

**Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem
bei Intensivpatienten
mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie**

Dissertation
zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Thomas Gilcher

geboren in Rodalben

Mainz, im Januar 2016

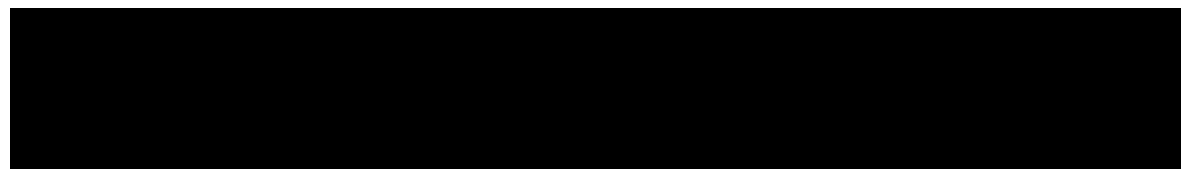
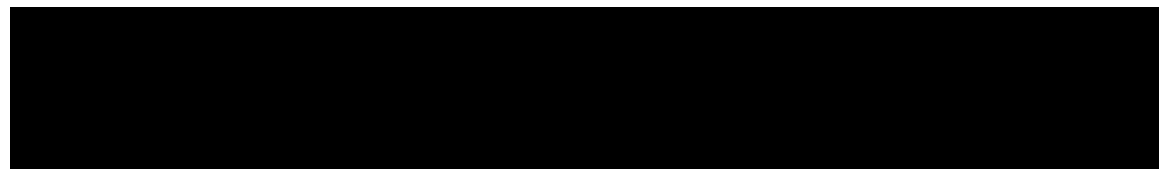
Diese Arbeit entstand in der Zeit von Januar 2013 bis Dezember 2015 in Zusammenarbeit der Apotheke mit der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz.

Allen Beteiligten möchte ich herzlich für die Mitarbeit und Unterstützung danken.

Dekan:



Berichtersteller:



Datum der mündlichen Prüfung: 18. Februar 2016

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	VI
1 Einleitung	1
1.1 Bakterielle Infektionserkrankungen in der Intensivmedizin	1
1.2 Sepsis und septischer Schock	2
1.2.1 Pathophysiologie	3
1.2.2 Therapie	3
1.2.3 Spezielle Aspekte der Pharmakokinetik in der Sepsis	4
1.3 Akutes Nierenversagen.....	5
1.3.1 Ursachen und Formen.....	6
1.3.2 Epidemiologie.....	7
1.3.3 Behandlung des akuten Nierenversagens	8
1.4 Kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT).....	9
1.4.1 Aufbau einer venovenösen CRRT.....	10
1.4.2 Prozesse am Filter und Varianten der CRRT	11
1.4.3 Einfluss der CRRT auf die Pharmakokinetik von Antibiotika.....	14
1.5 Linezolid.....	15
1.5.1 Pharmakodynamik von Linezolid.....	16
1.5.2 Pharmakokinetik von Linezolid.....	18
1.5.3 PK/PD-Korrelation von Linezolid.....	19
1.5.4 Pharmakokinetik von Linezolid bei Intensivpatienten mit CRRT	20
1.6 Meropenem.....	20
1.6.1 Pharmakodynamik von Meropenem.....	21
1.6.2 Pharmakokinetik von Meropenem	23
1.6.3 PK/PD-Korrelation von Meropenem.....	24
1.6.4 Pharmakokinetik von Meropenem bei Intensivpatienten mit CRRT	25
1.7 Dosisfindung von Antibiotika bei CRRT	26
2 Fragestellung und Zielsetzung	28
3 Material und Methoden	30
3.1 Etablierung der HPLC-UV-Analytik.....	30

3.1.1	Präanalytik und chromatographisches Analysenverfahren.....	30
3.1.2	Validierung	34
3.2	Klinische Studie „MerLiN“	40
3.2.1	Patientenkollektiv und statistische Planung	41
3.2.2	Blutentnahmen und pharmakokinetische Auswertung	43
3.2.3	Berechnung der zu erwartenden antibiotischen Effektivität.....	45
3.2.4	Dialysebedingungen und Berechnungen aus den Ultrafiltratproben.....	47
3.3	Dosierung von Linezolid und Meropenem bei CRRT	50
4	Ergebnisse	53
4.1	Etablierung der HPLC-UV-Analytik.....	53
4.1.1	Präanalytik und chromatographisches Analysenverfahren.....	53
4.1.2	Ergebnisse der Validierung	56
4.2	Ergebnisse der klinischen Studie „MerLiN“	63
4.2.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	63
4.2.2	Ergebnisse der Plasmaspiegelbestimmungen	66
4.2.3	Antibiotische Effektivität von Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit CRRT.....	71
4.2.4	Steuerung der CRRT und Ergebnisse der Messungen aus Filtratproben	75
4.3	Errechnete Dosierungsempfehlungen für Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit CVVHD(F)	82
5	Diskussion	85
5.1	Analytisches Verfahren zur Bestimmung von Linezolid und Meropenem	85
5.1.1	Präanalytik und HPLC-UV-Methode	85
5.1.2	Validität des Messverfahrens	86
5.2	Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit CVVHD(F) im Rahmen der MerLiN-Studie.....	88
5.2.1	Patientenkollektiv der Studie.....	88
5.2.2	Plasmaspiegel von Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit CVVHD(F).....	89
5.2.3	Antibiotische Effektivität von Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit CVVHD(F).....	92

5.2.4	Einfluss von CVVHD(F) auf die Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem.....	95
5.3	Dosierungsempfehlungen für Linezolid und Meropenem bei CRRT	97
5.4	Limitationen der Studie	99
6	Fazit und Ausblick	102
7	Zusammenfassung.....	104
8	Literaturverzeichnis.....	106
9	Anhang	120
9.1	Abbildungsverzeichnis	120
9.2	Tabellenverzeichnis.....	123
9.3	Teilvorveröffentlichungen.....	125
9.4	Dokumente zur klinischen Studie.....	126
9.4.1	Prüfplan	126
9.4.2	Positives Votum der Ethik-Kommission der LÄK Rheinland-Pfalz.....	129
9.4.3	Genehmigung durch das BfarM	133
9.5	Lebenslauf	135

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

AKIN	Acute Kidney Injury Network
AMG	Arzneimittelgesetz
ANV	Akutes Nierenversagen
AUC	Area under the Curve = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
AUIC	Area under the Inhibitory Curve
AUMC	Area under the First Moment Curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BFR	Blutflussrate
CADDy [®]	Calculator to Approximate Drug-dosage in Dialysis
CDSS	Clinical Decision Support System
CL	Clearance
CL _{CRRT}	Clearance durch die kontinuierliche Nierenersatztherapie
CL _{extraren}	extrarenale Clearance
CL _{non-CRRT}	nicht-CRRT-vermittelte Clearance bei Patienten mit Nierenersatztherapie
CL _{ren}	renale Clearance
CL _{tot}	Gesamt-Clearance
cm	Zentimeter
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy = kontinuierliche Nierenersatztherapie
CRRT-Int	Intensität/Dosis der Nierenersatztherapie
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
CVVHD	kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
CVVHDF	kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
C _{max}	maximaler Plasmaspiegel (Spitzenspiegel)
C _{min}	minimaler Plasmaspiegel (Talspiegel)
D	Einzeldosis
DDD	Defined Daily Doses = definierte Tagesdosen
DFR	Dialysatflussrate
DHP-1	Dehydropeptidase 1
dl	Deziliter
DT	Tagesdosis
EMA	European Medicines Agency

ESBL	extended spectrum betalactamases
EUCAST	European Committee on Susceptibility Testing
FFP	Fresh Frozen Plasma
g	Gramm
GCP-V	Verordnung zur Good Clinical Practice
(e)GFR	(abgeschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate
GTfCh	Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie
h	Stunde(n)
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography = Hochdruck-Flüssigchromatographie
IHD	intermittierende Hämodialyse
kDa	Kilodalton
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes Network
k_{el}	Eliminationskonstante
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
m	männlich
λ	Wellenlänge
l	Liter
LLOQ	Lower Limit of Quantification (= Bestimmungsgrenze)
MAO	Monoaminoxidase
mg	Milligramm
MHK	minimale Hemmkonzentration
min	Minute(n)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRSA	Methicillin (Multi-)-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRT	Mean Residence Time
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
nm	Nanometer
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PatID	Patienten-Identifikationsnummer
rpm	rotations per minute = Umdrehungen pro Minute
R_s	Auflösung

RSD _r	Wiederholpräzision
RSD _(T)	tagesverschiedene Laborpräzision
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SCr	Serum-Creatinin-Wert
sec	Sekunde(n)
SFR	Substitutatflussrate
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SLED	Sustained Low Efficiency Dialysis
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
T	Dosierungsintervall
t _{1/2}	terminale Eliminationshalbwertszeit
t _{Inf}	Infusionsdauer
t _R	Retentionszeit
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TISS-28	Therapeutic Intervention Scoring System
t>MHK	Zeit oberhalb MHK
%T>MHK	Anteil des Dosierungsintervalls oberhalb MHK
TNF α	Tumornekrosefaktor α
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UFR	Ultrafiltrationsflussrate
UMM	Universitätsmedizin Mainz
UV/Vis	ultraviolett/visible light = ultraviolettes/sichtbares Licht
V _D	Verteilungsvolumen
VRE	Vancomycin-resistente <i>Enterococci</i>
w	weiblich
ZVK	Zentralvenenkatheter

1 Einleitung

1.1 Bakterielle Infektionserkrankungen in der Intensivmedizin

Infektionserkrankungen sind nach wie vor neben Herz-Kreislauf-, Krebs- und Atemwegserkrankungen eine der häufigsten Todesursachen weltweit (1). Zwar ereignet sich die überwiegende Zahl der Todesfälle aufgrund übertragbarer Krankheiten in den Entwicklungsländern (1), jedoch sind sie aufgrund der zunehmenden Resistenzsituation als globale Herausforderung für die Gesundheitssysteme anzusehen (2).

Intensivstationen sind das „Epizentrum der Infektionen“ (3), denn gerade hier spielen bakterielle Infektionserkrankungen eine große Rolle. Kritisch kranke Patienten bringen eine Reihe von Risikofaktoren mit sich. Sie sind in der Regel älter, liegen länger im Krankenhaus und sind von schweren Grunderkrankungen und invasiven Behandlungsmethoden belastet (4). Die Bedeutung von Infektionen im intensivmedizinischen Bereich zeigt sich beispielsweise in den weltweit durchgeführten prospektiven Punkt-Prävalenz-Studien EPIC und EPIC II (5;6). Die Autoren berichten von einer vorliegenden Infektion bei 44,8 bzw. 51% aller Patienten am Tag der Erhebung. Bei etwa jedem fünften lag eine auf der Intensivstation erworbene nosokomiale Infektion vor. 71% aller betrachteten Patienten erhielten Antibiotika. Es verwundert somit nicht, dass in deutschen Intensivstationen die Verbrauchsdichte von Antibiotika etwa doppelt so hoch ist wie auf Normalstationen (106 DDD/100 Pflgetage vs. 59 DDD/100 Pflgetage) (7). Durch den häufigen Einsatz, insbesondere von Wirkstoffen mit breitem Spektrum, steigt jedoch das Risiko für die Entstehung resistenter Keimvarianten (8;9), sodass immer mehr auf Reserve-Antiinfektiva zurückgegriffen werden muss.

Da sich zurzeit nur wenige neue Substanzen in der Entwicklung befinden, wird im Rahmen des Antibiotic Stewardship eine Optimierung der Anwendung in Bezug auf patientenindividuelle Dosierung und Applikationsart als mögliche Strategie zur Sicherung des rationalen Antibiotikaeinsatzes vorgeschlagen (10).

1.2 Sepsis und septischer Schock

Eine schwere Form einer Infektion ist die Sepsis. Die Diagnosekriterien für Sepsis und septischen Schock wurden in einer internationalen Konsensus-Konferenz definiert und sind in Leitlinien integriert (11-13). Tab. 1 fasst diese zusammen.

Tab. 1: Diagnosekriterien für (schwere) Sepsis und septischen Schock, zusammengefasst nach (11-13)

1 Infektion	Nachweis durch mikrobiologische Methoden oder vermutet durch Klinik
2 SIRS (mind. 2 Merkmale)	<ul style="list-style-type: none"> • Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$ Kerntemperatur) oder Hypothermie ($< 36^{\circ}\text{C}$ Kerntemperatur) • Tachykardie (≥ 90 Schläge/min) • Tachypnoe (≥ 20 Atemzüge/min) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2^{\text{a}} \leq 33$ mmHg) • Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild
3 Akute Organ- dysfunktion (mind. 1 Merkmal)	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Enzephalopathie (Vigilanzminderung, Desorientierung, Unruhe, Delir) • Thrombozytopenie ohne akute Blutung oder immunologische Ursache (Abfall um $> 30\%/24$ h oder $< 100000/\text{mm}^3$) • Arterielle Hypotonie ($\text{RR}_{\text{Sys}}^{\text{b}} \leq 90$ mmHg bzw. $\text{MAP}^{\text{c}} \leq 65$ mmHg) • Arterielle Hypoxämie ohne manifeste Herz- oder Lungenerkrankung ($\text{PaO}_2^{\text{d}} \leq 75$ mmHg bei Raumluft oder $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2^{\text{e}}$-Verhältnis ≤ 250 mmHg bei Beatmung) • Nierenfunktionseinschränkung (Diurese $\leq 0,5$ ml/kg/h für mind. 2 h trotz Volumensubstitution und/oder Anstieg SCr auf $> 2\text{x}$ Basiswert) • Metabolische Azidose (Base Excess ≤ 5 mmol/l oder Lactat $> 1,5\text{x}$ Normwert)
Interpretation:	
Sepsis	➔ Kriterien 1 + 2
Schwere Sepsis	➔ Kriterien 1 + 2 + 3
Septischer Schock	➔ Kriterien 1 + 2 + mind. 1 h $\text{RR}_{\text{Sys}} \leq 90$ mmHg bzw. $\text{MAP} \leq 65$ mmHg oder Einsatz von Vasopressoren, um Schwellenwert zu erreichen. Hypotonie besteht trotz Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen erklärbar.

^a arterieller Kohlendioxid-Partialdruck; ^b systolischer Blutdruck; ^c mittlerer arterieller Blutdruck; ^d arterieller Sauerstoff-Partialdruck; ^e Sauerstoffanteil an der Beatmungsluft

Eine prospektive Erhebung in über 450 Intensivstationen in Deutschland (14) ergab, dass etwa 154 000 Patienten pro Jahr eine Sepsis erleiden, die Hälfte davon einen septischen Schock. Die 90 Tage-Sterblichkeitsrate beträgt für die Sepsis ca. 25%, im septischen Schock sogar über 50%. Insgesamt errechneten die Autoren eine Zahl von etwa 60 000 Todesopfern des Krankheitsbildes pro Jahr, womit dieses die dritthäufigste Todesursache

in Deutschland darstellen würde. Die Sepsis trat in einer Vielzahl der Fälle auch bei nicht vorerkrankten jüngeren Menschen auf.

1.2.1 Pathophysiologie

Eine Sepsis entsteht als Folge eines Infektionsherdes („Focus“), von dem die Erreger in den systemischen Blutkreislauf gelangen. In der EPIC II-Studie (6) wurden Pneumonien (64%) und abdominelle Infektionen (25%) als Haupt-Foci identifiziert. Dringen Pathogene in normalerweise steriles Gewebe vor, reagiert der Körper mit der humoralen Immunreaktion. Ziel ist die Erregerelimination, überlebt dieser jedoch die Immunantwort, kann es zur Dysregulation des Immunsystems kommen. Die systemisch ablaufenden Prozesse schaden dann dem Körper selbst. Es werden Immunzellen aktiviert und diverse proinflammatorische Zytokine (z.B. TNF α und Interleukine) ausgeschüttet, was u.a. zur Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und reaktiven Sauerstoffspezies führt. In der Folge entstehen Schäden am Gefäßendothel, wodurch es zum massiven Austritt von Flüssigkeit ins Gewebe kommt (Kapillarleck-Syndrom). Zusammen mit der durch NO angetriebenen arteriellen Vasodilatation bedingt dies einen Volumenmangel und Mikrozirkulationsstörungen in den Organen. Dies wird durch eine veränderte Blutgerinnung (sowohl das Thrombose- als auch das Blutungsrisiko steigt) weiter forciert. Letztlich kommt es zum (Multi-) Organversagen (15;16). Hierbei sind häufig die Nieren betroffen, denn diese reagieren auf eine verringerte Durchblutung besonders empfindlich (siehe Kapitel 1.3).

1.2.2 Therapie

Neben der Behandlung des Schockzustandes mit Flüssigkeit und Catecholaminen zur Aufrechterhaltung der Vitalparameter gehören Diagnostik, antiinfektive Therapie und Focus-Sanierung zu den Sofortmaßnahmen nach Sepsis-Diagnose. Supportiv kommen je nach Ausprägung des Krankheitsbildes u.a. Analgetika, Sedativa, Corticosteroide und diverse mechanische Verfahren wie Beatmung oder Nierenersatztherapie zum Einsatz (11).

Überragende Bedeutung in der Sepsistherapie haben Antibiotika. Ein früher und adäquater Einsatz kann die Überlebenschancen des Patienten deutlich steigern (17-19). Kumar et al. (18) beschrieben eine gesteigerte Letalität von etwa 8% pro Stunde bei inadäquater kalkulierter Antibiotikatherapie ab dem Zeitpunkt des Auftretens der Hypotonie. Als adäquate Behandlung gilt die Kombinationstherapie gemäß der „Tarragona-Strategie“. Dazu wird

bei Verdacht auf Sepsis mit einer hohen Dosierung einer Breitspektrumtherapie mit mehreren Antiinfektiva begonnen, um den Krankheitserreger mit hoher Wahrscheinlichkeit erfassen zu können. Bei der Wirkstoffauswahl spielen patientenindividuelle Risikofaktoren, das Krankheitsbild selbst und die lokale Resistenzsituation eine Rolle. Erst im Verlauf von 2-3 Tagen erfolgt eine Re-Evaluation und gegebenenfalls Deeskalation der Therapie (20).

1.2.3 Spezielle Aspekte der Pharmakokinetik in der Sepsis

Problematisch bei der Arzneimitteltherapie von Sepsispatienten ist die veränderte Pharmakokinetik von Arzneistoffen, die bei Gabe einer Standarddosierung zu unerwarteten Unter- oder Überdosierungen führen kann. Abb. 1 zeigt einige Einflussfaktoren.

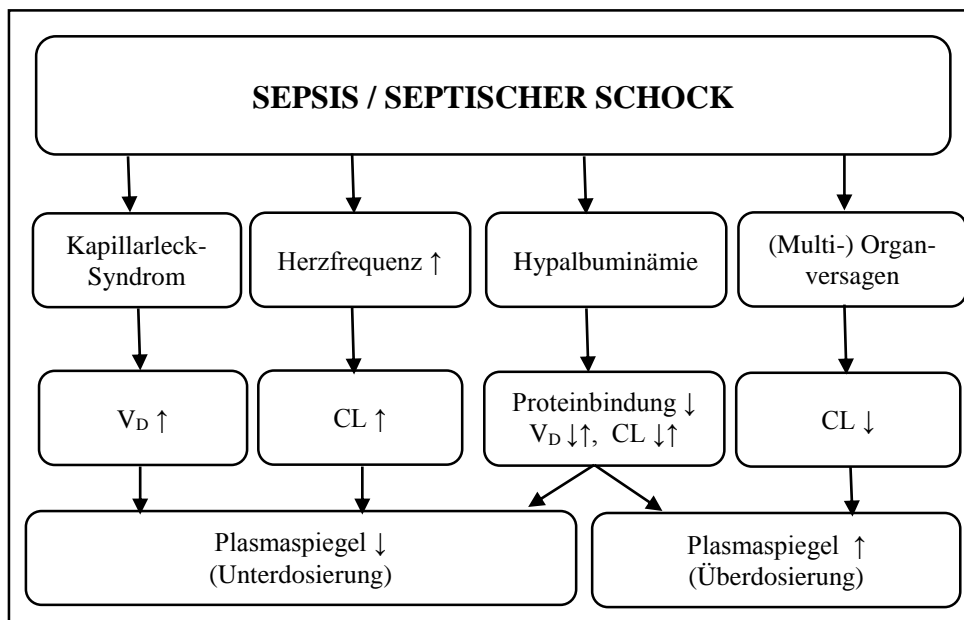


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung von Einflussfaktoren nach Art und Form auf den Plasmaspiegel von Arzneistoffen bei Sepsispatienten

Besonders kritisch sind die veränderten Plasmaspiegel von Antibiotika, die nicht sofort erkennbar sind und den Therapieerfolg gefährden. Unterdosierungen bedingen Unwirksamkeit und Resistenzentstehung, Überdosierungen begünstigen unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Eine generelle Dosierungsempfehlung kann jedoch aufgrund der komplexen Pathophysiologie und der kaum vorhersagbaren Pharmakokinetik zurzeit bei keinem Antibiotikum gegeben werden (21-24). Individualisierte, im Allgemeinen höher dosierte und mit TDM gesteuerte Therapieregime stellen das Ziel für die Zukunft dar (21;24;25).

1.3 Akutes Nierenversagen

Beim akuten Nierenversagen (ANV) handelt es sich um eine plötzlich einsetzende Abnahme der Nierenfunktion, die prinzipiell rückbildungsfähig ist (26). Die Nieren sind nicht mehr in der Lage, Urin auszuscheiden, was mit typischen Symptomen einhergeht (Tab. 2).

Tab. 2: Typische Symptome eines ANV

Oligurie (< 0,5 l Urin/Tag) bzw. Anurie (< 0,1 l Urin/Tag)
Ödembildung
Retention harnpflichtiger Substanzen (u.a. Harnstoff, Creatinin)
Störungen des Elektrolythaushalts (u.a. Hyperkaliämie)
Störungen der Säure-Base-Homöostase

Für Diagnose, Definition und Beurteilung des Schweregrades eines ANV wurden erst in den letzten Jahren drei verschiedene Klassifizierungssysteme entwickelt (Tab. 3-Tab. 5). Zuerst wurden von der Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup im Jahr 2004 die RIFLE-Kriterien definiert (27). In 2007 wurden diese vom Acute Kidney Injury Network modifiziert (AKIN-Kriterien) (28). Beide Systeme basieren sowohl auf Veränderungen des SCr-Wertes und in Folge der GFR als auch auf der Beurteilung der ausgeschiedenen Urinmenge. In der 2012 veröffentlichten KDIGO-Leitlinie werden sowohl RIFLE- als auch AKIN-Kriterien als valide beschrieben, jedoch versuchte die Arbeitsgruppe die beiden Systeme zusammenzuführen, um die Limitationen auszugleichen (29). Dadurch wird die Risikoeinstufung strenger und es werden mehr Fälle berichtet. Die KDIGO-Definition wird bei Patienten mit akutem Herzversagen als überlegen angesehen (30).

Tab. 3: RIFLE-Kriterien nach (27)

Klassifizierung	GFR-Kriterien	Kriterien Urinproduktion
Risk	1,5x Anstieg des SCr oder GFR-Abfall um > 25%	< 0,5 ml/kg/h für mehr als 6 h
Injury	2x Anstieg des SCr oder GFR-Abfall um > 50%	< 0,5 ml/kg/h für mehr als 12 h
Failure	3x Anstieg des SCr oder SCr > 4 mg/dl mit akutem Anstieg > 0,5mg/dl oder GFR-Abfall um > 75%	< 0,3 ml/kg/h für 24 h oder Anurie für mehr als 12 h
Loss	Verlust der Funktion > 4 Wochen	
End-Stage Kidney Disease	Verlust der Funktion > 3 Monate	

Tab. 4: AKIN-Kriterien nach (28)

Klassifizierung	GFR-Kriterien	Kriterien Urinproduktion
Stufe 1	Anstieg des SCr $\geq 0,3$ mg/dl oder um $> 150\%$ des Basiswerts	$< 0,5$ ml/kg/h für mehr als 6 h
Stufe 2	Anstieg des SCr um $> 200\%$ des Basiswerts	$< 0,5$ ml/kg/h für mehr als 12 h
Stufe 3	Anstieg des SCr um $> 300\%$ des Basiswerts oder SCr ≥ 4 mg/dl mit akutem Anstieg um $\geq 0,5$ mg/dl oder Nierenersatztherapie	$< 0,3$ ml/kg/h für 24 h oder Anurie für mehr als 12 h

Tab. 5: KDIGO-Definition des ANV nach (29)

SCr Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb 48 h oder Anstieg SCr auf $\geq 1,5x$ Basiswert innerhalb von 7 Tagen oder Urinvolumen $< 0,5$ ml/kg/h für 6 h
--

1.3.1 Ursachen und Formen

Ein ANV tritt häufig als Komorbidität auf und kann durch verschiedenste Faktoren ausgelöst werden. In der Leitlinie des NICE (31) wurden 2013 folgende Risikofaktoren definiert:

- Notfallchirurgie, vor allem bei Sepsis und Hypovolämie
- Intrapertoneale Chirurgie
- Vorbestehende chronische Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Herzerkrankungen
- Alter > 65 Jahre
- Lebererkrankungen
- Arzneimitteleinnahme von potentiell nephrotoxischen Substanzen (z.B. NSAR)

Uchino et al. identifizierten den septischen Schock als häufigste Ursache für ein ANV. Dahinter folgen große chirurgische Eingriffe, kardiogener Schock und Hypovolämie. Ein möglicherweise arzneimittelinduziertes ANV lag in dieser Erhebung bei 19% der ANV-Patienten vor (32).

Die Pathophysiologie des ANV ist ein komplexer Prozess. Vaskuläre, immunologische und tubuläre Faktoren spielen eine Rolle und beeinflussen sich gegenseitig (33-35). Man unterscheidet grundsätzlich drei Formen des ANV, je nachdem, an welcher Struktur die auslö-

senden Faktoren wirken. Es handelt sich dabei um das prärenale, intrarenale und postrenale Nierenversagen (Abb. 2).

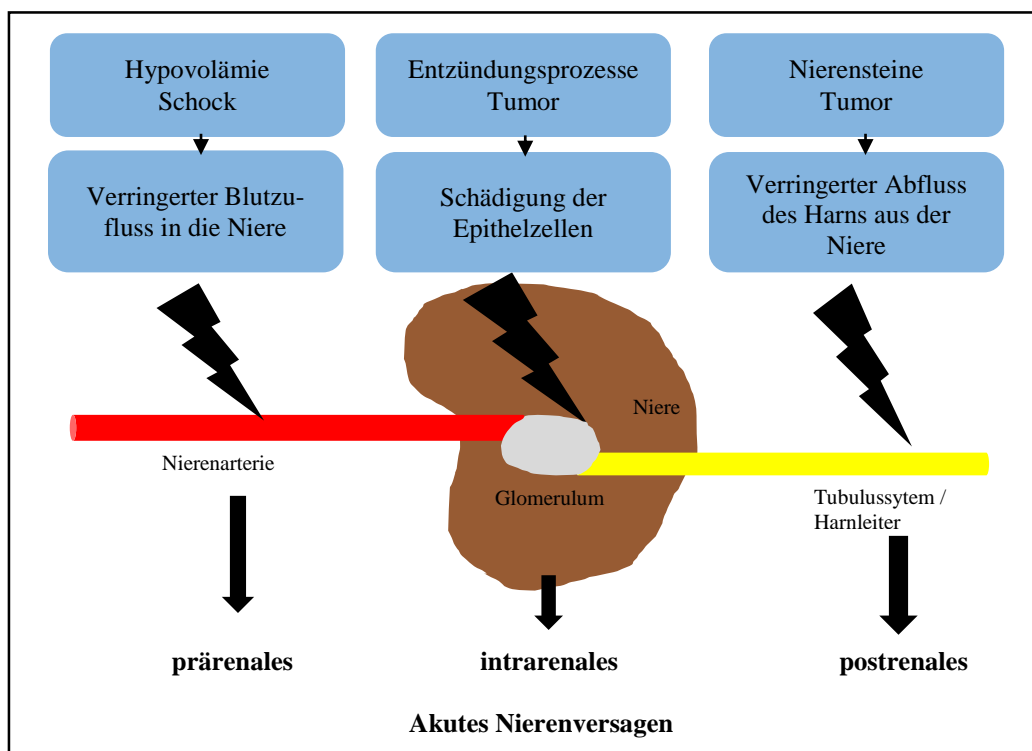


Abb. 2: Schematische Darstellung möglicher Formen und Ursachen eines Akuten Nierenversagens

Beim prärenalen Nierenversagen kommt es durch verringerte Durchblutung zu einem Mangel an Sauerstoff und Nahrungssubstraten in den Epithelzellen der Niere. Dies kann beispielsweise bei einer Sepsis durch die arterielle Vasodilatation und eine aufgrund des erniedrigten Blutdrucks bedingte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems begründet sein (35). Es entstehen u.a. reaktive Sauerstoffspezies, die zu Läsionen im Tubulussystem führen. Durch den folgenden Austritt von Flüssigkeit ins Interstitium ausgelöste Ödeme erzeugen eine zusätzliche Kompression der Gefäße und der ableitenden Harnwege. Außerdem wird eine komplexe immunologische Kaskade aktiviert, die die Nierenfunktion weiter beeinträchtigt (33;35). Ist beim prärenalen Nierenversagen also zu Beginn das Nephron prinzipiell intakt, besteht aufgrund der Folgen der Minderperfusion des Nierengewebes im Verlauf ein fließender Übergang zum intrarenalen Nierenversagen. Bei dieser Form liegt eine direkte Schädigung des Nephrons vor, beim postrenalen ANV besteht das Nierenversagen durch einen verminderten Abfluss des gebildeten Harns (36).

1.3.2 Epidemiologie

Die Epidemiologie des ANV ist trotz seiner Häufigkeit schwer zu erfassen, da viele Fälle

nicht berichtet werden und das Auftreten regional unterschiedlich ist (37). Außerdem gab es bis zur Entwicklung der RIFLE-Kriterien keine einheitliche Definition, sodass die Vergleichbarkeit der Angaben in verschiedenen Quellen nicht gegeben war (38).

Das Auftreten des ANV scheint in den letzten Jahren zugenommen zu haben. Hsu et al. zeigten eine jährliche Zunahme der Fälle in den USA um etwa 10%, mit einem Anstieg von 63 000 Fällen im Jahr 2000 auf 164 000 Fälle in 2009. Die mit einem ANV assoziierten Todesfälle verdoppelten sich im gleichen Zeitraum sogar von 18 000 auf 39 000 (39). In den USA geht man davon aus, dass etwa 1% aller Krankenhauseinweisungen auf ein ANV zurückgehen und 5-7% aller Patienten ein ANV im Laufe ihres Krankenhausaufenthalts erleiden (34;40). In einer multinationalen Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2006 (32) ergaben sich Prävalenzwerte von 1,4-25,9% bei Intensivpatienten mit einem Gesamtdurchschnitt von etwa 6%, was die in den USA veröffentlichten Zahlen bestätigt. In einer weltweit durchgeführten Metaanalyse aus dem Jahr 2013, über 300 Studien mit ca. 50 Millionen Patienten umfassend (41), lag die Inzidenzrate eines ANV bei erwachsenen Patienten bei 21,6% nach KDIGO-Kriterien. Die Gesamtinzidenzrate bei Betrachtung aller Studien lag bei 10,7%, wobei das ANV überwiegend in Intensivstationen und bei herzchirurgischen Eingriffen auftrat. Die Autoren beschreiben eine Gesamtmortalitätsrate von 23,9%, wobei sich auch deutlich höhere Angaben in der Literatur finden. So berichten Uchino et al. eine Mortalitätsrate von über 60% bei Intensivpatienten (32). Das ANV ist dabei nicht unbedingt selbst die Todesursache, stellt aber einen Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit dar. Verschiedene Quellen berichten von einer Mortalität in der Intensivmedizin von etwa 28% bei Patienten mit ANV gegenüber 8% bei Patienten ohne ANV (42;43). Auch die mediane Verweildauer auf der Intensivstation ist durch ein ANV verlängert (7 Tage vs. 3 Tage) (43).

Das ANV stellt folglich eine signifikante Morbidität mit negativen Auswirkungen auf Outcome, Verweildauer und Kosten dar (44).

1.3.3 Behandlung des akuten Nierenversagens

Patienten mit einem ANV sind in der Regel intensivpflichtig. Primäres Ziel ist die Beseitigung der Ursache, z.B. die Therapie des septischen Schocks oder der Hypovolämie. Je nach auslösendem Faktor kann also u.a. das Zuführen von Flüssigkeit, Antibiotikatherapie, Immunsuppression oder eine Operation nötig sein. Wird die Ursache adäquat behandelt, ist

das ANV in vielen Fällen reversibel (45-47), wobei einige Patienten mit einer längerfristigen Funktionseinschränkung leben müssen und etwa 14% nach Entlassung weiterhin eine Nierenersatztherapie benötigen (32). Vermutlich geht diese dann entstandene chronische Niereninsuffizienz auf fibrotische Umbauprozesse in der Niere zurück (33).

Bis zum Wiedereinsetzen der Nierenfunktion kann ein Bridging in Form einer Nierenersatztherapie eine lebensrettende Maßnahme sein. Im intensivmedizinischen Bereich hat sich dafür die kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT) etabliert. Intermittierende Hämodialyse (IHD), Peritonealdialyse und neue Methoden wie SLED spielen eine untergeordnete Rolle (32;48).

1.4 Kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT)

Etwa 3-6% aller Intensivpatienten benötigen eine maschinelle Nierenersatztherapie (32;34;49). Wie oben beschrieben kommt initial überwiegend die CRRT zum Einsatz (48), die in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen hat. Die CRRT wurde vor etwa 40 Jahren in Form der kontinuierlichen arteriovenösen Hämofiltration (CAVH) in die klinische Praxis eingeführt. Jedoch wurde diese Technik infolge der Entwicklung von Pumpensystemen und mehrlumigen Zentralvenenkathetern mittlerweile durch die venovenöse Methode abgelöst, da nur noch ein einziger Zugang ins Gefäßsystem nötig und das Verfahren insgesamt besser steuerbar ist (50).

Es gibt keine allgemein gültige Regel, wann eine CRRT gestartet werden muss, jedoch machen folgende Diagnosen eine Nierenersatztherapie notwendig, wenn eine konventionelle Therapie nicht erfolgreich ist oder eine lebensbedrohliche Situation vorliegt (36;49):

- Oligurie/Anurie mit Zeichen einer hydropen Dekompensation
- Klinische Zeichen einer Urämie
- Hyperkaliämie mit Serum-Kalium-Werten $> 6,5$ mmol/l
- Schwere metabolische Azidose mit $\text{pH} < 7,1$
- Hyponatriämie (> 155 mmol/l) oder Hyponatriämie (< 120 mmol/l)
- Hyperphosphatämie, Hypercalciämie
- Schwere Lactatazidose
- Serum-Harnstoff > 125 mg/dl
- Intoxikation mit dialysierbaren Substanzen

Obwohl ein früher Beginn einer Nierenersatztherapie theoretisch vorteilhaft ist, sind die Literaturangaben zum optimalen Startzeitpunkt noch nicht schlüssig (49).

1.4.1 Aufbau einer venovenösen CRRT

Die CRRT wird in der Universitätsmedizin Mainz (UMM) mit dem multiFiltrate®-System von Fresenius Medical Care durchgeführt (Abb. 3).

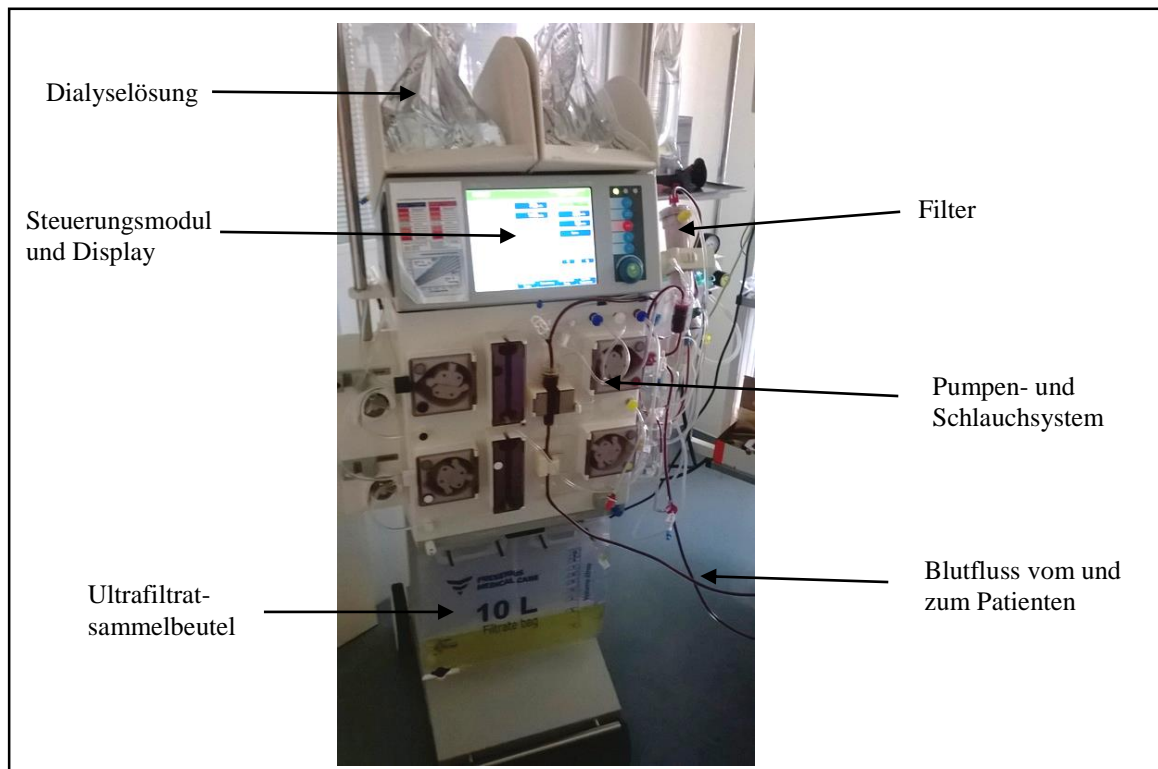


Abb. 3: multiFiltrate®-System von Fresenius Medical Care als Beispiel einer CRRT

Niedermolekulare Substanzen werden in einem extrakorporalen Kreislauf maschinell aus dem Blut entfernt, wodurch eine Nierenfunktion simuliert wird. Der Gefäßzugang besteht aus einem 2- bis 3-lumigen ZVK (Shaldon-Katheter) in einer der großen Venen (V. femoralis, V. subclavia, V. jugularis). Mithilfe eines Pumpensystems wird das Blut in den Filter geleitet, wo der eigentliche Filtrationsprozess abläuft (Kapitel 1.4.2). Das gereinigte Blut wird über den venösen Schenkel des Shaldon-Katheters zurück in den Patienten befördert, die mit filtrierte Substanzen angereicherte Dialyselösung (sterile Elektrolytlösung, nach Filtrationsprozess als Ultrafiltrat bezeichnet) gelangt in einen Sammelbeutel zur Entsorgung.

Das Therapieprinzip der CRRT entspricht dem der IHD, die im ambulanten Sektor bei der Behandlung des chronischen Nierenversagens eingesetzt wird. Während diese jedoch 3- bis 4-mal wöchentlich für 3-5 h durchgeführt wird, läuft die CRRT ganztägig über mehrere Tage. In der UMM dauert ein CRRT-Zyklus standardmäßig bis zu 72 Stunden, je nach Bedarf und Standzeit des Filters. Eine CRRT sollte mit einer Dosis von mindestens 25-35 ml/kg/h (CRRT-Intensität = kombinierte Flussrate von Filtrat/Dialysat) durchgeführt werden, was je nach Körpergewicht etwa mit Flussraten von 50-250 ml Blut/min und 1-3 l Dialysat/h erreicht wird (49;50). Da der Blutfluss durch das Gerät bei CRRT somit deutlich geringer ist als bei IHD (200-500 ml/min (36;49)) und der Flüssigkeitsentzug pro Zeiteinheit langsamer abläuft, wird eine bessere hämodynamische Stabilisierung des Patienten bei CRRT angenommen (51). Das Verfahren wird daher als verträglicher erachtet, obwohl ein tatsächlicher Überlebensvorteil und ein geringeres Risiko für das Auftreten von Hypotonie bisher nicht nachgewiesen wurde (49). Letztlich ist die Effektivität der CRRT im Vergleich zur IHD etwas höher, da die Therapiedauer die geringere Clearance pro Zeiteinheit überkompensiert und höhermolekulare Substanzen wie Zytokine effektiver eliminiert werden (50;52).

1.4.2 Prozesse am Filter und Varianten der CRRT

Der Filter (= Dialysator) ist das Kernelement jeder Nierenersatztherapie. Hier läuft der Filtrationsprozess von Stoffen mit einem Molekulargewicht bis etwa 25 kDa ab, über hoch-permeable Membranen kann sogar ein Cut-off von 50 kDa erzielt werden (36;53). Der Filter besteht aus einer zylindrischen Kartusche, in der das Blut und die Dialyselösung im Gegenstromprinzip aneinander vorbeigeleitet werden, getrennt durch eine semipermeable Membran. Der Blutfluss wird zur Oberflächenvergrößerung in viele kleinlumige Kapillaren geleitet, die das eigentliche Membranmaterial darstellen. Hier kommen synthetische, biokompatible Kunststoffe wie Polyacrylnitril oder Polysulfon zum Einsatz. Membranen auf Basis von Cellulose haben wegen ihrer starken unerwünschten Immunaktivierung an Bedeutung verloren. Sie sollten beim ANV nicht mehr eingesetzt werden, da die Studienlage auf ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko hindeutet (49). Die Filter sind in unterschiedlichsten Varianten erhältlich, mögliche Variablen sind Material, Größe, Oberfläche und Volumen sowie spezielle Modifikationen für bestimmte Dialysetechniken. Tab. 6 gibt eine Übersicht über einige ausgewählte CRRT-Dialysatoren für Erwachsene und deren Spezifikationen.

Tab. 6: Beispiele und Spezifikationen gängiger CRRT-Dialysatoren für Erwachsene

Bezeichnung	Hersteller	Membran	Oberfläche	Volumen	Besonderheit
Ultraflux® AV400S	Fresenius	PS ^a	0,75 m ²	52 ml	
Ultraflux® AV600S	Fresenius	PS	1,4 m ²	100 ml	
Ultraflux® AV1000S	Fresenius	PS	1,8 m ²	130 ml	UMM Standardfilter
Ultraflux EMiC®2	Fresenius	PS	1,8 m ²	130 ml	optimiert für CVVHD
Prismaflex® M60	Gambro	AN69 ^b	0,6 m ²	93 ml	
Prismaflex® M100	Gambro	AN69	0,9 m ²	152 ml	
Prismaflex® M150	Gambro	AN69	1,5 m ²	189 ml	
Prismaflex® ST60	Gambro	AN69ST ^c	0,6 m ²	93 ml	die ST-Serie ist optimiert
Prismaflex® ST100	Gambro	AN69ST	1 m ²	152 ml	hinsichtlich reduzierter
Prismaflex® ST150	Gambro	AN69ST	1,5 m ²	189 ml	Thrombogenität
Prismaflex® HF1000	Gambro	PAES ^d	1,1 m ²	165 ml	neutrale Oberfläche
Prismaflex® HF1500	Gambro	PAES	1,4 m ²	186 ml	reduziert Adsorption
septeX®	Gambro	PAES	1,1 m ²	78 ml	high-Cut-off bis 45 kDa
Diacap® Acute S	B. Braun	PS	1 m ²	58 ml	
Diacap® Acute M	B. Braun	PS	1,5 m ²	90 ml	
Diacap® Acute L	B. Braun	PS	2 m ²	121 ml	

^a Polysulfon; ^b Acrylnitril mit Natrium-methallylsulfonat-Copolymer; ^c mit Polyethylenimin modifizierte AN69-Membran; ^d Polyarylethylsulfon

Die Filtration des Blutes läuft grundsätzlich über zwei Prozesse ab (Abb. 4):

- Konvektion (ein hydrostatischer Druckgradient zwingt Plasmawasser und darin gelöste Moleküle aus dem Blut ins Filtrat)
- Diffusion (im Blut gelöste Moleküle wandern entlang eines Konzentrationsgefälles in das Dialysat)

Die Art der ablaufenden Filtrationsprozesse ist namensgebend für die Dialysemethode (Tab. 7). In der UMM kommen die CVVHD und die CVVHDF zum Einsatz.

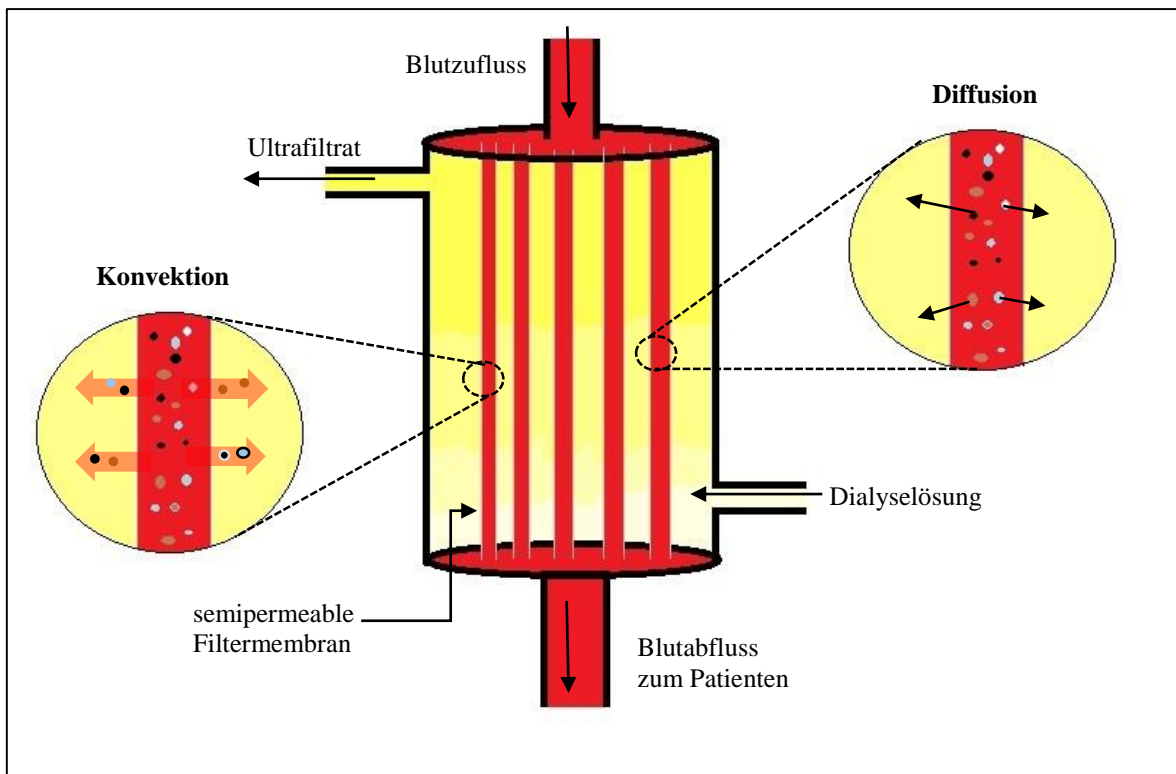


Abb. 4: Schematische Darstellung eines Dialysators mit den ablaufenden Filtrationsprozessen

Bei der Hämodialyse (HD) dominiert die Diffusion. Bei der Hämofiltration (H) ist die Konvektion bestimmend. Die Hämodiafiltration (HDF) stellt eine Kombination der beiden Prozesse dar. Welche der beiden Filtrationsmethoden abläuft hat nach aktuellem Stand der Wissenschaft trotz unterschiedlicher Eliminationsleistung nur wenig Auswirkung auf klinische Endpunkte wie Überleben, Vasopressorbedarf oder spätere Dialyseabhängigkeit des Patienten (54;55).

Tab. 7: Systematische Benennung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie

Abkürzung	Buchstabe 1	Buchstabenblock 2	Buchstabenblock 3
Code für	Therapiedauer	Gefäßzugang	Prozess der Filtration
Option	C = kontinuierlich	AV = arteriovenös VV = venovenös	H = Hämofiltration HD = Hämodialyse HDF = Hämodiafiltration
Beispiel	C	VV	HD
	= kontinuierliche venovenöse Hämodialyse		

Es muss beachtet werden, dass bei der Konvektion die Flüssigkeitselimination aufgrund des angelegten Unterdrucks stärker ist und das ausgeschiedene Volumen ergänzt werden muss. Die Substitution kann vor dem Filter („Prädilution“) oder nach dem Filter („Postdi-

lution“) erfolgen. Bei Postdilution ist die Filtration effektiver, da das Blut im Filter unverdünnt ankommt. Ein Nachteil ist das erhöhte Risiko von Thrombenbildung im System („Filter-Clotting“) (36). Nicht nur Thromben beeinträchtigen die Filtrationsleistung eines Dialysators. Sie nimmt ab, je länger der Filter im Einsatz ist, da sich nicht filtrierbare Proteine und Zelltrümmer in den Membranporen und auf der Oberfläche ablagern und somit weniger Austauschfläche zur Verfügung steht. Diese „Sekundärmembran“ kann darüber hinaus Stoffe binden und dem Blutkreislauf entziehen. Aufgrund dieser Prozesse wird vor allem gegen Ende eines CRRT-Zyklus die alleinige Betrachtung der CRRT-Intensität zu einer Überschätzung der tatsächlichen Filtrationsleistung führen (56).

1.4.3 Einfluss der CRRT auf die Pharmakokinetik von Antibiotika

Die Elimination eines Wirkstoffs durch eine CRRT wird maßgeblich durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften, die Spezifikationen der Nierenersatztherapie und patientenindividuelle Faktoren bestimmt (57).

Wichtige verfahrensspezifische Kriterien sind:

- Art des Nierenersatzverfahrens bzw. des Filtrationsprozesses (H, HD, HDF) (53)
- Filterbeschaffenheit (Material, Oberfläche, Größe, Porengröße, Alter) (57-59)
- Steuerungsparameter des Verfahrens (Blut-, Dialysat-, Ultrafiltrationsfluss) (60;61)
- Steuerung der Substitutionsflüssigkeit (Prä- oder Postdilution) (53)

Bei den Steuerungsparametern ist vor allem die Flussrate der Dialyselösung entscheidend, da diese deutlich geringer ist als der Blutfluss (60;61). Es kann zu Adsorptionseffekten an die Membran oder die oben beschriebene Sekundärmembran kommen (62;63). Der Cut-off moderner Filtermembranen ist deutlich größer als die Molekülgröße der meisten Antibiotika. Deshalb können prinzipiell alle Antibiotika aus dem Blut entfernt werden, auch Wirkstoffe, die normalerweise überwiegend extrarenal eliminiert werden.

Die großen inter- und intraindividuellen Unterschiede der Pharmakokinetik vieler Arzneistoffe bei Intensiv- und insbesondere bei Sepsispatienten bringen zusätzliche Variablen in den Eliminationsprozess (Kapitel 1.2.3). Eine große Rolle spielen vor allem die Organfunktionen von Herz, Nieren und Leber (57).

Bei vielen in der Intensivmedizin gebräuchlichen Arzneimitteln wie Sedativa, Insulin, Antihypertensiva oder Catecholaminen ist der Effekt der Applikation sofort klinisch ersichtlich. Eine veränderte Elimination der Substanz durch eine CRRT kann zeitnah durch Dosisanpassung ausgeglichen werden. Bei Antibiotika ist dies jedoch nicht der Fall, da eine Abweichung von der erwarteten Elimination erst spät oder gar nicht auffallen würde, aber schwerwiegende Konsequenzen wie Therapieversagen, Resistenzentwicklung oder unerwünschte Wirkungen hätte. Daher bedarf diese Arzneimittelgruppe einer gesonderten Betrachtung. Aufgrund der vielen Variablen ist die Optimierung des Antibiotikaeinsatz während laufender CRRT anhand der publizierten Daten nur begrenzt möglich (64). Hinzu kommt, dass in vielen Studien nicht alle kritischen Parameter berichtet werden und somit wichtige Informationen über Patientenkollektiv und Nierenersatzverfahren verloren gehen (61). In den Fachinformationen von Antibiotika existieren die spezifischen Dosierungshinweise nicht.

In der geplanten Studie sollten Antibiotika untersucht werden, die kritische medikamentenspezifische Parameter beinhalten:

- Kritische Therapie (z.B. Reservemedikation, geringe therapeutische Breite, teuer)
- Dialysierbarkeit
- Niedrige Plasmaproteinbindung
- Signifikante renale Elimination
- Literaturangaben nicht eindeutig

Diese Parameter treffen auf die beiden Reserveantibiotika Linezolid und Meropenem zu.

1.5 Linezolid

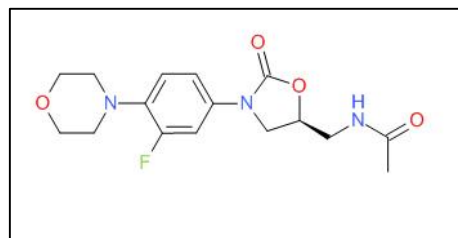


Abb. 5: Strukturformel von Linezolid

Linezolid (Abb. 5) ist der erste im Markt befindliche Vertreter der Oxazolidinon-Antibiotika. Die ersten Oxazolidinone wurden in den 1970er-Jahren durch die Upjohn

Company als Pflanzenschutzmittel entwickelt, zeigten jedoch von Anfang an auch Aktivität gegen humanpathogene Erreger. Die Forschung hinsichtlich eines möglichen Einsatzes als Antibiotikum führte 1995 zur Darstellung von Linezolid, damals noch ohne seinen heutigen INN-Namen unter der Bezeichnung U-100766 (65;66). Durch seine Wirksamkeit speziell gegen hochresistente Gram-positive Bakterien erhielt die Substanz im Jahr 2000 in den USA die Zulassung als Arzneimittel und wird seit 2002 auch in Deutschland unter dem Handelsnamen Zyvoxid® von der Pfizer Pharma GmbH vertrieben. Bis zum Markteintritt von Tedizolid (Sivextro®) im Mai 2015 war es das einzige als Arzneimittel zugelassene Oxazolidinon.

1.5.1 Pharmakodynamik von Linezolid

Die Wirkung von Linezolid beruht auf dem Prinzip der Proteinbiosynthesehemmung (Abb. 6). Der Wirkstoff bindet an die 23S-rRNA in der 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Dadurch kann der funktionsfähige 70S-Initiationskomplex nicht entstehen und die nachfolgenden Prozesse der Translation werden verhindert (67-69).

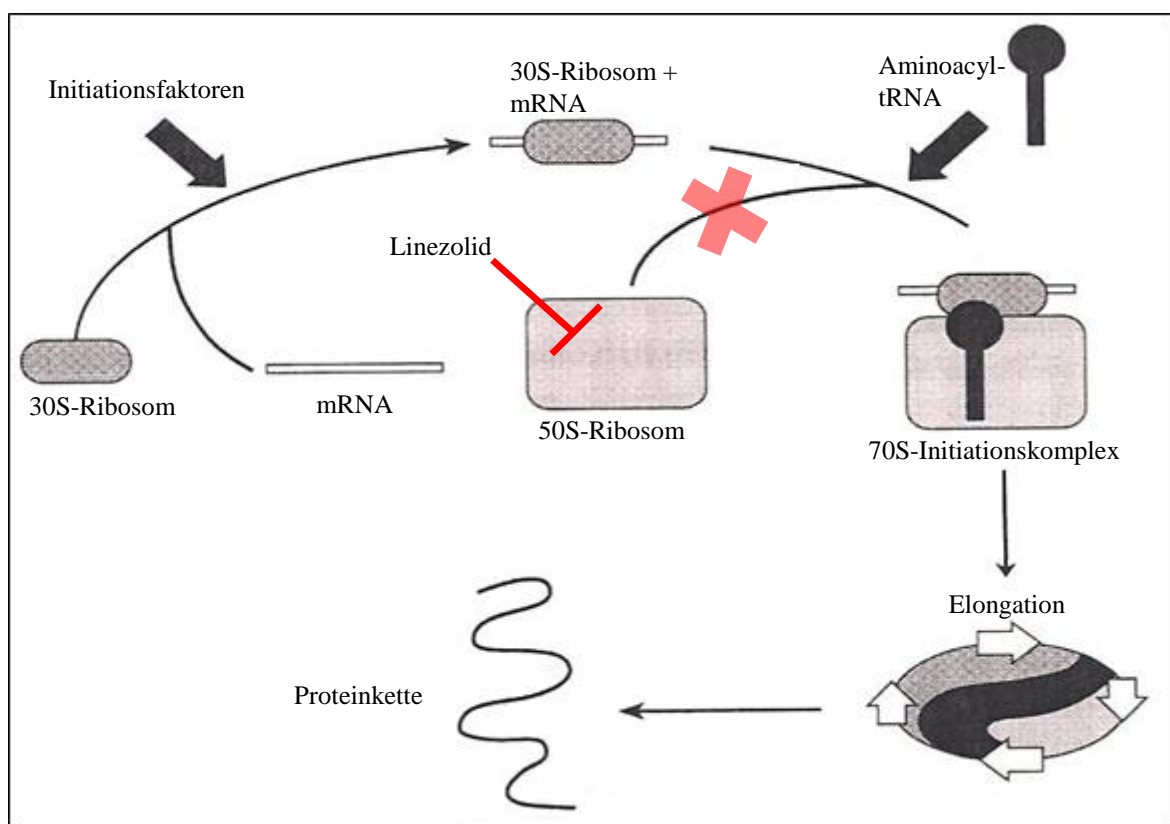


Abb. 6: Wirkmechanismus von Linezolid in schematischer Darstellung, modifiziert nach (70)

Linezolid wirkt vorwiegend bakteriostatisch (70), bei hohen Konzentrationen im Zielkompartiment und bestimmten *Streptococcus*-Spezies tritt auch ein bakterizider Effekt ein (66). Zudem wird eine mögliche Unterdrückung der Toxinproduktion einiger Bakterienspezies diskutiert (71).

Linezolid wirkt ausschließlich auf Gram-positive Bakterien, einschließlich der hochresistenten Varianten von *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Enterococcus faecium* (VRE). Daneben sind einige Anaerobier und Mykobakterien im Wirkspektrum enthalten (72). Gram-negative Keime sind resistent, vermutlich aufgrund eines Effluxpumpen-Mechanismus (70).

Zyvoxid® ist bei den in Tab. 8 aufgeführten Infektionen indiziert und wird unabhängig von Indikation und Organfunktion mit 2 x tgl. 600 mg über 10 bis 14 Tage dosiert (67). Zusätzlich kommt es off-label bei intraabdominellen Infektionen und Sepsis zum Einsatz, da hier aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften eine hohe Wirksamkeit zu erwarten ist. Zyvoxid® wird in der Anästhesie-Intensivstation der UMM standardmäßig intravenös als Kurzinfusion über 1 h appliziert.

Tab. 8: Indikationen von Zyvoxid® nach (67)

Nosokomiale und ambulant erworbene Pneumonie (bei Nachweis oder Verdacht auf empfindlichen Gram-positiven Erreger)
Schwere Haut- und Weichteilinfektionen (nur bei Nachweis eines empfindlichen Gram-positiven Erregers)

Als wichtigste Nebenwirkung tritt vor allem beim längeren Einsatz und hohen Plasmaspiegeln ($C_{\max} > 22 \text{ mg/l}$ und $C_{\min} > 10 \text{ mg/l}$) eine Knochenmarkstoxizität auf (67;73). Vorsicht ist geboten bei paralleler Anwendung von Wirkstoffen, die über MAO metabolisiert werden, da Linezolid das Enzym hemmt. Ein Serotonin-Syndrom kann die Folge sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von beispielsweise Psychopharmaka eine Kontraindikation für die Verordnung von Zyvoxid® (67;72).

Die Resistenzraten für Linezolid sind noch als relativ günstig einzustufen, fast alle relevanten Isolate werden sensibel getestet (72;74). Eine Resistenzentstehung wird für Oxazolidinone generell als unwahrscheinlicher angesehen, da das Gen G2576, das für die Binde-

stelle kodiert, in multiplen Kopien vorliegt und eine Mutation in mehreren dieser Kopien stattfinden müsste, um die Affinität des Wirkstoffs signifikant zu reduzieren (75;76).

Wenn auch in der UMM in den letzten Jahren keine resistenten MRSA-Isolate nachgewiesen wurden, gibt es nach aktuellen Auswertungen des KISS bei erwachsenen Intensivpatienten einen beunruhigenden Trend zu erhöhten Resistenzraten von *E. faecium* (2014: 5% der 166 Isolate nicht sensibel) und *E. faecalis* (2014: 8% der 57 Isolate nicht sensibel), der durch den recht breiten Einsatz von Linezolid bedingt sein könnte (77).

Trotz der allgemein hohen Sensitivität und Wirksamkeit von Linezolid liegen Berichte über einen Anteil von 10-30% Therapieversagern vor. Vor allem bei Intensivpatienten, hoher Creatinin-Clearance und *Staphylococcus*-Nachweis scheint dies gehäuft aufzutreten (78;79).

1.5.2 Pharmakokinetik von Linezolid

Wichtige pharmakokinetische Parameter von Linezolid sind in Tab. 9 zusammengefasst.

Tab. 9: Ausgewählte pharmakokinetische Parameter von Linezolid bei Erwachsenen nach intravenöser Applikation von 2 x tgl. 600 mg nach (67;72;80-82)

Bioverfügbarkeit	100%
C_{\max}	15,1 ± 2,5 mg/l
C_{\min}	3,68 ± 2,68 mg/l
AUC_{0-12h}	80 mg*h/l
V_D	40 – 50 l = 0,5 – 0,6 l/kg
Plasmaproteinbindung	ca. 31%
CL_{ren}	30 – 50 ml/min ≈ 35% der CL_{tot}
CL_{extraren}	70 – 150 ml/min ≈ 65% der CL_{tot}
$t_{1/2}$	5 – 7 h

Die Substanz wird bei oraler Gabe vollständig aus dem Darm resorbiert und besitzt eine Bioverfügbarkeit von 100%. Das Verteilungsvolumen wird mit 40-50 l angegeben. Linezolid wird nach Applikation in den verschiedensten Geweben gefunden, u.a. Lunge, Skelettmuskel, Haut, Zerebrospinalflüssigkeit und Peritoneum. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 31%. Der Metabolismus läuft überwiegend durch Oxidation des Morpholinringes zu zwei inaktiven Abbauprodukten, was etwa 65% der Gesamt-Clearance ausmacht. Die Ausscheidung der Muttersubstanz erfolgt ausschließlich renal (etwa 35% der Gesamt-Clearance), nur geringe Mengen der beiden Metabolite werden auch in den Faeces gefun-

den. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Linezolid beträgt im Durchschnitt zwischen 5 und 7 Stunden (67;72;80-82).

1.5.3 PK/PD-Korrelation von Linezolid

Um vom Plasmaspiegelverlauf auf die Wirksamkeit eines Antibiotikums schließen zu können, nutzt man die Korrelation pharmakokinetischer Zielparameter mit der Abtötungskinetik (PK/PD-Korrelation). Bei Linezolid hat sich in-vitro und in-vivo gezeigt, dass die in Tab. 10 dargestellten Parameter entscheidend sind (78;79;83;84).

Tab. 10: PK/PD-Zielparameter zur Abschätzung der antibiotischen Effektivität von Linezolid nach (78;79;83;84)

Zielparameter	Bezeichnung	Zielwert
Zeitanteil des Dosierungsintervalls, in dem der Plasmaspiegel oberhalb der MHK des Krankheitserregers liegt	% T>MHK	> 40 %
Quotient aus Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über 24 h geteilt durch MHK des Krankheitserregers	AUIC	80 – 120 h

Linezolid besitzt sowohl eine zeitabhängige als auch eine konzentrationsabhängige Wirksamkeitskomponente. Zudem ist die Wirksamkeit abhängig von der MHK des Krankheitserregers, deren Beurteilung hinsichtlich Sensibilität oder Resistenz unter anderem vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) durchgeführt wird (85). In Tab. 11 sind für einige ausgewählte Bakterienspezies die MHK-Breakpoints nach EUCAST von Linezolid aufgeführt.

Tab. 11: Ausgewählte MHK-Breakpoints für Linezolid nach EUCAST (85)

Krankheitserreger	MHK-Breakpoints für Linezolid	
	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> -Spezies	< 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Enterococcus</i> -Spezies	< 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Streptococcus</i> -Spezies	< 2 mg/l	> 4 mg/l
speziesunabhängig	< 2 mg/l	> 4 mg/l

Als Reserveantibiotikum für den hochresistenten Gram-positiven Bereich sind MRSA und VRE die relevanten Zielkeime im klinischen Alltag der Intensivmedizin. Diese werden vom EUCAST bis zu einer MHK von 4 mg/l als sensibel eingestuft.

1.5.4 Pharmakokinetik von Linezolid bei Intensivpatienten mit CRRT

Die bisher vorliegenden Daten zum Plasmaspiegelverlauf von Linezolid bei Intensivpatienten mit CRRT sind auf einige Fallberichte und wenige, vorrangig kleine Studien beschränkt (79;86-91). Das mit 20 Patienten größte Kollektiv wurde in der Arbeit von Meyer et al. (90) betrachtet. Die Autoren berichten von einer mit den Angaben der Fachinformation vergleichbaren Pharmakokinetik des Wirkstoffs und seiner Metabolite bei Intensivpatienten mit CRRT und empfehlen eine Dosiserhöhung nur in Ausnahmefällen. Jedoch wurde hier nur die in der UMM nicht eingesetzte CVVH betrachtet. Die Studie mit den zur UMM ähnlichsten Bedingungen publizierten Zoller et al. (79). Die Arbeitsgruppe betrachtete Intensivpatienten mit Linezolid-Therapie, darunter auch 5 Patienten mit CVVHD(F). Es wurden insgesamt sehr variable Plasmaspiegel gemessen, die zu inadäquaten Therapien bei 40% der CRRT-Patienten führten (sowohl Unter- als auch Überdosierung). Die Talspiegel bei den CRRT-Patienten waren trotzdem signifikant höher als bei Nicht-CRRT-Patienten. Die Autoren empfehlen, den Einsatz eines TDM in Form einer Talspiegelbestimmung in Betracht zu ziehen. Auch Pea et al. (91) empfehlen TDM trotz adäquater pharmakokinetischer Parameter bei 2 Patienten. Als einzige Autoren verwenden Carcelero et al. (86) zur Bewertung ihrer Messergebnisse zusätzlich eine MHK von 4 mg/l, was in der Auswertung dazu führt, dass die Patienten zwar den zeitabhängigen Zielparameter %T>MHK erfüllen, jedoch der AUC-Zielwert nicht erreicht wurde. Für Bakterien mit höherer MHK wäre somit die Dosierung von 2 x 600 mg tgl. nicht ausreichend.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass derzeit eine evidenzbasierte Dosierungsempfehlung für Linezolid bei Intensivpatienten mit CRRT nicht existiert.

1.6 Meropenem

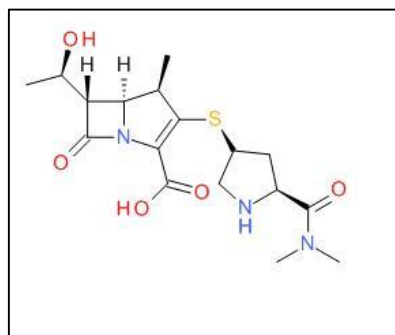


Abb. 7: Strukturformel von Meropenem

Meropenem (Abb. 7) ist einer der vielen Vertreter der Betalactam-Antibiotika. Es wird aufgrund seiner chemischen Struktur, seines Wirkspektrums und seiner Pharmakokinetik neben Imipenem und dem in Deutschland außer Handel genommenen Doripenem in die Gruppe 1 der Carbapeneme eingeordnet. Die Wirkstoffklasse wurde in den 1970er-Jahren semisynthetisch aus Thienamycin hergestellt, einem der ersten Betalactamase-unempfindlichen Antibiotika. Nach der Zulassung von Imipenem und weiteren Jahren der Forschung hinsichtlich der Struktur-Wirkungs-Beziehung und Synthese wurde Ende der 1980er-Jahre Meropenem entwickelt (92;93). Es folgte die Zulassung als Arzneimittel unter dem Handelsnamen Meronem® (AstraZeneca GmbH). Mittlerweile ist das Arzneimittel nach Auslauf des Patentschutzes generisch verfügbar.

1.6.1 Pharmakodynamik von Meropenem

Wie alle Betalactame blockiert Meropenem den Aufbau der bakteriellen Zellwand durch kovalente Bindung und Inhibierung des Enzyms Transpeptidase, welches für die Quervernetzung der Peptidoglykanketten zuständig ist (Abb. 8). Dadurch entsteht ein bakterizider Effekt auf die prokaryotische Zelle.

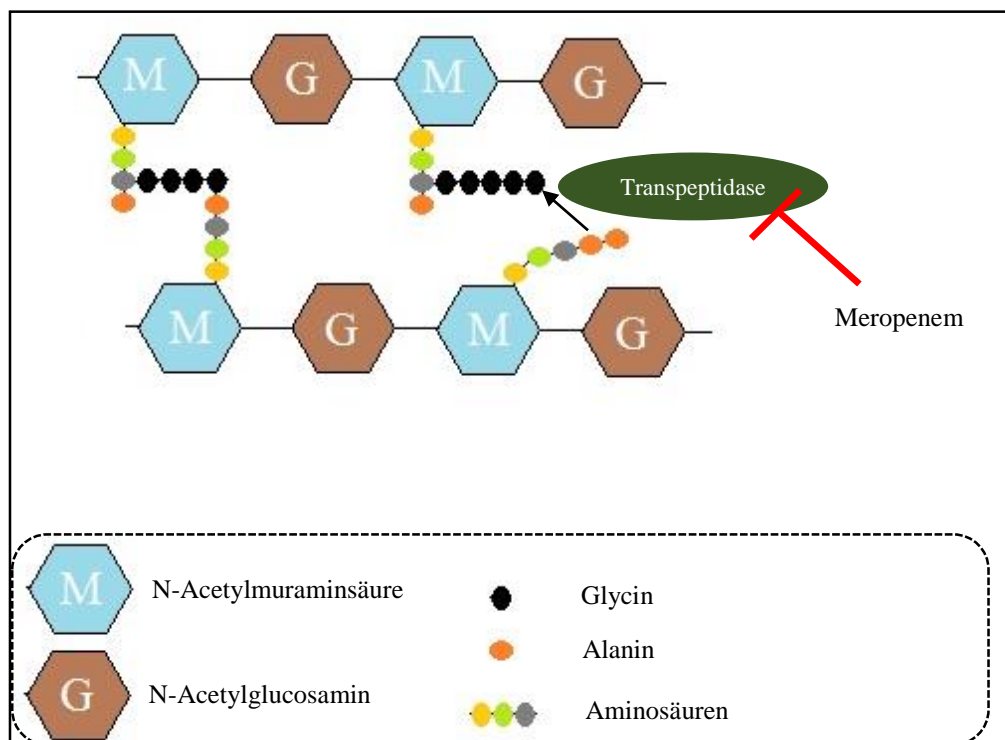


Abb. 8: Wirkmechanismus von Meropenem in schematischer Darstellung

Carbapeneme zeichnen sich aufgrund ihrer Affinität zu fast allen Transpeptidase-Subtypen und der relativen Unempfindlichkeit gegenüber Betalactamasen durch ihre Wirksamkeit gegen die meisten Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien sowie Anaerobier aus. Sie gehören damit zu den Antibiotika mit dem breitesten Wirkspektrum und haben große Bedeutung in der kalkulierten Behandlung von Infektionen in der Intensivmedizin (94).

Lediglich einige Bakterienspezies wie *Enterococci*, MRSA und *Stenotrophomonas* sind gegen Gruppe 1-Carbapeneme intrinsisch resistent oder weniger empfindlich (95). Gefürchtet sind jedoch die weltweit an Bedeutung gewinnenden Carbapenemase-bildenden Gram-negativen Bakterien, bei denen nur noch wenige Wirkstoffe wie Colistin eingesetzt werden können (96). In der PEG-Resistenzstudie 2013 (74) zeigt sich eine im Allgemeinen günstige Situation für Meropenem bei den *Enterobacteriaceae*. Hier sind lediglich 1,3% der *Klebsiella pneumoniae*-Isolate Meropenem-unempfindlich mit abnehmender Tendenz seit 2010. Auch *Pseudomonas aeruginosa* zeigt in der neuen Studie abnehmende Resistenzraten (2010: 9,3% → 2013: 8%), wobei in der Intensivmedizin 13,4% nicht-sensible Isolate berichtet werden. Deutlich zunehmend sind die resistenten *Acinetobacter*-Spezies (2010: 10% → 2013: 15%), wobei *Acinetobacter baumannii* schon zu fast 30% Meropenem-unempfindlich ist. In den Intensivstationen der UMM liegen ähnliche Resistenzraten vor. Lediglich die *Pseudomonas*-Spezies wurden 2014 zu 46% Meropenem-resistent getestet (263 Isolate) und auch der Anstieg der resistenten *Klebsiella*-Spezies von 1% in 2013 auf 6% in 2014 bereitet Sorgen (77).

Die Indikationen und empfohlenen Dosierungen von Meropenem sind in Tab. 12 zusammengestellt.

Tab. 12: Indikationen und empfohlene Dosierung von Meropenem bei Jugendlichen und Erwachsenen nach (95)

Indikation	Empfohlene Dosierung, alle 8 h
Ambulante und nosokomiale Pneumonie	500 mg oder 1 g
Broncho-pulmonale Infektion bei zystischer Fibrose	2 g
Komplizierte Infektion der Nieren oder ableitenden Harnwege	500 mg oder 1 g
Komplizierte intraabdominelle Infektionen	500 mg oder 1 g
Intra- und postpartale Infektionen	500 mg oder 1 g
Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen	500 mg oder 1 g
Akute bakterielle Meningitis	2 g
Fieberepisoden bei neutropenen Patienten	1 g

Die Dosierung richtet sich nach dem Krankheitsbild sowie der Nierenfunktion des Patienten. Ist diese beeinträchtigt, wird eine Dosisreduktion anhand der Creatinin-Clearance vorgenommen (95). Bei Intensivpatienten mit CRRT wird Meropenem in der Anästhesie-Intensivstation der UMM standardmäßig mit 3 x tgl. 1 g als Kurzinfusion über 30 min appliziert, wobei das als Pulver vorliegende Fertigarzneimittel vor Gabe in 100 ml isotonischer Kochsalzlösung gelöst wird.

Meropenem gilt als gut verträglich, auch bei hoher Dosierung treten nur wenige unerwünschte Wirkungen auf (94;97-99). Im Vergleich zu Imipenem ist es weniger epileptogen, die häufigsten Nebenwirkungen sind die für Betalactame typischen allergischen Reaktionen, gastrointestinale Störungen und Blutbildveränderungen (94;95).

1.6.2 Pharmakokinetik von Meropenem

Einige pharmakokinetische Daten von Meropenem zeigt Tab. 13.

Tab. 13: Ausgewählte pharmakokinetische Parameter von Meropenem für Erwachsene bei intravenöser Applikation von 3 x tgl. 1 g nach (95;100)

C_{\max}	49 mg/l
C_{\min}	0,5 mg/l
AUC_{0-8h}	62,3 mg*h/l
V_D	11 - 27 l \approx 0,25 l/kg
Plasmaproteinbindung	ca. 2%
CL_{ren}	199 \pm 9 ml/min \approx 70-80% der CL_{tot}
CL_{extraren}	ca. 50 ml/min \approx 20-30% der CL_{tot}
$t_{1/2}$	1 h

Der Wirkstoff kann ausschließlich als parenterale Zubereitung appliziert werden. Aus dem Blutkreislauf verteilt sich die Substanz in verschiedenste Körperflüssigkeiten und Gewebe (u.a. Lunge, Bronchialsekret, Galle, Liquor). Das Verteilungsvolumen liegt etwa bei 0,25 l/kg. Die deutlichsten Unterschiede im Vergleich zu Gruppe 2-Carbapenemen wie Ertapenem zeigen sich bei der geringen Plasmaproteinbindung (\sim 2%) und der sehr kurzen Eliminationshalbwertszeit von 1 h. Meropenem muss deshalb mehrmals täglich appliziert werden. Die Gesamt-Clearance beträgt dosisabhängig etwa 250 ml/min. Meropenem wird zu ca. 70% unverändert renal eliminiert, etwa 28% der Dosis werden als pharmakologisch inaktiver Metabolit im Urin ausgeschieden. Nur geringe Mengen (\sim 2% der Dosis) können

in den Faeces nachgewiesen werden (95;100). Im Unterschied zu Imipenem weist Meropenem einen Methyl-Substituenten an der 1 β -Position auf. Dieser verhindert sterisch die Bindung von Zink-Metalloproteasen wie DHP-1, was dazu führt, dass Meropenem ohne Zusatz von DHP-1-Inhibitoren wie Cilastatin appliziert werden kann (101).

1.6.3 PK/PD-Korrelation von Meropenem

Alle Betalactame sind zeitabhängig wirksam. Daher ist der kritische Zielparame-ter der Zeitanteil des Dosierungsintervalls, in dem der Plasmaspiegel über der MHK liegt (%T>MHK). Man geht davon aus, dass bei Carbapenemen ein %T>MHK von mindestens 40% eine ausreichende Bakterizidie zur Folge hat (102;103). Noch nicht eindeutig geklärt ist, in welchem Bereich oberhalb der MHK man sich bewegen sollte. Die Angaben schwanken zwischen 3- und 6-facher MHK (102;104;105). Bei noch höheren Werten ist keine verbesserte antibakterielle Wirkung mehr zu erreichen.

Ausgewählte EUCAST-MHK-Grenzwerte für Meropenem sind in Tab. 14 zusammenge-tragen. Bei den meisten in der Intensivmedizin auftretenden Krankheitsbildern kann von einer Empfindlichkeit gegenüber Meropenem bei einer MHK bis einschließlich 2 mg/l ausgegangen werden.

Tab. 14: Ausgewählte MHK-Breakpoints für Meropenem nach EUCAST (85)

Krankheitserreger	MHK-Breakpoints für Meropenem	
	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l
<i>Pseudomonas</i> -Spezies	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l
<i>Acinetobacter</i> -Spezies	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l
Anaerobier	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Meningitis)	≤ 0,25 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (keine Meningitis)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
speziesunabhängig	≤ 2 mg/l	> 8 mg/l

Aufgrund der zeitabhängigen Wirksamkeit besteht zurzeit eine Diskussion bezüglich einer Verlängerung der Infusionsdauer für Betalactame (106-108). Dieses Vorgehen würde einen relativ konstanten Plasmaspiegel erzeugen und Fehldosierungen vermeiden. Jedoch muss

zwingend ein routinemäßiges TDM existieren, um zu gewährleisten, dass der Plasmaspiegel tatsächlich oberhalb der MHK im Zielbereich liegt. Da ein solches Routinemonitoring in der UMM aktuell noch in der Entwicklungsphase ist, wird Meropenem meistens noch als Kurzinfusion (wie in Kapitel 1.6.1 beschrieben) appliziert.

1.6.4 Pharmakokinetik von Meropenem bei Intensivpatienten mit CRRT

Für Meropenem liegen bereits einige Veröffentlichungen zum Plasmaspiegelverlauf bei Intensivpatienten mit CRRT vor (60;103;109-127). Jedoch unterscheiden sich die Ergebnisse deutlich, da verschiedenste Dosierungen, heterogene Patientenkollektive und variable Dialyseeinstellungen betrachtet wurden.

Thalhammer et al. zeigten bereits im Jahr 2000, dass Meropenem durch eine CRRT signifikant eliminiert wird und die Gefahr einer Unterdosierung besteht (124). Die gleiche Arbeitsgruppe kam in einer Studie mit 9 Patienten bei CVVH zu dem Ergebnis, dass mit 3 x tgl. Gabe von 1 g Meropenem ausreichend hohe Plasmaspiegel erzielt werden, da die Elimination in etwa vergleichbar zum Nierengesunden ist (123;124). Zum selben Schluss kamen Kuti und Nicolau mithilfe einer Monte Carlo-Simulation (117). Das größte Kollektiv (32 Patienten mit CVVH(DF)) untersuchten Beumier et al. (60). Die Autoren zeigten sehr variable, aber ausreichend hohe Plasmaspiegel bei 3 x tgl. Gabe von 1 g Meropenem und eine schwache Korrelation der Clearance mit der CRRT-Intensität. Diese wurde auch von Jamal et al. in einer retrospektiven Literaturanalyse von 15 Studien gefunden (128), jedoch nicht von Roberts et al. in einer multizentrischen Erhebung (121). Seyler et al. (103) differenzieren in ihrer prospektiven Studie zwischen früher und später Phase der Therapie, mit deutlich geringeren Plasmaspiegeln in der Frühphase, was für die Applikation einer Loading Dose zu Beginn einer CRRT sprechen würde (129). Trotzdem erfüllen insgesamt 81% der mit 2 x 1 g Meropenem behandelten Sepsispatienten mit CVVHD(F) bei einer MHK von 2 mg/l das %T>MHK-Kriterium. Krueger et al. beschrieben sogar, dass mit der gleichen Tagesdosis selbst intermediär empfindliche Krankheitserreger adäquat therapiert werden (115).

Im Unterschied zu den bislang erläuterten Publikationen konnten Isla et al. (112) bei Patienten mit CVVH und CVVHDF sogar mit der maximal zugelassenen Dosierung von 3 x 2 g keine adäquaten Plasmaspiegel erzielen.

Ein möglicher Einflussfaktor für die Meropenem-Plasmaspiegel könnte die Leberfunktion sein, da die extrarenale Clearance von Meropenem bei Intensivpatienten mit CVVH zuzunehmen scheint (127).

Die empfohlenen Dosierungen für Meropenem bei Patienten mit CRRT schwanken letztlich aufgrund der komplexen Zusammenhänge zwischen 2 x 500 mg und 3 x 2 g, sodass viele Autoren das TDM für Meropenem empfehlen (60;103;128;129). Für die Dosisfindung in der UMM besteht darüber hinaus das Problem, dass nur eine der genannten Studien (103;128) bei Patienten mit CVVHD durchgeführt und der standardmäßig eingesetzte Dialysator bislang noch gar nicht getestet wurde.

1.7 Dosisfindung von Antibiotika bei CRRT

Aufgrund der beschriebenen multiplen Variablen sowie der nicht eindeutigen Literatur ist die Dosisfindung für Antibiotika bei kritisch kranken Patienten mit CRRT eine enorme Herausforderung. Dies gilt sowohl für zeit- als auch konzentrationsabhängig wirksame Substanzen und führt dazu, dass die antiinfektive Therapie immer weiter individualisiert werden muss (130). Das TDM stellt hierfür einen wichtigen Grundpfeiler dar und scheint auch bei Wirkstoffen essentiell zu sein, die bislang nicht als zu überwachende Substanzen charakterisiert wurden, wie z.B. Ciprofloxacin oder Piperacillin (130). Roberts et al. beschrieben einen optimalen Weg zur Dosisfindung für Antiinfektiva bei Intensivpatienten, der grundsätzlich auch für Patienten mit CRRT gültig ist (25). Zusammen mit den von Schetz aufgestellten Regeln kann das Vorgehen präzisiert werden (131). Vorteilhaft wäre eine elektronische Unterstützung bei der Arzneimittelauswahl, der Abschätzung der Anfangsdosis sowie der Berechnung von Dosisanpassungen (Abb. 9). Jedoch fehlt in den meisten Kliniken ein routinemäßiges TDM für viele Antibiotika, sodass oft keine gemessenen Plasmaspiegel zur Verfügung stehen. Die im Roberts-Algorithmus vorgesehene Dosisanpassung ist dann nicht möglich und es müssen sowohl Anfangs- als auch Erhaltungsdosis geschätzt werden. Auch die von anderen Autoren veröffentlichten Berechnungsformeln sind nur mithilfe von Plasma- oder Ultrafiltratspiegelmessungen verwendbar (131-135). Sie sind darüber hinaus in ihrer Aussagekraft limitiert, da sie nur für bestimmte Dialysemethoden etabliert wurden, nicht alle wichtigen Faktoren berücksichtigen und trotzdem sehr komplex sind. Bouman zeigte, dass mit verschiedenen Methoden die erhaltenen Dosierungsempfehlungen deutlich schwanken. Bei Linezolid lag der Unterschied zwischen

der niedrigsten bis höchsten errechneten Dosis bei 150%, bei Meropenem sogar 180%. Die größte Differenz trat bei Cefuroxim auf (900% Unterschied). Eine Anpassung der Dosis nach S_{Cr}-Wert unter CRRT ist ebenfalls ungeeignet, da sich die Wirkstoffe im CRRT-Patienten nicht gleich verhalten wie Creatinin (132).

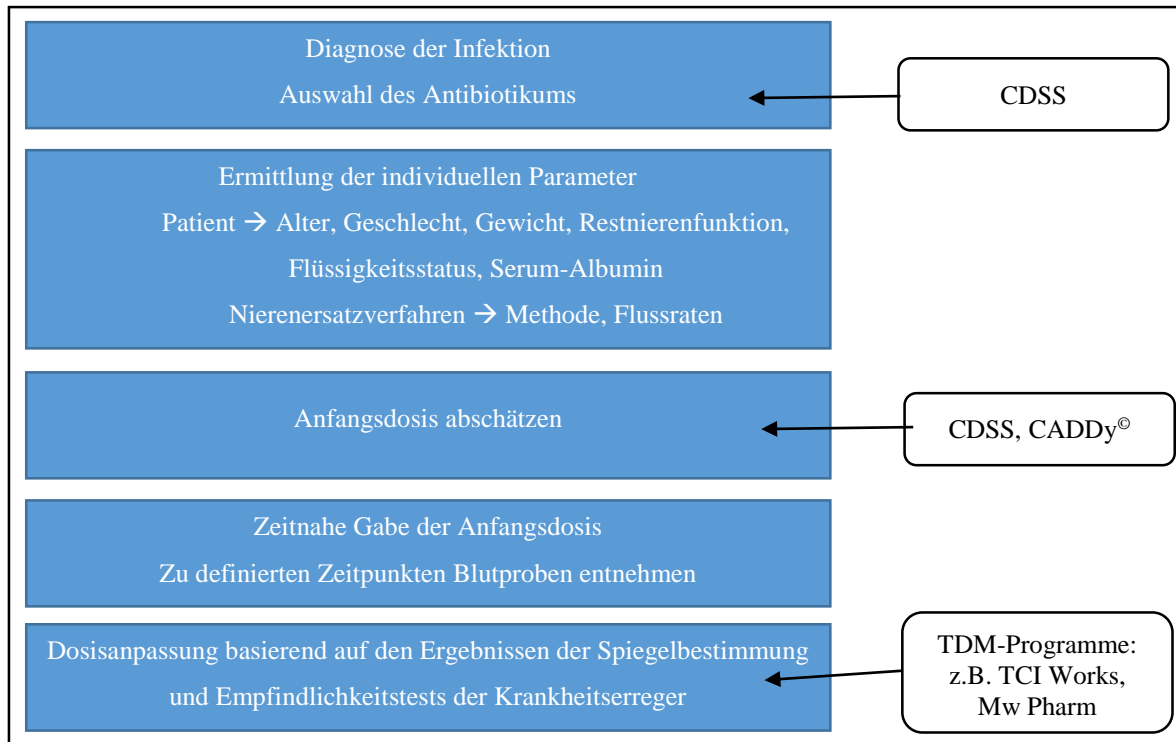


Abb. 9: Schematische Darstellung des optimalen Dosisfindungsprozesses für Antibiotika bei kritisch kranken Patienten mit CRRT und mögliche elektronische Hilfsmittel, modifiziert nach (25;131)

Letztlich bleibt bei fehlendem TDM aufgrund der bestehenden Limitationen aktuell nur die Dosisanpassung nach populations-pharmakokinetischen Daten, die auf der vorhandenen, begrenzten Literatur basieren. Sie sind in Übersichtsartikeln (53;57;64;134;136) oder Listen (z.B. „Wiener Liste“, „Freiburger Liste“) zusammengefasst.

Eine Unterstützung könnten PC-Programme darstellen, die die vielfachen Parameter verarbeiten und mithilfe von Simulationen Dosierungsempfehlungen für individuelle Patienten geben. Ein solches Programm ist der in den Kliniken des Landkreises Heidenheim entwickelte, web-basierte und kostenlos zugängliche CADDy[®]-Rechner. Er dient der Unterstützung der Dosisfindung bei Patienten mit verschiedenen Nierenersatzverfahren. Das Programm basiert auf einer nichtlinearen Regression publizierter Studiendaten und dem Q₀-Prinzip. Es ist aktuell in der Lage (Juli 2015), von 212 Wirkstoffen für verschiedene Applikationsarten mögliche Dosierungen zu errechnen, basierend auf Restnierenfunktion und Steuerungsparametern für Nierenersatzverfahren wie CRRT, CVVH Postdilution, IHD und SLED (25;137).

2 Fragestellung und Zielsetzung

Auf Intensivstationen sind Sepsis und akutes Nierenversagen häufig vorkommende Morbiditäten. Treten beide Krankheitsbilder bei einem Patienten gleichzeitig auf, müssen Antibiotika während der Durchführung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie appliziert werden. Die Empfehlungen zur Dosierung der Arzneimittel in diesem Szenario sind aufgrund der vielfältigen zu beachtenden Parameter bezüglich der klinischen Situation des individuellen Patienten, des gewählten Nierenersatzerfahrens und der begrenzten Datenlage nicht eindeutig. Das Risiko für inadäquate Therapieregime und damit die Patientensicherheit ist deutlich erhöht. Dies gilt insbesondere für die kalkulierte antiinfektive Therapie bei der Behandlung der Sepsis und im Speziellen für die häufig eingesetzten Antibiotika Linezolid und Meropenem. Linezolid gehört zu den Oxazolidinon-Antibiotika und ist bei Pneumonie sowie schweren Haut-/Weichteilinfektionen zugelassen. Die Substanz zeigt Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven Bakterien inklusive der hochresistenten Varianten MRSA und VRE. Linezolid stellt daher eine wichtige Reservemedikation in der Intensivmedizin dar. Die Dosierung beträgt unabhängig von Krankheitsbild und Organfunktion 2 x 600 mg pro Tag. Meropenem gehört zur Gruppe der Carbapenem-Antibiotika und wird bei Intensivpatienten aufgrund seines breiten Wirkspektrums bei verschiedensten bakteriellen Infektionen eingesetzt. Die Standard-Dosierung in der UMM beträgt 3 x 1 g täglich, auch bei Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte durch ein spezifisches Therapeutisches Drug Monitoring festgestellt werden, welche Plasmaspiegelverläufe bei intravenöser Gabe von 2 x 600 mg täglich Linezolid und 3 x 1 g täglich Meropenem bei chirurgischen Intensivpatienten mit CVVHD(F) erzielt werden. Durch systematische Analyse der erhaltenen Daten sollten die in der UMM eingesetzten Dosierungsschemata kritisch hinterfragt und gegebenenfalls neue Dosierungsempfehlungen entwickelt werden, die die Arzneimitteltherapiesicherheit zukünftiger Patienten verbessern.

Hierzu musste zunächst eine schnell und einfach durchzuführende Aufbereitungs- und Analysenmethode zur Bestimmung der beiden Antibiotika aus biologischem Material wie Blut und Ultrafiltrat etabliert und gemäß EMA-Richtlinie validiert werden. Die Quantifizierung sollte per HPLC mit UV/Vis-Detektion erfolgen.

Die Patientenstudie wurde als eine offene, prospektive, monozentrische und analytische Pharmakokinetikstudie geplant. Über einen Zeitraum von 18 Monaten sollten jeweils 20 Intensivpatienten mit Linezolid- bzw. Meropenem-Therapie und gleichzeitiger CRRT rekrutiert werden. Das Therapeutische Drug Monitoring hatte zum Ziel, die Pharmakokinetik der beiden Antibiotika im Steady-State der Therapie zu beschreiben. Im Übrigen sollte die klinische Studie als nicht-interventionelle Studie durchgeführt werden, es waren folglich keine Dosisanpassungen aufgrund der Messergebnisse im Prüfplan vorgesehen.

In vielen Kliniken ist ein routinemäßiges TDM für die Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten derzeit nicht implementiert. Eine evidenzbasierte Dosisfindung bei Intensivpatienten mit Nierenersatztherapie ohne Plasmaspiegelmessung wird durch das CADDy[®]-Programm unterstützt. Die vielfältigen Variablen des eingesetzten CRRT-Verfahrens und Studienergebnisse der Antibiotikatherapie dienen als Grundlage für Simulationsberechnungen. Die im Rahmen der geplanten Studie mittels TDM ermittelten Dosierungsempfehlungen sollten mit den durch CADDy[®] berechneten Dosierungen verglichen werden. Im Ergebnis sollte festgestellt werden, ob ohne Plasmaspiegelbestimmung eine adäquate Dosierung berechnet worden wäre.

3 Material und Methoden

3.1 Etablierung der HPLC-UV-Analytik

Zunächst wurde eine Literaturrecherche zu Analyseverfahren für die beiden zu untersuchenden Wirkstoffe aus Blut- und Urin-/Ultrafiltratproben durchgeführt. Mehrere HPLC-UV-Methoden für Linezolid (81;91;138-147) und Meropenem (100;103;109;116;120;148-157) sind publiziert; die angegebenen Quellen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine gleichzeitige Bestimmung der beiden Antibiotika in einer Probe wurde bislang in der Literatur nicht beschrieben.

Die vorgegebenen Kriterien für eine reproduzierbare und schnelle Analyse erfüllte die Methode zur Quantifizierung von Meropenem aus Serum von Bias et al. (148). Diese diente als Basis für eine Modifikation, mit der zusätzlich in Parallelbestimmung auch Linezolid quantitativ bestimmt werden konnte. Die Validierung wurde gemäß Vorgaben der EMA (158) zur Qualitätssicherung der Methode durchgeführt (Kapitel 3.1.2).

3.1.1 Präanalytik und chromatographisches Analyseverfahren

Für die Durchführung der HPLC-UV-Analytik wurden die in Tab. 15 aufgeführten Gerätschaften, Chemikalien und Verbrauchsmaterialien eingesetzt.

Aus Acetonitril und Methanol wurde durch 1:1-Mischung das Gemisch zur Proteinfällung hergestellt.

In der Methode von Bias et al. wird Ertapenem-Lösung 200 mg/l in Wasser als interner Standard eingesetzt. Aufgrund der in Kapitel 5.1.2 beschriebenen Auffälligkeiten bei der Validierung konnte diese Lösung in der beschriebenen Methode nicht als interner Standard verwendet werden, wurde aber als In-Prozess-Kontrolle in der Analyse belassen, um eine korrekte Pipettierung zu überprüfen.

Die Prozessschritte der Präanalytik sind in Abb. 10 für die Aufbereitung einer Blutprobe schematisch dargestellt.

Tab. 15: Gerätschaften, Chemikalien, Verbrauchsmaterial für die HPLC-UV-Analytik

Gerätschaften Labor	
Standzentrifuge	Heraeus Labofuge 400R Function Line
Vortex	MS2 Minishaker, IKA®, Ref. 03.137514
Pipetten	Eppendorf Reference 0,5-10 µl, Art. 3927558; Eppendorf Reference 2 100-1000 µl, Art. P39279C; Eppendorf Reference 500-2500 µl, Art. ER05, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland StarPet 10-100 µl, Art. H47002132, StarLab GmbH, Hamburg, Deutschland
Gefrierschrank	Kirsch Froster 520
Kühlschrank	Liebherr 704'K507'M01
Messkolben und Messzylinder	Hirschmann® EM Techcolor Germany, verschiedene Volumina
Bechergläser	SCHOTT Duran Bechergläser, verschiedene Volumina
pH-Meter	pH 210 Microprocessor pH Meter, HANNA Instruments
pH-Elektrode	Mettler Toledo InLab® Ultra-Micro pH
Chemikalien und Lösungsmittel	
Wasser	Wasser HPLC grade, Art. 1589.2500, AppliChem GmbH Darmstadt, Deutschland
Acetonitril	Acetonitril Optigrade HPLC grade, Art. UN1648, Promochem, LGC Standards GmbH, Wesel, Deutschland
Methanol	Methanol HPLC grade, Art. M/4056/17, Fisher Scientific, Schwerte, Deutschland
Ameisensäure	Ameisensäure p.A. 98-100%, Art. A0748,1000, AppliChem GmbH Darmstadt, Deutschland
Probengefäße und Verbrauchsgegenstände	
Blutröhrchen	S-Monovette Citrat 4,3 ml, Art. 04.1922, Sarstedt AG&Co KG, Nürn- berg, Deutschland
Blutprobenaufbewahrung	Cultubes 12 ml PP, Art. T406-2A, Simport Scientific, Beloeil, Kanada
Schnappdeckel-Reaktionsgefäße	Rotilabo Reaktionsgefäße 1,9 ml, Art. EA85.1, Carl Roth GmbH + Co KG, Karlsruhe, Deutschland
Ultrafiltratsammlung und - aufbewahrung	Röhrchen 50 ml, PP, konischer Boden, 30x115 mm, mit blauem Schraubverschluss, blau graduiert, Art. 227261, Greiner Bio-one GmbH, Frickenhausen, Deutschland
Adapter für Blutentnahme	Multi-Adapter mit Luer-Lock, Art. 14.1205.10, Sarstedt AG&Co KG, Nürnberg, Deutschland
Pipettenspitzen	TipOne® 10 µl Spitze XL, graduiert, Art. S1110-3000; TipOne® 200 µl Yellow Tip, Art. S1111-0006; TipOne® 1000 µl Blue, graduated tip, Art. S1111-6001, StarLab GmbH, Hamburg, Deutschland epT.I.P.S.® Standard 500-2500 µl, Art. 0030 000.951, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland

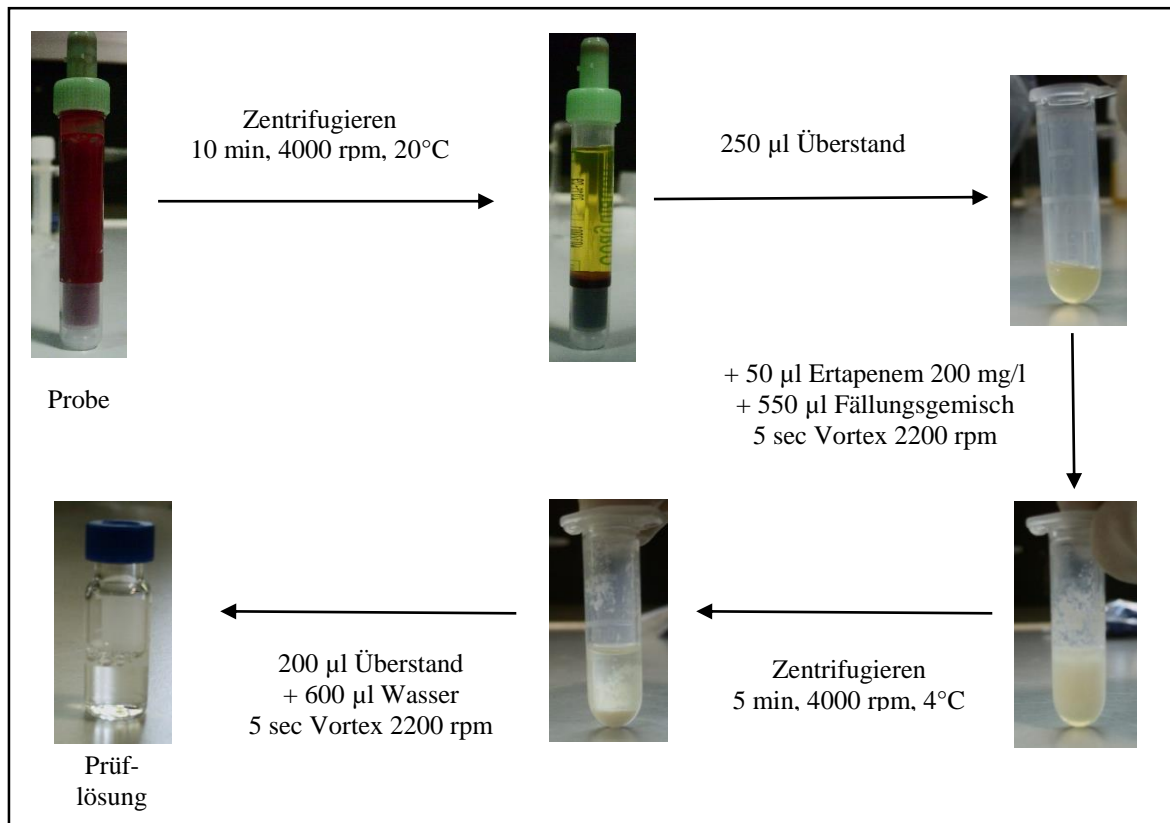


Abb. 10: Präanalytik am Beispiel einer Blutprobe. Bei Aufbereitung von Filtratproben oder Standards aus Wasser entfallen die Zentrifugationsschritte

Das HPLC-UV-System bestand aus den in Tab. 16 aufgeführten Materialien.

Tab. 16: Materialien des HPLC-UV-Systems

HPLC-Gerät	Waters 2695 Separations Modul, Serial Nr.: M06SM4923A, Waters Corporation, Milford, USA
UV/Vis-Detektor	2998 Photodiode Array Detector, Serial Nr.: J07998, Waters Corporation, Milford, USA
Säule	Perfect Chrom 100 C18, 3 µm, 150 x 4,6 mm, Art. MZ1503-150046, MZ-Analysentechnik Mainz, Deutschland
Vorsäule	Perfect Chrom 100 C18, 3 µm, 20 x 4,6 mm, Art. MZ1509-020046, MZ-Analysentechnik Mainz, Deutschland
Software	Empower® Pro, Empower® 2 Software, Database Version 6.10.01.00, Waters Corporation, Milford, USA
HPLC-Vials	Kurzgewindeflasche 1,5 ml Klarglas, Art. MZ11090519, MZ-Analysentechnik GmbH, Mainz, Deutschland
Deckel für HPLC-Vial	Kurzgewindekappen PP, 9 mm, blau, Silikon, Art. MZ.09150838, MZ-Analysentechnik GmbH, Mainz, Deutschland

Die Fließmittelzusammensetzung unter Verwendung der in Tab. 15 aufgeführten Lösungsmittel zeigt Tab. 17. Bei der Analyse wurde eine Gradientenelution verwendet, die hier ebenfalls erläutert wird.

Tab. 17: Fließmittelzusammensetzung und Fließmittelgradient

Fließmittelzusammensetzung	
Fließmittel A	Wasser + 0,5% Ameisensäure
Fließmittel B	95% Acetonitril + 4,75% Wasser + 0,25% Ameisensäure
Fließmittel C (Spüllösung)	95% Wasser + 5% Acetonitril
Fließmittel D (Einlagerung)	75% Acetonitril + 25% Wasser
Fließmittelgradient während des Analysenlaufs einer Probe^a	
Zeitpunkt im Lauf	Fließmittelzusammensetzung
0 min	A: 90% B: 10%
8 min	A: 50% B: 50%
8,1 min	A: 30% B: 70%
10 min	A: 90% B: 10%
12 min	A: 90% B: 10%

^a zu beachten: Zwischen den angegebenen Zeitpunkten wird die Fließmittelzusammensetzung kontinuierlich dem nächsten Zielwert angenähert. Die Fließgeschwindigkeit ist mit 1 ml/min konstant.

Die Analysebedingungen der HPLC-Methode zeigt Abb. 11. Die Detektionswellenlängen der Wirkstoffe wurden durch Aufnahme eines UV-Spektrums von $\lambda = 210 - 400$ nm ermittelt. Die Detektionswellenlängen entsprachen den angegebenen Absorptionsmaxima.

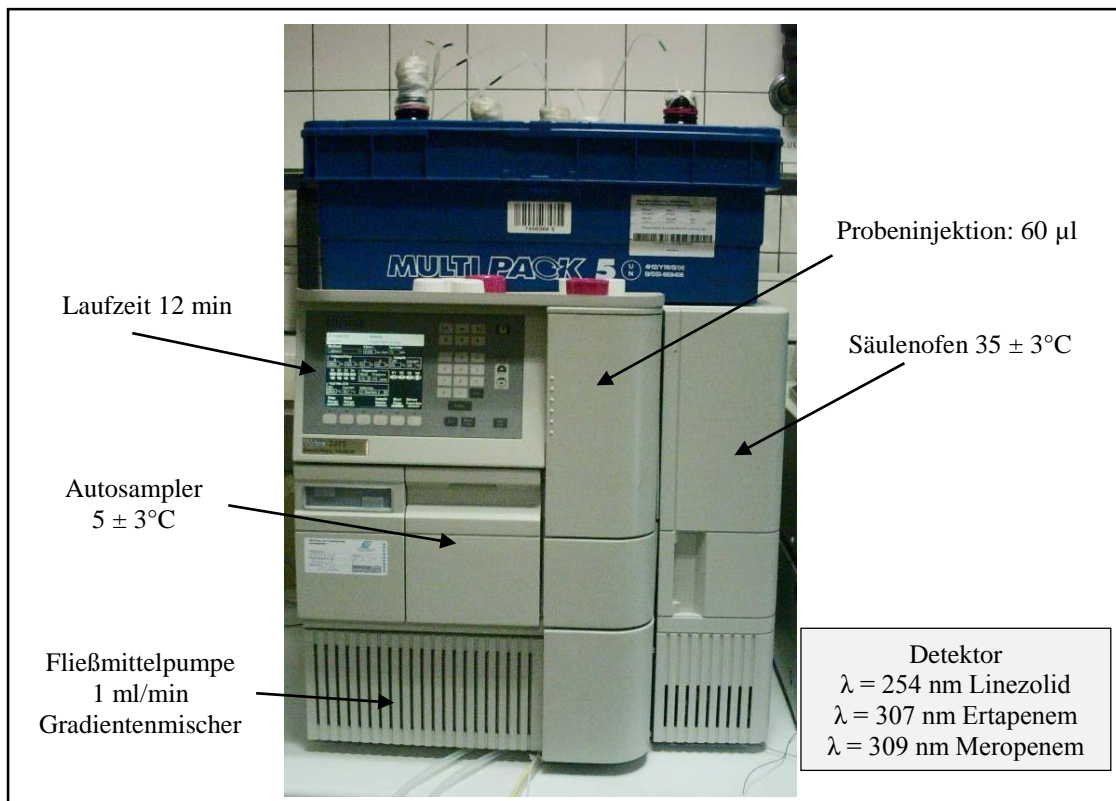


Abb. 11: Einstellungen des HPLC-UV-Mess-Systems zur Analyse der zuvor aufbereiteten biologischen Proben

Die quantitative Auswertung der Chromatogramme erfolgte bei den angegebenen Detektionswellenlängen durch Vergleich der berechneten Peakflächen mit der Kalibriergeraden (siehe Kapitel 4.1.2).

Zusätzlich mussten aufgrund fehlenden Zugriffs auf eine elektronische Substanzdatenbank die UV-Spektren der auszuwertenden Arzneistoffe in jedem Lauf mit dem Spektrum eines Standards verglichen werden.

3.1.2 Validierung

Eine umfassende Validierung des Messverfahrens wurde nach der EMA-Richtlinie zur Guten Validierungs-Praxis durchgeführt, um qualitätsgesicherte Ergebnisse zu erzielen (158). Die Richtlinie fordert für die Validierung einer HPLC-UV-Bioanalytik die Erfüllung der in Tab. 18 dargestellten Kriterien.

Auf einem zweiten HPLC-System, das dem in Tab. 16 aufgezeigten entspricht, wurde eine Teilvalidierung als Ausfallmanagement erstellt. Hier wurde nur die Kalibriergerade erstellt und eine Prüfung auf Genauigkeit und Präzision durchgeführt.

Tab. 18: Kriterien für die Validität einer Messmethode nach EMA-Richtlinie (158)

Kriterium	Definition
Selektivität	Keine störenden Einflüsse anderer in der Matrix enthaltenen Stoffe auf die Quantifizierung des Analyten.
Verschleppungen	Keine Übertragung von Analyt in die Messung der nachfolgenden Probe.
Bestimmungsgrenze	Die niedrigste zuverlässig messbare Konzentration, sie muss noch deutlich vom Grundrauschen der Matrix zu unterscheiden sein.
Kalibriergerade / Linearität	Lineare Korrelation der Peakfläche mit der in der Probe enthaltenen Konzentration.
Genauigkeit	Die Übereinstimmung des Messwertes mit der tatsächlich in der Probe enthaltenen Analyt-Konzentration.
Präzision	Genauigkeit bei wiederholter Messung einer Probe.
Verdünnungseffekt	Genauigkeit und Präzision der Messung nach Verdünnung der Probe.
Matrixeffekt	Einfluss des biologischen Materials auf den Analyten während der Aufbereitung und Analyse.
Stabilität	Gleichbleibende Konzentration des Analyten während Transport-, Lagerungs- und Analysenzeitraum.

Für den Validierungsprozess und später benötigte Standardproben wurden die in Tab. 19 aufgeführten Referenzsubstanzen eingesetzt.

Tab. 19: Referenzsubstanzen und Testmatrixes

Ertapenem	Invanz® 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Art. 04.1922, Infectopharm Heppenheim, Deutschland
Linezolid	Zyvoxid® 600 mg Infusionslösung, Art. 101088, Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland
Meropenem	Meropenem Eberth 1g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, PZN: 09334205, Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel, Ursensollen, Deutschland
Test-Plasma (FFP)	Gefrorenes Frischplasma (MZ), leukozytendepletiert, Blutgruppe 0, Zulassungsnummer: PEI.H.03153.01.1, Produktcode: !PS10100, abgenommen 24.08.2012; Transfusionszentrale Mainz
Test-Dialysat 1	CiCa-Dialysat K2 5 Liter Beutel, Art. 9689201, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Test-Dialysat 2	Multibic 2K+ HF-Lösung 5000 ml, Art. 9679201, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Deutschland

Die Referenzsubstanzen wurden nach dem in Tab. 20 dargestellten Schema gelöst und verwendet. Zur Darstellung der Verdünnungen 1-8 wurde das angegebene Volumen Stammlösung mit Wasser auf 50 ml ergänzt. Für die Festlegung der Bestimmungsgrenze

wurden die Standardlösungen V1 von Linezolid und Meropenem noch jeweils dreimal durch 1:1-Mischung in Wasser weiter verdünnt.

Tab. 20: Herstellung der Stammlösungen und Verdünnungen V1-V8 in Wasser

Wirkstoff	Herstellung der SL ^a							
Ertapenem	Pulver gelöst in 50 ml Wasser → 1000 mg/50 ml = 20 mg/ml							
Linezolid	fertig gelöstes Arzneimittel Zyvoxid® → 2 mg/ml							
Meropenem	Pulver gelöst in 100 ml Wasser → 1000 mg/100 ml = 10 mg/ml							
Wirkstoff	V1 ^b	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
Ertapenem	100 mg/l	160 mg/l	180 mg/l	200 mg/l	220 mg/l	240 mg/l	300 mg/l	n.d. ^c
SL	250 µl	400 µl	450 µl	500 µl	550 µl	600 µl	750 µl	
Linezolid	2 mg/l	4 mg/l	6 mg/l	8 mg/l	10 mg/l	16 mg/l	20 mg/l	30 mg/l
SL	50 µl	100 µl	150 µl	200 µl	250 µl	400 µl	500 µl	750 µl
Meropenem	1 mg/l	2 mg/l	5 mg/l	10 mg/l	20 mg/l	30 mg/l	40 mg/l	50 mg/l
SL	5 µl	10 µl	25 µl	50 µl	100 µl	150 µl	200 µl	250 µl

^a Stammlösung; ^b Verdünnung V1-8 in Wasser, angegebenes Volumen Stammlösung mit Wasser ad 50 ml ergänzt; ^c nicht durchgeführt

Für Analysen in der Test-Matrix wurde eine Mischung von Linezolid und Meropenem sowie die Einzelkomponenten jeweils in niedriger, mittlerer und hoher Konzentration als Standardlösungen (Tab. 21) hergestellt. Zur Analyse wurden dann 250 µl der Verdünnungen M1-M6 eingesetzt.

Tab. 21: Herstellung der Verdünnungen in Test-Matrix M1-M6

Wirkstoff	Verwendete SL für die Matrix-Verdünnungen		
Linezolid	SL: 2 mg/ml		
Meropenem	10 ml SL (10 mg/ml), mit Wasser ad 100 ml ergänzt → vSL ^a : 1 mg/ml		
Wirkstoff	M1 ^b M4 ^d	M2 ^b , V2* ^c M5 ^d	M3 ^b M6 ^d
Linezolid	4 mg/l	10 mg/l	20 mg/l
SL	20 µl	50 µl	100 µl
Meropenem	2 mg/l	25 mg/l	50 mg/l
vSL	20 µl	250 µl	500 µl

^a verdünnte Stammlösung; ^b M1-M3: Einzelkomponenten-Verdünnung in Test-Matrix: angegebenes Volumen verwendete Stammlösung eines Wirkstoffs mit Test-Matrix ad 10 ml ergänzt; ^c Meropenem-Verdünnung M2 mit Wasser hergestellt, wird für Validierung des Matrixeffektes benötigt; ^d M4-M6: beide Wirkstoffe in Test-Matrix: angegebene Volumina Stammlösung gemischt und mit Test-Matrix ad 10 ml ergänzt

Ertapenem wurde ausschließlich in Verdünnung V4 verwendet. Bei Analysen mit Test-Matrix wurde mit Matrix ohne Zusatz gearbeitet und die Probe entsprechend Abb. 10 aufgearbeitet. V4 ist auch der in der Studie verwendete externe Standard zur Überprüfung der Ertapenem-Konzentration im Analysenlauf.

Selektivität

Die EMA-Richtlinie fordert eine Testung von mindestens 6 verschiedenen Test-Matrices. Dies war hier nicht möglich, da nur jeweils eine Charge FFP, CiCa- und Multibic-Dialysat zur Verfügung stand.

Es wurden die Chromatogramme folgender Produkte erstellt:

- Ertapenem V4
- Meropenem und Linezolid im hohen Konzentrationsbereich (V8)
- Testmatrices ohne Zusatz
- 35 gängige Arzneimittel der Anästhesie-Intensivstation der UMM in der maximalen Plasmakonzentration des enthaltenen Wirkstoffs

Die Auflösung wurde nach Europäischem Arzneibuch (159) für potentielle Störsignale innerhalb von 1 min um die Peaks von Ertapenem, Meropenem und Linezolid bestimmt. Die Auflösung R_S eines chromatographischen Verfahrens wird mit folgender Gleichung berechnet:

$$R_S = \frac{1,18 \cdot (t_{R2} - t_{R1})}{b_{0,51} + b_{0,52}} \text{ mit } t_{R2} > t_{R1}$$

R_S Auflösung; t_{R1} und t_{R2} Retentionszeiten; $b_{0,51}$ und $b_{0,52}$ Peakbreiten auf halber Höhe

Um eine Basislinientrennung und damit Selektivität annehmen zu können, muss R_S für jeden potentiellen Störpeak größer sein als 1,4.

Verschleppungen

Es wurde jeweils eine Probe jedes Wirkstoffs in hoher Konzentration (Ertapenem V7, Meropenem und Linezolid V8) gemessen und direkt anschließend ein Lauf gestartet, bei dem nur Wasser HPLC-grade injiziert wurde. Die EMA-Leitlinie fordert einen maximalen Gehalt der Zielsubstanz in der Wasserfahrt von 20% über dem LLOQ, für einen internen Standard 5%.

Bestimmungsgrenze (LLOQ)

Die Bestimmungsgrenze (LLOQ) entspricht der niedrigsten Konzentration eines Analyten, die noch zuverlässig gemessen werden kann. Für Linezolid und Meropenem wurde jeweils die Standardlösung V1 (niedrigste Konzentration eingesetzt bei der Kalibriergeraden) sowie drei weitere 1:1-Verdünnungen von V1 in Wasser im Vergleich zu den Testmatrices ohne Zusatz analysiert. Die niedrigste Konzentration eines Wirkstoffs, die noch ein mindestens 5-fach höheres Detektorsignal auslöst als die Matrix im Bereich von 1 min um den Peak und darüber hinaus die Kriterien der Genauigkeit (siehe unten) erfüllt, entspricht dem LLOQ.

Für Ertapenem entfällt diese Untersuchung, da die Substanz nicht im Bereich der Bestimmungsgrenze quantifiziert werden muss.

Kalibriergerade / Linearität

Die Kalibriergerade wurde erstellt durch Analyse von mindestens 6 verschiedenen Verdünnungen der Stammlösung mit bekanntem Gehalt. Nach grafischer Darstellung der gemessenen Peakflächen gegen die jeweils zugeordnete Konzentration wird eine Linearregression durchgeführt. Die entstehende Trendlinie ist die Kalibriergerade. Die Verdünnungen müssen den Bereich der in der Studie zu erwartenden Messwerte abdecken. Für die Testsubstanzen wurden folgende Bereiche kalibriert (entsprechend 7 bzw. 8 Messpunkte):

- Ertapenem V1-V7: 100 – 300 mg/l
- Linezolid V1-V8: 2 – 30 mg/l
- Meropenem V1-V8: 1 – 50 mg/l

Der mit der ermittelten Kalibriergerade errechnete Gehalt jedes einzelnen Messpunktes darf maximal um 15% vom vorher zugeordneten Nominalwert abweichen. Im Bereich des LLOQ sind 20% Abweichung erlaubt. Nicht entsprechende Punkte müssen aus der Regression entfernt und die Kalibrierung anschließend angepasst werden. Eine interne Vorgabe der Apotheke der UMM besagt darüber hinaus, dass der Regressionskoeffizient R^2 für die Kalibriergerade mindestens 0,98 betragen muss.

Genauigkeit

Diese Prüfung fordert, Proben mit bekanntem Gehalt um den LLOQ, den niedrigen, mittleren und hohen Konzentrationsbereich der Kalibriergerade zu messen. Die Messergebnisse werden mit dem jeweiligen Nominalwert verglichen. Eine Abweichung des gemessenen

Gehalts vom Nominalwert bis 15% wird akzeptiert. Am LLOQ beträgt die maximal erlaubte Abweichung 20%. Diese Prüfung ist somit in der Erstellung der Kalibriergeraden enthalten.

Präzision

Zur Prüfung auf Präzision müssen wiederholte Gehaltsbestimmungen einer Probe vergleichbare Resultate liefern. Man unterscheidet zwischen Wiederholpräzision (Präzision innerhalb eines Analysenlaufs) und tagesverschiedener Laborpräzision (Präzision an verschiedenen Tagen). Die Ergebnisse werden als Variationskoeffizienten ausgedrückt.

Die EMA-Richtlinie fordert die Messung von mindestens 4 verschiedenen Konzentrationen aus dem Kalibrierbereich. Jeder Messpunkt soll 5-fach analysiert werden. Zur Bestimmung der tagesverschiedenen Laborpräzision muss die quantitative Bestimmung in mindestens 3 Läufen an zwei verschiedenen Tagen erfolgen.

Im vorliegenden Fall wurde leicht abgewichen, da die Validierung aus 3 verschiedenen Medien durchgeführt werden musste. Zur Ersparnis von Chemikalien, insbesondere Fließmittel und Testmatrix, wurde die Probenzahl reduziert. 3 verschiedene Konzentrationen von Meropenem und Linezolid (M4-M6) wurden zur Analyse ausgewählt. Jede Konzentration wurde täglich 5-fach in allen 3 Testmatrices hergestellt und mit Ertapenem V4 versetzt. Für Ertapenem wurde also nur eine Konzentration zur Präzisionsmessung verwendet, da nur diese in den Analysen der Patientenproben enthalten sein würde. Aus jeder Probe erfolgte eine Dreifachbestimmung. Jeder dieser Testläufe wurde an insgesamt 5 Tagen wiederholt.

Die Errechnung der Variationskoeffizienten erfolgte nach GTFCh-Richtlinie (160). RSD_r ist das Maß für die Wiederholpräzision und wurde für den ersten Testlauf errechnet.

$RSD_{(T)}$ ist das Maß für die tagesverschiedene Laborpräzision aus allen Messwerten an 5 Tagen. Beide Kennzahlen müssen $< 15\%$ betragen ($< 20\%$ am LLOQ).

Verdünnungseffekte

Dieser Validierungsschritt kann bei der vorliegenden Methode entfallen, denn die Patientenproben werden vor der Analyse nicht mehr verdünnt. Die Verdünnungsschritte innerhalb der Präanalytik sind mit der Prüfung auf Genauigkeit und Präzision abgedeckt.

Matrixeffekte

Auch hier wurde die Probenzahl reduziert, da nur eine Charge jeder Matrix zu Verfügung

stand. Es wurden Verdünnungen von Meropenem und Linezolid aus dem niedrigen, mittleren und hohen Konzentrationsbereich der Kalibriergeraden hergestellt, und zwar in jeder Matrix (M1-M3) und in Wasser HPLC-grade (Meropenem: V2, V2*, V8; Linezolid V2, V5, V7). Für Ertapenem erfolgte die Bestimmung mit V4, zugesetzt zu jeweils 250 µl der Testmatrices bzw. Wasser. Der in der Matrixprobe gemessene Gehalt darf nicht um mehr als 15% vom Gehalt in Wasser abweichen. Damit soll bewiesen werden, dass die Matrix während des Analysenprozess keinen Einfluss nimmt.

Stabilität

Die Stabilität während des Transports von der Intensivstation in das analytische Labor wurde als gegeben angenommen, da die Proben sofort nach Entnahme bzw. Herstellung weiterverarbeitet wurden.

Die Bestimmung der Lagerungsstabilität erfolgte durch Analyse von Proben bekannten Wirkstoffgehalts, die über längere Zeit den Lagerungsbedingungen ausgesetzt waren (jeweils M3 von Meropenem und Linezolid in FFP bei -26°C, in Test-Dialysaten bei -26°C und 2-8°C, vorbereitete Ertapenem-Lösung V4 bei -26°C). Die Gehaltsbestimmungen erfolgten nach 7 Tagen und 3 Wochen Lagerdauer. Die Ertapenem-V4-Verdünnung wurde zudem nach 2 Monaten Tiefkühlagerung analysiert.

Die Stabilität der aufbereiteten Proben im Autosampler bei 2-8°C wurde über 24 h getestet, da die Gesamtlaufzeit einer Patientenanalyse auf maximal etwa 22 h geschätzt wurde.

Hierzu wurden Proben aus allen Test-Matrices (jeweils M6 mit Zusatz von Ertapenem V4) aufbereitet und in den Autosampler gestellt. Direkt nach Probenvorbereitung sowie nach 24 h erfolgte eine Gehaltsbestimmung.

Die Proben dürfen weniger als 15% des Analyten verlieren, um als stabil eingestuft zu werden.

3.2 Klinische Studie „MerLiN“

Die pharmakokinetischen Untersuchungen der beiden ausgewählten Antibiotika erfolgten als klinische Prüfung nach §§ 40 ff. AMG. Die Studie „Untersuchung der Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem während kontinuierlichen Nierenersatzverfahren“ („MerLiN“) mit der Protokoll-Nr. UMM201302TG und der EudraCT-Kennung 2013-000899-16 wurde auf entsprechenden Antrag nach § 42 AMG und § 7 GCP-V von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz zustimmend bewertet und vom BfArM ge-

nehmigt. Prüfplan, Votum der Ethikkommission und Genehmigung des BfArM sind im Anhang beigelegt (Kapitel 9.4). Es handelte sich um eine offene, prospektive, monozentrische und analytische Pharmakokinetikstudie.

3.2.1 Patientenkollektiv und statistische Planung

In die Studie wurden Patienten der Anästhesie-Intensivstation der UMM eingeschlossen, die alle nachfolgend aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten:

- Therapie mit 2 x tgl. 600 mg Linezolid i.v. und/oder 3 x tgl. 1 g Meropenem i.v. während kontinuierlicher Nierenersatztherapie
- Volljährigkeit
- Schriftlich erklärtes Einverständnis zur Teilnahme durch den Patienten selbst oder seinen gesetzlichen Vertreter (z.B. gerichtlich bestellter Betreuer oder Generalbevollmächtigter)

Ein Patient durfte nicht an der Studie teilnehmen, wenn er gleichzeitig in einer anderen klinischen Studie eingebunden war. Auch eine bestehende Schwangerschaft war Ausschlusskriterium.

Die Aufklärung über Zweck und Inhalt der Studie sowie die Einholung der Einverständniserklärung durch den Patienten oder seinen gesetzlichen Vertreter oblag den ärztlichen Mitgliedern der Prüfgruppe. Auf die Therapie, insbesondere Substanz- und Dosierungswahl sowie die Steuerungsparameter der Nierenersatztherapie, wurde kein studienbedingter Einfluss genommen. Außer den in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Blutentnahmen wich die Behandlung nicht von der Standard-Therapie ohne Teilnahme an der Studie ab.

Die Patientendaten, Laborwerte und Steuerungsparameter der CRRT wurden im klinischen Alltag mit der elektronischen Patientenakte COPRA®6 und dem Laborinformationssystem LAURIS® v13 dokumentiert. Die mikrobiologischen Befunde wurden dem Befundfenster des Instituts für Mikrobiologie und Hygiene der UMM entnommen.

Statistische Planung

Die Fallzahlplanung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der UMM (IMBEI). Für die Bestimmung der Fall-

zahl spielten die geplante Rekrutierungsdauer, die Breite des Konfidenzintervalls der Messwerte sowie Power und Effektstärke der Studie eine Rolle (161).

Die geplante Rekrutierungsdauer betrug laut Prüfplan 1,5 Jahre. Es sollten so viele Messungen wie möglich durchgeführt werden, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Im Zeitraum von 1,5 Jahren vor der geplanten Rekrutierungsphase (Januar 2012 bis Juni 2013) wurden in der Anästhesie Intensivstation der UMM 137 Patienten mit Linezolid und 118 mit Meropenem therapiert. 78 der mit Linezolid und 57 der mit Meropenem behandelten Patienten erhielten im Verlauf ihres Intensivaufenthalts auch eine CRRT. Die theoretisch maximale Fallzahl für den geplanten Studienzeitraum betrug somit 78 Patienten für Linezolid und 57 Patienten für Meropenem. Jedoch musste davon ausgegangen werden, dass nur etwa jeder vierte bis fünfte dieser Patienten für die Teilnahme an der Studie infrage kam, denn vorliegende Ausschlusskriterien oder die Tatsache, dass sich die CRRT-Phase und der Antibiotika-Zyklus nicht überschneiden würden, limitieren die Fallzahl. Unter Berücksichtigung dessen wurde eine mögliche Fallzahl von ca. 15-20 Patienten pro Antibiotikum als realistisch bewertet.

Das 95%-Konfidenzintervall stellt den Bereich um den gemessenen Mittelwert aller Proben eines Messzeitpunktes dar, der den tatsächlichen Plasmaspiegel des Antibiotikums mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit beinhaltet (162). Er sollte möglichst klein sein, was durch eine große Stichprobe und eine niedrige Standardabweichung der Messwerte erreicht werden kann. Da die Standardabweichung und der Mittelwert der durchzuführenden Messungen jedoch bei der Fallzahlplanung nicht bekannt waren (limitierte Datenlage), musste eine Schätzung durchgeführt werden. Die Schätzung durch das IMBEI ergab, dass bei einer Fallzahl von 20 Patienten mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit erreicht wird, dass die Grenzen des Konfidenzintervalls nicht weiter als 0,589 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt sind, was als akzeptabel betrachtet werden kann.

Unter dem Auflösungsvermögen einer Studie versteht man das Erkennen eines Effekts, der vom Normalzustand abweicht. In der vorliegenden Prüfung wäre dieser Effekt eine Unter- oder Überdosierung des Antibiotikums. Das Auflösungsvermögen wird durch Power und Effektstärke bestimmt. Power ist die Sicherheit, ein signifikantes Ergebnis zu erhalten (161). Sie wird meistens mit 80% vorgegeben. Anhand der festgelegten Power wurde die Effektstärke nach Cohen über Erfahrungswerte abgeschätzt (163). Dabei wurde eine einseitige

Situation angenommen, d.h. dass entweder eine Unter- oder eine Überdosierung festgestellt werden kann, aber nicht beides gleichzeitig. Dies war bedingt durch die Vermutung, dass eher eine Unterdosierung der Arzneistoffe zu erwarten war und die Fallzahl dadurch geringer gewählt werden konnte. Für eine Stichprobe von 20 Patienten errechnete das IM-BEI eine Effektstärke von 0,816 nach Cohen. Das bedeutet, dass mit einer Fallzahl von 20 Patienten ein stark vom angestrebten Zielbereich abweichender Wert erkannt werden würde. Nur diese starken Abweichungen sind gleichzeitig klinisch relevant, denn die Zielbereiche der PK/PD-Korrelation sind selbst nur geschätzte Werte und eine geringe Abweichung hätte aller Voraussicht nach keinen Einfluss auf die Arzneimitteltherapiesicherheit.

Somit wurde eine Fallzahl von 20 Intensivpatienten mit CRRT pro Antibiotikum definiert.

3.2.2 Blutentnahmen und pharmakokinetische Auswertung

Während des Studienzeitraums wurden durch Studienassistenten (stationseigenes Pflegepersonal) Blutproben aus bereits liegenden Zugängen entnommen (S-Monovette Citrat 4,3 ml, Sarstedt AG&Co KG). Die Messreihe begann frühestens 24 h nach der ersten Applikation des jeweiligen Antibiotikums im Steady-State der Therapie. Pflicht-Probenahmezeitpunkte während des Dosierungsintervalls lagen direkt vor der Applikation, nach Ende der Kurzinfusion und vor der nächsten Infusion des Arzneimittels. Dazwischen wurden weitere Proben gesammelt, wobei bei der Entnahmeplanung der klinische Ablauf (z.B. Routine-Laborentnahmen) mit berücksichtigt wurde, um den Arbeitsaufwand für die Studienassistenten sowie die Belastung für die Patienten zu minimieren. Eine stündliche bis 2-stündliche Probenahme wurde angepeilt. Das Ergebnis der Plasmaspiegelbestimmung wurde den behandelnden Ärzten am Folgetag schriftlich auf einem Standardformular mitgeteilt.

Die Analyse aller Proben erfolgte in der Apotheke der UMM mithilfe der in Kapitel 3.1 beschriebenen, validierten HPLC-UV-Analytik. Zu beachten ist hierbei, dass bei Patientenblutproben das Ergebnis der Gehaltsbestimmung mit dem Faktor 1,1 multipliziert werden musste, da das Proberöhrchen bereits mit antikoagulierender Citrat-Lösung vorbefüllt ist und somit eine 9:10-Verdünnung der Probe erfolgt. In jedem Analysenlauf wurden externe Standards mit bekannter Konzentration an Linezolid und Meropenem zur Überprüfung der Kalibriergeraden eingesetzt. Sie mussten der Prüfung auf Genauigkeit nach EMA-Richtlinie entsprechen (siehe 3.1.2). Die Konzentration von zugegebenem Ertapenem in

jedem Analysenlauf durfte maximal um 15% vom Gehalt des externen Standards V4 abweichen (siehe Tab. 20). Die EMA-Richtlinie fordert dies für in Proben enthaltene Qualitätskontrollen.

Aus jedem Plasmaspiegelverlauf (Konzentrations-Zeit-Kurve) wurden die im Folgenden beschriebenen gängigen pharmakokinetischen Parameter im Sinne eines 2-Kompartiment-Modells ermittelt bzw. errechnet (164). Spitzen- und Talspiegel wurden aus der graphischen Darstellung der Messwerte bestimmt (C_{\max} und C_{\min}). Die terminale Halbwertszeit $t_{1/2}$ konnte aus der Trendlinie der letzten 3 Plasmaspiegel eines Dosierungsintervalls abgelesen werden (Zeitspanne, in der eine auf der Geraden liegende Konzentration halbiert wird). Aus $t_{1/2}$ wurde die terminale Eliminationskonstante (k_{el} in 1/h) errechnet:

$$k_{el} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC in mg*h/l) ergibt sich nach der Trapezregel:

$$AUC_{0-i} = \sum_0^i \frac{(t_{i+1} - t_i) * (c_i + c_{i+1})}{2}$$

mit c = Plasmakonzentration zum Zeitpunkt t

Mit Hilfe dieser Kennzahl errechnet sich die Gesamt-Clearance (in ml/min):

$$CL_{tot} = \frac{D}{AUC} * \frac{1000}{60}$$

Das Verteilungsvolumen (V_D in l) unter Berücksichtigung der Elimination während der Infusionsdauer errechnet sich als (165):

$$V_D = \frac{D}{t_{Inf} * k_{el}} * \frac{1 - e^{-k_{el} * t_{Inf}}}{C_{\max} - (C_{\min} * e^{-k_{el} * t_{Inf}})}$$

V_D stellte auch die Berechnungsgrundlage für das patientenbezogene Verteilungsvolumen pro kg Körpergewicht dar (V_D/kg in l/kg).

Ein weiterer interessanter Parameter ist die durchschnittliche Verweildauer eines Moleküls im Körper des Patienten. Zu dessen Abschätzung benötigt man die Fläche unter der Kurve des ersten statistischen Moments (in mg*h²/l):

$$AUMC_{0-i} = \sum_0^i \frac{(t_{i+1} - t_i) * (c_i * t_i + c_{i+1} * t_{i+1})}{2}$$

mit c = Plasmakonzentration zum Zeitpunkt t

Die mittlere Verweildauer eines Moleküls im Körper in h ergibt sich dann nach (166) als:

$$MRT = \frac{AUMC_{0-i}}{AUC_{0-i}}$$

Für Linezolid wurde der Talspiegel noch mit der 24 h-AUC korreliert, da Hinweise auf einen linearen Zusammenhang der beiden Parameter bestehen (79;167).

3.2.3 Berechnung der zu erwartenden antibiotischen Effektivität

Für Linezolid wurde %T>MHK aus der Konzentrations-Zeit-Kurve abgelesen. AUIC in h errechnete sich als:

$$AUIC = \frac{AUC_{0-12h} * 2}{MHK}$$

Als MHK wurde zur Bewertung der Therapie standardmäßig ein Wert von 4 mg/l angenommen (siehe 1.5.3).

Die patientenbezogene Bewertung der Therapie erfolgte nach folgendem Algorithmus:

- ≥ 1 Kriterium nicht erreicht = potentielle Unterdosierung
- Beide Zielkriterien erfüllt = adäquate Dosierung
- $AUIC > 120$ h oder $C_{\min} > 10$ mg/l = potentielle Überdosierung

Für Meropenem wurde %T>MHK ebenfalls graphisch ermittelt, wobei die MHK mit 2 mg/l angenommen wurde und das Dosierungsintervall nur 8 h beträgt (siehe 1.6.3). Zusätzlich sollte der Plasmaspiegel den Zielbereich von 3-6 x MHK (6-12 mg/l) erreichen.

Die patientenbezogene Therapiebewertung erfolgte analog zu Linezolid. Eine potentielle Überdosierung wurde dann angenommen, wenn der Plasmaspiegel über das gesamte Dosierungsintervall größer war als 12 mg/l (%T>6x MHK = 100%).

Bei beiden Wirkstoffen wurden die Zielkriterien darüber hinaus für verschiedene MHK-Werte berechnet, um das Szenario eines resistenteren oder weniger resistenten Krankheitserregers zu betrachten.

Es erfolgte eine statistische Auswertung der ermittelten antibiotischen Effektivität bei den vorgegebenen MHK-Werten auf Basis der in Kapitel 4.2.3 dargestellten patientenbezogenen Therapiebewertung. Mittels einseitiger Stichproben-t-Tests sollte auf einen möglichen Unterschied zwischen den ermittelten Zielwerten bei Intensivpatienten mit CRRT gegenüber dem Sollwert geprüft werden:

- Liegt für Linezolid %T>MHK signifikant über 40%?
- Liegt für Linezolid AUC signifikant unter 80 h?
- Liegt für Meropenem der Talspiegel signifikant höher als $3 \times \text{MHK} = 6 \text{ mg/l}$?

Der jeweilige t-Test wurde mit der Funktion TVERT(x;n-1;1) in Microsoft Excel® 2013 für eine Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,025$ durchgeführt. Folgende Vorgaben wurden dabei in die Formel eingesetzt:

- Sollwert μ_0 : Vorgabe für den PK/PD-Zielwert bei Standard-Ziel-MHK
- Stichprobenmittelwert m: Mittelwert des PK/PD-Zielwerts bei Studienpatienten
- Stichprobenstandardabweichung s: Standardabweichung des PK/PD-Zielwerts bei Studienpatienten
- Stichprobenumfang n: 20 Studienpatienten
- Testgröße $x = (m - \mu_0) / s * \sqrt{n}$

Das Ergebnis der Berechnung wird als P-Wert ausgegeben. Ist $P < \alpha$, wird die Nullhypothese abgelehnt. Als Nullhypothese wurde jeweils das Vorliegen keines statistisch signifikanten Unterschiedes definiert.

Zusätzlich erfolgte für Linezolid per Binomialverteilung (in Excel® 2013 die Funktion BINOMVERT(m;n;p₀;1)) die Prüfung, inwieweit ein signifikantes Vorliegen einer Unterschreitung der AUC vorliegt. Hierbei gilt:

- m: Anzahl nicht unterdosierter Patienten
- n = 20 Studienpatienten
- p₀ ist der Zielwert 80 h (wird in die Formel als 0,8 eingegeben)

Auch hier wird das Ergebnis als P-Wert präsentiert, der zum Verwerfen der Nullhypothese (kein signifikantes Vorliegen von Unterdosierungen) kleiner sein muss als 0,025.

Für die Anzahl der Unterdosierungen wurde außerdem das 95%-Konfidenzintervall nach der Pearson-Clopper-Methode abgeschätzt. Die Berechnung der Konfidenzintervallgrenzen erfolgte ebenfalls in Excel® 2013. Hierzu benutzt man die Funktion BETAINV mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit α , Stichprobe $n = 20$ und der entsprechenden Anzahl der Unterdosierungen (k). Mit dieser Analyse kann ermittelt werden, welchen prozentualen Bereich an Unterdosierungen um einen sogenannten „Punktschätzer“ ($= n/k$, entspricht dem prozentualen Anteil an unterdosierten Patienten in der vorliegenden Studie) man mit 95% Wahrscheinlichkeit bei mehrfacher Wiederholung der Studie erhalten würde. Die untere (p_u) und obere (p_o) Grenze des Konfidenzintervalls berechnen sich aus:

$$p_u = \text{BETAINV}(\alpha/2; k; n-k+1)$$

$$p_o = \text{BETAINV}(1-\alpha/2; k+1; n-k)$$

Für Meropenem entfällt dieser Teil der statistischen Analyse aufgrund der in 4.2.3 präsentierten Ergebnisse.

3.2.4 Dialysebedingungen und Berechnungen aus den Ultrafiltratproben

Für die Durchführung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit dem System von Fresenius Medical Care werden die in Tab. 22 benannten Materialien eingesetzt. Wie bereits in Kapitel 1.4.2 beschrieben besteht der Ultraflux®-Filter aus einer Polysulfon-Membran mit einer Gesamtaustauschoberfläche von 1,8 m².

Die Steuerungsparameter der Pumpensysteme betragen in der Regel:

- Dialysatflussrate (DFR): ca. 2000 ml/h
- Blutflussrate (BFR): ca. 100 ml/min
- Ultrafiltrationsflussrate (UFR): ca. 150 ml/h
- Substitutfluss bei CVVHDF: ca. 600 ml/h

Mit diesen Einstellungen wird bei einem 70 kg schweren Patienten eine CRRT-Intensität von ca. 30 ml/kg/h erreicht. Zur Antikoagulation wird meistens die CiCa-Methode eingesetzt, also der Zusatz von Citrat in den arteriellen Schenkel des Shaldon-Katheters mit dem

Ausgleich durch calciumhaltige Lösung kurz vor dem Rückfluss in den Patienten. Alternativ kann die Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin, niedermolekularen Heparinen wie Dalteparin oder seltener auch Argatroban oder Epoprostenol erfolgen.

Tab. 22: Material für die CRRT in der Universitätsmedizin Mainz

Dialysesystem	
Gerät	multiFiltrate®-System, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Schlauchsystem CVVHD	CiCa multiFiltrate®-Kit 11 CVVHD 1000, Art. 5039011, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Schlauchsystem CVVHDF	multiFiltrate®-Kit 8 CVVHDF 1000, Art. 5038871, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Ultrafiltratsammelbeutel	Filtratbeutel 10L mit Ablasshahn, Art. 5029011, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Filter	
Filter	Ultraflux® AV 1000 S, Art. 5008981, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Dialyselösungen	
Dialysat für CiCa-CVVHD	CiCa®-Dialysat K2 5 Liter Beutel, Art. 9689201, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Dialysat für CVVHD(F)	Multibic® 2K+ HF-Lösung 5000 ml, Art. 9679201, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Kaliumfreie Dialyselösung	Multibic® kaliumfrei HF-Lösung 5000 ml, Art. 9678201, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Citrat-Lösung für CiCa-Methode	Natriumcitrat 4% 1500 ml Btl., Art. E2012, Fresenius Medical Care GmbH, Bad Homburg, Deutschland
Calcium-Lösung für CiCa-Methode	Calciumchlorid-Lösung 0,5M/1N, 500 ml PP-Flasche, Art. 009926, Serag Wiessner KG, Naila, Deutschland

Zusätzlich zu den Blutproben (Kapitel 3.2.2) wurden bei jedem Probenahmezeitpunkt ca. 5-10 ml Ultrafiltrat aus dem Filtratsammelbeutel entnommen. Zusätzliche Entnahmen wurden aus den vollen Beuteln vor Beutelwechsel getätigt. Das zum Entnahmezeitpunkt im Beutel enthaltene Flüssigkeitsvolumen wurde anhand der Skalierung abgeschätzt, um im Anschluss an die Messung die absolut ausgeschiedene Menge des Antibiotikums berechnen zu können. Die Filtratproben wurden analog zu den Blutproben analysiert, einzig die Zentrifugationsschritte in der Präanalytik konnten entfallen und die Lagerungsbedingungen waren unterschiedlich (siehe Kapitel 3.1).

Aus den quantitativen Messergebnissen im Filtrat sowie den dokumentierten Steuerungsparametern der CRRT konnten die nachfolgend beschriebenen Kennzahlen ermittelt werden. Um einen Aufschluss über Restnierenfunktion und Flüssigkeitshaushalt des Patienten zu erhalten, wurde die Tages-Flüssigkeitsbilanz sowie die ausgeschiedene Urinmenge während des TDM-Dosierungsintervalls dokumentiert. Ebenfalls aus COPRA®6 wurden die Steuerungsparameter der CRRT entnommen und über das Dosierungsintervall gemittelt. Daraus errechnete sich die „Dosis“ des Nierenersatzverfahrens (= CRRT-Intensität in ml/kg/h) nach (60):

$$CRRT - Int = \frac{DFR + UFR}{KG}$$

Die insgesamt pro Dosierungsintervall durch die CRRT ausgeschiedene Menge an Antibiotikum wurde aus den Proben vor Beutelwechsel abgeschätzt. Hierzu wurde das im Beutel enthaltene Volumen mit dem Messergebnis der Probe multipliziert und die erhaltenen Werte jedes Beutels addiert. Die insgesamt ausgeschiedene Masse wurde prozentual auf die applizierte Dosis bezogen.

Ein wichtiger Parameter für die Beeinflussung der Plasmaspiegel ist die Clearance, die durch das Nierenersatzverfahren verursacht wird (CL_{CRRT}). Man errechnet diese aus dem Sieb- bzw. Sättigungskoeffizienten des Filters (S_C), für den wiederum die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve der Messwerte im Dialysat (AUC_{Dial}) benötigt wird (131).

$$AUC_{Dial0-i} = \sum_0^i \frac{(t_{i+1} - t_i) * (c_i + c_{i+1})}{2}$$

mit c = Konzentration im Filtrat zum Zeitpunkt t

$$S_C = \frac{AUC_{Dial0-i}}{AUC_{0-i}}$$

Je näher S_C an 1 liegt, desto mehr Wirkstoff gelangt über den Filter aus dem Blut ins Filtrat. Über S_C kann nun CL_{CRRT} sowohl für die CVVHD als auch die CVVHDF berechnet werden (61).

$$CL_{CVVHD} = S_C * DFR$$

$$CL_{CVVHDF} = S_C * (DFR + UFR)$$

Durch Subtraktion der CL_{CRRT} von CL_{tot} kann anschließend die nicht-CRRT-vermittelte Clearance ($CL_{\text{non-CRRT}}$) bestimmt werden. Beim anurischen Intensivpatienten mit CRRT gibt dieser Wert Aufschluss über die Elimination der Substanz über alle Prozesse außerhalb der CRRT (z.B. hepatische Elimination). Zudem ist es mit Hilfe von S_c möglich, die Plasmaproteinbindung (PPB) des Wirkstoffs abzuschätzen (61;131):

$$PPB = 1 - S_c$$

Die erhaltenen Messwerte für die ausgeschiedene Menge an Antibiotikum wurden gegen die Flussraten und die CRRT-Intensität aufgetragen, um zu ermitteln, ob einer der Faktoren signifikanten Einfluss auf die Elimination der Substanz ausübt.

3.3 Dosierung von Linezolid und Meropenem bei CRRT

Patientenindividuelles TDM

Mit den im Verlauf des TDM ermittelten pharmakokinetischen Parametern wurde das theoretisch optimale Dosierungsintervall T_{opt} (in h), die optimale Einzeldosis D_{opt} (in mg) und aus diesen beiden die optimale Tagesdosis DT_{opt} (in mg) errechnet. Diese Dosierungen wurden in der klinischen Praxis nicht eingesetzt, die Kalkulation sollte lediglich eine mögliche Empfehlung simulieren und als Vergleich zum CADDy[®]-Ergebnis dienen. Die benutzten Formeln sind nachfolgend aufgeführt (165):

$$T_{\text{opt}} = t_{\text{Inf}} + \frac{\ln\left(\frac{C_{\text{max}} \text{ gewünscht}}{C_{\text{min}} \text{ gewünscht}}\right)}{k_{\text{el}}}$$

$$D_{\text{opt}} = \frac{k_{\text{el}} * V_D * t_{\text{Inf}} * C_{\text{max}} \text{ gewünscht} * (1 - e^{-k_{\text{el}} * T_{\text{opt}}})}{1 - e^{-k_{\text{el}} * t_{\text{Inf}}}}$$

$$DT_{\text{opt}} = \frac{24}{T_{\text{opt}}} * D_{\text{opt}}$$

Für Linezolid wurden die frei wählbaren Variablen hierbei folgendermaßen definiert:

$t_{\text{Inf}} = 1 \text{ h}$; $C_{\text{max}} \text{ gewünscht} = 22 \text{ mg/l}$; $C_{\text{min}} \text{ gewünscht} = 8,4 \text{ mg/l}$

Die gewünschten Spitzen- und Talspiegel basierten auf den in Kapitel 5.2.3 beschriebenen Resultaten.

Für Meropenem galt entsprechend:

$t_{\text{Inf}} = 0,5 \text{ h}$; C_{max} gewünscht = 23 mg/l; C_{min} gewünscht = 6 mg/l

Die Wahl des Talspiegels basierte auf dem gewünschten Zielbereich der Konzentration für sensible Bakterienspezies analog zu Kapitel 3.2.3 (3x MHK). Der gewünschte Spitzenspiegel ergab sich nach Fachinformation (95) aus dem Spitzenspiegel einer 30 min-Kurzinfusion von 500 mg. Die Kurzinfusion ist die in der Anästhesie-Intensivstation der UMM verwendete Applikationstechnik und die 500 mg-Dosis wurde als kleinstmögliche Einzeldosis definiert (siehe unten).

Populationskinetik CADDy®

Die Daten für Restnierenfunktion sowie die Steuerungsparameter der Nierenersatztherapie wurden retrospektiv für jeden Studienpatienten in das CADDy®-Programm eingegeben.

Die empfohlene Tagesdosis wurde ermittelt.

The screenshot shows the CADDy software interface with the following inputs and results:

- Renal Replacement Therapy (CRRT) Section:**
 - Kreatinin-Clearance [ml/min]: 19,0 (labeled as eGFR nach Cockcroft-Gault)
 - Dialysatflussrate [l/h]: 2 (labeled as DFR während TDM)
 - Selected dialysis mode: kontinuierliche Dialyse (CRRT)
- Drug and Application Section:**
 - Wirkstoff: Meropenem i.v.
 - Dosis [mg/24h]: 3000
 - Selected drug from dropdown: Meropenem i.v.
- Summary and Recommendation:**
 - Verfahren: kontinuierliche Dialyse
 - Wirkstoff: Meropenem i.v. Dosis [mg/24h]: 3000
 - Kreatinin-Clearance [ml/min]: 19,0 Dialysatflussrate [l/h]: 2
 - Dosierungsempfehlung:
 - Dosis mit Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: **1600**
 - Dosis ohne Nierenersatzverfahren (cRRT) [mg/24h]: 1200

Additional text in the interface includes: "In severe infection (4000-)6000 mg/24 h should be used as base dosage. Bei schwerer Infektion Dosierung von (4000-)6000 mg/24 h als Basis verwenden." and "Meropenem removal in critically ill patients undergoing sustained low-efficiency dialysis (SLED) Nephrology Dialysis Transplantation; Aug2010, Vol. 25 Issue 8, p2632".

Abb. 12: Eingabefenster des CADDy®-Programms mit den Eingaben zur Berechnung der empfohlenen Tagesdosis für Meropenem bei PatID 01

Abb. 12 zeigt schematisch das Eingabefenster in CADDy[®] bei der Berechnung einer Meropenem-Dosisempfehlung. Die Restnierenfunktion wird durch Eingabe der zuletzt bestimmten Creatinin-Clearance vor Start der Dialyse abgeschätzt (hier: aus SCr-Wert errechnete eGFR nach Cockcroft-Gault-Formel).

Vergleich der mit CADDy[®] und TDM berechneten Dosierungen

Die mit CADDy[®] ermittelten Tagesdosisempfehlungen wurden mit DT_{opt} verglichen. Die nach beiden Methoden errechneten Tagesdosen ergeben meistens in der Praxis schwierig umzusetzende Dosierungen (z.B. eine Tagesdosis von 1600 mg Meropenem, siehe Abb. 12). Deshalb wurden diese auf ein praxisorientiertes Applikationsschema umgerechnet. Es sollten möglichst gängige Dosierungsintervalle (6, 8, 12 oder 24 h entsprechend 1-4 x täglicher Gabe) und Einzeldosen (z.B. kommerziell erhältliche Arzneimittelstärken: Linezolid 600 mg; Meropenem 500 oder 1000 mg) zum Einsatz kommen. Dabei sollte in Grenzfällen eine höhere Tagesdosis als die zuvor errechnete und pro Applikationszeitpunkt eine bis maximal zwei kommerziell erhältliche Stärken eingesetzt werden. Im in Abb. 12 dargestellten Fall erhält man durch diese Anpassung eine Tagesdosis von 2000 mg Meropenem, entsprechend einer 2-maligen Gabe von 1000 mg oder einer 4-maligen Applikation von 500 mg. Abschließend wurden auch die praxisorientiert geschätzten Tagesdosen entsprechend CADDy[®] und der experimentellen TDM-Methode verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Etablierung der HPLC-UV-Analytik

4.1.1 Präanalytik und chromatographisches Analysenverfahren

Die Abb. 13 bis Abb. 15 zeigen die im Detektor gemessenen UV-Spektren der drei zu quantifizierenden Substanzen im Wellenlängenbereich $\lambda = 210 - 400 \text{ nm}$.

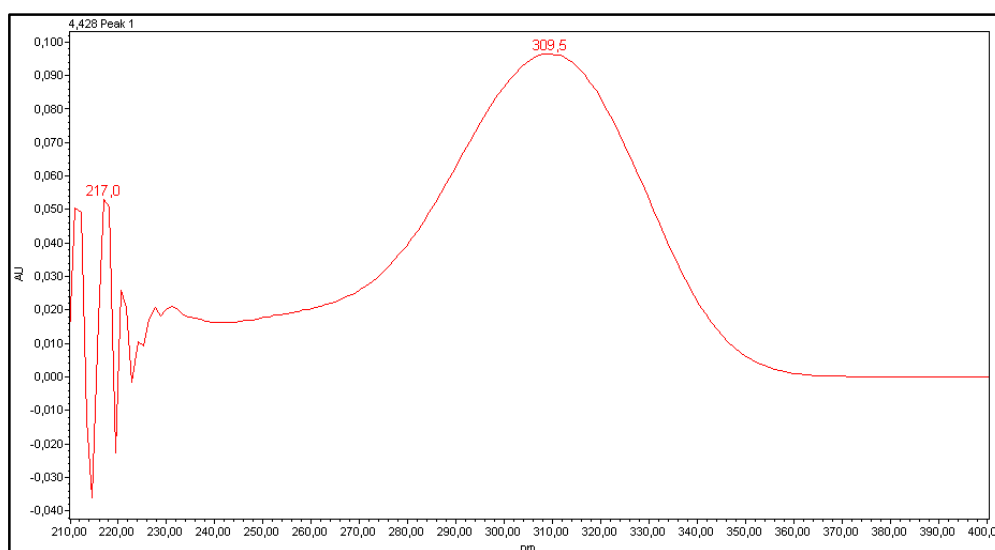


Abb. 13: UV-Spektrum des Meropenem-Peaks bei $t_R = 4,4 \text{ min}$ von $\lambda = 210 - 400 \text{ nm}$

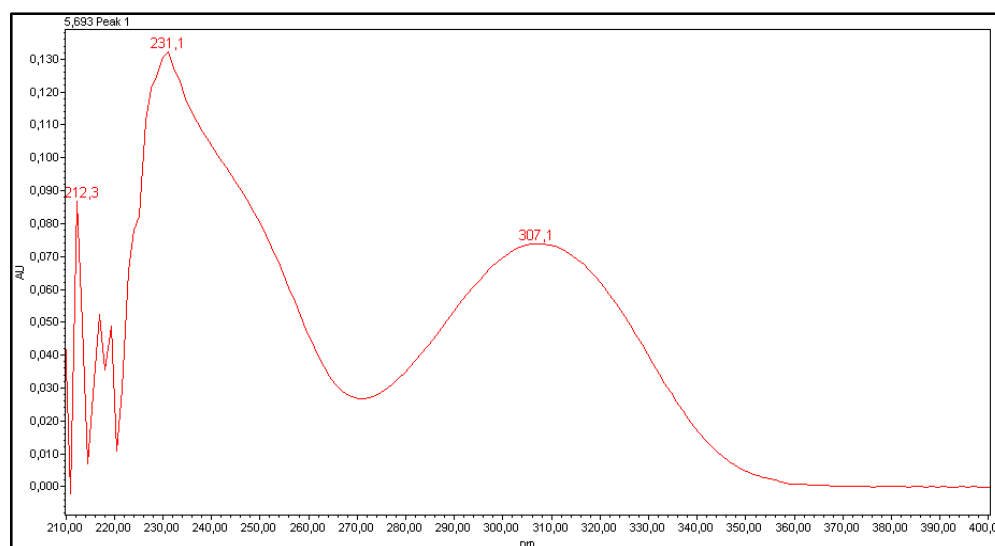


Abb. 14: UV-Spektrum des Ertapenem-Peaks bei $t_R = 5,7 \text{ min}$ von $\lambda = 210 - 400 \text{ nm}$

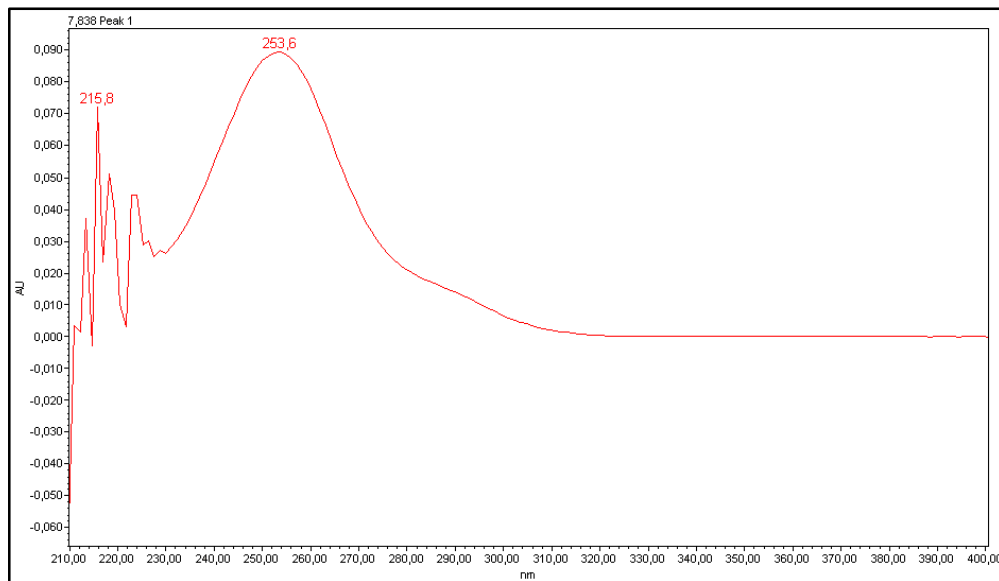


Abb. 15: UV-Spektrum des Linezolid-Peaks bei $t_R = 7,8$ min von $\lambda = 210 - 400$ nm

Die bei einem Analysenlauf entstehenden Chromatogramme bei den Detektionswellenlängen sind in den Abb. 16 bis Abb. 18 am Beispiel einer Probe dargestellt, die alle drei Wirkstoffe enthält. Die Retentionszeiten t_R betragen 4,4 min für Meropenem, 5,7 min für Ertapenem und 7,8 min für Linezolid.

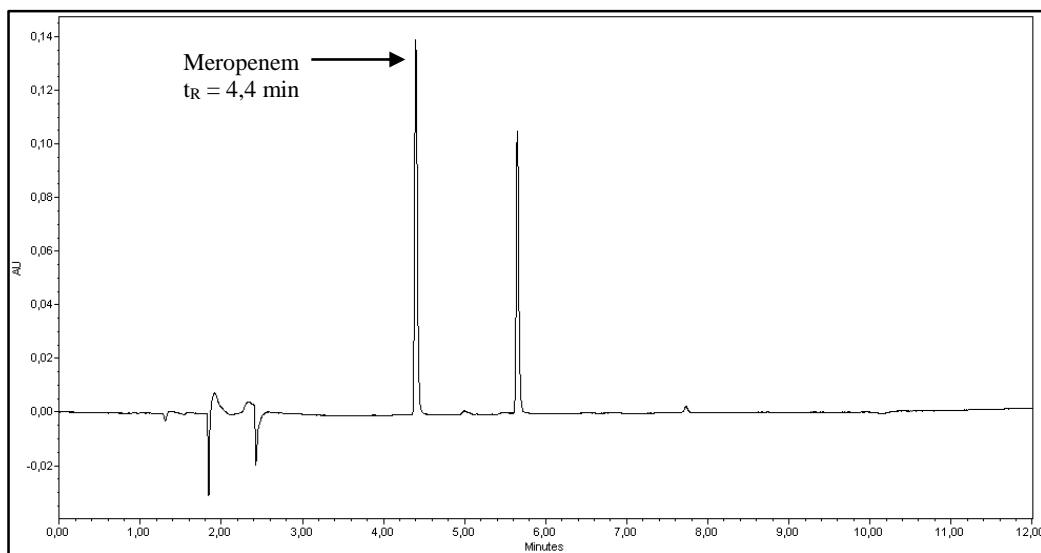


Abb. 16: Chromatogramm eines Analysenlaufs bei 309 nm

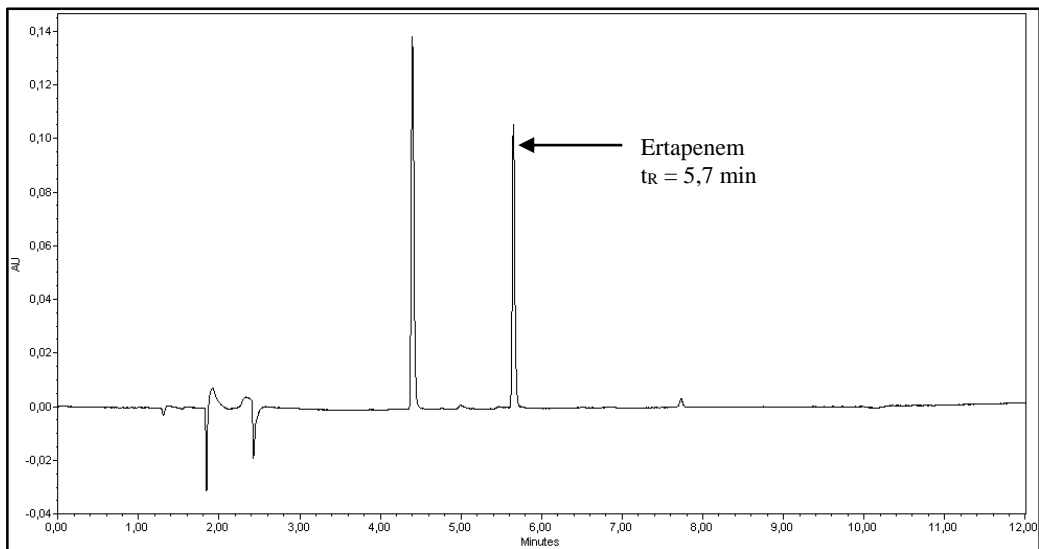


Abb. 17: Chromatogramm eines Analysenlaufs bei 307 nm

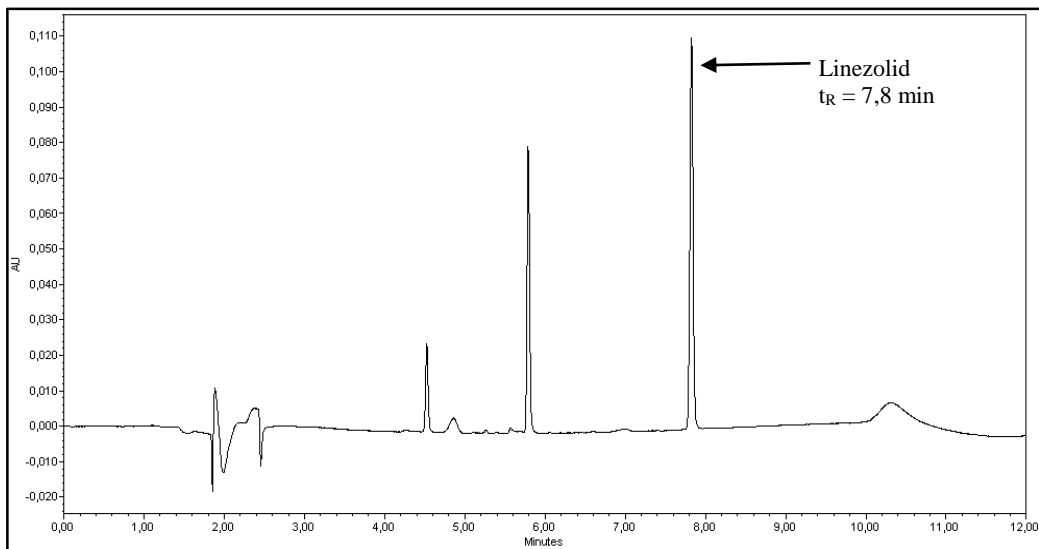


Abb. 18: Chromatogramm eines Analysenlaufs bei 254 nm

Abb. 19 beschreibt die Retentionszeiten der Analyten-Peaks in Relation zur Zusammensetzung der mobilen Phase während der Gradientenelution.

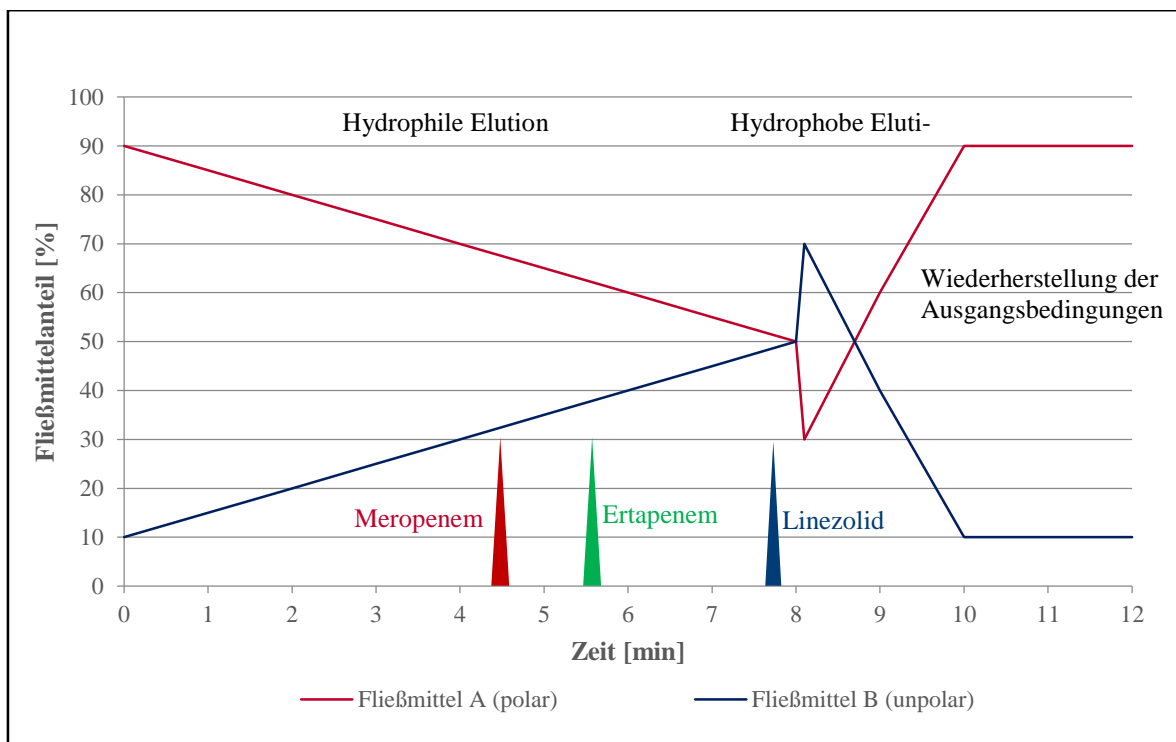


Abb. 19: Schematische Darstellung der Retentionszeiten der Analyten in Abhängigkeit von der Fließmittelzusammensetzung während der Gradientenelution

4.1.2 Ergebnisse der Validierung

Selektivität

Die Ergebnisse der Selektivitätsuntersuchung zeigt Tab. 23.

Tab. 23: Ergebnisse der Validierung der Selektivität; Auflösung für ausgewählte Test-Substanzen bei den Detektionswellenlängen von Linezolid, Ertapenem und Meropenem; rote Schrift kennzeichnet eine Auflösung von < 1,4

Testsubstanz	Rs bei 254 nm ($t_R = 7-9$ min)	Rs bei 307 nm ($t_R = 5-7$ min)	Rs bei 309 nm ($t_R = 3,5-5,5$ min)
Acetylsalicylsäure	6,8	k.P. ^a	k.P.
Adrenalin	6,8	k.P.	6,3
Amiodaron	2,3	k.P.	k.P.
Ciprofloxacin	k.P.	0,9	k.P.
Fluconazol	k.P.	12,7	k.P.
Ketamin	k.P.	6,1	k.P.
Levofloxacin	k.P.	0,4	k.P.
Metronidazol	k.P.	k.P.	4,9
Midazolam	15,2	k.P.	k.P.
Pantoprazol	2,5	k.P.	k.P.
Sufentanil	2,5	k.P.	k.P.
Valproinsäure	k.P.	k.P.	9,2

^a kein relevanter Peak

Arzneimittel, bei denen kein Peak innerhalb 1 min um die Signale der Analyten auftrat und somit keine Auflösung R_S berechnet wurde, sind in Tab. 24 zusammengefasst.

Tab. 24: Selektivität: Testsubstanzen und –matrices ohne Peak innerhalb 1 min um die Signale der Analyten

FFP, CiCa®-Dialysat, Multibic®-Dialysat, Aciclovir, Ampicillin + Sulbactam, Argatroban, Caspofungin, Clindamycin, Clonidin, Daptomycin, Digitoxin, Dobutamin, Furosemid, Haloperidol, Heparin, Hydrocortison, Imipenem + Cilastatin, Lorazepam, Metamizol, Metoprolol, Noradrenalin, Penicillin G, Piperacillin + Tazobactam, Piritramid, Propofol, Simvastatin

Außer den Störsignalen von Ciprofloxacin und Levofloxacin bei 307 nm beeinflusst keine der getesteten Substanzen oder Matrices die quantitative Bestimmung der Analyten.

Verschleppungen

Es wurden keine Peaks der Analyten in den konsekutiven HPLC-Analysen mit reinem Wasser gefunden.

Bestimmungsgrenze

Tab. 25 zeigt die gemessenen Signalhöhen der Proben. Die Signalstärken der Matrices sind zur besseren Vergleichbarkeit nach Multiplikation mit 5 angegeben.

Tab. 25: Vergleich Peakhöhe der Wirkstoffe und 5-fache Signalhöhe der Test-Matrices

Probe	maximale Signalhöhe ^a bei $\lambda = 254 \text{ nm}$ zwischen 7-9 min	maximale Signalhöhe ^a bei $\lambda = 309 \text{ nm}$ zwischen 3,5-5,5 min
FFP	0,00765 AU ^b	0,00075 AU
CiCa®-Dialysat	0,00125 AU	0,00080 AU
Multibic®-Dialysat	0,00165 AU	0,00080 AU
Linezolid V1 (2 mg/l)	0,01038 AU	n.d. ^c
Linezolid 1 mg/l	0,00500 AU	n.d.
Linezolid 0,5 mg/l	0,00231 AU	n.d.
Linezolid 0,25 mg/l	0,00191 AU	n.d.
Meropenem V1 (1 mg/l)	n.d.	0,00427 AU
Meropenem 0,5 mg/l	n.d.	0,00166 AU
Meropenem 0,25 mg/l	n.d.	0,00084 AU
Meropenem 0,125 mg/l	n.d.	0,00067 AU

^a FFP, CiCa®-Dialysat, Multibic®-Dialysat: 5-fache Signalhöhe angegeben; ^b Detektor-Einheiten; ^c nicht durchgeführt

Ab einer Linezolid-Konzentration von 2 mg/l bzw. einer Meropenem-Konzentration von 0,25 mg/l übersteigt die Peakhöhe der Wirkstoffe das Grundrauschen aller Matrices um das

5-fache. Die LLOQ beträgt daher für Linezolid 2 mg/l und für Meropenem 0,25 mg/l, jedoch muss bei Meropenem auch das Ergebnis der Genauigkeitsmessung beachtet werden (siehe unten).

Kalibriergerade / Linearität

Die Kalibriergeraden entsprechenden Regressionskoeffizienten R^2 der beiden Analyten und der In-Prozess-Kontrolle zeigen die Abb. 20 bis Abb. 22. Bei Ertapenem und Linezolid mussten einige wenige Werte bei der Regression ignoriert werden, da die zurückgerechnete Konzentration eine Abweichung $> 15\%$ vom Nominalwert zeigte (in der Grafik rosa gefärbte Punkte). Jedoch enthalten alle Kalibriergeraden mindestens die geforderten 6 Messpunkte. R^2 ist in jedem Fall größer als 0,98. Auch auf dem Ersatz-HPLC-System wurden valide Kalibriergeraden erhalten (nicht dargestellt).

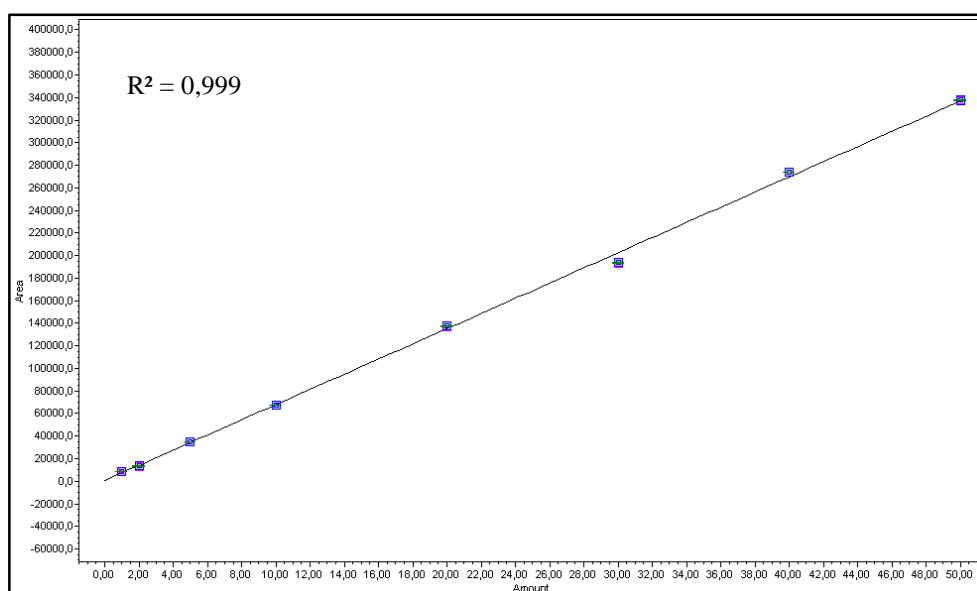


Abb. 20: Kalibriergerade für Meropenem bei $\lambda = 309$ nm im Konzentrationsbereich 1 – 50 mg/l

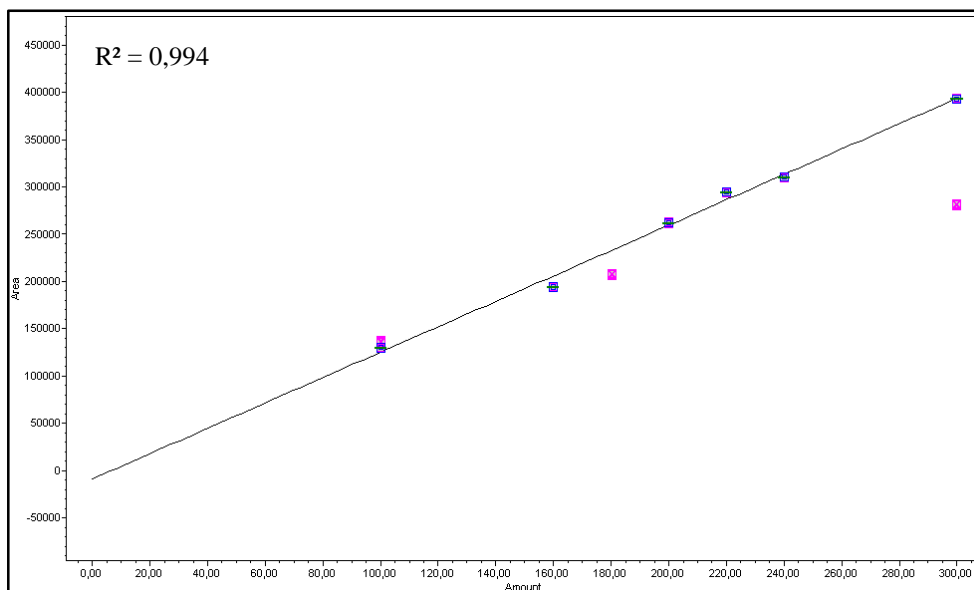


Abb. 21: Kalibriergerade für Ertapenem bei $\lambda = 307 \text{ nm}$ im Konzentrationsbereich 100 – 300 mg/l

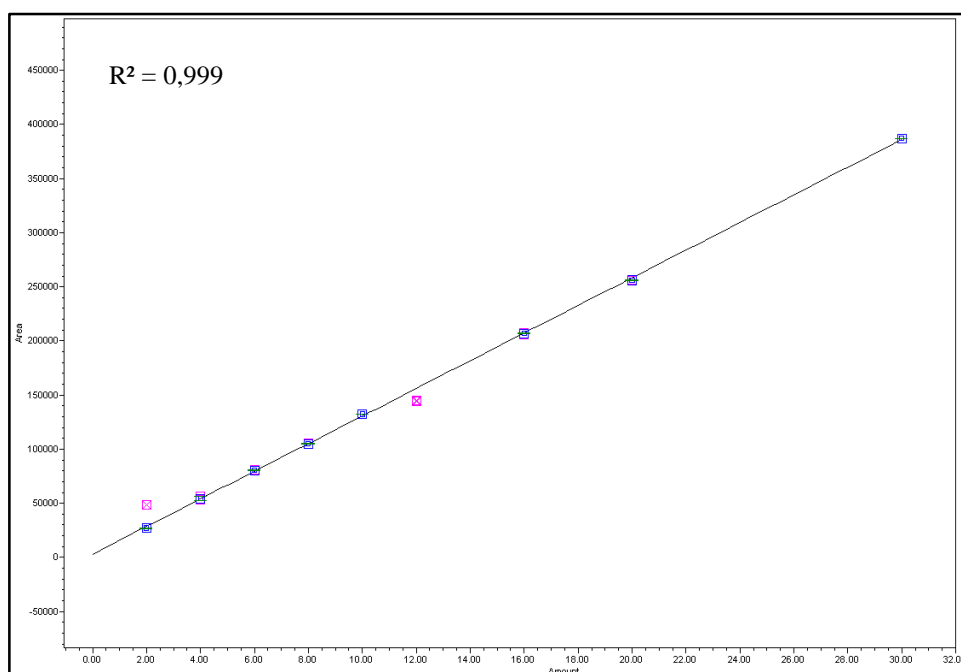


Abb. 22: Kalibriergerade für Linezolid bei $\lambda = 254 \text{ nm}$ im Konzentrationsbereich 2 – 30 mg/l

Genauigkeit

Die prozentualen Abweichungen der gemessenen Konzentration von der Nominalkonzentration sind für die vier ausgewählten Verdünnungen der Analyten tabellarisch aufgeführt (Tab. 26).

Alle Abweichungen liegen innerhalb des geforderten 15%-Toleranzbereichs mit Ausnahme der Meropenem-Lösung V1. Hier liegt eine Abweichung von 16,9% vor, was nur für den

Konzentrationsbereich um LLOQ akzeptabel ist. Damit liegt LLOQ für Meropenem nicht wie oben angegeben bei 0,25 mg/l, sondern bei 1 mg/l.

Tab. 26: Ergebnisse der Prüfung auf Genauigkeit

Probe	Nominalkonzentration	gemessene Konzentration ^a	prozentuale Abweichung
Ertapenem V1	100 mg/l	103,43 ± 0,11 mg/l	3,4%
Linezolid V1	2 mg/l	1,90 ± 0,03 mg/l	4,8%
Meropenem V1	1 mg/l	1,17 ± 0,01 mg/l	16,9%
Ertapenem V2	160 mg/l	151,28 ± 0,64 mg/l	5,4%
Linezolid V2	4 mg/l	4,03 ± 0,14 mg/l	0,8%
Meropenem V2	2 mg/l	1,92 ± 0,07 mg/l	3,9%
Ertapenem V4	200 mg/l	201,45 ± 0,42 mg/l	0,7%
Linezolid V4	8 mg/l	7,99 ± 0,02 mg/l	0,2%
Meropenem V4	10 mg/l	9,97 ± 0,01 mg/l	0,3%
Ertapenem V7	300 mg/l	299,53 ± 0,57 mg/l	0,2%
Linezolid V8	30 mg/l	30,08 ± 0,01 mg/l	0,3%
Meropenem V8	50 mg/l	50,11 ± 0,10 mg/l	0,2%

^a Mittelwert aus 3 Injektionen ± Standardabweichung

Bei der Validierung des hier nicht aufgeführten Reserve-HPLC-Systems ergab die Prüfung auf Genauigkeit fast exakt die gleichen Werte.

Präzision

Die Ergebnisse der Präzisions-Prüfung sind nachfolgend tabellarisch dargestellt (Tab. 27).

Tab. 27: Variationskoeffizienten der Prüfung auf Präzision; Sollwert für RSD_r und $RSD_{(T)} \leq 15\%$ ($\leq 20\%$ bei LLOQ)

Wirkstoff- konzentration	RSD _r ^a in %			RSD _(T) in %		
	FFP	CiCa®	Multibic®	FFP	CiCa®	Multibic®
Meropenem 2 mg/l	2,92	2,40	2,96	5,31	9,58	3,56
Meropenem 25 mg/l	1,42	1,82	1,72	4,87	5,84	5,14
Meropenem 50 mg/l	1,47	1,29	1,24	2,13	4,29	4,31
Linezolid 4 mg/l	2,45	1,68	1,28	7,13	3,50	2,36
Linezolid 10 mg/l	1,38	1,62	1,36	3,17	2,52	2,45
Linezolid 20 mg/l	1,30	0,91	0,43	1,44	1,87	1,93
Ertapenem 200 mg/l	2,20	1,94	2,11	3,83	3,42	3,26

^a an Tag 1 bestimmt

Alle errechneten Variationskoeffizienten erfüllen die geforderten Sollwerte. Im HPLC-Ersatzsystem wurde lediglich die Prüfung auf Wiederholpräzision durchgeführt. Sie entsprach den Anforderungen der EMA-Richtlinie und GTFCh-Richtlinie ebenfalls.

Matrixeffekte

Tab. 28 zeigt die Ergebnisse der Prüfung auf Matrixeffekte.

Tab. 28: Prüfung auf Matrixeffekte: Gemessene Konzentrationen der Analyten in Matrixproben im Vergleich zu den gemessenen Konzentrationen in Verdünnungen mit Wasser

Wirkstoff Nominal- konzentration	Konzentration in Wasserprobe ^a	Konzentration in FFP-Probe (% von Wasserprobe)	Konzentration in CiCa®-Probe (% von Wasserprobe)	Konzentration in Multibic®-Probe (% von Wasser- probe)
Meropenem				
2 mg/l	2,42 mg/l	2,37 mg/l (98%)	2,47 mg/l (102%)	2,45 mg/l (101%)
25 mg/l	24,62 mg/l	24,81 mg/l (101%)	24,83 mg/l (101%)	24,64 mg/l (100%)
50 mg/l	48,34 mg/l	46,87 mg/l (97%)	50,38 mg/l (104%)	48,37 mg/l (100%)
Linezolid				
4 mg/l	4,12 mg/l	4,08 mg/l (99%)	4,12 mg/l (100%)	4,14 mg/l (101%)
10 mg/l	10,27 mg/l	10,45 mg/l (102%)	10,24 mg/l (100%)	10,51 mg/l (102%)
20 mg/l	20,82 mg/l	19,89 mg/l (96%)	20,80 mg/l (100%)	21,29 mg/l (102%)
Ertapenem				
200 mg/l	177,67 mg/l	180,91 mg/l (102%)	160,46 mg/l (90%)	168,73 mg/l (95%)

^a definiert als 100%

Alle Messwerte in Matrixproben liegen im Intervall von $\pm 15\%$ um die Konzentration in der Wasserprobe. Die ermittelten Werte für den Ertapenem-Standard V4 weichen jedoch um ca. 10-20% vom Nominalwert 200 mg/l ab und zeigen die größte Variabilität in Bezug auf die verschiedenen Matrices.

Stabilität

Die Ergebnisse der Testung auf Lagerungsstabilität sind in den Abb. 23 bis Abb. 25 wirkstoffbezogen dargestellt. Für die Tiefkühlagerung von Meropenem in Multibic®-Dialysat wurde die Messung an Tag 7 abgebrochen. Die gemessene Konzentration an Tag 0 wurde als 100% definiert.

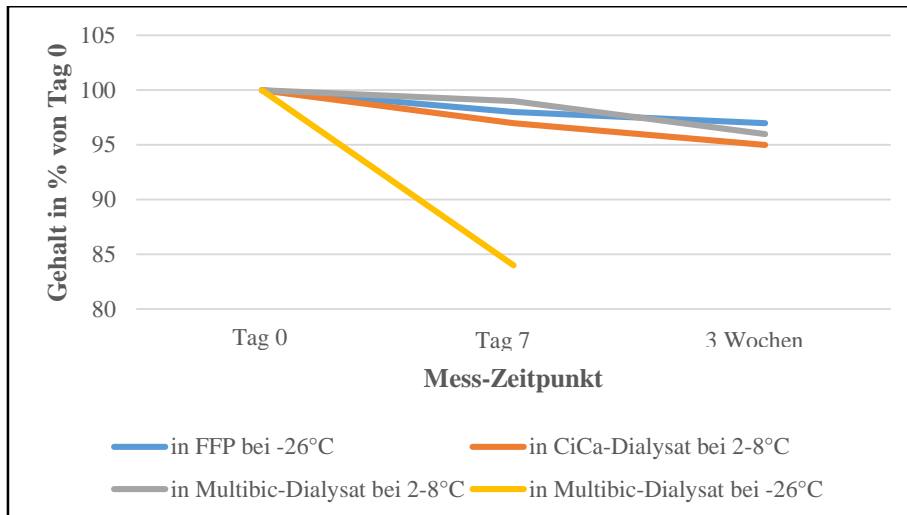


Abb. 23: Lagerungsstabilität von Meropenem bei verschiedenen Temperaturbedingungen über 3 Wochen

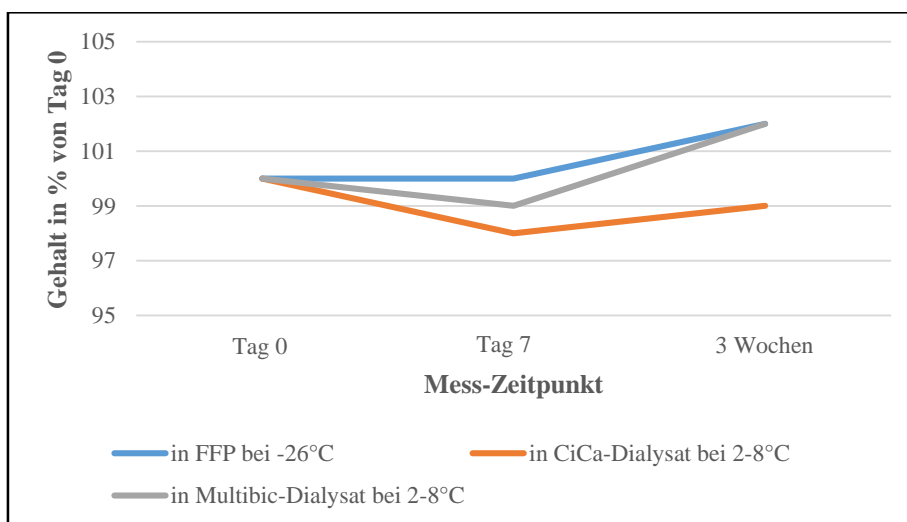


Abb. 24: Lagerungsstabilität von Linezolid bei verschiedenen Temperaturbedingungen über 3 Wochen

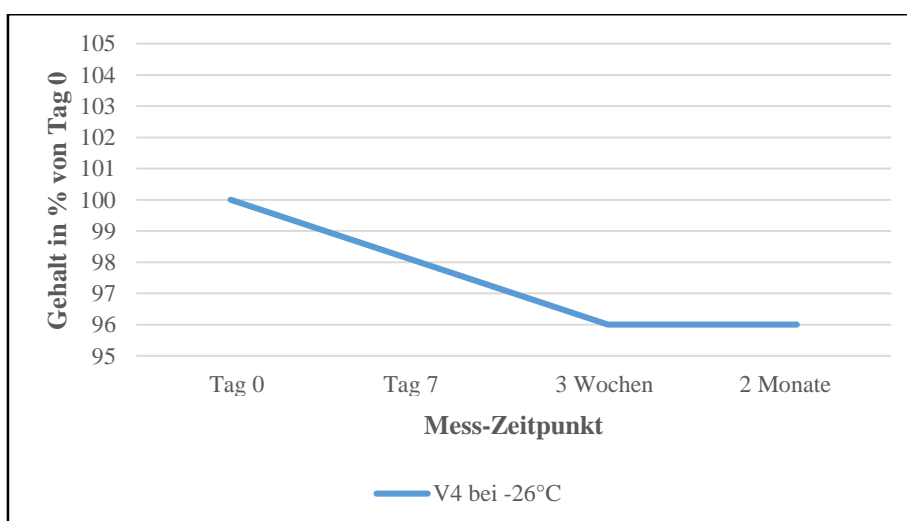


Abb. 25: Lagerungsstabilität von Ertapenem-Qualitätskontrollstandard V4 über 2 Monate Tiefkühlagerung

Die Messwerte für Meropenem und Linezolid liegen im geforderten 15%-Toleranzbereich um den Ausgangswert an Tag 0 mit Ausnahme der Meropenem-Dialysatproben, die im Tiefkühlschrank gelagert wurden. Diese zeigten bereits nach einer Woche einen Gehaltsverlust von mehr als 15%. Ertapenem V4 ist bei Tiefkühlagerung über 2 Monate stabil.

Die Ergebnisse der Stabilitätsmessung bei Lagerung im Autosampler nach Präanalytik über 24 h sind in Tab. 29 aufgeführt.

Tab. 29: Stabilität der Analyten in aufbereiteten Proben bei Lagerung im Autosampler bei 5 ± 3 °C für 24 h

Aufbereitete Probe / Wirkstoff	Konzentration 0h ^a	Konzentration 24h (% Konzentration 0h)
Meropenem M6		
mit FFP	47,76 mg/l	46,83 mg/l (98%)
mit CiCa®-Dialysat	47,27 mg/l	45,36 mg/l (96%)
mit Multibic®-Dialysat	48,63 mg/l	45,19 mg/l (93%)
Linezolid M6		
mit FFP	20,08 mg/l	20,36 mg/l (101%)
mit CiCa®-Dialysat	21,37 mg/l	21,39 mg/l (100%)
mit Multibic®-Dialysat	21,43 mg/l	21,48 mg/l (100%)
Ertapenem V4		
mit FFP	193,90 mg/l	189,68 mg/l (98%)
mit CiCa®-Dialysat	185,04 mg/l	178,76 mg/l (97%)
mit Multibic®-Dialysat	186,27 mg/l	170,42 mg/l (91%)

^a definiert als 100%

In allen getesteten Proben liegt der Gehalt an Wirkstoff nach 24 h noch über den geforderten 85% vom Ausgangswert direkt nach Herstellung.

4.2 Ergebnisse der klinischen Studie „MerLiN“

4.2.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In die Studie wurden im Rekrutierungszeitraum von November 2013 bis März 2015 insgesamt 33 chirurgische Patienten der Anästhesie-Intensivstation der UMM eingeschlossen, die die in Abschnitt 3.2.1 genannten Einschlusskriterien erfüllten. Es erfolgten jeweils 20 Messungen des Plasmaspiegelverlaufs für die 2 x tgl. intravenöse Applikation von 600 mg Linezolid sowie für die 3 x tgl. Infusion von 1 g Meropenem (Abb. 26). Dies entspricht der in der statistischen Planung ermittelten Fallzahl. Die Drop-out's ergaben sich zweimal we-

gen Absetzens der Antibiotikatherapie sowie einmal durch Tod des Patienten vor Beginn der Messreihe. 10 Patienten erhielten beide Antibiotika.

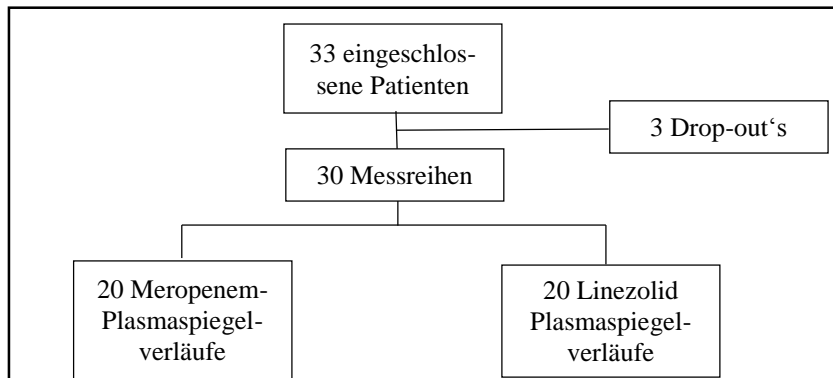


Abb. 26: Schematische Darstellung der Rekrutierung und des Studienverlaufs

Tab. 30 fasst die Basis-Charakteristika des Patientenkollektivs inklusive Laborwerte zusammen.

Tab. 30: Basis-Charakteristika des in die Studie eingeschlossenen Patientenkollektivs inklusive Laborparameter am Tag des TDM; angegeben ist der Mittelwert (\pm Standardabweichung)

Charakteristikum	Linezolid-Gruppe, n = 20	Meropenem-Gruppe, n = 20
Geschlecht (m/w)	11 / 9	11 / 9
Alter (Jahre)	66 (\pm 15)	68 (\pm 15)
Körpergröße (cm)	171 (\pm 8)	172 (\pm 8)
Körpergewicht (kg)	80 (\pm 17)	76 (\pm 12)
Krankheits-Scores:		
SAPS II	58 (\pm 18)	64 (\pm 18)
TISS-28	37 (\pm 8)	39 (\pm 8)
SOFA	10 (\pm 5)	11 (\pm 4)
SCr vor CRRT (mg/dl) ^a	2,88 (\pm 1,56)	2,89 (\pm 1,55)
SCr während CRRT (mg/dl)	1,59 (\pm 0,97)	1,63 (\pm 0,94)
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	4,32 (\pm 5,56)	4,98 (\pm 5,91)
Hämatokrit (%)	28,5 (\pm 2,9)	28,0 (\pm 3,0)
Gesamt-Eiweiß (g/l)	48 (\pm 12)	49 (\pm 13)
Serum-Albumin (g/l) ^b	18 (\pm 7)	18 (\pm 9)
Outcome (Verlegung/Tod)	9 / 11	11 / 9

^a zur Definition der Restnierenfunktion; ^b keine Routinebestimmung, nur bei 16 Patienten jeder Gruppe vorhanden

In Tab. 31 werden die für den Intensivaufenthalt verantwortlichen Erkrankungen und die aufgetretenen Infektionen dargestellt. Alle Patienten befanden sich in der schweren Sepsis oder im septischen Schock und wiesen ein akutes Nierenversagen auf. Die aufgeführten

Krankheitserreger sind nur die für eine Linezolid- oder Meropenem-Therapie relevanten. Der häufigste Grund für den Intensivaufenthalt der betrachteten Patienten waren chirurgische Interventionen infolge Krebserkrankungen oder sonstiger abdomineller Erkrankungen. Fokus der aufgetretenen Infektionen war daher vorrangig der Darm. Die nachgewiesenen Bakterien spiegeln die übliche Erregerspezifikation auf Intensivstationen wider, jedoch mit nur jeweils einem Befund hochresistenter Varianten wie MRSA, VRE und ESBL-Bildnern. Etwa die Hälfte der Therapien mit Linezolid und Meropenem stellte eine kalkulierte Antibiotikatherapie dar.

Tab. 31: Erkrankungen und Infektionen bei der Studienpopulation

Grund für Intensivaufenthalt (n)	Linezolid-Gruppe, n = 20	Meropenem-Gruppe, n = 20
Akutes Abdomen	7	3
Akutes Leberversagen		1
Blutungseignis	1	2
Infektion	1	4
Krebserkrankungen	4	6
Lebertransplantation	5	3
Polytrauma	2	1
Vermuteter Infekt-Focus (n)^a		
Lunge	2	6
Abdomen	14	11
Haut- und Weichgewebe	3	1
Niere und Harnwege	1	3
Fremdmaterial	2	
Nachgewiesene Bakterienspezies (n)^{a,b}		
<i>Staphylococcus</i> -Spezies (davon MRSA)	4 (1)	
<i>Enterococcus</i> -Spezies (davon Vanco ^c -R)	11 (1)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1
<i>Escherichia coli</i> (davon ESBL)		3 (1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1
<i>Enterobacter cloacae</i>		1
<i>Serratia marcescens</i>		2
<i>Citrobacter freundii</i>		2
<i>Morganella morganii</i>		2
<i>Proteus mirabilis</i>		1
<i>Bacteroides</i> -Spezies		1
Kalkulierte Therapie	8	13

^a Mehrfachnennung möglich; ^b aufgeführt nur für Linezolid und Meropenem Therapie relevante Bakterienspezies; ^c Vancomycin

Das TDM wurde im Mittel an Tag 4 der Antibiotikatherapie durchgeführt (Linezolid Tag 4 ± 1 , Meropenem Tag 4 ± 2).

4.2.2 Ergebnisse der Plasmaspiegelbestimmungen

Pro Patient erfolgten in Abhängigkeit vom Probenahmeplan 6-12 Blutentnahmen aus arteriellen Kathetern innerhalb eines Dosierungsintervalls. Die Ergebnisse der mitgeführten Qualitätskontrollstandards lagen bei jeder Messung im vorgegebenen Zielbereich.

Linezolid

Die Analyse der Blutproben per HPLC-UV ergab die in Abb. 27 dargestellten Plasmaspiegelverläufe in der Linezolid-Gruppe. Bei PatID 07 wurde der maximale Spitzenspiegel mit 33,1 mg/l gemessen. Der gleiche Patient wies auch den höchsten Talspiegel mit 17,7 mg/l auf. Die niedrigsten Konzentrationen wurden bei PatID 27 ($C_{\max} = 10,0$ mg/l) und PatID 09 ($C_{\min} = 0,44$ mg/l) gemessen. Insgesamt trat bei 8 Patienten ein $C_{\max} > 22$ mg/l auf. Bei nur 3 Patienten überschritt C_{\min} die beschriebene UAW-Grenze von 10 mg/l. Der einzige Patient mit Linezolid-assoziiertes Nebenwirkung (Knochenmarkstoxizität bei PatID 15) lag zwar im Talspiegel deutlich unter diesem Wert ($C_{\min} = 1,21$ mg/l), erhielt das Antibiotikum allerdings über einen Gesamtzeitraum von 28 Tagen.

Es wurden in insgesamt 18 Plasmaproben Linezolid-Konzentrationen unter LLOQ gemessen. Die Mittelwerte aus diesen Proben wurden zur Darstellung des Plasmaspiegelverlaufs und zur Berechnung der AUC verwendet, auf dem Befund wurde jedoch ein Wert < 2 mg/l ausgewiesen.

Die aus den einzelnen Dosierungsintervallen ermittelten durchschnittlichen Plasmaspiegelkurven sind im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation für die gleiche Dosierung in Abb. 28 gezeigt. Die errechneten pharmakokinetischen Parameter im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation sind in Tab. 32 zusammengestellt.

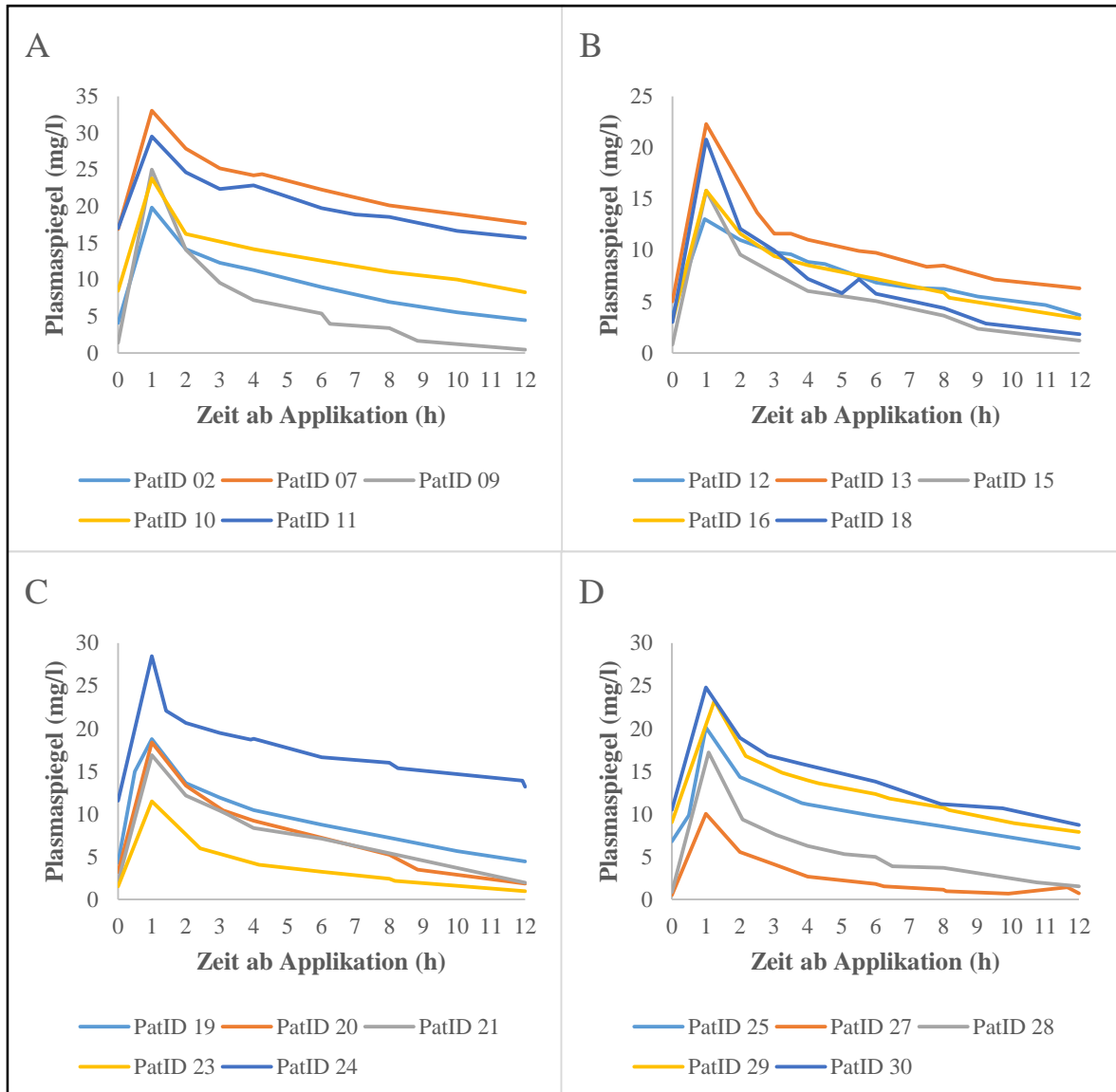


Abb. 27: Patientenindividuelle Plasmaspiegelverläufe von Linezolid; pro Abschnitt A-D jeweils für 5 aufeinanderfolgend rekrutierte Patienten

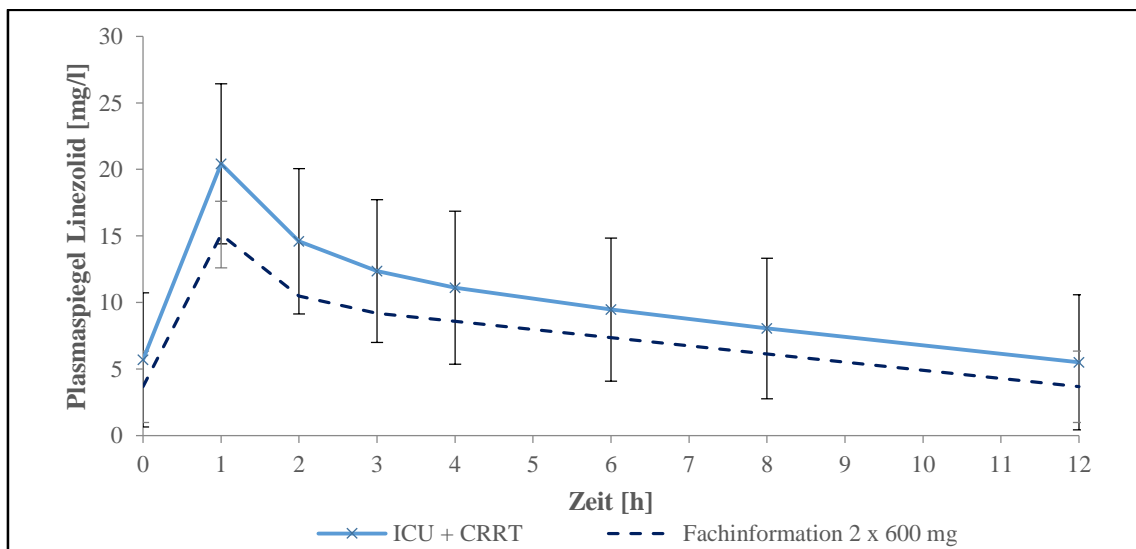


Abb. 28: Durchschnittlicher Plasmaspiegelverlauf mit Standardabweichung von Linezolid nach 2 x tgl. 600 mg i.v. bei 20 Studienpatienten (ICU+CRRT) im Vergleich zur Angabe in der Fachinformation (67) bei gleicher Dosierung

Tab. 32: Pharmakokinetische Parameter für Linezolid bei 20 Intensivpatienten mit CRRT im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation (67)

Kinetischer Parameter	Intensivpatienten mit CRRT ^a	Fachinformation Zyvoxid®
C _{max} (mg/l)	20,4 (± 6,0)	15,1 (± 2,5)
C _{min} (mg/l)	5,23 (± 4,91)	3,68 (± 2,68)
t _{1/2} (h)	8,1 (± 3,4)	5-7
k _{el} (1/h)	0,099 (± 0,037)	0,1-0,14 ^b
AUC _{0-12h} (mg*h/l)	119,5 (± 64,0)	80
CL _{tot} (ml/min)	110,0 (± 64,9)	~ 100-200
V _D (l)	38,5 (± 9,1)	40-50
V _D /kg (l/kg)	0,51 (± 0,12)	0,5-0,6
MRT (h)	4,5 (± 0,7)	k.A. ^c

^a Mittelwert (± Standardabweichung) aus n = 20; ^b errechnet aus t_{1/2} nach Fachinformation; ^c keine Angabe

Bei den in die Studie eingeschlossenen Intensivpatienten mit CRRT und Linezolid-Therapie zeigte sich im Mittel ein ähnlicher Plasmaspiegelverlauf wie in der Fachinformation angegeben. C_{max} lag im Durchschnitt mit 20,4 mg/l höher als die Spitzenspiegel von 15,1 mg/l bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion, ebenso C_{min} mit 5,23 mg/l im Vergleich zu 3,68 mg/l. Die AUC ist folglich im untersuchten Patientenkollektiv mit Sepsis und CRRT erhöht. Die Halbwertszeit ist um etwa 1 h verlängert, die Eliminationskonstante und das Verteilungsvolumen sind geringfügig erniedrigt. Die Gesamt-Clearance unterscheidet sich nicht von den Angaben der Fachinformation, ebenso das körpergewichtsbezogene Verteilungsvolumen. Ein Linezolid-Molekül bleibt etwa 4,5 h im Körper des Patienten. Dazu fehlen Vergleichsdaten aus der Fachinformation.

Die Korrelation der AUC_{24h} von Linezolid mit C_{min} zeigt Abb. 29. Der Regressionskoeffizient von 0,97 weist auf einen linearen Zusammenhang der beiden Kennzahlen hin.

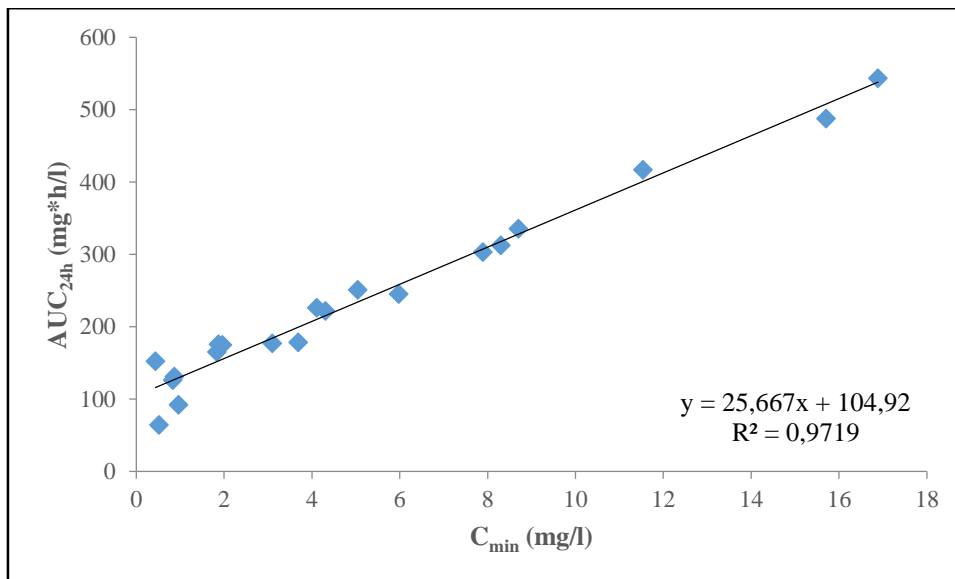


Abb. 29: Lineare Korrelation von C_{min} und AUC_{24h} bei Linezolid-Therapie

Meropenem

Die patientenindividuellen Plasmaspiegelverläufe der Meropenem-Gruppe zeigt Abb. 30. Die Spitzenspiegel liegen im Bereich 35,6 (PatID 03) bis 83,2 mg/l (PatID 20). Der niedrigste Talspiegel wurde mit 3,1 mg/l bei PatID 05 gemessen, der höchste bei PatID 20 mit 22,2 mg/l.

Der aus den individuellen Messwerten ermittelte durchschnittliche Plasmaspiegelverlauf ist in Abb. 31 im Vergleich zum Plasmaspiegelverlauf gemäß Fachinformation dargestellt.

Die pharmakokinetischen Parameter zeigt Tab. 33.

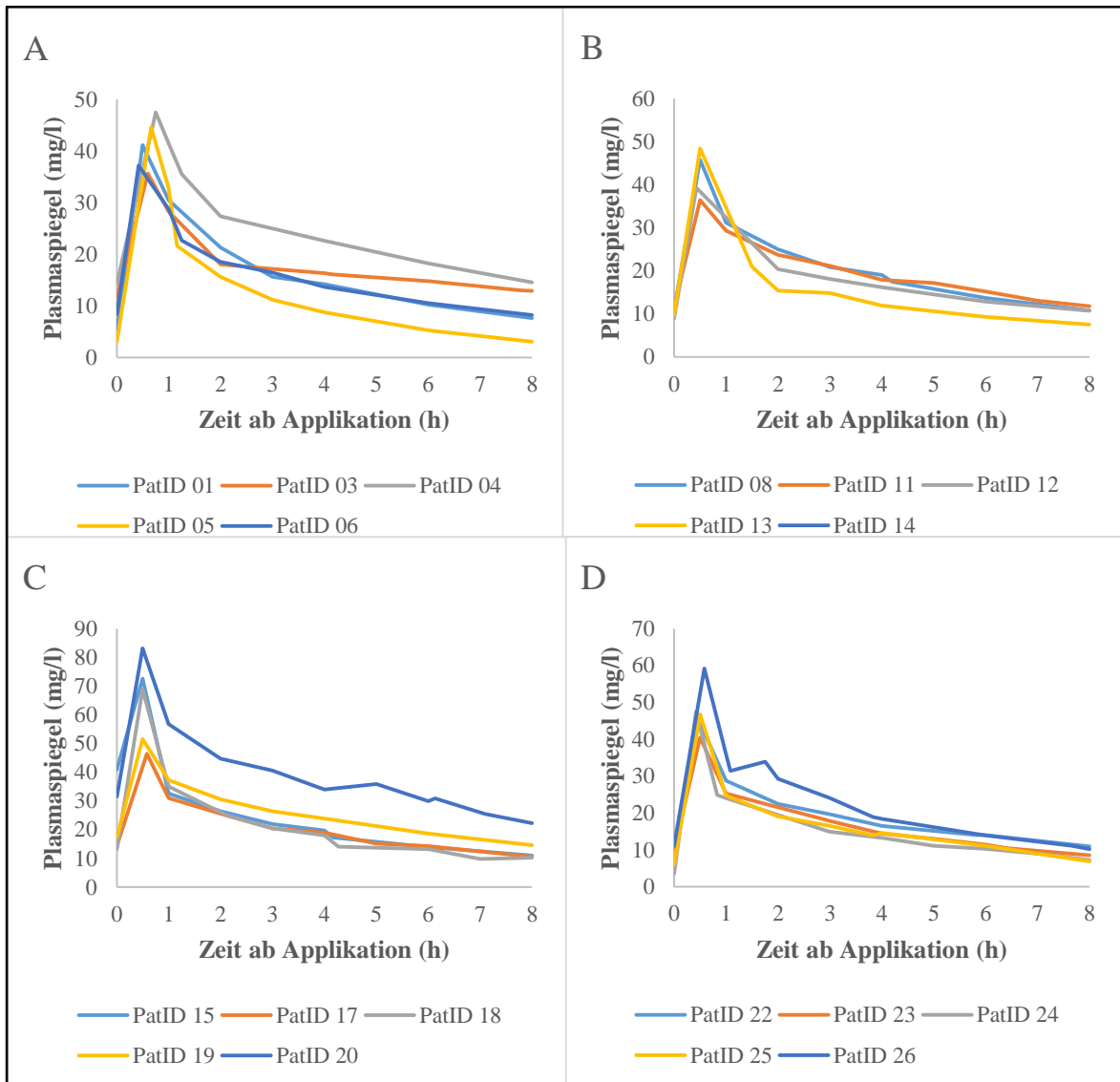


Abb. 30: Patientenindividuelle Plasmaspiegelverläufe von Meropenem; pro Abschnitt A-D jeweils für 5 aufeinanderfolgend rekrutierte Patienten

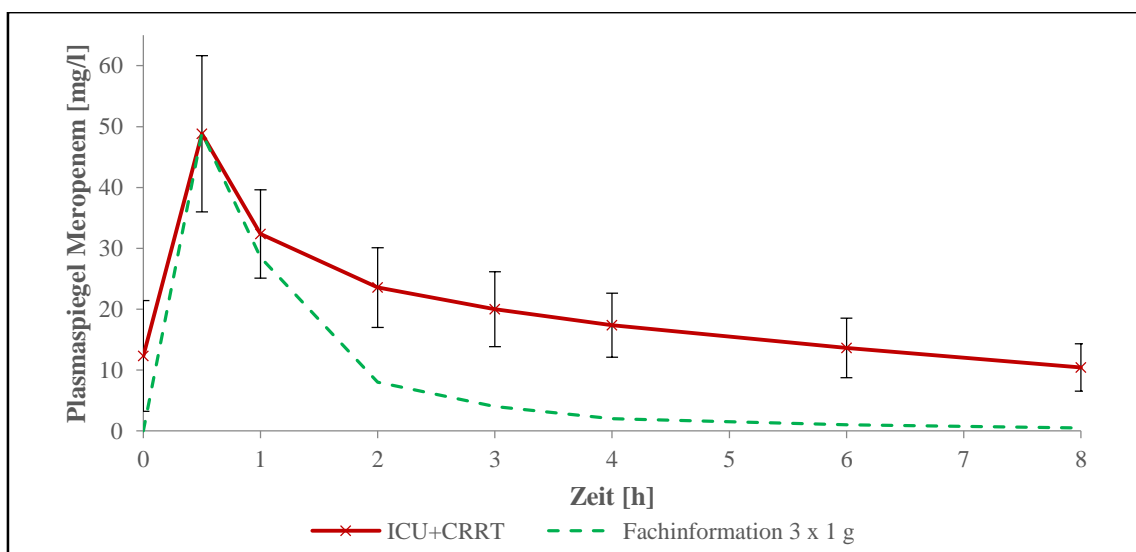


Abb. 31: Durchschnittlicher Plasmaspiegelverlauf mit Standardabweichung von Meropenem nach 3 x tgl. 1 g i.v. bei 20 Studienpatienten (ICU+CRRT) im Vergleich zur Angabe in der Fachinformation (95) bei gleicher Dosierung

Tab. 33: Pharmakokinetische Parameter von Meropenem bei 20 Intensivpatienten mit CRRT im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation (95)

Kinetischer Parameter	Intensivpatienten mit CRRT ^a	Fachinformation Meropenem
C _{max} (mg/l)	48,8 (± 12,9)	49
C _{min} (mg/l)	9,6 (± 4,3)	0,5
t _{1/2} (h)	5,2 (± 1,4)	1
k _{el} (1/h)	0,141 (± 0,028)	0,693 ^b
AUC _{0-8h} (mg*h/l)	156,0 (± 46,9)	62,3
CL _{tot} (ml/min)	114,5 (± 29,6)	~ 250
V _D (l)	26,0 (± 6,9)	11 - 27
V _D /kg (l/kg)	0,32 (± 0,09)	0,25
MRT (h)	3,1 (± 0,2)	k.A. ^c

^a Mittelwert (± Standardabweichung) aus n = 20; ^b errechnet aus t_{1/2} nach Fachinformation; ^c keine Angabe

Die Plasmaspiegelmessungen bei Intensivpatienten mit CRRT und Meropenem-Therapie zeigen einige Abweichungen zu den Angaben der Fachinformation im terminalen Teil des Dosierungsintervalls. Während C_{max} mit 48,8 mg/l fast identisch zur Fachinformationsangabe ist, liegt C_{min} mit 9,6 mg/l im Vergleich zu 0,5 mg/l deutlich höher. Dies wirkt sich auf die terminale Halbwertszeit aus, denn sie erhöht sich um das 5-fache. Die Gesamt-Clearance ist etwa um die Hälfte verringert. Da sich somit mehr Wirkstoff während des Dosierungsintervalls im Körper befindet, ist AUC_{0-8h} deutlich angestiegen. Im Mittel bleibt ein Meropenem-Molekül etwa 3,1 h im Körper. Auch die errechneten körperrgewichtabhängigen Verteilungsvolumina weisen im Durchschnitt erhöhte Werte auf. Im Vergleich zur Linezolid-Gruppe fällt die relativ geringe Standardabweichung der Messwerte auf, die durch geringere interindividuelle Unterschiede der Plasmaspiegelverläufe bedingt ist.

4.2.3 Antibiotische Effektivität von Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit CRRT

Linezolid

Tab. 34 gibt die im Studienverlauf erhaltenen durchschnittlichen PK/PD-Zielparameter für MHK-Werte von 2 und 4 mg/l an.

Für eine MHK von 2 mg/l liegen die PK/PD-Zielparameter überwiegend im Zielbereich. Bei einer MHK von 4 mg/l wird das Kriterium für die zeitabhängige Wirksamkeit ebenfalls erfüllt, jedoch nicht für den AUC-Zielwert.

Tab. 34: PK/PD-Zielparameter bei Intensivpatienten mit CRRT für Linezolid bei verschiedenen MHK-Vorgaben

PK/PD-Zielkriterium Linezolid	Sollwert	Antibiotische Effektivität bei Intensivpatienten mit CRRT, n = 20, Mittelwert (± Standardabweichung)
%T>MHK = 2 mg/l (%)	> 40	91,9 (± 15,7)
%T>MHK = 4 mg/l (%)	> 40	81,6 (± 25,0)
AUC (h) für MHK = 2 mg/l	80-120	119,5 (± 64,0)
AUC (h) für MHK = 4 mg/l	80-120	59,8 (± 32,0)

Abb. 32 stellt die AUC-Messwerte bei den einzelnen Patienten graphisch dar. Hier zeigt sich, dass für eine MHK von 2 mg/l 5 der 20 Patienten den Zielbereich unterschreiten. Für eine MHK = 4 mg/l fallen 11 weitere Patienten unter den Grenzwert von 80 h. Im Zielbereich befinden sich bei der MHK 2 mg/l bzw. 4 mg/l 7 bzw. 2 Patienten und oberhalb des Zielwerts von 120 h bei der MHK 2 mg/l bzw. 4 mg/l 8 bzw. 2 Patienten.

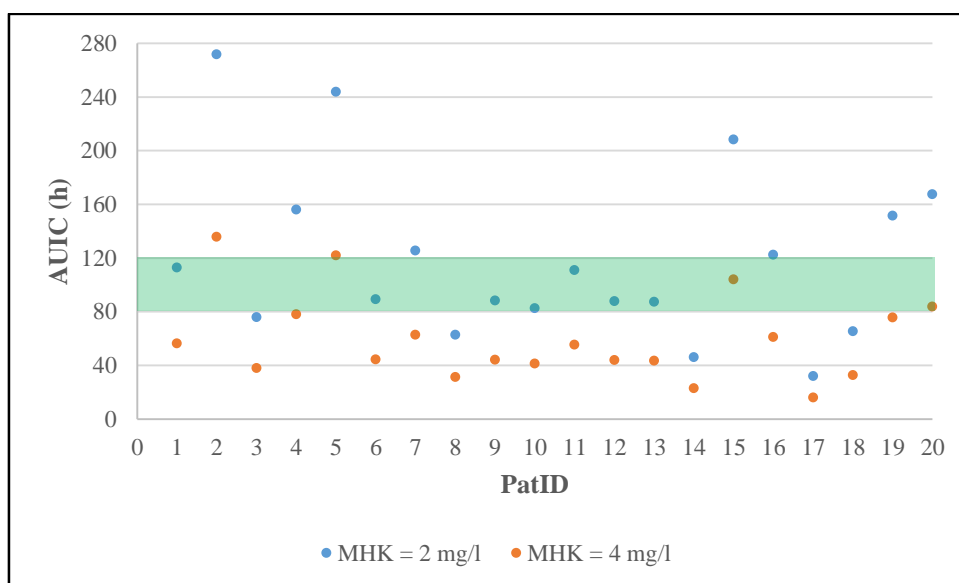


Abb. 32: Patientenindividuelle AUC-Messwerte für Linezolid bei MHK = 2 und 4 mg/l; das grüne Feld markiert den Zielbereich

Die aus den patientenindividuell errechneten PK/PD-Zielkriterien für beide MHK-Werte abgeleiteten Therapiebewertungen zeigt Tab. 35.

Tab. 35: Antibiotische Effektivität der Linezolid-Therapie bei 20 Intensivpatienten mit CRRT für MHK = 2 und 4 mg/l

MHK	Potentielle Unterdosierung	Adäquate Therapie	Potentielle Überdosierung
2 mg/l	5 (25 %)	7 (35 %)	8 (40 %)
4 mg/l	16 (80 %)	1 (5 %)	3 (15 %)

Es besteht ein großer Unterschied in der antibiotischen Effektivität abhängig von der MHK des Krankheitserregers. Bei einer MHK von 2 mg/l dominieren adäquate Therapie und Überdosierungen, während bei einer angenommenen MHK von 4 mg/l 80% der Linezolid-Patienten mit CRRT unterdosiert sind. Nur bei einem Patienten erfolgte die Einteilung als potentiell überdosiert alleine aufgrund des $C_{\min} > 10$ mg/l (PatID 24), bei allen anderen Patienten war das AUIC-Kriterium ausschlaggebend.

Die statistische Auswertung ergab die in Tab. 36 dargestellten Resultate.

Tab. 36: Statistische Tests zur Bewertung der Linezolid-Therapie bei Intensivpatienten mit CRRT für MHK = 4 mg/l; Nullhypothese ist in allen Fällen als kein signifikanter Unterschied definiert

Statistischer Test und Fragestellung	Ergebnis	Bewertung
t-Test %T>MHK = 4 mg/l größer als 40%?	$P = 2,4 \cdot 10^{-7} < \alpha = 0,025$	Nullhypothese ablehnen
t-Test AUIC für MHK = 4 mg/l kleiner als 80 h?	$P = 0,005 < \alpha = 0,025$	Nullhypothese ablehnen
Binomialverteilung Anzahl der Unterdosierungen statistisch signifikant?	$P = 1,4 \cdot 10^{-8} < \alpha = 0,025$	Nullhypothese ablehnen
95%-Konfidenzintervall nach Pearson-Clopper Ermittlung des prozentualen Anteils unterdosierter Patienten bei MHK = 4 mg/l	Punktschätzer = 0,8 $p_u = 0,56$ $p_o = 0,94$	95% Konfidenzintervall ist 0,56 - 0,94

Die t-Tests ergaben, dass das Zielkriterium für den Parameter %T>MHK auch für eine MHK von 4 mg/l statistisch signifikant überschritten, jedoch das AUIC-Ziel von 80 h bei gleicher MHK nicht erreicht wird. Der Test auf Binomialverteilung zeigt, dass die Anzahl der Unterdosierungen von Linezolid in der vorliegenden Studie trotz der relativ niedrigen Fallzahl signifikant war. Das 95%-Konfidenzintervall liegt zwischen 0,56 und 0,94 bei einem Punktschätzer von 0,8. Linezolid ist folglich bei einer angenommenen MHK von 4 mg/l in dieser Studie bei 80% der Patienten unterdosiert, die tatsächliche Anzahl an Unterdosierungen liegt mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit zwischen 56 und 94%.

Meropenem

Die antibiotische Effektivität in Form der durchschnittlichen %T>MHK-Messwerte für die Meropenem-Gruppe zeigt Abb. 33. Es wurde der MHK-Bereich für in der Regel sensibel und intermediär getestete Krankheitserreger beschrieben. Bei vorgegebener MHK von 2 mg/l (sensibel) erfüllen alle Patienten das %T>MHK-Kriterium zu 100%. Der durch-

schnittliche Anteil des Dosierungsintervalls, in dem der Plasmaspiegel die MHK überschreitet, nimmt bei intermediär empfindlichen Bakterienspezies nur geringfügig ab. Selbst bei einer MHK von 8 mg/l liegen die Plasmaspiegel noch während $96,3 \pm 10,2$ % des Dosierungsintervalls über der MHK.

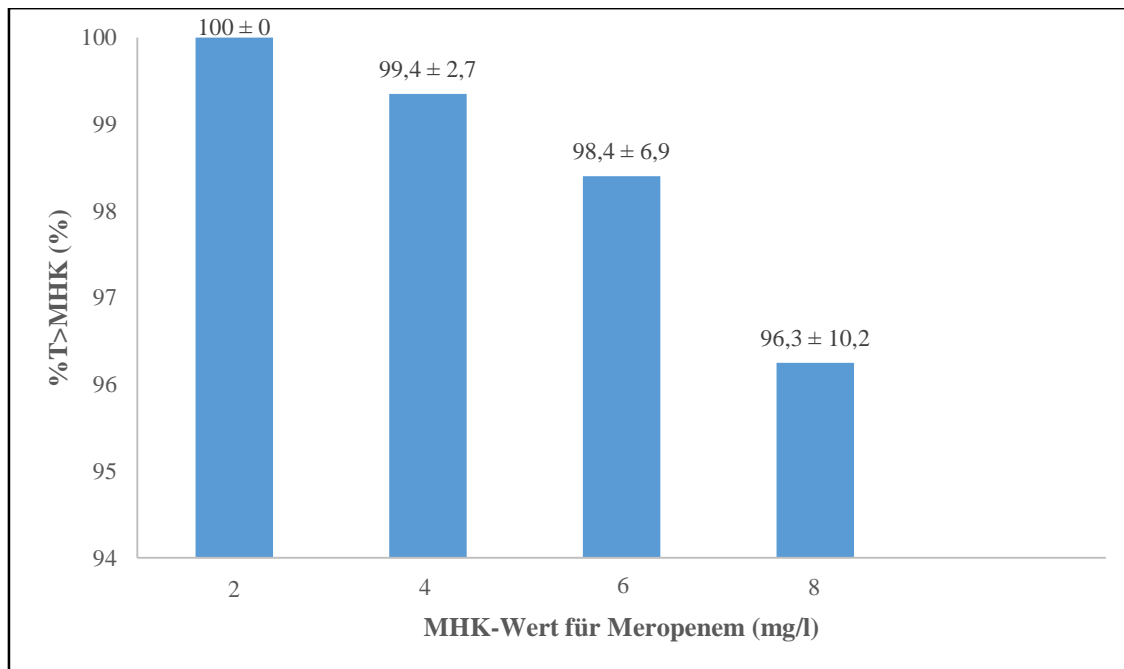


Abb. 33: Durchschnittlicher %T>MHK-Zielwert für 20 Intensivpatienten mit CRRT und Meropenem-Therapie bei ausgewählten MHK-Werten zwischen 2 mg/l und 8 mg/l (Bereich sensibel bis intermediär getestete Bakterien)

Zudem erreichten alle Patienten Plasmaspiegel, die über der 3-fachen MHK lagen. Die aus den gemessenen Plasmaspiegelverläufen anhand der PK/PD-Kriterien abgeleiteten Therapiebewertungen für Meropenem zeigt Tab. 37.

Tab. 37: Bewertung der Meropenem-Therapie bei 20 Intensivpatienten mit CRRT für ausgewählte MHK-Werte zwischen 2 mg/l und 8 mg/l (Bereich sensibel bis intermediär getestete Bakterien)

MHK	Potentielle Unterdosierung	Adäquate Therapie	Potentielle Überdosierung
2 mg/l	0	17 (85 %)	3 (15 %)
4 mg/l	0	20 (100 %)	0
6 mg/l	0	20 (100 %)	0
8 mg/l	0	20 (100 %)	0

Alle Patienten waren mit der Meropenem-Dosierung von 3 x tgl. 1 g i.v. mindestens adäquat dosiert, selbst bei intermediär empfindlichen Bakterien. Lediglich 3 Patienten wurden bei einer MHK von 2 mg/l als überdosiert klassifiziert, da ihre Talspiegel im Dosierungs-

tervall bei 14,3 mg/l (PatID 04), 14,6 mg/l (PatID 19) bzw. 22,2 mg/l (PatID 20) und damit oberhalb der 6-fachen MHK lagen.

Der t-Test zur Prüfung auf einen signifikanten Unterschied zwischen durchschnittlichem Talspiegel der Studienpatienten und 3x MHK (für MHK = 2 mg/l) ergab einen P-Wert von 0,001 ($< \alpha = 0,025$). Damit ist belegt, dass für eine angenommene MHK = 2 mg/l der Talspiegel im Mittel signifikant höher ist als 3x MHK. Für die Meropenem-Dosierung von 3 x tgl. 1 g i.v. besteht demnach die hohe Wahrscheinlichkeit, dass bei Intensivpatienten mit CRRT während des kompletten Dosierungsintervalls der Plasmaspiegel die Untergrenze des optimalen Zielbereichs für empfindliche Keime übersteigt. Gleichzeitig ist indirekt auch bewiesen, dass C_{\min} bei diesem Patientenkollektiv signifikant höher liegt als in der Fachinformation angegeben.

Die statistische Auswertung bezüglich Unterdosierungen entfiel, da keine Unterdosierung vorlag (s. Tab. 37). Die Wahrscheinlichkeit einer Unterdosierung von Meropenem bei 3 x tgl. Applikation von 1 g bei Intensivpatienten mit CRRT ist demnach sehr gering.

4.2.4 Steuerung der CRRT und Ergebnisse der Messungen aus Filtratproben

Die während der Studie vorliegenden Steuerungsparameter der CRRT beider Gruppen zeigt Tab. 38.

Vorrangig wurde eine CVVHD mit CiCa-Antikoagulation eingesetzt. Die CVVHDF wurde in 5 von 6 Fällen als Postdilutionsmethode angewendet. Die CRRT-Intensität betrug 16,5 - 47,7 ml/kg/h in der Linezolid- und 16,7 - 40 ml/kg/h in der Meropenem-Gruppe. Damit lagen die durchschnittlichen Flussraten der Dialyselösungen nahe am Standard-Bereich (siehe Kapitel 3.2.4). Die eingesetzten Filter waren im Mittel etwas mehr als 24 h in Betrieb, als die Messreihe begonnen wurde. Die Flüssigkeitsbilanz betrug im Durchschnitt -900 ml in der Linezolid-Gruppe und -1500 ml in der Meropenem-Gruppe. Die Patienten befanden sich also überwiegend in einer Phase des Flüssigkeitsentzugs. 4 bzw. 5 Patienten wiesen am Tag des TDM eine geringe Nierenfunktion mit Ausscheidung von maximal 700 bzw. 660 ml Urin während des TDM-Dosierungsintervalls auf. 55% der Patienten beider Gruppen waren anurisch.

Tab. 38: Steuerungsparameter der CRRT und Flüssigkeitsbilanz am Tag des TDM bei jeweils 20 Patienten mit Linezolid- bzw. Meropenem-Therapie

Steuerungsparameter der CRRT / Messwert	Linezolid-Gruppe	Meropenem-Gruppe
Verfahren		
CVVHD (n)	14	14
CVVHDF (davon Prä-/Postdilution) (n)	6 (1/5)	6 (1/5)
Alter des Filters zu Beginn des TDM (h)	27 (\pm 15)	26 (\pm 17)
Antikoagulation		
CiCa (n)	12	13
Heparin (n)	4	5
Argatroban (n)	3	1
Epoprostenol (n)	1	1
Flussraten		
BFR (ml/min)	114 (\pm 17)	114 (\pm 15)
DFR (ml/h)	1877 (\pm 290)	1869 (\pm 313)
UFR (ml/h)	151 (\pm 49)	158 (\pm 67)
SFR ^a (ml/h)	662 (\pm 49)	677 (\pm 98)
CRRT-Intensität (ml/kg/h)	28,0 (\pm 8,4)	25,4 (\pm 6,0)
Flüssigkeitsbilanz des Patienten am TDM-Tag (ml)	-916 (\pm 1945)	-1537 (\pm 1412)
Urinausscheidung während Dosierungsintervall (ml)	120 (\pm 186)	102 (\pm 163)
Patienten mit vorhandener Restnierenfunktion (n) ^b		
Oligurische Patienten (n) ^c	5	4
Anurische Patienten (n) ^d	11	11

^a nur bei CVVHDF; ^b > 0,5 l Urin/Tag; ^c 0,1-0,5 l Urin/Tag; ^d < 0,1 l Urin/Tag

Linezolid

Tab. 39 zeigt die für Linezolid berechneten pharmakokinetischen Parameter aus den Konzentrationsbestimmungen in den Filtratproben. Die Vergleichswerte aus der Fachinformation stellen die Situation bei physiologischer Nierenfunktion ohne CRRT dar.

37,3% der Linezolid-Dosis (224 mg) fanden sich durchschnittlich im Filtrat. Die CL_{CRRT} lag somit bei 27,8 ml/min (ca. 32% der CL_{tot}), wobei die CVVHD Linezolid geringfügig effektiver eliminiert als die CVVHDF. Diese Werte sind vergleichbar mit der renalen Clearance beim Nierengesunden. Folglich weicht auch die nicht-CRRT-vermittelte Clearance kaum von der extrarenalen Clearance nach Fachinformation ab ($CL_{extraren} = 65\%$ vs. $CL_{non-CRRT} = 68,1\%$). Der S_C liegt bei 0,86. Die über S_C abgeschätzte Plasmaproteinbindung von Linezolid lag im Mittel bei nur 14%.

Tab. 39: Aus den Filtratproben ermittelte pharmakokinetische Parameter von Linezolid bei 20 Intensivpatienten mit CRRT als Mittelwert (\pm Standardabweichung) im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation (67)

Pharmakokinetische Parameter	Studienpatienten Mittelwert (\pm SD)	Fachinformation
Linezolid-Menge im Filtrat (mg)	224,0 (\pm 105,3)	210
Anteil Linezolid-Menge im Filtrat von Dosis (%)	37,3 (\pm 17,6)	35
S_c	0,86 (\pm 0,15)	entfällt
CL_{CRRT}^a bzw. CL_{ren} (ml/min)	27,8 (\pm 5,8)	30-50
CL_{CVVHD} (ml/min) ^b	29,1 (\pm 4,3)	entfällt
CL_{CVVHDF} (ml/min) ^c	24,7 (\pm 8,0)	entfällt
Anteil der CL_{CRRT} bzw. CL_{ren} an CL_{tot} (%)	32,0 (\pm 15,1)	35
$CL_{non-CRRT}$ bzw. $CL_{extraren}$ (ml/min)	82,2 (\pm 62,9)	70-150
Anteil der $CL_{non-CRRT}$ bzw. $CL_{extraren}$ an CL_{tot} (%)	68,1 (\pm 15,1)	65
PPB (%)	14 (\pm 15)	31

^a berechnet aus allen CL_{CVVHD} und CL_{CVVHDF} ; ^b bei 14 Patienten; ^c bei 6 Patienten

Für Linezolid konnte keine Korrelation zwischen den Steuerungsparametern (CRRT-Intensität und DFR) und der Clearance durch das Nierenersatzverfahren gefunden werden. Es besteht lediglich eine leichte Tendenz zu erhöhter CL_{CRRT} bei schnellerem Dialysatfluss, jedoch mit einem niedrigen Korrelationskoeffizienten R^2 von nur 0,36 (Abb. 34).

Auch die Verwendungsdauer des Filters führt zu keiner sichtbaren Veränderung der Elimination von Linezolid durch die Nierenersatztherapie (Abb. 35).

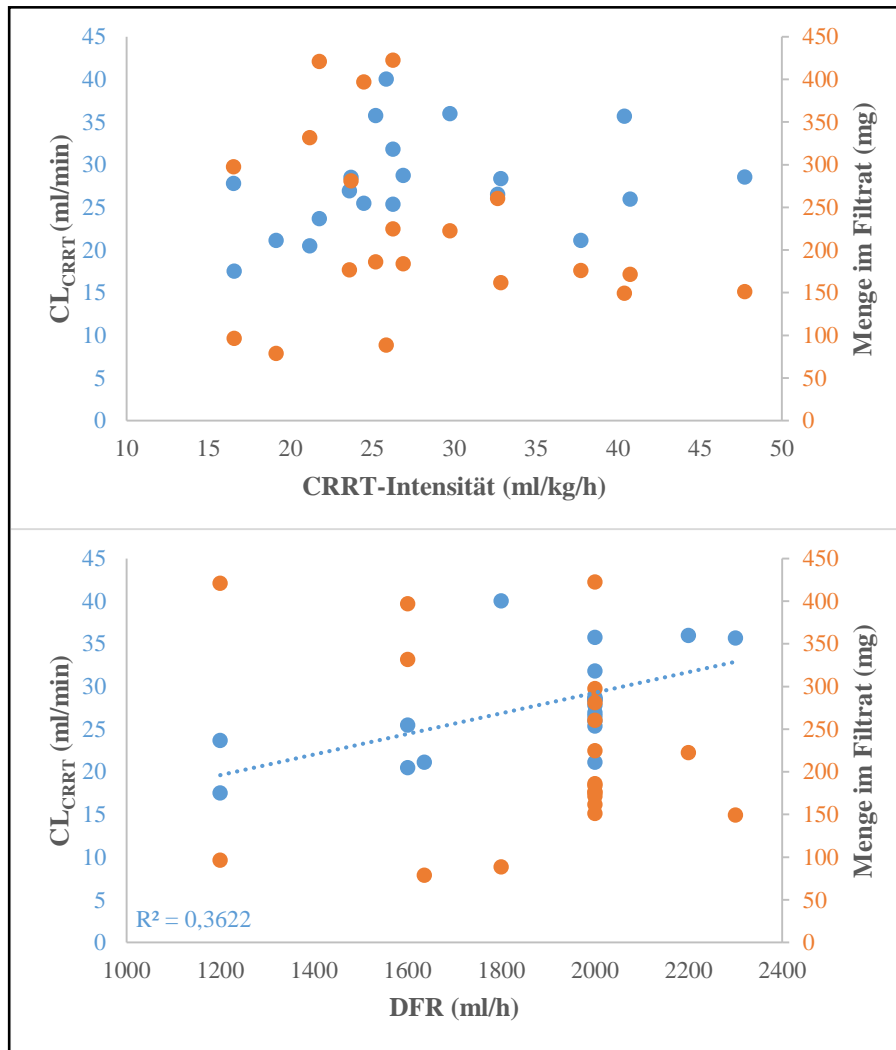


Abb. 34: Korrelation der Steuerungsparameter der CRRT mit der ausgeschiedenen Menge und CL_{CRRT} für Linezolid

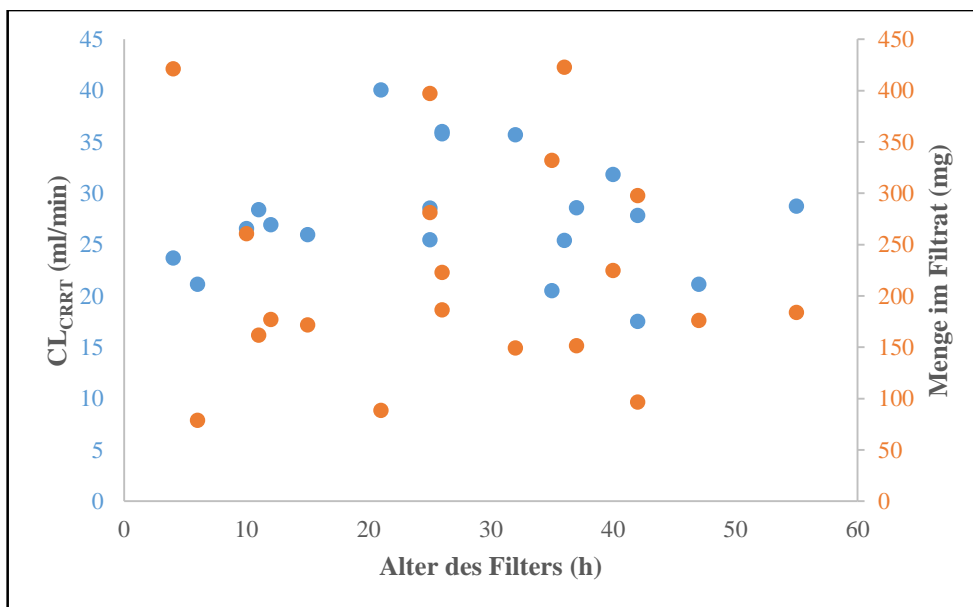


Abb. 35: Zusammenhang zwischen der Elimination von Linezolid durch die CRRT und Alter des Dialysefilters

Meropenem

Tab. 40 zeigt die aus den Konzentrationsmessungen von Meropenem im Dialysfiltrat erhaltenen pharmakokinetischen Parameter im Vergleich zu den Kennzahlen in der Fachinformation bei physiologischer Nierenfunktion.

Tab. 40: Aus den Filtratproben ermittelte pharmakokinetische Parameter von Meropenem bei 20 Intensivpatienten mit CRRT als Mittelwert (\pm Standardabweichung) im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation (95)

Pharmakokinetische Parameter	Studienpatienten	Fachinformation
Meropenem-Menge im Filtrat (mg)	300,4 (\pm 127,4)	700
Anteil Meropenem-Menge im Filtrat von Dosis (%)	30,0 (\pm 12,7)	70
S_c	0,84 (\pm 0,11)	entfällt
CL_{CRRT}^a bzw. CL_{ren} (ml/min)	26,9 (\pm 5,1)	199 (\pm 9)
CL_{CVVHD} (ml/min) ^b	29,2 (\pm 3,0)	entfällt
CL_{CVVHDF} (ml/min) ^c	21,5 (\pm 5,2)	entfällt
Anteil der CL_{CRRT} bzw. CL_{ren} an CL_{tot} (%)	25,4 (\pm 10,5)	70-80
$CL_{non-CRRT}$ bzw. $CL_{extraren}$ (ml/min)	87,6 (\pm 30,1)	ca. 50
Anteil der $CL_{non-CRRT}$ bzw. $CL_{extraren}$ an CL_{tot} (%)	74,7 (\pm 10,5)	20-30
PPB (%)	16 (\pm 11)	2

^a berechnet aus allen CL_{CVVHD} und CL_{CVVHDF} ; ^b n= 14 Patienten; ^c n= 6 Patienten

Obwohl Meropenem bei einem S_c von 0,84 gut über den Filter eliminiert wird, fallen bei der Betrachtung der errechneten Parameter einige Besonderheiten auf. Im Unterschied zum Nierengesunden werden beim Intensivpatienten mit CRRT nur etwa 30% der Dosis im Filtrat wiedergefunden. Die CL_{CRRT} ist etwa um den Faktor 7 geringer als CL_{ren} , der Anteil der renalen Clearance an der CL_{tot} fällt unter CRRT von 70-80% auf 25%. Die nicht-CRRT-vermittelte Clearance nimmt im Vergleich zur extrarenalen Clearance laut Fachinformation zwar zu, jedoch mit einem Anstieg von 50 auf 88 ml/min bei weitem nicht im gleichen Maß wie der Rückgang der renalen Clearance. Der Anteil an der CL_{tot} steigt jedoch von 20-30% auf fast 75% an. Abb. 36 stellt den Sachverhalt graphisch dar (errechnete CL_{tot} s. 4.2.2).

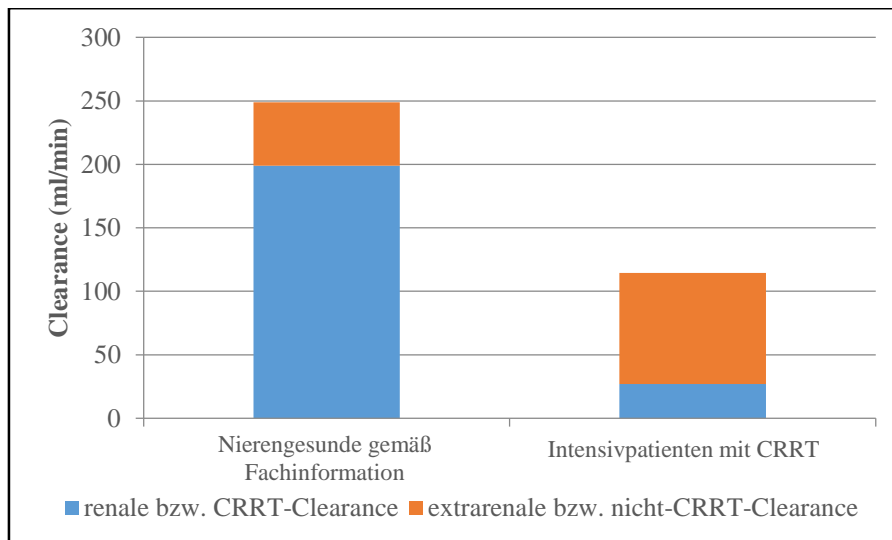


Abb. 36: Verhältnis von renaler zu extrarenaler Clearance von Meropenem bei Intensivpatienten mit CRRT im Vergleich zum Nierengesunden

Wie in der Linezolid-Gruppe konnte für Meropenem keine direkte Korrelation zwischen den Parametern der Dialysesteuerung und der CRRT-Clearance bzw. der im Filtrat gefundenen Meropenem-Menge detektiert werden. Es bestehen auch hier lediglich Tendenzen zu einer verstärkten Ausscheidung des Wirkstoffs durch die CRRT bei schnellerem Dialysatfluss und höherer CRRT-Intensität (s. Abb. 37).

Auch das Alter des Filters nimmt keinen entscheidenden Einfluss auf die Elimination von Meropenem durch die CVVHD(F) (s. Abb. 38).

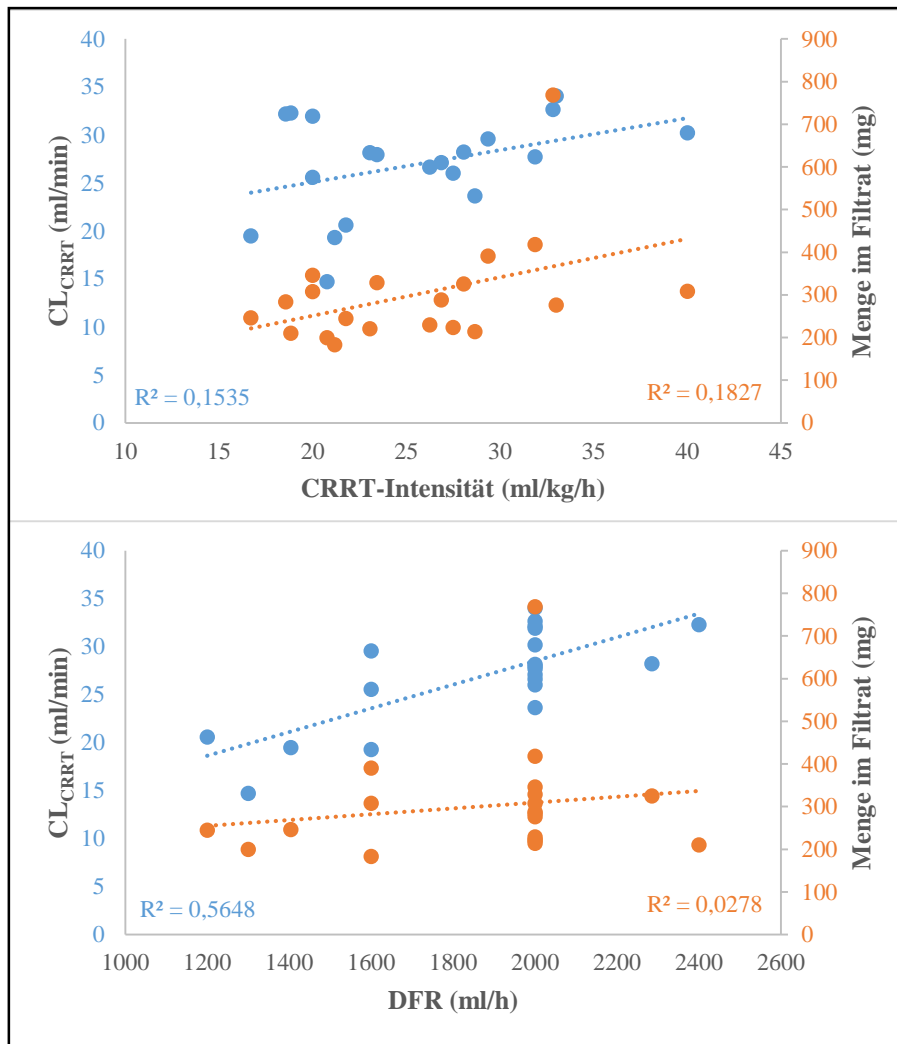


Abb. 37: Korrelation der Steuerungsparameter der CRRT mit der ausgeschiedenen Menge und CL_{CRRT} für Meropenem

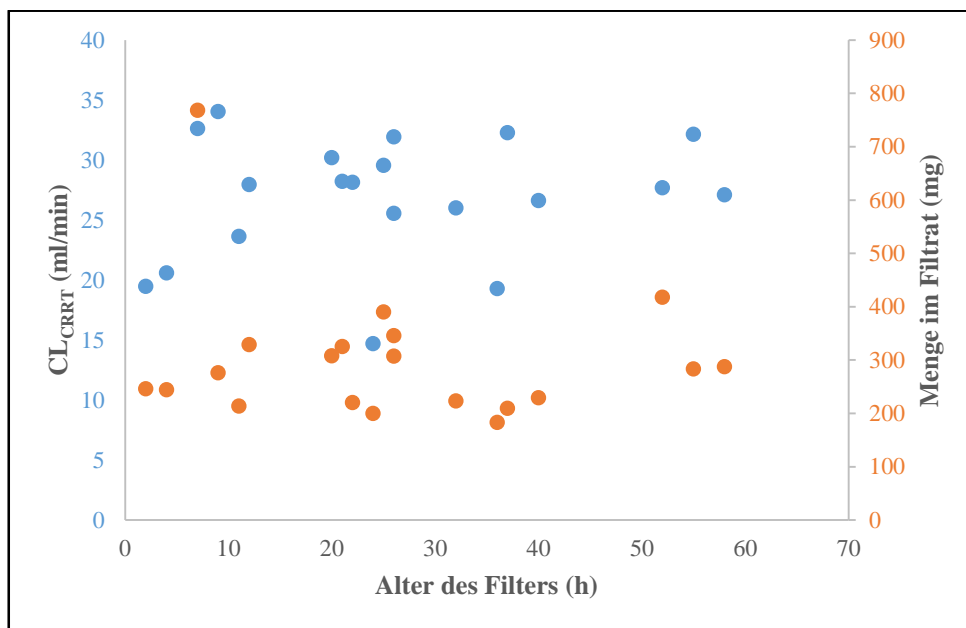


Abb. 38: Zusammenhang zwischen der Elimination von Meropenem durch die CRRT und Alter des Dialysefilters

4.3 Errechnete Dosierungsempfehlungen für Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit CVVHD(F)

Linezolid

Abb. 39 zeigt die errechneten angepassten Tagesdosen für Linezolid gemäß der experimentell bestimmten Plasmaspiegel und die mit CADDy[®] geschätzten Dosierungen im Vergleich. In Abb. 40 werden die praxisüblich optimierten Tagesdosen miteinander verglichen.

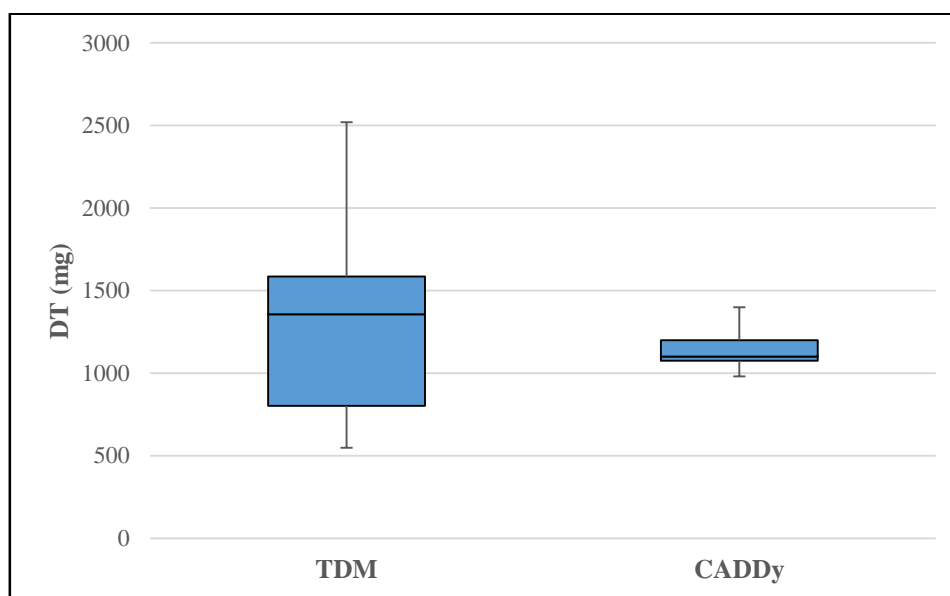


Abb. 39: Vergleich der angepassten Linezolid-Tagesdosen für Intensivpatienten mit TDM oder CADDy[®]

Die mit den beiden Dosierungsmethoden erhaltenen angepassten Tagesdosen von Linezolid bei Intensivpatienten mit CRRT zeigen deutliche Unterschiede. Zwar liegt der Median gemäß TDM-Messung und Berechnung mit 1350 mg nur geringfügig höher als der mit CADDy[®] erhaltene (1100 mg), doch die Variabilität der einzelnen Tagesdosen ist in der TDM-Gruppe deutlich größer. Hier ergeben sich maximale Dosisempfehlungen von bis zu 2500 mg pro Tag, jedoch auch sehr geringe von nur 550 mg. Bei der Berechnung mittels CADDy[®] schwanken die Empfehlungen zwischen 980 und 1400 mg.

Bei der Anpassung der Dosierungsempfehlungen auf praxisübliche Einzeldosierungen und Dosierungsintervalle fällt ein noch deutlicherer Unterschied auf. Dann erhält man mit CADDy[®] bei fast allen Patienten die Dosierungsempfehlung von 1200 mg gemäß Fachinformation. Lediglich für einzelne Patienten ergeben sich Dosierungen von 1800 mg. Gemäß TDM ergibt sich im Median eine Tagesdosis von 1800 mg mit einzelnen höheren Do-

sierungsempfehlungen bis 2400 mg und niedrigeren Dosierungsempfehlungen bis 600 mg. Die Streuung ist ebenfalls deutlich größer.

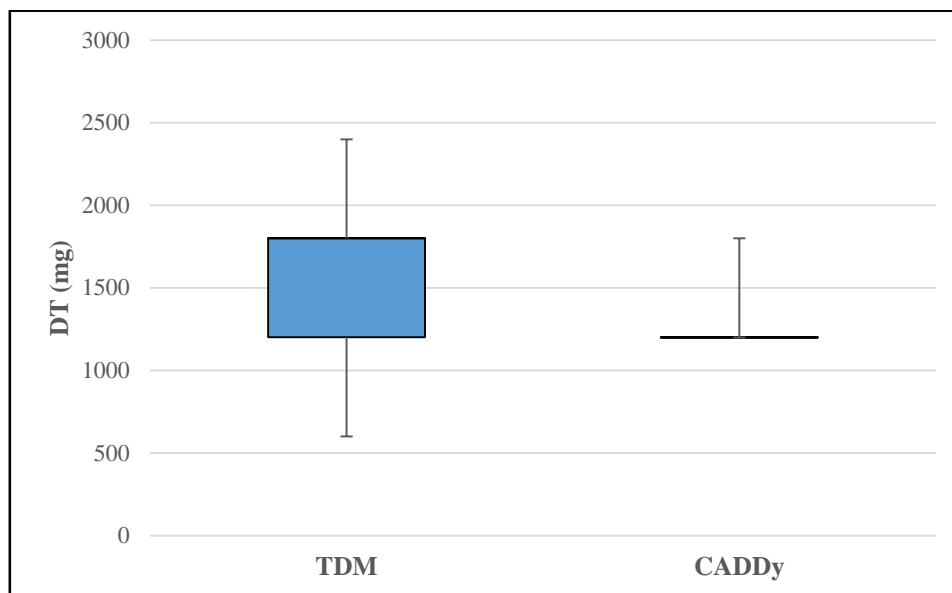


Abb. 40: Vergleich der praxisnah angepassten Linezolid-Tagesdosen für Intensivpatienten mit TDM oder CADDy[®]

Meropenem

In Abb. 41 sind die errechneten patientenindividuell angepassten Tagesdosen für Meropenem gemäß TDM im Vergleich zu den angepassten Tagesdosen nach CADDy[®] dargestellt.

In Abb. 42 werden die praxisüblich optimierten Tagesdosen miteinander verglichen.

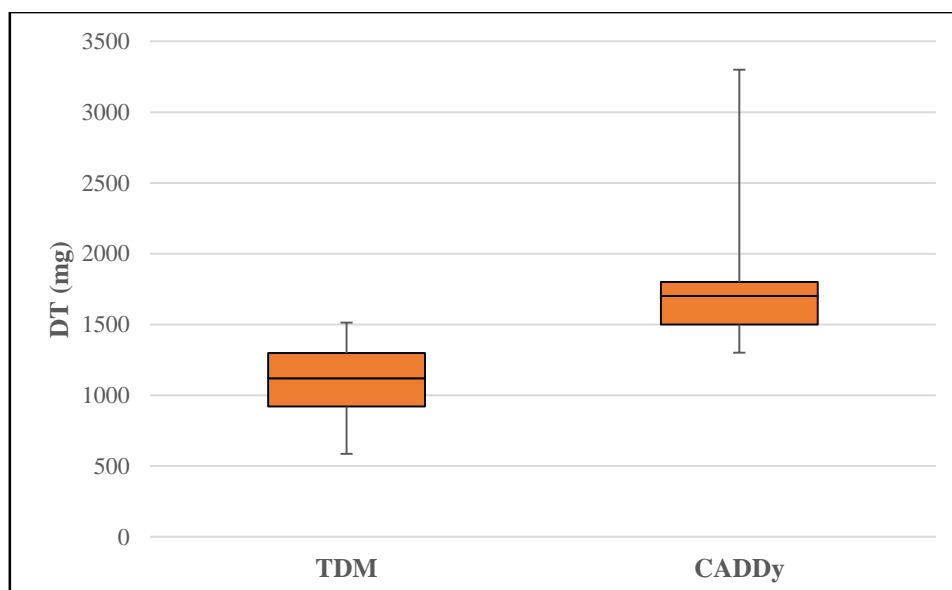


Abb. 41: Vergleich der angepassten Meropenem-Tagesdosen für Intensivpatienten mit TDM oder CADDy[®]

Die mittels CADDy[®] kalkulierte optimierte Tagesdosis für Meropenem liegt bei jedem Patienten deutlich höher als die mit der TDM-Methode errechnete. Im Median ergibt sich eine etwa 1,5-fache Dosis (1120 mg vs. 1700 mg). Mit Ausnahme von 2 Patienten in der CADDy[®]-Variante (3000 und 3500 mg) sind die optimierten Tagesdosen sehr gleichmäßig verteilt.

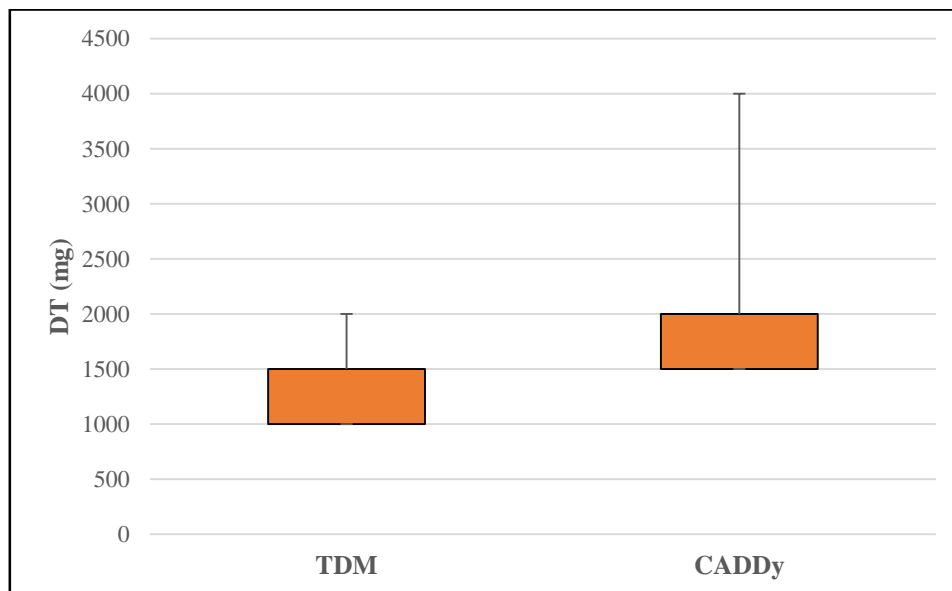


Abb. 42: Vergleich der praxisnah angepassten Meropenem-Tagesdosen für Intensivpatienten mit TDM oder CADDy[®]

Bei der praxisangepassten Optimierung werden die empfohlenen Tagesdosen einander weiter angenähert. In der TDM-Berechnung ergibt sich dann eine gleichmäßige Verteilung von 1000-1500 mg (Median 1500 mg). Nur ein Patient würde auf Basis dieser Berechnung eine Tagesdosis von 2000 mg Meropenem erhalten. Gemäß der Berechnung mit CADDy[®] sollte die optimierte praxisangepasste Dosierung im Median 2000 mg betragen, nur bei zwei Patienten resultieren höhere Dosierungen (3000 und 4000 mg). Folglich ist die mit CADDy[®] erhaltene Dosisempfehlung erneut etwa 1,5-mal so groß wie die TDM-Empfehlung.

5 Diskussion

5.1 Analytisches Verfahren zur Bestimmung von Linezolid und Merope- nem

5.1.1 Präanalytik und HPLC-UV-Methode

Zur quantitativen Bestimmung von Arzneistoffen in Mehrkomponentenmischungen wie Blut oder Filtrationsflüssigkeit eignen sich chromatographische Verfahren wie HPLC mit UV/Vis-Detektion sehr gut. Durch die Auftrennung der in der Probe enthaltenen Substanzen an der stationären Phase der Säule und die spezifische Messung im Detektor können genaue und reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden.

Die Detektionswellenlängen sind immer vom Detektor selbst abhängig, vor allem von der Konfiguration der Lampe und der Diodenarray-Platte. Während Ertapenem und Merope-
nem bei der Methode von Bias et al. (148) bei $\lambda = 300$ nm ausgewertet werden, wurden mit dem hier verwendeten Waters-Detektor die Absorptionsmaxima bei $\lambda = 307$ bzw. 309 nm gemessen. Andere verfahrenstechnische Faktoren führten dazu, dass die Peaks der beiden Analyten deutlich früher auftraten als in der zitierten Methode ($t_R = 4,4$ min für Merope-
nem anstatt 7,7 min, $t_R = 5,7$ min für Ertapenem anstelle von 10,5 min). Dies kann durch potentiell geringere Toträume des Gerätes, höheren Druck im Leitungssystem oder eine leicht variierende Säulenzusammensetzung begründet sein. Die Modifikationen des Fließ-
mittelgradienten dienten der schnelleren Meropenem-Elution und der besseren Darstellung des Linezolid-Peaks. Dieser tritt nach $t_R = 7,8$ min auf und kann bei 254 nm ausgewertet werden. Aufgrund der insgesamt schnelleren Elution konnte die Laufzeit auf 12 min ver-
kürzt werden.

Zur Quantifizierung von Arzneistoffen aus biologischem Material bedarf es einer Aufbe-
reitung der Proben vor der eigentlichen Analyse, da zelluläre und hochmolekulare Bestand-
teile das Säulenmaterial zerstören und eine reproduzierbare Analyse unmöglich machen
könnten. Die Aufarbeitungsschritte sollten möglichst wenig apparativen und zeitlichen
Aufwand verursachen, um für einen späteren Einsatz der Methode in der Routine eine Ma-
terial- und Zeitersparnis zu generieren. Die Präanalytik erfolgte in leicht modifizierter
Weise analog zu Bias et al. (148). Im ersten Schritt wird das Blutplasma durch Zentrifuga-
tion von den zellulären Bestandteilen getrennt. Im Anschluss erfolgt durch Zugabe der

Fällungslösung die Protein-Denaturierung. Die gefällten Proteine können ebenfalls durch Zentrifugation abgetrennt werden. Bei der Fällung werden die Wirkstoffe aus einer potentiell vorliegenden Proteinbindung freigesetzt. In der modifizierten Präanalytik wurden 50 µl mehr Fällungslösung als erwartet benötigt, da Linezolid in Vorversuchen mit den geplanten 500 µl Fällungslösung nicht komplett wiedergefunden wurde. Die Zentrifugationsschritte entfallen bei Probenmaterial, das keine Zellen oder Proteine enthält.

Das entwickelte Analysenverfahren zur Parallelbestimmung von Linezolid und Meropenem aus Blut- und Filtratproben ist schnell und einfach durchführbar. Für eine Einführung in die Routineanalytik kann die Methode darüber hinaus als Basis für die Bestimmung weiterer Wirkstoffe genutzt werden.

5.1.2 Validität des Messverfahrens

Chromatographische Methoden mit UV/Vis-Detektion bieten grundsätzlich eine hohe Selektivität. Dies konnte im Rahmen der Validierung mit der Bestimmung der Auflösung mit 35 weiteren Arzneistoffen bestätigt werden. Auch während der Analyse der Patientenproben trat nie ein störendes Signal bei Meropenem und Linezolid auf, die UV-Spektren der auszuwertenden Peaks stimmten immer mit denen der Standards überein. Beide Substanzen können selektiv, genau und präzise quantifiziert werden. Der Ertapenem-Peak hingegen wird bei Vorhandensein von Cipro- oder Levofloxacin von deren Signalen teilweise überlagert ($R_s < 1,4$). Da Fluorchinolone in der UMM häufig eingesetzt werden, spricht das gegen die Verwendung von Ertapenem als internen Standard. Zudem scheint sich der Wirkstoff entsprechend den Ergebnissen der Prüfung auf Matrixeffekte in Plasma und Dialysaten anders zu verhalten als die beiden Zielantibiotika, was sich auch im Durchschnittsgehalt bei der Prüfung auf Präzision widerspiegelt. Aufgrund der Ergebnisse der Validierung war eine Verwendung von Ertapenem als interner Standard nicht angezeigt. Da die Methode ansonsten stabil und zumindest die Genauigkeit korrekt war, wurde Ertapenem als Qualitätskontrolle in der Analyse belassen. So konnte festgestellt werden, ob die Volumina während der Präanalytik korrekt pipettiert waren. Für die Überprüfung der Kalibriergeraden wurden allerdings in jedem Lauf externe Standards von Linezolid und Meropenem eingesetzt.

Weitere Validierungsschritte bestätigten die Linearität von Konzentration und Peakfläche im gewünschten Messbereich mit R^2 nahe am Optimum. Linezolid wurde zu Beginn nur

bis maximal 30 mg/l kalibriert. Später im Verlauf der klinischen Studie eingesetzte Standards mit 35 mg/l bestätigten jedoch die Linearität auch bei Konzentrationen oberhalb dieses Bereichs. Die höher konzentrierten Standards waren erforderlich, da bei einem Patienten ein Plasmaspiegel oberhalb des Kalibrierbereichs gefunden wurde. Auch bei Meropenem traten solche Werte 5-mal auf, hier wurde dann analog mit Standards höherer Konzentration der lineare Bereich bis zu 85 mg/l bestätigt.

Die untere Bestimmungsgrenze LLOQ für Meropenem liegt bei 1 mg/l. Zwar sind auch bei Konzentrationen bis 0,25 mg/l die Signalhöhen 5-fach höher als das Grundrauschen der Matrix, jedoch ergab die Genauigkeitsprüfung bereits eine deutliche Varianz der Messwerte bei 1 mg/l, die nur noch das LLOQ-Varianzkriterium erfüllte. Für Linezolid liegt die LLOQ bei 2 mg/l.

Die Stabilitätsmessungen ergaben, dass die Patientenproben für eine eventuell nötige Wiederholungsmessung noch einige Zeit aufbewahrt werden können. Die Plasmaproben sind bei -26°C mindestens 3 Wochen stabil, ebenso die Filtratproben im Kühlschrank. Die Filtratproben dürfen jedoch nicht eingefroren werden, da bei Meropenem bereits nach einer Woche zu viel Wirkstoff verloren geht. Meropenem ist laut Europäischem Arzneibuch (159) in wässriger Lösung instabil, mögliche Einflussfaktoren sind pH-Wert, Lösungsmittel, Temperatur und Konzentration (168). Es verwundert daher nicht, dass im Test-Dialysat Wirkstoff verloren geht. Eigenartigerweise tritt dieser Effekt jedoch ausschließlich bei den Proben aus dem Tiefkühlschrank auf. Eine pH-Wert-Bestimmung ergab in den Test-Dialysaten aus dem Kühlschrank Werte um $\text{pH} = 8 - 8,5$, während die im Tiefkühler gelagerten Proben nach Auftauen einen pH-Wert von > 9 aufwiesen. Es besteht daher die Vermutung, dass es während des Gefrier- und/oder Auftauprozesses zu einer pH-Wert-Verschiebung kommt, die die Degradation von Meropenem beschleunigt. Eventuell kommt es hier zur bereits bekannten Dimerisierungsreaktion (168;169) in Folge einer Konzentrierung der Lösung während des Gefrier- bzw. Auftauprozesses (170). Die Zersetzung von Meropenem verläuft in Plasmaproben aufgrund der Pufferwirkung der Blutbestandteile langsamer.

Vorbereitete Ertapenem-Lösung 200 mg/l kann bei Tiefkühlagerung mindestens 2 Monate lang verwendet werden.

Nach der Präanalytik sind die Proben im Autosampler bei 2-8°C mindestens 24 h physikalisch-chemisch stabil. Für eine eventuell notwendige Wiederholungsmessung wären folglich frische Proben herzustellen. Der Untersuchungszeitraum orientierte sich am Zeitbedarf für die HPLC-Analyse einer Messreihe und wurde daher nicht über 24 h hinaus fortgeführt.

Die beschriebene HPLC-UV-Methode erfüllt die EMA-Vorgaben zur Validierung einer Analysenmethode zur Quantifizierung von Arzneistoffen aus biologischem Material (158). Auch die Teilvalidierung der Reserve-HPLC-Apparatur entsprach den gestellten Anforderungen und konnte zum Ausfallmanagement eingesetzt werden.

5.2 Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit CVVHD(F) im Rahmen der MerLiN-Studie

5.2.1 Patientenkollektiv der Studie

Das in die klinische Studie eingeschlossene Patientenkollektiv bildete den chirurgischen Durchschnittspatienten der Anästhesie-Intensivstation der UMM ab, wobei Körpergröße und Gewicht meistens auf einer groben Schätzung beruhten. Die Beschreibung der Patienten und der Nierenersatztherapie erfolgte anhand des von Li et al. geforderten Datensatzes (61), der zum Ziel hat, eine möglichst ideale Dokumentation aller möglichen Einflussfaktoren (z.B. Organfunktionen) auf den Plasmaspiegel der Antibiotika zu erhalten.

Alle Patienten befanden sich in einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock mit akutem, dialysepflichtigem Nierenversagen. Da das TDM beider Wirkstoffe im Steady-State der Antibiotikatherapie durchgeführt werden sollte, befanden sich die Patienten in der Regel schon in der Flüssigkeitsentzugsphase und nicht mehr im Zustand des Kapillarleck-Syndroms, bei dem eine deutliche Positivbilanz auftritt. Im Mittel wurde das TDM an Tag 4 der jeweiligen Antibiotikatherapie durchgeführt. Daher beschränkt sich diese Studie auf die Beschreibung der späten Phase der Therapie, auf den Zustand in der frühen Phase kann kein Rückschluss gezogen werden. Aufgrund der hohen Flüssigkeitsrestriktion in der frühen Phase einer Sepsis ist dort eher mit niedrigeren Plasmaspiegeln als den hier beschriebenen zu rechnen, was für die Applikation einer Loading Dose mit anschließender Anpassung an die Elimination durch die CRRT spricht, wie von Seyler et al. (103) beschrieben.

Insgesamt wurden im Studienzeitraum von November 2013 bis März 2015 auf der Anästhesie-Intensivstation der UMM 160 Patienten mit Linezolid und 141 Patienten mit Meropenem therapiert. 81 bzw. 67 dieser Patienten erhielten auch eine CRRT. Somit werden durch die Studienpopulation 12,5% aller Linezolid-Patienten und 25% der Linezolid-Patienten mit CRRT beschrieben. Für Meropenem sind dies etwa 14% aller und ca. 40% der CRRT-Patienten. Da nicht alle CRRT-Patienten des Rekrutierungszeitraums gleichzeitig die Antibiotikatherapie und die CRRT erhalten, ist der Anteil an diesem Kollektiv sogar noch deutlich höher einzuschätzen. Die Fallzahl von 20 Messungen pro Antibiotikum ist daher repräsentativ.

Die Infektions-Foci befanden sich vor allem im Abdomen mit dem entsprechenden Erregerspektrum. Hochresistente Problemkeime wurden nur vereinzelt nachgewiesen, sodass theoretisch eine frühere Deeskalation der Therapie in Frage kommen könnte.

Die Hälfte der Studienpatienten überlebte den Intensivaufenthalt nicht, jedoch war die MerLiN-Studie nicht darauf ausgelegt, das klinische Outcome mit den Antibiotikaspiegeln zu korrelieren (insbesondere die Fallzahl ist hierfür zu niedrig). Die Laborparameter des Patientenkollektivs lagen vielfach im Mittel außerhalb des Normbereichs. So lag bei fast allen Patienten ein erniedrigter Plasmaeiweißanteil vor (Zielbereich 64-83 g/l), auch der Hämatokrit-Wert als Marker für die Blutzusammensetzung lag immer unterhalb von 39-49%. Die Messwerte für das Gesamt-Bilirubin ergaben im Durchschnitt erhöhte Werte in beiden Antibiotika-Gruppen, sodass von einer eingeschränkten Leberfunktion im Patientenkollektiv ausgegangen werden muss. 8 Patienten in der Linezolid-Gruppe wiesen dabei Normwerte zwischen 0,2-1,2 mg/dl auf, in der Meropenem-Gruppe wurden 6 Patienten als normwertig eingestuft. Die recht hohen Score-Werte für SAPS II, TISS-28 und SOFA sind typisch für kritisch kranke Patienten mit CRRT im Zustand der Sepsis. Sie belegen den sehr schweren Krankheitszustand der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

5.2.2 Plasmaspiegel von Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit CVVHD(F)

Linezolid

Obwohl bei den Intensivpatienten mit CVVHD(F) im Durchschnitt eine Tendenz zu erhöhten Linezolid-Plasmaspiegeln besteht, kann aufgrund der hohen Standardabweichung kein signifikanter Unterschied zu den in der Fachinformation beschriebenen Plasmaspiegeln

festgestellt werden. Die fehlende Signifikanz ist durch die sehr großen interindividuellen Unterschiede bei den Studienpatienten bedingt. Die Ähnlichkeit der Plasmaspiegelverläufe zu denen bei Patienten mit physiologischer Nierenfunktion bestätigt die Resultate von Meyer et al., die dies für CVVH-Patienten beschrieben (90). In der Folge entsprachen auch die meisten für die CVVHD(F) errechneten pharmakokinetischen Parameter den in der Fachinformation aufgeführten Angaben. Die Halbwertszeit scheint sich um nur 1 h zu verlängern, die AUC steigt in der Folge an. Eine Ausnahme bildet die deutlich verringerte Plasmaproteinbindung. Diese kommt vermutlich durch zwei Faktoren zustande. Einerseits wurden bei allen Patienten der Linezolid-Gruppe erniedrigte Gesamt-Eiweiß-Werte gefunden, es steht also weniger Protein zur Bindung des Wirkstoffs zur Verfügung. Außerdem wird Linezolid in der Präanalytik aus der Plasmaproteinbindung freigesetzt, sodass auch der eigentlich gebundene Anteil quantifiziert wird. Dieser Fakt ist Grund für eine möglicherweise falsch niedrige Angabe der errechneten Plasmaproteinbindung. Beide Faktoren erklären darüber hinaus die erhöhten Plasmaspiegel.

Übereinstimmend mit der Studie von Zoller et al. (79), die sowohl bezüglich des Patientenkollektivs als auch Dialysesteuerung vergleichbar ist, wurden auch sehr variable Linezolid-Plasmaspiegel gemessen. Jedoch konnte für stark erhöhte oder erniedrigte Werte keine eindeutige Begründung bei den Laborparametern der Patienten gefunden werden. Die maximalen Spiegel wurden bei Patienten mit einer zwar verringerten, jedoch nicht extrem reduzierten Leberfunktion gemessen (PatID 07: Bilirubin 2,51 mg/dl, SOFA 8; PatID 11: Bilirubin 2,45 mg/dl, SOFA 15). Ähnlich verhält es sich mit den Talspiegeln. PatID 09 zeigte beispielsweise einen C_{\min} von 0,44 mg/l bei einem Serum-Bilirubin von 1,03 mg/dl und SOFA 4, während PatID 15 mit 0,83 mg/l einen ähnlichen C_{\min} bei gleichzeitigem Serum-Bilirubin von 14,68 mg/dl und SOFA 11 aufwies. Die Leberfunktion stellt damit eher einen untergeordneten Faktor für die Plasmaspiegeländerung von Linezolid dar.

Ebenfalls überraschend war, dass lediglich bei PatID 15 eine Knochenmarkstoxizität im Verlauf der Therapie auftrat, obwohl dessen Plasmaspiegel eher als zu niedrig eingestuft worden waren. Bei allen anderen Patienten trat diese typische Nebenwirkung nicht auf, jedoch wurde auch nur PatID 15 über die maximal zugelassene Therapiedauer von 4 Wochen mit Linezolid behandelt. Es scheint daher für die Toxizität der Substanz eher die Therapiedauer als die Höhe des Talspiegels entscheidend zu sein.

Die lineare Korrelation von C_{\min} zu AUC_{24h} , die Zoller et al. fanden (79), konnte in der MerLiN-Studie bestätigt werden. Die Therapiesteuerung von Linezolid ist somit anhand einer Talspiegelbestimmung möglich. Dies wird in Kapitel 5.2.3 näher erläutert.

Meropenem

Anhand des Meropenem-Plasmaspiegelverlaufs wird deutlich, dass die pharmakokinetische Beschreibung dieses Antibiotikums mit einem 2-Kompartiment-Modell passend ist. Es bilden sich während des Dosierungsintervalls deutlich eine α -Phase, in der sich die Substanz schnell ins Gewebe verteilt, und eine terminale β -Phase, in der eine konstante Elimination des Wirkstoffs abläuft (164). Die interindividuellen Schwankungen, die bereits beschrieben sind (60;120;121), wurden auch hier gefunden, jedoch in einem für Intensivpatienten vertretbaren Maß. Der Plasmaspiegel weicht vor allem in der terminalen Phase des Dosierungsintervalls signifikant von den Angaben der Fachinformation ab, was durch eine verlängerte Halbwertszeit erklärt wird. Diese kommt durch eine nur noch halb so große CL_{tot} beim Intensivpatienten mit CVVHD(F) zustande. Dadurch kumuliert Meropenem, was in Einklang mit dem Ergebnis von Seyler et al. (103), jedoch im Widerspruch zur These von Thalhammer et al. steht, die eine vergleichbare Elimination zum Normalpatienten mit einer Halbwertszeit von nur 2,5 h für eine CVVH beschrieben (123).

Wie bei Linezolid konnte auch für Meropenem keine eindeutige Erklärung für variable Plasmaspiegelverläufe anhand der Laborparameter festgestellt werden, die einen Rückschluss auf die Eliminationsleistung der Ausscheidungsorgane zulassen. Die maximalen Plasmaspiegel von über 70 mg/l traten wahrscheinlich in Folge einer verspäteten Applikation der vorhergehenden Dosis auf. Auch die erhöhten Konzentrationen zu Beginn der Messreihe mit über 30 mg/l weisen darauf hin (PatID 15 und 20). Ein entscheidender Einfluss der Restnierenfunktion wurde nicht beobachtet. Die PatID 03,13 und 15 hatten die höchsten eGFR-Werte, jedoch lagen ihre Talspiegel in der Nähe des Mittelwerts. Auch die Leberfunktion scheint kein allein entscheidendes Kriterium darzustellen, was aufgrund der nur sehr geringen Elimination von Meropenem über die Faeces bei physiologischer Leberfunktion erwartet werden konnte. Deutlich wird dies am Plasmaspiegelverlauf von PatID 17. Dieser hatte am TDM-Tag ein Serum-Bilirubin von 21,76 mg/dl und SOFA-Score 12 und wies einen Talspiegel von 10,5 mg/l auf. PatID 18 lag mit einem Talspiegel von 10,2 mg/l im ähnlichen Bereich, hatte jedoch mit Serum-Bilirubin 1,74 mg/dl und SOFA-Score

6 deutlich bessere Werte. Der maximal aufgetretene Talspiegel von 22,2 mg/l trat sogar bei einem Patienten mit guter Leberfunktion auf (Serum-Bilirubin = 0,7 mg/dl am TDM-Tag).

Das körpergewichtsbezogene Verteilungsvolumen von Meropenem wurde als erhöht gemessen, sodass auch hier bestätigt werden konnte, dass im Zustand der Sepsis Wirkstoffe vermehrt aus dem Plasma ins Gewebe verteilt werden. Dies wurde offensichtlich, obwohl die meisten Patienten sich bereits in der Phase des Flüssigkeitsentzugs befanden (siehe Kapitel 4.2.4). In der Initialphase der antibiotischen Therapie, die in der Studie nicht mit Spiegelmessungen begleitet wurde, werden die Plasmaspiegel von Meropenem vermutlich geringer sein (103;171). Schetz (131) empfiehlt daher die Wahl der höchsten zugelassenen Dosis zu Beginn einer Nierenersatztherapie. Dies wäre für Meropenem auf Basis der Ergebnisse für CVVHD(F)-Patienten eine geeignete Möglichkeit, denn die Substanz besitzt ein günstiges Sicherheitsprofil. Es wurden im Verlauf der Studie keine UAW beobachtet, die kausal mit Meropenem in Verbindung gebracht werden konnten.

5.2.3 Antibiotische Effektivität von Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit CVVHD(F)

Linezolid

Die Dosierung von 2 x tgl. 600 mg Linezolid i.v. reicht bei kritisch kranken Patienten mit CVVHD(F) nur aus, um die PK/PD-Zielkriterien für sensible Keime mit einer MHK bis 2 mg/l zu erfüllen. Zwar wird das zeitabhängige Kriterium %T>MHK auch bei einer angenommenen MHK von 4 mg/l signifikant erfüllt, allerdings fällt dann der AUC-Wert bei insgesamt 80% der Patienten unter den Zielbereich. Dies bekräftigt die Aussagen von Carcelero et al. (86), die bei 2 Patienten mit CVVHDF ähnliche Resultate erhielten. Laut der statistischen Auswertung wären mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit 56-94% der Intensivpatienten mit CVVHD(F) unterdosiert. Aufgrund des ähnlichen Plasmaspiegelverlaufs wie in der Fachinformation, beschrieben für Patienten mit physiologischer Nierenfunktion, würde die Unterdosierung auch für diese gelten. Es ist von einer MHK von 4 mg/l auszugehen, da Linezolid der Behandlung von hochresistenten *Staphylococci* und *Enterococci* vorbehalten sein sollte. Für empfindlichere Varianten stehen andere Antibiotika zur Verfügung.

Zusätzlich deuten die Studienergebnisse in Übereinstimmung mit Pea et al. und Zoller et al. (79;91) darauf hin, dass ein TDM für Linezolid sinnvoll sein könnte. Dieses ist auf-

grund der vielfältigen Quantifizierungsmöglichkeiten des Wirkstoffs und der linearen Korrelation von C_{\min} und AUC_{24h} einfach durchführbar. Es ist lediglich eine Talspiegelbestimmung während eines Dosierungsintervalls nötig, auf Basis der MHK wird dann der Zielspiegel ausgewählt. Abb. 43 veranschaulicht den Zielbereich des TDM von Linezolid anhand einer Talspiegelbestimmung für $MHK = 4 \text{ mg/l}$, basierend auf der in Kapitel 4.2.2 dargestellten Abb. 29.

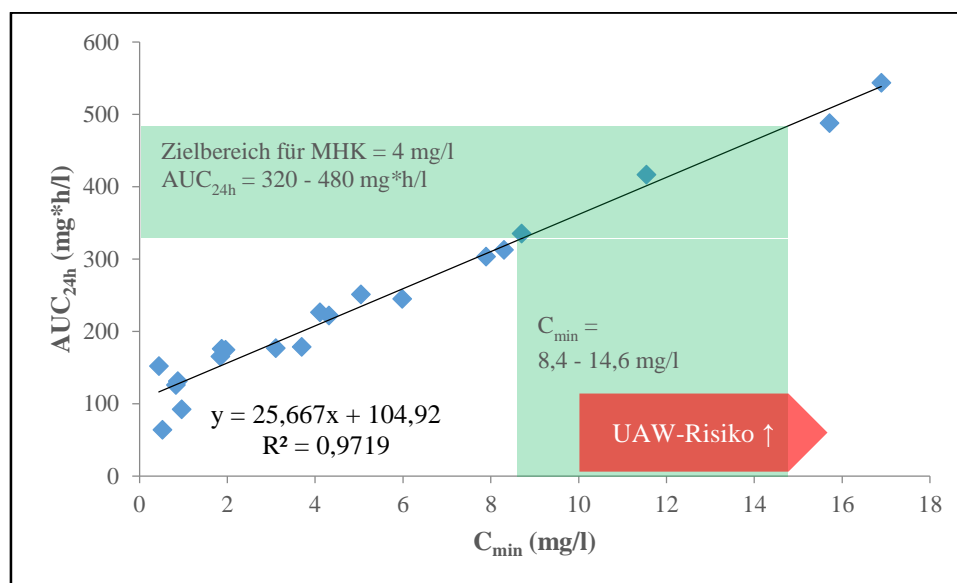


Abb. 43: TDM-Zielbereich des Talspiegels einer Linezolid-Therapie bei $MHK = 4 \text{ mg/l}$ unter Berücksichtigung der UAW-Grenze von 10 mg/l

Für eine $MHK = 4 \text{ mg/l}$ ergibt sich somit unter Berücksichtigung der UAW-Grenze ein Ziel-Talspiegel von $8,4 - 10 \text{ mg/l}$. Der bereits von Cattaneo et al. (73) angedachte therapeutische Bereich von Linezolid mit UAW-Grenzwerten von $C_{\max} = 22 \text{ mg/l}$ und $C_{\min} = 10 \text{ mg/l}$ ist aufgrund der beschriebenen inter- und intraindividuellen Plasmaspiegelschwankungen als eng zu bezeichnen. Da möglicherweise auch der Spitzenspiegel Einfluss auf die Verträglichkeit von Linezolid hat, könnte eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 2 h die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöhen. Diese Empfehlung liegt zudem noch im Bereich der Zulassung (67).

Eine Dosiserhöhung von Linezolid auf $3 \times 600 \text{ mg}$ und eine TDM-gesteuerte Therapie scheinen letztlich zumindest bei Risikopatienten angebracht zu sein. Zum Risikoprofil zählen definitiv Intensivpatienten mit CRRT. Rechnet man die Anzahl der in der MerLiN-Studie ermittelten Unterdosierungen auf das Gesamtkollektiv der Linezolid-Patienten der Anästhesie-Intensivstation während des Studienzeitraumes hoch, ergibt sich ein Anteil von

10% unterdosierten Patienten bezogen auf alle Linezolid-Patienten und 20% unterdosierten Patienten bezogen auf das Kollektiv mit CVVHD(F). Die letztere Häufigkeit wird zudem unterschätzt, denn nicht immer überschneiden sich der CRRT-Zyklus und die Linezolid-Therapie. Diese Häufigkeiten entsprechen den publizierten Häufigkeiten an Linezolid-Therapieversagern von 10-30% (78;79). Zwar ist nicht davon auszugehen, dass alle nicht erfolgreichen Behandlungen mit Linezolid durch eine CRRT begründet sind, jedoch ist das Nierenersatzverfahren zusammen mit der schweren Grunderkrankung, möglicherweise weniger sensiblen pathogenen Bakterien auf Intensivstationen und der nur schwer vorher-sagbaren Pharmakokinetik als Risikofaktor einzustufen.

Die Abhängigkeit der antibiotischen Effektivität von der MHK des Krankheitserregers ist lange bekannt; bei Linezolid fällt der Unterschied zwischen 2 und 4 mg/l jedoch deutlich ins Gewicht. Problematisch hierbei ist, dass auf den mikrobiologischen Befunden für beide MHK-Werte zurzeit lediglich ein „S“ für „sensibel“ ausgegeben wird. Aufgrund des kritischen Zusammenhangs ist die Angabe des konkreten Zahlenwertes der MHK zu fordern, was auch Roberts et al. unlängst empfohlen haben (25).

Meropenem

In der Meropenem-Gruppe der MerLiN-Studie wurden die in der überwiegenden Zahl der Publikationen berichteten Angaben zur antibiotischen Effektivität auch für Intensivpatienten mit CVVHD(F) und den Ultraflux®-Filter mit 1,8 m² Oberfläche bestätigt (60;103;117;123;124). Die Dosierung von 3 x tgl. 1 g Meropenem führte in der vorliegenden Studie zu adäquaten Plasmaspiegeln. Sogar bis zu einer MHK von 8 mg/l, die als Grenze zwischen intermediären und resistenten Erregern definiert ist, würden bei allen Patienten adäquate Dosierungen erreicht werden (vgl. Krueger et al. (115) für 2 x 1 g). Begünstigend wirken sich hier die erniedrigte CL_{tot} und die folglich verlängerte Halbwertszeit der Substanz aus, die den terminalen Abschnitt der Plasmaspiegelkurve signifikant oberhalb der unteren Grenze des Zielbereichs für MHK = 2 mg/l halten.

Die drei als überdosiert eingestuften Patienten (bei MHK = 2 mg/l) zeigten keine Nebenwirkung der Therapie. Da in der Fachinformation bei 3 x tgl. 2 g Meropenem ein Spitzenspiegel von 125 mg/l beschrieben wird (95), lag keine Überdosierung im eigentlichen Sinn vor, sondern lediglich eine unnötig zu hohe Dosis. Es scheint bei Intensivpatienten mit CVVHD(F) in der späten Phase der Therapie eine Anpassung der Dosis nach unten mög-

lich zu sein (z.B. auf 3 x 0,5 g tgl.). Da die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht auf die Frühphase der Therapie übertragbar sind und dort niedrigere Plasmaspiegel erwartet werden, ist eine Dosisreduktion in der Frühphase nicht empfehlenswert. Dort sollte in Übereinstimmung mit der Tarragona-Strategie (Kapitel 1.2.2) weiterhin die 3 x tgl. 1 g-Dosis verabreicht werden. Bei Verdacht auf eine Infektion mit weniger sensiblen Bakterienarten ist sogar die Dosiserhöhung bis zur Maximaldosis von 3 x tgl. 2 g in Betracht zu ziehen.

Ein TDM wird für Meropenem aufgrund der großen therapeutischen Breite und den immer erreichten effektiven Plasmaspiegeln bei Intensivpatienten mit CVVHD(F) unter den in der UMM eingesetzten Bedingungen als nicht erforderlich angesehen. Die nun vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass Meropenem bei CRRT-Patienten das bevorzugt einzusetzende Gruppe 1-Carbapenem darstellt. Zum Einsatz von Imipenem bei CRRT-Patienten gibt es deutlich weniger Untersuchungen mit sehr heterogenen Ergebnissen (172). Imipenem besitzt darüber hinaus den Nachteil, dass der unverzichtbar parallel zu applizierende DHP-1-Inhibitor Cilastatin sich in einigen Studien bei CRRT-Patienten anders verhält als der eigentliche Wirkstoff, was ein zusätzliches Risiko für Unter- und Überdosierungen darstellt (172). Zudem scheint Imipenem aufgrund seiner epileptogenen Wirkung eine schlechtere Verträglichkeit bei hoher Dosierung zu besitzen.

5.2.4 Einfluss von CVVHD(F) auf die Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem

Die kontinuierliche Nierenersatztherapie bestand aus einer CVVHD(F) mit den in der UMM gängigen Steuerungsparametern.

Linezolid

Der mittlere S_C von 0,86 zeigt, dass Linezolid bei CVVHD(F) gut über die 1,8 m²-Polysulfon-Filtermembran ausgeschieden wird. Es wurde nur ein kleiner, nicht signifikanter Unterschied in der Eliminationsleistung zwischen CVVHD und CVVHDF beobachtet, jedoch war die Verteilung der Fallzahlen mit 14:6 zu unterschiedlich, um eine gesicherte Aussage zu treffen. Das Nierenersatzverfahren übt in etwa die gleiche Clearance aus wie eine funktionierende Niere, weshalb die im Filtrat gefundene Gesamtmenge etwa der Fachinformationsangabe entspricht.

Der Haupteliminationsweg bleibt jedoch auch beim Intensivpatienten mit CVVHD(F) die extrarenale bzw. nicht-CRRT-vermittelte Clearance mit ca. 68% Anteil an CL_{tot} . Dass die Leberfunktion hier ebenfalls nur eine untergeordnete Rolle spielt (siehe Kapitel 4.2.2), lässt den Rückschluss auf eine nicht-organabhängige Metabolisierung des Wirkstoffs zu. Es scheint, dass die Oxidation von Linezolid zu den beiden beschriebenen Hauptmetaboliten auch im Intensivpatienten mit CVVHD(F) der vorrangige Eliminationsweg bleibt und nicht eingeschränkt wird. Diese Feststellung steht in Einklang mit den durch Meyer et al. veröffentlichten pharmakokinetischen Messungen der beiden Metabolite bei CVVH-Patienten (90). Daraus erklärt sich auch, dass für Linezolid kein entscheidender Zusammenhang zwischen den Steuerungsparametern der Nierenersatztherapie (DFR, CRRT-Intensität, Filteralter) und ausgeschiedener Menge bzw. CRRT-Clearance besteht. Dies spricht zudem gegen vorliegende Adsorptionseffekte der Substanz an die Dialysemembran.

Meropenem

Wie in Kapitel 5.2.2 beschrieben war bei den Intensivpatienten mit CVVHD(F) die CL_{tot} von Meropenem deutlich verringert. Sie fiel von ca. 250 auf 120 ml/min, was vor allem daher rührt, dass die Nierenersatztherapie eine physiologische Nierenfunktion trotz hohem S_C nicht ausreichend ersetzen kann ($CL_{CRRT} \lll CL_{ren}$). Mögliche Gründe hierfür sind das erhöhte Verteilungsvolumen, die erhöhte Plasmaproteinbindung und eine schnellere nicht-CRRT-vermittelte Elimination. Diese nimmt nämlich im Unterschied zur CL_{CRRT} deutlich zu. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Ververs et al. (127) wird bei Intensivpatienten mit CRRT die nicht-CRRT-vermittelte Clearance mit etwa 75% Anteil an CL_{tot} zum Haupteliminationsweg, während beim nierengesunden Patienten nur 20-30% der Muttersubstanz extrarenal ausgeschieden werden. Für die Zunahme der extrarenalen bzw. nicht-CRRT-vermittelten Clearance kommen mehrere Erklärungen in Frage. Eventuell unterliegt der Wirkstoff im kritisch Kranken einer stärkeren Hydrolyse, was für eine organunabhängige Metabolisierung sprechen würde. Außerdem besteht trotz des geringen Einflusses auf den resultierenden Plasmaspiegel die Möglichkeit einer veränderten Elimination über die Leber. Aufgrund der erhöhten Exposition des Körpers gegenüber Meropenem könnten enzymatische Stoffwechselprozesse entsprechend dem Massenwirkungsgesetz hochreguliert werden. Obwohl Carbapeneme hydrophile Substanzen sind, würde dann ein gewisser Anteil an hepatischem Metabolismus für Meropenem existieren, der auch die vermutete Interaktion mit Rifampicin und Valproinsäure erklären könnte (173). Trotz ge-

ringer Datenlage wird dieser Effekt auch bei Imipenem beobachtet (172;174) und bei anderen Betalactam-Antibiotika wie z.B. Piperacillin diskutiert (175;176).

Analog zu Linezolid wurde auch für Meropenem kein signifikanter Unterschied in der Eliminationsleistung von CVVHD und CVVHDF gefunden. Die untersuchten Dialysebedingungen sind im Zusammenhang mit der Meropenem-Therapie bislang einzigartig, denn in keiner der publizierten Studien wurde der Ultraflux®-Polysulfon Filter mit 1,8 m² Austauschoberfläche eingesetzt. Die CVVHD kam bisher nur in einer Studie zum Einsatz (103), dort fand man bei vergleichbarer DFR eine etwas geringere CL_{tot} von 1,15 ml/min/kg (MerLiN-Studie: CL_{tot} = 1,5 ml/min/kg) und ebenfalls keine Unterschiede zwischen CVVHD und CVVHDF. Die geringere CL_{tot} könnte beispielsweise durch eine andere Filtermembran begründet sein (AN69-Membran). Die Eliminationsleistung der CVVHD(F) war unabhängig von der Betriebsdauer des Filters. Die Clearance von Meropenem über die CRRT scheint während eines 72 h-CRRT-Zyklus konstant zu bleiben. Das spricht gegen Adsorptionseffekte von Meropenem an den Polysulfon-Filter.

Die von Beumier et al. (60) und Jamal et al. (128) beschriebene schwache Korrelation der CRRT-Intensität mit der CL_{CRRT} wurde in der vorliegenden Studie nicht gefunden. Es lag lediglich eine tendenzielle Erhöhung der Ausscheidung bei schnellerem Dialysatfluss vor. Der Zusammenhang könnte jedoch auch erst bei höheren Flussraten auftreten, denn in der Studie von Beumier et al. wurde mit CRRT-Intensitäten von bis zu 85 ml/kg/h gearbeitet, während im Verlauf der MerLiN-Studie nur Werte zwischen 16,7 - 40 ml/kg/h erreicht wurden. Die Angaben von Jamal et al. sind aufgrund der parallelen Untersuchung verschiedener CRRT-Varianten inklusive SLED nur eingeschränkt übertragbar.

Insgesamt scheinen aber die Dialysemethode und Dialysebedingungen keinen wesentlichen Einfluss auf die Elimination von Meropenem zu nehmen. Dahingehend tragen die Ergebnisse dieser Untersuchungen auch zu einem wichtigen Erkenntnisgewinn bei.

5.3 Dosierungsempfehlungen für Linezolid und Meropenem bei CRRT

Linezolid

Die Empfehlungen aus CADDy[®] weichen bei Linezolid deutlich vom Ergebnis des TDM ab, vor allem aufgrund der interindividuellen Variabilität der Plasmaspiegelverläufe. Wäh-

rend mittels der CADDy[®]-Simulation bei fast allen Patienten eine 2 x tgl. Gabe von 600 mg empfohlen wird, ergeben die Berechnungen nach TDM eine Standarddosierung von 3 x 600 mg Linezolid (= 1800 mg Tagesdosis) bei Intensivpatienten mit CRRT. Vereinzelt sind sogar noch höhere Dosierungen notwendig, einige Patienten könnten jedoch auch von einer Dosisreduktion profitieren. Zu erwähnen ist allerdings, dass für das angestrebte Plasmaspiegelintervall (8,4-22 mg/l) für die Berechnung von DT_{opt} eine MHK von 4 mg/l angenommen wurde. Dies zeigt wiederum die starke Abhängigkeit der Dosierungsempfehlung von der Empfindlichkeit des Erregers, weshalb erneut die Angabe des MHK-Wertes auf den mikrobiologischen Befunden zu fordern ist.

Für Linezolid konnte durch die Errechnung der benötigten Tagesdosen gezeigt werden, dass das aktuell für diesen Wirkstoff gültige Prinzip „one size fits all“ abgelegt werden sollte und ein individueller Ansatz zur Dosisfindung zu wählen ist. Bei Intensivpatienten mit CRRT geeignet ist ein TDM mit Messung der Talspiegel. Das CADDy[®]-Programm ist aufgrund der zu ungenauen Dosierungsempfehlungen für Linezolid zurzeit nicht empfehlenswert. Dies ist damit zu begründen, dass das Programm seine Dosierungsempfehlung lediglich als Anpassung der vorgegebenen Dosis nach Restnierenfunktion und DFR vornimmt (Q_0 -Prinzip), der Krankheitserreger selbst jedoch in der Berechnung des Zielwertes keine Rolle spielt. Restnierenfunktion und DFR scheinen jedoch bei Intensivpatienten mit CRRT nicht die entscheidenden Einflussfaktoren für die Elimination des Wirkstoffs zu sein.

Meropenem

Für Meropenem erhält man mit der CADDy[®]-Simulation tendenziell zu hohe Dosierungen. Die empfohlenen Tagesdosen sind etwa 1,5-fach höher als mit dem TDM-Algorithmus bestimmt. So ergeben sich hauptsächlich Dosierungsempfehlungen von 2-3 x 500 mg tgl. aus dem TDM-Algorithmus und eine mittlere Tagesdosis von 2 g aus dem CADDy[®]-Rechner, die entweder in 2 oder 4 Einzeldosen aufgeteilt werden kann. Folglich ist auf Basis dieser Ergebnisse bei Intensivpatienten mit CRRT in der späten Phase der Therapie eine Dosisanpassung nach unten möglich, wie bereits in Kapitel 5.2.3 dargestellt. Die beiden Ausreißer aus der CADDy[®]-Rechnung ergaben sich bei Patienten, die bei der letzten SCr-Bestimmung vor CRRT-Beginn noch eine gute Restnierenfunktion nach Cockcroft-Gault aufwiesen (PatID 13 und 15: eGFR = 97 bzw. 83 ml/min). Die Restnierenfunktion

wurde daher bei der Dosisberechnung überschätzt, denn beide Patienten waren am TDM-Tag anurisch.

Für Meropenem kann das CADDy[®]-Programm zur Dosisanpassung bei CRRT-Patienten eingesetzt werden, da eine Überdosierung im mittleren Tagesdosisbereich von 1-2 g aufgrund der guten Verträglichkeit des Wirkstoffs eine untergeordnete Rolle spielt und in allen Fällen die Ziel-Plasmaspiegel erreichen werden. Die Genauigkeit der Simulation ist folglich für Meropenem ausreichend. Die Aufnahme der Ergebnisse dieser Studie in die Datenbasis des CADDy[®]-Programmes könnte die Simulationen weiter verbessern.

Die mit CADDy[®] kalkulierten Dosierungen werden derzeit international im Vergleich zu tatsächlich gemessenen Plasmaspiegeln untersucht und bewertet (137). Nach Veröffentlichung dieser Daten werden Vor- und Nachteile des Programms ersichtlich sein. Eventuell ist es dann möglich, Arzneimittelgruppen zu definieren, für die eine Simulation gegenüber aktuell gültigen Standarddosierungen zu bevorzugen ist.

5.4 Limitationen der Studie

Die hier präsentierte Studie enthält einige Limitationen, die ihre Aussagekraft einschränken.

Das Messverfahren gelangt in einigen Punkten an seine Grenzen. Die Quantifizierung der Wirkstoffe erfolgte aus Blutproben, die als Surrogat für den Ort der Infektion dienen. Obwohl Sepsispatienten betrachtet wurden, bei denen der Ort der Infektion tatsächlich auch das Blut ist, könnten die tatsächlichen Konzentrationen am Infekt-Focus andere sein. Zudem erfasst das Analysenverfahren durch die Vorgehensweise in der Präanalytik auch den proteingebundenen Anteil der Wirkstoffe im Blut. Da jedoch nur freier Wirkstoff tatsächlich für die antibiotische Wirkung zur Verfügung steht (102), werden die Messwerte vermutlich zu einer Überschätzung des Plasmaspiegels führen. Zudem bleibt die Kinetik von Wirkstoffmetaboliten aufgrund fehlender Quantifizierungsmöglichkeit ein Fragezeichen.

Zwar beschreibt die Fallzahl von insgesamt 30 Patienten das Patientenkollektiv gut, das in der Anästhesie-Intensivstation der UMM auftritt, mit einer CVVHD(F) behandelt wird und darüber hinaus die Ziel-Antibiotika erhält, jedoch ist die Übertragbarkeit auf andere Patien-

ten und Dialyseparameter fraglich. Es wurden ausschließlich chirurgische Patienten betrachtet, internistische Patienten oder Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen könnten andere Gegebenheiten aufweisen, die die Pharmakokinetik entscheidend beeinflussen. Zudem kann das hier präsentierte Ergebnis nur auf die eingesetzten Dialyseparameter bezogen werden. Stark abweichende Steuerungsparameter oder Gerätschaften führen möglicherweise zu einer anderen Elimination der Arzneistoffe, auch wenn in der vorliegenden Studie veränderte Filtrationsprozesse, Dialysatflussraten und das Filteralter nur einen geringen Einfluss ausübten.

Die Plasmaspiegel wurden ausschließlich im Steady-State der Therapie gemessen. Wie es sich initial bei Beginn der Antibiotika- bzw. Nierenersatztherapie verhält, in einer Phase vielfältiger pharmakokinetischer Veränderungen im Körper des Patienten, kann daraus nicht abgeleitet werden. Die Elimination könnte sich allerdings zwischen den beiden Phasen signifikant unterscheiden, weshalb die angegebenen Dosierungsempfehlungen ausschließlich für eine Dosisanpassung im Laufe der Therapie in Frage kommen.

Einige Ausreißer bei den initialen Tal- und Spitzenspiegeln zeigen eine weitere Studienlimitation. Eine Überwachung der Applikation des Arzneimittels im Dosierungsintervall vor der Plasmaspiegelmessung war nicht möglich. Deshalb musste der Applikationszeitpunkt der vorherigen Dosis der Dokumentation in COPRA® entnommen werden. Jedoch wird hier von den Pflegekräften meistens nur die Gabe zum vorgesehenen Applikationszeitpunkt abgehakt, sodass der genaue Zeitpunkt auch früher oder später liegen kann. So kommen bei verspäteter Gabe enorm hohe Plasmaspiegel zu Beginn der Messreihe zustande (vgl. Kapitel 5.2.2). Die Werte werden dann falsch eingeschätzt und verfälschen die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter, insbesondere von C_{\max} und AUC.

Auch die Beschreibung der insgesamt über die CRRT ausgeschiedenen Menge an Wirkstoff ist problematisch, denn zu deren Errechnung benötigte man das zum Probenahmezeitpunkt im Filtratsammelbeutel enthaltene Flüssigkeitsvolumen. Der Beutel ist jedoch in 1-Liter-Schritten skaliert, weshalb nur eine grobe Abschätzung des enthaltenen Volumens möglich ist. In der Folge ist die angegebene Menge an Wirkstoff sowie deren Korrelation mit der DFR und der CRRT-Intensität ungenau.

Da einige Patienten bereits während der CRRT eine wiedereinsetzende Nierenfunktion aufwiesen, wäre auch eine Konzentrationsbestimmung im gebildeten Urin wünschenswert gewesen. Jedoch wurde die HPLC-UV/Vis-Methode hierfür nicht validiert. Ebenfalls gegen die Messung aus Urin sprach die schwierige Probennahme, denn der Urinsammelbehälter am Katheter enthält keinen Ablasshahn. Bei den Studienpatienten, die nicht anurisch waren, wird die renale Clearance folglich mit in die nicht-CRRT-Clearance einberechnet und die Elimination durch Leber oder andere Mechanismen überschätzt.

6 Fazit und Ausblick

Die vorgestellte Analysenmethode zur parallelen Bestimmung von Linezolid und Meropenem aus Plasma- und Ultrafiltratproben entspricht den Anforderungen der EMA-Richtlinie und kann routinemäßig zum TDM eingesetzt werden. Sie ist schnell und ohne großen Materialaufwand durchführbar und ergibt reproduzierbare und genaue Ergebnisse.

Die im Rahmen der klinischen Studie erhobenen Daten der Linezolid-Gruppe deuten beim gängigen Dosierungsschema von 2 x 600 mg i.v. pro Tag auf eine Unterdosierung des Arzneimittels bei Intensivpatienten mit Sepsis und CVVHD(F) hin. Trotz vergleichbarem Plasmaspiegelverlauf wie in der Fachinformation für Nierengesunde dargestellt, wird in 80% der Fälle das AUIC-Ziel für eine MHK von 4 mg/l nicht erreicht. Eine Dosiserhöhung auf 3 x tgl. 600 mg ist daher angebracht. Zusätzlich sollte aufgrund der möglichen Nebenwirkungen und der interindividuellen Plasmaspiegelschwankungen ein routinemäßiges TDM für Linezolid bei Risikopatienten etabliert werden. Dabei ist ein Talspiegel von 8,4 – 10 mg/l als Zielbereich anzustreben. Auch eine Verlängerung der Infusionsdauer auf 2 h könnte zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit beitragen. Aufgrund der deutlichen Abhängigkeit der Therapie von der MHK des Krankheitserregers ist die konkrete Angabe der MHK auf den mikrobiologischen Befunden zu fordern. Durch eine TDM-gesteuerte und höher dosierte Therapie könnte die Gesamttherapiedauer für Linezolid verkürzt und somit ein weiterer Beitrag zur Vermeidung von UAW geleistet werden.

In der Meropenem-Gruppe der MerLiN-Studie waren die Plasmaspiegel aller Intensivpatienten mit Sepsis und CVVHD(F) nach 3 x tgl. Gabe von 1 g i.v. ausreichend. Lediglich einzelne Patienten zeigten aufgrund der signifikant verlängerten Halbwertszeit erhöhte Werte, ohne jedoch eine UAW zu erleiden. Die Elimination der Substanz ist bei CRRT-Patienten im Sinne einer erhöhten extrarenalen Clearance verändert. Eine Anpassung der Meropenem-Dosierungsregime in der Anästhesie-Intensivstation der UMM ist zurzeit nicht erforderlich. Aufgrund des günstigen Sicherheitsprofils des Wirkstoffs kann bei bestehendem Verdacht auf resistenterer Infektionserreger oder eine geringere Exposition am Ort der Infektion eine Dosiserhöhung auf 3 x 2 g in Erwägung gezogen werden. Diese liegt noch im Bereich der Zulassung. In der späten Phase der Therapie kann die Dosierung theoretisch auf 3 x 500 mg reduziert werden, um Antibiotikaverbrauch und Kosten zu senken. Ein TDM ist nur erforderlich, wenn deutlich resistenterer Bakterien vorliegen oder die Dialyse-

parameter stark abweichen. Auch bei einer Umstellung der Applikationstechnik auf eine verlängerte oder kontinuierliche Infusion wäre ein TDM zu etablieren, was daher aktuell nicht empfohlen werden kann.

Aufgrund des noch nicht flächendeckend eingesetzten Routinemonitorings von Antibiotikaspiegeln sind weitere Studien wie die hier beschriebene notwendig. Dann kann auch den Herstellern von Kalkulationsprogrammen eine breitere Datenbasis zur Verfügung gestellt werden, um diese entsprechend zu verbessern. Das CADDy[®]-Programm ist ein nützliches Tool für die Dosisfindung; die vorgeschlagene Dosierung sollte jedoch keinesfalls ungeprüft verordnet werden. Für die Abschätzung der optimalen Linezolid-Dosis bei CVVHD(F)-Patienten ist das Programm zu ungenau. Für Meropenem ergibt die CADDy[®]-Berechnung höhere Dosierungen als tatsächlich erforderlich. Aufgrund der guten Verträglichkeit des Wirkstoffs ist dies jedoch ein untergeordnetes Problem. Für die Abschätzung der Meropenem-Dosierung kann der CADDy[®]-Rechner daher eingesetzt werden.

Die Ergebnisse der MerLiN-Studie erweitern den Wissensbereich zur Anwendung von Linezolid und Meropenem im intensivmedizinischen Umfeld bei Patienten mit kontinuierlicher Nierenersatztherapie. Zusammen mit der Studie von Scheer et al. (130;176) wurden nun Daten zur Anwendung von vier bedeutenden Antibiotika bei Intensivpatienten mit CVVHD(F) in Kooperation der Apotheke mit der Klinik für Anästhesiologie der UMM erhoben. Dieser Wissenszugewinn erhöht die Arzneimitteltherapiesicherheit und leistet einen Beitrag zur Optimierung der Antibiotika-Anwendung. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet sind jedoch zwingend erforderlich, insbesondere bei Reserveantibiotika wie Daptomycin, Imipenem oder Colistin.

Patientenindividuelle Therapie mit routinemäßiger Etablierung von TDM sowie Verbesserung der Applikationsart stellen wichtige Anforderungen und Ziele für die Zukunft der Antibiotikatherapie dar.

7 Zusammenfassung

Intensivpatienten erleiden häufig ein akutes Nierenversagen (ANV) und benötigen eine Nierenersatztherapie, die in Form von kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CRRT) als kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) oder Hämodiafiltration (CVVHDF) durchgeführt wird. Da das ANV unter anderem im Rahmen der Sepsis auftritt, erhalten viele Patienten während der CRRT auch Antibiotika. Dafür fehlen Dosierungsangaben in den Fachinformationen der Antibiotika und gibt es nur selten valide Literaturhinweise. Es besteht das Risiko einer inadäquaten Therapie mit Unwirksamkeit, Resistenzentwicklung und unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

In einer klinischen Studie wurden die aus der Standardtherapie resultierenden Plasmaspiegelverläufe von Linezolid (2 x tgl. 600 mg) und Meropenem (3 x tgl. 1 g) bei je 20 Intensivpatienten mit CVVHD(F) gemessen. Hierzu wurde eine HPLC-UV-Methode zur simultanen Quantifizierung der beiden Wirkstoffe aus Blut und Ultrafiltrat entwickelt und validiert. Aus den ermittelten pharmakokinetischen Daten wurden geeignete Dosierungsschemata errechnet und mit der Kalkulation durch den CADDy[®]-Rechner verglichen.

Das neu etablierte analytische Verfahren erfüllte die EMA-Kriterien zur Validierung einer bioanalytischen Methode. Für Linezolid wurden interindividuell variable, im Mittel vergleichbare Plasmaspiegelverläufe wie in der Fachinformation (Patienten mit physiologischer Nierenfunktion) gemessen. Das AUC-Ziel wird für $MHK = 4 \text{ mg/l}$ bei 80% der Patienten nicht erreicht. C_{\min} und AUC_{24h} sind linear korreliert ($R^2 = 0,97$). Mittels der Plasmaspiegelverläufe kann ein Ziel- C_{\min} für $MHK = 4 \text{ mg/l}$ von 8,4 - 10 mg/l als für ein TDM geeignet definiert werden. Die theoretische Berechnung der optimalen Tagesdosis von Linezolid ergab eine mediane Dosis von 1800 mg (CADDy[®]-Kalkulation: 1200 mg).

Die Plasmaspiegel von Meropenem waren bei allen Patienten adäquat. $CL_{\text{non-CRRT}}$ wird beim CRRT-Patienten zum Haupteliminationsweg. Die CVVHD(F) ist ineffektiver als die normal funktionierende Niere. Die theoretische Dosisberechnung ergab eine optimale mediane Tagesdosis von 1500 mg Meropenem. Die CADDy[®]-Kalkulation liegt etwa 1,5x höher.

Linezolid ist bei Intensivpatienten mit CVVHD(F) unterdosiert, eine Dosiserhöhung auf 3 x 600 mg tgl. ist anzustreben. Ein TDM mit Ziel- C_{\min} von 8,4 – 10 mg/l und die Angabe der MHK auf dem mikrobiologischen Befund sind zu fordern. Die CADDy[®]-Kalkulation ergibt zu niedrige Werte.

Die Meropenem-Dosierung kann in der späten Phase der Therapie um 50% reduziert werden. Die Dosisabschätzung kann hier über CADDy[®] erfolgen.

8 Literaturverzeichnis

- (1) World Health Organisation (WHO). The top 10 causes of death. Fact Sheet No 310; 2012.
- (2) Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013 Nov 18;2:31.
- (3) Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2011 Nov 23;1:47.
- (4) Dalhoff K, et al. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. AWMF Registernummer 020/013 2012 Oct 1.
- (5) Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995 Aug 23;274(8):639-44.
- (6) Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009 Dec 2;302(21):2323-9.
- (7) Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg. GERMAP 2012 - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. 2014.
- (8) Lee HS, Loh YX, Lee JJ, Liu CS, Chu C. Antimicrobial consumption and resistance in five Gram-negative bacterial species in a hospital from 2003 to 2011. *J Microbiol Immunol Infect* 2014 May 23;(14):10.
- (9) Bonten MJ, Mascini EM. The hidden faces of the epidemiology of antibiotic resistance. *Intensive Care Med* 2003 Jan;29(1):1-2.
- (10) de With K, et al. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF Registernummer 092/001 2013 Dec 15.
- (11) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013 Feb;41(2):580-637.
- (12) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003 Apr;31(4):1250-6.
- (13) Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k

- guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 2010 Jun 28;8:Doc14.
- (14) Brunkhorst F.M. Epidemiologie, Ökonomie und Praxis - Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006;41(1):43-4.
 - (15) Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin* 2009 Oct;25(4):677-702, vii.
 - (16) Trappe U, Riess H. [Basics in the pathophysiology of sepsis]. *Hamostaseologie* 2005 May;25(2):175-82.
 - (17) Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003 Nov;115(7):529-35.
 - (18) Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 Jun;34(6):1589-96.
 - (19) MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004 Jan 15;38(2):284-8.
 - (20) Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med* 2003 Jun;29(6):876-83.
 - (21) Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):1009-34.
 - (22) Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(8):755-73.
 - (23) Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009 Mar;37(3):840-51.
 - (24) Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014 Apr;58(8):1072-83.
 - (25) Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014 Jun;14(6):498-509.

-
- (26) Mutschler E, Schaible HG, Vaupel P. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 6. Auflage ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart; 2007.
 - (27) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004 Aug;8(4):R204-R212.
 - (28) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31.
 - (29) Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-c184.
 - (30) Li Z, Cai L, Liang X, Du Z, Chen Y, An S, et al. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS One* 2014 Dec 26;9(12):e114369.
 - (31) National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management up to the point of Renal Replacement Therapy. London: Royal College of Physicians (UK) 2013 Aug.
 - (32) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 Aug 17;294(7):813-8.
 - (33) Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol* 2010;165:9-17.
 - (34) Pakula AM, Skinner RA. Acute Kidney Injury in the Critically Ill Patient: A Current Review of the Literature. *J Intensive Care Med* 2015 Mar 9;0885066615575699.
 - (35) Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004 Jul 8;351(2):159-69.
 - (36) Kuhlmann U, Böhrer J, Luft FC, Alscher MD, Kunzendorf U. Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren. 6. Aufl. ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2015.
 - (37) Cerda J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 May;3(3):881-6.
 - (38) Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol* 2003 Aug;14(8):2178-87.
 - (39) Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol* 2013 Jan;24(1):37-42.
 - (40) Lameire N, Van BW, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 Jul;2(7):364-77.

-
- (41) Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Sep;8(9):1482-93.
 - (42) Clec'h C, Gonzalez F, Lautrette A, Nguile-Makao M, Garrouste-Org, Jamali S, et al. Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis. *Crit Care* 2011;15(3):R128.
 - (43) Ricci Z, Ronco C. New insights in acute kidney failure in the critically ill. *Swiss Med Wkly* 2012 Aug 14;142:w13662.
 - (44) Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005 Nov;16(11):3365-70.
 - (45) Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007 Apr;18(4):1292-8.
 - (46) Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 2005;9(6):R700-R709.
 - (47) Bagshaw SM, Mortis G, Godinez-Luna T, Doig CJ, Laupland KB. Renal recovery after severe acute renal failure. *Int J Artif Organs* 2006 Nov;29(11):1023-30.
 - (48) Schindler R, Hutagalung R, Jorres A, John S, Quintel MI, Brunkhorst FM, et al. [Treatment of acute renal failure in Germany: a structural analysis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2014 Aug;139(34-35):1701-6.
 - (49) Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008 Feb;299(7):793-805.
 - (50) Ronco C. Recent evolution of renal replacement therapy in the critically ill patient. *Crit Care* 2006 Feb;10(1):123.
 - (51) Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz MR, et al. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007 Apr;30(4):281-92.
 - (52) Clark WR, Ronco C. Continuous renal replacement techniques. *Contrib Nephrol* 2004;144:264-77.
 - (53) Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(12):997-1038.
 - (54) Friedrich JO, Wald R, Bagshaw SM, Burns KE, Adhikari NK. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012 Aug 6;16(4):R146.

-
- (55) Jorres A. Hemofiltration or hemodialysis for acute kidney injury? *Crit Care* 2012 Aug 10;16(4):147.
- (56) Claire-Del GR, Macedo E, Chertow GM, Soroko S, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Effluent volume in continuous renal replacement therapy overestimates the delivered dose of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Mar;6(3):467-75.
- (57) Thalhammer F. Antibiotika bei Nierenersatzverfahren. *Antibiotika Monitor* 1999;6.
- (58) Arzuaga A, Isla A, Gascon AR, Maynar J, Corral E, Pedraz JL. Elimination of piperacillin and tazobactam by renal replacement therapies with AN69 and polysulfone hemofilters: evaluation of the sieving coefficient. *Blood Purif* 2006;24(4):347-54.
- (59) Joy MS, Matzke GR, Frye RF, Palevsky PM. Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998 Jun;31(6):1019-27.
- (60) Beumier M, Casu GS, Hites M, Seyler L, Cotton F, Vincent JL, et al. Beta-lactam antibiotic concentrations during continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2014 May 22;18(3):R105.
- (61) Li AM, Gomersall CD, Choi G, Tian Q, Joynt GM, Lipman J. A systematic review of antibiotic dosing regimens for septic patients receiving continuous renal replacement therapy: do current studies supply sufficient data? *J Antimicrob Chemother* 2009 Nov;64(5):929-37.
- (62) Choi G, Gomersall CD, Lipman J, Wong A, Joynt GM, Leung P, et al. The effect of adsorption, filter material and point of dilution on antibiotic elimination by haemofiltration an in vitro study of levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 2004 Nov;24(5):468-72.
- (63) Tian Q, Gomersall CD, Leung PP, Choi GY, Joynt GM, Tan PE, et al. The adsorption of vancomycin by polyacrylonitrile, polyamide, and polysulfone hemofilters. *Artif Organs* 2008 Jan;32(1):81-4.
- (64) Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009 May;29(5):562-77.
- (65) Brickner SJ, Hutchinson DK, Barbachyn MR, Manninen PR, Ulanowicz DA, Garmon SA, et al. Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *J Med Chem* 1996 Feb 2;39(3):673-9.
- (66) Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 Apr;40(4):839-45.

-
- (67) Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Zyvoxid(R) 2 mg/ml Infusionslösung. 2012.
- (68) Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, Shinabarger DL, Millichap J, Peterson LR, et al. Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 Jul;45(7):2154-6.
- (69) Xiong L, Kloss P, Douthwaite S, Andersen NM, Swaney S, Shinabarger DL, et al. Oxazolidinone resistance mutations in 23S rRNA of *Escherichia coli* reveal the central region of domain V as the primary site of drug action. *J Bacteriol* 2000 Oct;182(19):5325-31.
- (70) Livermore DM. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. *J Antimicrob Chemother* 2003 May;51 Suppl 2:ii9-16.
- (71) Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, Reverdy ME, Vandenesch F, Etienne J, et al. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clin Microbiol Infect* 2008 Apr;14(4):384-8.
- (72) Ager S, Gould K. Clinical update on linezolid in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Infect Drug Resist* 2012;5:87-102.
- (73) Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, Cordier L, Baldelli S, Merli S, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013 Jun;41(6):586-9.
- (74) Kresken M. Ergebnisse der PEG-Resistenzstudie 2013 - Resistenzsituation im stationären Versorgungsbereich. 2015.
- (75) Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 1;39(7):1010-5.
- (76) Meka VG, Gold HS, Cooke A, Venkataraman L, Eliopoulos GM, Moellering RC, Jr., et al. Reversion to susceptibility in a linezolid-resistant clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2004 Oct;54(4):818-20.
- (77) Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsmedizin Mainz. Resistenzstatistik Universitätsmedizin Mainz gesamt: Rate an nicht-sensiblen Keimen 2014 - alle ICU Adult. 2015.
- (78) Morata L, Cuesta M, Rojas JF, Rodriguez S, Brunet M, Casals G, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Apr;57(4):1913-7.
- (79) Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Dobbeler G, Nagel D, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2014 Jul 10;18(4):R148.
- (80) Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, Welshman IR, Bruss JB, Sams JP, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose

- of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 2001 Aug;29(8):1136-45.
- (81) Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(13):1129-40.
- (82) MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003 May;51 Suppl 2:ii17-25.
- (83) Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2008 Feb;31(2):122-9.
- (84) Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(15):1411-23.
- (85) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0. <http://www.eucast.org> 2014 Jan 1.
- (86) Carcelero E, Soy D, Guerrero L, Poch E, Fernandez J, Castro P, et al. Linezolid pharmacokinetics in patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *J Clin Pharmacol* 2012 Sep;52(9):1430-5.
- (87) Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Parenti E, Picetti E, et al. Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2004 Dec;32(12):2437-42.
- (88) Kraft MD, Pasko DA, DePestel DD, Ellis JJ, Peloquin CA, Mueller BA. Linezolid clearance during continuous venovenous hemodiafiltration: a case report. *Pharmacotherapy* 2003 Aug;23(8):1071-5.
- (89) Mauro LS, Peloquin CA, Schmude K, Assaly R, Malhotra D. Clearance of linezolid via continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2006 Jun;47(6):e83-e86.
- (90) Meyer B, Kornek GV, Nikfardjam M, Karth GD, Heinz G, Locker GJ, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of linezolid during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2005 Jul;56(1):172-9.
- (91) Pea F, Viale P, Lugano M, Pavan F, Scudeller L, Della RG, et al. Linezolid disposition after standard dosages in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration: a report of 2 cases. *Am J Kidney Dis* 2004 Dec;44(6):1097-102.
- (92) Jones RN, Aldridge KE, Allen SD, Barry AL, Fuchs PC, Gerlach EH, et al. Multicenter in vitro evaluation of SM-7338, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 Apr;33(4):562-5.

-
- (93) Fischer D, Breitenbach J. Die Pharmaindustrie: Einblick-Durchblick-Perspektiven. 4. Aufl. ed. Springer-Verlag Berlin; 2013.
- (94) Mohr JF, III. Update on the efficacy and tolerability of meropenem in the treatment of serious bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2008 Sep 15;47 Suppl 1:S41-51.
- (95) Dr.Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH. Fachinformation Meropenem Eberth 500 mg / 1 g, Pulver zu Herstellung einer Injektionslösung oder Infusionslösung. 2012.
- (96) Meletis G, Chatzidimitriou D, Malisiovas N. Double- and multi-carbapenemase-producers: the excessively armored bacilli of the current decade. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015 Apr 18.
- (97) Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs* 2008;68(6):803-38.
- (98) Hurst M, Lamb HM. Meropenem: a review of its use in patients in intensive care. *Drugs* 2000 Mar;59(3):653-80.
- (99) Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Bryson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995 Jul;50(1):73-101.
- (100) Bax RP, Bastain W, Featherstone A, Wilkinson DM, Hutchison M, Haworth SJ. The pharmacokinetics of meropenem in volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1989 Sep;24 Suppl A:311-20.
- (101) Fukasawa M, Sumita Y, Harabe ET, Tanio T, Nouda H, Kohzuki T, et al. Stability of meropenem and effect of 1 beta-methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 Jul;36(7):1577-9.
- (102) Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 2004 Apr;2(4):289-300.
- (103) Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De BD, Macours P, Vincent JL, et al. Recommended beta-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2011;15(3):R137.
- (104) Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;74:63-70.
- (105) Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis* 1998 Jul;27(1):10-22.
- (106) Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013 Jan;56(2):272-82.

-
- (107) Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther* 2004 Aug;26(8):1187-98.
- (108) Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013 Jan;56(2):236-44.
- (109) Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, Thomas J, Davis J, Fowler S, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Jul;54(7):2974-8.
- (110) Bo SN, Li HL, Zhu X, Yao GQ, Hu YF, Zhai SD, et al. [Pharmacokinetics of meropenem administered with prolonged infusion time in patients receiving continuous veno-venous hemofiltration]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012 Mar;24(3):145-8.
- (111) Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, Creed G, Beale RJ, McLuckie A. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med* 2000 Mar;28(3):632-7.
- (112) Isla A, Maynar J, Sanchez-Izquierdo JA, Gascon AR, Arzuaga A, Corral E, et al. Meropenem and continuous renal replacement therapy: in vitro permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients. *J Clin Pharmacol* 2005 Nov;45(11):1294-304.
- (113) Isla A, Rodriguez-Gascon A, Troconiz IF, Bueno L, Solinis MA, Maynar J, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(3):173-80.
- (114) Jamal JA, Mat-Nor MB, Mohamad-Nor FS, Udy AA, Wallis SC, Lipman J, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Int J Antimicrob Agents* 2015 Jan;45(1):41-5.
- (115) Krueger WA, Schroeder TH, Hutchison M, Hoffmann E, Dieterich HJ, Heining A, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure treated by continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Sep;42(9):2421-4.
- (116) Krueger WA, Neeser G, Schuster H, Schroeder TH, Hoffmann E, Heining A, et al. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy* 2003 Dec;49(6):280-6.
- (117) Kuti JL, Nicolau DP. Derivation of meropenem dosage in patients receiving continuous veno-venous hemofiltration based on pharmacodynamic target attainment. *Chemotherapy* 2005 Jul;51(4):211-6.

-
- (118) Langgartner J, Vasold A, Gluck T, Reng M, Kees F. Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2008 Jun;34(6):1091-6.
- (119) Meyer MM, Munar MY, Kohlhepp SJ, Bryant RE. Meropenem pharmacokinetics in a patient with multiorgan failure from Meningococemia undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 1999 Apr;33(4):790-5.
- (120) Robatel C, Buclin T, Eckert P, Schaller MD, Biollaz J, Decosterd LA. Determination of meropenem in plasma and filtrate-dialysate from patients under continuous veno-venous haemodiafiltration by SPE-LC. *J Pharm Biomed Anal* 2002 Jun;20;29(1-2):17-33.
- (121) Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med* 2012 May;40(5):1523-8.
- (122) Tegeder I, Neumann F, Bremer F, Brune K, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Clin Pharmacol Ther* 1999 Jan;65(1):50-7.
- (123) Thalhammer F, Schenk P, Burgmann H, El M, I, Hollenstein UM, Rosenkranz AR, et al. Single-dose pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Sep;42(9):2417-20.
- (124) Thalhammer F, Horl WH. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000 Oct;39(4):271-9.
- (125) Valtonen M, Tiula E, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2000 May;45(5):701-4.
- (126) Varghese JM, Jarrett P, Wallis SC, Boots RJ, Kirkpatrick CM, Lipman J, et al. Are interstitial fluid concentrations of meropenem equivalent to plasma concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy? *J Antimicrob Chemother* 2015 Feb;70(2):528-33.
- (127) Ververs TF, van DA, Vinks SA, Blankestijn PJ, Savelkoul JF, Meulenbelt J, et al. Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2000 Oct;28(10):3412-6.
- (128) Jamal JA, Udy AA, Lipman J, Roberts JA. The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens. *Crit Care Med* 2014 Jul;42(7):1640-50.

-
- (129) Ulldemolins M, Vaquer S, Llauro-Serra M, Pontes C, Calvo G, Soy D, et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2014 Jun 23;18(3):227.
- (130) Scheer F, Bodenstein M, Engelhard K, Schramm P, Krämer I. Pharmacokinetics of Piperacillin and Ciprofloxacin in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodialysis or haemodiafiltration. *J Pharma Care Health Sys* 2014;1(4):118.
- (131) Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007 Dec;13(6):645-51.
- (132) Bouman CS. Antimicrobial dosing strategies in critically ill patients with acute kidney injury and high-dose continuous veno-venous hemofiltration. *Curr Opin Crit Care* 2008 Dec;14(6):654-9.
- (133) Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 Sep;45(8):929-34.
- (134) Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Li AM, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2010;30(3):195-212.
- (135) Golper TA, Marx MA. Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidney Int Suppl* 1998 May;66:S165-8.
- (136) Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005 Oct 15;41(8):1159-66.
- (137) Preisenberger J, Frey OR, Köberer A, Fuchs T, Helbig S, Röhr AC, et al. CADDy - Rationale Dosierung von Arzneistoffen bei Nierenersatzverfahren. 2013.
- (138) Baietto L, D'Avolio A, De Rosa FG, Garazzino S, Patanella S, Siccardi M, et al. Simultaneous quantification of linezolid, rifampicin, levofloxacin, and moxifloxacin in human plasma using high-performance liquid chromatography with UV. *Ther Drug Monit* 2009 Feb;31(1):104-9.
- (139) Buerger C, Joukhadar C, Muller M, Kloft C. Development of a liquid chromatography method for the determination of linezolid and its application to in vitro and human microdialysis samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003 Oct 25;796(1):155-64.
- (140) Cios A, Kus K, Szymura-Oleksiak J. Determination of linezolid in human serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography with ultraviolet and diode array detection. *Acta Pol Pharm* 2013 Jul;70(4):631-41.
- (141) Fortuna S, De PG, Ragazzoni E, Antonelli M, Navarra P. Validation of a new HPLC-UV method for determination of the antibiotic linezolid in human plasma and in bronchoalveolar lavage. *Biomed Chromatogr* 2013 Nov;27(11):1489-96.

-
- (142) Guerrero L, Martinez-Olondris P, Rigol M, Esperatti M, Esquinas C, Luque N, et al. Development and validation of a high performance liquid chromatography method to determine linezolid concentrations in pig pulmonary tissue. *Clin Chem Lab Med* 2010 Mar;48(3):391-8.
- (143) Ia MG, Villanelli F, Malvagia S, Ombrone D, Funghini S, De GM, et al. Rapid and sensitive LC-MS/MS method for the analysis of antibiotic linezolid on dried blood spot. *J Pharm Biomed Anal* 2012 Aug;67-68:86-91.
- (144) Peng GW, Stryd RP, Murata S, Igarashi M, Chiba K, Aoyama H, et al. Determination of linezolid in plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1999 Jun;20(1-2):65-73.
- (145) Swoboda S, Ober M, Anagnostakos K, Geiss HK, Weigand MA, Hoppe-Tichy T. A simple isocratic HPLC assay to determine linezolid concentrations in different biomatrices for in vivo and in vitro studies. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(8):1019-22.
- (146) Tobin CM, Sunderland J, White LO, MacGowan AP. A simple, isocratic high-performance liquid chromatography assay for linezolid in human serum. *J Antimicrob Chemother* 2001 Nov;48(5):605-8.
- (147) Traunmuller F, Mauric O, Popovic M, Joukhadar C. Rapid and sensitive determination of the antibiotic linezolid in low plasma volumes by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr Sci* 2010 May;48(5):325-7.
- (148) Bias M, Frey OR, Köberer A. HPLC-Methode zur quantitativen Bestimmung von Meropenem im Serum. *Krankenhauspharmazie* 2010;31:482-5.
- (149) Denooz R, Charlier C. Simultaneous determination of five beta-lactam antibiotics (cefepim, ceftazidim, cefuroxim, meropenem and piperacillin) in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008 Mar 15;864(1-2):161-7.
- (150) Elkhaili H, Niedergang S, Pompei D, Linger L, Leveque D, Jehl F. High-performance liquid chromatographic assay for meropenem in serum. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996 Nov 8;686(1):19-26.
- (151) Legrand T, Chhun S, Rey E, Blanchet B, Zahar JR, Lanternier F, et al. Simultaneous determination of three carbapenem antibiotics in plasma by HPLC with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008 Nov 15;875(2):551-6.
- (152) McWhinney BC, Wallis SC, Hillister T, Roberts JA, Lipman J, Ungerer JP. Analysis of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by HPLC with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010 Jul 15;878(22):2039-43.
- (153) Mendez AS, Steppe M, Schapoval EE. Validation of HPLC and UV spectrophotometric methods for the determination of meropenem in pharmaceutical dosage form. *J Pharm Biomed Anal* 2003 Dec 4;33(5):947-54.

-
- (154) Narola B, Singh AS, Mitra M, Santhakumar PR, Chandrashekhar TG. A validated reverse phase HPLC method for the determination of disodium EDTA in meropenem drug substance with UV-detection using precolumn derivatization technique. *Anal Chem Insights* 2011;6:7-14.
- (155) Ozkan Y, Kucukguzel I, Ozkan SA, Aboul-Enein HY. A rapid, sensitive high performance liquid chromatographic method for the determination of meropenem in pharmaceutical dosage form, human serum and urine. *Biomed Chromatogr* 2001 Jun;15(4):263-6.
- (156) Verdier MC, Tribut O, Tattevin P, Le TY, Michelet C, Bentue-Ferrer D. Simultaneous determination of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection: application to therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 Oct;55(10):4873-9.
- (157) Wolff F, Deprez G, Seyler L, Taccone F, Hites M, Gulbis B, et al. Rapid quantification of six beta-lactams to optimize dosage regimens in severely septic patients. *Talanta* 2013 Jan 15;103:153-60.
- (158) Guideline on bioanalytical method validation, EMEA/CHMP/EWP/192217/2009, European Medicines Agency (EMA), (2011).
- (159) Europäisches Arzneibuch 8.2. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart; 2014.
- (160) Peters FT, Hartung M, Herbold M, Schmitt G, Daldrup T, Mußhoff F. Anlage zu den Richtlinien der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. Anhang C: Anforderung an die Durchführung von Analysen. *Toxichem + Krimtech* 2004;71(3):146-54.
- (161) Rohrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M. Sample size calculation in clinical trials: part 13 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010 Aug;107(31-32):552-6.
- (162) du Prel JB, Hommel G, Rohrig B, Blettner M. Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009 May;106(19):335-9.
- (163) Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992 Jul;112(1):155-9.
- (164) Bauer K, Frömmling KH, Führer C. Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie. 8.Aufl. ed. WVG Stuttgart; 2006.
- (165) ADKA-Ausschuss für Klinische Pharmazie. Klinische Pharmakokinetik. Praxis der Klinischen Pharmazie. Band 1 ed. DAV Stuttgart; 1992.
- (166) Cheng HY, Jusko WJ. Mean residence time concepts for pharmacokinetic systems with nonlinear drug elimination described by the Michaelis-Menten equation. *Pharm Res* 1988 Mar;5(3):156-64.
- (167) Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Nov;54(11):4605-10.

-
- (168) Krämer I. Stability of meropenem in elastomeric portable infusion devices. *EHP* 1997 Dec;3(5).
- (169) Takeuchi Y, Inoue T, Sunagawa M. Studies on the structures of meropenem(SM-7338) and it's primary metabolite. *J Antibiot (Tokyo)* 1993 May;46(5):827-32.
- (170) Bigley FP, Forsyth RJ, Henley MW. Compatibility of imipenem-cilastatin sodium with commonly used intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm* 1986 Nov;43(11):2803-9.
- (171) Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14(4):R126.
- (172) Cotton A, Franklin BD, Brett S, Holmes A. Using imipenem and cilastatin during continuous renal replacement therapy. *Pharm World Sci* 2005 Oct;27(5):371-5.
- (173) Ganso M, Leh C, Kerz T, Krämer I. Concomitant use of meropenem and rifampicin severely reduces the anticonvulsant effect of valproic acid. 2006 May 25; 2006.
- (174) Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Jun;49(6):2421-8.
- (175) Capellier G, Cornette C, Boillot A, Guinchard C, Jacques T, Blasco G, et al. Removal of piperacillin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1998 Jan;26(1):88-91.
- (176) Scheer F. Dissertation "Untersuchung der Pharmakokinetik von Ciprofloxacin und Piperacillin bei Intensivpatienten mit kontinuierlichen Hämodialyseverfahren". Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Fachbereich Chemie, Pharmazie, Geowissenschaften; 2012.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vereinfachte Darstellung von Einflussfaktoren nach Art und Form auf den Plasmaspiegel von Arzneistoffen bei Sepsispatienten	4
Abb. 2: Schematische Darstellung möglicher Formen und Ursachen eines Akuten Nierenversagens	7
Abb. 3: multiFiltrate®-System von Fresenius Medical Care als Beispiel einer CRRT	10
Abb. 4: Schematische Darstellung eines Dialysators mit den ablaufenden Filtrationsprozessen.....	13
Abb. 5: Strukturformel von Linezolid	15
Abb. 6: Wirkmechanismus von Linezolid in schematischer Darstellung, modifiziert nach (70)	16
Abb. 7: Strukturformel von Meropenem	20
Abb. 8: Wirkmechanismus von Meropenem in schematischer Darstellung.....	21
Abb. 9: Schematische Darstellung des optimalen Dosisfindungsprozesses für Antibiotika bei kritisch kranken Patienten mit CRRT und mögliche elektronische Hilfsmittel, modifiziert nach (25;131).....	27
Abb. 10: Präanalytik am Beispiel einer Blutprobe. Bei Aufbereitung von Filtratproben oder Standards aus Wasser entfallen die Zentrifugationsschritte.....	32
Abb. 11: Einstellungen des HPLC-UV-Mess-Systems zur Analyse der zuvor aufbereiteten biologischen Proben	34
Abb. 12: Eingabefenster des CADDy®-Programms mit den Eingaben zur Berechnung der empfohlenen Tagesdosis für Meropenem bei PatID 01	51
Abb. 13: UV-Spektrum des Meropenem-Peaks bei $t_R = 4,4$ min von $\lambda = 210 - 400$ nm...	53
Abb. 14: UV-Spektrum des Ertapenem-Peaks bei $t_R = 5,7$ min von $\lambda = 210 - 400$ nm...	53
Abb. 15: UV-Spektrum des Linezolid-Peaks bei $t_R = 7,8$ min von $\lambda = 210 - 400$ nm.....	54
Abb. 16: Chromatogramm eines Analysenlaufs bei 309 nm	54
Abb. 17: Chromatogramm eines Analysenlaufs bei 307 nm	55
Abb. 18: Chromatogramm eines Analysenlaufs bei 254 nm	55
Abb. 19: Schematische Darstellung der Retentionszeiten der Analyten in Abhängigkeit von der Fließmittelzusammensetzung während der Gradientenelution	56

Abb. 20: Kalibriergerade für Meropenem bei $\lambda = 309$ nm im Konzentrationsbereich 1 – 50 mg/l.....	58
Abb. 21: Kalibriergerade für Ertapenem bei $\lambda = 307$ nm im Konzentrationsbereich 100 – 300 mg/l.....	59
Abb. 22: Kalibriergerade für Linezolid bei $\lambda = 254$ nm im Konzentrationsbereich 2 – 30 mg/l.....	59
Abb. 23: Lagerungsstabilität von Meropenem bei verschiedenen Temperaturbedingungen über 3 Wochen.....	62
Abb. 24: Lagerungsstabilität von Linezolid bei verschiedenen Temperaturbedingungen über 3 Wochen.....	62
Abb. 25: Lagerungsstabilität von Ertapenem-Qualitätskontrollstandard V4 über 2 Monate Tiefkühlagerung	62
Abb. 26: Schematische Darstellung der Rekrutierung und des Studienverlaufs	64
Abb. 27: Patientenindividuelle Plasmaspiegelverläufe von Linezolid; pro Abschnitt A-D jeweils für 5 aufeinanderfolgend rekrutierte Patienten	67
Abb. 28: Durchschnittlicher Plasmaspiegelverlauf mit Standardabweichung von Linezolid nach 2 x tgl. 600 mg i.v. bei 20 Studienpatienten (ICU+CRRT) im Vergleich zur Angabe in der Fachinformation (67) bei gleicher Dosierung.....	67
Abb. 29: Lineare Korrelation von C_{\min} und AUC_{24h} bei Linezolid-Therapie	69
Abb. 30: Patientenindividuelle Plasmaspiegelverläufe von Meropenem; pro Abschnitt A-D jeweils für 5 aufeinanderfolgend rekrutierte Patienten	70
Abb. 31: Durchschnittlicher Plasmaspiegelverlauf mit Standardabweichung von Meropenem nach 3 x tgl. 1 g i.v. bei 20 Studienpatienten (ICU+CRRT) im Vergleich zur Angabe in der Fachinformation (95) bei gleicher Dosierung.....	70
Abb. 32: Patientenindividuelle AUIC-Messwerte für Linezolid bei MHK = 2 und 4 mg/l; das grüne Feld markiert den Zielbereich.....	72
Abb. 33: Durchschnittlicher %T>MHK-Zielwert für 20 Intensivpatienten mit CRRT und Meropenem-Therapie bei ausgewählten MHK-Werten zwischen 2 mg/l und 8 mg/l (Bereich sensibel bis intermediär getestete Bakterien).....	74
Abb. 34: Korrelation der Steuerungsparameter der CRRT mit der ausgeschiedenen Menge und CL_{CRRT} für Linezolid.....	78
Abb. 35: Zusammenhang zwischen der Elimination von Linezolid durch die CRRT und Alter des Dialysefilters	78

Abb. 36: Verhältnis von renaler zu extrarenaler Clearance von Meropenem bei Intensivpatienten mit CRRT im Vergleich zum Nierengesunden.....	80
Abb. 37: Korrelation der Steuerungsparameter der CRRT mit der ausgeschiedenen Menge und CL_{CRRT} für Meropenem.....	81
Abb. 38: Zusammenhang zwischen der Elimination von Meropenem durch die CRRT und Alter des Dialysefilters.....	81
Abb. 39: Vergleich der angepassten Linezolid-Tagesdosen für Intensivpatienten mit TDM oder CADDy [®]	82
Abb. 40: Vergleich der praxisnah angepassten Linezolid-Tagesdosen für Intensivpatienten mit TDM oder CADDy [®]	83
Abb. 41: Vergleich der angepassten Meropenem-Tagesdosen für Intensivpatienten mit TDM oder CADDy [®]	83
Abb. 42: Vergleich der praxisnah angepassten Meropenem-Tagesdosen für Intensivpatienten mit TDM oder CADDy [®]	84
Abb. 43: TDM-Zielbereich des Talspiegels einer Linezolid-Therapie bei $MHK = 4 \text{ mg/l}$ unter Berücksichtigung der UAW-Grenze von 10 mg/l	93

9.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Diagnosekriterien für (schwere) Sepsis und septischen Schock, zusammengefasst nach (11-13)	2
Tab. 2: Typische Symptome eines ANV	5
Tab. 3: RIFLE-Kriterien nach (27)	5
Tab. 4: AKIN-Kriterien nach (28)	6
Tab. 5: KDIGO-Definition des ANV nach (29)	6
Tab. 6: Beispiele und Spezifikationen gängiger CRRT-Dialysatoren für Erwachsene.....	12
Tab. 7: Systematische Benennung der kontinuierlichen Nierenersatztherapie	13
Tab. 8: Indikationen von Zyvoxid® nach (67)	17
Tab. 9: Ausgewählte pharmakokinetische Parameter von Linezolid bei Erwachsenen nach intravenöser Applikation von 2 x tgl. 600 mg nach (67;72;80-82)	18
Tab. 10: PK/PD-Zielparameter zur Abschätzung der antibiotischen Effektivität von Linezolid nach (78;79;83;84)	19
Tab. 11: Ausgewählte MHK-Breakpoints für Linezolid nach EUCAST (85)	19
Tab. 12: Indikationen und empfohlene Dosierung von Meropenem bei Jugendlichen und Erwachsenen nach (95)	22
Tab. 13: Ausgewählte pharmakokinetische Parameter von Meropenem für Erwachsene bei intravenöser Applikation von 3 x tgl. 1 g nach (95;100).....	23
Tab. 14: Ausgewählte MHK-Breakpoints für Meropenem nach EUCAST (85)	24
Tab. 15: Gerätschaften, Chemikalien, Verbrauchsmaterial für die HPLC-UV-Analytik ..	31
Tab. 16: Materialien des HPLC-UV-Systems	32
Tab. 17: Fließmittelzusammensetzung und Fließmittelgradient	33
Tab. 18: Kriterien für die Validität einer Messmethode nach EMA-Richtlinie (158)	35
Tab. 19: Referenzsubstanzen und Testmatrices	35
Tab. 20: Herstellung der Stammlösungen und Verdünnungen V1-V8 in Wasser.....	36
Tab. 21: Herstellung der Verdünnungen in Test-Matrix M1-M6.....	36
Tab. 22: Material für die CRRT in der Universitätsmedizin Mainz.....	48
Tab. 23: Ergebnisse der Validierung der Selektivität; Auflösung für ausgewählte Test-Substanzen bei den Detektionswellenlängen von Linezolid, Ertapenem und Meropenem; rote Schrift kennzeichnet eine Auflösung von < 1,4.....	56
Tab. 24: Selektivität: Testsubstanzen und –matrices ohne Peak innerhalb 1 min um die Signale der Analyten	57
Tab. 25: Vergleich Peakhöhe der Wirkstoffe und 5-fache Signalhöhe der Test-Matrices .	57

Tab. 26: Ergebnisse der Prüfung auf Genauigkeit.....	60
Tab. 27: Variationskoeffizienten der Prüfung auf Präzision; Sollwert für RSD_f und $RSD_{(T)} \leq 15\%$ ($\leq 20\%$ bei LLOQ).....	60
Tab. 28: Prüfung auf Matrixeffekte: Gemessene Konzentrationen der Analyten in Matrixproben im Vergleich zu den gemessenen Konzentrationen in Verdünnungen mit Wasser	61
Tab. 29: Stabilität der Analyten in aufbereiteten Proben bei Lagerung im Autosampler bei $5 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ für 24 h.....	63
Tab. 30: Basis-Charakteristika des in die Studie eingeschlossenen Patientenkollektivs inklusive Laborparameter am Tag des TDM; angegeben ist der Mittelwert (\pm Standardabweichung)	64
Tab. 31: Erkrankungen und Infektionen bei der Studienpopulation.....	65
Tab. 32: Pharmakokinetische Parameter für Linezolid bei 20 Intensivpatienten mit CRRT im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation (67)	68
Tab. 33: Pharmakokinetische Parameter von Meropenem bei 20 Intensivpatienten mit CRRT im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation (95)	71
Tab. 34: PK/PD-Zielparameter bei Intensivpatienten mit CRRT für Linezolid bei verschiedenen MHK-Vorgaben.....	72
Tab. 35: Antibiotische Effektivität der Linezolid-Therapie bei 20 Intensivpatienten mit CRRT für MHK = 2 und 4 mg/l.....	72
Tab. 36: Statistische Tests zur Bewertung der Linezolid-Therapie bei Intensivpatienten mit CRRT für MHK = 4 mg/l; Nullhypothese ist in allen Fällen als kein signifikanter Unterschied definiert	73
Tab. 37: Bewertung der Meropenem-Therapie bei 20 Intensivpatienten mit CRRT für ausgewählte MHK-Werte zwischen 2 mg/l und 8 mg/l (Bereich sensibel bis intermediär getestete Bakterien).....	74
Tab. 38: Steuerungsparameter der CRRT und Flüssigkeitsbilanz am Tag des TDM bei jeweils 20 Patienten mit Linezolid- bzw. Meropenem-Therapie	76
Tab. 39: Aus den Filtratproben ermittelte pharmakokinetische Parameter von Linezolid bei 20 Intensivpatienten mit CRRT als Mittelwert (\pm Standardabweichung) im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation (67).....	77
Tab. 40: Aus den Filtratproben ermittelte pharmakokinetische Parameter von Meropenem bei 20 Intensivpatienten mit CRRT als Mittelwert (\pm Standardabweichung) im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation (95).....	79

9.3 Teilvorveröffentlichungen

4. LAUD Forschungs- und Doktorandentagung, 29. November 2014 in Mainz

Vortrag „Untersuchung der Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren“

40. Wissenschaftlicher Kongress des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V., 28. Bis 30. Mai 2015 in Mannheim

Vortrag und Poster „Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren“

Apotheke
der
Universitäts-
medizin
der
Johannes
Gutenberg-
Universität
Mainz

40.
Wissenschaftlicher
ADKA-
Kongress
2015

Mannheim
28.-30.05.15

39

Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem bei Intensivpatienten mit kontinuierlichem Nierenersatzverfahren

UNIVERSITÄTSMEDIZIN.
MAINZ

Einleitung

Intensivpatienten erleiden häufig ein akutes Nierenversagen (ANV) und benötigen eine Nierenersatztherapie, die in Form von kontinuierlichen Nierenersatzverfahren (CRRT) als kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) oder Hämodiafiltration (CVVHDF) durchgeführt wird. Da das ANV unter anderem im Rahmen einer Sepsis auftritt, erhalten viele Patienten während der CRRT auch Antibiotika. Dafür fehlen Dosierungsangaben in den Fachinformationen der Antibiotika und gibt es nur selten valide Literaturhinweise [1]. Es besteht das Risiko einer inadäquaten Therapie mit Unwirksamkeit, Resistenzentwicklung und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW).

Ziel dieser klinischen Studie war es, zu prüfen, welche Plasmaspiegelverläufe bei Patienten mit CVVHD(F) aus den üblichen Dosierungen von Linezolid (LZ) und Meropenem (MP) resultieren.

Methoden

In die Studie wurden Patienten der Anästhesie-Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz eingeschlossen, die eine CVVHD(F) und zugleich 2 x 600 mg LZ und/oder 3 x 1 g MP erhielten. Während eines Dosierungsintervalls im Steady-State wurden zu festgelegten Zeitpunkten Blut- und Ultrafiltratproben entnommen, in denen die Wirkstoffe per HPLC-UV quantifiziert wurden. Anhand der Messergebnisse wurden die in Tabelle 1 dargestellten Zielwerte errechnet und im Vergleich zu den Sollwerten bewertet.

Tab. 1: Pharmakokinetische Zielwerte (MHK = minimale Hemmkonzentration)

Antibiotikum	Zielparameter	Schwert
MP	Zahlteil des Dosierungsintervalls, in dem der Plasmaspiegel über der MHK liegt (C _{min} > MHK)	>40%
LZ	Zahlteil des Dosierungsintervalls, in dem der Plasmaspiegel über der MHK liegt (C _{min} > MHK) Quotient aus Fläche unter der Kurve (AUC) geteilt durch MHK (AUC)	>40% 80-120 h

Ergebnisse

In die Studie wurden insgesamt 30 Patienten eingeschlossen. Für beide Antibiotika wurden jeweils 20 Plasmaspiegelverläufe ermittelt. Abb. 1 zeigt die durchschnittlich gemessenen Plasmaspiegel im Vergleich zu den Angaben in der Fachinformation.

Abb. 1: Durchschnittlicher Plasmaspiegel (n=20) für MP (A) und LZ (B). Studienpatienten = ICU+CRRT; Fachinfo: Plasmaspiegelverlauf gemäß Fachinformation bei gleicher Dosierung ohne CVVHD(F).

Abb. 2 zeigt die errechneten AUC-Werte bei LZ-Therapie und Ziel-MHK 4 mg/l (Zielkeime Staphylokokken und Enterokokken [2]). Abb. 3 stellt die direkte Korrelation der LZ-Talspiegel (C_{min}) mit der AUC dar. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,9719.

Abb. 2: AUC-Werte (h) der einzelnen LZ-Patienten für MHK = 4 mg/l

Abb. 3: Korrelation von AUC und C_{min} bei LZ-Therapie; grün = theor. Zielbereich für MHK = 4 mg/l

In Tabelle 2 sind die aus den einzelnen Plasmaspiegelverläufen ermittelten Therapiebewertungen zusammengefasst.

Tab. 2: Häufigkeit von adäquater/überdosierter Dosierung von MP und LZ entsprechend der Plasmaspiegelverläufe bei Intensivpatienten mit CVVHD(F) (n = 20)

Antibiotikum	Potenzielle Underdosierung	Adäquate Therapie	Potenzielle Überdosierung	Bewertung
MP	0 (0%)	16 (80%)	4 (20%)	MP war in 20% der Patienten potentiell überdosiert
LZ	17 (85%)	2 (10%)	1 (5%)	LZ war in 85% der Patienten potentiell unterdosiert

Diskussion / Schlussfolgerung

Für MP waren die gemessenen Plasmaspiegel unter den Bedingungen der CVVHD(F) ausreichend. Bei 20% der Patienten war die Halbwertszeit verlängert und die Plasmaspiegel erhöht. Dadurch verursachte UAW wurden nicht beobachtet.

Die LZ-Dosierung ist wegen der interindividuellen Spiegelschwankungen und des zu 85% nicht erreichten AUC-Zielwerts als unterdosiert einzustufen. Eine Dosiserhöhung sollte daher in Erwägung gezogen werden. TDM ist aufgrund der Korrelation von C_{min} und AUC durch Talspiegelbestimmung möglich. Da ab einem C_{min} von 10 mg/l das UAW-Risiko erhöht ist [3], ist ein Zielbereich von 8,4 – 10 mg LZ/l anzustreben.

Literatur

[1] Li et al., J Antimicrob Chemother. 2009 Nov;54(5):929-37 [2] EUCAST Breakpoint Table. Vers. 4.0, 2014
[3] Cattaneo et al., Int J Antimicrob Ag. 2013 Jun;41(6):586-9

9.4 Dokumente zur klinischen Studie

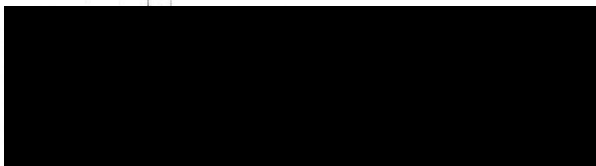
9.4.1 Prüfplan

Untersuchung der Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem während kontinuierlichen Nierenersatzverfahren
 EUDRACT-Nr. 2013-000899-16 Protokoll-Nr. UMM022013TG Version 1.0 vom 06.06.2013

Prüfplan

Untersuchung der Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem während kontinuierlichen Nierenersatzverfahren

Verantwortliche Studienleiter:



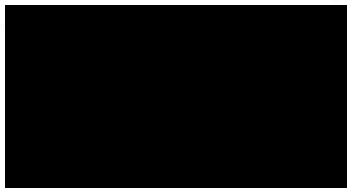
Titel der Studie	Untersuchung der Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem während kontinuierlichen Nierenersatzverfahren
Studiendesign	Es handelt sich um eine offene, transversale, prospektive und analytische Pharmakokinetikstudie
Rationale	Obwohl Infektionen zu den häufigsten Todesursachen bei chronisch hämodialysepflichtigen Patienten zählen und somit die Antibiotikatherapie einen bedeutenden Pfeiler der Therapie darstellt, fehlen fundierte Daten zur Elimination von Antibiotika durch eine kontinuierliche Nierenersatztherapie. Speziell für Intensivpatienten mit lebensbedrohlichen Infektionen kann eine Unterdosierung der Antibiotika sowohl zu einem Therapieversagen als auch zu vermehrten Resistenzen gegenüber den verwendeten Antibiotika führen. Auf der anderen Seite kann eine Überdosierung auch zu toxischen Effekten führen, die ebenfalls vermieden werden müssen. Intention der geplanten Studie ist es, die pharmakokinetischen Besonderheiten eines extrakorporalen kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens für ausgewählte Antibiotika zu untersuchen. Nur durch umfassende, alle wichtigen pharmakokinetischen Parameter einschließende Untersuchungen kann in der Zukunft eine adäquate Arzneimitteldosierung ermöglicht werden.

Untersuchung der Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem während kontinuierlichen Nierenersatzverfahren
 EUDRACT-Nr. 2013-000899-16 Protokoll-Nr. UMM022013TG Version 1.0 vom 06.06.2013


Studienziele	<ul style="list-style-type: none"> • Messung der Plasmaspiegel von Linezolid und Meropenem <ul style="list-style-type: none"> - Ermittlung pharmakokinetischer Parameter wie AUC, C_{max}, C_{min} - Messung der extrarenalen Clearance anhand von Dialysatproben • Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit durch therapeutisches Drug Monitoring
Auswahl der Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter \geq 18 Jahre 2. Schriftliche Einwilligungserklärung durch die rechtswirksame Einwilligung zur Studienteilnahme oder durch einen gesetzlich bestellten Betreuer. 3. Kontinuierliches Nierenersatzverfahren 4. Antibiotikatherapie mit Linezolid und/oder Meropenem <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter $<$ 18 Jahre 2. Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie 3. Kein kontinuierliches Nierenersatzverfahren 4. Keine Antibiotikatherapie mit Linezolid und/oder Meropenem 5. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie 6. Schwangerschaft
Teilnehmeranzahl	<p>In die Studie werden Patienten der Anästhesiologischen Intensivstation eingeschlossen. Vorgesehen ist eine Fallzahl von 20 Patienten für jedes Antibiotikum (insgesamt somit maximal 40 Patienten). Mit $N = 20$ erreicht man die Fallzahl, mit der man Abweichungen des Plasmaspiegels vom Idealbereich feststellen kann.</p>
Therapieschema	<p>Die Antibiotikatherapie während der Studie obliegt dem behandelnden Arzt. Die verordnete Dosierung wird dokumentiert.</p>
Ethik	<p>Der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz wird ein Ethikantrag zur Beratung vorgelegt.</p>
UAW-Meldung	<p>Die bei klinischen Prüfungen bestehende Anzeigepflicht bei UAW (§ 29 Abs. 1 AMG) gilt uneingeschränkt. Sobald der behandelnde Arzt Symptome erkennt und diese als schwerwiegend klassifiziert, müssen diese vom Arzt innerhalb von 24h mittels SAE-Meldebogen elektronisch über den eCRF an den Sponsor übermittelt werden. Sollte das elektronische System nicht funktionieren, werden die SAEs per Fax übermittelt.</p>

Untersuchung der Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem während kontinuierlichen Nierenersatzverfahren
 EUDRACT-Nr. 2013-000899-16 Protokoll-Nr. UMM022013TG Version 1.0 vom 06.06.2013

Studienablauf	<p>Die Studie beginnt frühestens 24 Stunden nach der ersten Linezolid- bzw. der ersten Meropenem-Gabe. Somit wird eine Wirkstoffspiegelmessung im Steady State gewährleistet.</p> <p>Die Antibiotikaauswahl sowie die Steuerungsparameter des Nierenersatzverfahrens bleiben von der Studie unberührt.</p> <p>Während der kontinuierlichen Nierenersatztherapie werden den Probanden im Steady State der Therapie über einen Zeitraum von 24 Stunden Blutproben entnommen. Bei Therapie mit Linezolid wird ein Volumen von 6 ml Blut jeweils unmittelbar vor der nächsten Antibiotikainfusion (0h), 30 min nach der Infusion sowie nach 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden entnommen. Dies entspricht einem Gesamtvolumen von 60 ml Blut pro Probanden.</p> <p>Bei Patienten, die mit Meropenem behandelt werden, liegen die Probenahmezeitpunkte direkt vor der Infusion sowie nach 1, 2, 3, 4, 6, 8 und 24 Stunden. Somit wird ein Gesamtvolumen von 48 ml Blut benötigt.</p> <p>Werden beide Substanzen verabreicht, können je nach zeitlicher Lage der Probenahmezeitpunkte bis zu 18 Proben und somit 108 ml Blut benötigt werden. Die Blutproben werden aus einem bereits liegenden Zugang ohne zusätzliche Punktion entnommen.</p> <p>Zusätzlich zu den Blutproben werden Ultrafiltratproben (jeweils 10 ml) gesammelt.</p> <p>Die Studiendauer pro Patient beträgt 24 Stunden bzw. bei Kombinationstherapie bis zu 48 Stunden.</p> <p>Alle Blutproben werden für fünf Minuten bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert und danach bis zur Auswertung bei -20 °C tiefgefroren.</p> <p>Die erhaltenen Plasma- und Ultrafiltratproben werden mittels HPLC und UV-Detektion innerhalb von 24 Stunden nach der Studienphase im Labor der Apotheke ausgewertet.</p> <p>Sobald die Ergebnisse vorliegen, werden diese dem behandelnden Arzt mitgeteilt. Eine eventuell resultierende Dosierungsanpassung obliegt der Verantwortung des behandelnden Arztes.</p>
Bericht, Veröffentlichung und Archivierung	<p>Über die Durchführung und Ergebnisse der Studie wird ein Abschlussbericht erstellt, der die biometrische Auswertung und die Bewertung aus medizinischer Sicht enthält.</p> <p>Die Ergebnisse sollen außerdem nach wissenschaftlichen Kriterien publiziert werden.</p> <p>Alle Unterlagen dieser Untersuchung werden für spätere Zugriffe und Auswertungen mindestens 10 Jahre archiviert.</p>
Zeitplan	<p>Zur Zeit: Planungsphase, Vorbereitung</p> <p>Studienphase: etwa ab Oktober 2013</p> <p>Datenanalyse: etwa ab Mitte 2015</p> <p>Publikation: etwa Ende 2015</p>



9.4.2 Positives Votum der Ethik-Kommission der LÄK Rheinland-Pfalz



- Ethik-Kommission -

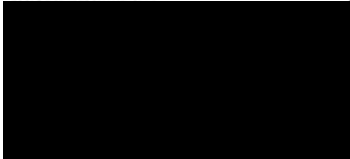
Landesärztekammer Rhld.-Pfl. - Postfach 29 26 - 55019 Mainz


APOTHEKE
Eingegangen
21. Aug. 2013

Gesehen:	Zur Bearb. an:	Erledigt:

**Landesärztekammer
Rheinland-Pfalz**


Körperschaft des Öffentlichen Rechts
Postfach 29 26 - 55019 Mainz
Deutschhausplatz 3 · 55116 Mainz
Telefon (06131) 28822-0
Telefax (06131) 28822-66

Ansprechpartner: 




Bitte bei jedem Schriftwechsel die
Bearbeitungsnummer angeben!


CC: BOB (BfArM)

Mainz, den 20.08.2013 

EudraCT-Nr.: 2013-000899-16
 Prüfplan-Code: UMM022013TG
 Studientitel: "Untersuchung der Pharmakokinetik von Linezolid und Meropenem während kontinuierlichen Nierenersatzverfahren"



Ordnungsgemäße Antragstellung am: 11.07.2013
Fristunterbrechung am: 01.08.2013

Sehr geehrte 

die Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz ist für die o. g. monozentrische klinische Prüfung zuständig, weil der Prüfer seine berufliche Tätigkeit im hiesigen Geltungsbereich ausübt. Die Ethik-Kommission hat am 24.07.2013 abschließend beraten. Der Bewertung liegen die in Anhang 1 aufgeführten Unterlagen zugrunde.

Die Ethik-Kommission erteilt eine zustimmende Bewertung.

Begründung: Versagungsgründe gemäß § 42 Abs. 1 AMG liegen nicht vor.

F:\ETHIK\Korrespondenz\8954\la_8954_2013_8_20_7_27.doc

Konto-Nr. 0001269735 · Deutsche Apotheker- und Ärztebank · Filiale Mainz · BLZ 550 608 31

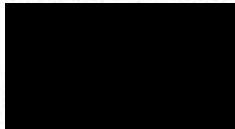


Die Ethik-Kommission gibt folgende allgemeine Hinweise:

1. Die zustimmende Bewertung ist für den in Anhang 2 aufgeführten Prüfer (P) / Stellvertreter (ST) und Prüfstelle gültig. Eine Änderung ist der hiesigen Ethik-Kommission mitzuteilen.
2. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser klinischen Prüfung verbleibt beim Sponsor und bei dem Prüfer.
3. An der abschließenden Beratung und Beschlussfassung haben die in Anhang 3 aufgeführten Kommissionsmitglieder teilgenommen. Es wird bestätigt, dass Prüfarzte, die an der o. g. Studie beteiligt sind, nicht an der Abstimmung teilgenommen haben.
4. Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen, insbesondere auf die entsprechenden Dokumentations- und Mitteilungspflichten.
5. Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Leitlinie arbeitet.
6. Eine Kopie dieser Stellungnahme wird der zuständigen Behörde zugeleitet.

Rechtsbehelfsbelehrung: Gegen diesen Bescheid kann Widerspruch eingelegt werden. Der Widerspruch ist **innerhalb eines Monats** nach Zustellung des Bescheides bei der **Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, Deutschhausplatz 3, 55116 Mainz** schriftlich oder zur Niederschrift zu erheben. Er muss den angefochtenen Bescheid bezeichnen und soll die zur Begründung dienenden Tatsachen enthalten.

Mit freundlichen Grüßen





LÄK RLP - Schreiben vom 20.08.2013
Seite 3

Anhang 1

Folgende Unterlagen wurden bei Antragstellung vorgelegt:

am 27.06.2013 eingereichte Unterlagen:

Begleitschreiben vom 24.06.2013

Checkliste

Prüfplan, V1.1 vom 06.06.2013

Bestätigungsschreiben EudraCT-Nr., 22.02.2013

Besonderheiten der klinischen Prüfung

Fachinformation Zyvoxid® 2 mg/ml Infusionslösung, Juli 2012

Fachinformation Meropenem Eberth 500 mg / 1 g, Mai 2012

Synopsis, V1.0 vom 06.06.2013

Patienteninformation und Einwilligungserklärung, V1.1 vom 06.06.2013

Patienteninformation und Einwilligungserklärung für den gesetzlich bestellten Betreuer,

V1.1 vom 06.06.2013

Modul 1, 24.06.2013

Modul 2, 24.06.2013

Unterlagen zur Versicherung

Unterlagen zur Prüfstelle

am 11.07.2013 nachgereichte Informationen / Unterlagen:

Begleitschreiben vom 05.07.2013

Unterlagen zur Prüfstelle

am 15.08.2013 nachgereichte Informationen / Unterlagen (siehe § 8 Abs. 2 GCP-V):

Begleitschreiben vom 07.08.2013

Prüfplan, V1.2 vom 05.08.2013

Patienteninformation und Einwilligungserklärung, V1.2 vom 05.08.2013

Patienteninformation und Einwilligungserklärung für den gesetzlich bestellten Betreuer,

V1.2 vom 05.08.2013

Versicherungsbestätigung, 06.08.2013

Anhang 2

Das Votum ist gültig für die nachfolgend aufgeführten Prüfer (P) / Stellvertreter (ST) und Prüfstelle:

Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, Deutschhausplatz
3, 55116 Mainz





Anhang 3

Folgende Mitglieder der Ethik-Kommission haben an der abschließenden Beratung teilgenommen:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.4.3 Genehmigung durch das BfArM

Klinische Prüfung

 **BfArM**
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

APOTHEKE
Eingegangen
21. Okt. 2013

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (0228) 207-4318
(0228) 99307-4318
(0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
Telefax:
E-Mail: klinpruefung@bfarm.de

Belesen: Zur Bearb. an: Erledigt:

Nachrichtlich:
Landesbehörde
Rheinland-Pfalz
Ethikkommission der LÄK Rheinland-Pfalz

per Fax: 06131175525
Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben (0228) 99307- Bonn, **16. Okt. 2013**

27.08.2013 61-3910-4039321 4318
24.09.2013

**Betr.: Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung § 42 Abs. 2 AMG,
Inhaltliche Prüfung der Antragsunterlagen gemäß § 9 GCP-V**


Eingangsdatum BfArM	:	07.09.2013
Mängelschreiben	:	17.09.2013
Eingang Nachlieferung	:	26.09.2013
EudraCT-Nummer	:	2013-000899-16
Vorlage-Nummer	:	4039321
Sponsor	:	Department of Pharmacy Universitätsmedizin Mainz
Legal representative Sponsor	:	Department of Pharmacy Universitätsmedizin Mainz
Prüfplancode des Sponsors	:	UMM022013TG
Protokollversion	:	1.2 v. 05.08.2013
IMP Nummer PR01	:	Linezolid, 2 mg/ml, Lösung zur intravesikalen Anwendung (Zyvoxid 600 mg/300ml, Zul.-Nr.: 51712.00.00)
IMP Nummer PR02	:	Meropenem (vorliegend als Trihydrat), 1 g, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Meropenem Eberth, Zul.-Nr.: 80488.00.00)

Titel der klinischen Prüfung :
Investigation of pharmacokinetics of Linezolid and Meropenem in patients receiving continuous renal replacement therapy

Leiter/in der klinischen Prüfung gemäß § 40 Abs. 1 Nr. 5 AMG:
[REDACTED]

Bescheid
Gegen die Durchführung der o. g. klinischen Prüfung werden keine Einwände erhoben. Die Durchführung der o. g. Klinischen Prüfung ist genehmigt.

Rechtsbehelfsbelehrung: Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei dem Bundesinstitut für Arzneimittel und

 Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

- 2 -

Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Die Unterlagen werden unter der o. g. Vorlagennummer verwahrt. Bitte geben Sie die Vorlage-Nr. und den Code des Prüfplans stets im weiteren Schriftverkehr zur o. g. klinischen Prüfung an und verwenden Sie als Postanschrift:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Fachregistratur „Klinische Prüfungen“
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,
Tel. +49 (0)228-207-4318, Fax +49 (0)228-207-5207

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag



9.5 Lebenslauf