MA, Fabian TC, Pritchard E, Boucher BA: Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. *Am J Surg* 2000, 179(6):436-440.
7. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, Poupelin JC, Saux MC, Chassard D, Allaouchiche B: Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004, 30(5):989-991.
8. Berkhout J, Visser LG, van den Broek PJ, van de Klundert JA, Mattie H: Clinical pharmacokinetics of cefamandole and ceftazidime administered by continuous intravenous infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47(6):1862-1866.
9. Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ: Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996, 40(3):691-695.
10. Craig WA, Ebert SC: Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1992, 36(12):2577-2583.
11. Parker RF, Luse S: The Action of Penicillin on Staphylococcus: Further Observations on the Effect of a Short Exposure. *J Bacteriol* 1948, 56(1):75-81.
12. Eagle H, Musselman AD: The Slow Recovery of Bacteria from the Toxic Effects of Penicillin. *J Bacteriol* 1949, 58(4):475-490.
13. McDonald PJ, Craig WA, Kunin CM: Persistent effect of antibiotics on Staphylococcus aureus after exposure for limited periods of time. *J Infect Dis* 1977, 135(2):217-223.

14. Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craig WA: Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis* 1981, 3(1):28-37.
15. Wilson DA, Rolinson GN: The recovery period following exposure of bacteria to penicillins. *Chemotherapy* 1979, 25(1):14-22.
16. Bustamante CI, Drusano GL, Tatem BA, Standiford HC: Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984, 26(5):678-682.
17. Craig WA: Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995, 22(1-2):89-96.
18. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD: The bactericidal action of penicillin in vivo: the participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. *Ann Intern Med* 1950, 33(3):544-571.
19. Stille W: Antibiotikatherapie. 2005(11 Auflage):7.
20. MacGowan AP, Wise R: Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother* 2001, 48 Suppl 1:17-28.
21. DIN: Medizinische Mikrobiologie und Immunologie Diagnostische Verfahren. In: *DIN-Taschenbuch* 222. vol. ISBN 3-410-15632-1: DIN; 2004: 308 - 323.
22. Carbapenems - EUCAST clinical MIC breakpoints [<http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICcarbapenems.html>]
23. Glycopeptides - EUCAST clinical MIC breakpoints [<http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICglycopeptides.html>]
24. Oxazolidinones - EUCAST clinical MIC breakpoints [<http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICoxazolidones.htm>]
25. Cephalosporins - EUCAST clinical MIC breakpoints [<http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICcephalosporins.html>]
26. Lorian V, Burns L: Predictive value of susceptibility tests for the outcome of antibacterial therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990, 25(1):175-181.
27. Eagle H, Musselman AD, Fleischman R: The Action of Bacitracin and Subtilin on *Treponema pallidum* in Vitro and in Vivo. *J Bacteriol* 1948, 55(3):347-358.
28. Shah PM, Junghanns, Stille W: [Bactericidal dosie-activity relationships with *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Staph. aureus* (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1976, 101(9):325-328.
29. Hanberger H, Nilsson LE, Nilsson M, Maller R: Post-antibiotic effect of beta-lactam antibiotics on gram-negative bacteria in relation to morphology, initial killing and MIC. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991, 10(11):927-934.
30. Hanberger H, Nilsson LE, Kihlstrom E, Maller R: Postantibiotic effect of beta-lactam antibiotics on *Escherichia coli* evaluated by bioluminescence assay of bacterial ATP. *Antimicrob Agents Chemother* 1990, 34(1):102-106.
31. Craig WA, Ebert SC: Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990, 74:63-70.

32. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M: Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004, 30(12):2145-2156.
33. Vogelmann B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA: Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 1988, 158(4):831-847.
34. Leggett JE, Ebert S, Fantin B, Craig WA: Comparative dose-effect relations at several dosing intervals for beta-lactam, aminoglycoside and quinolone antibiotics against gram-negative bacilli in murine thigh-infection and pneumonitis models. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990, 74:179-184.
35. Drusano GL, Forrest A, Snyder MJ, Reed MD, Blumer JL: An evaluation of optimal sampling strategy and adaptive study design. *Clin Pharmacol Ther* 1988, 44(2):232-238.
36. Mouton JW, Vinks AA: Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile?--efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996, 38(1):5-15.
37. Chiu LM, Amsden GW: Intrapulmonary pharmacokinetics of antibacterial agents: implications for therapeutics. *Am J Respir Med* 2002, 1(3):201-209.
38. Allegranzi B, Cazzadori A, Di Perri G, Bonora S, Berti M, Franchino L, Biglino A, Cipriani A, Concia E: Concentrations of single-dose meropenem (1 g iv) in bronchoalveolar lavage and epithelial lining fluid. *J Antimicrob Chemother* 2000, 46(2):319-322.
39. Blot S: MRSA pneumonia: better outcome through continuous infusion of vancomycin? *Crit Care Med* 2005, 33(9):2127-2128.
40. Girardi C, Tonnellier M, Goldstein I, Sartorius A, Wallet F, Rouby JJ: Lung deposition of continuous and intermittent intravenous ceftazidime in experimental *Pseudomonas aeruginosa* bronchopneumonia. *Intensive Care Med* 2006, 32(12):2042-2048.
41. Kitzis MD, Goldstein FW: Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2006, 12(1):92-95.
42. Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME: Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005, 5(9):581-589.
43. Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, Schuhmacher H, Duong M, Hoffmeyer P, Bernard L: High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. *J Clin Pharm Ther* 2004, 29(4):351-357.
44. Craig WA: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003, 17(3):479-501.
45. Jacqueline C, Batard E, Perez L, Boutoille D, Hamel A, Caillon J, Kergueris MF, Potel G, Bugnon D: In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of linezolid compared to vancomycin in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46(12):3706-3711.

46. Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K, Fazeli MR: Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2006, 28(2):122-127.
47. Lemmen SW, Engels I, Daschner FD: Serum bactericidal activity of ceftazidime administered as continuous infusion of 3 g over 24 h versus intermittent bolus infusion of 2 g against *Pseudomonas aeruginosa* in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1997, 39(6):841-842.
48. Mouton JW, den Hollander JG: Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38(5):931-936.
49. Robaux MA, Dube L, Caillon J, Bugnon D, Kergueris MF, Navas D, Le Conte P, Baron D, Potel G: In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of ceftazidime alone or in combination with amikacin relative to human kinetic profiles in a *Pseudomonas aeruginosa* rabbit endocarditis model. *J Antimicrob Chemother* 2001, 47(5):617-622.
50. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL: Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52(4):1330-1336.
51. Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M: High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother* 2000, 45(3):329-335.
52. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R: Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45(6):1843-1846.
53. Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L, Nalda-Molina R, Tobin C, MacGowan A, Shaw S, Kibbler C, Singer M *et al*: Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 2005, 55(3):333-340.
54. DeRyke CA, Kuti JL, Mansfield D, Dana A, Nicolau DP: Pharmacoeconomics of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated intraabdominal infection. *Am J Health Syst Pharm* 2006, 63(8):750-755.
55. Lau WK, Mercer D, Itani KM, Nicolau DP, Kuti JL, Mansfield D, Dana A: Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50(11):3556-3561.
56. Kotapati S, Kuti JL, Geissler EC, Nightingale CH, Nicolau DP: The clinical and economic benefits of administering piperacillin-tazobactam by continuous infusion. *Intensive Crit Care Nurs* 2005, 21(2):87-93.
57. Roberts JA, Lipman J: Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006, 45(8):755-773.

58. Young RJ, Lipman J, Gin T, Gomersall CD, Joynt GM, Oh TE: Intermittent bolus dosing of ceftazidime in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 1997, 40(2):269-273.
59. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM: Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin* 2006, 22(2):255-271, vi.
60. Tayab ZR, Hochhaus G, Kaufmann S, Jager D, Barth J: Do intensive care patients need an individualized dosing regimen for levofloxacin? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006, 44(6):262-269.
61. de Stoppelaar F, Stolk L, van Tiel F, Beysens A, van der Geest S, de Leeuw P: Meropenem pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2000, 46(1):150-151.
62. Lipman J, Wallis SC, Rickard C: Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43(10):2559-2561.
63. van Dalen R, Vree TB: Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1990, 16 Suppl 3:S235-238.
64. Bergan T, Engeset A, Olszewski W: Does serum protein binding inhibit tissue penetration of antibiotics? *Rev Infect Dis* 1987, 9(4):713-718.
65. Ogren S, Cars O: Importance of drug-protein interactions and protein concentrations for antibiotic levels in serum and tissue fluid. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985, 44:34-40.
66. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ: The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995, 28(2):143-160.
67. Bergeron MG: The changing bacterial spectrum and antibiotic choice. 1990:197.
68. Tomaselli F, Maier A, Matzi V, Smolle-Juttner FM, Dittrich P: Penetration of meropenem into pneumonic human lung tissue as measured by in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48(6):2228-2232.
69. Nix DE: Intrapulmonary concentrations of antimicrobial agents. *Infect Dis Clin North Am* 1998, 12(3):631-646, viii.
70. Klaus Kuschinsky EO, Eberhard Hackenthal: Allgemeine Pharmakologie. In: *Pharmakologie und Toxikologie*. Springer; 2001: 839.
71. Dr. H. Schmidt PDNS, Prof. Dr. K. Hörmann: Leitlinien für Diagnostik und Therapie: Tracheo-Bronchoskopie. In.: Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie; 2004.
72. Häussinger K, Ballin A, Becker HD, Bölskei P, Dierkesmann R, Dittrich I, Frank W, Freitag L, Gottschall R, Guschall WR *et al*: Recommendations for quality standards in bronchoscopy. *Pneumologie* 2004, 58(5):344-356.
73. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13(10):818-829.
74. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16(1):31-41.

75. Rennard SI, Basset G, Lecossier D, O'Donnell KM, Pinkston P, Martin PG, Crystal RG: Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution. *J Appl Physiol* 1986, 60(2):532-538.
76. Baldwin DR, Honeybourne D, Wise R: Pulmonary disposition of antimicrobial agents: in vivo observations and clinical relevance. *Antimicrob Agents Chemother* 1992, 36(6):1176-1180.
77. Capitano B, Mattoes HM, Shore E, O'Brien A, Braman S, Sutherland C, Nicolau DP: Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest* 2004, 125(3):965-973.
78. Zedtwitz-Liebenstein K, Schenk P, Apfalter P, Fuhrmann V, Stoiser B, Graninger W, Schuster E, Frass M, Burgmann H: Ventilator-associated pneumonia: Increased bacterial counts in bronchoalveolar lavage by using urea as an endogenous marker of dilution. *Crit Care Med* 2005, 33(4):756-759.
79. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149(3 Pt 1):818-824.
80. Thomas L: Labor und Diagnose. 2007(Auflage: 7., November 2007).
81. Perry CM, Markham A: Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999, 57(5):805-843.
82. Alvarez-Lerma F, Insausti-Ordenana J, Jorda-Marcos R, Maravi-Poma E, Torres-Marti A, Nava J, Martinez-Pellus A, Palomar M, Barcenilla F: Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomized multicenter trial. *Intensive Care Med* 2001, 27(3):493-502.
83. Kim MK, Xuan D, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of high dose extended interval piperacillin-tazobactam. *J Antimicrob Chemother* 2001, 48(2):259-267.
84. Kuck NA, Jacobus NV, Petersen PJ, Weiss WJ, Testa RT: Comparative in vitro and in vivo activities of piperacillin combined with the beta-lactamase inhibitors tazobactam, clavulanic acid, and sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1989, 33(11):1964-1969.
85. Burgess DS, Waldrep T: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin Ther* 2002, 24(7):1090-1104.
86. Boselli E, Breilh D, Cannesson M, Xuereb F, Rimmele T, Chassard D, Saux MC, Allaouchiche B: Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004, 30(5):976-979.
87. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, Guillaume C, Xuereb F, Saux MC, Bouvet L, Chassard D, Allaouchiche B: Alveolar concentrations of

- piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008, 36(5):1500-1506.
88. Jehl F, Muller-Serieys C, de Larminat V, Monteil H, Bergogne-Berezin E: Penetration of piperacillin-tazobactam into bronchial secretions after multiple doses to intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38(12):2780-2784.
 89. Buck C, Bertram N, Ackermann T, Sauerbruch T, Derendorf H, Paar WD: Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2005, 25(1):62-67.
 90. Kasiakou SK, Lawrence KR, Choulis N, Falagas ME: Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Drugs* 2005, 65(17):2499-2511.
 91. Florea NR, Kotapati S, Kuti JL, Geissler EC, Nightingale CH, Nicolau DP: Cost analysis of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam: a time-motion study. *Am J Health Syst Pharm* 2003, 60(22):2321-2327.
 92. Bergogne-Berezin E: New concepts in the pulmonary disposition of antibiotics. *Pulm Pharmacol* 1995, 8(2-3):65-81.
 93. Boselli E, Allaouchiche B: [Pulmonary diffusion of antibiotics. Critical analysis of the literature]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001, 20(7):612-630.
 94. Yamazaki K, Ogura S, Ishizaka A, Oh-hara T, Nishimura M: Bronchoscopic microsampling method for measuring drug concentration in epithelial lining fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168(11):1304-1307.
 95. Marik PE: Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care* 1993, 21(2):172-173.
 96. Gomez CM, Cordingly JJ, Palazzo MG: Altered pharmacokinetics of ceftazidime in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43(7):1798-1802.
 97. Di Giantomasso D, Bellomo R, May CN: The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2005, 31(3):454-462.
 98. Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R: Norepinephrine and vital organ blood flow. *Intensive Care Med* 2002, 28(12):1804-1809.
 99. Roberts JA, Lipman J: Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009, 37(3):840-851; quiz 859.
 100. Liu P, Muller M, Derendorf H: Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2002, 19(4):285-290.
 101. Cazzola M, Blasi F, Terzano C, Matera MG, Marsico SA: Delivering antibacterials to the lungs: considerations for optimizing outcomes. *Am J Respir Med* 2002, 1(4):261-272.
 102. Mueller M, de la Pena A, Derendorf H: Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: kill curves versus MIC. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48(2):369-377.

103. Conil JM, Georges B, Mimoz O, Dieye E, Ruiz S, Cougot P, Samii K, Houin G, Saivin S: Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2006, 32(12):2063-2066.
104. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Hickstein H, Francke A, Pertschy A, Schulz M, Mundkowski R, Drewelow B: Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46(5):1557-1560.
105. Lodise TP, Jr., Lomaestro B, Drusano GL: Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007, 44(3):357-363.
106. Ackerman BH, Vannier AM, Eudy EB: Analysis of vancomycin time-kill studies with *Staphylococcus* species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response. *Antimicrob Agents Chemother* 1992, 36(8):1766-1769.
107. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, Thomas F, Timsit JF, Similowski T, Mentec H *et al*: Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45(9):2460-2467.
108. Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, Rossi C, de Francquen P, Cappello M, Leal T, Thys JP: Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47(6):2015-2017.
109. James JK, Palmer SM, Levine DP, Rybak MJ: Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996, 40(3):696-700.
110. Krähenbühl S: Pharmakokinetische Prinzipien und Dosisanpassung. In: *Medizinische Therapie 2007 | 2008*. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage edn: Springer Berlin Heidelberg; 2007: 25-33.
111. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH *et al*: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005, 111(23):e394-434.
112. Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, Farinotti R, Chastre J, Gibert C: Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993, 37(2):281-286.
113. Klepser ME, Patel KB, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH: Comparison of bactericidal activities of intermittent and continuous

- infusion dosing of vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*. *Pharmacotherapy* 1998, 18(5):1069-1074.
114. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA: Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008, 62(1):168-171.
 115. Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, Thalhammer F, Ehrlich M, Vukovich T, Muller M, Tschernko EM: Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50(4):1372-1375.
 116. Georges H, Leroy O, Alfandari S, Guery B, Roussel-Delvallez M, Dhennain C, Beaucaire G: Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997, 16(5):385-388.
 117. Graziani AL, Lawson LA, Gibson GA, Steinberg MA, MacGregor RR: Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. *Antimicrob Agents Chemother* 1988, 32(9):1320-1322.
 118. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, Franchini C, Concia E: Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996, 38(5):865-869.
 119. Jorgenson L, Reiter PD, Freeman JE, Winston KR, Fish D, McBride LA, Handler MH: Vancomycin disposition and penetration into ventricular fluid of the central nervous system following intravenous therapy in patients with cerebrospinal devices. *Pediatr Neurosurg* 2007, 43(6):449-455.
 120. Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, Mourvillier B, Hidri N, Barnaud G, Chevrel G, Bouadma L, Dreyfuss D: Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. *Clin Infect Dis* 2007, 44(2):250-255.
 121. Reiter PD, Doron MW: Vancomycin cerebrospinal fluid concentrations after intravenous administration in premature infants. *J Perinatol* 1996, 16(5):331-335.
 122. Martin C, Alaya M, Mallet MN, Viviani X, Ennabli K, Said R, De Micco P: Penetration of vancomycin into mediastinal and cardiac tissues in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38(2):396-399.
 123. Luzzati R, Sanna A, Allegranzi B, Nardi S, Berti M, Barisoni D, Concia E: Pharmacokinetics and tissue penetration of vancomycin in patients undergoing prosthetic mammary surgery. *J Antimicrob Chemother* 2000, 45(2):243-245.
 124. Albrecht LM, Rybak MJ, Warbasse LH, Edwards DJ: Vancomycin protein binding in patients with infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Dicp* 1991, 25(7-8):713-715.
 125. Bailey EM, Rybak MJ, Kaatz GW: Comparative effect of protein binding on the killing activities of teicoplanin and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991, 35(6):1089-1092.

126. Rybak MJ, Albrecht LM, Berman JR, Warbasse LH, Svensson CK: Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1990, 34(5):792-795.
127. Stille W: Meropenem. In: *Antibiotika-Therapie*. Edited by Schattauer-Verlag, vol. 1. Stuttgart: Stille, W.; 2006: 107-109.
128. Edwards JR: Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995, 36 Suppl A:1-17.
129. Byl B, Jacobs F, Roucloux I, de Franquen P, Cappello M, Thys JP: Penetration of meropenem in lung, bronchial mucosa, and pleural tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43(3):681-682.
130. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP: Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther* 2004, 26(8):1187-1198.
131. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S: Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusion or bolus injection. *J Antimicrob Chemother* 2003, 52(3):518-521.
132. Thalhammer F, Traunmuller F, El Menyawi I, Frass M, Hollenstein UM, Locker GJ, Stoiser B, Staudinger T, Thalhammer-Scherrer R, Burgmann H: Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 1999, 43(4):523-527.
133. Conte JE, Jr., Golden JA, Kelley MG, Zurlinden E: Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem. *Int J Antimicrob Agents* 2005, 26(6):449-456.
134. Bergogne-Berezin E, Muller-Serieys C, Aubier M, Dombret MC: Concentration of meropenem in serum and in bronchial secretions in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Eur J Clin Pharmacol* 1994, 46(1):87-88.
135. Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, Jimenez A, Mora ML: Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006, 40(2):219-223.
136. Krueger WA, Neeser G, Schuster H, Schroeder TH, Hoffmann E, Heining A, Dieterich HJ, Forst H, Unertl KE: Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy* 2003, 49(6):280-286.
137. Kuti JL, Nightingale CH, Knauft RF, Nicolau DP: Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis. *Clin Ther* 2004, 26(4):493-501.
138. Stille W: Oxazolidinone. In: *Antibiotika-Therapie*. vol. 1. Stuttgart: Schattauer; 2005: 211-213.
139. Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, Anagnostaki M, Boutzouka E, Panidis D, Baltopoulos G: Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50(12):3971-3976.
140. Stein GE, Schooley S, Peloquin CA, Missavage A, Havlicek DH: Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections. *J Antimicrob Chemother* 2007, 60(4):819-823.
141. Conte JE, Jr., Golden JA, Kipps J, Zurlinden E: Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46(5):1475-1480.
 142. Burkhardt O, Borner K, von der Hoh N, Koppe P, Pletz MW, Nord CE, Lode H: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of linezolid and co-amoxiclav in healthy human volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2002, 50(5):707-712.
 143. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J: Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Crit Care Med* 2009, 37(3):926-933.
 144. Roberts JA, Paratz JD, Lipman J: Continuous infusion of beta-lactams in the intensive care unit--best way to hit the target? *Crit Care Med* 2008, 36(5):1663-1664.
 145. Roberts JA, Lipman J, Blot S, Rello J: Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Curr Opin Crit Care* 2008, 14(4):390-396.
 146. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, Mazzei T, De Gaudio R, Novelli A: Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2008, 31(2):122-129.
 147. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J: Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007, 30(1):11-18.
 148. Roberts JA, Lipman J: Optimizing use of beta-lactam antibiotics in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med* 2007, 28(6):579-585.
 149. Drusano GL: Role of pharmacokinetics in the outcome of infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1988, 32(3):289-297.
 150. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF: Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 1998, 34(1):25-56.

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Tab.1	Einschlusskriterien
Tab.2	Ausschlusskriterien
Tab.3	pharmakokinetische und physiko-chemische Daten der Studienmedikation
Tab.4	klinische Indikationen der BSK
Tab.5	Kontraindikationen Bronchoskopie
Tab.6	Indikationen der Bronchioalveoläre Lavage
Tab.7	Kontraindikationen der Bronchioalveolären Lavage
Tab.8	Besonderheiten der Bronchoskopie und der Bronchioalveolären Lavage auf der Intensivstation
Tab.9	Demographische Daten
Tab.10	doppelt aufgenommene Patienten der ATB Studie
Tab.11	ATB-Studie 28-Tage-Letalität
Tab.12	Piperacillin-Tazobactam Gruppe
Tab.13	Ergebnisse Piperacillin-Tazobactam Gruppe
Tab.14	Vancomycin Gruppe
Tab.15	Ergebnisse Vancomycin Gruppe
Tab.16	Meropenem Gruppe
Tab.17	Ergebnisse Meropenem Gruppe
Tab.18	Linezolid Gruppe
Tab.19	Ergebnisse Linezolid Gruppe
Tab.20	quantitativer mikrobiologischer Erregernachweis
Tab.21	Erreger-Elimination nach kontinuierlicher Antibiotika-Infusion
Tab.22	Studienvergleich Piperacillin-Tazobactam
Tab.23	Studienvergleich Vancomycin
Tab.24	Studienvergleich Meropenem
Tab.25	Studienvergleich Linezolid
Tab.26	Gesamtergebnisse Piperacillin
Tab.27	Gesamtergebnisse Tazobactam
Tab.28	Gesamtergebnisse Vancomycin
Tab.29	Gesamtergebnisse Meropenem
Tab.30	Gesamtergebnisse Linezolid
Abbildung 1	schematische Darstellung des Ablaufes einer HPLC
Abbildung 2	schematische Darstellung des Aufbaus einer HPLC inkl. Detektor
Abbildung 3	schematische Darstellung eines Massenspektrometers
Abbildung 4	Piperacillin / Tazobactam Plasmaspiegel
Abbildung 5	Piperacillin / Tazobactam ELF-Spiegel
Abbildung 6	Vancomycin Gruppe
Abbildung 7	Meropenem Gruppe
Abbildung 8	Linezolid-Daten (Patient L2)
Abbildung 9	Spearman-Korrelation Piperacillin (Plasma:ELF)
Abbildung 10	Spearman-Korrelation Horowitz-Index:Vancomycin (ELF)
Abbildung 11	Spearman-Korrelation Vancomycin (Plasma:ELF)

Anhang

Votum Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen

Informationsblatt für Patienten

Schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten

Einwilligungserklärung von notariell bestellten Betreuern

Case Report Form

„Apache II Score“ Tabelle

Tabelle 26: Gesamtergebnisse Piperacillin

Tabelle 27: Gesamtergebnisse Tazobactam

Tabelle 28: Gesamtergebnisse Vancomycin

Tabelle 29: Gesamtergebnisse Meropenem

Tabelle 30: Gesamtergebnisse Linezolid



Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und
am Universitätsklinikum Tübingen, Schleierstraße 8, D-72076 Tübingen

Herrn

PD Dr. med. Wolfgang Krüger
Universitätsklinik für Anaesthesiologie und
Transfusionsmedizin
Abteilung für Anaesthesiologie und
Intensivmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen
Ethik-Kommission der
Medizinischen Fakultät

Vorsitzender
Prof. Dr. med. D. Luft

☎ 07071-29 77661
Fax 07071-29 5965
ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

nachrichtlich:
BfArM
Herrn Prof. Dr. med. Klaus Unertl

365/2005AMG1
Projekt-Nummer
Bitte stets angeben

30. März 2006
eingegangen am

03. April 2006
Datum

**Antibiotika-Konzentration im Serum und in Bronchialepithel-Flüssigkeit unter konti-
nuierlicher Infusion. Monozentrische, prospektive, offene Phase IV Studie.**
Protokoll Nr.: Prüfplan Code 200504, Version 1.2 vom 12.12.2005
Prüfplan-Kurztitel: ATB Studie
EudraCt Nr.: 2005-002128-32
LKP: PD Dr. med. W. Krüger
Sponsor: Universitätsklinikum Tübingen
Schreiben vom 29.3.06,
Übersicht der geänderten Punkte oder Textpassagen
Prüfplan, Version 1.3. vom 29.03.2006
Anhang Prüfprotokoll, Version 1.3. vom 29.03.06 (Anhang I – XII)
Versicherungsbestätigung vom 23.2.06, gültig ab 1.6.06

Sehr geehrter Herr Kollege,

die ergänzten und geänderten Unterlagen zur oben genannten Studie haben der Ethik-Kommission erneut zur Beratung vorgelegen.

Danach bewertet die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum die vorgelegte Studie positiv.

Ablehnungsgründe gemäß §§ 40 und 42 AMG liegen nicht vor.

Für die Durchführung der Studie wünschen wir Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Dieter Luft
Vorsitzender der Ethik-Kommission

FB9/666 - 03/2003 - BZ

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Stiz Tübingen
Geissweg 3 - 72076 Tübingen
Telefon (0 70 71) 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Stadtbus - Linie 5

Aufsichtsrat:
Hans-Jürgen Müller-Arens
(Vorsitzender)

Vorstand:
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Rüdiger Strehl (Stellv. Vorsitzender)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Claus D. Claussen
Günther Brenzel

Banken:
BW-Bank AG Tübingen
(BLZ 641 200 30) Konto-Nr. 1 208 075 000
KSK Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144

ALLGEMEINE HINWEISE ZUM VOTUM DER ETHIK-KOMMISSION

Mitglieder der Ethik-Kommission

Privatdozent Dr.med. Margitta Albinus	Pharmakologie, Toxikologie
Professor Dr.med. Henner Giedke	Psychiatrie
Professor Dr.med. Else Heidemann	Innere Medizin
Professor Dr.med. Dieter Luft	Innere Medizin
Professor Dr.med. Christian F. Poets	Kinderheilkunde
Professor Dr.med. Dr.theol. Dietrich Rössler	Medizinische Ethik und Praktische Theologie
Professor Dr.jur. Dr.h.c. Georg Sandberger	Medizinorganisationsrecht, Hochschulrecht, deutsches und internationales Wirtschaftsrecht
Professor Dr.med. Reinhard Teichmann	Allgemeine Chirurgie
Professor Dr.med. Dr.phil. Urban Wiesing	Medizinische Ethik und Theoretische Medizin

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen verfährt entsprechend den GCP-/ICH- Richtlinien, der Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung sowie den gesetzlichen Bestimmungen.

Die Ethik-Kommission ist gemäß § 20 Abs. 7 MPG, Aktenzeichen: Z14-A1871-14924/97, gemäß § 92 Strahlenschutzverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22471/2-EK-012-Ber und gemäß § 28g der Röntgenverordnung, Aktenzeichen: Z 2.1.2-22472/2.EK-013/R registriert.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass der Prüfplan mit den erforderlichen Unterlagen, insbesondere nach ethischen und rechtlichen Gesichtspunkten, mit mindestens fünf Mitgliedern mündlich beraten wurde. Bei der Beratung wurden die §§ 7 und 8 der GCP-V und die §§ 40, 41 und 42 AMG beachtet.

Die Ethik-Kommission Tübingen übernimmt als federführende Ethik-Kommission die gesetzlichen Aufgaben während der Studiendurchführung. Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzuteilen; dabei wären wir Ihnen dankbar, wenn Sie geänderte Passagen deutlich kennzeichnen würden.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Nach Abschluss der Studie bittet die Kommission um einen abschließenden Bericht.



Prüfärzte: PD Dr. med. W. Krüger
Peiffer Manou

Antibiotika-Konzentration im Blut und in Bronchialepithel-Flüssigkeit unter kontinuierlicher Infusion

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
sehr geehrte Betreuer,
sehr geehrte Angehörige

Information

Sie wurden wegen einer schweren Erkrankung am _____ auf unserer Intensivstation aufgenommen. Aufgrund einer schweren Infektion müssen Sie nun mit einem oder mehreren Antibiotika behandelt werden.

Die von uns eingesetzten Antibiotika sind seit mehreren Jahren in Deutschland zugelassen und es handelt sich um hochwirksame Medikamente, die wir je nach Erreger und Begleiterkrankungen aussuchen. Diese Antibiotika werden seit Jahren mit Erfolg in der täglichen Praxis angewandt und es sind nur wenige Nebenwirkungen bekannt.

Die aktuelle Datenlage zeigt uns, dass es vorteilhaft sein kann, einige dieser Antibiotika als kontinuierliche Infusion über 24 Stunden zu verabreichen; dies wird auf unserer Intensivstation regelmäßig angewandt.

Zweck der kontinuierlichen Infusion ist es, zuverlässigere Antibiotika-Wirkspiegel im Blut und am Infektionsort zu erreichen. Durch die dauerhaften Wirkspiegel im Blut kann man wahrscheinlich eine bessere Abtötung der Infektionserreger erreichen, als durch die traditionelle 3 – 4 Mal tägliche Gabe des Antibiotikums. Nachteile der Dauerinfusion gegenüber der mehrmals täglichen Gabe sind uns nicht bekannt.

Es gibt allerdings nur wenige Daten dazu, in welcher Konzentration das verabreichte Antibiotikum am Infektionsort (z.B. der Lunge) ankommt um dort die Erreger zu bekämpfen.

Ziel der Untersuchung

Wir möchten gerne untersuchen, welche Konzentrationen das kontinuierlich verabreichte Antibiotikum am Infektionsort erreicht und ob diese Konzentrationen ausreichend sind, um den oder die Infektionserreger wirksam zu bekämpfen.

Durch die Teilnahme an der Untersuchung entsteht für Sie ein direkter Nutzen für Ihre Behandlung. Wir können die Antibiotikatherapie an die am

Infektionsort herrschenden Antibiotika Wirkspiegel anpassen, um so ein besseres Ergebnis zu erzielen.

Darüber hinaus möchten wir gerne die bei Ihnen und anderen Patienten gemessenen Antibiotikakonzentrationen wissenschaftlich auswerten, um auch anderen Patienten in ähnlichen Situationen helfen zu können. Dazu ist geplant, die Daten zu veröffentlichen. Selbstverständlich bleibt hierbei Ihre Anonymität gewahrt.

Was wird untersucht?

Um die Antibiotikakonzentrationen zu messen, müssen wir über ca. 3-4 Tage 3-4 Proben aus Blut und eine aus der Bronchialflüssigkeit entnehmen.

Die Abnahme der Blutproben erfordert keine zusätzliche Punktion von Gefäßen. Es werden insgesamt lediglich ca. 20-30 mL Blut aus liegenden Verweilkanülen zusammen mit den regulären Blutentnahmen abgenommen.

Die Entnahme der Bronchialflüssigkeit wird während einer Bronchoskopie („Lungenspiegelung“) durchgeführt. Diese Bronchoskopie ist aus diagnostischen und therapeutischen Gründen notwendig und wird nicht eigens wegen unserer Untersuchung durchgeführt.

Während der Bronchoskopie wird in ein Bronchialsegment physiologische Kochsalzlösung gespült. Dieses wird umgehend wieder abgesaugt und in kleine Behälter abgefüllt, um anschließend im mikrobiologischen Labor auf Bakterien untersucht zu werden. Einen Teil dieser Probe würden wir gerne verwenden, um zusätzlich darin die Konzentration des verabreichten Antibiotikums zu messen.

Welche Risiken entstehen für Sie?

Durch die Teilnahme an der Untersuchung ergeben sich für Sie keine Risiken, da weder der Therapieablauf noch die diagnostischen Maßnahmen beeinflusst werden. Auch ist ein zusätzlicher Blutverlust von 20-30 ml unbedenklich; zum Vergleich: diese Menge entspricht ungefähr 4 oder 5 Proberöhrchen, die Ihnen aus früheren Blutabnahmen bekannt sein dürften.

Sollten Sie sich zur Teilnahme an der Untersuchung entschließen, sind wir nach dem 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004, (BGBl. I S. 2031) dazu verpflichtet, eine Versicherung für Sie abzuschließen, wie dies für pharmakologische Studien üblich ist.

Haben Sie noch Fragen?

Sollten Sie Fragen zu den Antibiotika oder unserer Untersuchung haben, wenden Sie sich bitte an die behandelnden Ärzte oder Oberärzte, die Ihnen Ihre Fragen gerne beantworten, oder Sie gegebenenfalls an den Studienleiter verweisen können.

Wenn Sie sich dazu entscheiden, nicht an der Untersuchung teilzunehmen, entstehen für Sie keinerlei Nachteile, die Therapie wird unverändert fortgesetzt.

Ist die Einwilligung durch Ihren gesetzlich bestellten Betreuer getroffen worden, so dass Sie dieses Informationsblatt erst nachträglich erhalten haben, informieren wir Sie darüber, dass während Ihres Aufenthaltes die oben erwähnten Proben gesammelt und wissenschaftlich ausgewertet werden sollen.

Ich bin damit einverstanden, dass die Antibiotikakonzentrationen – wie oben beschrieben – begleitend zur Behandlung im Blut und in der Bronchialflüssigkeit gemessen werden und dass die Ergebnisse wissenschaftlich ausgewertet werden. Mir ist bekannt, dass eine Veröffentlichung der Daten in Fachzeitschriften geplant ist und dass dabei meine Persönlichkeitsrechte und Anonymität vollständig gewahrt bleiben.

Name: _____ Unterschrift / Datum: _____

SCHRIFTLICHE EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG DES PATIENTEN

Antibiotika-Konzentration im Serum und in Bronchialepithel-Flüssigkeit unter kontinuierlicher Infusion

Studie Nr. _____ Patienten Nr. _____

Name des Prüfarztes: _____ Name des Patienten: _____

Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung bin ich von obengenanntem Arzt eingehend unterrichtet worden. Dabei wurde ich über den Ablauf der klinischen Prüfung, den voraussichtlichen Nutzen und über mögliche Risiken aufgeklärt. Ich habe außerdem das Informationsblatt für Patienten erhalten und gelesen. Die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen und die darauf erhaltenen Antworten zu überdenken.

Mir ist bekannt, dass meine Teilnahme an dieser klinischen Prüfung auf freiwilliger Basis beruht. Ich kann meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass mir daraus Nachteile für meine ärztlich-medizinische Versorgung erwachsen.

Ich wurde darüber informiert und bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Arzneimittelprüfung erhobenen Daten aufgezeichnet und pseudonymisiert, d.h. ohne Nennung des Namens und der Anschrift an Behörden weitergegeben werden können.

Ferner gebe ich mein Einverständnis, dass Bevollmächtigte in- und ausländischer Behörden, die auf das Datengeheimnis verpflichtet wurden, nämlich das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und die amerikanische „Food and Drug Administration (FDA)“ beim Prüfarzt Einblick in die Krankenhausunterlagen nehmen können. Dies geschieht, um zu kontrollieren und sicherzustellen, dass alle studienbezogenen Daten korrekt und vollständig (vom Prüfarzt) erfasst und festgehalten worden sind.

Mir wurde versichert, dass dabei die Grundsätze des Datenschutzes beachtet werden, d.h. dass die personenbezogenen Daten vertraulich behandelt werden und nicht an andere als die genannten Personen und Stellen weitergegeben werden.

Aufgrund der mir erteilten Information gebe ich hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung

Datum: _____

Unterschrift des Patienten

Ich versichere hiermit, dass ich den oben genannten Patienten über die klinische Prüfung informiert und aufgeklärt habe.

Datum: _____

Unterschrift des Prüfarztes

Bei der Einwilligung des Patienten war ich anwesend:

Datum: _____

Unterschrift des Zeugen

Dienststellung oder Verhältnis zum Patienten: _____

SCHRIFTLICHE EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG VON NOTARIELL BESTELLTEN BETREUERN

Antibiotika-Konzentration im Serum und in Bronchialepithel-Flüssigkeit unter kontinuierlicher Infusion

Studie Nr. _____ Patienten Nr. _____

Name des Prüfarztes: _____ Name des Patienten: _____

Name des notariell bestellten Betreuers: _____

Aktenzeichen der Betreuungsverfügung: _____

Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung bei meinem Angehörigen bin ich vom oben genannten Arzt eingehend unterrichtet worden. Dabei wurde ich über den Ablauf der klinischen Prüfung, den voraussichtlichen Nutzen und über mögliche Risiken für meinen Angehörigen aufgeklärt. Ich habe außerdem das Informationsblatt für Patienten erhalten und gelesen. Die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen und die darauf erhaltenen Antworten zu überdenken.

Mir ist bekannt, dass die Teilnahme meines Angehörigen an dieser klinischen Prüfung auf freiwilliger Basis beruht. Ich kann meine Einwilligung für meinen Angehörigen jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass meinem Angehörigen daraus Nachteile für seine ärztlich medizinische Versorgung erwachsen. Zusätzlich wurde mir versichert, dass mein Angehöriger, sobald er selbst Stellung zu dieser Studie nehmen kann, nach seiner Einwilligung befragt wird. Sollte er diese nicht erteilen, würden alle studienbedingt erhobenen Daten und Proben ausnahmslos vernichtet.

Ferner wurde mir mitgeteilt, dass weder therapeutische noch diagnostische Maßnahmen durch die Studie beeinflusst werden.

Ich wurde darüber informiert und bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Arzneimittelprüfung erhobenen Daten aufgezeichnet und pseudomysiert, d.h. ohne Nennung des Namens und der Anschrift, an Behörden weitergegeben werden.

Ferner gebe ich mein Einverständnis, dass Bevollmächtigte in- und ausländischer Behörden, die auf das Datengeheimnis verpflichtet wurden, nämlich das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und die amerikanische „Food and Drug Administration (FDA)“ beim Prüfarzt Einblick in die Krankenhausunterlagen nehmen können. Dies geschieht, um zu kontrollieren und sicherzustellen, dass alle studienbezogenen Daten korrekt und vollständig (vom Prüfarzt) erfasst und festgehalten worden sind.

Mir wurde versichert, dass dabei die Grundsätze des Datenschutzes beachtet werden, d.h. dass die personenbezogenen Daten vertraulich behandelt werden und nicht an andere als die genannten Personen und Stellen weitergegeben werden.

Aufgrund der mir erteilten Information gebe ich hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme meines Angehörigen an dieser klinischen Prüfung.

Ich versichere hiermit, dass ich den obengenannten notariell bestellten Betreuer des Patienten über die klinische Prüfung informiert und aufgeklärt habe.

Datum: _____

Bei der Einwilligung des Patienten war ich anwesend:

Unterschrift des Prüfarztes

Datum: _____

Unterschrift des notariell bestellten Betreuers

Verwandschaftsgrad: _____

Case Report Form

Patient-Nr.: _____

Patienten-Initialen: _____

Prüfarzt: Peiffer Manou

Studienleitung: PD. Dr. med. W. Krüger

Demographische Daten:

Geburtsdatum

Geschlecht (m/w):

Gewicht: _____ kg

Größe: _____ cm

Grund der Aufnahme :

Patient-Nr.: _____ Patienten-Initialen: _____ Datum: _____

Einschlusskriterien (wenn nicht zutreffend bitte durchstreichen)

Männlicher oder weiblicher Patient \geq 18 Jahren

Bakteriämie/Sepsis

Schwere Pneumonie (auch nosokomiale Pneumonie)

Tracheobronchitis

Andere Infektionen der oberen und unteren Atemwege

Intubierter Patient/in

Indikation zur Bronchoskopie und Bronchoalveolärer Lavage
(wird nachträglich ausgefüllt, wenn die Indikation besteht)

Voraussichtlicher stationäre Aufenthalt auf der Intensivpflegestation \geq 3 Tage

Ausschlusskriterien (wenn nicht zutreffend bitte durchstreichen)

Schwangerschaft oder Stillzeit

Unverträglichkeit oder Allergie gegen die verwendete Prüfmedikation

Bekannte Resistenz des Infektionserregers bei Studienbeginn auf
das zu prüfende Antibiotikum

Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung

Schwere Grunderkrankung, die es unwahrscheinlich macht, dass der Patient
mindestens 3 Tage mit der Prüfmedikation behandelt werden kann

Gegenanzeigen auf das anzuwendende Antibiotikum

Bedenken der direkten Angehörigen

Fehlen der Indikation für eine Bronchoskopie am 2. oder 3. Therapietag

Patient-Nr.: _____ Patienten-Initialen: _____

Begleiterkrankungen:

Organsystem

Respirationstrakt:

Herz / Gefäßsystem:

Leber / Galle:

Gastrointestinales System:

Niere / Harnwege:

Endokrines System:

Blutbildende Organe:

Nervensystem:

Skelettmuskulatur:

Haut:

Allergie / Unverträglichkeit:

Sonstige:

Patient-Nr.: _____ Patienten-Initialen: _____

Labor / Datum	Aufnahme	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5.Tag	Studienende
Hb (g/dl)							
Hkt (%)							
Leukozyten ($\cdot 10^9/l$)							
Thrombozyten ($\cdot 10^9/l$)							
CRP							
Quick							
PTT							
Na ⁺ (mmol/l)							
K ⁺ (mmol/l)							
Kreatinin _s (mg/dl)							
Kreatinin Cl (mL/h)							
Harnstoff _s (mg/dl)							
Beatmung							
AF (min ⁻¹)							
FiO ₂							
SpO ₂ (%)							
A-a DO ₂							
Apache II							
BSk/BAL (Dat.)							
Harnstoff _{BAL} (mg/dl)							
ATB-Spiegel ELF							
Probe zur ATB-Messung (Serum) abgenommen	Ja/Nein	Ja/Nein	Ja/nein	Ja/Nein	Ja/Nein	Ja/Nein	
Antibiotika-Spiegel Serum							
Vitalparameter							
T°							
RR (mmHg)							
HF (B/min)							
MAP (mmHg)							
GCS							
BGA (AV) Vor/nach BSK							
PH							
pCO ₂							
pO ₂							
HCO ₃ ⁻							
BE							

Patient-Nr.: _____ Patienten-Initialen: _____

Labor/Datum	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag	10. Tag	11.Tag	Studienende
Hb (g/dl)							
Hkt (%)							
Leukozyten ($\cdot 10^9/l$)							
Thrombozyten ($\cdot 10^9/l$)							
CRP							
Quick							
PTT							
Na ⁺ (mmol/l)							
K ⁺ (mmol/l)							
Kreatinins _s (mg/dl)							
Kreatinin Cl (mL/h)							
Harnstoff _s (mg/dl)							
Beatmung							
AF (min ⁻¹)							
FiO ₂							
SpO ₂ (%)							
A-a DO ₂							
Apache II							
BSk/BAL (Datum/ Zeit)							
Harnstoff _{BAL} (mg/dl)							
Antibiotika-Spiegel ELF							
Probe zur ATB-Messung (Serum) abgenommen	Ja/Nein	Ja/Nein	Ja/nein	Ja/Nein	Ja/Nein	Ja/Nein	
Antibiotika-Spiegel Serum							
Vitalparameter							
T°							
RR (mmHg)							
HF (B/min)							
MAP (mmHg)							
GCS							
BGA (A/V) Vor/nach BSK							
PH							
pCO ₂							
pO ₂							
HCO ₃ ⁻							
BE							

Patient-Nr.: _____ Patienten-Initialen: _____

BSK (Datum/Zeit)				
Arzt				
BAL				
Microbiologie Erreger (K1; K2; K3; ...) Quantitative Messung	K1: K2: K3:	K1: K2: K3:	K1: K2: K3:	K1: K2: K3:
laufende Studienmedikation				
1.A1 (Dosierung, mg/d) (Beginn/Ende)				
2. A2 (Dosierung, mg/d) (Beginn/Ende)				
3. A3 (Dosierung, mg/d) (Beginn/Ende)				
andere Antibiotika				
1. (Dosierung, mg/d) (Beginn/Ende)				
2. (Dosierung, mg/d) (Beginn/Ende)				
3. (Dosierung, mg/d) (Beginn/Ende)				

Patient-Nr.: _____ Patienten-Initialen: _____

Notizen zur: Datum / Studientag	BAL	Blutabnahme	Sonstige

Patient-Nr.: _____ Patienten-Initialen: _____ Datum: _____

Studienende: (Bitte nicht zutreffende Aussage durchstreichen)

Apache II Score: _____

Datenschutzerklärung:

Hat der Patient zur Teilnahme eingewilligt: **Ja / Nein**

Wenn, „Nein“, haben die direkten Angehörigen ihre Einwilligung erteilt: **Ja / Nein**

Wenn beide „Nein“, wird der Patient aus der Studie ausgeschlossen. Es können keine Daten zu Studienzwecken verwendet werden.

Patient verstorben: **Ja / Nein**

Wenn, „Ja“, haben die direkten Angehörigen ihre mündliche Erlaubnis zur Verwendung der erhobenen Daten erteilt: **Ja / Nein**

Verlegung / Weiterbehandlung:

Weiterbehandlung auf der Intensivstation: **Ja / Nein**

Verlegung auf eine andere Station: _____ (Datum)

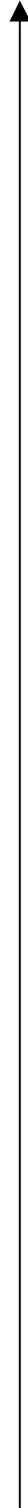
_____ (Station)

Drop out:

Grund/Gründe für die den frühzeitigen Ausschluss des Patienten aus der Studie:

Patient-Nr.: _____ Patienten-Initialen: _____

Timeline:



Patient-Nr.: _____ Patienten-Initialen: _____ Datum: _____

ADVERSE EVENT

Please complete a separate form for each event

	Yes	No
Has the patient suffered an adverse event?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

If 'Yes' give details

Is this follow-up information on a previously reported event?

Yes No

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

If 'Yes', record updated and new information below

If 'No', complete all sections below

Onset and resolution

Date and time of Onset __ / __ / ____ __ : __ (hh:mm)

Date and time of Resolution __ / __ / ____ __ : __ (hh:mm)

(if event resolved)

(24-h clock)

Event intensity

Mild

Moderate

Severe

Seriousness (please answer every question)

Yes No

Requiring intervention to prevent permanent impairment/damage

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Requiring or prolonging hospitalization

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Causing disability or incapacity

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Life-threatening

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Patient-Nr.: _____ Patienten-Initialen: _____ Datum: _____

Outcome

Recovered

Ongoing

Died

Causality Assessment

In your medical judgment, is there a reasonable possibility that the event may have been caused by the trial therapy?

Yes

No

Signature

Date

Was the patient withdrawn from the trial as a result of this event?

Yes

No

If 'Yes', please complete the Completion/Withdrawal Form

Did the patient receive treatment for this event?

Yes

No

If 'Yes', please complete the Concurrent Therapy Form

Comments

physiologische Variablen	Abweichungen nach Oben				0	Abweichungen nach Unten			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
rektale Temperatur (°C)	○ ≥ 41°	○ 39°- 40,9°		○ 38,5- 38,9°	○ 36-38,4°	○ 34-35,9°	○ 32-33,9°	○ 30-31,9°	○ ≤ 29,9°
mittlere arterielle Druck (mmHg)	○ ≥ 160	○ 130-159	○ 110-129		○ 70-109		○ 50-69		○ ≤ 49
Herzfrequenz	○ ≥ 180	○ 140-179	○ 110-139		○ 70-109		○ 55-69	○ 40-54	○ ≤ 39
Atemfrequenz	○ ≥ 50	○ 35-49		○ 25-34	○ 12-24	○ 10-11	○ 6-9		○ ≤ 5
Oxygenation: A-a DO ₂ oder PaO ₂ (mmHg)					○ ≥ 500	○ 350-499	○ 200-349		○ <200
a. FiO ₂ ≥ 0,5 dann A-a DO ₂ erfassen					○ PO ₂ >70	○ PO ₂ 61-70		○ PO ₂ 55-60	○ PO ₂ < 55
b. FiO ₂ < 0,5 dann PaO ₂ erfassen									
arterieller pH	○ ≥ 7,7	○ 7,6-7,69		○ 7,5- 7,59	○ 7,33-7,49		○ 7,25-7,32	○ 7,15-7,24	○ < 7,15
Serum HCO ₃	○ ≥ 52	○ 41-51,9		○ 32-40,9	○ 22-31,9		○ 18-21,9	○ 15-17,9	○ < 15
Serum Na ⁺ (mmol/L)	○ ≥ 180	○ 160-179	○ 155-159	○ 150- 154	○ 130-149		○ 120-129	○ 111-119	○ ≤ 110
Serum K ⁺ (mmol/L)	○ ≥ 7	○ 6-6,9		○ 5,5-5,9	○ 3,5-5,4	○ 3-3,4	○ 2,5-2,9		○ <2,5
Kreatinin im Serum (mg/100 mL) (Punkte bei akutem Nierenversagen verdoppeln)	○ ≥ 3,5	○ 2-3,4	○ 1,5-1,9		○ 0,6-1,4		○ < 0,6		
Hämatokrit (%)	○ ≥ 60		○ 50-59,9	○ 46-49,9	○ 30-45,9		○ 20-29,9		○ < 20
Leukozyten (/mm ³)	○ ≥ 40		○ 20-39,9	○ 15-19,9	○ 3-14,9		○ 1-2,9		○ < 1
Glasgow Coma Scale (GCS): Score = 15-aktueller GCS	15-GCS=								
A „Total Acute Physiology Score“ (APS): Summe der 12 verschiedenen Werte / Punkte	APS=								

B: entsprechend dem Alter des Patienten wird ein Punktwert ermittelt:
 ≤ 44 J 0 Punkte
 45-54 J 2 Punkte
 55-64 J 3 Punkte
 65-74 J 5 Punkte
 ≥75 J 6 Punkte

C: „Chronic health score“:
 Patienten mit schweren Organdysfunktionen in der Vorgeschichte oder immunsupprimierte Patienten erhalten zusätzlich
 +5 Punkten wenn es sich um nicht operative Patienten oder Patienten nach Notfall-OP handelt
 +2 Punkte wenn es sich um postoperative Patienten nach Wahleingriff handelt

APACHE II SCORE ist die Summe von **A + B + C**

Tab.26

Gesamtergebnisse Piperacillin									
Patient	Datum	Piperacillin Konzentration		Harnstoff (LC-MS/MS)		Dilution	Piperacillin ELF (ng/mL)	Piperacillin Verhältnis	
		Plasma (µg/mL)	BAL (ng/mL)	Plasma (g/L)	BAL			BAL/ plasma	ELF/ plasma
T1	05.03.2007	41,1	2533,1	1,77	0,07123	25	62834,92	0,0616	1,527
T2	09.05.2007	20,3	312,79	0,73	0,00358	204	63702,53	0,0154	3,135
T3	19.12.2006	15,1	n.z.	0,71	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T3	20.12.2006	4,43	n.z.	0,65	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T3	21.12.2006	3,34	n.z.	0,89	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T3	22.12.2006	13,6	1660,9	0,98	0,02942	33	55429,59	0,1220	4,071
T4	24.01.2006	13,2	735,73	1,64	0,02277	72	53089,63	0,0556	4,011
T5	22.03.2007	15,3	BQL	0,29	0,00054	535	n.z.	n.z.	n.z.
T5	23.03.2007	9,95	n.z.	0,31	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T6	02.04.2007	27,8	n.z.	1,80	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T6	03.04.2007	18,7	629,72	1,57	0,01969	80	50195,49	0,0336	2,679
T6	03.04.2007	15,2	n.z.	2,98	n.z.		-	-	-
T7	25.04.2007	6,89	262,53	1,19	0,03095	39	10111,40	0,0381	1,468
T8	30.04.2007	12,0	2342,2	0,55	0,01372	40	94638,11	0,1953	7,892
T9	01.02.2007	BQL	n.z.	0,76	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T9	02.02.2007	5,09	n.z.	0,81	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T10	02.02.2007	22,6	n.z.	1,23	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T11	02.02.2007	24,3	n.z.	1,26	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T12	20.03.2007	29,3	n.z.	0,86	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T12	21.03.2007	33,0	n.z.	1,36	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T12	22.03.2007	11,9	n.z.	2,50	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T12	23.03.2007	15,8	n.z.	2,15	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T13	05.02.2007	11,2	n.z.	0,64	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T13	06.02.2007	10,1	n.z.	0,68	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T14	09.02.2007	5,72	n.z.	1,30	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T14	07.02.2007	12,8	n.z.	1,38	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T15	09.02.2007	13,5	n.z.	2,16	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T16	21.03.2007	12,2	n.z.	0,48	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T16	22.03.2007	14,0	n.z.	0,79	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T16	23.03.2007	7,69	n.z.	0,56	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
Mittelwert		15,38	1211,0	1,17	0,02399		55714,5	0,0745	3,5404
SD		8,897	957,44	0,66	0,02204		24988,8	0,0631	2,1868
CV (%)		57,8	79,1	57,0	91,9		44,9	84,6	61,8

BQL (engl. below Quantification Limit) dt. unter der Nachweisgrenze (2.5 µg/mL im Plasma und 200 ng/mL in der BAL)

n.z.: nicht zutreffend; SD: Standard Abweichung; CV: Variations-Koeffizient

Tab.27

Gesamtergebnisse Tazobactam									
Patient	Datum	Tazobactam Konzentration		Harnstoff (LC-MS/MS)		Dilution	Tazobactam ELF (ng/mL)	Tazobactam Verhältnis	
		Plasma (µg/mL)	BAL (ng/mL)	Plasma (g/L)	BAL			BAL/ plasma	ELF/ plasma
T1	05.03.2007	5,10	340,1	1,77	0,07123	25	8436,40	0,0667	1,654
T2	09.05.2007	1,79	16,90	0,73	0,00358	204	3441,84	0,0094	1,924
T3	19.12.2006	1,18	n.z.	0,71	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T3	20.12.2006	0,283	n.z.	0,65	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T3	21.12.2006	0,451	n.z.	0,89	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T3	22.12.2006	1,24	195,6	0,98	0,02942	33	6527,84	0,1576	5,260
T4	24.01.2006	0,674	67,70	1,64	0,02277	72	4885,17	0,1004	7,248
T5	22.03.2007	1,46	BQL	0,29	0,00054	535	-	-	-
T5	23.03.2007	0,994	n.z.	0,31	n.z.		-	-	-
T6	02.04.2007	2,62	n.z.	1,80	n.z.		-	-	-
T6	03.04.2007	1,72	85,40	1,57	0,01969	80	6807,30	0,0496	3,953
T6	03.04.2007	1,80	n.z.	2,98	n.z.		-	-	-
T7	25.04.2007	0,414	24,00	1,19	0,03095	39	924,37	0,0580	2,233
T8	30.04.2007	0,680	284,3	0,55	0,01372	40	11487,13	0,4181	16,893
T9	01.02.2007	BQL	n.z.	0,76	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T9	02.02.2007	0,464	n.z.	0,81	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T10	02.02.2007	1,54	n.z.	1,23	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T11	02.02.2007	0,827	n.z.	1,26	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T12	20.03.2007	1,90	n.z.	0,86	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T12	21.03.2007	2,44	n.z.	1,36	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T12	22.03.2007	0,810	n.z.	2,50	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T12	23.03.2007	1,36	n.z.	2,15	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T13	05.02.2007	1,54	n.z.	0,64	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T13	06.02.2007	1,35	n.z.	0,68	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T14	09.02.2007	0,316	n.z.	1,30	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T14	07.02.2007	0,738	n.z.	1,38	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T15	09.02.2007	1,14	n.z.	2,16	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T16	21.03.2007	1,13	n.z.	0,48	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T16	22.03.2007	1,30	n.z.	0,79	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
T16	23.03.2007	0,635	n.z.	0,56	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
Mittelwert		1,31	144,9	1,2	0,02399		6072,9	0,1228	5,5950
SD		0,945	129,491	0,665	0,02204		3427,5	0,1381	5,3774
CV (%)		72,4	89,4	57,0	91,9		56,4	112,4	96,1

BQL (engl. below Quantification Limit) dt. unter der Nachweisgrenze (0.125 µg/mL im Plasma und 10 ng/mL in der BAL)

n.z.: nicht zutreffend; SD: Standard Abweichung; CV: Variations-Koeffizient

Tab.28

Gesamtergebnisse Vancomycin									
Patient	Datum	Vancomycin Konzentration		Harnstoff (LC-MS/MS)		Dilution	Vancomycin ELF (ng/mL)	Vancomycin Verhältnis	
		Plasma (µg/mL)	BAL (ng/mL)	Plasma (g/L)	BAL			BAL/ plasma	ELF/ plasma
V1	28.11.2006	10,0	BQL	1,23	0,00207	591	-	-	-
V1	01.12.2006	24,5	110,1	1,30	0,01224	106	11661,32	0,0045	0,477
V2	22.12.2006	18,7	960,1	0,88	0,12418	7	6806,77	0,0513	0,363
V3	14.02.2007	13,3	144,1	1,40	0,02136	65	9432,88	0,0108	0,709
V4	05.03.2007	25,5	705,8	1,89	0,05532	34	24071,66	0,0276	0,943
V5	20.03.2007	21,7	1110	2,82	0,29263	10	10709,52	0,0511	0,493
V6	28.03.2007	10,7	336,4	2,13	0,12271	17	5834,85	0,0315	0,546
V7	23.04.2007	20,7	152,4	4,09	0,01857	220	33542,61	0,0074	1,622
V8	30.04.2007	15,0	782,2	0,72	0,01111	65	50881,17	0,0522	3,394
V9	30.04.2007	20,8	905,2	1,72	0,08122	21	19197,78	0,0434	0,921
V10	09.05.2007	BQL	864,4	1,00	0,04921	20	17631,88	n.z.	n.z.
V10	22.05.2007	11,1	178,1	0,51	0,01469	35	6217,23	0,0161	0,561
V11	29.05.2007	15,5	194,6	0,49	0,01231	40	7793,46	0,0125	0,502
V12	31.05.2007	14,4	158,6	2,28	0,04992	46	7241,41	0,0110	0,501
Mittelwert		17,15	507,8	1,60	0,06197		18531,3	0,0281	1,0769
SD		5,218	380,91	0,99	0,07764		14437,2	0,0176	0,9397
CV (%)		30,4	75,0	62,0	125,3		77,9	62,6	87,3

BQL (engl. below Quantification Limit) dt. unter der Nachweisgrenze (5,00 µg/mL im Plasma und 62,5 ng/mL in BAL).

n.z.: nicht zutreffend; SD: Standard Abweichung; CV: Variations-Koeffizient

Tab.29

Gesamtergebnisse Meropenem									
Patient	Datum	Meropenem Konzentration		Harnstoff (LC-MS/MS)		Dilution	Meropenem	Ratio of Meropenem	
		Plasma (µg/mL)	BAL (ng/mL)	Plasma (g/L)	BAL		ELF (ng/mL)	BAL/ plasma	ELF/ plasma
M1	29.11.2006	12,5	54,46	1,22	0,00207	590	32146,0	0,0043	2,566
M1	01.12.2006	12,0	136,8	1,34	0,01224	110	15025,7	0,0114	1,247
M2	06.12.2006	0,686	BQL	1,24	0,20975	6	n.z.	n.z.	n.z.
M3	22.12.2006	3,72	BQL	1,31	0,01156	114	n.z.	n.z.	n.z.
M4	07.02.2007	2,01	132,8	0,65	0,03429	19	2506,02	0,0660	1,246
M4	14.02.2007	BQL	28,31	1,11	0,02195	50	1429,13	n.z.	n.z.
M5	07.05.2007	4,70	71,47	0,78	0,01239	63	4526,89	0,0152	0,963
Mittelwert		5,95	84,78	1,09	0,04346		11126,8	0,0242	1,5056
SD		5,10	48,23	0,27	0,07402		12931,8	0,0282	0,7192
CV (%)		85,8	56,9	24,9	170,3		116,2	116,5	47,8

BQL (engl. below Quantification Limit) dt. unter der Nachweisgrenze (0.312 µg/mL im Plasma und 20 ng/mL in der BAL)

n.z.: nicht zutreffend; SD: Standard Abweichung; CV: Variations-Koeffizient

Tab.30

Gesamtergebnisse Linezolid									
Patient	Datum	Linezolid Konzentration		Harnstoff (LC-MS/MS)		Dilution	Linezolid ELF (ng/mL)	Linezolid Verhältnis	
		Plasma (µg/mL)	BAL (ng/mL)	Plasma (g/L)	BAL			BAL/ plasma	ELF/ plasma
L1	17.01.2011	6,72	87,4	0,86	0,00643	134	11717,36	0,0130	1,743
L2	31.01.2011	8,31	6,80	3,74	0,13829	27	183,91	0,0008	0,022
L2	02.02.2011	9,46	n.z.	3,48	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
L2	03.02.2011	10,8	n.z.	2,64	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
L2	06.02.2011	15,2	n.z.	2,40	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
L2	07.02.2011	14,9	n.z.	4,38	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
L2	08.02.2011	14,6	n.z.	3,31	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
L2	09.02.2011	13,3	n.z.	3,48	n.z.		n.z.	n.z.	n.z.
L2	10.02.2011	6,14	628,2	3,15	0,08739	36	22644,34	0,1024	3,691
Mittelwert		11,04	240,8	3,05	0,07737		11515,2	0,0387	1,8187
SD		3,581	337,88	1,01	0,06650		11231,6	0,0555	1,8355
CV (%)		32,4	140,3	33,0	85,9		97,5	143,2	100,9

n.z.: nicht zutreffend; SD: Standard Abweichung; CV: Variations-Koeffizient

Danksagung

Ech wëll besonneg mengen Eltere Merci soen fir hier jorelaang Ennerstëtzung, ouni déi ech dëst laangt an haart Studium an des Dokteraarbecht net hätt kënne maachen.

E groussen Merci gellt och menger Fra dem Diane, daat mech all déi Jore begleet huet, mat gelidden huet, mir aus deem een oder aneren Déif rausgeholfen huet an déi laang Zäit méi agréabel gemaach huet.

Net ze vergiessen, meng Schwëster d'Cathy, déi mech och an schwéiere Momenter ënnerstëtzt huet, a sou zum Erfolleg vu mengem Studium an dëser Arbecht bäigedroen huet.

Ech wëll menger ganzer Famill Merci soen fir hiert „Versteestemech“ all déi Joren, besonneg dem Mireille, dem Fritz, dem Tom an dem Rita a Marcel.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Professor Wolfgang Krüger, dafür dass er mich als Doktorant angenommen hat und mich über fast 5 Jahre geduldig bei meiner Dissertation unterstützt hat.

Ein großes Dankeschön auch an alle, die zur Entstehung und Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben, insbesondere Professor Sörgel und Herr Edgar Hoffmann für die Messungen der Proben. Danke auch an Frau Privatdozentin U. Schumacher für die Berichterstattung meiner Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei all meinen Freunden bedanken, welche während meines Studiums mit mir Höhen und Tiefen durchlebt haben, insbesondere bei Dr. Stefan Arndt, Dr. Hans-Jürgen Bonacker, Dr. Michael Gässler, Mathieu Duquesnes, Dr. Stefan Jantschulev und Dr. Andreas Manger.

Merci och nach dem Dr. Jhang Wagner, dofir dass hien mech an déi richtig Richtung gelootst huet, an ëmmer een oppend Ouer fir mech haat.

Merci och all mengen Frënn a Frëndinen, déi ech hei net méi konnt opzielen.

Trier, den 27. September 2010

Curriculum vitae

Peiffer Manou

geb. am 2. Juli 1976
in Ettelbruck (Luxembourg)
luxembourgeoische Staatsangehörigkeit

Eltern:

Peiffer-Bebing Brigitte
Peiffer Edouard

Gymnasium 1988 – 1996

„Lycée Classique de Diekirch“ Diekirch (Luxembourg)

Abitur Juli 1996

wissenschaftliche Ausrichtung

Studium der Humanmedizin 1996 - 2003

September 1996 – Oktober 1997

1. und 2. Semester des Studiums der Humanmedizin
„Centre Universitaire du Luxembourg“ Luxemburg-Stadt (Luxembourg)

September 1997 – September 2003

3. – 12. Semester des Studiums der Humanmedizin
„Université Louis Pasteur“ Strasbourg (Frankreich)

Beruflicher Werdegang

1. November 2003 – 30. April 2004

Assistenzarzt

Medizinische und chirurgische Notaufnahme des Universitätsklinikums der „Université Louis Pasteur“, Strasbourg (Frankreich)

1. Juli 2004 – 30. September 2005

Arzt im Praktikum

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Eberhart-Karls Universität Tübingen

1. Oktober 2005 – 30. September 2008

Assistenzarzt

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Eberhart-Karls Universität Tübingen

Seit 1. Oktober 2008

Assistenzarzt

Abteilung für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Transfusionsmedizin
Krankenhaus der barmherzigen Brüder Trier eV.

Facharztprüfung 25. Mai 2010

Facharzt für Anaesthesiologie
Bezirksärztekammer Trier