

Med Klin Intensivmed Notfmed
 DOI 10.1007/s00063-017-0303-z
 Eingegangen: 6. Juli 2016
 Überarbeitet: 4. Januar 2017
 Angenommen: 25. März 2017
 © Springer Medizin Verlag GmbH 2017

Redaktion
 M. Buerke, Siegen



J. T. Kielstein¹ · A. K. Kruse² · N. Anderson¹ · H. Vaitiekunas² · S. Scherneck³

¹ Medizinische Klinik V, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig, Deutschland

² Krankenhausapotheke, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig, Deutschland

³ Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Klinische Pharmazie, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig, Deutschland

Boliden auf der Intensivstation

Wie viel Antibiotika verbraucht Ihre Nierenersatztherapie pro Tag?

Ein Durchschnittsverbrauch von 6,9 l Benzin/100 km (Dieselfahrzeuge möchten wir als Niedersachsen im Moment nicht besprechen) in der Automobilwerbung wird wohl von keinem Autofahrer für bare Münze genommen. Dieser Verbrauch wurde unter standardisierten Bedingungen (Neuer Europäischer Fahrzyklus) gemessen, der mit der Realität jedoch nicht viel zu tun hat. Daher sind wir weder erstaunt noch erbost, wenn wir bei reiner Stadtfahrt dann doch 8,4 l/100 km oder bei ausschließlicher Fahrt auf der Landstraße „nur“ 6,9 l/100 km verbrauchen. Doch kaum ist die Autotür hinter uns ins Schloss gefallen und die Schleuse zur Intensivstation geöffnet, scheinen wir all dies zu vergessen, zumindest wenn es um den Verbrauch von Antiinfektiva unter extrakorporaler Therapie geht. Denn genauso wie sich der Verbrauch eines Kleinstwagens mit 900 cm³ Hubraum von dem eines 4,8 l-V8-Boliden unterscheidet, ist auch der „Verbrauch“ (die Elimination) von Antibiotika von der Art und Intensität der Nierenersatztherapie abhängig. Eine Hämofiltration mit einer 0,5 m²-Cuprophanmembran und einer Filtrationsrate von 10 ml/kg pro Stunde „verbraucht“ weniger Antiinfektiva als eine Hämofiltration mit einer 1,8 m²-Polysulfonmembran und einer auf Zytokinelimination gezielten Filtrationsrate von 40 ml/kg pro Stunde. Die **Tab. 1** illustriert dies anhand der publizierten Daten zu Piperacillin unter CRRT. Warum das Problem der Dosierung von Antiinfektiva unter Nierenersatztherapie zunimmt, wurde bereits an anderer Stelle

erläutert und soll nicht Gegenstand der nachfolgenden Ausführungen sein [1]. Auch bezüglich allgemeiner Ausführung zu Sepsis und zur schweren Pneumonie auf der Intensivstation verweisen wir auf rezente Übersichtsarbeiten [2, 3].

Berg- und Talfahrt von Antiinfektiva

Basale pharmakokinetische (Dosis-Wirkung-)Beziehungen helfen, wenn grundsätzliche Entscheidungen bei der Dosierung von Antibiotika anstehen. Was ist nach den vielen Stunden der Pharmakologie im Studium, die bis in die unendlichen Weiten des verzweigten Stammbaumes des Cytochroms P450 gingen, geblieben? Laut einer Studie offensichtlich nicht viel [4]. In dieser Untersuchung wussten 48 % der befragten Ärzte nicht, was für die Wirkung von Aminoglykosiden wichtiger ist, Talspiegel oder Spitzenspiegel [4]. Das Werfen einer Münze wäre dort also ebenso gut gewesen. Dies ist bedauerlich, da die Dosisanpassung der Antibiotika durch Berücksichtigung der Pharmakodynamik erleichtert wird. Aminoglykoside gehören zu den typischen konzentrationsabhängig wirkenden Antibiotika (wie auch die Chinolone), bei denen es wichtig ist, dass ein möglichst hoher Spitzenspiegel erreicht wird. Konzentrationsabhängig wirksame Antibiotika haben in der Regel einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt – also eine verminderte Vermehrung von Bakterien auch einige Stunden nach Unterschreiten der minimalen Hemmkonzentration

(MHK). Flourchinolone weisen neben dem postantibiotischen Effekt eine konzentrationsabhängige Bakterizidie auf. Experimentell konnte gezeigt werden, dass der Quotient zwischen Spitzenkonzentration und MHK für das Ergebnis der Therapie entscheidend ist. Ein Faktor zwischen 10 und 20 war notwendig, um günstige Ergebnisse zu erzielen. Daraus folgt, dass eine hohe Dosis den antibiotischen Effekt positiv beeinflusst. Auch bei Aminoglykosiden besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Konzentration und dem antibiotischen Effekt. Eine Besonderheit der Aminoglykoside ist, dass sie eine adaptive Resistenz erzeugen, also Bakterien erst nach einem gewissen Zeitraum wieder das Antibiotikum aufnehmen. Aus den zuvor genannten Gründen erklärt sich, warum Aminoglykoside nur einmal täglich appliziert werden sollten, eine ausreichende Nierenfunktion vorausgesetzt. Muss eine Anpassung an die (fehlende) Nierenfunktion erfolgen, wäre hier die Intervallverlängerung zielführend, nicht die Dosisreduktion [5]. Konkrete Empfehlungen sind z. B. die Gabe von Amikacin in einer Dosis von 25 mg/kg alle 48 h [6] oder Gentamycin in einer Dosis von 8–10 mg/kg alle 48 h bei verlängerter täglicher Dialyse, wobei die Dosis 30–60 min vor dem Start der Nierenersatztherapie erfolgen sollte, um nach Erreichen einer hohen Spitzenkonzentration diese dann zügig zu reduzieren [7]. Dieses Vorgehen erhöht die therapeutische Effektivität und minimiert die Nebenwirkungen wie Nephro- und Ototoxizität.

Tab. 1 Einfluss unterschiedlicher Variablen der kontinuierlichen Nierenersatztherapie am Beispiel von Piperacillin. Die Oberfläche der Filter variierte zwischen 0,5 m² und 1,5 m². Die Hämofiltrationsdosis lag zwischen 10,8 ml/kg und 40,7 ml/kg pro Stunde. Hieraus resultieren auch gänzlich unterschiedliche Dosierungsempfehlungen für Piperacillin/Tazobactam

| Applizierte Dosis unter CRRT | CRRT Verfahren Prä-/Postdilution | Oberfläche [m ²] | Material | Blutfluss [ml/min] | Dosis [ml/min] | Dosis [ml/kg Körpergewicht pro Stunde] | Patienten [n =] | Referenz |
|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|----------|--------------------|----------------|----------------------------------------|-------------------------------|----------|
| 4 g LD, 4 × 2 g | CVVH Prä | 1,2 | PS | 200 | 33,3 | 27,370 | 16 | [33] |
| | CVVH Post | | | | | | | |
| 4 × 4 g | CVVHD/CVVHDF | – | PAN | 150 | 51,6 | – | 21 | [34] |
| 4 g LD | CVVH | 0,5 | PS | 150 | 14 ± 1 | – | 6 | [35] |
| 3 × 4 g | CVVH | 0,5 | PS | 150 | 10,8 ± 0,8 | – | 4 | [35] |
| 1–3 × 2–4 g | CVVHD | 0,6 | PAN | 150 | 26,3–28,3 | 23,5–25,3 | 8 | [36] |
| 3–4 × 4 g | CVVH | 0,9 | PAN | 150–220 | 27,1 ± 7,8 | 22,6 | 4 CL _{CR} <10 ml/min | [37] |
| 3–4 × 4 g | CVVH | 0,9 | PAN | 150–220 | 30,3 ± 4,3 | 24,6 | 5 CL _{CR} <50 ml/min | [37] |
| 3–4 × 4 g | CVVH | 0,9 | PAN | 150–220 | 20 ± 7,5 | 14,9 | 5 CL _{CR} >50 ml/min | [37] |
| 2–4 × 2–3 g | CVVHD/CVVHDF Prä | 0,6/0,9/1,5 | PAN/PES | NA | 40,7 ± 25,0 | 25,7 | 42 | [38] |
| 2–6 × 1–4 g | CVVH Prä/Post | 0,66 | Polyamid | 100 | 13,2 ± 4,6 | – | 8 | [39] |

LD „loading dose“, PAN Polyacrylonitril, PS Polysulfone

Tab. 2 Effekte des Übergewichts auf PK/PD hydrophiler und lipophiler Antibiotika

| | Hydrophile Antibiotika | Lipophile Antibiotika |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Beispiele | β-Laktame (Penizilline, Cephalosporine, Carbapeneme) | Fluorchinolone Makrolide Tigecyclin |
| PK | VOD niedrig Primär renal eliminiert Niedrige Gewebspenetration | VOD hoch Primär durch die Leber eliminiert Hohe Gewebspenetration |
| Veränderung bei Adipositas | Wenig Effekt auf VOD Renale Clearance kann erhöht sein | VOD erhöht Hepatische Clearance kann verändert sein |
| Dosierung nach | Idealem oder adjustiertem Körpergewicht | Gesamtgewicht |

VOD Verteilungsvolumen

Für zeitabhängig wirkende Antiinfektiva (β-Laktame inklusive Penizilline und Peneme, Glykopeptide, Linezolid, Makrolide, antivirale Substanzen) ist es wichtig, dass der MHK-Wert während der gesamten Applikationszeit nicht unterschritten sein sollte und somit auch am Ende des Dosierungsintervalls der Blutspiegel noch über der Schwellenkonzentration liegt. Der postantibiotische Effekt tritt bei einigen Substanzen, wie den Makroliden, nicht auf oder ist nur minimal (wie bei den β-Laktamen). Allenfalls bei den Glykopeptiden und Linezolid findet sich ein moderater postantibiotischer Effekt. Die maximale

antibakterielle Wirkung bei diesen Substanzen liegt bei 3- bis 4facher MHK. Die „Zeit oberhalb der MHK“ (T > MIC) hat sich als beste Voraussage für den antibiotischen Effekt ergeben.

☐ **Infobox 1** und die ☐ **Abb. 1** fassen die beiden wichtigen Kernbotschaften nochmals zusammen.

One size does not fit all

Auch wenn die Pflegehemden in den Krankenhäusern beharrlich etwas anderes zu suggerieren versuchen, Menschen sind in Körpergröße und Körperzusammensetzung nicht standardisiert. In der

Textilindustrie beschäftigt man sich mit diesem Faktum seit Jahrzehnten intensiv. Die Forscher der Hohenstein-Institute in Bönningheim führen wiederholt Reihemessungen auch der deutschen Bevölkerung durch („SizeGERMANY“), um Daten für passgenaue Kleidung und Automobilinnenraumabmessungen zu ermitteln und Trends in den Körperdimensionen zu erfassen [8]. In der täglichen Praxis benötigen wir keinen Laserganzkörperscanner, sondern müssen Patientenkollektive identifizieren, die keine „Standardzusammensetzung“ insbesondere in Bezug auf den Fettanteil haben. Dies betrifft insbesondere adipöse Patienten, wo das Verhältnis von Körperfett zu fettfreier Masse mitunter deutlich erhöht ist. Aber auch andere Patientenkollektive, wie beispielsweise Kinder, Schwangere oder Tumorkranke, weisen Unterschiede in der Körperzusammensetzung zum „Standarderwachsenen“ auf. Das Verhältnis von Körperfett zu fettfreier Masse ist wichtig, da sich Antiinfektiva, so wie alle Arzneistoffe, nach der Applikation in Abhängigkeit von ihren physikochemischen Eigenschaften, also beispielsweise ihrer Wasser- und Lipidlöslichkeit, sauren oder basischen Eigenschaften, Molekülgröße und weiterer Charakteristika, verteilen.

J. T. Kielstein · A. K. Kruse · N. Anderson · H. Vaitiekunas · S. Scherneck

Boliden auf der Intensivstation. Wie viel Antibiotika verbraucht Ihre Nierenersatztherapie pro Tag?

Zusammenfassung

Überrascht wären wir wohl kaum, wenn unser Auto auf 100 km mehr verbraucht, als es der Hersteller angibt. Je nach Fahrstrecke, unserem Fahrverhalten und der Größe der Fahrgemeinschaft weicht der reale Kraftstoffverbrauch teils erheblich von den Herstellerangaben ab. Sobald aber die Autotür hinter uns ins Schloss fällt und sich die Pforte zur Intensivstation öffnet, scheinen wir all dies wieder zu verdrängen. Wir gehen zu Unrecht davon aus, dass die Boliden der Nierenersatztherapie, immer gleich gut entgiften und immer die gleiche Menge Antinfektiva eliminieren, egal ob wir mit ihnen Vollgasblutwäsche betreiben oder sehr zurückhaltend im Schonwaschgang fahren. Anders als bei den Katecholaminen,

deren Wirkung wir vom intensivmedizinischen Armaturenbrett in Form des invasiv gemessenen arteriellen Mitteldrucks direkt ablesen können, fehlt auch auf modernen Intensivstationen der Antibiotikaverbrauchsanzeiger. In der nachfolgenden Übersicht versuchen wir basale pharmakokinetische und pharmakodynamische Prinzipien zu erläutern, die es erlauben, Antibiotika insbesondere bei Patienten, die einer Nierenersatztherapie bedürfen, optimal zu dosieren. Moderne Hybridmodelle, also die Kombination von Nierenersatztherapie mit extrakorporaler Lungenunterstützung oder Adsorbentechnologien zur Entfernung von Zytokinen oder Bakterien, werden in Bezug auf den Einfluss auf die Elimination von Antinfektiva

abgehandelt. Eingehend besprechen wir das Problem der Körperdimensionen und der Körperzusammensetzung, die für die Initial- und Erhaltungsdosis von Antinfektiva relevant ist. Abschließend erläutern wir, warum aus Sicht der Autoren eine zeitnahe zuverlässige Verfügbarkeit des therapeutischen „drug monitoring“ unabdingbar erscheint, perspektivisch sicherlich mit „point of care“-Geräten am Patientenbett.

Schlüsselwörter

Therapeutisches „drug monitoring“ Antibiotika · Sepsis · Nierenersatzverfahren · BMI · Verteilungsvolumen

Hot rods in the ICU. What is the antibiotic mileage of your renal replacement therapy?

Abstract

We would neither be disappointed nor upset if the gas mileage on the sticker of a car didn't match our personal, real-life fuel consumption. Depending on our daily route to work, our style of accelerating and the number of passengers in our carpool, the gas mileage will vary. As soon as the falcon wing door of our car is closed and entrance to the ICU is granted, we tend to forget all of this, even though another hot rod is waiting there for us. Renal replacement therapy is like a car; it fulfills goals, such as the removal of uremic toxins and accumulated fluids, but it also “consumes”

(removes) antibiotics. Unlike catecholamines, where we have the mean arterial pressure on our ICU dashboard, we do not have a gauge to measure antibiotic “consumption”, i.e. elimination by renal replacement therapy. This manuscript describes the principles and basic knowledge to improve dosing of antibiotics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy. As in modern cars, we briefly touch on hybrid therapies combining renal replacement therapy with extracorporeal lung support or adsorbent technologies that remove cytokines or bacteria. Further, the

importance of considering body size and body composition is addressed, especially for choosing the right initial dose of antibiotics. Lastly we point out the dire need to increase the availability of timely and affordable therapeutic drug monitoring on the most commonly used anti-infectives, ideally using point-of-care devices at the bedside.

Keywords

Therapeutic drug monitoring · Antibiotics · Renal replacement therapy · BMI · Volume of distribution

Eine wichtige Kenngröße, die beschreibt, ob sich ein Arzneistoff eher im extravasalen Gewebe oder im Plasma anreichert, ist das Verteilungsvolumen. Ein hohes Verteilungsvolumen haben Substanzen, die sich bevorzugt im Fettgewebe oder anderen Kompartimenten als dem Plasma anreichern. Das Verteilungsvolumen hat direkten Einfluss auf die Initialdosis von Antinfektiva. Je größer das Verteilungsvolumen ist, desto größer muss die Initialdosis sein. Die Erhaltungsdosis eines Arzneistoffs wird hingegen durch die Clearance (Leber- und Nierenfunktion, Elimination durch Nierenersatztherapie) bestimmt. Beide pharmakokinetischen Kenngrößen werden im Rahmen

der Arzneimittelzulassung jedoch nur bei relativ uniformen, meist gesunden Personen erhoben und erlauben demzufolge nur für diese auf Intensivstationen selten anzutreffende Patientengruppe eine optimale Dosierung.

Leider können bei Adipositas keine allgemeingültigen Empfehlungen zur Dosierung von Antinfektiva gegeben werden. Dies liegt zum einen daran, dass sich lipophile Arzneistoffe zwar verstärkt im Fettgewebe von adipösen Patienten anreichern, was eine Vergrößerung des Verteilungsvolumens und damit der notwendigen Initialdosis zur Folge hat [9], allerdings können sich lipophile Stoffe auch in anderen Geweben

anreichern. Auch die Veränderungen in der Clearance lassen sich nicht pauschal beurteilen. Betrachtet man den Beitrag der Leber, so ist der hepatische Blutfluss oftmals bei Adipositas erhöht. Adipositas begünstigt weiterhin die Entwicklung einer Steatohepatitis, die den Arzneistoffmetabolismus unterschiedlich beeinflussen kann. Weiterhin ist die Aktivität von Phase-I- und Phase-II-Enzymen verändert, was in Abhängigkeit vom Arzneistoff und betroffenen Enzymen entweder zu einer erhöhten oder zu einer verminderten Metabolisierungsrate führen kann. Zu guter Letzt kann Adipositas auch mit einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate assoziiert sein,

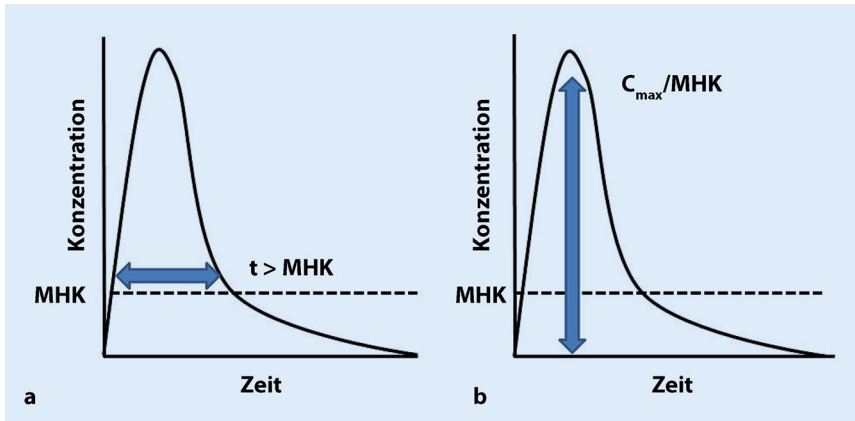


Abb. 1 ▲ Unterschied zwischen zeitabhängig und konzentrationsabhängig wirkenden Antiinfektiva. Wie bei einer langen Reise, bei der es gilt, über viele Stunden eine bestimmte Reisegeschwindigkeit zu halten, ist bei den zeitabhängig wirkenden Antiinfektiva die Zeit oberhalb der minimalen Hemmkonzentration entscheidend ($t > \text{MHK}$). Das automobile Äquivalent der konzentrationsabhängigen Antiinfektiva ist die Beschleunigung auf Maximalgeschwindigkeit. Sobald diese erreicht ist, sollte aus Gründen der Vernunft, ökologischer Erwägung und wegen einer in Flensburg befindlichen Datei abgebremst werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden

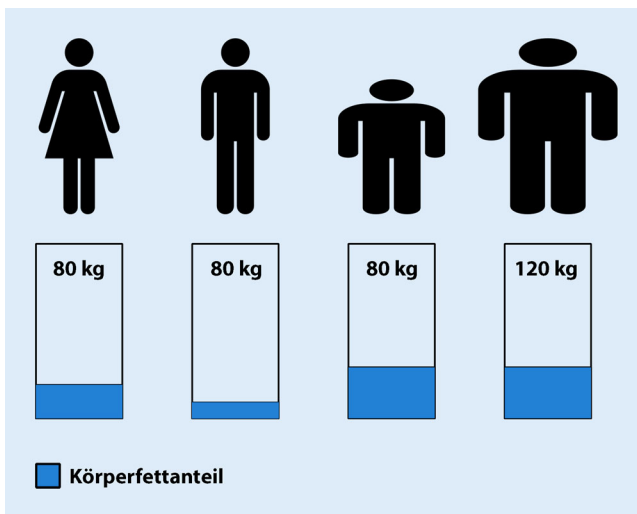


Abb. 2 ▲ Die alleinige Verwendung des Körpergewichts als Bezugsgröße kann zu Fehldosierungen führen, da es die Körperzusammensetzung nur unzureichend berücksichtigt. So können Patienten bei gleichem Körpergewicht deutlich in ihrem Körperfettanteil variieren. Weiterhin können Patienten mit deutlich unterschiedlichem Körpergewicht die gleiche (relative) Körperzusammensetzung aufweisen. Gerade bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite wie Gentamycin kann dies von Bedeutung sein

sodass die renale Elimination erhöht zu sein scheint [9, 10].

Eine korrekte Dosisanpassung bei adipösen Patienten muss also die individuellen Eigenschaften eines Arzneistoffs und des Patienten berücksichtigen. Trotz dieser seit Jahrzehnten bekannten Problematik existieren für viele Pharmaka keine eindeutigen Dosierungsempfehlungen für dieses Patientenkollektiv. Dabei ist ein Gegenstand der Diskussion, durch welche individuelle Bezugsgröße

das Ausmaß der Adipositas am besten erfasst wird. Das Körpergewicht *per se* berücksichtigt die Körperzusammensetzung nur unzureichend, da Patienten mit gleichem Körpergewicht sich deutlich in ihrem Körperfettanteil unterscheiden können. Ebenso können Patienten mit gleichem Körperfettanteil deutlich unterschiedliche Gesamtkörpergewichte aufweisen (Abb. 2). Aus diesem Grund wird mit verschiedenen Berechnungsansätzen versucht, die individuelle

Situation besser abzubilden. Gängige Beispiele dafür sind der *Body-Mass-Index* (BMI), die Körperoberfläche, die fettfreie Masse, *Lean Body Weight*, das ideale Körpergewicht und das *adjustierte Körpergewicht*. Keine dieser Methoden ist für jede Fragestellung gleich gut geeignet, die Auswahl hängt vom Arzneistoff und dem für die Problematik relevanten pharmakokinetischen Parameter ab. So scheint das Gesamtkörpergewicht die beste Bezugsgröße für das Verteilungsvolumen zu sein, wohingegen sich die Clearance besser am *Lean Body Weight*, also am „schlanken Körpergewicht“, orientiert [11]. In der Tab. 2 finden sich generelle Hinweise für die Dosierung von hydrophilen und lipophilen Antiinfektiva bei adipösen Patienten. Bei Gentamycin beruht beispielsweise die Festlegung der Initialdosis bei Adipositas auf dem adjustierten Körpergewicht, was auch in die Fachinformation Einzug gehalten hat. Dabei wird zum idealen Körpergewicht ein Teil des Übergewichts addiert, was durch einen etablierten Korrekturfaktor möglich ist (siehe Infobox 2). Bei Vancomycin wird hingegen für die Festlegung der Initialdosis das Gesamtkörpergewicht verwendet. Für die Erhaltungstherapie scheint dies dann aber wiederum keine gute Bezugsgröße zu sein [12]. Eine Übersicht über Dosierungsstrategien bei einer antiinfektiven Therapie bei adipösen Patienten findet sich in [13].

Diese Beispiele sollen aufzeigen, dass bei adipösen Patienten keineswegs bedenkenlos nach Standardschema dosiert werden kann, sondern verschiedene Faktoren in die korrekte Dosisfindung einfließen. Obwohl für eine Auswahl an Arzneistoffen Dosierungsempfehlungen für adipöse Patienten vorliegen, sind insgesamt die zur Verfügung stehenden Informationen unzureichend. An dieser Stelle sei auf ein Beispiel aus der pädiatrischen Notfallmedizin verwiesen. Hierbei handelt es sich auch um ein Patientenkollektiv, bei dem es häufig zu Fehldosierungen von Arzneimitteln kommt, die hier besonders problematisch sein können. Ein engagierter Kollege hat deshalb vor einigen Jahren ein „Pädiatrisches Notfalllineal“ entwickelt, das neben einer einfachen und schnellen

Infobox 1 Berg- und Talkunde für Antiinfektiva

- Spitzenspiegel ist wichtig für konzentrationsabhängige Antiinfektiva!
- Zeit oberhalb der MHK ist wichtig für zeitabhängige Antiinfektiva!

Möglichkeit der Gewichtsabschätzung Dosierungshilfen bietet, die mitunter lebensrettend sein können [14].

Dosierung bei neuen extrakorporalen Verfahren

Da die Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie auf der Intensivstation häufig mit dem Versagen anderer Organe einhergeht, sollte zunehmend auch der Einfluss weiterer extrakorporaler Verfahren beachtet werden. So liegt z. B. die Rate der Patienten, die zusätzlich zum *Interventional Lung Assist* noch eine Nierenersatztherapie benötigen, bei 30–40 % [15]. Bei der ECMO-Therapie liegt der Prozentsatz sogar bei bis zu 60 % [16]. Die Häufigkeit der kombinierten Behandlungsnotwendigkeit hat sogar zur Entwicklung von Hybridsystemen geführt [17]. Aufgrund der drängenden klinischen Relevanz gibt es nach anekdotischen Berichten [18] nun bereits erste Studien zur Elimination von Antiinfektiva unter ECMO [19]. Anders sieht es für Therapieverfahren wie dem CytoSorb® aus, welches zunehmend mit CVVH kombiniert wird [20]. Neuentwicklungen wie der Bakterienfilter Seraph® Microbind® Affinity Blood Filter haben hier noch nicht mal anekdotische Daten zu bieten. Erste Daten deuten darauf hin, dass es bei erstgenanntem Verfahren zu einer erheblichen Elimination mancher Antibiotika kommt [20]. Insbesondere die Kombinationstherapien lassen erahnen, dass wir um den Ausbau des therapeutischen „drug monitoring“ nicht herumkommen werden.

TDM – ein Äquivalent zur Durchschnittsverbrauchsanzeige

Generell sollte immer dann, wenn ein therapeutisches „drug monitoring“ (TDM), also die Bestimmung der Spitzen- oder Talspiegel, möglich ist, dies auch durchgeführt werden. TDM ist

Infobox 2 Fakten und Formeln zum Einfluss des Körperfettanteils auf die Dosierung von Antiinfektiva

Körperfettanteil und Dosierung

- Viel Körperfett bedeutet ein hohes Verteilungsvolumen für fettlösliche Substanzen

Ideales Körpergewicht (IBW)

- ♂ IBW = Größe [cm] – 100 – (Größe [cm] – 150) : 4
- ♀ IBW = Größe [cm] – 100 – (Größe [cm] – 150) : 2

Angepasstes Gewicht (ABW)

- ABW = IBW + 0,4 × (Gewicht – IBW)

Magergewicht – Lean Body Mass (LBW)

- ♂ ABW = 1,10 × Gewicht – 128 × (Gewicht [kg]²/Größe [cm]²)
- ♀ ABW = 1,07 × Gewicht – 148 × (Gewicht [kg]²/Größe [cm]²)

fast ausschließlich für die Substanzen verfügbar, die eine geringe therapeutische Breite, d. h. ein hohes Risiko für toxische Effekte, aufweisen (z. B. Aminoglykoside, Vancomycin, Carba-peneme). Dies gilt übrigens auch für Intensivpatienten mit intakter Nierenfunktion, die z. B. durch Hyperfiltration subtherapeutische Spiegel haben können [21]. Die Durchführung des TDM ist eine Grundvoraussetzung, um die individuelle antiinfektive Therapie zu steuern [22], reicht allein jedoch nicht aus. Eine rezente Studie bei 9 Intensivstationen, die TDM durchführen, zeigt, dass die hieraus gezogenen Konsequenzen äußerst unterschiedlich sind [23]. Zwingend erforderlich ist hierbei eine regelmäßige Abstimmung mit der Mikrobiologie, denn auch beim TDM geht es weg von der starren Messung von Spiegeln. So wird in den nächsten Guidelines der Amerikanischen Gesellschaft für Infektiologie kein Min-Spiegel für Vancomycin mehr empfohlen werden (der derzeit übrigens bei 15–20 mg/l liegt [24]), sondern vielmehr das $AUC_{\text{Vancomycin}}/\text{MHK}$ -Verhältnis ≥ 400 als Zielparameter angegeben werden [25]. Ein simples „S“ für sensibel auf dem Mikrobiologiebefund ist dann in Problemfällen nicht mehr ausreichend, es sollte schon die MHK als Zahl bekannt sein. Die Betreuung durch

einen klinischen Pharmakologen oder Apotheker, so wie es in anderen Ländern üblich ist, führt nicht nur zu einer Verkürzung der Liegezeit und einer Reduktion von unerwünschten Wirkungen [26], sondern spart auch Geld [27]. Moderne, auf Grundlage von Mikro- und Nanotechnologie operierende „point of care“-Geräte würden eine schnelle Verfügbarkeit eines therapeutischen „drug monitoring“ für Antibiotika erlauben und somit die Grundlage einer individualisierten Antibiotikatherapie sein. Mangelnde Leistungsfähigkeit früherer Systeme, aber auch die fehlende Einsicht in die Sinnhaftigkeit und der ausstehende Beleg für den positiven Effekt eines solchen Vorgehens auf klinisch relevante Endpunkte verzögern eine zügige Entwicklung in dem Bereich [28]. Zukünftig werden aber Techniken wie die Surface-Plasmon-Resonance-(SPR-)Biosensoren eine Echtzeitmessung von Antibiotika erlauben und damit Methoden wie die „high performance liquid chromatography“ (HPLC) ablösen, so wie es für die Substanz Amikacin bereits in Pilotstudien gezeigt werden konnte [29]. Eine Technik wie die Surface-Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) sei zumindest stichwortartig erwähnt [30].

Mithilfe der digitalen Datenverarbeitung ist es zunehmend möglich, immer mehr Patientendaten, lokale Gegebenheiten, wie z. B. die Antibiotikaresistenz, aber auch Daten großer Kohorten zu nutzen, um eine individuelle Therapieentscheidung zu treffen, Unter-, Über- und Fehldosierungen, aber auch problematische Arzneimittelinteraktionen zu vermeiden [31]. Elektronische Warnsysteme, die z. B. eine akute Nierenschädigung anzeigen können, eine Dosisreduktion von Antiinfektiva empfehlen oder vor der Verwendung potenziell nephrotoxischer Antibiotika warnen [32].

Fazit für die Praxis

Im Gegensatz zum Durchschnittsverbrauch von Automobilen interessieren sich weder die Öffentlichkeit noch die sonst so regulationsaktiven Behörden um den Antiinfektiva-„Verbrauch“ moderner extrakorporaler Verfahren. Die Industrie liefert häufig Dosierungsemp-

fehlungen für gesunde, normalgewichtige Menschen mit funktionierender Leber und Niere, die jedoch nur selten auf Intensivstationen anzutreffen sind. Es fehlen häufig pharmakokinetische Studien bei adipösen Patienten oder Patienten, die mit modernen extrakorporalen Verfahren behandelt werden. Langfristig ist die Ausweitung des therapeutischen „drug monitoring“ zwingend erforderlich. Die dringende Notwendigkeit der interdisziplinären Therapieoptimierung erfordert den Einsatz finanzieller Ressourcen für Infrastruktur und Technik wie „point of care“-Geräte, besonders jedoch für ausreichend und adäquat infektiologisch/pharmakologisch geschultes Personal – vielleicht sogar mit langfristigen positiven ökonomischen Folgen. Dies sollten wir mit Vollgas verfolgen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. T. Kielstein

Medizinische Klinik V, Städtisches Klinikum Braunschweig
Salzdahlumer Straße 90, 38126 Braunschweig, Deutschland
kielstein@yahoo.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. T. Kielstein erhielt von Fresenius Medical Care und der Novartis GmbH Unterstützung für „investigator initiated trials“. S. Scherneck erhielt Unterstützung von Auriga Service GmbH & Co. KG außerhalb der vorliegenden Arbeit. A. K. Kruse, N. Anderson und H. Vaitiekunas geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Kielstein JT (2014) Medikamentendosierung unter extrakorporaler Therapie. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 109:348–353
- Oppert M (2016) Der septische Patient. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 111:290–294
- Welte T (2016) Die schwere Pneumonie auf der Intensivstation. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 111:279–289
- Maus S, Holch C, Czock D, Thalhammer F, Keller F, Hartmann B (2010) Questionnaire surveying nephrologists on drug dose adjustment in patients with impaired kidney function. *Wien Klin Wochenschr* 122:479–485
- Eyler RF, Mueller BA (2010) Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 17:392–403
- Roger C, Wallis SC, Muller L, Saissi G, Lipman J, Lefrant JY, Roberts JA (2016) Influence of renal replacement modalities on amikacin population pharmacokinetics in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. doi:10.1128/AAC.00828-16
- Roberts JA, Field J, Visser A, Whitbread R, Tallot M, Lipman J, Kirkpatrick CM (2010) Using population pharmacokinetics to determine gentamicin dosing during extended daily dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Antimicrob Agents Chemother* 54:3635–3640
- Hoefer D, Mecheels S (2004) I-wear for health care and wellness – state of the art and future possibilities. *Stud Health Technol Inform* 108:70–74
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ (2010) Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 49:71–87
- Brill MJ, Diepstraten J, van RA, van KS, van den Anker JN, Knibbe CA (2012) Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet* 51:277–304
- Green B, Duffull SB (2004) What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 58:119–133
- Lin H, Yeh DD, Levine AR (2016) Daily vancomycin dose requirements as a continuous infusion in obese versus non-obese SICU patients. *Crit Care* 20:205
- Janson B, Thursky K (2012) Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis* 25:634–649
- Kaufmann J (2010) Pädiatrisches Notfalllineal. *Dtsch Arztebl* 107(18):A-873/B-765/C-753
- Kielstein JT, Tolk S, Hafer C, Heiden A, Wiesner O, Kuhn C, Hadem J, Hoepfer MM, Fischer S (2011) Effect of acute kidney injury requiring extended dialysis on 28 day and 1 year survival of patients undergoing interventional lung assist membrane ventilator treatment. *BMC Nephrol* 12:15
- Kielstein JT, Heiden A, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, Hadem J, Reising A, Haverich A, Kuhn C, Fischer S (2013) Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrol Dial Transplant* 28:86–90
- Forster C, Schriewer J, John S, Eckardt KU, Willam C (2013) Low-flow CO₂ removal integrated into a renal-replacement circuit can reduce acidosis and decrease vasopressor requirements. *Crit Care* 17:R154
- Strunk AK, Ciesek S, Schmidt JJ, Kuhn C, Hoepfer MM, Welte T, Kielstein JT (2016) Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ethambutol and rifampicin in a tuberculosis patient with acute respiratory distress syndrome undergoing extended daily dialysis and ECMO treatment. *Int J Infect Dis* 42:1–3
- Shekar K, Roberts JA, Smith MT, Fung YL, Fraser JF (2013) The ECMO PK Project: an incremental research approach to advance understanding of the pharmacokinetic alterations and improve patient outcomes during extracorporeal membrane oxygenation. *BMC Anesthesiol* 13:7
- Trager K, Schutz C, Fischer G, Schroder J, Skrabal C, Liebold A, Reinelt H (2016) Cytokine Reduction in the Setting of an ARDS-Associated Inflammatory Response with Multiple Organ Failure. *Case Rep Crit Care* 2016:9852073. doi:10.1155/2016/9852073
- Carlier M, Carrette S, Roberts JA, Stove V, Verstraete A, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Lipman J, Wallis SC, De Waele JJ (2013) Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care* 17:R84
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J (2014) DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. doi:10.1093/cid/ciu027
- Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El HN, Frey O, Harbarth S, Huttner A, McWhinney B, Misset B, Pea F, Preisnerberger J, Roberts MS, Robertson TA, Roehr A, Sime FB, Taccone FS, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA (2014) An international, multicentre survey of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother*. doi:10.1093/jac/dkt523
- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr., Craig WA, Billeter M, Dalovio JR, Levine DP (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 29:1275–1279
- Kullar R, Davis SL, Taylor TN, Kaye KS, Rybak MJ (2012) Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort. *Pharmacotherapy* 32:195–201
- Kane SL, Weber RJ, Dasta JF (2003) The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med* 29:691–698
- Jiang SP, Zhu ZY, Ma KF, Zheng X, Lu XY (2013) Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 45:891–899
- Sanavio B, Krol S (2015) On the slow diffusion of point-of-care systems in therapeutic drug monitoring. *Front Bioeng Biotechnol* 3:20
- Losoya-Leal A, Estevez MC, Martinez-Chapa SO, Lechuga LM (2015) Design of a surface plasmon resonance immunoassay for therapeutic drug monitoring of amikacin. *Talanta* 141:253–258
- Jaworska A, Fornasaro S, Sergio V, Bonifacio A (2016) Potential of Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) in Therapeutic Drug Monitoring (TDM). A critical review. *Biosensors (Basel)* 6(3):47
- Kruse CS, Goswamy R, Raval Y, Marawi S (2016) Challenges and opportunities of big data in health care: a systematic review. *JMIR Med Inform* 4:e38
- Uchino E, Kondo N, Matsubara T, Yanagita M (2017) Automated electronic alert systems for acute kidney injury: current status and future perspectives. *Contrib Nephrol* 189:124–129
- Jamal JA, Roberts DM, Udy AA, Mat-Nor MB, Mohamad-Nor FS, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA (2015) Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: a randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Int J Antimicrob Agents* 46:39–44
- Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De BD, Macours P, Vincent JL, Jacobs F (2011) Recommended beta-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 15:R137

-
35. Capellier G, Cornette C, Boillot A, Guinhard C, Jacques T, Blasco G, Barale F (1998) Removal of piperacillin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 26:88–91
 36. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Hickstein H, Francke A, Pertschy A, Schulz M, Mundkowski R, Drewelow B (2002) Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 46:1557–1560
 37. Arzuaga A, Isla A, Gascon AR, Maynar J, Corral E, Pedraz JL (2006) Elimination of piperacillin and tazobactam by renal replacement therapies with AN69 and polysulfone hemofilters: evaluation of the sieving coefficient. *Blood Purif* 24:347–354
 38. Bauer SR, Salem C, Connor MJ Jr., Groszek J, Taylor ME, Wei P, Tolwani AJ, Fissell WH (2012) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin-tazobactam in 42 patients treated with concomitant CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:452–457
 39. Joos B, Schmidli M, Keusch G (1996) Pharmacokinetics of antimicrobial agents in anuric patients during continuous venovenous haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 11:1582–1585