

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

DISSERTATION

**Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten mit sekundärer Peritonitis
– Lokale Epidemiologie und pharmakokinetische Besonderheiten
kritisch kranker Patienten**

zur Erlangung des akademischen Doktorgrades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Cathérine Louise Steinbach

aus Ludwigshafen am Rhein

Datum der Promotion: 14.09.2018

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	1
ABSTRACT	2
1 EINLEITUNG	3
2 METHODIK	6
2.1 PUBLIKATION 1 - LOKALE EPIDEMIOLOGIE	6
2.2 PUBLIKATION 2 - PHARMAKOKINETIK VON CEFTRIAXON	7
2.3 PUBLIKATION 3 - PHARMAKOKINETIK VON LINEZOLID	8
3 ERGEBNISSE	9
3.1 PUBLIKATION 1 - LOKALE EPIDEMIOLOGIE	9
3.2 PUBLIKATION 2 - PHARMAKOKINETIK VON CEFTRIAXON	11
3.3 PUBLIKATION 3 - PHARMAKOKINETIK VON LINEZOLID	12
4 DISKUSSION	13
4.1 PUBLIKATION 1 - LOKALE EPIDEMIOLOGIE	13
4.2 PUBLIKATION 2 - PHARMAKOKINETIK VON CEFTRIAXON	15
4.3 PUBLIKATION 3 - PHARMAKOKINETIK VON LINEZOLID	17
5 SCHLUSSFOLGERUNG	18
6 LITERATURVERZEICHNIS	19
7 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	23
8 ANTEILSERKLÄRUNG	24
9 DRUCKEXEMPLARE DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN	25
9.1 SPECTRUM ADEQUACY OF ANTIBIOTIC REGIMENS FOR SECONDARY PERITONITIS – A RETROSPECTIVE ANALYSIS IN IMCU/ICU PATIENTS	25
9.2 PROTEIN BINDING CHARACTERISTICS AND PHARMACOKINETICS OF CEFTRIAXONE IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS	34
9.3 VARIABLE LINEZOLID EXPOSURE IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS - POSSIBLE ROLE OF DRUG-DRUG INTERACTIONS	43
10 LEBENS LAUF	49

11	KOMPLETTE PUBLIKATIONSLISTE	50
12	DANKSAGUNG	51

Für meine Großeltern

Zusammenfassung

Sekundäre Peritonitiden sind ein häufiges Krankheitsbild auf chirurgischen Intensivstationen und haben in der Regel einen polymikrobiellen Charakter. Die Behandlungsstrategie besteht aus chirurgischer Herdsanierung sowie antibiotischer Therapie. Kritisch kranke Patienten sind ein spezielles Patientengut und zeigen zum Teil erhebliche Veränderungen in der Pharmakokinetik und -dynamik. Gängige antibiotische Regime zur Behandlung der Peritonitiden sind unter anderem Cephalosporin-basierte Kombinationen mit Metronidazol. Bei schweren Infektionen mit Beteiligung Vancomycin-resistenter Enterokokken kann Linezolid zum Einsatz kommen.

In der retrospektiven Auswertung elektronischer Patientenakten einer operativen Intensivstation von Patienten mit sekundärer Peritonitis und der entsprechenden Resistogramme von insgesamt 654 verschiedenen Erregerstämmen wurden *Escherichia coli* und Enterokokken am häufigsten nachgewiesen. Die Resistenzraten waren generell in den postoperativen Fällen höher als in den ambulant erworbenen und fügten sich gut in die durch das Surveillance-Programm des Krankenhauses erhobenen Ergebnisse ein. Aus den ausgewerteten Resistogrammen wurde die Spectrum adequacy rate (SAR) abgeleitet, eine virtuelle Methode zur Evaluation potentieller Antibiotikaregime unter besonderer Berücksichtigung des polymikrobiellen Charakters der sekundären Peritonitiden.

Die Analyse der Pharmakokinetik von ungebundenem und totalem Ceftriaxon sowie dessen Proteinbindungseigenschaften in einem Patientenkollektiv einer internistischen und einer operativen Intensivstation zeigte eine deutliche Verringerung der Proteinbindung bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz. Eine Ableitung der ungebundenen Konzentration aus Messungen der totalen Konzentration und der Bindungseigenschaften bei Probanden oder leicht Erkrankten ist bei kritisch Kranken deswegen irreführend. Da die pharmakodynamisch relevante Exposition gegenüber der ungebundenen Substanz (ausgedrückt als „*area under the curve*“) nur von der Clearance der ungebundenen Substanz abhängt, sind diese Veränderungen der Proteinbindung für die Dosierung wohl irrelevant.

Die pharmakokinetische Analyse von Linezolid zeigte, dass die Gabe von Standarddosierungen häufig zu Über- und Unterdosierung führen kann und die Substanz möglicherweise ein hohes Potential für Interaktionen zeigt. Die ungebundene Fraktion hingegen war konzentrationsunabhängig hoch. Therapeutisches Drug-Monitoring erscheint ratsam, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Linezolid bei Intensivpatienten zu optimieren.

Abstract

Secondary peritonitis is one of the most common infections in surgical intensive care units and usually is of a polymicrobial nature. Treatment is based on surgical source control and antibiotic treatment. Critically ill patients are a special type of patient and show partially significant variations in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Common antimicrobial regimens for peritonitis are among others cephalosporin-based combinations with metronidazole. In case of severe infections with vancomycin-resistant enterococci linezolid can be used. In a retrospective evaluation of surgical intensive care unit's electronic patient's charts of patients with secondary peritonitis and their corresponding resistograms of collectively 654 different strains, *Enterococcus* species and *Escherichia coli* were detected most often. Rates of resistance were in general higher in postoperative cases than in community acquired ones and were concurrent to the results of the hospital's surveillance program. On the basis of the resistograms, the Spectrum adequacy rate (SAR) was deduced; a virtual method to evaluate potential antimicrobial regimens with special regard to the polymicrobial character of secondary peritonitis.

The analysis of pharmacokinetics of total and unbound ceftriaxone as well as its protein binding characteristics in a medical and in a surgical ICU's patient population revealed a marked reduction of protein binding in patients with renal and hepatic insufficiency. Therefore, any attempt to calculate unbound concentrations in critically ill with data of total concentrations and binding characteristics from healthy volunteers and only slightly ill patients would be misleading. Because the pharmacodynamically relevant exposure of the unbound substance (expressed as area under the concentration-time curve) is only dependent on the clearance of the unbound substance, this changes in protein binding are probably irrelevant for dosing.

The pharmacokinetic analysis showed that the standard dosing regimen of linezolid often leads to over- and underexposure and that the substance possibly displays a high potential for drug – drug interactions. The unbound fraction however was high, independent of its concentration. Therapeutic drug monitoring seems advisable to optimise the efficacy and safety of linezolid in intensive care unit patients.

1 Einleitung

Intraabdominelle Infektionen und Pneumonien gehören zu den beiden häufigsten Infektionen, die auf Intensivstationen behandelt werden [1]. In der Literatur bestehen verschiedene Klassifikationen, um intraabdominelle Infektionen zu unterteilen. Eine überwiegend pathogenetische Unterteilung ist die Unterscheidung zwischen primärer, sekundärer oder tertiärer Peritonitis. Eine zweite Unterteilung stellt die Schwere der Erkrankung mit der Unterscheidung unkomplizierte oder komplizierte intraabdominelle Infektion in den Vordergrund [2]. In beiden Klassifikationen unterscheiden sich die verschiedenen Infektionsformen in Genese, Keimspektrum und möglichen Therapieoptionen.

Die primäre Peritonitis ist die seltenste Formen der pathogenetischen Klassifikation (1 %), die durch hämatogene Streuung ohne Perforation des Magen-Darm-Trakts verursacht wird (beispielsweise Spontan bakterielle Peritonitis bei Leberzirrhose) [3]. Die sekundäre Peritonitis ist mit 80-90 % die häufigste Form. Diese kann wiederum in ambulant-erworben (70 %) und postoperativ (30 %) unterteilt werden. Die sekundäre Peritonitis wird verursacht durch Perforation, Penetration, Anastomoseninsuffizienz oder Ischämie des Magen-Darm-Trakts. In den meisten Fällen ist sie polymikrobiell durch gram-positive und -negative Aerobier sowie Anaerobier bedingt. Leitkeime sind *Escherichia coli* (*E. coli*), *Bacteroides fragilis*, Enterokokken und *Candida* Spezies. Das Keimspektrum verändert sich bei der postoperativen Form aufgrund häufiger antibiotischer Vorbehandlung deutlicher zugunsten eines selektionierten Erregerspektrums mit stärker ausgeprägten Resistenzmustern, wie zum Beispiel (Vancomycin-resistente) Enterokokken (VRE) und Extended-Spectrum-Betalaktamase-Bildner (ESBL) sowie Pilze [3, 4].

Die Therapie der sekundären Peritonitis bedarf einer adäquaten zeitnahen chirurgischen Herdsanierung sowie einer kalkulierten antibiotischen Therapie [4]. Generell sollten entsprechend des Keimspektrums der sekundären Peritonitis Substanzen mit einer Abdeckung insbesondere von gramnegativen Stäbchen und Anaerobiern verwendet werden [3]. Im Rahmen nosokomialer Peritonitiden ist zusätzlich eine Erweiterung um gramnegative Problemkeime und multiresistente Keime notwendig.

Die Bedeutung der Enterokokken erfordert eine differenzierte Betrachtung: Bei ambulant-erworbenen Peritonitiden scheint eine Abdeckung dieser keinen Einfluss auf das Therapieergebnis zu haben [5]. Einige Autoren empfehlen Enterokokken im Rahmen postoperativer Peritonitiden in bestimmten Situationen (zum Beispiel bei Vorbehandlung durch Enterokokken-selektierende Antibiosen, Endokarditis-Gefährdung, schweren

Krankheitsverläufen) durch die initiale kalkulierte Antibiotikatherapie abzudecken [5, 6]. Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) übernahm diese Ergebnisse in ihren Empfehlungen [3]. Sollten auch multiresistente Keime in Betracht kommen, empfiehlt die PEG zur Behandlung grampositiver Keime wie Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA) oder VRE zusätzlich zum Beispiel Tigecyclin, Vancomycin oder Linezolid [3].

Ceftriaxon ist ein Breitspektrum-Antibiotikum und gehört zu den Cephalosporinen der Gruppe 3A. Die Applikation erfolgt aufgrund einer langen Halbwertszeit einmal täglich. Üblicherweise wird Ceftriaxon unter anderem zur Behandlung von intraabdominellen Infektionen sowie zur perioperativen Prophylaxe eingesetzt [7-9]. Wesentliche Lücken bestehen bei ESBL, Enterokokken spezieis (spp.), Anaerobiern und Pseudomonas aeruginosa [10]. Zur Behandlung ambulant erworbener Peritonitiden kommt es, abhängig von Ausbreitung und Riskofaktoren, in Kombination mit Metronidazol zum Einsatz [3].

Bei Linezolid handelt es sich um eine ausschließlich gegen grampositive Erreger wirksame Substanz aus der Klasse der Oxazolidinone. Die Applikation kann oral oder intravenös erfolgen, die Standarddosis beträgt zweimal täglich 400-600 mg. Zugelassene Indikationen sind unter anderem ambulant-erworbene und nosokomiale Pneumonien sowie Haut- und Weichteilinfektionen, insbesondere wenn eine mögliche Beteiligung von MRSA oder VRE berücksichtigt werden muss [11]. Im Rahmen komplizierter intraabdomineller Infektionen findet Linezolid off-label vor allem als Kombinationstherapie bei Verdacht auf VRE oder MRSA Anwendung [12].

Die Pharmakokinetik (PK) beschreibt Prozesse von Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung eines Stoffes im Organismus. Wichtige Parameter zur Betrachtung der totalen Substanzexposition eines Organismus sind Clearance, Verteilungsvolumen, maximale und minimale Serumkonzentration sowie die *area under the curve* (AUC - Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve). Pharmakodynamik (PD) beschreibt die Effekte einer Substanz auf den Organismus. Abbildung 1 illustriert den allgemeinen Zusammenhang pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Parameter bei Antibiotika [13].

Der optimale Parameter zur Vorhersage der antibiotischen Effektivität ist bei Substanzen mit zeitabhängiger Bakterizidie $T > MIC$ ($T > MIC$: Zeit in der die Serumkonzentration über der minimalen Hemmkonzentration liegt; vor allem Penizilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Linezolid), für Substanzen mit konzentrationsabhängiger Charakteristik C_{max}/MIC (C_{max}/MIC : Verhältnis der Spitzenkonzentration zur MIC; unter anderem Aminoglykoside, Metronidazol) sowie für andere Substanzen AUC_{24}/MIC (AUC_{24}/MIC : Verhältnis der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über 24 Stunden zur MIC; zum Beispiel Fluorochinolone) [13]. Die

Proteinbindung der verschiedenen Antibiotikaklassen ist ein weiterer wichtiger Parameter. Insbesondere bei kritisch kranken Patienten können durch veränderte Proteinbindung, Sepsis, Organversagen, intravenöser Flüssigkeitssubstitution oder Polypharmazie die pharmakokinetischen Parameter erheblich verändert werden [14].

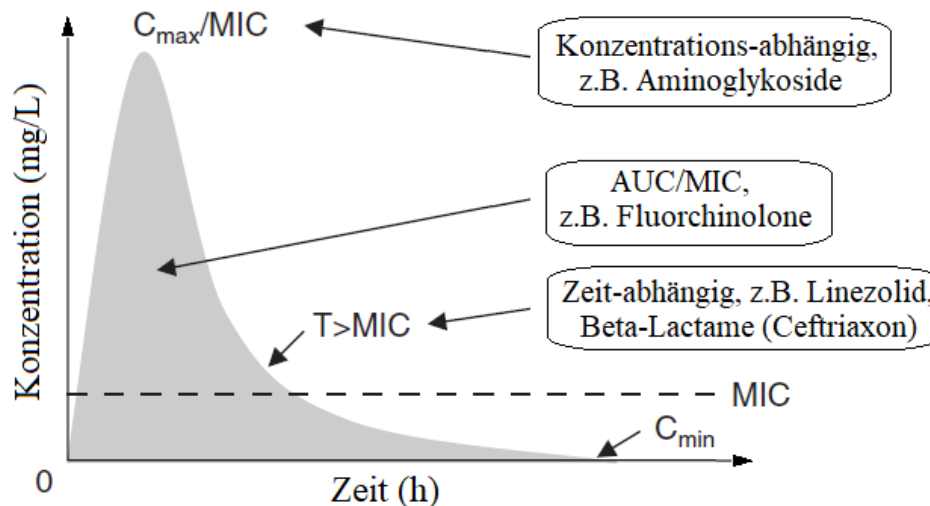


Abbildung 1: Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter in der Konzentrations/Zeit-Kurve; - AUC: *Area under the curve* - Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; C_{max} : Spitzenkonzentration; C_{min} : Talkonzentration; MIC: minimale Hemmkonzentration; $T > MIC$: Zeit in der die Serumkonzentration über der MIC liegt; Modifiziert aus Roberts, J. A., Lipman, J. - Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis [13]

Aufgrund dessen können Standarddosierungen in diesen Fällen häufiger zu Plasmakonzentrationen außerhalb des therapeutischen Bereichs führen. Maßnahmen zur Therapieoptimierung sollten auf Kenntnissen der PK/PD-Beziehungen basieren und veränderte Dosisstrategien (zum Beispiel kontinuierliche Gabe von Betalaktamen) und/oder Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) beinhalten [14].

Ziel dieser Arbeit war es die lokale Epidemiologie der sekundären Peritonitiden sowie pharmakokinetische Besonderheiten des speziellen Patientenkollektivs kritisch kranker Patienten zu untersuchen. In einem Teil dieser Arbeit wurde das lokale Erregerspektrum sekundärer Peritonitiden auf einer operativen Intensivstation erhoben und eine Methode entwickelt typische Antibiotikaregime in einem solchen Datensatz virtuell zu evaluieren (Publikation 1). In einem anderen Teil wurden Veränderungen der Pharmakokinetik der Substanzen Ceftriaxon (CRO) in Publikation 2 und Linezolid (LZD) in Publikation 3 untersucht.

2 Methodik

2.1 Publikation 1 - Lokale Epidemiologie

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Referenznummer: EA2/045/15). Zwischen dem 1. August 2012 und dem 31. Januar 2014 wurden im Krankenhaus-Informationssystem SAP die elektronischen Akten aller erwachsenen Patienten überprüft, die in diesem Zeitraum von der chirurgischen Intensivstation oder der Intermediate Care Unit (S44i, S44p und S44L) der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin entlassen wurden oder verstorben waren. Initial erfolgte ein Screening auf das Vorhandensein positiver intraabdomineller Abstriche/Proben. Im Anschluß daran folgte die Überprüfung, ob diese in Zusammenhang mit einer chirurgischen Intervention zur Behandlung einer sekundären Peritonitis standen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit positiven mikrobiologischen Ergebnissen ohne chirurgische Intervention, im Rahmen elektiver Operationen ohne Hinweis auf eine Infektion oder unklare Angaben zur Herkunft der Probe. Als Erregernachweise wurden nur Proben aus der ersten chirurgischen Intervention eingeschlossen, Proben aus Folgeeingriffen wurden nicht berücksichtigt. Bei genauer Dokumentation des Orts der Läsion wurde dieser ebenfalls erfasst. Die antibiotische Behandlung der Patienten konnten in der Studie nicht berücksichtigt werden, da diese nicht in SAP sondern in COPRA 5, einem stationeigenen Patientendatenmanagementsystem, dokumentiert wurden. Der intraabdominelle Nachweis der Pathogene erfolgte, gemäß der Routine der Chirurgen, über Abstriche aus interenterischer Flüssigkeit unmittelbar nach Eröffnung des Abdomens. Die Proben wurden durch die Labor Berlin GmbH in Standardverfahren analysiert und interpretiert. Die statistische Auswertung erfolgte durch Verwendung des Programmes "R" (V3.1.1 für MacOSX, R foundation for statistical computing, Wien, Österreich) mittels "R-Studio" (RStudio Inc., Boston, MA, USA), die graphischen Darstellungen mit "Prism" (V6.0d für MacOSX, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Die nachgewiesenen bakteriellen Isolate wurden kategorisiert, für die Kategorien E. coli, Enterobacteriaceae außer E. coli sowie Enterokokken wurden Sensibilität und Resistenz in Bezug auf folgende Antibiotika ausgewertet: Ampicillin/Sulbactam (SAM), Piperacillin/Tazobactam (TZP), Cefuroxim (CXM), Cefotaxim (CTX), Ertapenem (ETP), Meropenem (MEM), Ciprofloxacin (CIP), Gentamicin (GEN), Tigecyclin (TGC), Vancomycin (VAN) sowie Linezolid (LZD). Candida spp. wurden separat auf Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol (FLC) ausgewertet.

Das simultane Vorkommen der genannten Kategorien wurde als Basis für die Berechnung der spectrum adequacy rate (SAR) auf die Diagnosen ambulant-erworbene oder postoperative

Peritonitis in Bezug auf jeden einzelnen Patienten analysiert. Die SAR (angegeben als der Prozentsatz der Patienten, bei denen das Regime adäquat war) wurde für ausgewählte Antibiotikaregime getestet. Ein Regime galt dabei als adäquat, wenn alle in einem Patienten isolierten Enterobacteriaceae oder alle Enterokokken plus Enterobacteriaceae auf dieses sensibel waren. Aufgrund der unklaren Relevanz der Enterokokken, wurden Enterobacteriaceae alleine beziehungsweise Enterobacteriaceae und Enterokokken gemeinsam betrachtet. *Candida* spp. wurden separat berechnet. Tabelle 1 stellt einen Auszug aus der Berechnung der SAR dar. Nicht berücksichtigt: Streptokokken, Anaerobier (keine Resistenzen), Staphylokokken (zu selten, unklare Bedeutung von Koagulase-negativen Staphylokokken), Non-Fermenter (zu selten).

Tabelle 1: Auszug aus der SAR

	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	Enterokokkus faecalis	Regime
SAM	sensibel	resistent	resistent	nicht adäquat
CFX	sensibel	resistent	resistent	nicht adäquat
CTX	sensibel	sensibel	resistent	nicht adäquat
MEM	sensibel	sensibel	sensibel	adäquat

Ampicillin/Sulbactam (SAM), Cefuroxim (CFX), Cefotaxim (CTX), Meropenem (MEM)

2.2 Publikation 2 - Pharmakokinetik von Ceftriaxon

Die anonymisierte Analyse von Restblut zur Durchführung dieser Studie wurde von den jeweils verantwortlichen Ethikkommissionen der Charité - Universitätsmedizin Berlin sowie der Universität Regensburg genehmigt (Berlin: EA4/028/13, Regensburg: 98/35).

Zur Analyse von Ceftriaxon wurden alle Patienten über 18 Jahre mit intravenöser Ceftriaxontherapie, stationärem Aufenthalt auf der chirurgischen Intensivstation beziehungsweise Intermediate Care Unit der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin oder der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums in Regensburg eingeschlossen. Ceftriaxon wurde auf beiden Stationen mit der Standarddosierung von 2,0 g als Kurzinfusion über 30 Minuten einmal täglich verabreicht. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen es wegen bevorstehenden Versterbens oder geplanter Verlegung nicht möglich erschien ausreichend Proben zur Analyse zu sammeln. Ziel war es, mit drei bis vier Proben etwa ein bis zwei Dosierungsintervalle abzubilden. Die Probengewinnung erfolgte durch in der klinischen Routine anfallendes Restblut. Informationen über Patientencharakteristika, Dosierungsschemata und Applikationszeiten von Ceftriaxon sowie möglichen Komedikationen wurden den Patientenakten vor der Anonymisierung entnommen und dokumentiert. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mittels Cystatin C über die Hoek-Formel abgeschätzt [15]. Plasmakonzentrationen des ungebundenen und gebundenen Ceftriaxons wurden mittels

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg von Professor Kees und Mitarbeitern nach publizierten Methoden bestimmt [16]. Die Proteinbindung wurde zusätzlich in vitro in Pool-Plasma von sechs gesunden Freiwilligen über einen weiten Konzentrationsbereich untersucht. Zur Auswertung der Proteinbindung wurde eine Michaelis-Menten-Kinetik verwendet. Patienten mit schwerer Hyperbilirubinämie (Gesamtbilirubin >15 mg/dl) oder Niereninsuffizienz (berechnete GFR mittels Hoek Formel (eCL_{Hoek}) <60 ml/min) wurden separat analysiert.

Um für jeden Patienten zur Analyse der Pharmakokinetik der totalen und freien Ceftriaxonkonzentration einen kompletten Plasmakonzentration-Zeit-Verlauf des ungebundenen Ceftriaxons simulieren zu können, wurden für die totale und die freie Ceftriaxonkonzentration pharmakokinetische Parameter über eine Anpassung an ein Ein-Kompartiment-Modell (Zufuhr 0. Ordnung, Elimination 1. Ordnung) mittels Phoenix WinNonlin 6.3 berechnet. Die hieraus gewonnenen Parameter Clearance (CL) und Verteilungsvolumen im steady state ($V_{d_{ss}}$) wurden zur Simulation dieser kompletten Plasmakonzentration-Zeit-Verläufe bis Tag 6 der Behandlung genutzt. Es wurde davon ausgegangen, dass der steady state (nach circa fünf Halbwertszeiten) nach dieser Zeit erreicht wird. Zur Kalkulation der Statistik und der Michaelis-Menten-Kinetik wurde Prism 6.0f für MacOSX genutzt.

2.3 Publikation 3 - Pharmakokinetik von Linezolid

Ethikvotum und generelles Vorgehen zur Gewinnung der klinischen Daten waren identisch zu Publikation 2. Die antibiotische Therapie erfolgte an beiden Standorten standardmäßig mit 600 mg Linezolid zweimal täglich über eine 30-minütige Kurzinfusion. Komedikationen, die möglicherweise mit dem Metabolismus von Linezolid interagieren können, sind in Tabelle 2 dargestellt, und wurden anhand der Patientenakten erfasst.

Die Bestimmung der gebundenen und ungebundenen Konzentrationen erfolgte entsprechend Publikation 2 am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg von Professor Kees und Mitarbeitern nach publizierten Methoden [17]. Mithilfe eines populationspharmakokinetischen Modells wurden die gewonnenen Plasmakonzentrationen für totales und ungebundenes Linezolid unter Verwendung des Programms NONMEM™ 7.3 (Globomax, ICON Development Solutions, Elicott City, MD, USA) am Department of Pharmaceutical Biosciences in Uppsala durch Dr. Wicha ausgewertet [18]. Die Erstellung der deskriptiven Statistik sowie des Pearson-Korrelationskoeffizienten r erfolgte durch die Software Prism 6.0 für MacOSX (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

Tabelle 2: Auszug über untersuchte Komedikationen sowie deren Einfluss auf P-Glykoprotein (P-gp) und Cytochrom P450 (CYP450) [19-25]

Substanz	P-gp	CYP450
Pantoprazol	Inhibition	
Esomeprazol	Inhibition	
Omeprazol	Inhibition	
Fluconazol		Inhibition
Clarithromycin	Inhibition	Inhibition
Ciprofloxacin		Inhibition
Amiodaron	Inhibition	
L-Thyroxin	Induktion	
Amlodipin	Inhibition	
Venlafaxin	Induktion	
Rifampicin	Induktion	Induktion
Phenobarbital	Induktion	

3 Ergebnisse

3.1 Publikation 1 - Lokale Epidemiologie

In die Auswertung wurden 242 Patienten eingeschlossen, bei denen 656 verschiedene Erregerstämme nachgewiesen wurden. Die wichtigsten Patientencharakteristika sowie eine Übersicht über die nachgewiesenen Isolate zeigt Tabelle 3. Pro Patient wurden in beiden Gruppen im Median zwei Erreger nachgewiesen, der Interquartilbereich (IQR) betrug 1-4. Die am häufigsten vorkommenden Kategorien waren Enterokokken (134), E. coli (107), Non-E. coli Enterobacteriaceae (105), Anaerobier (100) und Candida spp. (77).

Generell zeigten sich in den postoperativen Fällen (p.o.) im Vergleich zu ambulant-erworbenen („community- acquired“, c.a.) sowohl niedrigere Sensibilitätsraten als auch eine niedrigere SAR. Die SAR für Enterobacteriaceae allein war für Meropenem am höchsten (c.a. 100 %, p.o. 100 %), gefolgt von Ciprofloxacin (c.a. 93,2 %, p.o. 87,7 %) und Cefotaxim (c.a. 95,5 %, p.o. 83,8 %) sowie mit deutlich niedrigeren Raten Piperacillin/Tazobactam (c.a. 86,4 %, p.o. 69,5 %) und Tigecyclin (c.a. 84,1 %, p.o. 83,1 %).

Die durch das häufige Vorkommen von resistenten Proteus spp. sowie intermediären oder resistenten Klebsiella pneumoniae und E. cloacae spp. bedingte reduzierte SAR von Tigecyclin konnte durch Kombinationen mit Gentamicin, Cefotaxim oder Ciprofloxacin erhöht werden (SAR 92,2-99,4 %). Die SAR von Piperacillin/Tazobactam sowie Cefotaxim konnte jeweils durch Kombinationen mit Gentamicin verbessert werden (96,8-98,9 %).

Tabelle 3: Übersicht zu Patientencharakteristika und isolierten Pathogenen

Patientencharakteristika	Ambulant-erworben	Postoperativ	Gesamt
Anzahl (m/w)	88 (44/44)	154 (94/60)	242 (138/104)
Alter ^a	70 (14-98)	65 (18-89)	66,5 (14-98)
Krankenhaus-Mortalität	17 (19,3 %)	28 (18,2 %)	45 (18,6 %)

Isolierte Pathogene	Ambulant-erworben	Postoperativ	Gesamt
E. coli	40 (45,5 %)	63 (40,9 %)	103 (42,6 %)
Non-E. coli	26 (29,5 %)	54 (35,1 %)	80 (33,1 %)
Enterobacteriaceae			
Enterococcus spp.	30 (34,1 %)	84 (54,5 %)	114 (47,1 %)
Streptococcus spp.	26 (29,5 %)	24 (15,6 %)	50 (20,7 %)
Anaerobier	32 (36,4 %)	40 (26,0 %)	72 (29,8 %)
Candida spp.	26 (29,5 %)	44 (28,6 %)	70 (28,9 %)
Non-Fermenter	7 (8,0 %)	8 (5,2 %)	15 (6,2 %)
S. aureus	4 (4,5 %)	9 ^b (5,8 %)	13 (5,4 %)

männlich (m); weiblich (w); a: Median (Range); b: davon 3 methicillin-resistente Isolate;

S. aureus: Staphylokokkus aureus

In der gemeinsamen Betrachtung von Enterobacteriaceae und Enterokokken fiel die SAR von CTX aufgrund der natürlichen Enterokokkenlücke auf 41,6-62,5 %, die SAR von TZP aufgrund einer Ampicillin-Resistenz bei 1/3 der Enterokokken auf 58,4 % (c.a.) beziehungsweise 72,7 % (p.o.). Das Spektrum von Cefotaxim und Ceftriaxon ist äquivalent. VRE konnten in der Gruppe der ambulant erworbenen Peritonitiden in 5,6 % und in der Gruppe der postoperativen Peritonitiden in 11,3 % nachgewiesen werden. Kombinationen aus TZP und VAN konnten die SAR auf 67,5-85,2 % anheben, Kombinationen mit LZD auf 69,6-85,2 %. Da gegen TGC keine Resistenzen bei Enterokokken nachgewiesen wurden, änderte sich die SAR bei der gemeinsamen Betrachtung von Enterobacteriaceae und Enterokokken nicht. In dieser Studie wurde zudem Meropenem aufgrund der Annahme einer Aktivität gegen Enterokokken (die minimale Hemmkonzentration gegen Enterokokken ist in der Regel 2- bis 4-fach höher als bei Ampicillin oder Imipenem) analysiert. Die SAR von MEM lag bedingt durch Ampicillin-resistente Enterokokken bei 78,6-87,5 %, in Kombination mit VAN bei 94,2-98,9 % beziehungsweise mit LZD bei 98,9-99,4 %.

Die SAR von Fluconazol wurde separat analysiert und betrug 81,9-87,5 %. Diese Zahlen wurden bedingt durch eine tatsächliche Fluconazol-Resistenz von 1,1-2,6 % sowie eine hohe Anzahl von intermediären oder unbestimmten Sensibilitäten in 16 beziehungsweise 19 Fällen.

3.2 Publikation 2 - Pharmakokinetik von Ceftriaxon

Insgesamt wurden 69 Proben von 20 Intensivpatienten gesammelt. Da bei drei Patienten die Probenzahl unzureichend war (<3), verblieben 17 Patienten zur Analyse der pharmakinetischen Eigenschaften des Ceftriaxons. Die Proben der drei ausgeschlossenen Patienten konnten allerdings zur Analyse der Proteinbindung eingesetzt werden.

Unter den 17 eingeschlossenen Patienten befanden sich 14 mit normalen Bilirubinkonzentrationen, davon fünf mit normaler und neun mit eingeschränkter Nierenfunktion ($eCL_{\text{Hoek}} < 60$ ml/min), ein Patient mit schwerer Hyperbilirubinämie (>15 mg/dl), sowie zwei Patienten mit beiden Pathologien. Das angewandte Ein-Kompartiment-Modell dieser 17 Patienten zeigte eine gute Übereinstimmung der vorhergesagten und der gemessenen Plasmakonzentration-Zeit-Verläufe für totales und freies Ceftriaxon. Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der pharmakokinetischen Analyse.

Tabelle 4: Vergleich der pharmakokinetischen Parameter zwischen totalem und ungebundenem Ceftriaxon

	totales Ceftriaxon	ungebundenes Ceftriaxon
Verteilungsvolumen ^a (l)	20,2 (15,6-24,5)	46,5 (34,9-63,2)
Clearance ^a (l/h)	0,96 (0,55-1,28)	1,91 (1,46-6,20)
eCL_{CG} (r^2)	0,27	0,49
eCL_{Hoek} (r^2)	0,18	0,70

Verteilungsvolumen und Clearance für totales und ungebundenes Ceftriaxon, sowie Korrelation (r^2) zwischen Clearance und Nierenfunktionsparametern (eCL_{CG} : Kreatinin-basierte GFR nach Cockcroft-Gault-Formel; eCL_{Hoek} : GFR nach Hoek-Formel auf der Basis von Cystatin C). a: Median (Interquartilbereich)

In einem simulierten Plasmakonzentration-Zeit-Verlauf zwischen dem 1. und 6. Behandlungstag lagen, mit Ausnahme eines Patienten, die Talkonzentrationen für ungebundenes Ceftriaxon über dem Resistance-Breakpoint des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) für Enterobacteriaceae und Streptococcus pneumoniae von 2 mg/l. Die ungebundene Fraktion des Ceftriaxons war bei Intensivpatienten generell deutlich höher als bei gesunden Probanden. Der Median betrug 33,0 % mit einem Interquartilbereich von 20,2-44,5 %. Die höchsten Werte von 53,4 %, 72,0 % beziehungsweise 90,2 % zeigten die Patienten mit schwerer Hyperbilirubinämie. Unter den Patienten mit normaler Bilirubinkonzentration hatten die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ebenfalls eine höhere ungebundene Fraktion (Median 35,9 %; IQR 31,1-44,1 %; $n = 9$) als Patienten mit normaler Nierenfunktion (Median 19,5 %; IQR 14,7-25,1 %; $n = 7$). Die Analyse nach Michaelis-Menten zeigte eine maximale Bindungskapazität pro Albuminmolekül (B_{max}) bei gesunden Freiwilligen von 1,07 und bei Intensivpatienten mit normalem Bilirubin sowie ohne Niereneinschränkung 1,31. Die

Dissoziationskonstante (k_d) betrug 51,8 $\mu\text{mol/l}$ beziehungsweise 46,4 $\mu\text{mol/l}$. Bei Intensivpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion waren die maximale Bindungskapazität ($B_{\text{max}} = 0,962$) und die Affinität ($k_d = 79,3 \mu\text{mol/l}$) leicht sowie bei Intensivpatienten mit schwerer Hyperbilirubinämie ($B_{\text{max}} = 0,458$; $k_d = 222 \mu\text{mol/l}$) stark reduziert.

3.3 Publikation 3 - Pharmakokinetik von Linezolid

Insgesamt wurden 71 Proben von 20 Patienten gesammelt. Aufgrund unzureichend dokumentierter Dosierungszeiten musste ein Patient ausgeschlossen werden. Somit konnten 68 Proben von 19 Patienten zur ersten pharmakokinetischen Analyse verwendet werden. Zur Berechnung der pharmakokinetischen Parameter bei geringer Probenanzahl wurde letztendlich ein Ein-Kompartiment-Modell mit linearer Elimination verwendet. Vor der finalen pharmakokinetischen Auswertung wurde ein weiterer Patient aufgrund extremer pharmakokinetischer Parameter nach nur einmaliger Linezolidgabe ausgeschlossen. Dieser Patient befand sich im akuten kardiogenen Schock (vermutlich aufgrund einer Aspiration) mit zeitnahe letalen Ausgang.

Die mittlere Populationsclearance wurde auf 5,71 l/h und das Verteilungsvolumen der Population auf 41.1 l geschätzt. Die interindividuelle Variabilität betrug 108,2 %CV (%CV: *Coefficient of Variability* - Koeffizient der Variabilität) für die Clearance und 53,7 %CV für das Verteilungsvolumen. Für keine der getesteten Kovariaten (Alter, Körpergewicht, GFR, Albumin- und Bilirubinkonzentration) konnte ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Berechnete Werte ergaben einen Median für den Talspiegel ($C_{\text{min,b}}$) im steady state von 2,92 mg/l (IQR 0,581-9.073 mg/l; min 0,006 mg/l; max 18,9 mg/l), für die AUC über 24 h im steady state von 185 mg*h/l (IQR 117-373 mg*h/l; min 48,5 mg*h/l; max 618 mg*h/l) und für die Halbwertszeit von 5,1 h. Die Proteinbindung von Linezolid war niedrig (ungebundener Anteil im Plasma (f_u) = 90,9 %, IQR 88,55-94,88 %) und unabhängig von der Konzentration.

Tabelle 5 stellt die pharmakokinetischen Parameter der Patienten sowie die häufigsten in dieser Studie eingenommenen Komedikationen dar, welche möglicherweise mit der Pharmakokinetik von Linezolid interagieren. Die sieben Patienten mit den höchsten Werten für die AUC wurden mit zwei oder mehr potentiellen Inhibitoren von CYP-Enzymen und/oder P-gp behandelt. Drei Patienten mit Levothyroxin-Einnahme hatten AUC-Werte sowie Talspiegel weit unter dem therapeutischen Bereich. Beim vierten Patient mit Levothyroxin (AUC 354 mg*h/l, $C_{\text{min,b}}$ 8,94 mg/l) war die Behandlung erst am Tag der Probenentnahme begonnen worden.

Tabelle 5: Übersicht der Exposition gegenüber Linezolid und Komedikationen (nach absteigender AUC)

Patienten-ID	AUC mg*h/L	C _{min,b} mg/L	Komedikation
1	618	18,9	1, 2
2	441	10,7	2, 3
3	379	11	1, 2
4	378	9,47	1, 4
5	373	8,57	1, 2, 4
6	354	8,94	1, 2, 6 ^a
7	287	5,41	1, 4, 5
8	230	2,41	1
9	187	3,44	1*, 5
10 ^b	183	4,17	1
11	145	1,19	1
12	124	1,19	1
13	120	1,87	1
14	117	0,655	1, 2
15	65,8	0,359	1, 6 ^c
16	62,8	0,0369	1*, 2, 6 ^d
17	57,8	0,0649	1, 6 ^c
18	48,5	0,0062	1

AUC: *Area under the curve* - Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; C_{min,b}: Berechnete Talkonzentration;

1: Pantoprazol, 1*: Esomeprazol, 2: Fluconazol, 3: Clarithromycin, 4: Ciprofloxacin, 5: Amiodaron, 6: L-Thyroxin; therapeutischer Bereich AUC (200-400 mg*h/L) oder C_{min,b} (2-10 mg/L)

a: Beginn L-Thyroxin 150 µg /Tag per os am Tag der Probensammlung, b: Kontinuierliches Nierenersatzverfahren, c: Patient nahm neben L-Thyroxin bis 7 Tage vor Probenentnahme Rifampicin ein, d: L-Thyroxin 100 µg /Tag intravenös (i.v.), e: L-Thyroxin 75 µg /Tag per os

4 Diskussion

4.1 Publikation 1 - Lokale Epidemiologie

Klinische Studien für neue Antiinfektiva neigen dazu jüngere und gesündere Patientenkollektive zu repräsentieren als im klinischen Alltag, zum Beispiel durch hohe Einschussraten von leichten Erkrankungen wie Appendizitiden und restriktive Ein- und Ausschlusskriterien [4, 26]. Aufgrund des Einschusskriteriums "Aufnahme auf einer Intermediate Care beziehungsweise Intensivstation" erfolgte in dieser Studie hingegen die Analyse mikrobiologischer Daten aus dem speziellen Patientenkollektiv kritisch Kranker. Eine Krankenhaus-Mortalität von 18,5 % untermauert die Notwendigkeit intensivmedizinischer Behandlung und die relevante Erkrankungsschwere. Die nachgewiesenen Erreger und deren Verteilung waren vergleichbar mit Ergebnissen vorheriger Studien [27-29]: Carbapenemase-produzierende Enterobacteriaceae

(CRE) wurden nicht nachgewiesen. 10 % der E. coli Stämme exprimierten ESBL und etwa 25 % waren resistent gegen Fluorchinolone. Resistenzen gegen Vancomycin traten bei 20 % der E. faecium Stämme auf. Für fast alle Substanzen waren, wie bereits zuvor in der Literatur beschrieben, die Resistenzraten in den postoperativen Fälle höher als in den ambulanten-erworbenen [29]. Bei der Berechnung der SAR wurden Anaerobier und Streptokokken, bei fehlendem Nachweis von Resistenzen, aus mangelnder Konsequenz für die Ergebnisse nicht berücksichtigt. Ebenso wenig Staphylokokken und Non-Fermenter, da hier nur in speziellen Fällen eine kalkulierte Abdeckung empfohlen wird und die Zahlen auch in der Tat niedrig waren [2, 30]. Eine Stärke der vorgestellten, virtuellen Analyse ist die Möglichkeit, mehrere Antibiotikaregime in einem spezifischen klinischen oder epidemiologischen Kontext schnell und zielführend zu testen. Insbesondere der Ansatz, Kombinationen aus verschiedenen Antibiotika nicht nur gegen einzelne sondern auch gegen simultan vorkommende Erreger gleichzeitig zu testen, wird vor allem polymikrobiellen Infektionen wie den Peritonitiden gerecht. Für TZP, ein für die Behandlung nosokomialer und tertiärer Peritonitiden empfohlenes Antibiotikum, betrug unter Berücksichtigung aller Enterobacteriaceae der Anteil der virtuell erfolgreich behandelten Patienten bei ambulanten-erworbener Peritonitis nur 69,5 % sowie bei postoperativen Fällen 86,4 %. Unter gemeinsamer Betrachtung von Enterobacteriaceae und Enterokokken reduzierte sich die Abdeckung zusätzlich. Eine Erweiterung der Therapie um Aminoglykoside könnte diese verbessern.

Enterobacteriaceae zeigten keine Carbapenem-Resistenz, diese Substanzen wären somit theoretisch bei Fehlen von Enterokokken eine hundertprozentig sichere Behandlungsoption. In der Analyse von Patienten mit Nachweis von Enterobacteriaceae und Enterokokken zeigte sich eine erniedrigte Rate an virtuell erfolgreichen Behandlungen mit Meropenem.

In der selektiven Auswertung der Enterokokken sahen wir bei Betalaktamen hohe Raten von Ampicillin-Resistenzen. Kombinationstherapien mit Vancomycin oder Linezolid können eine Steigerung der SAR erzielen. Tigecyclin-resistente Enterokokken wurden nicht beobachtet, allerdings war Tigecyclin nur bei 85 % der Enterobacteriaceae wirksam. In den meisten Fällen war dies auf Proteus Stämme zurückzuführen, die generell gut zu therapieren sind, allerdings nur eine geringe Empfindlichkeit gegen Tigecyclin aufweisen. Dieses Beispiel verdeutlicht anschaulich die Relevanz einer gemeinsamen Betrachtung aller in einem Patienten nachgewiesenen Erreger.

Eine Schwäche dieser Art der Auswertung ist die Diskrepanz zwischen den virtuell generierten Ergebnissen und der nicht berücksichtigten klinischen Auswirkung. Ein Regime wurde hier als adäquat gewertet, wenn durch dieses laut Resistogramm alle relevanten isolierten Erreger erfasst

wurden. Des Weiteren konnte durch die retrospektive Datenerhebung die Patientencharakteristik nicht vollständig erhoben werden. Speziell vorherige antibiotische Behandlungen könnten das mikrobiologische Muster verändert haben, besonders in der Gruppe der postoperativen Peritonitiden. In dieser Gruppe zeigte sich, auch im Vergleich zu ambulant-erworbenen Peritonitiden, eine höhere Rate an Enterokokken und eine geringere Rate von *E. coli*. Ähnliche Veränderungen des mikrobiellen Spektrums zeigten sich in einer Analyse postoperativer Peritonitiden zwischen zwei Gruppen mit Abstrichen aus Relaparotomien nach vorheriger antibiotischer Therapie beziehungsweise ohne [27]. Vergleichbare Veränderungen könnten ebenso durch eine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verursacht werden [31]. Insgesamt kann die SAR als ein patientenbasierter Index anschaulich die virtuelle Abdeckung potentieller Antibiotikaregime darstellen. Kombinationen mit einer SAR über 95 % für beide Gruppen der sekundären Peritonitis waren unter anderem Kombinationen mit kostenintensiven Substanzen wie Linezolid oder Tigecyclin oder toxischen Präparaten wie Gentamicin oder Vancomycin. Es stellt sich somit auch die Frage, ob derartige Regime tatsächlich notwendig sind, insbesondere bei leichteren oder risikoärmeren Fällen. Im klinischen Alltag sollte eine risikoadaptierte resistenzgerechte Therapie angestrebt werden. Montravers et al. konnten jedoch 2009 in einer Studie mit 331 Patienten mit der Diagnose einer ambulant-erworbenen oder postoperativen Peritonitis zeigen, dass diese keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität ergab. Stattdessen zeigte die Analyse, dass das Vorkommen von mehr als einer Co-Morbidität, einer oder mehrerer Komplikationen, eine generalisierte Peritonitis sowie der Nachweis von Enterokokken (besonders *E. faecium*) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatten [29]. Krobot et al. zeigten, dass eine initial inadäquate Antibiotikatherapie mit einer signifikant höheren Rate an Re-Operationen oder der Gabe von Zweitlinienantibiotika assoziiert ist. Ein Einfluss auf die Gesamtmortalität konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden [32]. Zudem spielt die chirurgische Sanierung des Fokus neben der antibiotischen Therapie eine wichtige Rolle in der multifaktoriellen Behandlung der sekundären Peritonitis [30].

4.2 Publikation 2 - Pharmakokinetik von Ceftriaxon

In dieser Arbeit konnten wir beobachten, dass Nieren- und Leberinsuffizienz zu einer verringerten Proteinbindung von Ceftriaxon führen können. Bei Patienten ohne schwere Hyperbilirubinämie und normaler Nierenfunktion sahen wir ähnliche Bindungseigenschaften wie bei Gesunden. Niereninsuffizienz dagegen und insbesondere die schwere Hyperbilirubinämie zeigten starke inhibierende Effekte. Zu ähnlichen Ergebnisse kamen bereits frühere Studien mit Patienten unter Nierenversagen [33, 34] und chronischen Lebererkrankungen [35]. Die genauen

Mechanismen dieser Effekte sind wahrscheinlich komplex und schwierig für den individuellen Patienten vorherzusagen. In der Literatur wurden bis zu drei Bindungsstellen an Albumin für Ceftriaxon im menschlichen Plasma beschrieben [36, 37]. In einer weiteren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Medikamente nicht nur durch direkte Verdrängung aus der Proteinbindung, sondern auch durch Konformationsänderungen des Albuminmoleküls mit Ceftriaxon interagieren können [38]. Es ist daher schwierig bei kritisch Kranken die ungebundene Fraktion aus der totalen Konzentration einer Substanz auf Basis von Bindungseigenschaften gesunder Freiwilliger zu kalkulieren [39].

Roberts, Pea und Lipman beschrieben, dass bei Substanzen mit hoher Proteinbindung eine durch schwere Erkrankungen verursachte reduzierte Proteinbindung zu einer Erhöhung der Clearance sowie des Verteilungsvolumens führen kann. Diese Änderungen der Proteinbindung seien allerdings nur bei Substanzen mit sehr hoher Proteinbindung, hoher Clearance (insbesondere renal) und einer Dosierung ohne Titration nach Wirkung relevant [40]. In einem Kommentar erklärten Benet und Hoener, dass nur unter bestimmten Voraussetzungen die Proteinbindung klinisch relevant ist. Als Beispiel für eine Substanz deren "Veränderungen in der Proteinbindung (fälschlicherweise) als wichtig beurteilt wurden" wird unter anderem Ceftriaxon genannt [41]. Vielmehr hängt die AUC der freien, pharmakologisch wirksamen Konzentration von der Clearance der ungebundenen Substanz ab, welche wiederum zum Beispiel von der Organfunktion abhängig ist. Entsprechend zeigte sich auch in unserer Arbeit eine Korrelation zwischen der Clearance des ungebundenen Ceftriaxons und der nach Hoek abgeschätzten GFR. Der deutliche positive Zusammenhang legt nahe, dass eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkung nötig werden könnte, die ungebundene Fraktion dagegen irrelevant ist. Entsprechend hatten die fünf Patienten mit der höchsten Clearance (91-134 ml/min) in unserer Studie die niedrigsten Talspiegel an ungebundenem Ceftriaxon (1,43-4,02 mg/l). Dennoch lagen alle über dem Resistance-Breakpoint der EUCAST. Somit dürften nur für Patienten mit darüber hinaus gesteigerter GFR höhere Dosen oder kürzere Dosisintervalle möglicherweise ratsam sein.

Das Verteilungsvolumen war mit circa 20 l etwa doppelt so hoch wie die Werte aus Studien mit gesunden Probanden [42, 43] und vergleichbar mit Ergebnissen aus Untersuchungen mit kritisch Kranken [9, 34]. Für hydrophile Antibiotika konnte bei kritisch kranken Patienten eine deutliche Erhöhung des Verteilungsvolumens beobachtet werden [44]. Ähnliche Veränderungen ergaben sich auch bei hydrophilen Substanzen mit geringer Proteinbindung (zum Beispiel Aminoglykoside), besonders bei septischen Patienten [45, 46]. Abschließend lassen die Beobachtungen die Vermutung zu, dass in speziellen Konstellationen relevante Verschiebungen

in der Proteinbindung zu Veränderungen der Clearance und des Verteilungsvolumens führen können. Das trifft vor allem auch bei pathophysiologischen Vorgängen im Rahmen von Organdysfunktionen, systemischen inflammatorischen Reaktionen oder der intensivmedizinischen kreislaufstabilisierenden Behandlung zu [44]. Für Betalaktame mit zeitabhängiger Abtötungscharakteristik (zum Beispiel Ceftriaxon) könnte ein höheres Verteilungsvolumen einen positiven Effekt auf die Plasmakonzentration-Zeit-Kurve im steady state haben. Ein höheres Verteilungsvolumen führt zu niedrigeren Spitzenkonzentrationen, die wahrscheinlich ohne Relevanz sind. Zusätzlich führt diese Erhöhung zu längeren Halbwertszeiten und höheren Talspiegeln, welche den für diese Substanzen entscheidenden PK/PD-Index $T > MIC$ steigern [13].

Verschiedene Limitationen der Studie müssen berücksichtigt werden. Die Studienpopulation war klein und enthielt keine Patienten mit erhöhter GFR. Die Proben wurden durch ein opportunistisches Protokoll im Rahmen der klinischen Routine generiert. Die Abschätzung der Nierenfunktion erfolgte nur über die Hoek-Formel. Eine genauere Herangehensweise hätte eine Analyse von Sammelurin umfasst, welche zusätzlich die Möglichkeit geboten hätte, die renale Ceftriaxon-Clearance zu berechnen.

4.3 Publikation 3 - Pharmakokinetik von Linezolid

In dieser Arbeit konnten wir beobachten, dass nur etwa ein Drittel der Patienten innerhalb des therapeutischen Rahmens lagen. Sowohl Über- als auch Unterdosierungen waren häufig. Diese Beobachtungen fügten sich gut in Ergebnisse vergleichbarer Untersuchungen ein [19, 47, 48]. Die hohe interindividuelle Variabilität der Talspiegel als auch der AUC lassen die Frage zu, ob die Standarddosierung von Linezolid mit 600 mg zweimal täglich tatsächlich adäquat ist.

Veränderungen der Proteinbindung von Linezolid sind wahrscheinlich nicht Ursache der pharmakokinetischen Variabilität. Die durchschnittliche ungebundene Fraktion im Plasma der Intensivpatienten lag bei 92 %. Im gepoolten Plasma gesunder Freiwilliger bestimmten wir eine Fraktion von circa 78 %. Die Diskrepanz zu Werten aus der Zulassungsstudie (69 %) könnten durch technische Details (Linezolid absorbiert in Nanosep Omega Filter) oder durch die bei unseren Patienten prävalente Hypoalbuminämie bedingt sein [11]. Diese Unterschiede erklären aber auf keinen Fall die Größenordnung der pharmakokinetischen Variabilität.

Aufgrund der Inaktivierung von Linezolid über eine CYP-450-unabhängige oxidative Metabolisierung [49, 50] sowie der fehlenden Inhibition oder Induktion wichtiger CYP-Isoformen [11], wäre anzunehmen, dass es zu wenigen pharmakokinetischen Medikamenteninteraktionen kommen würde. Einige Studien zeigten jedoch, dass die

Komedikation von Linezolid mit ausgewählten Pharmaka (Protonenpumpeninhibitoren, Amiodaron, Amlodipin, Clarithromycin) ein Risikofaktor für Überdosierung darstellt [19, 20, 25]. In unserer Studie lag die AUC für Linezolid bei Patienten unter langfristiger Levothyroxinsubstitution (n = 3) deutlich unter dem therapeutischen Bereich. Mehrere Untersuchungen zeigten, dass eine gleichzeitige Medikation mit folgenden Pharmaka zu niedrigeren Linezolidkonzentrationen führen kann: Levothyroxin [21], Phenobarbital [20] oder Rifampicin [24]. Ein möglicher Grund könnte die Induktion der Effluxpumpe P-Glykoprotein (P-gp) oder CYP-3A4 sein [19, 24].

Populationsbasierte pharmakokinetische Modelle betrachten wir als einen guten Ansatz zur weiteren Analyse der hohen pharmakokinetischen Variabilität von Linezolid, vor allem im Bezug auf Medikamenteninteraktionen, sowie für eine Hilfestellung zur Weiterentwicklung des therapeutischen Drug Monitorings. Durch größere Studienpopulationen und hieraus generierbare Datensätze könnten mögliche Medikamenteninteraktionen in solchen Modellen als Kovariaten implementiert werden.

5 Schlussfolgerung

Die sekundäre Peritonitis ist ein wichtiges Erkrankungsbild, insbesondere auf Intensivstationen. Der polymikrobielle Aspekt kann mit der virtuellen Methode der SAR zur Analyse möglicher Antibiotikaregime gut berücksichtigt werden. Sowohl Ceftriaxon als auch Linezolid haben gemäß einschlägiger Leitlinien als auch der lokalen Epidemiologie (Ergebnisse Publikation 1) aufgrund der immer noch guten Wirksamkeit gegenüber vielen Enterobacteriaceae (Ceftriaxon) beziehungsweise der zuverlässigen Wirkung gegenüber grampositiven Problemkeimen (Enterokokken inklusive VRE) Relevanz zur Therapie. Für beide Substanzen wurden pharmakokinetische Besonderheiten bei kritisch kranken Patienten nachgewiesen. Zu deren besseren Verständnis, sowie um den Einsatz von Antibiotika weiter zu optimieren, sind weitere Untersuchungen notwendig.

6 Literaturverzeichnis

1. Vincent, J.L., J. Rello, J. Marshall, E. Silva, A. Anzueto, C.D. Martin, R. Moreno, J. Lipman, C. Gomersall, Y. Sakr, and K. Reinhart, *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units*. JAMA, 2009. **302**(21): p. 2323-9.
2. Blot, S., J.J. De Waele, and D. Vogelaers, *Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections*. Drugs, 2012. **72**(6): p. e17-32.
3. Bodmann KF, G.B., Paul-Ehrlich-Gesellschaft Ed., *Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen*. Chemotherapie Journal, 2010(19): p. 177-258.
4. De Waele, J.J., J.M. Tellado, G. Weiss, J. Alder, F. Kruesmann, P. Arvis, T. Hussain, and J.S. Solomkin, *Efficacy and safety of moxifloxacin in hospitalized patients with secondary peritonitis: pooled analysis of four randomized phase III trials*. Surg Infect (Larchmt), 2014. **15**(5): p. 567-75.
5. Harbarth, S. and I. Uckay, *Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus?* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004. **23**(2): p. 73-7.
6. Bodmann, K.F., *[Complicated intra-abdominal infections: pathogens, resistance. Recommendations of the Infectliga on antibiotic therapy]*. Chirurg, 2010. **81**(1): p. 38-49.
7. Beam, T.R., Jr., *Ceftriaxone: a beta-lactamase-stable, broad-spectrum cephalosporin with an extended half-life*. Pharmacotherapy, 1985. **5**(5): p. 237-53.
8. Richards, D.M., R.C. Heel, R.N. Brogden, T.M. Speight, and G.S. Avery, *Ceftriaxone. A review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use*. Drugs, 1984. **27**(6): p. 469-527.
9. Garot, D., R. Respaud, P. Lanotte, N. Simon, E. Mercier, S. Ehrmann, D. Perrotin, P.F. Dequin, and C. Le Guellec, *Population pharmacokinetics of ceftriaxone in critically ill septic patients: a reappraisal*. Br J Clin Pharmacol, 2011. **72**(5): p. 758-67.
10. *Fachinformation Rocephin Roche*. Last access at 27.10.2017, Available from: <http://www.pneumonie-aktuell.de/fachinfo/ceftriaxon.pdf>.
11. Stalker, D.J. and G.L. Jungbluth, *Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial*. Clin Pharmacokinet, 2003. **42**(13): p. 1129-40.
12. Eckmann, C., M. Dryden, P. Montravers, R. Kozlov, and G. Sganga, *Antimicrobial treatment of "complicated" intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines ? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions*. Eur J Med Res, 2011. **16**(3): p. 115-26.
13. Roberts, J.A. and J. Lipman, *Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis*. Clin Pharmacokinet, 2006. **45**(8): p. 755-73.
14. Udy, A.A., J.A. Roberts, and J. Lipman, *Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill*. Intensive Care Med, 2013. **39**(12): p. 2070-82.
15. Hoek, F.J., F.A. Kemperman, and R.T. Krediet, *A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(10): p. 2024-31.
16. Kratzer, A., U. Liebchen, M. Schleibinger, M.G. Kees, and F. Kees, *Determination of free vancomycin, ceftriaxone, cefazolin and ertapenem in plasma by ultrafiltration: impact of experimental conditions*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2014. **961**: p. 97-102.
17. Borner, K., E. Borner, and H. Lode, *Determination of linezolid in human serum and urine by high-performance liquid chromatography*. Int J Antimicrob Agents, 2001. **18**(3): p. 253-8.

18. Lindbom, L., P. Pihlgren, and E.N. Jonsson, *PsN-Toolkit--a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM*. Comput Methods Programs Biomed, 2005. **79**(3): p. 241-57.
19. Pea, F., M. Furlanut, P. Cojutti, F. Cristini, E. Zamparini, L. Franceschi, and P. Viale, *Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(11): p. 4605-10.
20. Cojutti, P., N. Maximova, G. Cricchiutti, M. Isola, and F. Pea, *Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid in hospitalized paediatric patients: a step toward dose optimization by means of therapeutic drug monitoring and Monte Carlo simulation*. J Antimicrob Chemother, 2015. **70**(1): p. 198-206.
21. Douros, A., K. Grabowski, and R. Stahlmann, *Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones*. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015. **11**(12): p. 1849-59.
22. Granfors, M.T., J.T. Backman, M. Neuvonen, and P.J. Neuvonen, *Ciprofloxacin greatly increases concentrations and hypotensive effect of tizanidine by inhibiting its cytochrome P450 1A2-mediated presystemic metabolism*. Clin Pharmacol Ther, 2004. **76**(6): p. 598-606.
23. Gupta, P., V. Chow, R. Wang, I. Kaplan, G. Chan, C. Alvey, G. Ni, M.N. Ndong, R.R. LaBadie, and S. Krishnaswami, *Evaluation of the effect of fluconazole and ketoconazole on the pharmacokinetics of tofacitinib in healthy adult subjects*. Clin Pharmacol Drug Dev, 2014. **3**(1): p. 72-7.
24. Gandelman, K., T. Zhu, O.A. Fahmi, P. Glue, K. Lian, R.S. Obach, and B. Damle, *Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism*. J Clin Pharmacol, 2011. **51**(2): p. 229-36.
25. Bolhuis, M.S., R. van Altena, D. van Soolingen, W.C. de Lange, D.R. Uges, T.S. van der Werf, J.G. Kosterink, and J.W. Alffenaar, *Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients*. Eur Respir J, 2013. **42**(6): p. 1614-21.
26. Towfigh, S., J. Pasternak, A. Poirier, H. Leister, and T. Babinchak, *A multicentre, open-label, randomized comparative study of tigecycline versus ceftriaxone sodium plus metronidazole for the treatment of hospitalized subjects with complicated intra-abdominal infections*. Clin Microbiol Infect, 2010. **16**(8): p. 1274-81.
27. Roehrborn, A., L. Thomas, O. Potreck, C. Ebener, C. Ohmann, P.E. Goretzki, and H.D. Roher, *The microbiology of postoperative peritonitis*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(9): p. 1513-9.
28. Sotto, A., J.Y. Lefrant, P. Fabbro-Peray, L. Muller, J. Tafuri, F. Navarro, M. Prudhomme, and J.E. De La Coussaye, *Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis*. J Antimicrob Chemother, 2002. **50**(4): p. 569-76.
29. Montravers, P., A. Lepape, L. Dubreuil, R. Gauzit, Y. Pean, D. Benchimol, and H. Dupont, *Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(4): p. 785-94.
30. Solomkin, J.S., J.E. Mazuski, J.S. Bradley, K.A. Rodvold, E.J. Goldstein, E.J. Baron, P.J. O'Neill, A.W. Chow, E.P. Dellinger, S.R. Eachempati, S. Gorbach, M. Hilfiker, A.K. May, A.B. Nathens, R.G. Sawyer, and J.G. Bartlett, *Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(2): p. 133-64.

31. De Waele, J., J. Lipman, Y. Sakr, J.C. Marshall, P. Vanhems, C. Barrera Groba, M. Leone, and J.L. Vincent, *Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 420.
32. Krobot, K., D. Yin, Q. Zhang, S. Sen, A. Altendorf-Hofmann, J. Scheele, and W. Sendt, *Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004. **23**(9): p. 682-7.
33. Heinemeyer, G., J. Link, W. Weber, V. Meschede, and I. Roots, *Clearance of ceftriaxone in critical care patients with acute renal failure*. Intensive Care Med, 1990. **16**(7): p. 448-53.
34. Joynt, G.M., J. Lipman, C.D. Gomersall, R.J. Young, E.L. Wong, and T. Gin, *The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients*. J Antimicrob Chemother, 2001. **47**(4): p. 421-9.
35. Stoeckel, K., H. Tuerk, V. Trueb, and P.J. McNamara, *Single-dose ceftriaxone kinetics in liver insufficiency*. Clin Pharmacol Ther, 1984. **36**(4): p. 500-9.
36. Popick, A.C., W.G. Crouthamel, and I. Bekersky, *Plasma protein binding of ceftriaxone*. Xenobiotica, 1987. **17**(10): p. 1139-45.
37. Nerli, B., D. Romanini, and G. Pico, *Structural specificity requirements in the binding of beta lactam antibiotics to human serum albumin*. Chem Biol Interact, 1997. **104**(2-3): p. 179-202.
38. McNamara, P.J., V. Trueb, and K. Stoeckel, *Ceftriaxone binding to human serum albumin. Indirect displacement by probenecid and diazepam*. Biochem Pharmacol, 1990. **40**(6): p. 1247-53.
39. Wong, G., S. Briscoe, S. Adnan, B. McWhinney, J. Ungerer, J. Lipman, and J.A. Roberts, *Protein binding of beta-lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations?* Antimicrob Agents Chemother, 2013. **57**(12): p. 6165-70.
40. Roberts, J.A., F. Pea, and J. Lipman, *The clinical relevance of plasma protein binding changes*. Clin Pharmacokinet, 2013. **52**(1): p. 1-8.
41. Benet, L.Z. and B.A. Hoener, *Changes in plasma protein binding have little clinical relevance*. Clin Pharmacol Ther, 2002. **71**(3): p. 115-21.
42. Pollock, A.A., P.E. Tee, I.H. Patel, J. Spicehandler, M.S. Simberkoff, and J.J. Rahal, Jr., *Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults*. Antimicrob Agents Chemother, 1982. **22**(5): p. 816-23.
43. Patel, I.H., S. Chen, M. Parsonnet, M.R. Hackman, M.A. Brooks, J. Konikoff, and S.A. Kaplan, *Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans*. Antimicrob Agents Chemother, 1981. **20**(5): p. 634-41.
44. Roberts, J.A., M.H. Abdul-Aziz, J. Lipman, J.W. Mouton, A.A. Vinks, T.W. Felton, W.W. Hope, A. Farkas, M.N. Neely, J.J. Schentag, G. Drusano, O.R. Frey, U. Theuretzbacher, and J.L. Kutti, *Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions*. Lancet Infect Dis, 2014. **14**(6): p. 498-509.
45. Marik, P.E., *Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients*. Anaesth Intensive Care, 1993. **21**(2): p. 172-3.
46. Goncalves-Pereira, J. and P. Pova, *Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams*. Crit Care, 2011. **15**(5): p. R206.
47. Meagher, A.K., A. Forrest, C.R. Rayner, M.C. Birmingham, and J.J. Schentag, *Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(2): p. 548-53.

48. Zoller, M., B. Maier, C. Hornuss, C. Neugebauer, G. Dobbeler, D. Nagel, L.M. Holdt, M. Bruegel, T. Weig, B. Grabein, L. Frey, D. Teupser, M. Vogeser, and J. Zander, *Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study*. Crit Care, 2014. **18**(4): p. R148.
49. Wynalda, M.A., M.J. Hauer, and L.C. Wienkers, *Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic linezolid in human liver microsomes*. Drug Metab Dispos, 2000. **28**(9): p. 1014-7.
50. Slatter, J.G., D.J. Stalker, K.L. Feenstra, I.R. Welshman, J.B. Bruss, J.P. Sams, M.G. Johnson, P.E. Sanders, M.J. Hauer, P.E. Fagerness, R.P. Stryd, G.W. Peng, and E.M. Shobe, *Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects*. Drug Metab Dispos, 2001. **29**(8): p. 1136-45.

7 Eidesstattliche Versicherung

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

Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten mit sekundärer Peritonitis – Lokale Epidemiologie und pharmakokinetische Besonderheiten kritisch kranker Patienten

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

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

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

Berlin, 20.11.2017

Cathérine Louise Steinbach

8 Anteilserklärung

Cathérine Louise Steinbach hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Cathérine L. Steinbach*, Christoph Töpfer, Thomas Adam, Martin G. Kees, *Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis – a retrospective analysis in IMCU/ICU patients*, Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 2015

Impact Factor 2015 2,083

Beitrag im Einzelnen: Überwiegende Durchführung der Patientenidentifikation, Datenextraktion, Datenaufbereitung und –validierung; Beteiligung an Studienplanung, Interpretation der Ergebnisse, Erstellung und Revision des Manuskripts

Publikation 2: Michael Schleibinger*, Cathérine L. Steinbach, Christoph Töpfer, Alexander Kratzer, Uwe Liebchen, Frieder Kees, Bernd Salzberger, Martin G. Kees, *Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients*, British Journal of Clinical Pharmacology, 2015

Impact Factor 2015 3,830

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

Publikation 3: Christoph Töpfer*, Catherine L. Steinbach, Christoph Dorn, Alexander Kratzer, Sebastian G. Wicha, Michael Schleibinger, Uwe Liebchen, Frieder Kees, Bernd Salzberger, Micheal G. Kees, *Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients - Possible Role of Drug-Drug Interactions*, Therapeutic Drug Monitoring 2016

Impact Factor 2016 2,178

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

* Erstautorenschaft

Berlin, 20.11.2017

Cathérine Louise Steinbach

9 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

9.1 Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis – a retrospective analysis in IMCU/ICU patients

Steinbach et al. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2015) 14:48
DOI 10.1186/s12941-015-0110-4



ANNALS OF CLINICAL
MICROBIOLOGY AND
ANTIMICROBIALS

RESEARCH

Open Access



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

Cathérine L. Steinbach¹, Christoph Töpper¹, Thomas Adam² and Martin G. Kees^{1*} 

Abstract

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

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

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

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

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

Background

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

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

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

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

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charité Universitätsmedizin Berlin—Campus Benjamin Franklin,

Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany

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



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

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

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

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

Methods

Patient selection and data acquisition

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

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

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

Microbiological diagnostics

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

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

Data analysis

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

The following tasks were performed by an R-script:

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

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

Results

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

Table 1 Case characteristics

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

^a median (range)

^b median (interquartile range)

^c 3 isolates with methicillin-resistance

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

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

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

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

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

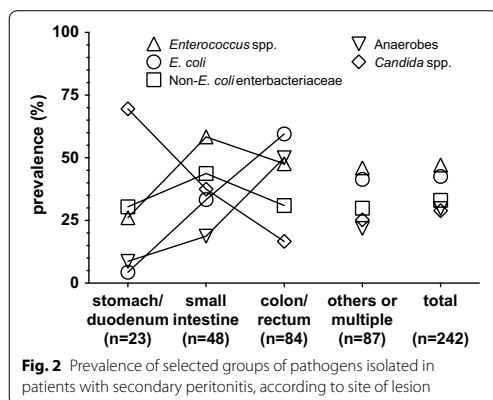
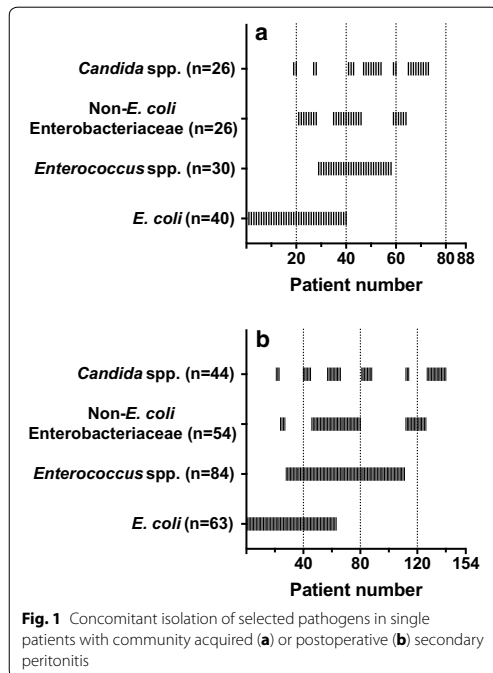
When enterobacteriaceae and enterococci were evaluated together, the SAR of CTX-based regimens without anti-enterococcal activity dropped to 41.6–65.9 %. Due to the high occurrence of ampicillin-resistance in enterococci (~1/3), the SAR of TZP also decreased (58.1–84.1 %). Due to a percentage of 5.6–11.3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

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

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

Discussion

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



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

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

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

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

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

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

missing to 100 % intermediate susceptibility

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

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

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

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

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

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

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

Table 4 continued

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

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

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

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

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

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

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

Conclusions

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

Abbreviations

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

Authors' contributions

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

Author details

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

Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Received: 22 June 2015 Accepted: 22 October 2015
Published online: 05 November 2015

References

- Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, Miscall BG, Fry DE. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg*. 1991;214:543–9.
- Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 1996;23:486–94.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections*: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999;115:462–74.
- Mayne D, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators against organisms associated with intra-abdominal infections collected as part of TEST (2004–2009). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:151–7.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:133–64.
- Bauer AW, Perry DM, Kirby WM. Single-disk antibiotic-sensitivity testing of staphylococci: an analysis of technique and results. *AMA Arch Intern Med*. 1959;104:208–16.
- Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*. 1966;45:493–6.
- Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton RW, Nordmann P, Rodloff AC, Rossolini GM, Soussy C-J, Steinbakk M, Winstanley TG, Kahlmeter G. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:141–60.
- De Waele JJ, Tellado JM, Weiss G, Alder J, Kruesmann F, Arvis P, Hussain T, Solomkin JS. Efficacy and safety of moxifloxacin in hospitalized patients with secondary peritonitis: pooled analysis of four randomized phase III trials. *Surg Infect*. 2014;15:567–75.
- Towfigh S, Pasternak J, Poirier A, Leister H, Babinchak T. A multicentre, open-label, randomized comparative study of tigecycline versus ceftriaxone sodium plus metronidazole for the treatment of hospitalized subjects with complicated intra-abdominal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1274–81.
- Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, Röher HD. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1513–9.
- Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, Prudhomme M, de La Coussaye JE. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:569–76.
- Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, Dupont H. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIA study. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:785–94.
- Blot PDS, Waele JJD, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs*. 2012;72:e17–32.
- Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1699–709.
- Drug Safety and Availability—FDA Drug Safety Communication. FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new boxed warning <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety/ucm369580.htm>.
- Karlowsky JA, Weaver MK, Thornsberry C, Dowzicky MJ, Jones ME, Sahn DF. Comparison of four antimicrobial susceptibility testing methods to determine the in vitro activities of piperacillin and piperacillin-tazobactam against clinical isolates of enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3339–43.
- Ling TKW, Liu ZK, Cheng AFB. Evaluation of the VITEK 2 system for rapid direct identification and susceptibility testing of gram-negative bacilli from positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4705–7.

9.2 Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients

Schleibinger, M., C.L. Steinbach, C. Topper, A. Kratzer, U. Liebchen, F. Kees, B. Salzberger, and M.G. Kees, Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients.

Br J Clin Pharmacol, 2015. 80(3): p. 525-33. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12636>

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

Töpper, C., C.L. Steinbach, C. Dorn, A. Kratzer, S.G. Wicha, M. Schleibinger, U. Liebchen, F. Kees, B. Salzberger, and M.G. Kees, Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients-Possible Role of Drug-Drug Interactions.

Ther Drug Monit, 2016. 38(5): p. 573-8. <http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0000000000000324>

10 Lebenslauf

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

11 Komplette Publikationsliste

Steinbach, C., M. Stockmann, M. Jara, J. Bednarsch, and J.F. Lock, Accidentally ingested toothpicks causing severe gastrointestinal injury: a practical guideline for diagnosis and therapy based on 136 case reports. *World J Surg*, 2014. 38(2): p. 371-7.

Schleibinger, M., C.L. Steinbach, C. Topper, A. Kratzer, U. Liebchen, F. Kees, B. Salzberger, and M.G. Kees, Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients. *Br J Clin Pharmacol*, 2015. 80(3): p. 525-33.

Steinbach, C.L., C. Topper, T. Adam, and M.G. Kees, Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis: a retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2015. 14: p. 48.

Töpper, C., C.L. Steinbach, C. Dorn, A. Kratzer, S.G. Wicha, M. Schleibinger, U. Liebchen, F. Kees, B. Salzberger, and M.G. Kees, Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients-Possible Role of Drug-Drug Interactions. *Ther Drug Monit*, 2016. 38(5): p. 573-8.

12 Danksagung

Ich danke Professor Dr. Christoph Stein für die Möglichkeit diese Dissertation an seiner Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité am Campus Benjamin Franklin anfertigen zu dürfen.

Mein ausgesprochener Dank gilt Privatdozent Dr. Martin Kees für die Bereitstellung des Themas sowie die engagierte und geduldige Betreuung.

Professor Dr. Frieder Kees, Dr. Christoph Dorn und Dr. Alexander Kratzer von der Universität Regensburg danke ich für die Verarbeitung und Analyse der Plasmaproben sowie Dr. Sebastian Wicha vom Department of Pharmaceutical Biosciences in Uppsala für die pharmakokinetischen Auswertungen.

Meinem Mitdoktoranden Christoph Töpfer danke ich für die angenehme und produktive Zusammenarbeit.

Weiterer Dank gilt Privatdozent Dr. Thomas Adam sowie Michael Schleibinger, Professor Dr. Bernd Salzberger und Dr. Uwe Liebchen für die erfolgreiche gemeinsame Arbeit.

Besonders danken möchte ich meiner wundervollen Familie, insbesondere meiner Mutter Juliane Steinbach, für die Ermöglichung des Medizinstudiums sowie die fortwährende Unterstützung und Rückhalt.

An dieser Stelle möchte ich außerdem meinen Freunden, im Besonderen Jorina Jurth, Sandra Kurzal und Lars Vogt für die gegenseitige Motivation, die unvergleichlichen Lernsessions und die großartige Studienzeit danken.

Zu guter Letzt danke ich Kerstin und Philipp Berg für eine ganz besondere Freundschaft.