

Aus dem  
CharitéCentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Stein

**Habilitationsschrift**

**Pharmakokinetik von Antibiotika bei kritisch Kranken – Bedeutung der  
Nierenfunktion und der Bindung an Plasmaproteine**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Martin Georg Kees**

Eingereicht:	10/2015
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. F. Thalhammer, Wien
2. Gutachter/in:	Prof. Dr. W. Krüger, Konstanz

Der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift liegen folgende 6 Arbeiten zugrunde:

## **2010**

Kees MG, Hilpert JW, Gnewuch C, Kees F, Voegeler S.

Clearance of vancomycin during continuous infusion in Intensive Care Unit patients: correlation with measured and estimated creatinine clearance and serum cystatin C.

International Journal of Antimicrobial Agents 2010;36(6):545-8

## **2014**

Kees MG, Wicha SG, Seefeld A, Kees F, Kloft C

Unbound fraction of vancomycin in intensive care unit patients.

The Journal of Clinical Pharmacology 2014;54(3):318-23

Liebchen U, Kratzer A, Wicha SG, Kees F, Kloft C, Kees MG

Unbound fraction of ertapenem in intensive care unit patients.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2014;69(11):3108-11

## **2015**

Schleibinger M, Steinbach CL, Töpper C, Kratzer A, Liebchen U, Kees F, Salzberger B, Kees MG

Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in ICU patients.

British Journal of Clinical Pharmacology 2015;80(3):525-33

Steinke T, Moritz S, Beck S, Gnewuch C, Kees MG

Estimation of creatinine clearance using plasma creatinine or cystatin C: a secondary analysis of two pharmacokinetic studies in surgical ICU patients.

BMC Anesthesiology 2015;15(1):62

Kees MG, Minichmayr IK, Moritz S, Beck S, Wicha SG, Kees F, Kloft C, Steinke T

Population pharmacokinetics of meropenem during continuous infusion in surgical ICU patients.

The Journal of Clinical Pharmacology 2016;56(3):307-15

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1 Bedeutung von bakteriellen Infektionen und Antibiotika in der Intensivmedizin .....	5
1.2 Bedeutung der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik von Antibiotika.....	6
1.3 Pharmakokinetische Veränderungen von Antibiotika bei kritisch Kranken .....	7
1.4 Veränderungen des Verteilungsvolumens.....	7
1.5 Veränderungen der Clearance.....	8
1.6 Veränderungen der Proteinbindung .....	10
1.7 Fragestellung.....	11
<b>2 Ergebnisse .....</b>	<b>13</b>
2.1 Einfluss der Nierenfunktion auf die Clearance von Vancomycin .....	13
2.2 Populationspharmakokinetik von kontinuierlich infundiertem Meropenem.....	19
2.3 Quantifizierung der Nierenfunktion in der klinischen Routine .....	31
2.4 Proteinbindung von Vancomycin.....	41
2.5 Proteinbindung von Ertapenem .....	50
2.6 Proteinbindung von Ceftriaxon.....	56
<b>3 Diskussion.....</b>	<b>67</b>
3.1 Bedeutung und Bestimmung der Nierenfunktion .....	67
3.2 Bedeutung und Bestimmung der Proteinbindung.....	69
3.3 Ausblick.....	70
<b>4 Zusammenfassung.....</b>	<b>73</b>
<b>5 Literaturangaben.....</b>	<b>75</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>83</b>
<b>Erklärung.....</b>	<b>84</b>

## Abkürzungen

3MRGN, 4MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 bzw. 4 der 4 Antibiotikagruppen
ARC	<i>Augmented renal clearance</i>
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CL <sub>CG</sub> , eCL <sub>CG</sub>	Nach Cockcroft-Gault geschätzte Kreatinin-Clearance
CL <sub>CR</sub> , CL <sub>Krea</sub>	Gemessene Kreatinin-Clearance
CL <sub>Van</sub>	Clearance von Vancomycin
CRE	Carbapenem-resistente Enterobakterien
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
eCL <sub>CKD-EPI</sub>	GFR geschätzt nach CKD-EPI
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ESBL	Extended-spectrum Betalactamase
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
f <sub>u</sub>	Ungebundene Fraktion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GFR <sub>Hoek</sub> , eCL <sub>Hoek</sub>	Nach Hoek geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HSA	Humanes Serum-Albumin
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LC-MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study Group
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MHK <sub>90</sub>	90. Perzentil der MHKs der getesteten Stämme
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PK/PD	Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
T <sub>&gt;MHK</sub>	Anteil des Dosisintervalls in %, den die Konzentration über der MHK liegt
TDM	<i>Therapeutic drug monitoring</i>
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

Teilweise wurden in den zugrundeliegenden Arbeiten für den identischen Begriff unterschiedliche Abkürzungen verwendet, die alle hier aufgeführt sind.

# 1 Einleitung

## 1.1 Bedeutung von bakteriellen Infektionen und Antibiotika in der Intensivmedizin

Infektionen spielen bei kritisch Kranken auf der Intensivstation eine große Rolle, sowohl als Aufnahmegrund als auch als Komplikation (z.B. ambulant erworbene oder nosokomiale Pneumonie). In einer internationalen Studie im Jahr 2007 mit rund 14 Tausend Patienten auf 1265 Intensivstationen wurde eine Punktprävalenz vermuteter oder bestätigter Infektionen von 51% ermittelt [1]. Der Anteil der Patienten, die Antibiotika erhielten, lag aufgrund der häufigen Gabe zur Prophylaxe sogar bei 71%.

Gerade der Bereich der nosokomialen Infektionen hat in den letzten Jahren auch besondere Aufmerksamkeit in der Öffentlichkeit erfahren. Zum einen stellt eine nosokomiale Infektion eine Komplikation der Behandlung im Krankenhaus dar, deren Auftreten – zumindest in einem Teil der Fälle – prinzipiell durch geeignete Hygienemaßnahmen vermeidbar wäre. Zum anderen werden nosokomiale Infektionen häufig durch Erreger mit problematischer Resistenz ausgelöst. Damit sind Erreger mit erworbener Multiresistenz gemeint wie z.B. methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Gram-negative Enterobakterien mit *extended-spectrum* Betalactamasen (ESBL; in Verbindung mit Resistenzen gegen Fluorchinolone klassifiziert als 3MRGN oder 4MRGN nach KRINKO), aber auch Erreger mit von Natur aus eingeschränkter Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika, wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa* oder *Enterococcus faecium*. Sowohl die globale Zunahme von Stämmen mit besonderer Resistenz (z.B. MRSA, VRE, CRE) als auch punktuelle Ausbrüche (z.B. CRE in Leipzig 2010-2013, Acinetobacter in Kiel 2014/15) erregen großes Interesse auch bei Laien [2,3].

Nur beispielhaft für das gestiegene Problembewußtsein sei die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) der Bundesregierung genannt [4]. Für den Krankenhausbereich stellt insbesondere der rationale Einsatz von Antibiotika („Antibiotic Stewardship“) eine wichtige Komponente dar. Eine deutsche S3-Leitlinie zu diesem Thema wurde erstmalig 2013 veröffentlicht [5]. Diese empfiehlt als ergänzende Strategie auch die Dosisoptimierung von Antibiotika unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften.

## 1.2 Bedeutung der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik von Antibiotika

Die Pharmakokinetik (PK) beschreibt die Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Elimination eines Arzneimittels, und bestimmt somit den Zeitverlauf der Konzentrationen und anderen Kompartimenten nach Gabe einer Dosis. Es liegt nahe, dass die antibakterielle Wirkung (Pharmakodynamik - PD) von Antibiotika mit der Konzentration des Antibiotikums am Wirkort – dem Bakterium – zusammenhängt. *In vitro* lässt sich die Empfindlichkeit eines Stamms gegenüber einer konstanten Konzentration eines Antibiotikums am einfachsten mithilfe der Minimalen Hemmkonzentration (MHK) beschreiben. Sie gibt die Konzentration an, bei der nach Inkubation einer Bakteriensuspension in Nährmedium für 18-24 h gerade kein bakterielles Wachstum (erkennbar an einer Trübung des Mediums) stattfindet [6]. Die Pharmakodynamik ist damit nur sehr unzureichend beschrieben. Weder wird die Zeitabhängigkeit des antibakteriellen Effekts berücksichtigt, noch die Wirkung über einen weiteren Konzentrationsbereich beschrieben. Beides ist möglich mit sogenannten Time-Kill Experimenten, in denen zu mehreren Messzeitpunkten (und nicht nur nach 18-24 h) die Konzentration lebendiger Bakterien im Nährmedium quantifiziert wird (anstatt nur das Eintreten oder Ausbleiben einer Trübung zu beurteilen). So können vollständige Konzentrations-Wirkungskurven erstellt werden, in denen bereits wesentliche Unterschiede zwischen Klassen von Antibiotika sichtbar werden [7].

Während die antibakterielle Wirkung von Aminoglykosiden und Fluorchinolonen über einen weiten Konzentrationsbereich stetig zunimmt, erreicht die Wirkung von Betalactam-Antibiotika rasch (etwa bei dem fünffachen der MHK) ihr Maximum. Dies deutet bereits darauf hin, dass besonders hohe Konzentrationen (kurz nach Gabe) für die Wirkung von Betalactam-Antibiotika nicht maßgeblich sind. In der Tat wurde bereits innerhalb der ersten Jahre der klinischen Anwendung von Penicillin (dem ersten Betalactam-Antibiotikum) in experimentellen Streptokokken-Infektionen bei Mäusen beobachtet, dass „niedrigdosierte, aber häufig wiederholte Injektionen von Penicillin genauso schnell die Heilung bewirken wie massive Dosen“ [8]. Im Gegensatz hierzu zeigen Aminoglykoside über einen weiten Bereich eine konzentrationsabhängige Zunahme der Bakterizidie, während ihre Toxizität wohl eher zeitabhängig ist, sodass sich für diese gegenüber der traditionellen 2-3mal täglichen Gabe die einmal tägliche Gabe durchgesetzt hat [9]. Gleiches gilt für Daptomycin, dessen endgültige Zulassung – abgesehen vom wachsenden

Bedarf für MRSA-wirksame Medikamente – ebenfalls erst durch die Minimierung der Toxizität durch die Verabreichung der Tagesdosis in einer einzelnen Gabe möglich wurde [10].

Zusammenfassend ist also zu sagen, dass trotz der im Allgemeinen hohen therapeutischen Breite von Antibiotika die Einhaltung bestimmter Zielkonzentrationen und damit eine exakte Dosierung möglicherweise auch klinische Vorteile bieten können.

### **1.3 Pharmakokinetische Veränderungen von Antibiotika bei kritisch Kranken**

Kritisch kranke Patienten bilden keine homogene Population. Selbst innerhalb definierter Subgruppen (z.B. Patienten einer kardiologischen oder neurochirurgischen Intensivstation) bestehen große Unterschiede z.B. bezüglich demographischer Charakteristika (Alter, Körpergewicht) und Erkrankungsschwere. Im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven sind kritisch Kranke häufig deutlich älter und stärker vorerkrankt, sodass allein schon aus diesen Gründen eine direkte Anwendung von Dosierungen, die sich an nicht-kritisch Kranken als wirksam und sicher erwiesen haben, zumindest fragwürdig ist. Auf alle Fälle liegt es nahe, dass die schwerwiegenden physiologischen Entgleisungen und Organdysfunktionen (z.B. Kreislaufinsuffizienz, Niereninsuffizienz), aber auch therapeutische Maßnahmen (z.B. Katecholamintherapie, Volumentherapie, Nierenersatztherapie) gravierende pharmakokinetische Unterschiede zwischen nur leicht erkrankten und kritisch kranken Patienten induzieren können.

### **1.4 Veränderungen des Verteilungsvolumens**

Sowohl infektiös als auch nicht-infektiös bedingte Entzündungsprozesse führen zu Schrankenstörungen der Endothelien und begünstigen somit die Extravasation von Flüssigkeit und die Bildung von Ödemen [11]. Der resultierende intravasale Volumenmangel, aber auch andere Gründe der verminderten kardialen Vorlast (z.B. invasive Beatmung) werden mit teils erheblichen Mengen kristalloider Volumenersatzmittel therapiert. Gerade in der Frühphase einer Sepsis resultiert typischerweise eine stark positive Flüssigkeitsbilanz, die ggf. auch nach Kontrolle der Infektion und Genesung nur langsam wieder abgetragen wird. Mit der Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit vergrößert sich auch der Verteilungsraum der Antibiotika. Während dies für eher lipophile Medikamente mit relevanter intrazellulärer Verteilung (z.B. Fluorchinolone, Makrolide, Tetracykline) und ohnehin großen Verteilungsvolumina

(mehrere Liter pro kg Körpergewicht) quantitativ nicht bedeutsam ist, kann das Verteilungsvolumen hydrophiler Substanzen (z.B. Betalactam-Antibiotika, Aminoglykoside, Vancomycin) in erheblichem Maß zunehmen [11]. Im Vergleich zu nicht-kritisch Kranken werden für kritisch Kranke auf das Doppelte bis Dreifache vergrößerte Verteilungsvolumina für u.a. Betalactame, Amikacin und Vancomycin beschrieben [12–14].

Ein erhöhtes Verteilungsvolumen (bei unveränderter Clearance) verlängert die Halbwertszeit und verringert die Amplitude des Plasmakonzentrations-Zeit-Verlaufs. Das heißt, dass die Plasmakonzentrationen nach der ersten Gabe (ausgehend von einem Talspiegel von 0) niedriger ausfallen, und somit therapeutische Konzentrationen verzögert erreicht werden. Dies kann prinzipiell durch die Verabreichung einer erhöhten ersten Dosis („Loading Dose“) kompensiert werden. Im weiteren Therapieverlauf (unter Steady-State-Bedingungen) fallen die Spitzenkonzentrationen nach Gabe ebenfalls niedriger, die Talspiegel vor Gabe aber höher aus, als es der Fall bei geringerem Verteilungsvolumen und sonst identischen Parametern wäre. Die im zeitlichen Mittel bestehenden Konzentrationen bzw. die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve sind im Steady State völlig unabhängig vom Verteilungsvolumen. Das PK/PD-Profil von Antibiotika mit konzentrationsabhängiger Wirkung (insbesondere Aminoglykoside) wird somit negativ beeinflusst, da ein rascher Wechsel von maximal wirksamen, hohen Konzentrationen mit untoxischen, niedrigen Konzentrationen unmöglich wird. Für Antibiotika mit zeitabhängiger Wirkung (v.a. Betalactame) hingegen mögen die über die Zeit hinweg gleichmäßigeren Konzentrationen sogar günstig sein. Diese Betrachtungen beziehen sich jedoch nur auf die Plasmakonzentrationen. Möglicherweise führen die beschriebenen Phänomene auch z.B. zu verlängerten Diffusionsstrecken für Antibiotika im Interstitium, und somit dazu, dass die Konzentrationen am Infektionsort ebenfalls verzögert und erniedrigt ausfallen. Hinweise darauf geben Mikrodialyse-Studien an kritisch Kranken [12].

## **1.5 Veränderungen der Clearance**

Insbesondere Veränderungen der Funktionen der typischen Eliminationsorgane, d.h. der Leber und der Nieren, beeinflussen gleichsinnig die Clearance von entsprechend hepatisch oder renal eliminierten Antibiotika. Hydrophile Substanzen (Betalactame, Aminoglykoside, Glykopeptide) werden überwiegend renal ausgeschieden, während lipophile Substanzen (z.B. Fluorchinolone, Tetracycline) eher hepatisch metabolisiert und/oder biliär ausgeschieden werden. Manche Substanzen werden in vergleichbarem Ausmaß renal und



nicht-renal eliminiert, z.B. Ceftriaxon (renal/biliär) und Ciprofloxacin (renal/trans-intestinal).

Im Rahmen kritischer Krankheit treten häufig Organdysfunktionen (Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz) auf, die entsprechend die Clearance von Medikamenten verringern. Die Ausscheidung von Substanzen über die Niere ist ein vergleichsweise einfacher Prozess. Für die meisten renal eliminierten Substanzen ist die glomeruläre Filtration quantitativ am bedeutsamsten, selbst wenn tubuläre Sekretion, Reabsorption oder Metabolisierung hinzukommen. Die Determinanten der glomerulären Filtration sind der renale Plasmafluss und die verfügbare funktionelle Fläche der Glomeruli. Kleine hydrophile Substanzen mit geringer elektrischer Ladung wie z.B. viele Betalactamantibiotika, aber auch Inulin und Kreatinin, verhalten sich ähnlich, sodass man in gewissem Rahmen von der Clearance solcher Marker-Moleküle auch auf die Clearance von Medikamenten schließen kann. Im Vergleich hierzu ist die Eliminationsleistung der Leber aufgrund der unüberschaubaren Vielfalt beteiligter Mechanismen (Funktionalisierungsreaktionen, Konjugationsreaktionen, Transport) sehr komplex und quantitativ schlecht abzubilden. Die Abschätzung der Clearance einzelner Medikamente anhand von klassischen Biomarkern (z.B. Transaminasen, Bilirubinämie) oder auch funktioneller Tests (z.B. Indocyaningrün-Clearance) gilt im Allgemeinen als nicht möglich [11]. Andererseits wirken sich aufgrund der hohen funktionellen Kapazität der Leber auch ausgeprägte Organdysfunktionen nur vergleichsweise moderat aus.

Vor wenigen Jahren wurde die auf supraphysiologische Werte gesteigerte glomeruläre Filtration ( $>130$  mL/min) als häufiges Phänomen bei kritisch Kranken erkannt (*augmented renal clearance* - ARC) [15]. Eine Zunahme des renalen Plasmaflusses im Rahmen einer hyperdynamen Kreislauftsituation ist vermutlich die wichtigste Ursache des Phänomens [16]. Gleichzeitig werden aber auch Auswirkungen auf tubuläre Transportmechanismen sowie die Zunahme non-renaler Eliminationswege beschrieben, was möglicherweise auch Implikationen für Substanzen mit primär nicht-renaler Clearance hat [17].

Änderungen der Clearance führen zu indirekt proportionalen Änderungen der mittleren Plasmakonzentrationen bzw. der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve, sowie (bei konstantem Verteilungsvolumen) der Halbwertszeit. Während die initial zum Erreichen einer bestimmten Zielkonzentration erforderliche Dosis völlig unabhängig von der Clearance ist, verhält sich die notwendige Erhaltungsdosis direkt proportional. Dies gilt selbstverständlich nicht nur z.B. für Verschlechterungen der Nierenfunktion, die ggf. eine

Dosisreduktion notwendig machen, sondern auch für die *augmented renal clearance*. Ein Patient mit einer glomerulären Filtrationsrate von 200 mL/min braucht auch die doppelte Dosis im Vergleich zum „Nierengesunden“.

## 1.6 Veränderungen der Proteinbindung

Viele Medikamente liegen im Plasma zu einem größeren oder kleineren Teil an Proteine (hauptsächlich Albumin) gebunden vor. Gebundene und ungebundene (freie) Fraktion stehen dabei im Austausch, sodass die gebundene als Reservoir und Puffer dienen kann, jedoch nur die ungebundene Fraktion pharmakologisch aktiv ist. Nur ein ungebundenes Molekül kann beispielsweise in die interstitielle Flüssigkeit diffundieren (Verteilung), glomerulär filtriert werden (Elimination) oder an die Zielstruktur binden und so seine Wirkung entfalten.

Veränderungen der Proteinbindung könnten somit auch die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik beeinflussen. Es ist naheliegend, dass dies am ehesten für Medikamente mit sehr hoher Proteinbindung zutreffen wird, bei denen eine geringe Änderung der gebundenen Fraktion (z.B. von 95 auf 90%) zu einer relativ großen Änderung der freien, aktiven Fraktion (im Beispiel Verdopplung von 5 auf 10%) führt. Benet und Hoener argumentieren überzeugend, warum solche Änderungen dennoch nur selten klinische Bedeutung erlangen [18]. Die höhere freie Fraktion zieht in den meisten Fällen eine direkt proportionale Erhöhung der Clearance (bezogen auf totale Konzentrationen) nach sich, sodass die mittleren freien Plasma-Konzentrationen im Steady State rasch wieder zum Ausgangswert zurückkehren, und die ungebundene Fraktion somit gar keine Rolle spielt. Ausnahmen hierzu sind intravenös verabreichte Medikamente mit hoher Extraktionsrate und rascher pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Equilibrierung, deren Clearance nicht mit der ungebundenen Fraktion steigt, und deren Wirkung vorübergehend erhöhten freien Plasma-Konzentrationen zeitlich unmittelbar folgt [18]. Insbesondere letzteres Kriterium wird von Antibiotika typischerweise nicht erfüllt.

Problematisch ist jedoch die Bestimmung und Interpretation totaler Konzentrationen, wenn die ungebundene Fraktion nicht genau bekannt ist. Beispielsweise wird die minimale Hemmkonzentration in proteinfreiem Medium bestimmt und ist somit eine ungebundene Konzentration, die eigentlich nicht in direkten Bezug zu totalen Konzentrationen höhergradig proteingebundener Antibiotika gesetzt werden sollte. Üblich ist jedoch die Annahme einer fixen, z.B. vom Hersteller angegebenen ungebundenen Fraktion für eine

bestimmte Substanz. Für Ertapenem beispielsweise gibt die Fachinformation eine Proteinbindung von 92-95% an, sodass in manchen Arbeiten gemessene totale Konzentrationen mit 0,05 bis 0,08 multipliziert und in Beziehung zu MHKs relevanter Erreger gesetzt werden [19]. Falls die tatsächliche Proteinbindung deutlich vom angenommenen Wert abweicht, führt dieser Ansatz rasch zu irreführenden Ergebnissen.

## **1.7 Fragestellung**

Das Verständnis der pharmakokinetischen Veränderungen von Antibiotika bei kritisch kranken Patienten ist Mitvoraussetzung für einen optimalen Einsatz dieser wichtigen Medikamente – eine Herausforderung, die sich in der Intensivmedizin buchstäblich jeden Tag stellt. Die konkreten Fragestellungen und die gewählten Methoden orientierten sich deswegen eng an der Routinetherapie.

Die Dosisanpassung an die Nierenfunktion ist eine etabliertes Konzept, das tägliche Anwendung findet. Als Wissenslücken wurde die Bestimmung bzw. Abschätzung der Nierenfunktion identifiziert. Seit ihrer Veröffentlichung 1976 hat die Cockcroft-Gault-Formel eine enorme Popularität erreicht [20], und wird auch im Kontext der Intensivmedizin zur Anpassung renal eliminiertes Antibiotika angewandt [21,22]. Dies gilt jedoch als problematisch, da insbesondere die Annahme einer konstanten und vorhersagbaren Kreatinin-Produktion wie beim Gesunden bzw. chronisch nierenkranken Patienten auf kritisch Kranke nur bedingt zutrifft [23]. (Dieses Problem betrifft prinzipiell alle Kreatinin-basierten Schätzformeln.) In der Klinik verfügbare Alternativen wären vor allem die Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance mittels Sammelurin, sowie Cystatin C als alternativer Marker der glomerulären Filtration, der möglicherweise von den pathophysiologischen Veränderungen während kritischer Krankheit weniger tangiert wird [24]. Da der Einfluss der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik die Elimination betrifft, muss das Studienprotokoll einen besonderen Augenmerk auf die Clearance richten. Die Untersuchung eines kontinuierlich verabreichten Medikaments bietet sich hierfür besonders an, da sich die Clearance aus der Infusionsrate und der Gleichgewichtskonzentration berechnet, und damit strenggenommen nur eine einzige Konzentrationsbestimmung notwendig ist. Die kontinuierliche Gabe von Vancomycin und Meropenem ist klinisch etabliert [25,26], sodass sich die Pharmakokinetik dieser Medikamente als Untersuchungsgegenstand anbot.

Die klinische Relevanz der Proteinbindung wird immer wieder diskutiert [27,28]. Insbesondere die Beobachtung erniedrigter totaler Konzentrationen von Antibiotika mit hoher Proteinbindung und damit einer nur geringen ungebundenen Fraktion bei kritisch Kranken wirft naheliegenderweise die Frage auf, ob die ungebundenen Konzentrationen noch ausreichend sind [29]. Theoretische Betrachtungen lassen diese Sorge zwar als unbegründet erscheinen, da die beobachteten niedrigen Konzentrationen zu einem guten Teil auf eine Erhöhung der ungebundenen Fraktion mit also vergleichbaren freien Konzentrationen beruhen [18]. Auf alle Fälle fügt eine hohe Proteinbindung der Pharmakokinetik zumindest eine weitere Variable hinzu, die durch kritische Erkrankungen mutmaßlich beeinflusst wird. Ceftriaxon ist ein Cephalosporin der Gruppe 3A mit hoher Proteinbindung, das einen klaren Stellenwert bei der Behandlung auch schwerer Infektionen hat (z.B. ambulant erworbene Pneumonie [30] und Peritonitis [31], aber auch nosokomiale Pneumonie ohne erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger [32]). Es bietet den Vorteil einer täglichen Einmalgabe. Als Alternative mit identischem Spektrum käme das nur wenig proteingebundene Cefotaxim in Frage (mit 2-4 Gaben pro Tag). Ähnliches gilt für Ertapenem. Die Alternativen der gleichen Substanzklasse (Meropenem, Imipenem, Doripenem) weisen aber neben einer niedrigen Proteinbindung auch ein breiteres Spektrum auf, insbesondere eine Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Es ist umstritten, ob das Aussparen dieser Lücke bei der gezielten Behandlung anderer Erreger, die den Einsatz eines Carbapenems notwendig machen (z.B. 3MRGN-Enterobakterien), positive ökologische Auswirkungen hat [33]. Vancomycin letztendlich ist nur mäßig an Proteine gebunden. Die geringe therapeutische Breite und der Umstand, dass die Dosisanpassung anhand regelmäßiger Kontrollen der totalen Plasmakonzentration erfolgt, rücken die tatsächliche Proteinbindung und damit die freien Konzentrationen ins Blickfeld.

Der erste Schwerpunkt dieser Arbeit zielt daher auf die Erfassung der Nierenfunktion beim kritisch Kranken und ihren Einfluss auf die Pharmakokinetik von Antibiotika, im speziellen von Vancomycin und Meropenem. Der zweite besteht in der Bestimmung der Proteinbindung und deren Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Vancomycin, Ertapenem und Ceftriaxon.

## 2 Ergebnisse

### 2.1 Einfluss der Nierenfunktion auf die Clearance von Vancomycin

Kees MG, Hilpert JW, Gnewuch C, Kees F, Voegeler S.

Clearance of vancomycin during continuous infusion in Intensive Care Unit patients: correlation with measured and estimated creatinine clearance and serum cystatin C.

International Journal of Antimicrobial Agents 2010;36(6):545-8

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.07.015>

Vancomycin stellt trotz einiger Alternativen eine wichtige Therapieoption dar für Infektionen durch gram-positive Erreger mit problematischer Resistenz, insbesondere MRSA, aber auch koagulase-negative Staphylokokken und Enterokokken. Sowohl Wirksamkeit als auch Verträglichkeit sind nicht optimal und konzentrationsabhängig, sodass das therapeutische Fenster vergleichsweise eng ist. Die Überprüfung der Plasmakonzentration während der Therapie (*therapeutic drug monitoring* – TDM) ist deswegen üblich. Zur Optimierung der Wirksamkeit wurde der Zielbereich graduell angehoben. Während die Fachinformation noch einen Ziel-Talspiegel von 5-10 mg/L vorsieht, geben die gemeinsamen Empfehlungen mehrerer US-amerikanischer Fachgesellschaften ein Ziel von >10 mg/L, für komplizierte Infektionen von 15-20 mg/L an [34].

Vancomycin wird zum größten Teil über glomeruläre Filtration eliminiert, was eine lineare Dosisanpassung an die GFR notwendig macht. Diese wird in der Praxis meistens mittels der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt, deren Anwendung bei kritisch Kranken jedoch unzuverlässig ist. Ziel dieser Arbeit war die Beschreibung des Zusammenhangs zwischen der Vancomycin-Clearance und verschiedenen in der Klinik verfügbaren Schätzern für die GFR.

Es wurden 25 Patienten in die Studie eingeschlossen, die mit einer kontinuierlichen Infusion von Vancomycin behandelt wurden. Die Anwendung eines Nierenersatzverfahrens war ein Ausschlusskriterium. Entsprechend der Routine wurden täglich Konzentrationsbestimmungen durchgeführt, und die Dosierung bei Werten außerhalb des Zielbereichs (20-25 mg/l) angepasst. Sobald für mindestens 24 Stunden keine Dosisanpassung mehr erfolgt war, wurden über 18 Stunden hinweg 4 Serumproben abgenommen, sowie über drei Intervalle von je 6 Stunden Urin gesammelt. In Serum und Urin wurden die Konzentrationen von Vancomycin und Kreatinin bestimmt, und daraus die endogene Kreatinin-Clearance ( $CL_{Krea}$ ), die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault ( $CL_{CG}$ ) und die Vancomycin-Clearance ( $CL_{Van}$ ) berechnet. Zusätzlich wurde im Serum die Konzentration von Cystatin C als alternativem Nierenfunktionsmarker bestimmt, und die GFR mit Hilfe der Hoek-Formel ( $GFR_{Hoek}$ ) geschätzt.

Entsprechend den Behandlungsschwerpunkten der Station (neurochirurgisch und abdominalchirurgisch) erhielten die meisten Patienten Vancomycin zur Therapie einer Drainage-assoziierten Ventrikulitis oder einer intraabdominellen Infektion. Das Geschlechterverhältnis war mit 14 Männern zu 11 Frauen ausgeglichen, die weiteren demographischen Daten wie Alter, Körpergewicht und Erkrankungsschwere deckten einen weiten Bereich ab (31-82 Jahre, 45-120 kg, APACHE II 5-29). Dies galt auch für die Nierenfunktion, die mit Werten von 25-195 ml/min ( $CL_{Krea}$ ) sowohl hochgradig eingeschränkte als auch supraphysiologische Werte einschloss.

Der Zusammenhang zwischen der Vancomycin-Clearance und den drei Nierenfunktionsparametern wurde mittels linearer Regression beschrieben. Erwartungsgemäß zeigte sich ein enger Zusammenhang mit  $CL_{Krea}$  ( $r^2=0.88$ ), aber nur ein loser mit  $CL_{CG}$  ( $r^2=0.37$ ). Der Zusammenhang mit  $GFR_{Hoek}$  lag in der Mitte ( $r^2=0.70$ ). Während die Parameter der Regressionsgeraden für  $CL_{Krea}$  und  $GFR_{Hoek}$  sehr ähnlich waren (Steigung von 0.63 bzw. 0.67, Achsenabschnitt von 2.8 bzw. 3.2 ml/min), wichen die für  $CL_{CG}$  deutlich davon ab (Steigung 0.25, Achsenabschnitt 31.3 ml/min). Der Achsenabschnitt entspräche einer extrapolierten nicht-renalen Clearance (d.h. bei einer GFR von 0). Da für Vancomycin keine relevante nicht-renale Clearance beschrieben wird, sprechen nicht nur die jeweiligen Determinationskoeffizienten ( $r^2$ ), sondern auch die jeweiligen Achsenabschnitte für die Validität der Regressionsgeraden für  $CL_{Krea}$  und  $GFR_{Hoek}$  und gegen die von  $CL_{CG}$ .

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass die Clearance von Vancomycin über einen weiten Bereich linear mit der  $CL_{Krea}$  zusammenhängt, und die notwendige Erhaltungsdosis anhand der  $CL_{Krea}$  zuverlässig abgeschätzt werden kann, während die Cockcroft-Gault-Formel für diesen Zweck zu ungenau sein dürfte. Die Schätzung der Vancomycin-Clearance anhand der Serumkonzentration von Cystatin C mittels der Hoek-Formel war deutlich präziser als mit der Cockcroft-Gault-Formel. Aufgrund der Einfachheit – nur eine Bestimmung von Cystatin C im Serum, kein Sammelurin – mag die Hoek-Formel somit eine interessante Alternative darstellen.

## 2.2 Populationspharmakokinetik von kontinuierlich infundiertem Meropenem

Kees MG, Minichmayr IK, Moritz S, Beck S, Wicha SG, Kees F, Kloft C, Steinke T  
Population pharmacokinetics of meropenem during continuous infusion in surgical ICU patients.  
The Journal of Clinical Pharmacology 2016;56(3):307-15  
<http://dx.doi.org/10.1002/jcph.600>

Meropenem ist ein Carbapenem-Antibiotikum mit hoher Wirksamkeit sowohl gegen gram-positive als auch gram-negative Erreger. Es ist auch gegenüber den meisten extended-spectrum Betalactamasen (ESBL) stabil. Carbapenemasen sind derzeit in Deutschland noch wenig verbreitet, sodass Meropenem eine fast sichere Behandlungsoption bei Infektionen durch gram-negative Enterobakterien (z.B. Peritonitis, Urosepsis) darstellt. Auch gegenüber nicht-fermentierenden gram-negativen Erregern mit geringer natürlicher Empfindlichkeit wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*, die häufig nosokomiale Infektionen (z.B. beatmungsassoziierte Pneumonien) verursachen, ist es meistens wirksam. Gerade gegenüber solchen Erregern mit tendenziell erhöhten minimalen Hemmkonzentrationen gilt die kontinuierliche Gabe von Betalactam-Antibiotika wie Meropenem als aussichtsreiche Option, um den relevanten PK/PD-Index  $T_{>MHK}$  (Anteil des Dosisintervalls, den die Konzentration über der MHK liegt) und damit die zeitabhängige bakterizide Wirkung zu maximieren.

In dieser Arbeit wurde die Pharmakokinetik von Meropenem bei chirurgischen Intensivpatienten während kontinuierlicher Infusion untersucht. Da auch Meropenem überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, wurde ein ähnliches Studienprotokoll wie auch für Vancomycin eingesetzt, in dem die Schätzung der Nierenfunktion aus den Plasmakonzentrationen von Kreatinin oder Cystatin C sowie die Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance mittels Sammelurin vorgesehen war. Die Bestimmung der über den Urin ausgeschiedenen Menge erlaubte auch die separate Berechnung der renalen und nicht-renalen Meropenem-Clearance. (Das Protokoll sah auch die Untersuchung von Piperacillin und Ceftazidim vor, deren Ergebnisse hier aber nicht beschrieben werden.)

Es wurden 32 Patienten anästhesiologisch geführter Intensivstationen der Charité Universitätsmedizin Berlin – Campus Benjamin Franklin sowie des Universitätsklinikums Halle an der Saale eingeschlossen. Die Anwendung eines Nierenersatzverfahrens war ein Ausschlusskriterium. Das Geschlechter-Verhältnis betrug 25 Männer zu 7 Frauen. Alter, Gewicht und Erkrankungsschwere deckten einen weiten Bereich ab (21-85 Jahre, 55-125 kg, APACHE II 5-29), ebenso die endogene Kreatinin-Clearance (22,7-297 ml/min). Die

häufigsten Indikationen für die Gabe von Meropenem waren nosokomiale Pneumonie (14) und intraabdominelle Infektionen. Mit Ausnahme von drei Patienten, die weniger (1,5 g/die, 2 Patienten) oder mehr (4 g/die, 1 Patient) erhielten, wurden alle mit der Standard-Dosis von 3 g/die behandelt. Die resultierenden Plasma-Konzentrationen im Steady State lagen zwischen 3,14 und 22,2 mg/l, und damit oberhalb des EUCAST-Grenzwertes für vollsensible Erreger (2 mg/l). Es bestand ein inverser Zusammenhang mit der endogenen Kreatinin-Clearance. Alle Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unterhalb von 120 ml/min (n=25) hatten Plasma-Konzentrationen oberhalb des EUCAST-Grenzwertes für intermediär sensible Erreger (8 mg/l), und *vice versa* (n=7).

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen Alter, Körpergewicht oder Geschlecht mit der totalen, renalen oder nicht-renalen Clearance von Meropenem, wohingegen jeder Nierenfunktionsmarker die Vorhersagbarkeit der totalen Clearance verbesserte. Wie erwartet zeigte die endogene Kreatinin-Clearance den engsten Zusammenhang mit der totalen und der renalen Meropenem-Clearance, aber überraschenderweise auch mit der nicht-renalen Clearance. Der über die Hoek-Formel aus der Plasma-Konzentration von Cystatin C berechnete Schätzwert erlaubte eine deutlich genauere Vorhersage der totalen Meropenem-Clearance als der über die Cockcroft-Gault-Formel aus der Plasma-Konzentration von Kreatinin berechnete. Interessanterweise war der Zusammenhang mit dem Kehrwert der Plasma-Konzentration des jeweils zugrundeliegenden Markers (also Cystatin C bzw. Kreatinin) alleine stets etwas enger als mit der jeweiligen komplexeren Schätzformel, die ja noch weitere Parameter wie Alter, Gewicht und Geschlecht (Cockcroft-Gault) bzw. die Körperoberfläche (Hoek) berücksichtigt.

Der Anteil der nicht-renalen an der totalen Meropenem-Clearance war mit etwas über 50% bei einer Standard-Kreatinin-Clearance von 80 ml/min hoch, sodass eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion unterproportional erfolgen muss. (Eine Halbierung der Kreatinin-Clearance auf 40 ml/min hätte eine Reduktion der totalen Clearance um nur 37% zur Folge.) Die renale Clearance berechnet sich allerdings aus der im Urin ausgeschiedenen Menge Meropenem-Muttersubstanz, und enthält somit nicht den Anteil, der primär „klassisch“ renal eliminiert (d.h. glomerulär filtriert und/oder tubulär sezerniert) wird, sekundär aber degradiert wird. Im Falle von Meropenem geschieht dies durch die Eröffnung des Betalactam-Ringes, die sowohl spontan als auch durch enzymatische Hydrolyse erfolgen kann [35]. Letztere erfolgt unter anderem durch die im Bürstensaum des Tubulus lokalisierte Dehydropeptidase 1 [36]. Dieser Mechanismus ist auch die



wahrscheinlichste Erklärung für die paradox anmutende Abhängigkeit der nicht-renalen Meropenem-Clearance von der Nierenfunktion.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Clearance von Meropenem untersucht. Analog zu den Ergebnissen für Vancomycin wurde gezeigt, dass die Abschätzung der Nierenfunktion auf Basis der Plasma-Konzentration von Cystatin C eine deutliche präzisere Vorhersage der Pharmakokinetik von Meropenem erlaubt als die auf Basis von Kreatinin mittels der Cockcroft-Gault-Formel. Die Ergebnisse erlauben die Berechnung der erzielten Plasma-Konzentrationen bei gegebener Dosis bzw. der notwendigen Dosis zum Erreichen bestimmter vorgegebener Plasma-Konzentrationen, wenn Meropenem kontinuierlich verabreicht wird. Ein besonderer Vorteil der populationspharmakokinetischen Analyse liegt darin, dass auch die Unsicherheit dieser Berechnungen quantifiziert und dargestellt werden kann.

## 2.3 Quantifizierung der Nierenfunktion in der klinischen Routine

Steinke T, Moritz S, Beck S, Gnewuch C, Kees MG

Estimation of creatinine clearance using plasma creatinine or cystatin C: a secondary analysis of two pharmacokinetic studies in surgical ICU patients.

BMC Anesthesiology 2015;15(1):62

<http://dx.doi.org/10.1186/s12871-015-0043-7>

Ausgehend von den vorhergehenden Ergebnissen wurde in dieser Arbeit der Frage nachgegangen, wie gut die Übereinstimmung von in der Klinik üblichen Schätzwerten der Nierenfunktion mit der endogenen Kreatinin-Clearance ist. Die Kreatinin-Clearance stellt für renal eliminierte Substanzen primär den Dosis-bestimmenden Parameter dar. Während die Betrachtung der Nierenfunktion in der Intensivmedizin vor allem auf das (frühzeitige) Erkennen eines akuten Nierenversagens abzielt, ist für die Frage der Dosisanpassung eine möglichst präzise quantitative Aussage über einen möglichst breiten Bereich der Nierenfunktion notwendig. Die Plasmakonzentration von Kreatinin wird weiterhin als primärer Biomarker zur Einschätzung der Nierenfunktion empfohlen [37].

In dieser Arbeit wurden Daten aus zwei separaten pharmakokinetischen Studien zu renal eliminierten Medikamenten (Vancomycin sowie Piperacillin, Ceftazidim und Meropenem) analysiert. Für alle Patienten wurde die endogene Kreatinin-Clearance ( $CL_{CR}$ ) mittels Sammelurin bestimmt und als Referenz verwendet. Gleichzeitig wurde im Serum bzw. Plasma Kreatinin und Cystatin C bestimmt, und anhand üblicher Näherungsformeln die Kreatinin-Clearance bzw. die GFR geschätzt (Cockcroft-Gault  $eCL_{CG}$ , CKD-EPI  $eCL_{CKD-EPI}$  und Hoek  $eCL_{Hoek}$ ). Die Übereinstimmung der Schätzwerte mit dem Referenzwert wurde mittels modifizierter Bland-Altman-Plots dargestellt. Die Sensitivität und Spezifität für die korrekte Identifikation erniedrigter ( $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) bzw. erhöhter ( $>130 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) Werte wurde separat berechnet.

Insgesamt standen die Daten von 100 Patienten für die Analyse zur Verfügung. Es handelte sich um Patienten von drei anästhesiologisch geführten Intensivstationen mit überwiegend chirurgischen Patienten. Das Geschlechterverhältnis lag bei 61 Männern zu 39 Frauen. Alter, Körpergewicht und Erkrankungsschwere (gemessen am APACHE II und SOFA-Score) waren über einen breiten Bereich verteilt. Die mittlere  $CL_{CR}$  lag bei  $73,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  mit einer weiten Spanne von 16,8 bis  $234 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Kreatinin-Werte unterhalb des oberen Referenz-Wertes (0,8 mg/dl für Frauen, 1,1 mg/dl für Männer) lagen bei 63 Patienten vor. Unter diesen befanden sich sowohl der Patient mit der höchsten als auch der mit der niedrigsten gemessenen  $CL_{CR}$ , was die Problematik der Nierenfunktions-

einschätzung allein anhand der Plasmakonzentration von Kreatinin illustriert. Die  $eCL_{CG}$  überschätzte die  $CL_{CR}$  im Median um 13,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, der Erwartungsbereich (die zentralen 95% der beobachteten Fehler) war jedoch mit -59,8 bis +250 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sehr hoch. Die Übereinstimmung war über den gesamten Messbereich etwa ähnlich. Die  $eCL_{CKD-EPI}$  überschätzte die  $CL_{CR}$  im Median um 7,50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, der Erwartungsbereich war mit -83,9 bis +79,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> deutlich geringer und etwa symmetrisch um den Nullpunkt verteilt. Hohe Werte (>130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wurden aber ausnahmslos unterschätzt. Dies traf auch auf die  $eCL_{Hoek}$  zu, die aber den geringsten systematischen Fehler (-4,15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und den engsten Erwartungsbereich (-103 bis +27,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zeigte. Patienten mit niedriger  $CL_{CR}$  (<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wurden von allen drei Schätzern mit hoher Spezifität (>0,9) erkannt, die  $eCL_{Hoek}$  war jedoch deutlich sensitiver als die beiden Kreatinin-basierten Schätzer (0,83 vs. je 0,55). Patienten mit erhöhter  $CL_{CR}$  (>130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wurden generell mit geringer Sensitivität (0,25-0,69) erkannt, immerhin zeigten die  $eCL_{CKD-EPI}$  und die  $eCL_{Hoek}$  aber eine hohe Spezifität (je 0,96).

In Übereinstimmung mit der Literatur bestätigt diese Arbeit die Ungenauigkeit der populären Cockcroft-Gault-Formel zur quantitativen Beschreibung der Nierenfunktion bei kritisch Kranken. Die ebenfalls auf der Plasmakonzentration von Kreatinin basierende CKD-EPI-Formel liefert bei reduzierter oder normaler Nierenfunktion deutlich präzisere Werte. Die Hoek-Formel zeigte bei erniedrigter oder normaler Kreatinin-Clearance die beste Übereinstimmung, was erneut ihr Potential als alternativer Nierenfunktionsmarker für die Klinik oder für pharmakokinetische Studien unterstreicht. Problematisch erscheint, dass keiner der drei Schätzer erhöhte Kreatinin-Clearance-Werte (>130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ausreichend sensitiv erkennen und präzise abschätzen kann. Bei diesen Patienten droht deswegen eine relative Unterdosierung renal eliminerter Antibiotika mit dem Risiko subtherapeutischer Plasmakonzentrationen und gegebenenfalls Therapieversagen. Wenn diese Konstellation vermutet wird, sollte entweder zugunsten der direkten Bestimmung der Kreatinin-Clearance auf deren Schätzung verzichtet werden, oder die Dosierung renal eliminerter Antibiotika anhand direkter Konzentrationsmessungen (*therapeutic drug monitoring*) angepasst werden.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Estimation of creatinine clearance using plasma creatinine or cystatin C: a secondary analysis of two pharmacokinetic studies in surgical ICU patients

Thomas Steinke<sup>1</sup>, Stefan Moritz<sup>1</sup>, Stefanie Beck<sup>2</sup>, Carsten Gnewuch<sup>3</sup> and Martin G Kees<sup>4,5\*</sup>

## Abstract

**Background:** In ICU patients, glomerular filtration is often impaired, but also supraphysiological values are observed ("augmented renal clearance",  $>130$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Renally eliminated drugs (e.g. many antibiotics) must be adjusted accordingly, which requires a quantitative measure of renal function throughout all the range of clinically encountered values. Estimation from plasma creatinine is standard, but cystatin C may be a valuable alternative.

**Methods:** This was a secondary analysis of renal function parameters in 100 ICU patients from two pharmacokinetic studies on vancomycin and betalactam antibiotics. Estimated clearance values obtained by the Cockcroft-Gault formula (eCL<sub>CG</sub>), the CKD-EPI formula (eCL<sub>CKD-EPI</sub>) or the cystatin C based Hoek formula (eCL<sub>Hoek</sub>) were compared with the measured endogenous creatinine clearance (CL<sub>CR</sub>). Agreement of values was assessed by modified Bland-Altman plots and by calculating bias (median error) and precision (median absolute error). Sensitivity and specificity of estimates to identify patients with reduced ( $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) or augmented ( $>130$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) CL<sub>CR</sub> were calculated.

**Results:** The CL<sub>CR</sub> was well distributed from highly compromised to supraphysiological values (median 73.2, range 16.8-234 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), even when plasma creatinine was not elevated ( $\leq 0.8$  mg/dL for women,  $\leq 1.1$  mg/dL for men). Bias and precision were  $+13.5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and  $\pm 18.5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for eCL<sub>CG</sub>,  $+7.59$  and  $\pm 16.8$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for eCL<sub>CKD-EPI</sub>, and  $-4.15$  and  $\pm 12.9$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for eCL<sub>Hoek</sub>, respectively, with eCL<sub>Hoek</sub> being more precise than the other two ( $p < 0.05$ ). The central 95% of observed errors fell between  $-59.8$  and  $+250$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for eCL<sub>CG</sub>,  $-83.9$  and  $+79.8$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for eCL<sub>CKD-EPI</sub>, and  $-103$  and  $+27.9$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for eCL<sub>Hoek</sub>. Augmented renal clearance was underestimated by eCL<sub>CKD-EPI</sub> and eCL<sub>Hoek</sub>. Patients with reduced CL<sub>CR</sub> were identified with good specificity by eCL<sub>CG</sub>, eCL<sub>CKD-EPI</sub> and eCL<sub>Hoek</sub> (0.95, 0.97 and 0.91, respectively), but with less sensitivity (0.55, 0.55 and 0.83). For augmented renal clearance, specificity was 0.81, 0.96 and 0.96, but sensitivity only 0.69, 0.25 and 0.38.

**Conclusions:** Normal plasma creatinine concentrations can be highly misleading in ICU patients. Agreement of the cystatin C based eCL<sub>Hoek</sub> with CL<sub>CR</sub> is better than that of the creatinine based eCL<sub>CG</sub> or eCL<sub>CKD-EPI</sub>. Detection and quantification of augmented renal clearance by estimates is problematic, and should rather rely on CL<sub>CR</sub>.

**Keywords:** Pharmacokinetics, Drug dosing, Glomerular filtration

\* Correspondence: martin.kees@charite.de

<sup>4</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany

<sup>5</sup>Department of Clinical Pharmacy and Biochemistry, Institute of Pharmacy, Freie Universität Berlin, Kelchstr. 31, 12169 Berlin, Germany

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



© 2015 Steinke et al.; licensee BioMed Central. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. 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.

## Background

In critical care, renal function receives much attention because deteriorations are frequently part of syndromes such as sepsis or low-output, and often associated with a dire prognosis [1]. Early recognition may offer the chance of successful treatment and hopefully prevention of progression to renal failure. For this purpose, the diagnostic approach must be able to discriminate normal from abnormal renal function, and to differentiate the latter into a limited number of degrees of severity. Despite all its drawbacks, plasma creatinine is still recommended as the primary biomarker for the evolution of acute kidney injury [1]. Since plasma creatinine (and other markers) can only start to rise when renal function is already compromised, research is rather directed towards identification and validation of markers of the preceding tissue damage, e.g. of cell cycle arrest [2,3].

A separate issue is the necessity to adjust the dose of drugs with predominantly renal elimination to renal function. Many antibiotics, e.g. aminoglycosides, glycopeptides, betalactams and part of the fluoroquinolones, fall into this category. Recommendations by the manufacturers usually suggest a similar approach, with one dosing regimen for patients with „normal“ renal function, and two or three adjusted dosing regimens for patients with reduced creatinine clearance, often starting in the range of <50-80 ml/min. It is clear that patients with „normal“ renal function will thus exhibit a high variability of actual antibiotic exposure.

In the ICU, three factors make this approach particularly problematic. First, infections are likely to be more severe and rather caused by less susceptible pathogens [4]. The risk of underdosing is therefore more substantial than in less severe cases. Second, some patients without signs of renal impairment will actually not just have a „normal“, but a supraphysiological creatinine clearance (>130 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). The term „augmented renal clearance“ has been coined for this phenomenon few years ago [5], and its prevalence in ICU patients without evidence of kidney injury was recently reported to be up to 65% in the first week of treatment [6]. Third, creatinine clearance is particularly difficult to estimate in ICU patients. Estimations based on plasma creatinine rely on the assumptions that the endogenous production of creatinine is stable and can be predicted reasonably well from patient characteristics (e.g. age, body weight and sex for the Cockcroft-Gault formula [7]). These assumptions are certainly questionable in ICU patients, and important discrepancies have been shown between the available estimation formulae [8-10]. Particularly, plasma creatinine concentrations within the normal range have been shown to reflect creatinine clearances both considerably below and above the normal range [6,11].

Cystatin C is an alternative endogenous marker, which is produced in a fairly constant rate by all nucleated cells and subject to glomerular filtration only [12]. Albeit promising and already implemented into clinical guidelines for chronic kidney disease [13], the value of the latter in ICU patients is still uncertain. In the present analysis, we compare the agreement of the estimated clearance of the Cockcroft-Gault formula, the CKD-EPI formula (both based on plasma creatinine), and the Hoek formula based on plasma cystatin C with the measured endogenous creatinine clearance [7,14,15], as well as their respective ability to detect patients with reduced or augmented endogenous creatinine clearance.

## Methods

### Study design

All data presented in this analysis were obtained during two pharmacokinetic studies on vancomycin (study 1 [16]) and piperacillin/tazobactam, meropenem or ceftazidime (study 2; partly published in abstract form [17], manuscript in preparation), respectively, which were conducted at the surgical ICU of the Charité Universitätsmedizin Berlin – Campus Benjamin Franklin (study 1 and 2) and two surgical ICUs of the Hospital of the University of Halle (study 2). The study protocols were approved by the competent ethics committees (Berlin: EA4/113/07, EA4/029/11; Halle: 2012-95). Written informed consent for study participation and publication of anonymised clinical data was obtained from the patient or a legal representative. Adult patients who were treated with one of the study drugs and were not on renal replacement therapy were eligible for enrolment. Besides that, no specific criteria of exclusion (e.g. diuresis or plasma creatinine concentration) were applied.

The investigations took place when clinical conditions with regard to hemodynamics and renal function (in terms of vasopressor doses, fluid balance and diuresis) were considered to be stable. Although no exact limits were defined, patients who required a specific clinical assessment (e.g. fluid challenge), further diagnostics or a change of therapy (e.g. starting or stopping a vasopressor or diuretic) were considered to be unstable.

In study 1 (25 patients), urine was collected for 18 hours. During urine collection, four plasma concentrations of creatinine (every 6 hours) and two plasma concentrations of cystatin C (at the beginning and the end) were obtained. The mean values were used for calculations. In study 2, the sampling period was chosen as convenient, and plasma creatinine and cystatin C were determined in one sample during or at the end of the urine collection interval.

### Assessment of renal function

Plasma and urine creatinine were determined by a standardised enzymatic assay on an ADVIA 1800 chemistry system (ECRE\_2; Siemens Healthcare Diagnostics,

Eschborn, Germany). Plasma cystatin C was determined by a particle-enhanced immunonephelometric assay on a BN II system (N CYSC; Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany).

Renal function parameters were calculated according to the following formulae as values normalised to body surface area (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>):

- Measured endogenous creatinine clearance (normalised to 1.73 m<sup>2</sup> body surface area):
- $CL_{CR} = (\text{urine volume} \times \text{urine creatinine}) / (\text{collection time} \times \text{plasma creatinine}) / \text{BSA} \times 1.73$
- According to Cockcroft-Gault [7] (normalised to 1.73 m<sup>2</sup> body surface area):
- $eCL_{CG} = (140 - \text{age} \times \text{weight}) / (72 \times \text{plasma creatinine}) / \text{BSA} \times 1.73 \times 0.85$  for women
- According to the CKD-EPI formula [14]:
- $eCL_{CKD-EPI} = 141 \times \min(\text{plasma creatinine}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{plasma creatinine}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018$  (for women)
- $\kappa = 0.7$  for women, 0.9 for men;  $\alpha = -0.329$  for women, -0.411 for men
- According to the Hoek formula [15]:
- $eCL_{Hoek} = (80.35 / \text{plasma cystatin C} - 4.32)$
- Body surface area [18]:
- $BSA = 0.007184 \times \text{height}^{0.725} \times \text{weight}^{0.425}$

Units: plasma and urine creatinine in mg/dL, plasma cystatin C in mg/L, age in years, (total body) weight in kg, BSA in m<sup>2</sup>, height in cm.

#### Statistical analysis

Microsoft Excel for Mac 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) was used for calculation of renal function parameters, GraphPad Prism version 6 for MacOSX (GraphPad Software, La Jolla, CA) was used for statistical calculations. For each estimate of clearance  $eCL_X$ , a modified Bland-Altman plot ( $eCL_X - CL_{CR}$  vs.  $CL_{CR}$ ) was generated. (Whereas in a classical Bland-Altman plot the x-axis shows the mean value of the compared methods,  $CL_{CR}$  was preferred here so that individual patients could be identified throughout the three plots by the identical x-value; statistical calculations are not affected by this modification). Bias was defined as the median error ( $eCL_X - CL_{CR}$ ), and precision as the median absolute error ( $|eCL_X - CL_{CR}|$ ). The paired Wilcoxon test was used to test for differences between the absolute errors of the three estimates. Sensitivity and specificity to detect  $CL_{CR}$ -values of <60 or >130 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> were calculated for the identical thresholds (<60

or >130 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), and compared by Fisher's exact test. Receiver-operator characteristic curves (ROC) were generated. All p-values provided are two-tailed.

#### Results

In total, 100 patients contributed data to this analysis (25 from study 1 and 75 from study 2). Patient characteristics are summarised in Table 1, the full data set is available as Additional file 1. The majority of patients had undergone previous surgery (82 patients; mostly general surgery or neurosurgery), and were receiving the study antibiotics for intraabdominal infections (16 patients), nosocomial meningitis (11), nosocomial pneumonia (46) or other indications (27). Fourty patients received one or more vasopressors, and 61 were on mechanical ventilation on the day of the study. In study 1, in which 4 creatinine concentrations were determined during the 18 hours collection period, the median relative change between the first and the last value was  $\pm 4\%$ . In one patient, it was  $-40\%$  (a decline from 0.55 to 0.33 mg/dL), and less than  $\pm 18\%$  in all others. In study 2, in which the duration of urine collection was not standardised, the median collection interval was 12 hours (range 1.92-22.75 hours), and at least 160 ml of urine were obtained. The patients' renal function was spread over a wide range ( $CL_{CR}$  16.8-234 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), particularly at plasma creatinine concentrations below the upper reference limit, i.e. 0.8 and 1.1 mg/dL for women and men, respectively (Figure 1). In 42 patients  $CL_{CR}$  was <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, and 16 patients presented augmented renal clearance ( $CL_{CR} > 130$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). In patients who had suffered a polytrauma, an isolated traumatic brain injury or a subarachnoid hemorrhage (conditions associated with augmented renal clearance)  $CL_{CR}$  was higher (median 102 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), and in 5 cases >130 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

The Bland-Altman plots are shown in Figure 2. Bias of  $eCL_{CG}$  was +13.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and precision  $\pm 18.5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, but excessive overestimations were frequent, with the central 95% of observed errors falling between -59.8 and +250 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. No trend was apparent throughout the range of observed values (Figure 2A). For  $eCL_{CKD-EPI}$ , bias was +7.59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and precision  $\pm 16.8$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (central 95%: -83.9 - +79.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). High values of  $CL_{CR}$  were underestimated (Figure 2B). The same was true for  $eCL_{Hoek}$ , for which bias and precision were numerically lowest (-4.15 and  $\pm 12.9$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectively; central 95%: -103 - +27.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; Figure 2C). Absolute errors of  $eCL_{CG}$  and  $eCL_{CKD-EPI}$  were not statistically different, but both were different from that of  $eCL_{Hoek}$  ( $p < 0.05$ ).

The sensitivity to detect low values of  $CL_{CR}$  (<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) was identically low for  $eCL_{CG}$  and  $eCL_{CKD-EPI}$ , and significantly better ( $p < 0.01$ ) for

**Table 1 Patient characteristics (n = 100; 61 male, 39 female)**

	Median	Interquartile range	Range
Age (years)	66	57-74	21-85
Total body weight (kg)	78	70-90	42-125
Body height (cm)	170	165-175	138-190
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.2	23.1-30.3	16.0-41.5
Length of hospitalisation (days)	16	10-27	2-95
Creatinine (mg/dL)	0.75	0.50-1.20	0.15-2.83
Cystatin C (mg/L)	1.12	0.76-1.73	0.50-4.21
CL <sub>CR</sub> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	73.2	46.8-107	16.8-234
eCL <sub>CG</sub> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	85.2	58.7-137	22.4-462
eCL <sub>CKD-EPI</sub> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	87.2	59.4-108	16.7-196
eCL <sub>Hoek</sub> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	67.3	42.2-101	14.8-156
APACHE II	18	13-23	5-33
SOFA	6	3-8	0-19

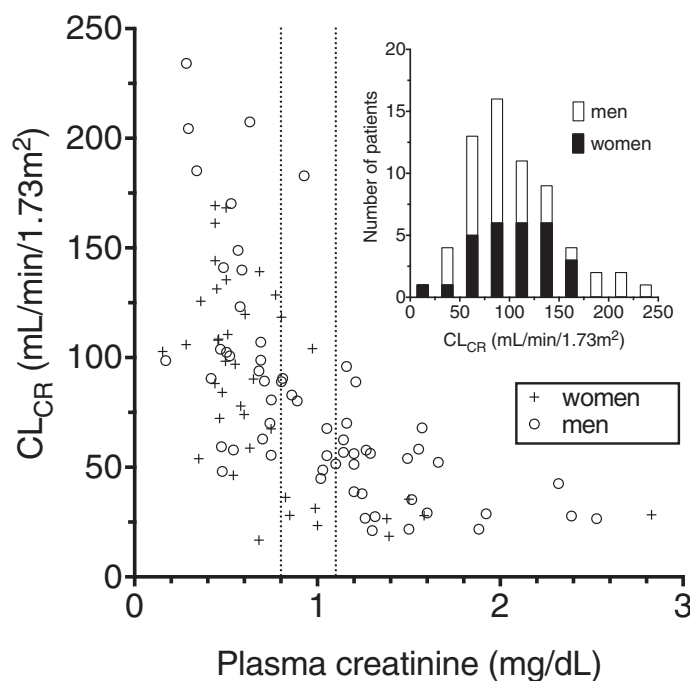
CL<sub>CR</sub>: measured endogenous creatinine clearance; eCL<sub>CG</sub>, eCL<sub>CKD-EPI</sub>, eCL<sub>Hoek</sub>: estimated clearance by the Cockcroft-Gault, CKD-EPI or Hoek formula; APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II score. SOFA: sequential organ failure assessment score.

eCL<sub>Hoek</sub>. Specificity was >0.9 for all three estimates. Patients with augmented renal clearance (>130 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) were identified with the highest sensitivity by eCL<sub>CG</sub>, but specificity was significantly lower than that of the other two (p < 0.01; Table 2). The ROC curves both for low and high CL<sub>CR</sub> showed a slightly higher discriminative power (in terms of AUC) for eCL<sub>Hoek</sub> than for eCL<sub>CG</sub> and eCL<sub>CKD-EPI</sub> (Figure 3).

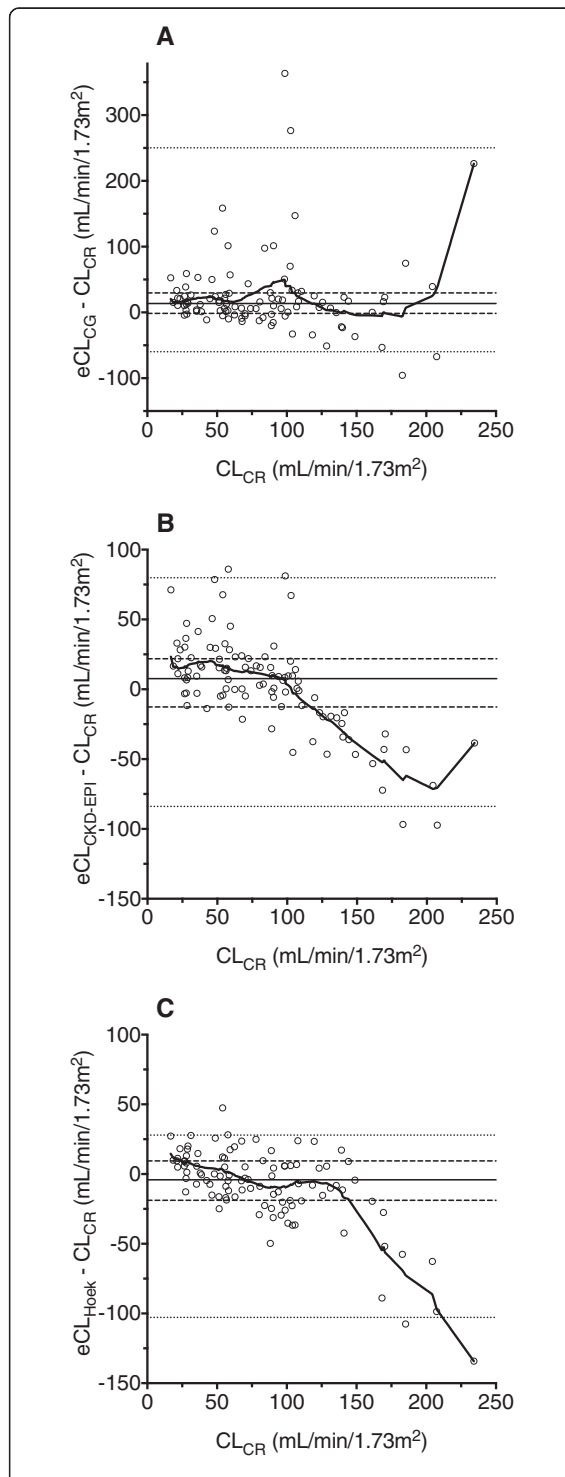
Since the variable duration of urine collection could have influenced the results, subsets were reanalysed which included only the patients of study 1 (n = 25), or all patients in which urine was collected for at least 12 hours (n = 66) or less than 8 hours (n = 31). The results did not show any relevant differences compared to the complete data set (Additional file 2).

## Discussion

With the present study, we provide data on the agreement of estimates of renal function based on plasma creatinine or cystatin C with measured endogenous creatinine clearance in ICU patients. In accordance with other studies [6,11], we observed extreme values of measured endogenous creatinine clearance in patients with plasma creatinine concentrations below the upper reference limit (≤0.8 mg/dL for women, ≤1.1 mg/dL for men), clearly illustrating the



**Figure 1** Measured creatinine clearance (CL<sub>CR</sub>) vs. plasma creatinine. Data were obtained from 100 ICU patients participating in pharmacokinetic studies on antibiotics. The inset shows the distribution of the 63 patients with a plasma creatinine concentration below the upper reference limit (0.8 mg/dL for women, 1.1 mg/dL for men; vertical dotted lines).



**Figure 2** Agreement of estimated with measured creatinine clearance ( $CL_{CR}$ ) in 100 ICU patients. Estimation was done by (A) the Cockcroft-Gault formula ( $eCL_{CG}$ ), (B) the CKD-EPI formula ( $eCL_{CKD-EPI}$ ), or (C) the Hoek formula ( $eCL_{Hoek}$ ). Bold line: LOWESS curve. Horizontal solid line: median; dashed lines: 25th/75th percentile; dotted lines: 2.5th/97.5th percentile of observations. Note the larger scale of the y-axis in figure A.

need for a more reliable quantification of renal function in this population.

Although the bias of all three estimates appeared acceptable, it is obvious that their precision is limited and may be completely misleading with regard to the actual renal function. Both creatinine based estimates tended to overestimate low or normal  $CL_{CR}$ -values, which was also reflected by a low sensitivity to detect patients with reduced renal function. In this range, the cystatin C based Hoek formula was significantly more precise, and notably more sensitive with similar specificity. A plausible explanation for this is that cystatin C does not depend on muscle mass, unlike creatinine. All three formulae were derived from non-critically ill populations, and imply certain relationships between measures of body size (weight or BSA) and the production of cystatin C or creatinine. Loss of muscle mass due to immobilisation and catabolism is certainly a prominent feature in many critically ill patients, and necessarily affects the accuracy of creatinine based estimates. Cystatin C might therefore offer an advantage for assessing renal function both in clinical routine and research, when a timed urine collection or the clearance of an exogenous marker is not available. However, its exact significance must be further explored and defined, also to justify the much higher costs (in our institution ca. 10€ per determination compared with 0.50€ for creatinine). Although there are several reports on cystatin C-guided therapy with vancomycin or aminoglycosides [19-22], such informations are generally lacking for most drugs. Further open issues are the availability of standardised commercial assays, and confounding effects of various disease states. In contrast to initial reports, the production of cystatin C is not entirely constant either [12,23]. In the context of critical care, particularly inflammation, glucocorticoids and dysthyroid states could influence its levels, but also preexisting conditions such as obesity and smoking. Unfortunately, these confounding conditions were not assessed in our study, but given their rather generic nature it appears safe to assume that many patients with one or more of these conditions were represented in the study.

Baptista and colleagues made similar observations in 54 critically ill patients [9]. Although patients with plasma creatinine  $>1.3$  mg/dL were excluded, 8 h- $CL_{CR}$  ranged from 16.2 to 378.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, and the Cockcroft-Gault, the MDRD and the CKD-EPI formulae



**Table 2 Sensitivity and specificity (95% confidence intervals) to detect reduced or augmented endogenous creatinine clearance**

	$CL_{CR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$		$CL_{CR} > 130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$	
	sensitivity	specificity	sensitivity	specificity
eCL <sub>CG</sub>	0.55 (0.39-0.70)	0.95 (0.86-0.99)	0.69 (0.41-0.89)**	0.81 (0.71-0.89)***
eCL <sub>CKD-EPI</sub>	0.55 (0.39-0.70)	0.97 (0.88-1.0)	0.25 (0.073-0.52)	0.96 (0.90-0.99)
eCL <sub>Hoek</sub>	0.83 (0.69-0.93)*	0.91 (0.81-0.97)	0.38 (0.15-0.65)	0.96 (0.90-0.99)

$CL_{CR}$ : measured endogenous creatinine clearance; eCL<sub>CG</sub>, eCL<sub>CKD-EPI</sub>, eCL<sub>Hoek</sub>: estimated clearance by the Cockcroft-Gault, CKD-EPI or Hoek formula.

\*different from eCL<sub>CG</sub> and eCL<sub>CKD-EPI</sub> ( $p < 0.01$ ).

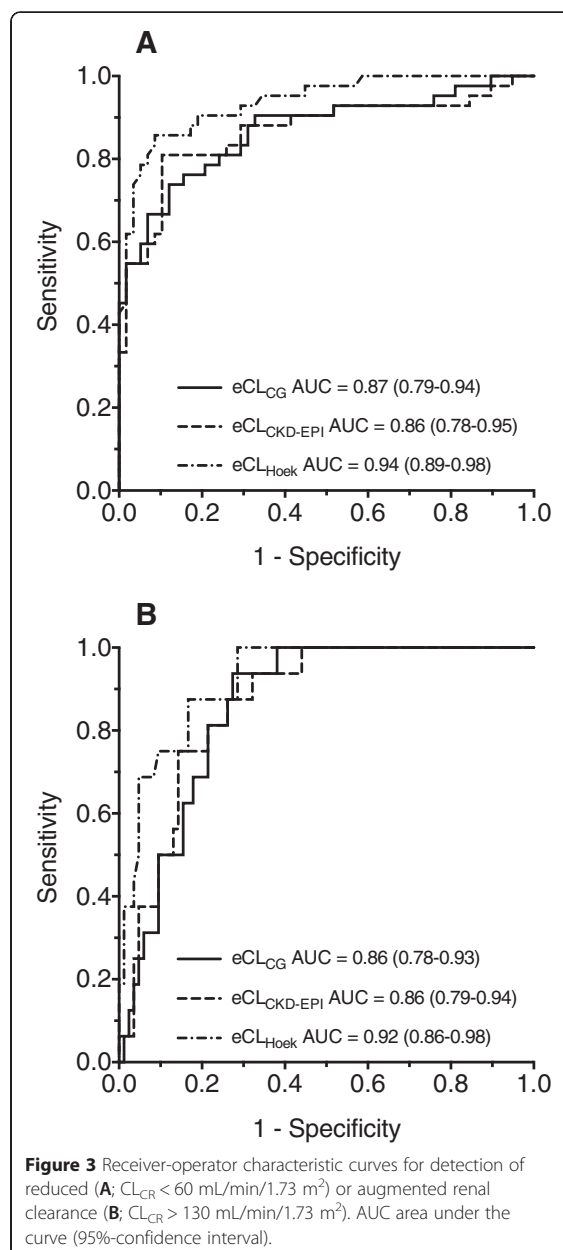
\*\*different from eCL<sub>CKD-EPI</sub> ( $p < 0.05$ ).

\*\*\*different from eCL<sub>CKD-EPI</sub> and eCL<sub>Hoek</sub> ( $p < 0.01$ ).

were unreliable (cystatin C was not determined). Villa and colleagues compared the reciprocals of plasma cystatin C and creatinine with 24 h- $CL_{CR}$  in 50 critically ill patients at risk for developing acute renal failure, and reported a much stronger correlation for 1/cystatin C than for 1/creatinine [24]. Recently, Delanaye and colleagues reported data from a study in 47 critically ill patients, in which a true gold standard, iohexol clearance, was used [25]. Cystatin C was superior to creatinine to detect patients with GFR  $< 60 \text{ mL/min}$ , but patients with a plasma creatinine concentration  $> 1.5 \text{ mg/dL}$  were excluded from the study. In general, our results agree with these previous findings, but significantly extend the body of evidence in a large cohort ( $n = 100$ ) of unselected (with regard to renal function) ICU patients.

Of concern is the lack of agreement of any of the three formulae with high  $CL_{CR}$ -values, and their low sensitivity to detect patients with augmented renal clearance ( $CL_{CR} > 130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ), who are at risk for inappropriately low drug concentrations, e.g. of antibiotics. This again calls to mind that none of the formulae was designed for critically ill patients, but rather for detection and follow-up of chronic renal disease. When augmented renal clearance is suspected, it seems advisable to rely on the endogenous creatinine clearance rather than on estimates.

Several limitations must be mentioned. Our data were extracted as a secondary analysis from pharmacokinetic studies on renally eliminated antibiotic agents. Reliable quantification of renal function was therefore an important feature of the study designs, but some aspects were neglected, which would be necessary for a more thorough assessment of renal function parameters in critically ill patients. For one, renal function in critically ill patients is certainly dynamic. Glomerular filtration (as only the most important part of "renal function" in the context of drug dosing) can rapidly change due to e.g. hemodynamic alterations or systemic inflammation, two common events in ICU patients. Patients' conditions



**Figure 3** Receiver-operator characteristic curves for detection of reduced (A;  $CL_{CR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) or augmented renal clearance (B;  $CL_{CR} > 130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ). AUC area under the curve (95%-confidence interval).

were clinically judged to be "stable", but more formal criteria (e.g. for vasopressor doses, fluid balance or urine output) would have been preferable. Second, the length of the urine collection periods were quite variable between patients, being only  $\sim 2$  hours in some cases. Although such short periods have been reported to adequately substitute longer intervals (24 hours) [26], the results would be easier to interpret if a uniform protocol had been used for all patients, even if our sensitivity analysis did not show an

influence of the duration of urine collection. Finally, endogenous creatinine clearance is also only an approximation of glomerular filtration. Besides free glomerular filtration, it is also subject to tubular secretion which becomes quantitatively more important when GFR decreases [27]. Tubular secretion of creatinine may be differentially affected by chronic or acute renal disease, and can be inhibited by a number of drugs (e.g. trimethoprim and cimetidine), which leads to a lower endogenous creatinine clearance despite constant GFR [27]. (In fact, blocking tubular secretion of creatinine by coadministration of cimetidine has been suggested as a mean to improve the accuracy of endogenous creatinine clearance measurements [28].) Cimetidine is not in use in the participating ICUs, and sulfamethoxazole-trimethoprim is administered only rarely (for prevention or treatment of *Pneumocystis jirovecii* infections); the prevalence of specific chronic disease (e.g. glomerulonephritis) was certainly minimal in our population of surgical ICU patients, whereas both degenerative loss of renal function and acute kidney injury probably accounted for the large part of patients with reduced  $CL_{CR}$ . Unfortunately, however, a more detailed analysis is not possible because these informations were not systematically recorded. The use of a true gold standard, i.e. clearance of an exogenous marker such as inulin or iothalamate, would certainly have been desirable, but is unlikely to be done in clinical routine or on a large scale in clinical studies. As a compromise of validity and practicability, the use of endogenous creatinine clearance as reference, as done in the present study, seems therefore justified.

### Conclusions

We assessed the agreement of the Cockcroft-Gault formula, the CKD-EPI formula (both based on plasma creatinine) and the Hoek formula (based on cystatin C) with measured creatinine clearance in a comparatively large and unselected cohort of surgical ICU patients. In accordance with previous findings, extreme values of creatinine clearance were observed in patients with plasma creatinine concentrations below the upper reference limit. The Hoek formula was significantly more precise than the other two formulae. The value of cystatin C for clinical decision making and to guide drug dosing in ICU patients should be further defined (e.g. by inclusion in pharmacokinetic studies), before it may find a role in clinical routine. However, identification and quantification of augmented renal clearance without urine collection remains problematic.

### Additional files

**Additional file 1:** Anonymised clinical data and renal function estimates of the 100 study participants.

**Additional file 2:** Separate analysis of subsets stratified for the duration of urine collection.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Authors' contributions

TS, SM and SB were responsible for patient enrolment and data acquisition of study 2, and were involved in drafting and critically revising the manuscript. CG determined the plasma and urine concentrations of creatinine and the plasma concentrations of cystatin C, was involved in data analysis and interpretation, and in drafting and critically revising the manuscript. MGK designed and conducted both studies, was responsible for data analysis and interpretation, and wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### Acknowledgements

We are indebted to Mrs Annett Christel, study nurse at the study centre Halle, for her excellent work. This work was supported by institutional sources only.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Anaesthesiology and Surgical Intensive Care, University Hospital of Halle (Saale), Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale), Germany. <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Martini-Str. 52, 20246 Hamburg, Germany. <sup>3</sup>Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Regensburg University Medical Center, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany. <sup>4</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany. <sup>5</sup>Department of Clinical Pharmacy and Biochemistry, Institute of Pharmacy, Freie Universität Berlin, Kelchstr. 31, 12169 Berlin, Germany.

Received: 8 January 2015 Accepted: 21 April 2015

Published online: 28 April 2015

### References

- Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: An International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1128–55.
- Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17:R25.
- Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:932–9.
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:498–509.
- Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:1–16.
- Udy AAB, Baptista JP, Lim NLM, Joynt GMM, Jarrett PD, Wockner L, et al. Augmented Renal Clearance in the ICU: Results of a Multicenter Observational Study of Renal Function in Critically Ill Patients With Normal Plasma Creatinine Concentrations\*. *Crit Care Med* March 2014. 2014;42:520–7.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31–41.
- Baptista JP, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts JA, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care*. 2011;15:R139.
- Baptista JP, Neves M, Rodrigues L, Teixeira L, Pinho J, Pimentel J. Accuracy of the estimation of glomerular filtration rate within a population of critically ill patients. *J Nephrol*. 2014;27:403–10.
- Lipcsey M, Furebring M, Rubertsson S, Larsson A. Significant differences when using creatinine, modification of diet in renal disease, or cystatin C for estimating glomerular filtration rate in ICU patients. *Ups J Med Sci*. 2011;116:39–46.
- Hoste EAJ, Damen J, Vanholder RC, Lameire NH, Delanghe JR, Van den Hauwe K, et al. Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol Dial Transpl*. 2005;20:747–53.

12. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol J-P. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46:1664–86.
13. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Lucy ZY, Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–12.
15. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transpl*. 2003;18:2024–31.
16. Kees MG, Hilpert JW, Gnewuch C, Kees F, Voegeler S. Clearance of vancomycin during continuous infusion in Intensive Care Unit patients: correlation with measured and estimated creatinine clearance and serum cystatin C. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36:545–8.
17. Minichmayr IK, Steinke T, Moritz S, Beck S, Kees F, Kees MG, et al. A-715: Determinants of Meropenem Clearance in ICU Patients Receiving Continuous Infusion: Value of Cystatin C. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: American Society for Microbiology; 2014.
18. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916;17:863–71.
19. Hermida J, Tutor JC. Serum cystatin C for the prediction of glomerular filtration rate with regard to the dose adjustment of amikacin, gentamicin, tobramycin, and vancomycin. *Ther Drug Monit*. 2006;28:326–31.
20. Chin PKL, Chew-Harris JSC, Florkowski CM, Begg EJ. The performance of contemporary cystatin C-based GFR equations in predicting gentamicin clearance: GFR equations using cystatin C for gentamicin clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79:268–77.
21. Frazee EN, Rule AD, Herrmann SM, Kashani KB, Leung N, Virk A, et al. Serum cystatin C predicts vancomycin trough levels better than serum creatinine in hospitalized patients: a cohort study. *Crit Care*. 2014;18:R110.
22. Hudson JQ, Nolin TD. Estimated GFR and Cystatin C for Drug Dosing: Moving Beyond Proof of Concept to Clinical Translation? *Am J Kidney Dis*. 2015;65:534–6.
23. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, Zeeuw DD, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004;65:1416–21.
24. Villa P, Jimenez M, Soriano M-C, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care*. 2005;9:R139–43.
25. Delanaye P, Cavalier E, Morel J, Mehdi M, Maillard N, Claisse G, et al. Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: serum cystatin C versus serum creatinine. *BMC Nephrol*. 2014;15:9.
26. Herrera-Gutiérrez M, Sellar-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega J. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med*. 2007;33:1900–6.
27. Andreev E, Koopman M, Arisz L. A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible? *J Intern Med*. 1999;246:247–52.
28. Roubenoff R, Drew H, Moyer M, Petri M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann DB. Oral Cimetidine Improves the Accuracy and Precision of Creatinine Clearance in Lupus Nephritis. *Ann Intern Med*. 1990;113:501–6.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## 2.4 Proteinbindung von Vancomycin

Kees MG, Wicha SG, Seefeld A, Kees F, Kloft C  
Unbound fraction of vancomycin in intensive care unit patients.  
The Journal of Clinical Pharmacology 2014;54(3):318–23  
<http://dx.doi.org/10.1002/jcph.175>

Vancomycin hat eine geringe therapeutische Breite. Die Dosierung im Falle schwerer Infektionen sollte so erfolgen, dass die totale Plasmakonzentration vor der nächsten Gabe im engen Korridor zwischen 15 und 20 mg/l liegt. Nach oft zitierten Literaturangaben läge hiervon etwa die Hälfte als ungebundene Substanz vor [34]. Es finden sich jedoch auch Angaben über individuelle Werte von 12 bis fast 100% [38], bei einer Patientin mit einem Immunglobulin A-produzierenden Myelom wurden sogar Werte von nur 2% beobachtet [39]. In dieser Konstellation – geringe therapeutische Breite und hohe interindividuelle Streuung – erscheint die Bestimmung totaler Konzentrationen zur Therapiesteuerung fragwürdig, da sich hinter Werten im Zielbereich sowohl zu niedrige, unwirksame, als auch zu hohe, toxische freie Konzentrationen verbergen könnten.

Die Ultrafiltration ist eine geeignete und vermeintlich einfache Methode zur Bestimmung freier Konzentrationen. Vorversuche zeigten jedoch einen starken Einfluss der experimentellen Bedingungen wie der Temperatur während der Ultrafiltration, des pH-Wertes in der Probe und der Zentrifugalkraft. In dieser Arbeit wurden daher diese Einflüsse systematisch untersucht, und ein robustes Protokoll entwickelt. Mit diesem wurden dann die ungebundenen Konzentrationen in den Proben aus der Studie aus Kapitel 2.1 nachträglich bestimmt, und die Zusammenhänge zwischen der ungebundenen Fraktion und der totalen Konzentration von Vancomycin und von Albumin, dem Verteilungsvolumen und dem Verhältnis zwischen der Clearance von Vancomycin und von Kreatinin untersucht. Zusätzlich wurden *in vitro*-Experimente zur Bindung von Vancomycin an Humanes Serum-Albumin (HSA) in gepufferten Lösungen durchgeführt.

Die Ultrafiltration mit hohen Zentrifugalkräften von 10.000 g resultierte in deutlich geringeren ungebundenen Fraktionen als bei 1.000 g (45 vs. 76%). Von pH 6 bis pH 9 in der Probe stieg die ungebundene Fraktion von ca. 60% auf 100% an, und von 4 °C bis 37 °C in der Zentrifuge von ca. 57% bis auf 80%. Gemäß des finalen Protokolls wurden die Proben auf pH 7,4 bis 7,5 gepuffert und bei 1000 g ultrafiltriert. Aufgrund des nur geringen Unterschieds zwischen 25 °C und 37 °C wurde aus Gründen der Einfachheit bei 25 °C zentrifugiert, sodass auch nicht-temperierbare Zentrifugen verwendet werden könnten.

Insgesamt konnten noch 101 valide Messungen an Proben von 22 Patienten vorgenommen werden. Die mittlere ungebundene Fraktion betrug 67,2%, die einzelnen Messungen lagen zwischen 47,2 und 92,1%. In Einklang mit Literaturdaten und den *in vitro*-Versuchen war die ungebundene Fraktion unabhängig von der totalen Vancomycin-Konzentration [38]. Es trat also im untersuchten Bereich keine Sättigung der Proteinbindung auf. Während in einer gepufferten Lösung mit 10, 30 und 50 g/L HSA die ungebundene Fraktion von 91,1% über 78,7% auf 69,2% abfiel, wurde in den klinischen Proben keine Abhängigkeit der ungebundenen Fraktion von der Albuminkonzentration beobachtet. Tatsächlich finden sich auch in der Literatur allenfalls schwache Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Albumin-Konzentration und der ungebundenen Fraktion von Vancomycin [40,41], stattdessen werden variabel ausgeprägte Einflüsse der totalen Protein-Konzentration [38,41,42], der Konzentration des sauren Alpha-1 Glykoproteins und/oder Immunglobulin-A [41,43–45] sowie komplexer klinischer Umstände (z.B. Hämodialyse [42]) beschrieben.

Vor diesem Hintergrund – störanfällige Messmethode, uneinheitliche Literaturangaben – stellt sich insbesondere die Frage nach der Validität der Ergebnisse. Zu diesem Zweck wurde die ungebundene Fraktion auf Korrelation mit den individuellen pharmakokinetischen Parametern untersucht. Da Vancomycin nahezu ausschließlich glomerulär filtriert wird, entspricht die totale Vancomycin-Clearance ( $CL_{Van}$ ) dem Produkt aus der ungebundenen Fraktion ( $f_u$ ) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) ( $CL_{Van} = f_u * GFR$  bzw.  $f_u = CL_{Van} / GFR$ ) [18]. Als Näherungswert für die GFR war die individuelle endogene Kreatinin-Clearance verfügbar. In der Tag zeigte sich eine positive Korrelation ( $r=+0,67$ ,  $p=0,0009$ ) der  $f_u$  mit dem Verhältnis  $CL_{Van}/CL_{Krea}$ . Die Steigung der Regressionsgerade betrug 1,21 und der Achsenabschnitt -14,7%, die 95%-Konfidenzbänder schlossen die Identitätslinie ein. Trotz erheblicher residueller Variabilität unterstützt diese Betrachtung die Validität der Messungen der Proteinbindung. Im Gegensatz zur Clearance zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der  $f_u$  und dem Verteilungsvolumen. Der Einfluss der Proteinbindung auf das Verteilungsvolumen ist jedoch komplexer, da nicht nur die Proteinbindung im Plasma, sondern auch im Gewebe eine Rolle spielt [18]. Das Fehlen einer Korrelation spricht damit nicht gegen die Validität.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass die Bestimmung freier Plasmakonzentrationen von Vancomycin durch Ultrafiltration empfindlich auf experimentelle Bedingungen (pH, Temperatur, Zentrifugalkraft) reagiert. Dies mag für einen relevanten Anteil der in der Literatur und auch noch in dieser Arbeit gefundenen hohen Variabilität

verantwortlich sein, da frühere Arbeiten diese Einflüsse nicht ausreichend berücksichtigten, und uneinheitliche und zum Teil nicht kontrollierte Bedingungen vorlagen (Übersicht in [41]). Die Größenordnung der hier erhobenen Werte passen gut zu früheren Ergebnissen, darüberhinaus stellt der gefundene Zusammenhang zwischen der Proteinbindung und der Pharmakokinetik von Vancomycin auf individueller Ebene ein funktionelles Indiz für die Validität der Ergebnisse dar.

## 2.5 Proteinbindung von Ertapenem

Liebchen U, Kratzer A, Wicha SG, Kees F, Kloft C, Kees MG  
Unbound fraction of ertapenem in intensive care unit patients.  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2014;69(11):3108-11  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku226>

Im Gegensatz zu den meisten anderen Betalactam-Antibiotika hat Ertapenem eine lange Halbwertszeit, die die Therapie als tägliche Einmalgabe erlaubt. Der Grund hierfür liegt in der hohen Proteinbindung, die die Substanz vor der Elimination schützt. Bei kritisch kranken Patienten können pathophysiologische Veränderungen - z.B. Hypoalbuminämie - die Proteinbindung und damit die Pharmakokinetik jedoch stören, sodass die Plasma-Konzentrationen nach Standard-Dosierung ineffektiv wären. Wie bereits im Kapitel 2.4 gezeigt wurde, ist die Bestimmung der Proteinbindung störanfällig, was gegebenenfalls die Interpretation totaler Plasma-Konzentrationen in Hinblick auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit erschwert. Ziel dieser Arbeit war deswegen die Anpassung des Ultrafiltrations-Protokolls zur Bestimmung ungebundener Ertapenem-Konzentrationen, und die Bestimmung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs ungebundener Ertapenem-Konzentrationen im Plasma kritisch kranker Patienten. Außerdem sollte die Proteinbindung von Ertapenem auch *in vitro* untersucht werden.

Analog zu den Ergebnissen zu Vancomycin aus Kapitel 2.4 zeigte sich ein deutlicher Einfluss von Zentrifugalkraft, Temperatur und v.a. pH-Wert. Bemerkenswerterweise wurde die auch in der Fachinformation genannte ungebundene Fraktion von 5-8% aus der Arbeit von Majdumar und Kollegen präzise reproduziert, wenn - wie dort auch - ungepufferte Proben unter Raumtemperatur ultrafiltriert wurden [46]. Die Anwendung physiologischer Bedingungen - 37 °C, Puffern der Probe auf pH 7,4 - ergab jedoch doppelt bis vierfach so hohe Werte.

Die Methode wurde auf klinische Proben von 6 Patienten angewandt, die mit Ertapenem behandelt wurden. Alle Patienten wiesen eine reduzierte Albumin-Konzentration (24,0-30,6 g/l, Normalbereich 36-50 g/l) auf. Obwohl pro Patient nur 4-6 Proben verfügbar waren, konnte ein Ein-Kompartiment-Modell die Konzentrations-Zeit-Verläufe adäquat beschreiben, und es konnten die pharmakokinetischen Parameter Verteilungsvolumen, Clearance und Halbwertszeit sowohl für totales als auch für ungebundenes Ertapenem berechnet werden. Übereinstimmend mit früheren Arbeiten waren Verteilungsvolumen und Clearance für totales Ertapenem gegenüber nicht kritisch kranken Patienten etwa verdoppelt, und die totalen Plasma-Konzentrationen damit deutlich reduziert [47,48]. Die

Zeit, die die ungebundenen Plasma-Konzentrationen über den  $MHK_{90}$ -Werten relevanter Erreger (2 mg/l für penicillin-resistenten *Streptococcus pneumoniae* und 0,25 mg/l für methicillin-empfindlichen *Staphylococcus aureus*), war mit im Median 72% bzw. 100% jedoch ausreichend lang. Eine falsch-niedrige Bestimmung (oder Annahme [47]) der ungebundenen Fraktion hätte zu einem deutlich schlechteren Ergebnis und damit zur Schlussfolgerung geführt, dass die Standard-Dosierung von Ertapenem bei kritisch Kranken zu gering ist.

Die Bindung von Ertapenem an Albumin *in vitro* wurden mittels einer Analyse nach Michaelis-Menten ausgewertet. Die Bindung an Humanes Serum-Albumin in gepufferter Lösung verlief im untersuchten Bereich linear, was einer Bindung mit eher niedriger Affinität und hoher Kapazität entspricht. Experimente mit Probanden-Plasma zeigten eine einheitliche Bindungscharakteristik, auch wenn durch Verdünnung mit Puffer mit oder ohne HSA die Proteinkonzentrationen differenziert experimentell verändert wurden. Die Bindung an Albumin in den klinischen Proben zeigten eine auf weniger als die Hälfte reduzierte Bindungskapazität. Aus diesen Ergebnissen lässt sich erstens folgern, dass die Bindung an Albumin in Plasma durch weitere Faktoren modifiziert wird, die in reinen HSA-Lösungen nicht vorhanden sind, und zweitens, dass die Proteinbindung von Ertapenem in hypoalbuminämem Plasma kritisch Kranker nicht einfach der in verdünntem Probandenplasma mit identischer Albuminkonzentration entspricht.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass die Bestimmung der ungebundenen Konzentration von Ertapenem in Plasma empfindlich auf experimentelle Bedingungen während der Ultrafiltration reagiert. Die in der Fachinformation angegebene ungebundene Fraktion von 5-8% wurde unter nicht-physiologischen Bedingungen erhoben und dürfte damit fehlerbehaftet sein. In Einklang mit früheren Arbeiten zeigten kritisch Kranke deutlich höhere Werte für Verteilungsvolumen und Clearance für totales Ertapenem, mit entsprechend erniedrigten totalen Konzentrationen. Da diese Änderungen aber mit einer höheren ungebundenen Fraktion einhergehen (bzw. wahrscheinlich dadurch bedingt sind), war die Exposition gegenüber ungebundenem Ertapenem nach Standarddosen dennoch ausreichend. Die Ergebnisse der *in vitro*-Experimente illustrieren die Komplexität der Veränderungen der Proteinbindung von Ertapenem (und vermutlich auch anderer Medikamente) während und durch kritische Krankheit, die nicht allein durch Änderungen der Albuminkonzentration im Plasma erklärt werden können.



## 2.6 Proteinbindung von Ceftriaxon

Schleibinger M, Steinbach CL, Töpper C, Kratzer A, Liebchen U, Kees F, Salzberger B, Kees MG  
Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in ICU patients.  
British Journal of Clinical Pharmacology 2015;80(3):525-33  
<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12636>

Analog zu Ertapenem (Kapitel 2.5) ist auch Ceftriaxon hochgradig an Proteine gebunden, was zu einer Verlängerung der Halbwertszeit mit der Möglichkeit der Tagesdosis in nur einer Gabe führt. Ebenso stellt sich die Frage nach der Angemessenheit der Standard-Dosierung bei kritisch kranken Patienten mit möglicherweise veränderter Proteinbindung. Ziel dieser Arbeit war die Beschreibung der Pharmakokinetik von totalem und ungebundenem Ceftriaxon bei kritisch Kranken, sowie die Charakterisierung der Proteinbindung in Plasma kritisch Kranker sowie von gesunden Probanden.

Insgesamt konnten die Konzentrations-Zeit-Profile von 17 Patienten der operativen Intensivstation der Charité Universitätsmedizin Berlin – Campus Benjamin Franklin sowie einer internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Regensburg ausgewertet werden, zusätzlich standen einzelne Proben von drei weiteren Patienten für die Bestimmung der ungebundenen Fraktion zur Verfügung. In Einklang mit früheren Arbeiten wurde ein gegenüber gesunden Probanden verdoppeltes Verteilungsvolumen für totales Ceftriaxon bestimmt [49–52]. Die Clearance für totales Ceftriaxon war gegenüber gesunden Probanden nicht wesentlich verändert und war nur schlecht korreliert mit der aus Cystatin C nach Hoek geschätzten GFR ( $eCL_{\text{Hoek}}$ ) [49,50]. Die Clearance für ungebundenes Ceftriaxon hingegen war gut ( $r^2=0,70$ ) mit  $eCL_{\text{Hoek}}$  korreliert, die Regressionsgerade lag nahe bei der Identitätslinie (Steigung 0,85, Achsenabschnitt +0,24 l/h). Auf Basis der errechneten pharmakokinetischen Parameter wurden die Konzentrations-Zeit-Verläufe nach erster Gabe und im Steady State simuliert, um die Zeit abzuschätzen, die die Konzentration von ungebundenem Ceftriaxon oberhalb bestimmter Grenzwerte läge. Für alle Patienten wurde für wenigstens die Hälfte des Dosisintervalls 8 mg/l (das Vierfache des Resistenzgrenzwertes 2 mg/l) übertroffen, für alle außer einem Patienten war die Konzentration auch nach 24 Stunden noch oberhalb des einfachen Resistenzgrenzwertes (2 mg/l). Auch für den Patienten mit der niedrigsten Exposition wurde der Grenzwert für vollsensible Erreger (1 mg/l) für volle 24 Stunden überschritten. Es ist allerdings anzumerken, dass sich unter den untersuchten Patienten keine mit erhöhter  $eCL_{\text{Hoek}}$  (*augmented renal clearance*) befanden. Der beobachtete lineare Zusammenhang zwischen

$eCL_{Hoek}$  und Clearance legt nahe, dass bei solchen Patienten eine Dosiserhöhung und/oder eine Verkürzung des Dosisintervalls notwendig sein könnte.

Die ungebundene Fraktion in dotiertem Probandenplasma lag bei Konzentrationen <100 mg/l im Bereich von 6-10% und stieg dann auf 65% bei 1000 mg/l an. Diese Zahlen stimmen gut mit denen per Gleichgewichtsdialyse von Stoeckel und Kollegen ermittelten Werte überein [53]. In den klinischen Proben war die ungebundene Fraktion durchgehend höher, v.a. wenn eine Nierenfunktionsstörung ( $eCL_{Hoek}$  <60 ml/min) oder Hyperbilirubinämie (>15 mg/dl) vorlag, und betrug bis zu 90% in einem Patienten mit schwerer Hyperbilirubinämie. Die Michaelis-Menten-Analyse der Bindung von Ceftriaxon an Albumin zeigte eine nahezu übereinstimmende Bindecharakteristik in Plasma von Probanden und dem von kritisch Kranken ohne Nierenfunktionsbeeinträchtigung, während Nierenfunktionseinschränkung und v.a. Hyperbilirubinämie sowohl die Bindekapazität als auch die Affinität reduzierten. Diese Ergebnisse bestätigen und ergänzen frühere Beobachtungen an Patienten mit Nierenversagen oder chronischer Lebererkrankung [52,54–56], sowie *in vitro*-Untersuchungen in urämischen oder ikterischen Plasma [57,58].

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit die Pharmakokinetik von totalem und ungebundenem Ceftriaxon bei kritisch Kranken Patienten untersucht. Trotz deutlicher Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter und vor allem der Proteinbindung gegenüber gesunden Probanden wurde gezeigt, dass auch unter der Standarddosierung (2 g einmal täglich) bei allen Patienten mit normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion die ungebundenen Konzentrationen lange genug oberhalb als ausreichend betrachteter Grenzwerte lagen.

## 3 Diskussion

### 3.1 Bedeutung und Bestimmung der Nierenfunktion

Neben ihrer Rolle bei der Ausscheidung harnpflichtiger und exogener Substanzen erfüllen die Nieren natürlich noch wichtige weitere Funktionen zum Ziele der Homöostase, unter anderem auch endokrine (z.B. Vitamin-D-Hormon, Erythropoetin). Auch die Elimination von Medikamenten ist in den meisten Fällen komplex und erfolgt nicht allein durch glomeruläre Filtration, wie die übliche Dosisanpassung zahlreicher Medikamente an die Kreatinin-Clearance suggeriert. Prinzipiell beeinflussen die glomeruläre Filtration sowie die tubuläre Sekretion und Reabsorption die letztlich netto ausgeschiedene Menge einer Substanz. Dazu kommt in den meisten Fällen auch eine gewisse extrarenale Clearance (z.B. durch Ausscheidung über die Faeces). Jeder Versuch, einen exakten Zusammenhang zwischen der Pharmakokinetik einer Substanz und einem „universellen“ Maß für die Nierenfunktion herzustellen, kann deshalb nur unvollständig gelingen. Andererseits muss für klinische Zwecke (Dosisanpassung) ja auch nicht der Verbleib eines jeden Moleküls aufgeklärt werden, ein enger mathematischer Zusammenhang im klinisch relevanten Bereich ist ausreichend. Verschiedene Näherungswerte für die GFR sind hierfür Standard. Als Goldstandard für die Bestimmung der GFR gilt die Clearance von Inulin, das frei filtriert und nicht sezerniert, reabsorbiert oder extrarenal eliminiert oder synthetisiert wird. Ebenfalls übliche Testsubstanzen sind <sup>51</sup>Chrom-markiertes EDTA und jodierte Kontrastmittel wie Iohexol oder Iothalamat [59]. Die Bestimmung der Clearance solcher exogener Marker ist allerdings aufwendig, teuer und potentiell belastend [23], sodass diese Methoden in der Intensivmedizin selbst zu wissenschaftlichen Zwecken selten zum Einsatz kommen, erst recht nicht mit dem alleinigen dem Ziel einer genaueren Dosisanpassung in der klinischen Routine. Kreatinin, der klassische endogene Marker für die GFR, wird tatsächlich in relevantem Ausmaß auch sezerniert, sodass die Kreatinin-Clearance die GFR regelhaft überschätzt, vor allem bei niedrigen Messwerten [59]. Sie hat den Vorteil einer echten Messung, deren Genauigkeit in der Routine jedoch von einer sorgfältigen Durchführung der Urinsammlung abhängt [60]. Es verbleiben verschiedene Methoden, um die GFR ausgehend von der Plasmakonzentration von Kreatinin oder Cystatin C und weiterer klinischer Daten zu schätzen. Unter diesen genießt die Cockcroft-Gault-Formel immer noch die größte Popularität, obwohl weitere Formeln mit breiterer Datenbasis verfügbar sind, z.B. die Variationen der MDRD- und der CKD-EPI-Formeln [61–63] oder die Hoek-Formel [64]. Abgesehen von unterschiedlicher Richtigkeit und Präzision unterscheidet sich die Cockcroft-Gault-Formel von den anderen darin, dass die endogene

Kreatinin-Clearance bei der Parametrisierung der Formel als Referenz diente, den anderen Formeln hingegen eine mittels eines exogenen Markers (überwiegend Iothalamat) ermittelte GFR. Allen ist gemeinsam, dass die Datenbasis nicht von kritisch Kranken stammt, sondern überwiegend von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.

Die Ergebnisse zu Vancomycin (Kapitel 2.1) und Meropenem (Kapitel 2.2) zeigen übereinstimmend, dass die beste Vorhersage der Clearance anhand der endogenen Kreatinin-Clearance und am schlechtesten anhand der Cockcroft-Gault-Formel möglich ist. Die nach Hoek aus Cystatin C geschätzte GFR liegt dazwischen. Zur Verwendung von Cystatin C zur Dosisanpassung von Vancomycin und Aminoglykosiden, deren Elimination zum größten Teil über glomeruläre Filtration erfolgt, existieren bereits einige Berichte [65–70], ebenso für Carboplatin und Dabigatran als Nicht-Antibiotika [71,72]. Die Studie zu Meropenem (Kapitel 2.2) liefert die ersten Daten über den Zusammenhang zwischen Cystatin C und der Pharmakokinetik eines Betalactams. Es wurde darauf hingewiesen, dass ein traditionelles Schema zur Dosisanpassung, das beispielsweise anhand der Cockcroft-Gault-Formel validiert wurde, nicht einfach auf einen alternativen Marker der Nierenfunktion angewandt werden darf [73]. Es sollten daher für ausgewählte Zielsubstanzen neue pharmakokinetische Daten erhoben werden, die weitere Covariaten wie z.B. Cystatin C oder davon abgeleiteter Werte einbeziehen. Dies wird wahrscheinlich zumindest nicht in großem Stil erfolgen, da z.B. die Zulassungsinhaber nicht mehr patentgeschützter Substanzen damit keine finanziellen Interessen mehr verfolgen können. Moderne pharmakometrische Methoden wie *Non-linear mixed-effects modelling* und *D-optimal design* können helfen, auch aus kleineren *Investigator-initiated Trials* die notwendigen Informationen zu gewinnen.

Die Daten aus Kapitel 2.3 zur Übereinstimmung verschiedener Schätzwerte für die Nierenfunktion können nicht direkt zur Dosisanpassung verwendet werden. Durch das Zusammenfassen der Ergebnisse mehrerer Studien gelang es aber, das Potential von Cystatin C im Bereich reduzierter und normaler Nierenfunktion sowie die Problematik der schlechten Erfassung von supraphysiologisch gesteigerter Nierenfunktion (*augmented renal clearance*) zu illustrieren. Dieses Phänomen wurde bisher nur in kritisch Kranken beschrieben, während die Schätzformeln typischerweise auf Daten von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung basieren. Bei kritisch kranken Patienten ohne vorbekannte Nierenerkrankung mit normaler Kreatininkonzentration im Plasma wurde eine Prävalenz von *augmented renal clearance* von 65,1% innerhalb der ersten Woche beschrieben [74].

Dementsprechend sollte bei Vorliegen (hoch-)normale Schätzwerten für die GFR oder die Kreatinin-Clearance dieses Syndrom in Betracht gezogen werden, und zur Dosisanpassung kritischer, renal eliminiertes Medikamente z.B. die endogene Kreatinin-Clearance oder aber direkt die Plasma-Konzentrationen der Medikamente gemessen werden.

### **3.2 Bedeutung und Bestimmung der Proteinbindung**

Die drei in dieser Arbeit enthaltenen Studien zur Proteinbindung von Vancomycin, Ertapenem und Ceftriaxon (Kapitel 2.4-2.6) zeigten als gemeinsames Ergebnis, dass die gängige Bestimmung der Proteinbindung durch Ultrafiltration sensibel auf Änderungen der experimentellen Bedingungen wie Zentrifugalkraft, Temperatur und pH-Wert des Plasmas reagiert. Insbesondere im Falle von Ertapenem wichen die Ergebnisse deutlich von den einschlägigen Literaturdaten ab [46]. Obwohl die Einflüsse der experimentellen Bedingungen schlüssig demonstriert wurden, und sogar die Reproduktion des Ergebnis von Majumdar und Kollegen unter Anwendung der gleichen unphysiologischen Bedingungen gelang, bedarf es weiterer Arbeiten zur Bestätigung der vorliegenden Ergebnisse. Zum einen muss die Methodik der Ultrafiltration noch umfassender beschrieben und mit alternativen Methoden (insbesondere der Gleichgewichtsdialyse) verglichen werden. Zum anderen wäre vor allem die Demonstration funktioneller Zusammenhänge zwischen der Proteinbindung und der Pharmakokinetik (wie in Kapitel 2.4 für Vancomycin gezeigt) oder der Pharmakodynamik (z.B. Korrelation der ungebundenen Konzentrationen mit dem klinischen Erfolg) zur definitiven Validierung solcher Messungen geeignet.

Unabhängig davon konnten die Untersuchungen zu Ertapenem und Ceftriaxon illustrieren, das kritische Erkrankung die Proteinbindung in einem Ausmaß beeinflussen kann, die die beschriebenen pharmakokinetischen Veränderungen (bezogen auf totale Konzentrationen) gegenüber Probanden oder weniger kranken Patienten zu erklären vermag. Die detaillierte quantitative Analyse der Proteinbindung konnte darüber hinaus zeigen, dass die Bindung an Albumin selbst durch kritische Erkrankung modifiziert werden kann, und dass die regelmäßig vorliegende Hypoalbuminämie für die beobachteten Effekte nicht allein ursächlich ist. In Übereinstimmung mit den theoretischen Vorhersagen von Benet und Hoener zeigten die Konzentrations-Zeit-Profile der ungebundenen Konzentrationen eine von der Proteinbindung unabhängige und damit ausreichende Exposition [18]. Da die durchgeführten pharmakokinetischen Untersuchungen aber nur Pilotcharakter (Ertapenem n=6, Ceftriaxon n=17) haben, bedarf es weiterer Untersuchungen zu diesem Thema.

In der klinischen Praxis könnte die ungebundene Fraktion für die Therapie mit Vancomycin eine besondere Bedeutung haben. Während für Ertapenem und Ceftriaxon Konzentrationsbestimmungen zur Therapiesteuerung im Allgemeinen nicht verfügbar oder zumindest unüblich sind, wird die Dosis von Vancomycin typischerweise an regelmäßige (meist tägliche) Bestimmungen der totalen Konzentration angepasst. Während Änderungen der ungebundenen Fraktion von Ertapenem und Ceftriaxon somit unerkannt blieben, würde sich bei konstanter ungebundener (wirksamer) Konzentration die totale Konzentration von Vancomycin ändern, und eine Dosisanpassung nach sich ziehen in der Annahme, dass sich die Clearance geändert hat. Die enge Korrelation der Clearance von totalem Vancomycin mit der Kreatinin-Clearance (Kapitel 2.1) und der relativ enge Bereich der interindividuellen Variabilität der ungebundenen Fraktion (Kapitel 2.4) deuten darauf hin, dass dieses Szenario selten sein dürfte. Cantú und Kollegen beschrieben aber den Fall einer Patientin mit IgA-Myelom, die nach 3 Tagen Therapie mit Standarddosen exzessive totale Konzentrationen (Spitzenkonzentration 332 mg/l und damit ca. 10x höher als erwartet) zeigte [39]. Aufgrund der grotesken Abweichung wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, die zeigten, dass durch das Paraprotein die ungebundene Fraktion von Vancomycin minimal (2-8%) war. Auf ein weniger unplausibles Ergebnis hätte man mutmaßlich wohl nur mit einer Dosisreduktion reagiert, was zu suboptimalen ungebundenen Konzentrationen und damit möglicherweise Therapieversagen geführt hätte. Aus dieser Problematik leitet sich die naheliegende Frage ab, ob auch in der Routine zur Therapiesteuerung eben nicht die totale, sondern die ungebundene Konzentration bestimmt werden sollte. Vom theoretischen Standpunkt aus – nur die ungebundene Konzentration ist wirksam – muss diese Frage klar bejaht werden. Mit der Ultrafiltration steht auch ein prinzipiell einfaches und (im Gegensatz zur Gleichgewichtsdialyse) schnelles Verfahren zur Verfügung, das in der Routine eingesetzt werden könnte. Demgegenüber stehen die in dieser Arbeit beschriebenen Zweifel an der Validität der per Ultrafiltration bestimmten Werte, und der fehlende Nachweis eines klinisch relevanten Mehrwerts einer aufwendigeren Methode.

### **3.3 Ausblick**

Die in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse und die ähnlicher Untersuchungen tragen zu einem besseren Verständnis der Veränderungen der Pharmakokinetik bei kritisch kranken Patienten bei, und damit zu einer besseren Vorhersehbarkeit des Zusammenhangs zwischen verabreichter Dosis und resultierenden wirksamen Konzentrationen im Organismus. Das endgültige Ziel wäre, dass sich anhand bekannter Patienten-

charakteristika für jeden Einzelfall eine „optimale“ Dosis vorhersagen ließe, die die gewünschten Zielkonzentrationen und Konzentrations-Zeitverläufe mit hoher Genauigkeit gewährleistet. Selbst für einfache Fälle (z.B. Aminoglykoside, die fast ausschließlich glomerulär filtriert werden und nur minimal proteingebunden sind), stößt die Genauigkeit dieses Vorgehens an natürliche Grenzen, z.B. durch die zeitliche Variabilität der Nierenfunktion.

Als naheliegende Alternative drängt sich die Bestimmung der tatsächlich vorliegenden Konzentrationen auf (*therapeutic drug monitoring* – TDM). Die Entwicklung zuverlässiger und praxisgeeigneter analytischer Methoden auch für selten verwendete Medikamente erscheint als rein technisches Problem, das prinzipiell mit dem Einsatz ausreichender Ressourcen lösbar sein mag. Anhand engmaschiger und rascher Konzentrationsbestimmungen ließe sich die Dosierung ggf. auch ohne exakte Kenntnisse der entsprechenden Pharmakokinetik so verändern, dass Soll- und Ist-Konzentration zur Deckung gebracht werden können. (Als extremes Beispiel sei die kontinuierliche Überwachung der Konzentrationen volatiler Anästhetika in der Atemluft von Patienten unter Allgemeinanästhesie genannt. Die nahezu unmittelbare Rückmeldung erlaubt das rasche und intuitive Nachsteuern der Dosierung, sodass den meisten Anwendern sogar die tatsächlich verabreichte Dosis gar nicht geläufig sein dürfte.) Allerdings ist dieser Ansatz für die meisten Medikamente in der Praxis eben nicht ohne Einschränkungen umsetzbar. Geeignete Methoden zur exakten Bestimmung vieler verschiedener Analyten (z.B. Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie – LC-MS) sind kosten- und zeitintensiv (ganz abgesehen von der notwendigen Infrastruktur), sodass man sich typischerweise auf wenige Messungen beschränken muss, deren Ergebnisse nur zeitlich versetzt verfügbar sind. Für die Charité – Universitätsmedizin Berlin bietet das Labor Berlin beispielsweise die Bestimmung von Meropenem in Serum Montags und Donnerstags an ([www.laborberlin.com/service/leistungsverzeichnis.html](http://www.laborberlin.com/service/leistungsverzeichnis.html); Zugriffsdatum 5.10.2015). Steady-State-Konzentrationen während kontinuierlicher Infusion (z.B. von Meropenem oder Vancomycin) stehen in direkt proportionalem Zusammenhang zur Infusionsrate, sodass notwendige Dosisänderungen im Allgemeinen einfach zu berechnen sind. Bei intermittierender Gabe geben einzelne Messwerte (z.B. Talspiegel) natürlich nur ein sehr lückenhaftes Bild des Konzentrations-Zeit-Verlaufs wieder, sodass ihre Interpretation sehr viel schwieriger ist und nicht ohne gewisse Kenntnisse der zu erwartenden Pharmakokinetik möglich ist.

Tatsächlich werden also sowohl vorab bekannte oder abgeschätzte pharmakokinetische Eigenschaften und nachträglich gemessene Konzentrationen gemeinsam zur Therapiesteuerung per TDM genutzt. Dieses Vorgehen entspricht prinzipiell dem eines bayesianischen Verfahrens: Zunächst existieren Informationen über die wahrscheinlichen pharmakokinetischen Parameter (typische Werte und Streumaße). Die begrenzten Messwerte (die ja ebenfalls mit einer Unsicherheit behaftet sind) erlauben dann die Abschätzung einer Wahrscheinlichkeitsverteilung der tatsächlichen individuellen Parameter, anhand derer der wahrscheinliche zukünftige Konzentrations-Zeit-Verlauf und notwendige Dosisänderungen abgeleitet werden können.

Ein klinisch erfahrener Anwender kann diesen Prozess ohne Weiteres implizit ausführen und zu akzeptablen Ergebnissen kommen. Schon seit Jahrzehnten gibt es aber auch Software, die diese Arbeit mathematisch exakt durchführen und detaillierte Ergebnisse liefern kann [75]. Die Verfügbarkeit solcher Software ist nun mittlerweile im Internet- und Tablet-Zeitalter angelangt [76], was den Weg zur individuell optimierten antimikrobiellen Therapie weiter ebnen dürfte [11]. Die Notwendigkeit dafür ist in Zeiten zunehmender Antibiotika-Resistenzen definitiv gegeben. „*Game-changer*“, die uns zurück in eine sorgenfreie Zeit „narrensicher“ anwendbarer Therapieoptionen führen, sind derzeit nicht erkennbar.



## 4 Zusammenfassung

Kritisch kranke Patienten leiden häufig unter bakteriellen Infektionen und werden antibiotisch behandelt. Regelmäßig liegen jedoch erhebliche pharmakokinetische Veränderungen vor, sodass die Anwendung konventioneller Dosisempfehlungen suboptimale Konzentrationen und Konzentrations-Zeit-Verläufe nach sich zieht. Dies gefährdet insbesondere im Falle von Infektionen durch wenig sensible Erreger den Therapieerfolg und begünstigt möglicherweise die Verbreitung von resistenten Erregern. Eine individuell optimierte Dosierung ist wünschenswert, setzt aber das Verständnis der pharmakokinetischen Veränderungen voraus. Als maßgebliche Einflussgrößen auf die Pharmakokinetik wurden in dieser Arbeit die Nierenfunktion und die Proteinbindung untersucht.

Die Nierenfunktion ist für Vancomycin und Meropenem (und viele weitere Substanzen) die wichtigste Determinante der Clearance. Ihre Bestimmung in der klinischen Routine ist auf verschiedene Arten möglich. Unter den in der Klinik üblichen Methoden bietet die Messung der Kreatinin-Clearance mittels Sammelurin die beste Präzision, während die Schätzung mit Hilfe der Cockcroft-Gault Formel recht ungenau ist. Als weiterer Marker der Nierenfunktion bietet die Konzentration von Cystatin C im Plasma eine interessante Kombination aus Einfachheit und Genauigkeit, die weitere Untersuchungen rechtfertigt. Die Dosisanpassung ist nicht nur bei Nierenfunktionseinschränkungen relevant, sondern auch bei der sogenannten *augmented renal clearance*. Dieses bei kritisch Kranken wohl häufige Syndrom begünstigt durch die supraphysiologisch gesteigerte GFR subtherapeutische Konzentrationen.

Bei hochgradig proteingebundenen Antibiotika wie Ertapenem oder Ceftriaxon können Änderungen des ungebundenen Anteils zu gravierenden Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter führen. Diese Änderungen lassen sich nicht alleine durch die bei kritisch Kranken häufig reduzierte Konzentration von Albumin erklären, sondern sind zumindest teilweise auf Modifikationen der Bindungsaffinität und -kapazität von Albumin selbst zurückzuführen. Während dies wahrscheinlich keine Auswirkungen auf Ebene der freien Wirkstoff-Konzentrationen im Plasma hat, hängt die Interpretation totaler Konzentrationen erheblich davon ab. In der Praxis könnte dies vor allem für Vancomycin eine Rolle spielen, dessen totale Konzentrationen in der klinischen Routine im Rahmen von TDM regelmäßig bestimmt werden. Die direkte Bestimmung der freien Konzentrationen würde dieses Problem umgehen. Es bestehen jedoch methodische Schwierigkeiten, da die Proteinbindung *in vitro* während der Bestimmung z.B. per Ultrafiltration sehr sensibel auf

die experimentellen, ggf. nicht physiologischen Bedingungen (z.B. pH und Temperatur) reagiert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen zum Verständnis der pharmakokinetischen Veränderungen bei kritisch Kranken und damit zu einer individuell optimierten Antibiotika-Therapie bei. Im Sinne einer rationalen Anwendung von Antibiotika mag dies dem Erhalt der schwindenden Behandlungsoptionen für Infektionen durch zunehmend resistenterer Erreger dienen.

## 5 Literaturangaben

- [1] Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA J Am Med Assoc* 2009;302:2323–9. doi:10.1001/jama.2009.1754.
- [2] Süddeutsche Zeitung. Uniklinikum Leipzig - 30 Tote nach Keimbefall. 2012. <http://www.sueddeutsche.de/panorama/uniklinikum-leipzig-tote-nach-keimbefall-1.1375910> (accessed October 5, 2015).
- [3] Frankfurter Allgemeine Zeitung. Uniklinik Kiel: Elf gestorbene Patienten hatten den tödlichen Keim. 2015. <http://www.faz.net/aktuell/gesellschaft/gesundheit/uniklinik-kiel-elf-gestorbene-patienten-hatten-den-toedlichen-keim-13388712.html> (accessed October 5, 2015).
- [4] Bundesministerium für Gesundheit. Antibiotika-Resistenzstrategie. 2015. <http://bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/krankenhausinfektionen/antibiotika-resistenzstrategie.html> (accessed October 5, 2015).
- [5] S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2013. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/092-0011\\_S3\\_Antibiotika\\_Anwendung\\_im\\_Krankenhaus\\_2013-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-0011_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-12.pdf).
- [6] Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:5–16. doi:10.1093/jac/48.suppl\_1.5.
- [7] Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of “bug and drug.” *Nat Rev Micro* 2004;2:289–300. doi:10.1038/nrmicro862.
- [8] Eagle H, Fleischman R, Levy M. “Continuous” vs. “discontinuous” therapy with penicillin; the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *N Engl J Med* 1953;248:481–8. doi:10.1056/NEJM195303192481201.
- [9] Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996;312:338–45.
- [10] Eisenstein BI, Oleson, Jr. FB, Baltz RH. Daptomycin: From the Mountain to the Clinic, with Essential Help from Francis Tally, MD. *Clin Infect Dis* 2010;50:S10–5. doi:10.1086/647938.

- [11] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14:498–509. doi:10.1016/S1473-3099(14)70036-2.
- [12] Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams. *Crit Care* 2011;15:R206. doi:10.1186/cc10441.
- [13] Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care* 1993;21:172–3.
- [14] Kees MG, Vögeler S, Hilpert JW. Initial dosing of vancomycin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:91–2. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.03.009.
- [15] Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:1–16. doi:10.2165/11318140-000000000-00000.
- [16] Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:539–43. doi:10.1038/nrneph.2011.92.
- [17] Udy AA, Jarrett P, Stuart J, Lassig-Smith M, Starr T, Dunlop R, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care* 2014;18:657. doi:10.1186/s13054-014-0657-z.
- [18] Benet LZ, Hoener B-A. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:115–21. doi:10.1067/mcp.2002.121829.
- [19] Sauermann R, Burian B, Burian A, Jäger W, Höferl M, Stella A, et al. Tissue pharmacokinetics of ertapenem at steady-state in diabetic patients with leg infections. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:895–9. doi:10.1093/jac/dks479.
- [20] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- [21] Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:447–54. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01762.x.
- [22] Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M. Dosing Nomograms for Attaining Optimum Concentrations of Meropenem by Continuous Infusion in Critically Ill Patients with Severe

Gram-Negative Infections: a Pharmacokinetics/Pharmacodynamics-Based Approach. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:6343–8. doi:10.1128/AAC.01291-12.

[23] Martin JH, Fay MF, Udy A, Roberts J, Kirkpatrick C, Ungerer J, et al. Pitfalls of using estimations of glomerular filtration rate in an intensive care population. *Intern Med J* 2011;41:537–43. doi:10.1111/j.1445-5994.2009.02160.x.

[24] Carlier M, Dumoulin A, Janssen A, Picavet S, Vanthuyne S, Eynde RV, et al. Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2015:1–9. doi:10.1007/s00134-014-3641-9.

[25] Buyle FM, Decruyenaere J, Waele JD, Tulkens PM, Audenrode TV, Depuydt P, et al. A survey of beta-lactam antibiotics and vancomycin dosing strategies in intensive care units and general wards in Belgian hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012:1–6. doi:10.1007/s10096-012-1803-7.

[26] Herendael BV, Jeurissen A, Tulkens PM, Vlieghe E, Verbrugghe W, Jorens PG, et al. Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: The new holy grail for beta-lactams and vancomycin? *Ann Intensive Care* 2012;2:22. doi:10.1186/2110-5820-2-22.

[27] Zeitlinger MA, Derendorf H, Mouton JW, Cars O, Craig WA, Andes D, et al. Protein binding: do we ever learn? *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3067–74.

[28] Heuberger J, Schmidt S, Derendorf H. When is protein binding important? *J Pharm Sci* 2013;102:3458–67. doi:10.1002/jps.23559.

[29] Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:99–110.

[30] Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, et al. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. *Pneumologie* 2010;64:149–54. doi:10.1055/s-0029-1243910.

[31] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. 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. doi:10.1086/649554.

[32] Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum H, Deja M, et al. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. *Pneumologie* 2012;66:707–65. doi:10.1055/s-0032-1325924.

[33] Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, Goff DA, Graber CJ, Lima ALL, et al. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:11–5. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.08.018.

[34] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82–98. doi:10.2146/ajhp080434.

[35] Mouton JW, van den Anker JN. Meropenem clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:275–86. doi:10.2165/00003088-199528040-00002.

[36] Kropp H, Sundelof JG, Hajdu R, Kahan FM. Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:62–70.

[37] Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: An International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1128–55. doi:10.1164/rccm.200711-1664ST.

[38] Berthoin K, Ampe E, Tulkens PM, Carryn S. Correlation between free and total vancomycin serum concentrations in patients treated for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:555–60.

[39] Cantú TG, Dick JD, Elliott DE, Humphrey RL, Kornhauser DM. Protein binding of vancomycin in a patient with immunoglobulin A myeloma. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1459–61.

- [40] Zokufa HZ, Solem LD, Rodvold KA, Crossley KB, Fischer JH, Rotschafer JC. The influence of serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein on vancomycin protein binding in patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil* 1989;10:425–8.
- [41] Stove V, Coene L, Carlier M, De Waele JJ, Fiers T, Verstraete AG. Measuring Unbound Versus Total Vancomycin Concentrations in Serum and Plasma: Methodological Issues and Relevance. *Ther Drug Monit* 2015;37:180–7. doi:10.1097/FTD.000000000000122.
- [42] Butterfield JM, Patel N, Pai MP, Rosano TG, Drusano GL, Lodise TP. Refining Vancomycin Protein Binding Estimates: Identification of Clinical Factors That Influence Protein Binding. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4277–82. doi:10.1128/AAC.01674-10.
- [43] Morita K, Yamaji A. Changes in the serum protein binding of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: the role of serum alpha 1-acid glycoprotein levels. *Ther Drug Monit* 1995;17:107–12.
- [44] Sun H, Maderazo EG, Krusell AR. Serum protein-binding characteristics of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1132–6.
- [45] Shin WG, Lee MG, Lee MH, Kim ND. Factors influencing the protein binding of vancomycin. *Biopharm Drug Dispos* 1991;12:637–46.
- [46] Majumdar AK, Musson DG, Birk KL, Kitchen CJ, Holland S, McCrea J, et al. Pharmacokinetics of Ertapenem in Healthy Young Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3506–11. doi:10.1128/AAC.46.11.3506-3511.2002.
- [47] Burkhardt O, Kumar V, Katterwe D, Majcher-Peszynska J, Drewelow B, Derendorf H, et al. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:277–84. doi:10.1093/jac/dkl485.
- [48] Brink AJ, Richards GA, Schillack V, Kiem S, Schentag J. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:432–6. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.10.005.
- [49] Patel IH, Chen S, Parsonnet M, Hackman MR, Brooks MA, Konikoff J, et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;20:634–

41.

- [50] Pollock AA, Tee PE, Patel IH, Spicehandler J, Simberkoff MS, Rahal JJ. Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:816–23.
- [51] Garot D, Respaud R, Lanotte P, Simon N, Mercier E, Ehrmann S, et al. Population pharmacokinetics of ceftriaxone in critically ill septic patients: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:758–67. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04005.x.
- [52] Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong ELY, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:421–9. doi:10.1093/jac/47.4.421.
- [53] Stoeckel K, McNamara PJ, Brandt R, Plozza-Nottebrock H, Ziegler WH. Effects of concentration-dependent plasma protein binding on ceftriaxone kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:650–7. doi:10.1038/clpt.1981.90.
- [54] Stoeckel K, McNamara PJ, Hoppe-Seyler G, Blumberg A, Keller E. Single-dose ceftriaxone kinetics in functionally anephric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:633–41. doi:10.1038/clpt.1983.86.
- [55] Stoeckel K, Tuerk H, Trueb V, McNamara PJ. Single-dose ceftriaxone kinetics in liver insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:500–9.
- [56] Heinemeyer G, Link J, Weber W, Meschede V, Roots I. Clearance of ceftriaxone in critical care patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1990;16:448–53.
- [57] Fiset C, Vallée F, LeBel M, Bergeron MG. Protein binding of ceftriaxone: comparison of three techniques of determination and the effect of 2-hydroxybenzoyleglycine, a drug-binding inhibitor in uremia. *Ther Drug Monit* 1986;8:483–9.
- [58] Fink S, Karp W, Robertson A. Ceftriaxone effect on bilirubin-albumin binding. *Pediatrics* 1987;80:873–5.
- [59] Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder C-G, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2014;64:411–24. doi:10.1053/j.ajkd.2014.04.010.



- [60] Herrera-Gutiérrez M, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega J. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med* 2007;33:1900–6. doi:10.1007/s00134-007-0745-5.
- [61] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461–70.
- [62] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
- [63] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–9. doi:10.1056/NEJMoa1114248.
- [64] Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transpl* 2003;18:2024–31. doi:10.1093/ndt/gfg349.
- [65] Hermida J, Tutor JC. Serum cystatin C for the prediction of glomerular filtration rate with regard to the dose adjustment of amikacin, gentamicin, tobramycin, and vancomycin. *Ther Drug Monit* 2006;28:326–31. doi:10.1097/01.ftd.0000211805.89440.3d.
- [66] Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T, Ido K, Nishimiya T, Sakai I, et al. Hoek's formula, a cystatin C-based prediction formula for determining the glomerular filtration rate, is the most effective method for original adjusting the dosage of vancomycin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:592–7.
- [67] Okamoto G, Sakamoto T, Kimura M, Ukishima Y, Sonoda A, Mori N, et al. Serum cystatin C as a better marker of vancomycin clearance than serum creatinine in elderly patients. *Clin Biochem* 2007;40:485–90. doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.01.008.
- [68] Suzuki A, Imanishi Y, Nakano S, Niwa T, Ohmori T, Shirai K, et al. Usefulness of serum cystatin C to determine the dose of vancomycin in critically ill patients. *J Pharm Pharmacol* 2010;62:901–7. doi:10.1211/jpp.62.07.0011.
- [69] Frazee EN, Rule AD, Herrmann SM, Kashani KB, Leung N, Virk A, et al. Serum cystatin

C predicts vancomycin trough levels better than serum creatinine in hospitalized patients: a cohort study. *Crit Care* 2014;18:R110.

[70] Chin PKL, Chew-Harris JSC, Florkowski CM, Begg EJ. The performance of contemporary cystatin C-based GFR equations in predicting gentamicin clearance: GFR equations using cystatin C for gentamicin clearance. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:268–77. doi:10.1111/bcp.12501.

[71] Thomas F, Séronie-Vivien S, Gladieff L, Dalenc F, Durrand V, Malard L, et al. Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs: application to carboplatin. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1305–16. doi:10.2165/00003088-200544120-00009.

[72] Chin PKL, Wright DFB, Zhang M, Wallace MC, Roberts RL, Patterson DM, et al. Correlation Between Trough Plasma Dabigatran Concentrations and Estimates of Glomerular Filtration Rate Based on Creatinine and Cystatin C. *Drugs RD* 2014;14:113–23. doi:10.1007/s40268-014-0045-9.

[73] Bauer L. Creatinine Clearance versus Glomerular Filtration Rate for the Use of Renal Drug Dosing in Patients with Kidney Dysfunction. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2005;25:1286–7. doi:10.1592/phco.2005.25.9.1286.

[74] Udy AAB, Baptista JP, Lim NLM, Joynt GMMbbc, Jarrett PD, Wockner L, et al. Augmented Renal Clearance in the ICU: Results of a Multicenter Observational Study of Renal Function in Critically Ill Patients With Normal Plasma Creatinine Concentrations\*. *Crit Care Med March* 2014 2014;42:520–7. doi:10.1097/CCM.0000000000000029.

[75] Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M, Liu M, Hu L, Maire P, et al. Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models, Bayesian fitting, and adaptive control. *Ther Drug Monit* 1993;15:380–93.

[76] Wicha SG, Kees MG, Solms A, Minichmayr IK, Kratzer A, Kloft C. TDMx: a novel web-based open-access support tool for optimising antimicrobial dosing regimens in clinical routine. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:442–4. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.12.010.

## **Danksagung**

Meinem Klinikdirektor Prof. Christoph Stein danke ich für die beharrliche Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Vor allem die zeitlichen Freiräume, die er mir eingeräumt hat, waren essentiell, und ich danke allen meinen Kollegen, die diese mitgetragen haben.

Meinen ehemaligen leitenden Oberärzten Prof. Michael Schäfer, Dr. Andreas Triltsch, Dr. Stefan Vögeler und Dr. Justus Hilpert danke ich für entscheidende Unterstützung an kritischen Punkten sowie für die klinische Ausbildung, die ich durch sie erfahren habe.

Frau Prof. Charlotte Kloft und ihren Mitarbeitern der Abteilung Klinische Pharmazie & Biochemie des Instituts für Pharmazie der Freien Universität Berlin danke ich für die herzliche Aufnahme in den Arbeitskreis, und die großartige interdisziplinäre Zusammenarbeit, insbesondere die mit André Schäftlein, Iris Minichmayr und Sebastian Wicha.

Die klinischen Arbeiten wären nicht möglich gewesen ohne die Arbeit und Hilfe von vielen, insbesondere Prof. Thomas Horbach (Nürnberg), Prof. Alexandra Heininger (Heidelberg), Prof. Bernd Salzberger (Regensburg), Dr. Thomas Steinke (Halle), und den Doktoranden Cathérine Steinbach und Christoph Töpfer in Berlin sowie Uwe Liebchen, Michael Schleibinger und Alexander Kratzer in Regensburg.

Meinem Vater Prof. Frieder Kees und seinen Mitarbeitern am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg danke ich für die Vermessung Hunderter von Proben. Ebenso wichtig waren die ungezählten Stunden fachlicher Diskussionen mit ihm, die meine restliche Familie – meine Mutter Marianne, meine Schwester Christine und meine über alles geliebte Sophie – ertragen mussten.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift