

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

aus der
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Kai-Dieter Zacharowski

betreut in den
Hochtaunus-Kliniken GmbH
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

**Pharmakokinetik und Pharmakodynamik kontinuierlicher
Dosierung von Meropenem und Vancomycin in der
Neurochirurgie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Christoph Tiede

aus Offenbach am Main

Frankfurt am Main, 2021

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	PD Dr. Jan Mersmann
Korreferent/in:	Prof. Dr. Marcus Czabanka
Tag der mündlichen Prüfung:	24.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1. Einleitung	11
1.1. Ventrikulitis	11
1.1.1. Aufbau der Liquorräume und Funktion des Liquors	11
1.1.2. Störungen der Liquorzirkulation und deren Therapie.....	14
1.1.3. Externe ventrikuläre Drainagen und ventrikuloperitoneale Shunts	16
1.1.4. Infektionen der Ventrikel	18
1.2. Meropenem.....	19
1.2.1. Wirkmechanismus von Meropenem.....	19
1.2.2. Pharmakokinetik von Meropenem	20
1.2.3. Nebenwirkungen von Meropenem	21
1.3. Vancomycin	21
1.3.1. Wirkmechanismus von Vancomycin	21
1.3.2. Pharmakokinetik von Vancomycin	22
1.3.3. Nebenwirkungen von Vancomycin	23
1.4. Pharmakokinetik	23
1.4.1. Pharmakokinetische Parameter	23
1.4.2. Pharmakokinetische Modelle.....	28
1.5. Pharmakodynamik	36
1.6. Probleme in der Behandlung der Ventrikulitis.....	37
1.6.1. Aufbau der Blut-Hirn-Schranke	37
1.6.2. Medikamententransport in den Liquor.....	38

1.7. Ziel der Studie.....	40
2. Material und Methoden	41
2.1. Patientenkollektiv und Studiendesign.....	41
2.1.1. Zielgrößen.....	41
2.1.2. Studiendesign	41
2.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien	42
2.1.4. Patientenkollektiv	42
2.2. Nomogramme für die Eindosierung und Dosisanpassung	43
2.2.1. Nomogramme für die Eindosierung.....	43
2.2.2. Nomogramme für die Dosisanpassung	46
2.3. Vorbereiten und Messen der Proben.....	48
2.3.1. Vorbereiten der Proben	48
2.3.2. Messen der Proben	49
2.4. Vorgehen und Dosisanpassungen	50
2.5. Angewandte statistische Verfahren	53
2.5.1. Verwendetes pharmakokinetisches Modell.....	53
2.5.2. Verwendetes statistisches Programm.....	54
3. Ergebnisse	56
3.1. Verwendete Dosierung	56
3.2. Erreichte Wirkstoffkonzentrationen	57
3.2.1. Erreichte Wirkstoffkonzentrationen von Meropenem	57
3.2.2. Erreichte Wirkstoffkonzentrationen von Vancomycin.....	59
3.3. Sonstige gemessene Parameter	61
3.3.1. Entzündungsparameter	62
3.3.2. Nierenfunktionsparameter	63
3.4. Parameteranpassung	63

3.4.1. Parameteranpassung für Meropenem.....	63
3.4.2. Parameteranpassung für Vancomycin	68
3.5. Simulation mit angepassten Parametern.....	72
3.6. Zusammenhang von Meropenem- und Kreatinin-Clearance.....	76
3.7. Nomogramme	77
4. Diskussion	82
4.1. Diskussion des Studiendesigns und der Methodik.....	83
4.1.1. Begründung der Wahl der Parameter	83
4.1.2. Limitationen des Studiendesigns und der Umsetzung.....	83
4.2. Diskussion der Ergebnisse	85
4.2.1. Interpretation der Ergebnisse	85
4.2.2. Kritische Betrachtung der Ergebnisse	86
4.3. Diskussion der statistischen Auswertung.....	87
4.3.1. Diskussion des Vorgehens	87
4.3.2. Kritische Betrachtung der Nomogramme	90
5. Zusammenfassung	92
6. Summary	94
7. Literaturverzeichnis	96
8. Lebenslauf	110
9. Schriftliche Erklärung	112

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausgänge des Liquors aus dem Subarachnoidalraum.	12
Abbildung 2: Aufbau der inneren und äußeren Liquorräume.	13
Abbildung 3: Bestandteile und Aufbau der EVD mit angeschlossenem Druckwandler.	17
Abbildung 4: Angriffspunkt der β -Lactam-Antibiotika.	20
Abbildung 5: Bateman-Funktion.	24
Abbildung 6: Darstellung eines offenen Einkompartiment-Modells.	28
Abbildung 7: Darstellung eines Zweikompartiment-Modells.	28
Abbildung 8: links: Abnahme des Plasmaspiegels eines Arzneimittels nach i.v.-Injektion in einem Einkompartiment-Modell; rechts: halblogarithmische Darstellung.	29
Abbildung 9: links: Abnahme des Plasmaspiegels eines Arzneimittels nach i.v.-Injektion in einem Zweikompartiment-Modell; rechts: halblogarithmische Darstellung.	30
Abbildung 10: Darstellung eines Zweikompartiment-Modells bei oraler Gabe des Arzneimittels mit vorhandenem Eingangskompartiment.	30
Abbildung 11: Darstellung eines Dreikompartiment-Modells bei oraler Gabe des Arzneimittels mit vorhandenem Eingangskompartiment.	31
Abbildung 12: links: Abnahme des Plasmaspiegels eines Arzneimittels nach oraler Gabe in einem Dreikompartiment-Modell mit vorhandenem Eingangskompartiment; rechts: halblogarithmische Darstellung.	32
Abbildung 13: links: Zunahme der Plasmakonzentration mittels Kumulation durch mehrfache orale Gabe mit Erreichen eines Pseudo-steady-state; rechts: Ausbleiben einer Kumulation, aufgrund von geringer Eliminationshalbwertszeit und großem Dosierungsintervall.	34
Abbildung 14: Plasmaspiegelverlauf bei einer Dauertropfinfusion mit Erreichen eines steady-state und anschließender Abnahme des Plasmaspiegels aufgrund des Absetzens der Infusion.	35
Abbildung 15: Wandaufbau der Mikrogefäße im Gehirn.	38
Abbildung 16: Nomogramm zur Eindosierung von Meropenem.	44
Abbildung 17: Nomogramm zur Eindosierung von Vancomycin.	45
Abbildung 18: Nomogramm zur Dosisanpassung von Meropenem.	47
Abbildung 19: Nomogramm zur Dosisanpassung von Vancomycin.	48
Abbildung 20: Verwendetes Therapieschema.	50

Abbildung 21: Dosisanpassung Meropenem.	51
Abbildung 22: Dosisanpassung Vancomycin.	52
Abbildung 23: Darstellung des verwendeten Dreikompartiment-Modells mit zentralem und peripherem Kompartiment sowie dem Liquor als drittes Kompartiment.	54
Abbildung 24: Verwendete Dosierung der Medikamente.	57
Abbildung 25: Erreichte Wirkstoffkonzentrationen von Meropenem.	58
Abbildung 26: Erreichte Wirkstoffkonzentrationen von Vancomycin.	60
Abbildung 27: Sonstige gemessene Parameter.	62
Abbildung 28: Parameteranpassung für Meropenem bei den ersten drei Patienten.	65
Abbildung 29: Parameteranpassung für Meropenem bei den Patienten vier bis sechs.	66
Abbildung 30: Parameteranpassung für Meropenem bei den Patienten sieben bis neun.	67
Abbildung 31: Parameteranpassung für Vancomycin bei den ersten drei Patienten.	69
Abbildung 32: Parameteranpassung für Vancomycin bei den Patienten vier bis sechs.	70
Abbildung 33: Parameteranpassung für Vancomycin bei den Patienten sieben bis neun.	71
Abbildung 34: Simulation für eine Zielkonzentration von 2 mg/l bei Patient zwei mit neu geschätzten Parametern.	73
Abbildung 35: Simulation für eine Zielkonzentration von 3 mg/l bei Patient zwei mit neu geschätzten Parametern.	74
Abbildung 36: Simulation für eine Zielkonzentration von 4 mg/l bei Patient zwei mit neu geschätzten Parametern.	75
Abbildung 37: Zusammenhang zwischen der Meropenem- und der Kreatinin-Clearance.	76
Abbildung 38: Nomogramm für die mittlere Kreatinin-Clearance.	78
Abbildung 39: Nomogramm für die mittlere Kreatinin-Clearance mit Bezug zum Körpergewicht des jeweiligen Patienten.	79
Abbildung 40: Nomogramm für die initiale Kreatinin-Clearance.	80
Abbildung 41: Nomogramm für die initiale Kreatinin-Clearance mit Bezug zum Körpergewicht der Patienten.	81

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristik.	42
Tabelle 2: Statistische Auswertung der Parameteranpassung für Meropenem.....	68

Abkürzungsverzeichnis

AUC	area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
CSF	cerebrospinal fluid
C_{ss}	<i>steady-state</i> -Konzentration
EVD	externe ventrikuläre Drainage
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ICU	intensive care unit
IDSA	Infectious Diseases Society of America
i.v.	intravenös
Konz.	Konzentration
KreaCL	Kreatinin-Clearance
Mero	Meropenem
MeroCL	Meropenem-Clearance
Meropenem _L	Liquorkonzentration von Meropenem
Meropenem _S	Serumkonzentration von Meropenem
MHK	minimale Hemmkonzentration
MIC	minimal inhibitory concentration
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
p.o.	per os
spp.	species pluralis

$t_{1/2}$	Plasmahalbwertszeit
TDM	therapeutisches Drug Monitoring
Vanco	Vancomycin
Vancomycin _L	Liquorkonzentration von Vancomycin
Vancomycin _S	Serumkonzentration von Vancomycin
VP-Shunt	ventrikuloperitonealer Shunt
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVK	zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1.1. Ventrikulitis

1.1.1. Aufbau der Liquorräume und Funktion des Liquors

Bei der Ventrikulitis handelt es sich um eine Entzündung der inneren Liquorräume des Gehirns. Hierzu zählen zwei laterale Ventrikel, die sich jeweils in einer Hemisphäre des Gehirns befinden und mit dem zentral gelegenen dritten Ventrikel verbunden sind.¹ Der dritte Ventrikel drainiert über den *aquaeductus mesencephali* in den dorsokaudal gelegenen vierten Ventrikel.¹ Der vierte Ventrikel mündet über die *apertura mediana* und über die beiden *aperturæ laterales* in den Subarachnoidalraum und kommuniziert dadurch mit den äußeren Liquorräumen.^{1,2} Außerdem setzt sich der vierte Ventrikel als *canalis centralis* in das Rückenmark fort.¹ Der Subarachnoidalraum wird gleichzeitig als äußerer Liquorraum bezeichnet und wird durch die *arachnoidea mater* und die *pia mater* begrenzt.¹

In den Liquorräumen zirkuliert der *liquor cerebrospinalis*,³ welcher dort von den *plexus choroidei* produziert und dann zu einem großen Teil von den *granulationes arachnoidales* resorbiert wird.^{1,4-7} Ein kleiner Anteil des Liquors wird auch von den Zellen der Blut-Hirn-Schranke produziert, was in dem Fall dadurch geschieht, dass interstitielle Flüssigkeit über die Blut-Hirn-Schranke in den eigentlichen Liquor drainiert.^{1,8} Der Liquor spielt für die Aufrechterhaltung der Homöostase des zentralen Nervensystems eine wichtige Rolle.^{4,9} Er erfüllt zahlreiche Funktionen für den Schutz des Gehirns, indem er z.B. dafür sorgt, dass das Gehirn schwimmt und nicht dem Knochen aufliegt.^{1,4,9} Dadurch dient er als Puffer vor äußeren mechanischen Einwirkungen.^{1,4,10} Außerdem wird durch den Liquor das Volumen innerhalb der Schädelhöhle durch die Osmoregulation gesteuert.^{1,4} Zudem schützt der Liquor das Gehirn durch Kühlung vor Hitze, die durch neurale Aktivität entsteht.⁴ Neben der Schutzfunktion ist der Liquor auch für den Stoffwechsel bedeutsam.¹⁰ So ist der Liquor für den Nährstofftransport verantwortlich, sowie für den Transport von Proteinen, Peptiden und Medikamenten innerhalb des Gehirns und darüber hinaus auch für die Elimination von Nebenprodukten des Metabolismus und synaptischen Aktivitäten.^{1,4,10-12} Schließlich spielt der Liquor auch in der Signaltransduktion und der Kontrolle des Immunsystems eine bedeutende Rolle.^{1,4,10}

So wird beispielsweise angenommen, dass der Liquor ähnlich der Lymphe in Lymphgefäßen für den Transport von bestimmten Substanzen der Immunantwort verantwortlich ist.⁴ Zudem gibt es einen Weg über die Nasenschleimhaut, durch welchen der Liquor in das lymphatische System drainiert.⁴ Erst kürzlich wurde entdeckt, dass auch in der *dura mater* Teile des lymphatischen Systems vorhanden sind.⁴ So wurden Bereiche rund um die venösen *sinus* in der *dura mater* von Mäusen gefunden, in denen sich Ansammlungen von Immunzellen befanden.⁴ Solche Strukturen bezeichnete man sogar als meningeale Lymphgefäße und es zeigte sich, dass sie mit dem zervikalen Lymphsystem verbunden sind.^{4,13} Ähnliche Gewebestrukturen wurden auch rund um die venösen *sinus* in der *dura mater* bei Menschen gefunden.^{4,13} Der Weg des Liquors vom Subarachnoidalraum zu den meningealen Lymphgefäßen ist allerdings noch nicht genau bekannt.⁴ Abbildung 1 zeigt die beschriebenen Ausgänge des Liquors aus dem Subarachnoidalraum. Der Aufbau der inneren und äußeren Liquorräume wird in Abbildung 2 dargestellt.

Schließlich wird vermutet, dass der Liquor neben Nährstoffen auch Stoffe, die in der Signaltransduktion eine Rolle spielen, zum Hirnparenchym transportiert.^{4,10}

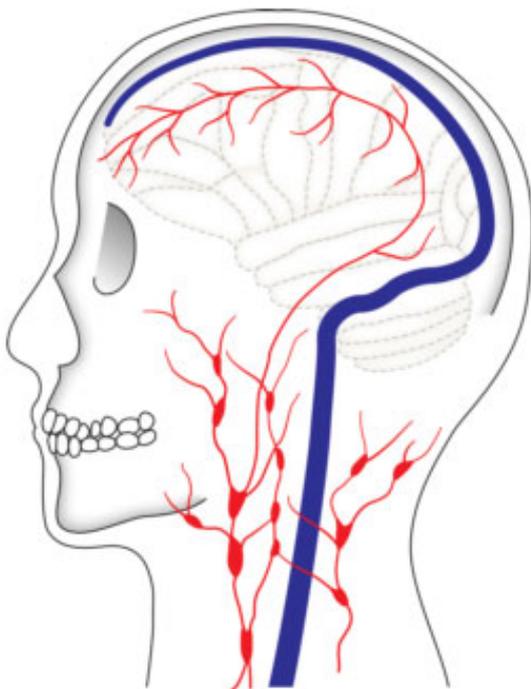


Abbildung 1: Ausgänge des Liquors aus dem Subarachnoidalraum. Einer dieser Wege führt von den meningealen Lymphgefäßen zu den zervikalen Lymphknoten (rot). Außerdem erreicht der Liquor die zervikalen Lymphknoten über einen Weg entlang der Nasenschleimhaut. Der zweite dargestellte Weg führt über Absorption durch die *granulationes arachnoideales* bis in die venösen *sinus* (blau). (Quelle: Matsumae et al.⁴)

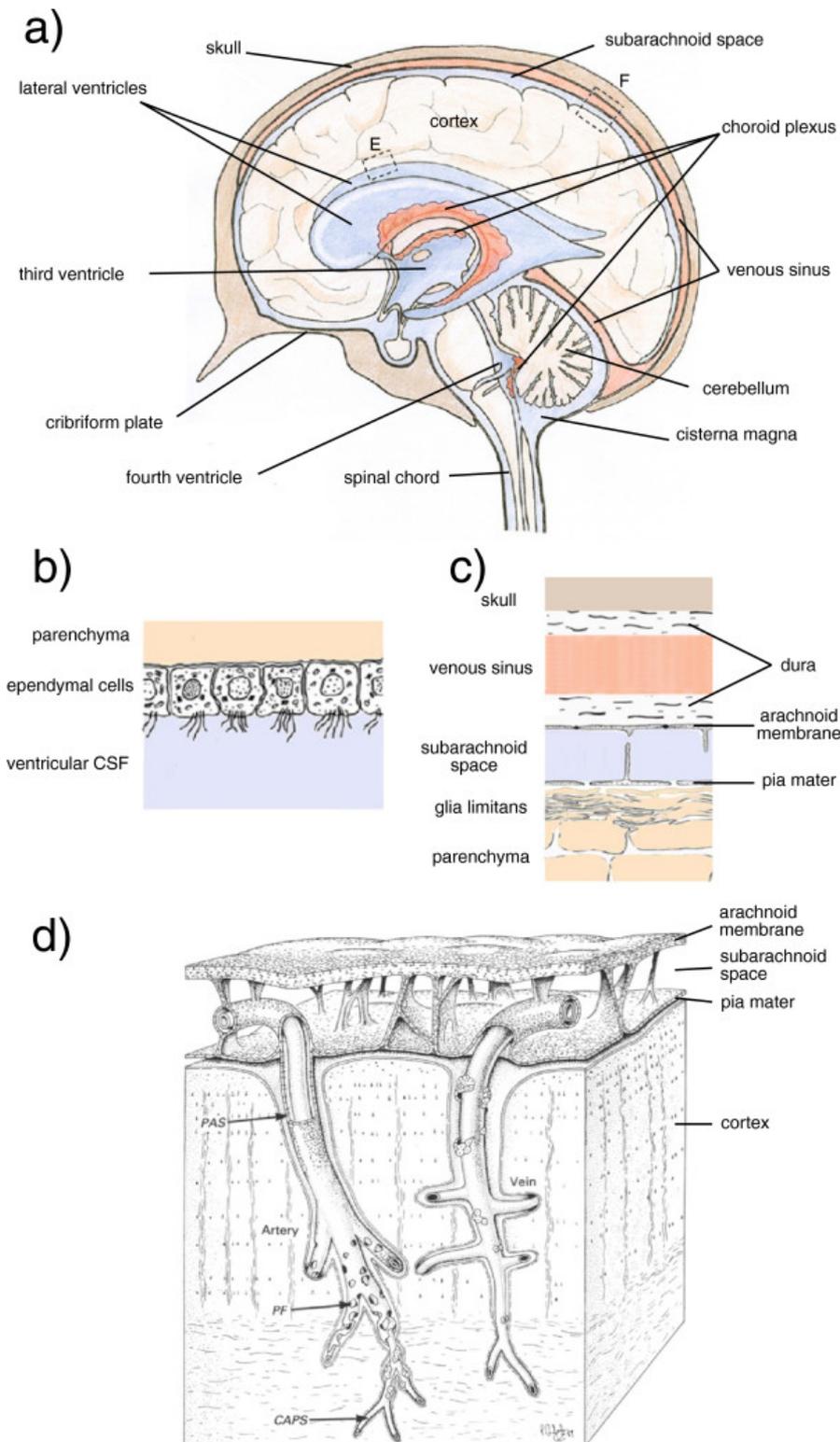


Abbildung 2: Aufbau der inneren und äußeren Liquorräume. a) Zentraler Sagittalschnitt durch das *neurocranium*; sichtbar sind die jeweiligen Lokalisationen der Hirnventrikel, sowie die Lage der *plexus choroidei*; Räume, die mit *liquor cerebrospinalis* gefüllt sind, sind hellblau dargestellt, blutgefüllte Räume hellorange und die *plexus choroidei* dunkelorange. b) Vergrößerte Ansicht auf die Oberfläche eines Hirnventrikels. c) Vergrößerte Ansicht auf die kortikale Oberfläche. d) Darstellung der Verhältnisse zwischen Arachnoidalmembran, Subarachnoidalraum, *pia mater* und des Hirnparenchyms samt Vaskularisierung. (Quelle: Hladky et al.¹)

1.1.2. Störungen der Liquorzirkulation und deren Therapie

Um all diese Funktionen zu erfüllen, muss eine freie Zirkulation des Liquors in den Ventrikeln und dem Subarachnoidalraum gewährleistet sein.⁴ Eine Störung der Liquorzirkulation kann beispielsweise bei einer intraventrikulären Hämorrhagie oder durch sonstige Obstruktion der Liquorwege, wie etwa durch Tumore, Abszesse, bindegewebige Malformationen oder Narbenbildung nach Trauma auftreten.^{14–16} Mögliche Folgen hiervon wären ein erhöhter intrakranialer Druck, sowie ein Hydrozephalus.^{14,17–20} Ein Hydrozephalus ist definiert als ungewöhnlich große Menge von Liquor in den Ventrikeln.²¹ Je nach Ursache entwickelt sich ein Hydrozephalus meist über einen eher längeren Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten. Bei einer akuten Steigerung des Hirndrucks, wie beispielsweise durch ein Schädel-Hirn-Trauma, kann es hingegen in kürzester Zeit zu lebensbedrohlichen Folgen kommen. Generell unterscheidet man eine obstruktive von einer kommunizierenden bzw. nicht-obstruktiven Gruppe des Hydrozephalus.^{21–24}

Der *hydrocephalus externus* zählt zur kommunizierenden Gruppe, hat als Ursache eine Vergrößerung der äußeren Liquorräume, also des Subarachnoidalraumes, und kann durch Infektionen, Traumata oder nach vergangenen Operationen entstehen.²¹

Der *hydrocephalus internus* bezeichnet hingegen eine Erweiterung der Hirnventrikel und wird seinerseits unterteilt in einen *hydrocephalus occlusivus* und einen *hydrocephalus malresorptivus*.

Der *hydrocephalus occlusivus* entsteht durch einen gestörten Liquorabfluss aus den Ventrikeln, der unterschiedlichste Ursachen haben kann und wird der obstruktiven Gruppe zugeordnet.²¹ Im Bereich der interventrikulären *foramina* kann eine Kolloidzyste oder ein Astrozytom die Obstruktion verursachen, während im dritten Ventrikel vor allem Kraniopharyngiome oder Gliome und im Bereich des *aqueductus mesencephali* hauptsächlich solide Tumore und Pinealzysten für die Obstruktion verantwortlich sind.²¹ Im vierten Ventrikel können Gliome, *Plexus-Papillome*, Ependymome und Medulloblastome die Ursache für die Obstruktion sein.²¹

Der *hydrocephalus malresorptivus* entsteht durch eine verzögerte Rückresorption des Liquors. Weitere Ursachen für einen Hydrozephalus der kommunizierenden Gruppe sind

Infektionen, die Adhäsionen verursachen (z.B. Meningitis), intrazerebrale Blutungen, Sinusthrombose oder die leptomeningeale Verbreitung von Tumoren.²¹

Ein Normaldruckhydrozephalus bezeichnet erweiterte Liquorräume ohne dauerhafte Zunahme des Hirndrucks,²⁵ so liegt der Hirndruck generell unter 20 mmHg.²¹ Diagnostisch erkennt man diese Hydrozephalusform an der sog. Hakim-Trias, einer typischen Symptom-Trias bestehend aus Inkontinenz, Gangstörung und Demenz.^{21,26–29} Vor allem ältere Patienten sind von dieser Form des Hydrozephalus betroffen.^{21,30–32}

Schließlich gibt es auch Mischformen aus *hydrocephalus internus* und *externus*, die entsprechend als *hydrocephalus externus et internus* bezeichnet werden, sowie den *hydrocephalus e vacuo*, der einen inneren und äußeren Hydrozephalus als Folge des primären Schwundes von Hirngewebe darstellt.

Ein erhöhter intrakranialer Druck von über 20 mmHg äußert sich durch Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Kopfschmerzen, abnorme Atmung, Müdigkeit, Unruhe, Vigilanzstörungen oder Beuge- bzw. Strecksynergismen.^{33–35} Bei noch weiter angestiegenem intrakranialen Druck kann es zur Cushing-Triade bestehend aus Hypertonie, Bradykardie und Dyspnoe kommen.^{36,37} Im weiteren Verlauf können Bewusstseinsstörungen wie Somnolenz, Sopor oder Koma eine Folge sein. Schließlich kommt es bei unbehandelt steigendem Hirndruck zur oberen und unteren Einklemmung, die letal enden kann.³⁸

Um die Folgen eines erhöhten intrakranialen Drucks zu vermeiden, werden in der Neurochirurgie unterschiedliche Drainagen, wie z.B. die externe ventrikuläre Drainage (EVD) oder ventrikuloperitoneale Shunts (VP-Shunts) verwendet.^{14,15,39–45} Diagnostisch kann man durch sie temporäre Kontrollen bei einem Hydrozephalus oder einem gesteigerten intrakranialen Druck durchführen.^{15,39,40,46–51} Therapeutisch dienen sie dazu, das Blut oder den obstruierten Liquor abzulassen und so das Gehirn zu entlasten, indem der intrakraniale Druck wieder sinkt.^{14,52–59}

1.1.3. Externe ventrikuläre Drainagen und ventrikuloperitoneale Shunts

Die Anlage einer EVD zählt mittlerweile zu den häufigsten neurochirurgischen Eingriffen.^{60–65} Die erstmalige Umsetzung eines solchen Eingriffs erfolgte 1744 durch Claude-Nicholas Le Cat.^{60,62} Zielregion bei der Anlage einer EVD ist einer der beiden Seitenventrikel.^{66–68} Um dorthin zu gelangen, wird zunächst eine Bohrlochtrepantation durchgeführt.^{66,67,69} Der Katheter wird anschließend durch dieses Bohrloch vorgeschoben.^{66,67} Bei der Anlage der EVD sollte das Vorschieben des Katheters im Idealfall durch stumme Hirngebiete erfolgen.⁶⁶ Eine mögliche Indikation für einen solchen Eingriff ist der gestörte Abfluss des *Liquor cerebrospinalis* durch den *aquaeductus mesencephali* oder den vierten Ventrikel.⁶⁶ Generell ist zu erwähnen, dass es sich bei der Anlage einer EVD um eine invasive Maßnahme handelt.⁶⁶ Im Vergleich dazu ist eine lumbale Drainage eine weniger invasive Maßnahme, weshalb sie beim Vorliegen eines *hydrocephalus communicans* der EVD-Anlage vorgezogen werden sollte.⁶⁶ Ventrikuloperitoneale bzw. –atriale Shunts sind zu wählen, sobald bei einem *hydrocephalus communicans* eine dauerhafte Drainage des Liquors notwendig wird.⁶⁶ Bei der EVD handelt es sich um ein geschlossenes System, bestehend aus dem Drainageschlauch, einer Tropfkammer und einem Drainagebeutel.⁶⁶ Dabei mündet der Drainageschlauch in die Tropfkammer, die durch ein Zwischenstück, an dem sich meist ein Dreiwegehahn befindet, mit dem wechselbaren Drainagebeutel verbunden ist.⁶⁶ Die Liquorabflussrate wird durch die Höhenverstellung der Tropfkammer im Vergleich zu den Seitenventrikeln beeinflusst.⁶⁶ Wird das System an einen Druckwandler angeschlossen, kann der intrakranielle Druck (ICP) direkt bestimmt werden.⁷⁰ Ein solches System ist in Abbildung 3 dargestellt.

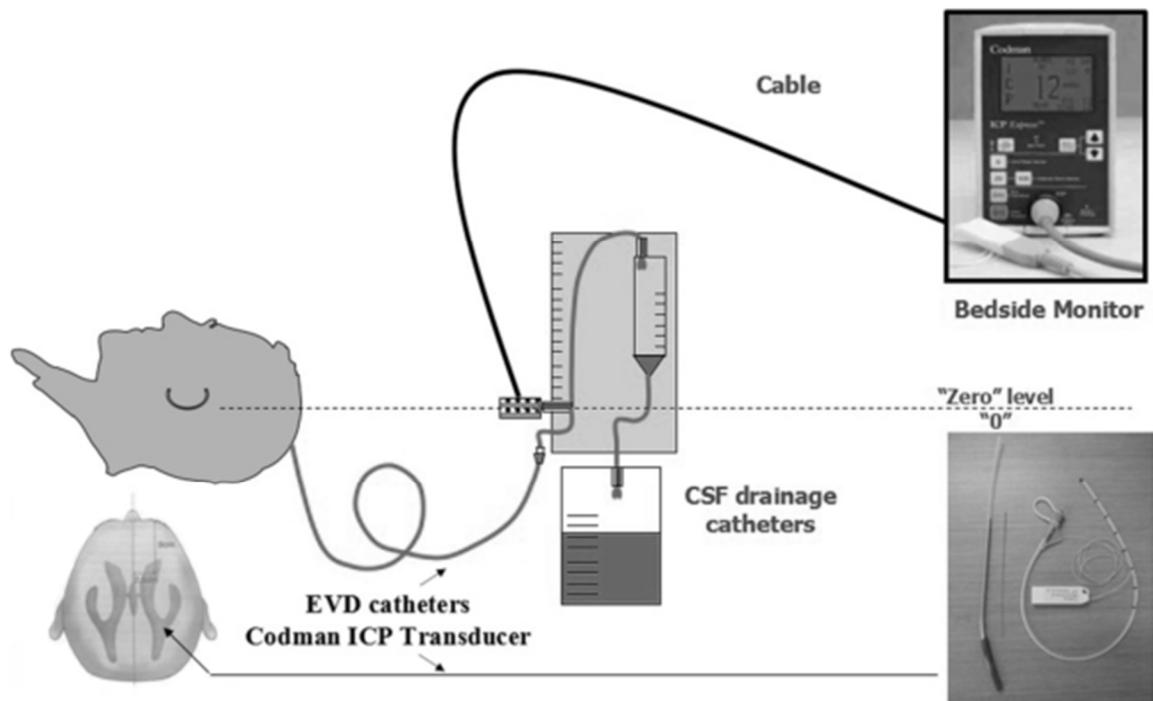


Abbildung 3: Bestandteile und Aufbau der EVD mit angeschlossenem Druckwandler. (Quelle: Shi et al.⁷⁰)

Die Anlage eines VP-Shunts ist der der EVD in einigen Punkten ähnlich. So wird auch hier die Schädeldecke trepaniert und der Katheter anschließend möglichst durch stumme Hirngebiete in einen der Seitenventrikel vorgeschoben. An den Katheter wird im Unterschied zur EVD allerdings nun ein Ventilsystem angeschlossen, mithilfe dessen man den Liquorabfluss steuern kann.⁷¹ Dieses Ventilsystem wird subcutan hinter dem Ohr platziert und über einen ebenfalls subcutan gelegenen Schlauch bis zum Bauch fortgeführt. Schließlich mündet der Schlauch in die Peritonealhöhle. Hier kann der abfließende Liquor resorbiert werden.

Die Anlage einer EVD ist zumeist initial notwendig, um für eine schnelle Druckentlastung des Gehirns zu sorgen, während ein VP-Shunt verwendet wird, wenn eine dauerhafte Ableitung des Liquors erforderlich ist.^{72,73} Außerdem unterscheiden sich die beiden Verfahren in ihrem Risiko für iatrogen verursachte Hämorrhagien durch den jeweiligen Eingriff.⁷⁴ So beträgt dieses Risiko bei Anlage einer EVD generell 20,5%, wobei die Hämorrhagie in 1,4% der Fälle symptomatisch verläuft.⁷⁴ Bei VP-Shunts beträgt das Risiko generell 43,1% und symptomatische Hämorrhagien treten in 2,9% der Fälle auf.⁷⁴ Neben der Hämorrhagie ist aber vor allem die Infektion der Ventrikel (Ventrikulitis) eine

hochproblematische Komplikation solcher Drainagen.^{47,52,66,75–80}

1.1.4. Infektionen der Ventrikel

Normalerweise ist das Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke gut vor Infektionen geschützt, da es potenziell pathogenen Erregern enorm erschwert wird, in die Liquorräume vorzudringen. Wenn diese Verteidigung allerdings umgangen wird, kann das Gehirn nach kurzer Zeit bereits einer großen Menge Erregern ausgesetzt sein. Ein hohes Risiko haben Patienten, bei denen invasive neurochirurgische Eingriffe durchgeführt wurden, denn die Infektion stellt nach neurochirurgischen Eingriffen eine ernstzunehmende Komplikation dar.^{75,81–89} Nach neurochirurgischen Eingriffen beträgt die Inzidenz einer Infektion des Gehirns ungefähr 3%.⁹⁰ Insbesondere Patienten mit EVD, intracranialem Stent oder VP-Shunt sind betroffen.^{15,39,46} Bei diesen Patienten beträgt die Inzidenz einer Infektion meist zwischen 10-17%,⁴⁶ abhängig von der Institution sogar bis zu ca. 32%.⁹¹ Weitere mögliche Komplikationen sind Shuntdefekte wie etwa eine Obstruktion oder mechanische Probleme.¹⁵ Das Erregerspektrum, das eine solche Ventrikulitis auslösen kann, ist relativ breit, jedoch finden sich als häufigste Erreger typische Hautkeime, wie *Staphylococcus spp.*,^{82,92} wobei grampositive, Koagulase-negative Staphylokokken dominieren.^{39,82,84} Zu den Symptomen der Ventrikulitis zählen im frühen Stadium Kopf- oder Nackenschmerzen, schmerzhafter kranialer Druck oder Verwirrtheit. Spätere Symptome sind Vertigo, verschwommene Sprache, mentale Instabilität und Rigor. In schweren Fällen können die Symptome auch einen Hydrozephalus, Hirnabszesse oder den vorübergehenden Verlust des Bewusstseins umfassen. Schließlich ist eine solche Infektion auch mit einer hohen Mortalitätsrate und schweren neurologischen Folgeerscheinungen assoziiert, sofern die Erkrankung nicht in einem frühen Stadium erkannt und mit effektiver antibiotischer Therapie behandelt wird.^{93,94} Als bisheriger Standard wurden im Universitätsklinikum Frankfurt am Main zur Therapie der Ventrikulitis Meropenem (3x2g) sowie Vancomycin (2x1g) als Bolus verabreicht.

1.2. Meropenem

1.2.1. Wirkmechanismus von Meropenem

Meropenem ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Carbapeneme und wird daher den β -Lactam-Antibiotika zugeordnet.⁹⁵⁻⁹⁹ β -Lactam-Antibiotika zählen zu den ältesten und am weitest verbreiteten Antibiotika.¹⁰⁰ Bereits 1957 haben Park und Strominger deren Interaktion mit der bakteriellen Zellwandsynthese als Wirkweise entdeckt.¹⁰⁰ So wirkt auch Meropenem bakterizid, indem es die bakterielle Zellwandsynthese inhibiert,⁹⁵ weshalb β -Lactam-Antibiotika ausschließlich gegen proliferierende Bakterien wirken. Die Zellwand ist eine essenzielle Struktur aus Polysacchariden, die die meisten bakteriellen Zellen umgibt.^{100,101} Sie hat die Aufgabe, die Zytoplasmamembran der Bakterien osmotisch zu stabilisieren.¹⁰⁰ Die Zellwand besteht unter Anderem aus Peptidoglykanen, die sich aus Glykanketten mit angelagerten Peptiden zusammensetzen.¹⁰⁰⁻¹⁰² Die Glykanketten bestehen abwechselnd aus N-Acetylglucosamin und N-Acetylmuraminsäure.^{100,101} Die Peptide vernetzen je zwei parallel angeordnete Glykanketten zu einer Mureinmatrix.^{100,101} Bei grampositiven Erregern macht das Murein ca. 50% der Bakterienzellwand aus, bei gramnegativen Erregern nur rund 5-10%, was ein Grund für die unterschiedliche Wirksamkeit von Antibiotika wie Vancomycin auf grampositive Bakterien im Vergleich zu gramnegativen Bakterien darstellt. Das Enzym, das diese Vernetzung katalysiert, ist die D-Alanin-Transpeptidase.¹⁰³ Sie kommt nur in Bakterien vor und verbindet den D-Alanyl-Rest einer Peptidseitenkette mit der Aminogruppe einer anderen Peptidseitenkette. β -Lactam-Antibiotika weisen eine strukturelle Ähnlichkeit zu D-Alanyl-D-Alanin auf. Dadurch können β -Lactam-Antibiotika als Substratanaloga unter Öffnung des β -Lactam-Ringes kovalent an Serin im aktiven Zentrum der D-Alanin-Transpeptidase binden und das Enzym irreversibel blockieren.¹⁰⁰ Fällt die Quervernetzung aus, wird die Zellwand des Bakteriums instabil und aufgrund der daraus resultierenden verminderten osmotischen Resistenz kommt es schließlich zur Zellyse des Bakteriums.^{100,104} Somit ist die D-Alanin-Transpeptidase ein guter Angriffspunkt für die antibiotische Therapie. Dies wird in Abbildung 4 verdeutlicht.

Meropenem zählt zu den Breitspektrum-Antibiotika und wird typischerweise bei kritisch

kranken Patienten eingesetzt.^{98,99,105–108} Es zeigt sowohl gegen grampositive, als auch gegen gramnegative Bakterien Wirksamkeit, sowie gegen Anaerobier.^{106,109–111}

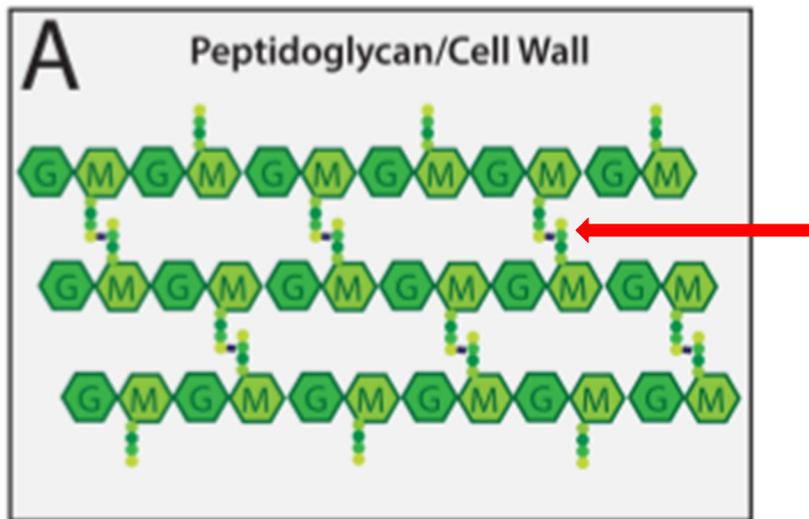


Abbildung 4: Angriffspunkt der β -Lactam-Antibiotika. Der Pfeil zeigt auf zwei quervernetzte Peptidseitenketten. Die β -Lactam-Antibiotika greifen an dieser Stelle an, indem sie die D-Alanin-Transpeptidase inhibieren. (Quelle: erstellt nach einer Abbildung aus Mitchell et al.¹⁰⁰)

1.2.2. Pharmakokinetik von Meropenem

Meropenem weist eine sehr geringe Proteinbindung auf und wird aus der Blutbahn hauptsächlich unverändert über den Urin ausgeschieden.^{105,106,112,113} So werden ca. 70% unverändert und 28% als inaktiver Metabolit ausgeschieden.^{105,106,112} Hierzu trägt auch seine Stabilität gegen die menschliche renale Dehydropeptidase I bei, weshalb bei der Therapie mit Meropenem im Unterschied zu beispielsweise Imipenem kein Dehydropeptidase I-Inhibitor wie Cilastatin benötigt wird.¹⁰⁶ Der inaktive Metabolit von Meropenem entsteht als Stoffwechselprodukt aus unspezifischer Hydrolyse im Plasma, sowie zu geringen Teilen durch die renale Dehydropeptidase I.¹¹² Außerdem sind hierbei möglicherweise bestimmte Enzymsysteme des Gewebes beteiligt.¹¹² Die Halbwertszeit von Meropenem beträgt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion etwa eine Stunde, während sie bei Patienten mit akutem Nierenversagen auf über 5,7 Stunden ansteigt.^{105,106} Bei einer gesteigerten Kreatinin-Clearance ist die Halbwertszeit von Meropenem eher gering. Ersichtlich wird dies an einer Studie, in der zehn Patienten im Alter zwischen 48 und 75 Jahren mit erfolgter Ventrikulostomie bei vorliegendem *hydrocephalus* an einer extrazerebralen Infektion erkrankten, die mit Meropenem

therapiert wurde.¹¹⁴ Die Hälfte dieser Patienten hatte eine gesteigerte Kreatinin-Clearance mit Werten bis 160ml/min.¹¹⁴ Bei diesen Patienten war die Halbwertszeit von Meropenem mit Werten zwischen 1,01 Stunden und 1,44 Stunden und einem Mittelwert von 1,224 Stunden um einiges geringer als bei den Patienten mit normwertiger oder zu geringer Kreatinin-Clearance.¹¹⁴ Hier betrug die Halbwertszeit zwischen 1,41 Stunden und 2,72 Stunden und im Mittel 2,15 Stunden.¹¹⁴ Man erkennt, dass die Halbwertszeit von Meropenem bei Patienten mit gesteigerter Kreatinin-Clearance eher im unteren Normbereich liegt. Die Wirksamkeit von Meropenem ist zeitabhängig.^{99,108,109,115,116} Dies bedeutet, dass die Wirkstoffkonzentration möglichst lange oberhalb der minimalen Hemmkonzentration liegen sollte ($t > \text{MHK}$; Zeit oberhalb der MHK).¹¹⁷⁻¹²³ Es hat sich gezeigt, dass die Konzentration von Meropenem im Plasma mindestens in 40% der Zeit des Dosierungsintervalls oberhalb der minimalen Hemmkonzentration liegen muss, um eine optimale Wirksamkeit zu erreichen.¹⁰⁵ Neuere Studien deuten an, dass für kritisch kranke Patienten eine Plasmakonzentration von Meropenem oberhalb der minimalen Hemmkonzentration in 100% der Zeit des Dosierungsintervalls angemessener wäre.^{105,109,124}

1.2.3. Nebenwirkungen von Meropenem

Zu den Nebenwirkungen von Meropenem zählen akute allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock. Außerdem kann es zu Hypokaliämien, Schwindel, Verwirrtheit, Parästhesien, Krämpfen, Verminderung des Gehör-, Gleichgewichts- und Sehsinnes sowie Übelkeit und Erbrechen kommen. Schließlich können durch die Beeinflussung der Darmflora auch Diarrhoen auftreten.

1.3. Vancomycin

1.3.1. Wirkmechanismus von Vancomycin

Vancomycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptide und wurde 1958 zugelassen.¹²⁵⁻¹³⁰ Es wird zur Therapie bei Infektionen mit grampositiven Bakterien verwendet.^{127,130-134} Es hat insbesondere bei der Therapie von schweren

Staphylokokkeninfekten (inklusive MRSA; Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*) einen hohen Stellenwert^{125–128,132,135–137} und gilt als Reserveantibiotikum, weshalb es sich prinzipiell für die Therapie einer Ventrikulitis eignet, da hier grampositive, Koagulase-negative Staphylokokken die häufigsten Erreger darstellen.^{39,82} Vancomycin wirkt allerdings ausschließlich gegen grampositive Bakterien bakterizid, indem es deren Zellwandsynthese inhibiert und ist gegen gramnegative Bakterien wirkungslos.¹²⁹ Vancomycin lagert sich an das freie C-terminale Ende der Peptidseitenketten der Peptidoglykanstränge der bakteriellen Zellwand an und inhibiert dadurch die Quervernetzung des Peptidoglykans durch die D-Alanin-Transpeptidase.¹²⁹ Aufgrund der daraus resultierenden erniedrigten osmotischen Resistenz kommt es, wie auch bei Meropenem, schließlich zur Zellyse des Bakteriums.

1.3.2. Pharmakokinetik von Vancomycin

Vancomycin weist eine Proteinbindung von ungefähr 50% mit einem Verteilungsvolumen von ca. 0,4-1l/kg auf.¹²⁵ Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit von Vancomycin etwa drei bis sechs Stunden.¹²⁵ Vancomycin wird nicht metabolisiert und wird somit unverändert mit dem Urin ausgeschieden.¹²⁵ Daher steht die Clearance von Vancomycin in einem linearen Zusammenhang zur glomerulären Filtrationsrate (GFR).¹²⁵ Somit ist davon auszugehen, dass bei gesteigerter GFR bzw. Kreatinin-Clearance, die Clearance von Vancomycin ebenfalls entsprechend erhöht sein müsste, wodurch sich zudem eine niedrigere Halbwertszeit ergeben würde, als bei normaler Nierenfunktion. Die Gewebegängigkeit ist sehr variabel.¹²⁵ Bei oraler Gabe wird Vancomycin praktisch nicht resorbiert, was wiederum dazu führt, dass orale Präparate beispielsweise zur Therapie einer *Clostridium difficile* assoziierten Diarrhoe verwendet werden können. Die bakterizide Aktivität von Vancomycin ist ebenfalls zeitabhängig und nicht konzentrationsabhängig.¹²⁵ Besonders gut zur Vorhersage der Effektivität einer Vancomycintherapie eignet sich daher das Verhältnis von AUC/MHK (*area under the curve/* Minimale Hemmkonzentration).^{125,126,138} Die Leitlinien für das therapeutische Monitoring für Vancomycin von der *American Society of Health-System Pharmacists*, IDSA, und der *Society of Infectious Diseases Pharmacists* schlagen

Zielkonzentrationen für Vancomycin von über 10mg/l vor,^{139,140} um die Entstehung von resistenten Stämmen zu verhindern.^{126,128,140} Außerdem sollte die Konzentration zwischen 15-20mg/l liegen,¹⁴⁰⁻¹⁴³ um die Gewebgängigkeit zu verbessern und die Wahrscheinlichkeit des Erreichens der optimalen Serumkonzentration zu erhöhen, was schließlich dazu führt, dass auch das klinische Outcome besser wird.^{125,126,140} Schließlich sollte das Verhältnis von AUC/MHK laut den Leitlinien der IDSA und der *Society of Infectious Diseases Pharmacists* bei einem Wert von über 400 liegen.^{125,126,139,144-146} Dieses Verhältnis wird auch durch die klinische Evidenz unterstützt.¹²⁵

1.3.3. Nebenwirkungen von Vancomycin

Eine schwere Nebenwirkung von Vancomycin ist allerdings seine starke Nephrotoxizität.^{125,126,147-151} Weitere Nebenwirkungen sind Ototoxizität, allergische Reaktionen und das *Red-Man-Syndrom*.¹⁵²⁻¹⁵⁵ Dieses entsteht durch Histaminfreisetzung, wenn die i.v.-Gabe zu rasch erfolgte, wodurch es zur Rötung und Juckreiz oder Brennen im Gesicht und am Hals kommen kann.¹⁵² Zusätzlich können Blutdruckabfall und Angioödeme auftreten. Um ein solches *Red-Man-Syndrom* zu vermeiden, sollte man auf ein langsames Anfluten des Wirkstoffes achten.

1.4. Pharmakokinetik

Entscheidend für eine adäquate Therapie der Ventrikulitis ist die richtige Dosierung der Antibiotika, wobei man hierfür deren Pharmakokinetik berücksichtigen muss.

1.4.1. Pharmakokinetische Parameter

Trägt man die Plasmakonzentration eines Wirkstoffes gegen die Zeit grafisch auf, so erhält man eine sog. Bateman-Funktion.¹⁵⁶ Eine solche Bateman-Funktion ist in Abbildung 5 dargestellt. Sie repräsentiert die Vorgänge der Freisetzung, Resorption, Distribution, Metabolisierung und Elimination.^{156,157} Der Verlauf der Bateman-Funktion kann sich für verschiedene Applikationsformen erheblich voneinander unterscheiden.¹⁵⁶

So ist die Wirkstoffkonzentration bei intravenöser (i.v.)-Gabe beispielsweise unmittelbar nach Applikation maximal, während sie bei Gabe per os (p.o.) erst nach einer gewissen Zeit ihr Maximum erreicht, da die Resorption des Arzneimittels hier noch einige Zeit benötigt.¹⁵⁸ Die Fläche unterhalb dieser Bateman-Funktion wird *area under the curve* (AUC) genannt.¹⁵⁸ Sie ist proportional zur Substanzmenge, die resorbiert wurde und somit ein Maß für diese.¹⁵⁸ Sie ist unabhängig von der Resorptionsgeschwindigkeit des Arzneimittels.¹⁵⁶

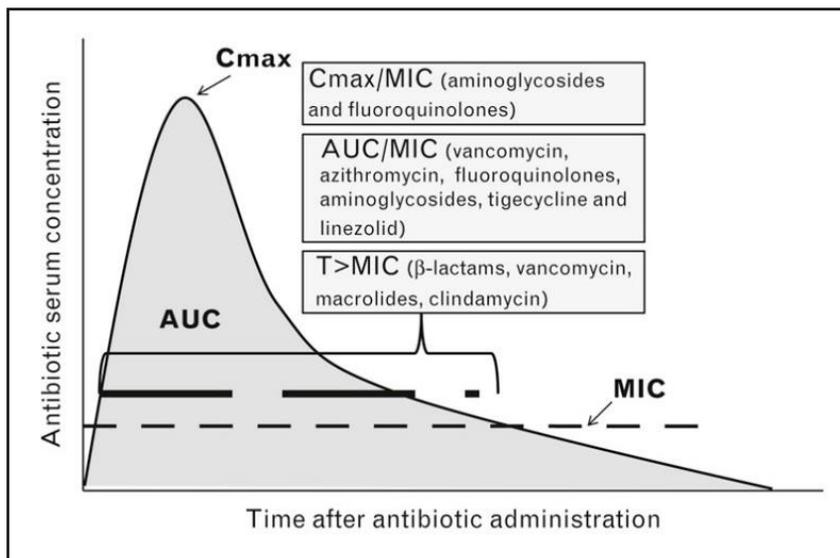


Abbildung 5: Bateman-Funktion. Dargestellt sind pharmakokinetische Parameter wie die maximale Wirkstoffkonzentration (C_{max}), die *area under the curve* (AUC) und die Minimale Hemmkonzentration (MHK, hier: MIC). Bei Vancomycin und β -Lactam-Antibiotika wie Meropenem ist für deren Wirksamkeit vor allem die Zeit oberhalb der MHK entscheidend ($T > MIC$). (Quelle: Jakob¹¹³)

Polymorphismen spielen in der Pharmakokinetik ebenfalls eine Rolle.¹⁵⁸ Es handelt sich um genetisch bedingte Defekte fremdstoffmetabolisierender Enzyme, die individuell unterschiedliche Metabolisierungsgeschwindigkeiten für manche Arzneimittel bedingen.¹⁵⁸ In diesem Zusammenhang unterscheidet man *poor metabolizer* und *rapid metabolizer*.¹⁵⁸

Für ein Arzneimittel gibt es eine minimal therapeutische Konzentration, die für die Wirksamkeit des Arzneimittels mindestens erreicht werden muss, sowie eine minimal toxische Konzentration, bei der erste toxische Symptome auftreten.¹⁵⁹ Für Antibiotika wie Meropenem und Vancomycin ist hier vor allem die minimale Hemmkonzentration entscheidend, die der allgemeinen minimalen therapeutischen Konzentration entspricht.¹⁵⁸ Die therapeutische Breite ist der Bereich zwischen der minimalen

therapeutischen Konzentration und der minimalen toxischen Konzentration.¹⁵⁹ Die Plateauzeit beschreibt das Zeitintervall, in dem der Wirkstoffspiegel im Plasma oberhalb eines bestimmten Wertes, wie beispielsweise der minimalen therapeutischen Konzentration, liegt.¹⁵⁹

Die Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels beschreibt das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Verfügbarkeit eines applizierten Präparates am Wirkort.¹⁵⁶ Bei i.v.-Applikation liegt die Bioverfügbarkeit definitionsgemäß bei 100%.¹⁵⁸ Ermittelt wird die Bioverfügbarkeit in der Regel aus der Konzentration des Arzneimittels im Plasma oder im Urin, was allerdings bei topischer Anwendung nicht möglich ist, da die Arzneimittel hier meist erst zum Wirkort penetrieren und erst sekundär in den Blutkreislauf.¹⁵⁹ Die Bioverfügbarkeit kann je nach Handelspräparat stark schwanken, selbst wenn in zwei verschiedenen Präparaten die gleiche Wirkstoffdosis verwendet wurde.¹⁵⁹ Die Bioverfügbarkeit wird zudem bestimmt durch die Resorptionsgeschwindigkeit und Resorptionsquote des Wirkstoffes, sowie durch das Ausmaß des *First-pass*-Effektes.¹⁵⁹ Der *First-pass*-Effekt beschreibt das Ausmaß der Metabolisierung von aus dem Darm resorbierten Arzneimitteln beim ersten Durchgang durch die Leber.¹⁵⁶ Da die AUC unabhängig von der Resorptionsgeschwindigkeit ist, sind bei vollständiger Resorption und gleicher Dosis die AUCs bei i.v.-Injektion und oraler Gabe trotz eines unterschiedlichen Kurvenverlaufes der Bateman-Funktion gleich groß.¹⁵⁹ Dies ermöglicht, bei beliebiger Applikation eines Arzneimittels, das Ausmaß der Bioverfügbarkeit zu ermitteln.¹⁵⁹ Man führt in zwei getrennten Versuchen eine i.v.-Injektion bzw. eine zu untersuchende andere Applikationsform des Arzneimittels bei gleicher Dosierung durch und berechnet jeweils die AUC.¹⁵⁹ Teilt man nun die AUC der interessierenden Applikationsform (AUC_x) durch die der i.v.-Injektion ($AUC_{i.v.}$), erhält man das Ausmaß der Bioverfügbarkeit, die auch als absolute Bioverfügbarkeit (F_{abs}) bezeichnet wird: $F_{abs} = \frac{AUC_x}{AUC_{i.v.}}$.¹⁵⁹ Die relative Bioverfügbarkeit (F_{rel}) beschreibt das Verhältnis der AUCs zweier verschiedener Präparate des gleichen Wirkstoffes und wird äquivalent zur absoluten Bioverfügbarkeit berechnet: $F_{rel} = \frac{AUC_{Präparat1}}{AUC_{Präparat2}}$.¹⁵⁶ Von Bedeutung ist die relative Bioverfügbarkeit vor allem dann, wenn bei einem Arzneimittel keine i.v.-Applikation möglich ist.¹⁵⁹ Die Geschwindigkeit der Resorption wird durch Parameter, wie die maximal erreichte Plasmakonzentration (c_{max}) und dem Zeitpunkt

nach der Applikation, zu dem die maximale Plasmakonzentration erreicht wird (t_{\max}), angegeben.¹⁵⁶ Bei hoher Resorptionsgeschwindigkeit ist c_{\max} groß und t_{\max} klein.¹⁵⁹ Zwei Arzneimittel, die identische Wirkstoffe enthalten, gelten als bioäquivalent, wenn sie in F_{rel} , c_{\max} und t_{\max} ähnlich sind.¹⁵⁶ Sind zwei Arzneimittel bioäquivalent, so gelten sie als wirkungsgleich und können daher ohne Risiken für den Patienten ausgetauscht werden.¹⁵⁹

Das Volumen, in dem sich eine Substanz verteilt, nennt man Verteilungsvolumen (V).¹⁵⁹ Man nimmt hierbei an, dass sich der gesamte Organismus wie ein einziger Verteilungsraum verhält und sich das Pharmakon sofort homogen und vollständig verteilt.^{159,160} Bei rascher intravenöser Injektion der Substanz gilt: $V = \frac{D}{C_0}$, wobei D die applizierte Dosis und C_0 die Plasmakonzentration zum Zeitpunkt $t = 0$ bezeichnet, für den Fall einer sofortigen, homogenen Verteilung des Arzneimittels bei i.v.-Injektion.¹⁶⁰ Das Verteilungsvolumen ist eine fiktive Größe,¹⁵⁸ die das Körpervolumen auch übersteigen kann, was bedeuten kann, dass sich die Substanz in bestimmten Geweben anreichert.¹⁶⁰ Das Produkt aus Verteilungsvolumen und Blutkonzentration ergibt die Substanzmenge im Organismus.¹⁵⁹ Durch das Verteilungsvolumen erhält man eine Korrelation zwischen Dosis und erreichter Plasmakonzentration.¹⁵⁹ Dadurch ist erkennbar, ob sich das Arzneimittel evtl. in tiefen Kompartimenten anreichert und diese somit eine Depotfunktion übernehmen könnten.¹⁵⁹ Durch solch ein Depot wird das Arzneimittel sehr langsam und über einen langen Zeitraum zurück in das Plasma abgegeben, was zu einer langen Wirkungsdauer führt.¹⁵⁹

Die Clearance beschreibt ein fiktives Plasmavolumen, das in einer bestimmten Zeiteinheit von einem Arzneimittel vollständig befreit wurde.¹⁵⁸ Die Gesamtkörperclearance (CL) berechnet sich: $CL = \frac{D}{AUC}$.¹⁵⁸ Häufig setzt sich die Gesamtkörperclearance aus der renalen (CL_{ren}) und der hepatischen Clearance (CL_{hep}), sowie weiteren Organclearances zusammen.¹⁵⁶ Für die jeweiligen Organclearances (CL_{Organ}) gilt: $CL_{\text{Organ}} = Q * E$, wobei Q die jeweilige Organdurchblutung bezeichnet und E für den Extraktionsquotienten steht.¹⁵⁹ Für diesen gilt: $E = \frac{(C_{\text{arteriell}} - C_{\text{venös}})}{C_{\text{arteriell}}}$.¹⁵⁹ Bedeutsam ist die Clearance, da sie neben der verwendeten Dosis der bestimmende Faktor für die Höhe des mittleren Plasmaspiegels im *steady state* während einer

Dauermedikation ist.¹⁵⁹ Der *steady state* ist ein Zustand, in dem die zugeführte Dosis genauso groß ist, wie die ausgeschiedene Menge des Arzneimittels.¹⁶⁰ Man nennt diesen Zustand auch Fließgleichgewicht, da hier die Plasmakonzentrationen des Arzneimittels konstant bzw. stabil bleiben.¹⁶⁰

Die Eliminations- oder Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$ bezeichnet das Zeitintervall, nach dem die Plasmakonzentration auf die Hälfte ihres Ausgangswertes gesunken ist.¹⁵⁶ Sie berechnet sich als: $t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e}$, wobei k_e die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante darstellt.¹⁶⁰ Man kann die Plasmahalbwertszeit auch grafisch ermitteln.¹⁵⁹ Bei einer Kinetik 1. Ordnung ist die Halbwertszeit unabhängig von der Plasmakonzentration und somit konstant.¹⁶⁰ Die Wirkhalbwertszeit gibt im Gegensatz zur Plasmahalbwertszeit die Zeit an, in der die Wirkung des Arzneimittels auf die Hälfte abgesunken ist.¹⁵⁹ Die Plasmahalbwertszeit ermöglicht die Einteilung von Arzneimitteln in kurz-, mittellang- und langwirksame Medikamente.¹⁵⁹ Zudem wird bei Langzeittherapien mittels der Plasmahalbwertszeit die Dosierung bei wiederholter Applikation berechnet.¹⁵⁹ Zum einen kann man durch sie vorhersagen, wie lange es dauert, bis ein Arzneimittel den Organismus wieder vollständig verlassen hat, wann also keine Wirkungen und Nebenwirkungen mehr zu erwarten sind.¹⁵⁹ Zum anderen kann man abschätzen, wann sich ein *steady state* eingestellt hat.¹⁵⁹

Eine Kinetik 0. Ordnung wird auch als Sättigungskinetik bezeichnet.¹⁵⁸ Einer solchen Kinetik folgen alle Vorgänge, bei denen eine konstante Menge eines Wirkstoffes pro Zeiteinheit resorbiert, verteilt oder eliminiert wird.¹⁶⁰ Bei Vorgängen, die nach einer Kinetik 1. Ordnung ablaufen, sind hingegen alle Vorgänge der Resorption, Verteilung oder Elimination in ihrer Geschwindigkeit proportional zur Menge des Wirkstoffes.¹⁶⁰ Solange alle pharmakokinetischen Prozesse nach einer Kinetik 1. Ordnung verlaufen, gilt das Dost-Prinzip. Es besagt, dass die applizierte Wirkstoffmenge proportional zur AUC ist.

1.4.2. Pharmakokinetische Modelle

Ein pharmakokinetisches Modell soll mittels mathematischer Beziehungen das Verhalten der Pharmakokinetik eines Arzneimittels im zu untersuchenden System charakterisieren.^{156,159} Hierfür wird der Organismus in verschiedene Kompartimente, also Verteilungsräume, aufgeteilt.¹⁵⁹ In einem solchen Kompartiment sind die Wirkstoffkonzentrationen überall gleich groß.¹⁵⁹ Bei einem Einkompartiment-Modell nimmt man an, dass sich das Arzneimittel unmittelbar nach der Applikation gleichmäßig im Kompartiment verteilt.¹⁵⁹ Es handelt sich um ein offenes Einkompartiment-Modell, wenn das Arzneimittel zusätzlich eliminiert werden kann.¹⁵⁸ Ein solches offenes Einkompartiment-Modell ist in Abbildung 6 dargestellt. Beim Mehrkompartiment-Modell verteilt sich der Arzneistoff in alle Kompartimente, jedoch mit unterschiedlicher Geschwindigkeit.¹⁵⁹ Bei diesem Modell gibt es ein zentrales Kompartiment, das sich von seiner Kinetik wie Blut verhält, das als Transportorgan dient.¹⁵⁹ Außerdem gibt es periphere Kompartimente.¹⁶⁰ Diese werden als tiefe Kompartimente bezeichnet, wenn der Stoffaustausch zwischen dem zentralen Kompartiment und diesem peripheren Kompartiment sehr langsam stattfindet.¹⁵⁹ Ein Zweikompartiment-Modell ist in Abbildung 7 gezeigt.



Abbildung 6: Darstellung eines offenen Einkompartiment-Modells.

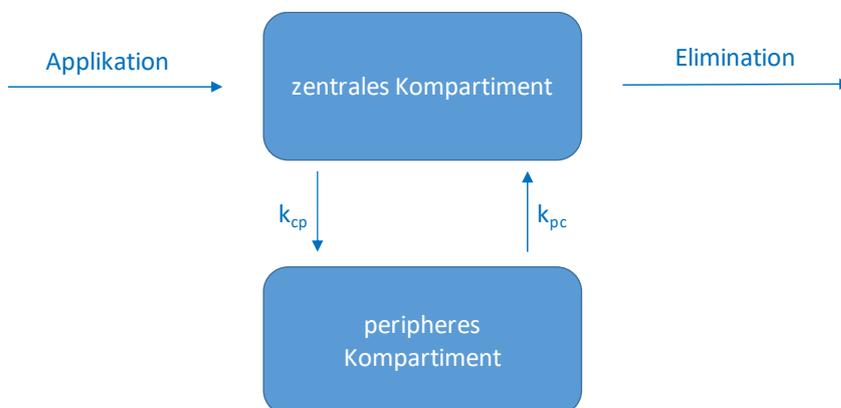


Abbildung 7: Darstellung eines Zweikompartiment-Modells.

Betrachten wir zunächst die Kinetik nach i.v.-Injektion in einem Einkompartiment-Modell. Wenn die tatsächliche Konzentration des Arzneimittels im Verhältnis zur Sättigungskonzentration des Eliminationssystems gering ist, so handelt es sich bei der Wirkstoffelimination um eine Kinetik 1. Ordnung.¹⁵⁹ In den meisten Fällen ist diese Bedingung erfüllt, da normalerweise nur recht niedrige Konzentrationen erreicht werden.¹⁵⁸ Man erhält im Falle eines Einkompartiment-Modells für die Abnahmegeschwindigkeit des Plasmaspiegels (v_e): $v_e = -\frac{dC}{dt} = k_e * C$, wobei C für den Plasmaspiegel des Wirkstoffes zur Zeit t steht.¹⁵⁹ Durch Integration erhält man: $C = C_0 * e^{-k_e * t}$.¹⁵⁸ Logarithmische Umformung ergibt: $\ln(C) = \ln(C_0) - k_e * t$.¹⁵⁹ Bei grafischer Darstellung dieser logarithmischen Gleichung lässt sich aus dem Graphen leicht die Plasmahalbwertszeit bestimmen.¹⁵⁶ Außerdem kann anhand der Steigung der Geraden auf die Eliminationsgeschwindigkeit geschlossen werden.¹⁵⁹ Je stärker die Gerade in dem halblogarithmisch aufgetragenen Graphen fällt, desto größer ist die Eliminationsgeschwindigkeit.¹⁵⁹ Eine solche Kinetik ist in Abbildung 8 dargestellt.

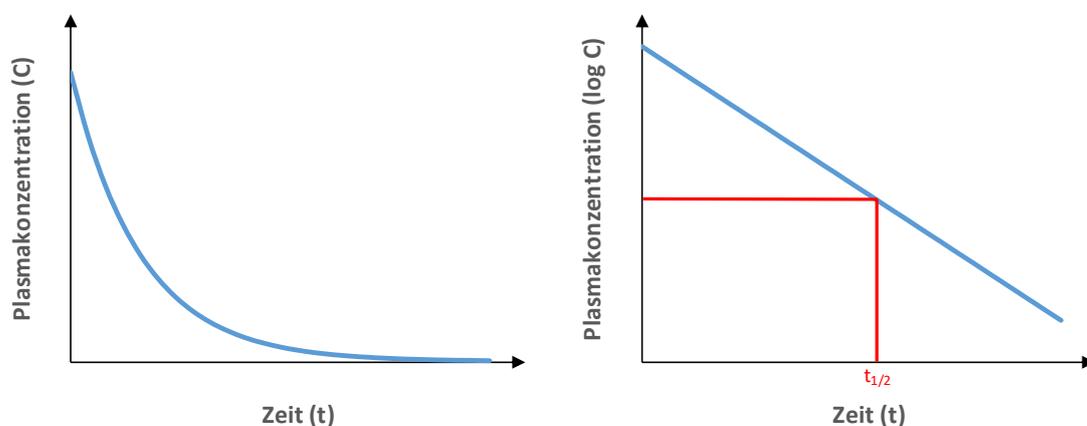


Abbildung 8: links: Abnahme des Plasmaspiegels eines Arzneimittels nach i.v.-Injektion in einem Einkompartiment-Modell; rechts: halblogarithmische Darstellung. Aus dieser Art der Darstellung lässt sich am Graphen leicht die Plasmahalbwertszeit ablesen. (Quelle: erstellt nach einer Abbildung aus Mutschler et al.¹⁵⁹)

In der Realität kommt es eher selten vor, dass sich ein Arzneimittel in einem einzigen Kompartiment verteilt.¹⁵⁹ Ein Zweikompartiment-Modell zeigt sich bei einer i.v.-Injektion dadurch, dass bei der halblogarithmischen Darstellung die Plasmakonzentration anfangs schnell fällt, ehe sie auf einer Geraden liegt.¹⁵⁹ Dies

veranschaulicht Abbildung 9.

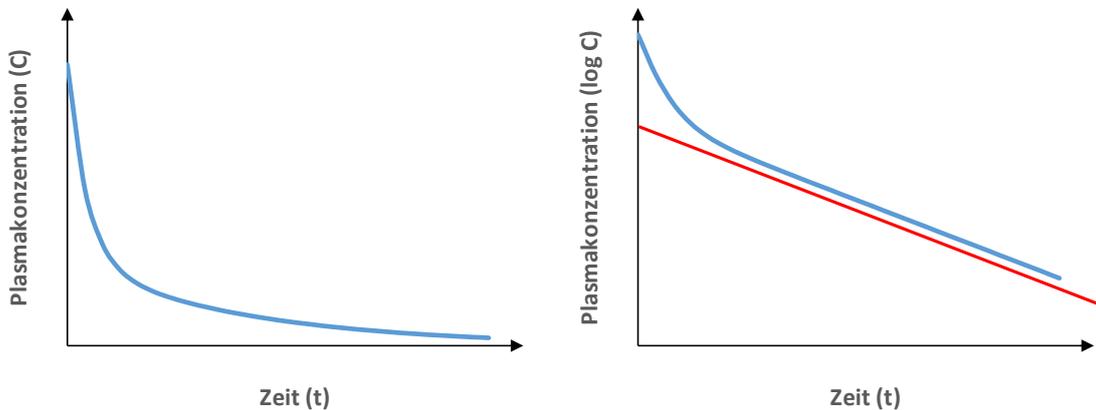


Abbildung 9: links: Abnahme des Plasmaspiegels eines Arzneimittels nach i.v.-Injektion in einem Zweikompartiment-Modell; rechts: halblogarithmische Darstellung. An dieser Art der Darstellung erkennt man, wie der Plasmaspiegel erst schnell abfällt und die Werte anschließend auf einer Geraden liegen. (Quelle: erstellt nach einer Abbildung aus Mutschler et al.¹⁵⁹)

Als Gleichung für den Plasmaspiegel ergibt sich: $C = C_1 * e^{-\alpha*t} + C_2 * e^{-\beta*t}$.¹⁵⁸ Hierbei sind α und β sog. Hybridkonstanten.¹⁵⁹ Diese Hybridkonstanten sind Geschwindigkeitskonstanten, in welche neben Distributions- auch Eliminationsvorgänge einfließen.¹⁵⁹ α beschreibt hauptsächlich die Geschwindigkeit der Distribution, während β eher für die Eliminationsgeschwindigkeit steht.¹⁵⁹

Betrachten wir nun die Kinetik bei einmaliger oraler Gabe. Dabei ist die orale Gabe stellvertretend für alle weiteren Applikationsformen, bei denen eine Resorption notwendig ist. Bei solch einer Applikation laufen Resorptions-, Distributions- und Eliminationsvorgänge gleichzeitig ab.¹⁵⁹ Für ein pharmakokinetisches Modell wird das Vorhandensein eines Eingangskompartmentes, welches das Wirkstoffdepot enthält, vorausgesetzt.¹⁵⁹ Abbildung 10 zeigt dies für ein Zweikompartiment- und Abbildung 11 für ein Dreikompartiment-Modell.

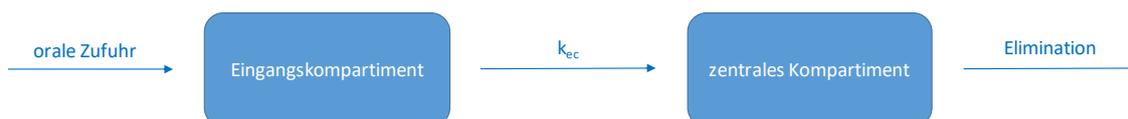


Abbildung 10: Darstellung eines Zweikompartiment-Modells bei oraler Gabe des Arzneimittels mit vorhandenem Eingangskompartment.

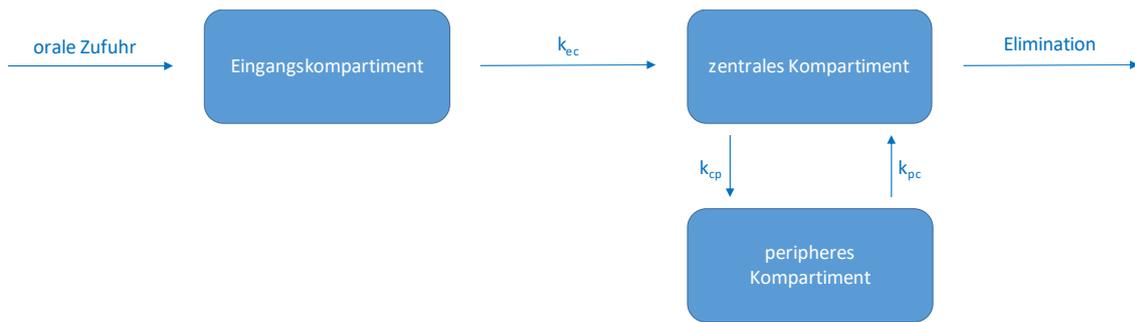


Abbildung 11: Darstellung eines Dreikompartiment-Modells bei oraler Gabe des Arzneimittels mit vorhandenem Eingangskompartment.

Damit die nachfolgenden Formeln gelten, muss die Distribution im Organismus im Vergleich zur Resorption des Arzneimittels schnell erfolgen.¹⁵⁹ Dies führt dazu, dass zwischen dem peripheren und dem zentralen Kompartiment rasch ein Gleichgewicht entstehen kann.¹⁵⁹ Wenn man annimmt, dass das Arzneimittel nicht eliminiert wird, gilt für die Geschwindigkeit der Konzentrationszunahme im Blut (v_i): $v_i = -\frac{dC}{dt} = k_i * (C_0 - C)$.¹⁵⁹ In der Formel steht k_i für die Resorptionskonstante.¹⁵⁹ Wenn zum Zeitpunkt $t = 0$ der Blutspiegel des Arzneimittels null ist, ergibt Integration der Gleichung: $C = C_0 * (1 - e^{-k_i*t})$.¹⁵⁹ Berücksichtigt man auch die Elimination, entsteht unter Berücksichtigung aller einzelnen kinetischen Prozesse eine Gesamtkinetik.^{159,161} Für eine solche Gesamtkinetik der Resorption und Elimination ergibt sich: $C = \frac{C_0 * k_i}{k_i - k_{el}} * (e^{-k_{el}*t} - e^{-k_i*t})$.¹⁶² Bei halblogarithmischer Darstellung wird der fallende Teil der Kurve durch eine Gerade beschrieben, die parallel zu dem langsameren Teilprozess, für gewöhnlich der Elimination, verläuft.¹⁵⁹ Aus diesem Teil der Kurve kann man die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante bestimmen.¹⁵⁹ Aus der einzelnen Resorptionskurve kann man die Halbwertszeit der Resorption ermitteln.¹⁵⁹ Eine solche Kinetik ist in Abbildung 12 dargestellt.

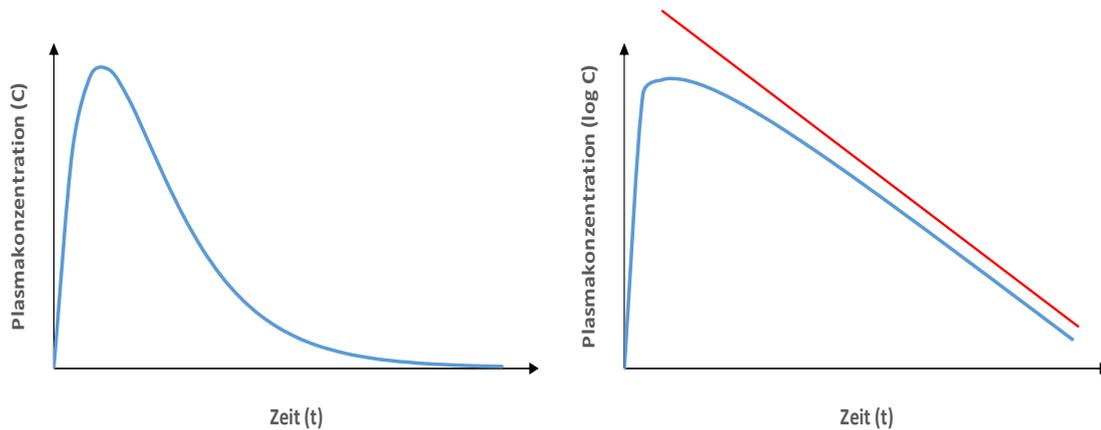


Abbildung 12: links: Abnahme des Plasmaspiegels eines Arzneimittels nach oraler Gabe in einem Dreikompartiment-Modell mit vorhandenem Eingangskompartiment; rechts: halblogarithmische Darstellung. An dieser Art der Darstellung erkennt man, wie der fallende Teil der Kurve durch eine Gerade beschrieben wird. (Quelle: erstellt nach einer Abbildung aus Mutschler et al.¹⁵⁹)

Normalerweise werden Arzneimittel öfter als nur einmalig verabreicht, da für eine erfolgreiche Therapie die wiederholte Applikation meist unerlässlich ist.¹⁵⁹ Die Wirkstoffkonzentration, die bei mehrfacher Applikation im Organismus erreicht wird, hängt von der Dosis, dem Intervall in dem appliziert wird und der Eliminationshalbwertszeit ab.¹⁵⁹ Bei geringer Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zum Intervall der Applikation, wird das Arzneimittel zwischen zwei Applikationen nahezu komplett eliminiert.¹⁵⁹ Erfolgt nun eine weitere Applikation, so wird die erreichte Wirkstoffkonzentration annähernd identisch zur Konzentration nach der ersten Applikation sein.¹⁵⁹ Wenn sich die Eliminationshalbwertszeit allerdings im Bereich des Intervalls zwischen zwei Applikationen befindet, oder größer als dieses ist, so ist am Ende eines solchen Intervalls noch eine gewisse Menge des Arzneimittels im Organismus nachweisbar.¹⁵⁹ Eine erneute Applikation würde hier dazu führen, dass sich die neue Dosis zu dem im Organismus verbliebenen Rest addiert, was in einer höheren Plasmakonzentration des Wirkstoffes resultieren würde, als nach der vorherigen Applikation.¹⁶¹ Es kommt also zu einer Kumulation der Plasmaspiegel.¹⁶¹ Neben dieser Kumulation kommt es bei jeder weiteren Applikation durch die angestiegenen Plasmaspiegel allerdings auch zu einer größeren pro Zeiteinheit eliminierten Substanzmenge.¹⁵⁹ Dies führt dazu, dass sich ein Gleichgewicht zwischen der pro Intervall zwischen zwei Applikationen eliminierten und der nach einer Applikation neu aufgenommenen Substanzmenge einstellt.¹⁶¹ Daraus ergeben sich Schwankungen der

Plasmaspiegel zwischen relativ konstanten Maximal- und Minimalspiegeln.¹⁶¹ Diesen Zustand bezeichnet man als *Pseudo-steady-state*.¹⁵⁹ Er wird nach ca. vier bis fünf Halbwertszeiten erreicht.¹⁶² Für die mittlere Wirkstoffkonzentration (C_{SS}) in diesem *Pseudo-steady-state* gilt dann: $C_{SS} = \frac{AUC_{\tau}}{\tau} = \frac{F \cdot D}{CL \cdot \tau}$.¹⁶² Dabei steht τ für die Größe des Intervalls zwischen zwei Applikationen.¹⁶² Die mittlere Wirkstoffkonzentration im *Pseudo-steady-state* hängt sowohl von den physikalischen und chemischen Eigenschaften des Medikamentes ab, als auch von individuellen Faktoren des Patienten, die z.B. die Clearance beeinflussen, wie etwa die Erkrankung von Organen, die die Elimination betreffen.¹⁵⁹ Zusätzlich wird sie durch die Gabe von weiteren Arzneimitteln beeinflusst, die untereinander zu pharmakokinetischen Interaktionen führen.¹⁵⁹ Besonders bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite ist es schwierig, bei einer solchen Art der Therapie das therapeutische Intervall zu treffen und über einen längeren Zeitraum die richtige Wirkstoffkonzentration aufrechtzuerhalten.¹⁵⁹

Das Ausmaß der Kumulation wird vom relativen Dosierungsintervall bestimmt.¹⁶² Dieses ist das Verhältnis vom Intervall zwischen zwei Applikationen zur Eliminationshalbwertszeit: $\varepsilon = \frac{\tau}{t_{1/2}}$.¹⁶² Kumulation tritt auf, wenn der Wert für $\varepsilon < 1$ wird, wenn also das Dosierungsintervall geringer ist, als die Eliminationshalbwertszeit.¹⁵⁹ Im engeren Sinne sind kumulierende Substanzen allerdings dadurch gekennzeichnet, dass selbst bei geringer Anzahl täglicher Applikationen die Wirkstoffkonzentration ansteigt.¹⁵⁹ Weiterhin sagt das relative Dosierungsintervall aus, dass bei großen Werten für ε , das Auslassen einer Applikation einen stärkeren Einfluss auf den Plasmaspiegel hat.¹⁵⁹ Die Kinetik bei mehrfacher oraler Gabe wird in Abbildung 13 dargestellt.

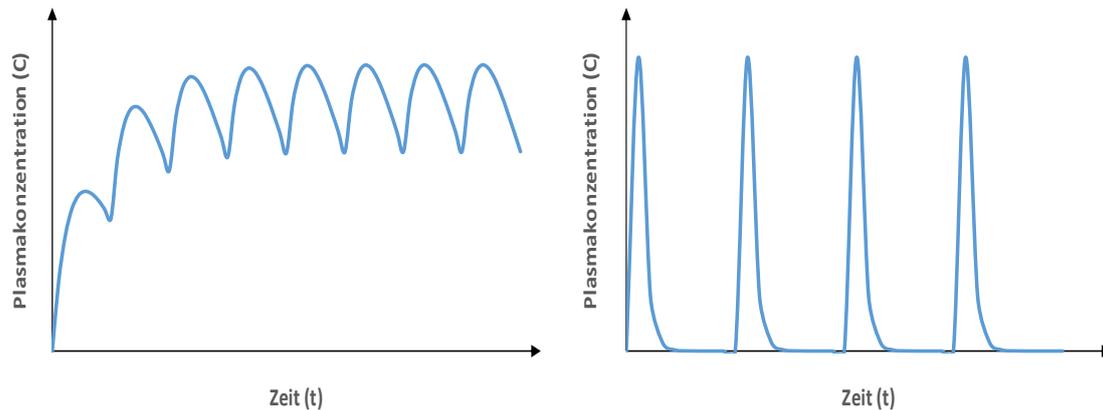


Abbildung 13: links: Zunahme der Plasmakonzentration mittels Kumulation durch mehrfache orale Gabe mit Erreichen eines *Pseudo-steady-state*; rechts: Ausbleiben einer Kumulation, aufgrund von geringer Eliminationshalbwertszeit und großem Dosierungsintervall. (Quelle: erstellt nach Abbildungen aus Mutschler et al.¹⁵⁹)

Ist ein annähernd konstanter Plasmaspiegel gewünscht, kann man eine Dauertropfinfusion verwenden.¹⁶¹ Dies ist besonders dann ratsam, wenn das Arzneimittel schnell eliminiert wird.¹⁵⁹ Die Zufuhr eines Arzneimittels in Form einer Dauertropfinfusion folgt einer Kinetik 0. Ordnung.¹⁶¹ Die Elimination erfolgt hingegen nach einer Kinetik 1. Ordnung.¹⁵⁹ Bei einer solchen Infusion steigt der Plasmaspiegel anfangs stark an, bis er sich asymptotisch einem Maximalwert annähert.¹⁵⁹ Es kommt zu einem *steady state*, für den gilt: $C = \frac{v_{inf}}{CL}$, wobei v_{inf} für die Infusionsgeschwindigkeit steht.¹⁵⁹ Es dauert auch hier ca. fünf Halbwertszeiten, bis der *steady state* erreicht ist.¹⁵⁹ Mithilfe einer zusätzlichen Bolusinjektion als Initialdosis neben der Infusion, kann die angestrebte Konzentration früher erreicht werden.¹⁵⁹ Die Kinetik bei einer Dauertropfinfusion veranschaulicht Abbildung 14.

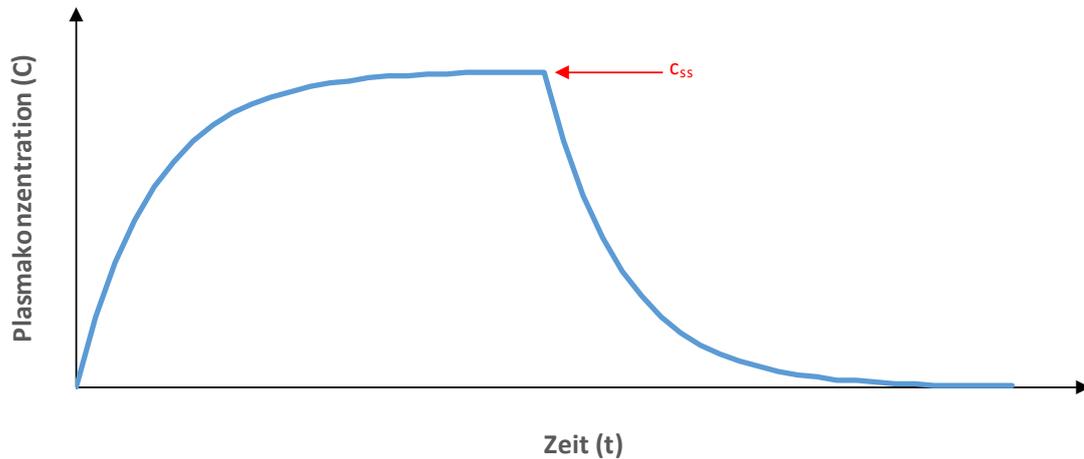


Abbildung 14: Plasmaspiegelverlauf bei einer Dauertropfinfusion mit Erreichen eines *steady-state* und anschließender Abnahme des Plasmaspiegels aufgrund des Absetzens der Infusion. (Quelle: erstellt nach einer Abbildung aus Mutschler et al.¹⁵⁹)

Bisher wurde bei all diesen Prozessen eine lineare Kinetik vorausgesetzt, sodass diese unabhängig von der applizierten Dosis durch eine Kinetik 1. Ordnung beschrieben werden konnten.¹⁵⁹ Bei manchen Arzneimitteln kommt es insbesondere nach Dosissteigerung dazu, dass keine Kinetik 1. Ordnung mehr vorliegt.¹⁶² Die Ursachen hierfür betreffen sowohl den Transport, als auch die Resorption, die Distribution oder die Elimination und sind generell vergleichbar.¹⁶² Ein Grund ist beispielsweise das Absinken der Resorptionsquote, weil die *Carrier* im Gastrointestinaltrakt gesättigt sind.¹⁶² Im Gegensatz dazu kommt es zu einem überproportional starken Anstieg der Wirkstoffkonzentration im Organismus, wenn Enzymsysteme infolge der Dosissteigerung gesättigt sind, die ansonsten durch einen ausgeprägten *First-pass*-Effekt die Bioverfügbarkeit des Arzneimittels begrenzen würden.¹⁵⁹ Auch die Proteinbindung ist limitiert.¹⁵⁹ Steigt die Dosis darüber hinaus noch weiter, wird der ungebundene Anteil des Wirkstoffes im Plasma größer.¹⁵⁹ Daraufhin kommt es zu einer erhöhten Distribution des Medikamentes im Gewebe, wodurch das Verteilungsvolumen steigt.¹⁵⁹ Falls lediglich der freie Wirkstoff eliminiert wird, sinkt zusätzlich die Plasmahalbwertszeit und der Anstieg der Konzentration verringert sich.¹⁵⁹ Auch die Induktion oder Inhibition metabolischer Enzyme kann zu Veränderungen in der Kinetik führen.¹⁵⁹ Wenn die *Carrier* in der Niere, deren Aufgabe die Rückresorption bzw. Sekretion verschiedener Substanzen ist, gesättigt sind, kann dies ebenfalls zu einer

nichtlinearen Kinetik führen.¹⁵⁹ Außerdem sinkt im Falle einer Enzymsättigung bei höherer Dosierung die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante.¹⁵⁹ Unterschreitet der Plasmaspiegel einen Schwellenwert, steigt die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante hingegen wieder, was aber nur zum Tragen kommt, wenn es sich bei der jeweiligen Reaktion um den Haupteliminationsweg handelt.¹⁵⁹ Wie stark die unproportionalen Konzentrationsänderungen von Medikamenten ausfallen, ist nicht genau vorhersehbar.¹⁵⁹ Dies führt dazu, dass eine adäquate Dosierung in derartigen Fällen komplizierter ist, als es bei linearer Kinetik der Fall wäre.¹⁵⁹

1.5. Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die biochemischen und physiologischen Wirkungen eines Medikamentes auf Tiere, Menschen, Mikroorganismen oder Parasiten.¹⁵⁹ Sie umfasst die Art und den Ort der Wirkung, den Wirkmechanismus, die Wirkstärke und die Effektivität.¹⁵⁹ Dabei werden spezifisch wirkende von unspezifisch wirkenden Substanzen differenziert.¹⁵⁹ Die meisten Arzneimittel entfalten ihre Wirkung durch ähnliche Prozesse, weshalb die Wirkmechanismen in verschiedene Gruppen zusammengefasst werden können.¹⁵⁹ Hierzu zählen Interaktionen mit Rezeptoren der Zellmembran, Beeinflussung von spannungs- oder Liganden-gesteuerten Ionenkanälen, Beeinflussung der Gentranskription durch Binden an intrazelluläre Rezeptoren, Enzyminduktion oder -inhibition, Einflussnahme auf transmembranäre oder intrazelluläre Transporter und Inhibition der Biosyntheseprozesse bei Mikroorganismen.¹⁵⁹ Die Wirkmechanismen von Meropenem und Vancomycin zählen zur Gruppe der Inhibition der Biosyntheseprozesse bei Mikroorganismen. Die pharmakodynamischen Eigenschaften der beiden Medikamente, wie beispielsweise Wirkungsart, Wirkort und Wirkmechanismus, sind in den Abschnitten 1.2.1. bzw. 1.3.1. genauer beschrieben.

1.6. Probleme in der Behandlung der Ventrikulitis

Ein großes Problem bei der Therapie der Ventrikulitis ist, dass keine Leitlinien oder eine bewährte Methode zur Therapie von Infektionen externer ventrikulärer Drainagen oder ventrikuloperitonealer Shunts existieren.^{163–165} So sind immer noch einige Fragen bezüglich einer adäquaten Therapie ungeklärt, wie etwa die optimale Dosierung in einigen speziellen klinischen Situationen, oder welche Rolle kontinuierliche Infusionen spielen.^{126,166–168} Dies zeigt auch eine Umfrage, die im Rahmen einer Studie durchgeführt wurde, bei der Fragebögen an deutsche Kliniken verschickt wurden, in denen die Diagnose und Therapie von iatrogen verursachter Ventrikulitis und die generelle Handhabung von EVDs thematisiert wurde.¹⁶³ So gaben 30% der befragten Krankenhäuser an, bei einer Ventrikulitis keine Antibiotika intrathekal zu applizieren, während 36% dies nur in speziellen Fällen tun.¹⁶³ 21% der Krankenhäuser geben routinemäßig Antibiotika und 13% variieren in ihrem Vorgehen.¹⁶³ Weiterhin gibt es zwischen den Krankenhäusern auch Unterschiede in der Art des Vorgehens bezüglich der EVD, wie etwa, ob die EVD neu platziert werden soll oder nicht, nachdem die Diagnose Ventrikulitis gestellt wurde.¹⁶³ Schließlich unterscheiden sich die Vorgehensweisen auch in der Wahl der Antibiotika zur Therapie, wobei Meropenem und Vancomycin die am häufigsten verwendeten Antibiotika sind.^{117,163,169}

Entscheidendes Hindernis für die angewandten Antibiotika ist die Blut-Hirn-Schranke, die die Medikamente überwinden müssen, um in den Liquorräumen wirken zu können.^{170–173}

1.6.1. Aufbau der Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke ist primär aus einer Schicht aus Endothelzellen aufgebaut,^{174,175} die die Mikrogefäße innerhalb des Hirnparenchyms auskleiden.^{1,176} Weiter außen liegen noch die Basalmembran und die Fortsätze der Astrozyten. Alle drei Bestandteile bilden zusammen die Blut-Hirn-Schranke. Untereinander sind die Endothelzellen durch *tight junctions* verbunden.^{1,174,177,178} Diese *tight junctions* unterbinden die freie Passage von Molekülen und Ionen zwischen den Zellen innerhalb der Endothelzellschicht.^{1,174,177} Substanzen, die das Gehirn erreichen oder verlassen sollen, müssen also durch die Zellen

transportiert werden, da ein Transport entlang der parazellulären Route ausgeschlossen ist.^{1,177} Im Speziellen müssen diese Substanzen demnach auch durch die Lipidanteile der Plasmamembranen, falls sie nicht zu hydrophil sind, oder in diesem Fall mittels spezifischer Transporter über die Plasmamembranen transportiert werden.¹ Durch Lücken zwischen den glialen Endfüßen, sowie durch die Basalmembran und den extrazellulären Raum innerhalb des Parenchyms können sich Moleküle bewegen, die die Größe von Proteinen besitzen.¹ Der Aufbau der Blut-Hirn-Schranke ist in Abbildung 15 dargestellt.

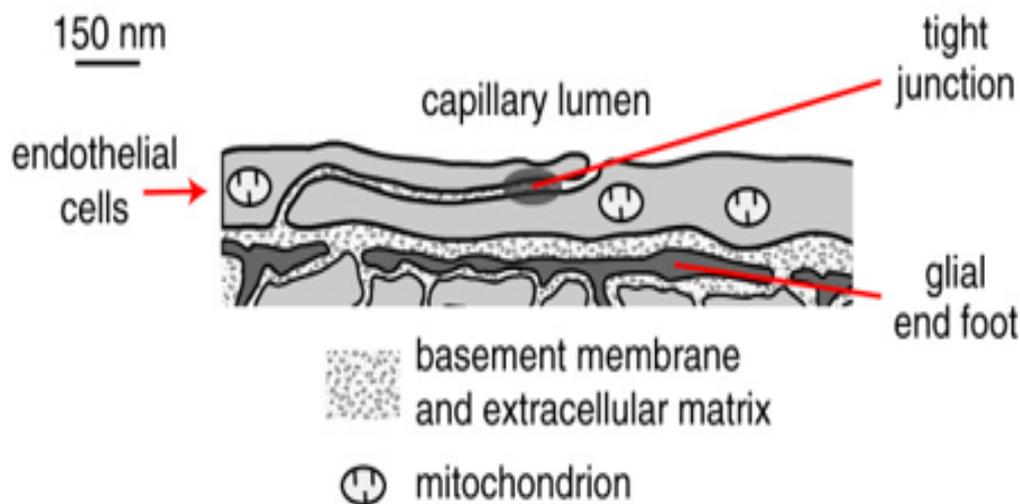


Abbildung 15: Wandaufbau der Mikrogefäße im Gehirn. Gezeigt sind Endothelzellen, die durch *tight junctions* verbunden sind. Die schematische Darstellung entspricht in etwa einer elektronenmikroskopischen Vergrößerung. Die Endothelzellen umgeben das Lumen der Mikrogefäße vollständig und sind ihrerseits auf der anderen Seite umgeben von glialen Endfüßen. Durch die *tight junctions* wird der Transport gelöster Stoffe zwischen den Endothelzellen begrenzt. Mitochondrien machen bis zu 10% des Volumens einer Endothelzelle aus und stellen dadurch die notwendige Energiequelle für den Transport dar. (Quelle: Hladky et al.¹)

1.6.2. Medikamententransport in den Liquor

Ob ein Medikament in den Liquor gelangen kann, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Hierzu zählen die Größe des Moleküls, die Fettlöslichkeit, die Proteinbindung, die Ionenladung, sowie die Affinität für bestimmte *Carrier* der Blut-Hirn-Schranke, die für den Ein- bzw. Austransport verantwortlich sind.¹¹ In den Zellen der Blut-Hirn-Schranke finden sich drei Arten von *Carriern*.¹¹ Die erste Art ermöglicht eine erleichterte Diffusion, während die zweite Art mittels primär oder sekundär aktivem Transport arbeitet.¹¹ Die

dritte Art der *Carrier* sind schließlich rezeptorvermittelte Transporter.¹¹ Allerdings steht bei den *Carriern* vor allem der Austransport aus dem Liquor im Vordergrund, da insbesondere eine hohe Anzahl von multispezifischen Transportproteinen sowie entgiftende Enzyme dafür vorhanden sind.¹⁷⁷ Diese dienen dazu, den Eintritt von potentiell toxischen Substanzen in den Liquor zu unterbinden.^{177,179} Der Schutz, der hierdurch erreicht wird, hat zur Folge, dass die zerebrale Bioverfügbarkeit für eine Vielzahl an Arzneimitteln sehr gering ist.¹⁷⁷

Ein alternativer Weg, über den Arzneimittel in den Liquor gelangen können, führt über die Blut-Liquor-Schranke und somit über die *plexus choroidei*. Diese sind hochgradig in viele Zotten verzweigt und bestehen aus einem lockeren, dicht vaskularisierten Bindegewebe, wobei die Blutgefäße bis zur Spitze einer jeden Zotte reichen.¹⁷⁷ Umgeben sind die *plexus choroidei* von einem dichten Epithelgewebe, das die Blut-Liquor-Schranke ausmacht.^{177,180} Die Blutgefäße innerhalb der *plexus choroidei* sind denen in anderen peripheren Organen ähnlich, da ihr Endothel diaphragmal fenestriert ist.¹⁷⁷ Kleinere hydrophile Stoffe können durch die Gefäße hindurch gelangen, da die Gefäße keinen restriktiven Effekt auf im Plasma gelöste Stoffe oder Proteine ausüben.¹⁷⁷ Limitiert wird der Austritt aus den Gefäßen durch die Größe der Fenestrationsen innerhalb des Endothels.¹⁷⁷ Diese sind in der Regel bis zu 12 nm groß, was dem Durchmesser von sehr großen Proteinen entspricht.¹⁷⁷ Zusätzlich wurden einzelne, Vesikel formende transendotheliale Kanäle innerhalb der Gefäße entdeckt.¹⁷⁷ Diese fanden sich bei den Endothelzellen insbesondere in Regionen mit verminderter Dichte des Zytoplasmas und hatten einen Öffnungsdurchmesser von 50-60 nm.¹⁷⁷

Allerdings zeichnet sich die Blut-Liquor-Schranke ebenso wie die Blut-Hirn-Schranke durch das Vorhandensein einer hohen Anzahl von ausschleusenden Transportsystemen aus.¹⁷⁷ So wird auch hier die Penetration der Arzneimittel in den Liquor beeinflusst, sodass es zu einem erschwerten Anstieg der Liquorkonzentration kommt.¹⁷⁷ Dies zeigte sich in therapeutisch signifikantem Umfang für β -Lactam-Antibiotika,¹⁷⁷ zu denen auch Meropenem gezählt wird.

Es wurden verschiedene Strategien entwickelt, um Medikamente erfolgreich in den Liquor zu transportieren. Eine davon hat als Ziel, die interzelluläre Diffusion zu ermöglichen, indem die parazelluläre Route reversibel geöffnet wird.¹⁷⁷ Hierzu werden

hypertone Lösungen eingesetzt, die für eine osmotische Unterbrechung des Zellverbandes sorgen.¹⁷⁷ Verwendet wird diese Methode beispielsweise bei der Chemotherapie des Gehirns.¹⁷⁷ Neuere Verfahren nutzen fokussierte Ultraschalltechnologien,^{177,181} die mit sog. intravaskulären *microbubbles* kombiniert werden.¹⁷⁷ Ziel ist es, in Zukunft durch dieses Verfahren eine nichtinvasive Alternative zu etablieren.¹⁷⁷

Schließlich ist die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke im Zustand einer Entzündung des ZNS ohnehin erhöht.^{182–185} Die Stärke der Permeabilität korreliert dabei mit der klinischen Exazerbation, dem Vorhandensein von irreversiblen neuropathologischen Schäden und der Aktivität der Läsion.¹⁸² Der Grund für die Erhöhung der Permeabilität liegt in einem Zusammenbruch der Barrierefunktion der Blut-Hirn-Schranke,^{182,184–189} der bei Entzündungen des ZNS schon in frühen Phasen zu beobachten ist.^{182,184,187–189} Da es sich bei der Ventrikulitis um eine Entzündung handelt, ist davon auszugehen, dass auch hier die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erhöht ist und die zur Therapie verwendeten Antibiotika dadurch leichter in den Liquor gelangen können.

1.7. Ziel der Studie

Ziel der Studie ist die Beantwortung der Fragestellung, ob durch kontinuierliche TDM-gesteuerte (TDM: therapeutisches *Drug Monitoring*) Gabe von Meropenem und Vancomycin höhere Liquorspiegel zu erreichen sind, als mit der bisher üblichen Standarddosierung. Darüber hinaus sollen Nomogramme für die Eindosierung und Dosisanpassung unter kontinuierlicher Gabe für Patientenparameter, wie beispielsweise die Kreatinin-Clearance, erstellt werden.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Studiendesign

Eingeschlossen wurden alle Patienten der neurochirurgischen Intensivstation 95-3 im Universitätsklinikum Frankfurt am Main, die im Zeitraum von Januar 2016 bis Februar 2017 mit der Verdachtsdiagnose „Ventrikulitis“ behandelt wurden und bei denen eine kontinuierliche Liquorableitung bereits etabliert war. Die Ethikkommission der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main überprüfte und genehmigte die Studie im Februar 2017 (Geschäfts-Nr.: 4/17).

2.1.1. Zielgrößen

Die Hauptzielgrößen sind die Serum- und Liquorkonzentrationen von Meropenem und Vancomycin. Darüber hinaus zählen zu den Nebenzielgrößen diejenigen Faktoren, die die Pharmakokinetik der verwendeten Medikamente beeinflussen könnten. Hierzu gehören Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Eiweiß- und Kreatininwerte, die Art der nachgewiesenen Keime, die Dauer der Antibiotikagabe und der Verlauf der Entzündungsparameter in Serum und Liquor, wie beispielsweise der CRP-Wert, die Laktat- und Proteinwerte, sowie die Leukozytenanzahl.

2.1.2. Studiendesign

Um die Fragestellung zu beantworten, wurde eine retrospektive Studie durchgeführt. Die zu erhebenden Parameter und Messwerte wurden dabei der elektronischen Patientenakte, der gescannten Papierakte, sowie den Befunden der Klinikapotheke des Klinikums Heidenheim entnommen. Die Daten wurden personenbezogen erfasst, vor der Auswertung erfolgte eine Pseudonymisierung und schließlich zur Publikation eine Anonymisierung.

2.1.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien zählen das Vorhandensein einer neu aufgetretenen Ventrikulitis unter einliegender EVD, sowie die kalkulierte, kontinuierliche Therapie mit Meropenem und Vancomycin.

Ausschlusskriterien sind das Vorhandensein anderer Erkrankungen sowie ein Alter der Patienten von unter 18 Jahren.

2.1.4. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden neun Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen. Tabelle 1 zeigt eine Charakteristik dieser neun Patienten.

Patientencharakteristik

Alter, Jahre, Median (1. Quartil; 3. Quartil)	53 (44; 64)
Körpergewicht, kg, Median (1. Quartil; 3. Quartil)	75 (70; 85)
Körpergröße, cm, Median (1. Quartil; 3. Quartil)	180 (169; 185)
Body-Mass-Index, kg/m ² , Median (1. Quartil; 3. Quartil)	24,5 (23,4; 25,7)
Geschlecht, männlich/weiblich	7 / 2

Tabelle 1: Patientencharakteristik.

Von den neun Patienten waren sieben männlich und zwei weiblich. Das Alter der Patienten lag zwischen 29 und 84 Jahren und im Mittel bei 53 Jahren. Das Körpergewicht der Patienten lag im Mittel bei 75 kg, wobei der leichteste Patient 62 kg und der schwerste Patient 110 kg wog. Der kleinste Patient war 1,60 m groß, während der größte Patient 1,90 m groß war. Die mittlere Körpergröße der Patienten betrug 1,80 m. Der BMI lag im Mittel bei 24,5 kg/m². Der niedrigste errechnete BMI betrug 22,9 kg/m², während der höchste errechnete BMI bei 32,1 kg/m² lag.

Aus der Studie wurden drei Patienten ausgeschlossen. Bei einem Patienten wurde

festgestellt, dass statt einer Ventrikulitis eine ZVK-Infektion vorlag. Bei diesem Patienten wurden in der Therapie zwar sehr hohe Serumspiegel der Antibiotika festgestellt, jedoch blieb ein Anstieg der Liquorspiegel aus. Ein anderer Patient wurde bereits vor Studienbeginn therapiert. Schließlich lag bei dem dritten Patienten ein Fehler in der Vorgehensweise bei der Therapie vor. So wurde der initiale Bolus ausgelassen und zudem lag eine Fehleinstellung am Perfusor vor, was schließlich dazu führte, dass der Patient unterdosierte war.

2.2. Nomogramme für die Eindosierung und Dosisanpassung

2.2.1. Nomogramme für die Eindosierung

Für die Eindosierung mit Meropenem und Vancomycin wurden Nomogramme verwendet, die Mitarbeiter aus dem Klinikum Heidenheim nach den Ergebnissen einer Studie modifiziert hatten, in der kritisch kranke Patienten mit Infektionen von gramnegativen Erregern mittels kontinuierlicher Infusion von Meropenem therapiert wurden.¹⁹⁰ Die Patienten der als Grundlage verwendeten Studie besaßen eher niedrige Werte für die Kreatinin-Clearance. So betrug sie im Mittel 93,9 ml/min.¹⁹⁰ In den modifizierten Nomogrammen wurden die Bereiche mit höherer oder noch niedrigerer Kreatinin-Clearance extrapoliert.

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die Nomogramme der Eindosierung von Meropenem bzw. Vancomycin. In den Nomogrammen wurde die Dosierung des jeweiligen Antibiotikums in mg/24h gegen die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault in ml/min aufgetragen. Die grüne, durchgezogene Linie steht dabei jeweils für die Dauerinfusion des jeweiligen Arzneistoffes bei ZNS-Infektionen, um im Serum eine Zielkonzentration innerhalb des *steady state* von 25-30 mg/l zu erreichen. Außerdem wurden schwarze, gestrichelte Linien in die Darstellung eingefügt. Diese zeigen beispielhaft für zwei Werte der Kreatinin-Clearance, wie aus dem Nomogramm auf eine mögliche Dosierung geschlossen werden kann. Hierbei wurden Werte von 100 ml/min als Beispiel für eine physiologische Kreatinin-Clearance und 50 ml/min als Beispiel für eine zu geringe Kreatinin-Clearance ausgewählt.

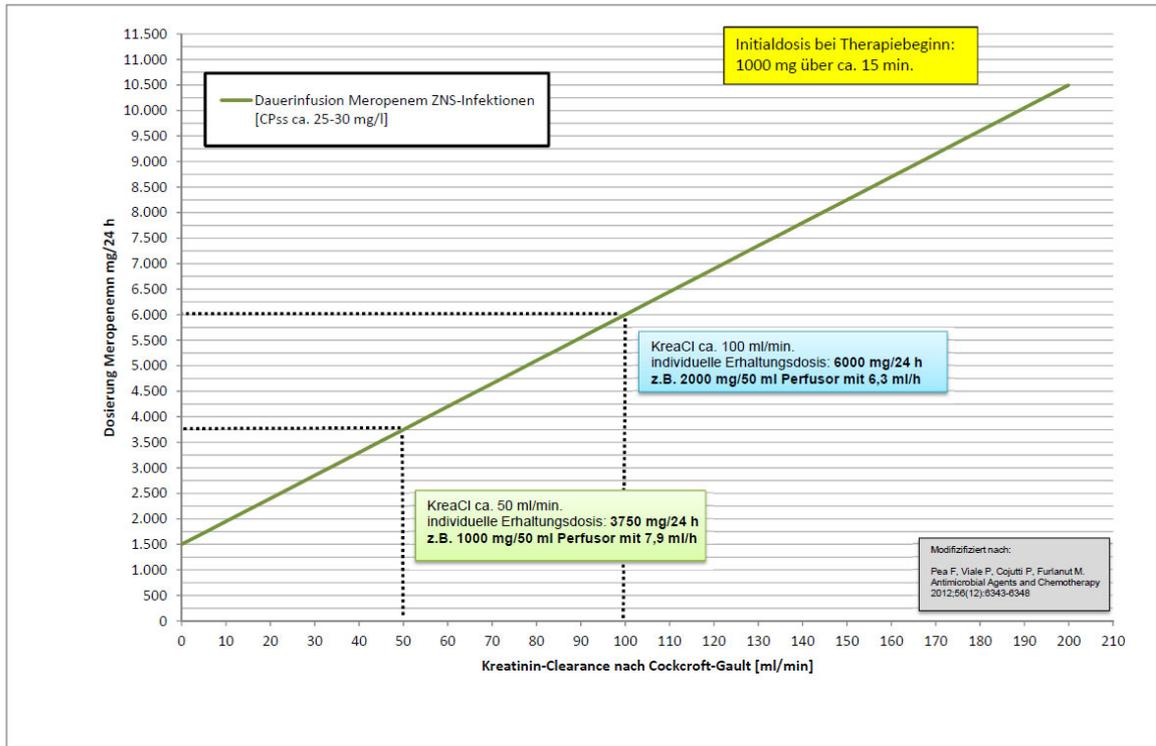


Abbildung 16: Nomogramm zur Eindosierung von Meropenem. (Quelle: O. Frey; modifiziert nach: Pea et al.¹⁹⁰)

Abbildung 16 zeigt das Nomogramm für die Eindosierung von Meropenem. Neben der Dauerinfusion wurde eine Initialdosis bei Therapiebeginn von 1.000 mg über ca. 15 min vorgeschlagen.

Bei einer Kreatinin-Clearance von 100 ml/min ergibt sich aus dem Nomogramm eine Erhaltungsdosis von 6.000 mg innerhalb der ersten 24 Stunden. Dies lässt sich beispielsweise durch eine Einstellung am Perfusor von 2.000 mg / 50 ml mit 6,3 ml/h erreichen. Bei einer Kreatinin-Clearance von 50 ml/min erhält man eine individuelle Erhaltungsdosis von 3.750 mg innerhalb der ersten 24 Stunden. Hierfür kann eine Einstellung am Perfusor von 1.000 mg / 50 ml mit 7,9 ml/h verwendet werden.

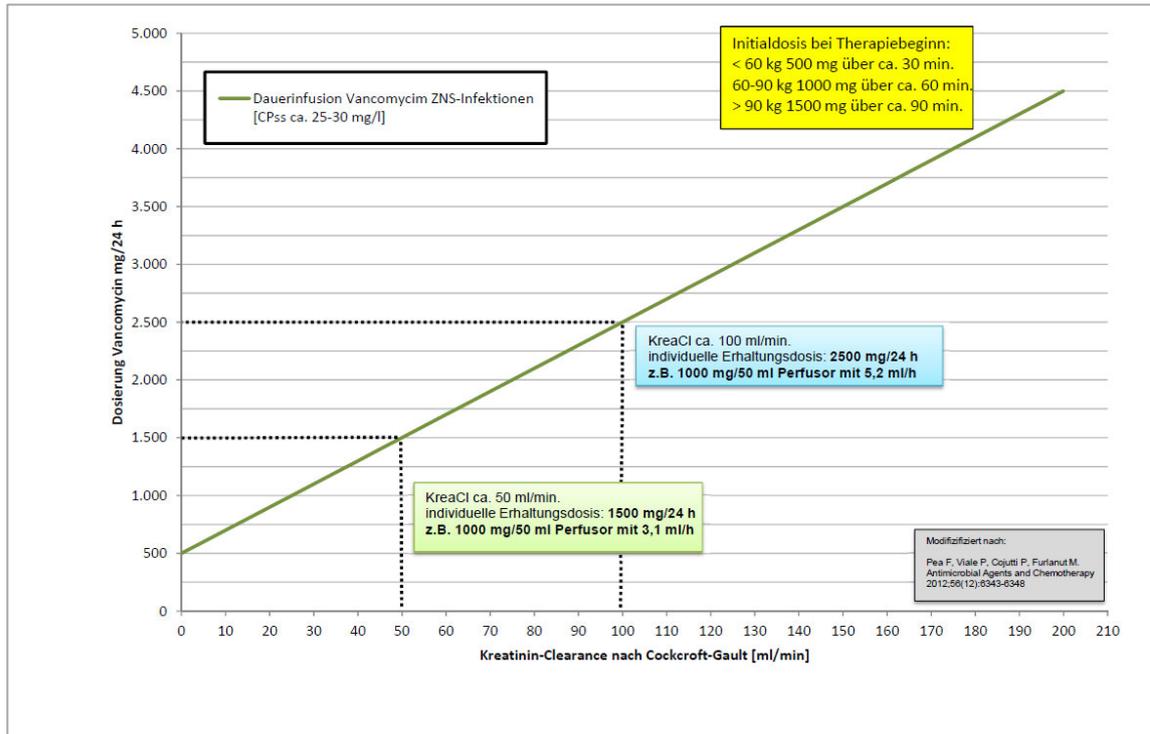


Abbildung 17: Nomogramm zur Eindosierung von Vancomycin. (Quelle: O. Frey; modifiziert nach: Pea et al.¹⁹⁰)

Abbildung 17 zeigt das Nomogramm für die Eindosierung von Vancomycin. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von unter 60 kg wurde eine Initialdosis von 500 mg über ca. 30 min bei Therapiebeginn vorgeschlagen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 60 und 90 kg wurden entsprechend 1.000 mg über ca. 60 min vorgeschlagen und bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 90 kg waren es 1.500 mg über ca. 90 min.

Bei einer Kreatinin-Clearance von 100 ml/min benötigt man eine Erhaltungsdosis von 2.500 mg innerhalb der ersten 24 Stunden, was sich durch eine Einstellung von 1.000 mg / 50 ml am Perfusor mit 5,2 ml/h umsetzen lässt. Bei einer Kreatinin-Clearance von 50 ml/min sind es 1.500 mg innerhalb der ersten 24 Stunden. Hierfür eignen sich 1.000 mg / 50 ml mit 3,1 ml/h.

2.2.2. Nomogramme für die Dosisanpassung

Die Abbildungen 18 und 19 zeigen die Nomogramme für die Dosisanpassung von Meropenem bzw. Vancomycin im Verlauf der Therapie. In den Nomogrammen wird die neue Dosierung der jeweiligen Medikamente gegen den gemessenen Serumspiegel des Medikamentes aufgetragen. Die schwarze, gestrichelte Linie steht für eine ideale Serumkonzentration von 27,5 mg/l. Bei ihr ändert sich die neue Dosierung im Vergleich zur aktuellen Dosis nicht. Die Formel zur Berechnung der neuen Dosis lautet:

$$\text{Neue Dosis} \left[\frac{\text{mg}}{24\text{h}} \right] = \text{aktuelle Dosis} \left[\frac{\text{mg}}{24\text{h}} \right] * \frac{27,5}{\text{Serumspiegel}}$$

In den Nomogrammen sind zudem verschiedenfarbige Kurven für die alternativen Möglichkeiten der aktuellen Dosierung zu sehen.

Um die Nomogramme zu verwenden, sucht man zunächst auf der Abszisse den zuletzt gemessenen Serumspiegel des Medikamentes auf. Von dort zieht man eine senkrechte Linie nach oben bis zu der Kurve, die der aktuellen Dosis entspricht. Im nächsten Schritt zieht man von diesem Punkt der Kurve eine senkrechte Linie nach links bis zur Ordinate, an welcher sich nun die neue Dosierung des jeweiligen Arzneimittels ablesen lässt, um einen Serumspiegel von 27,5 mg/l zu erreichen.

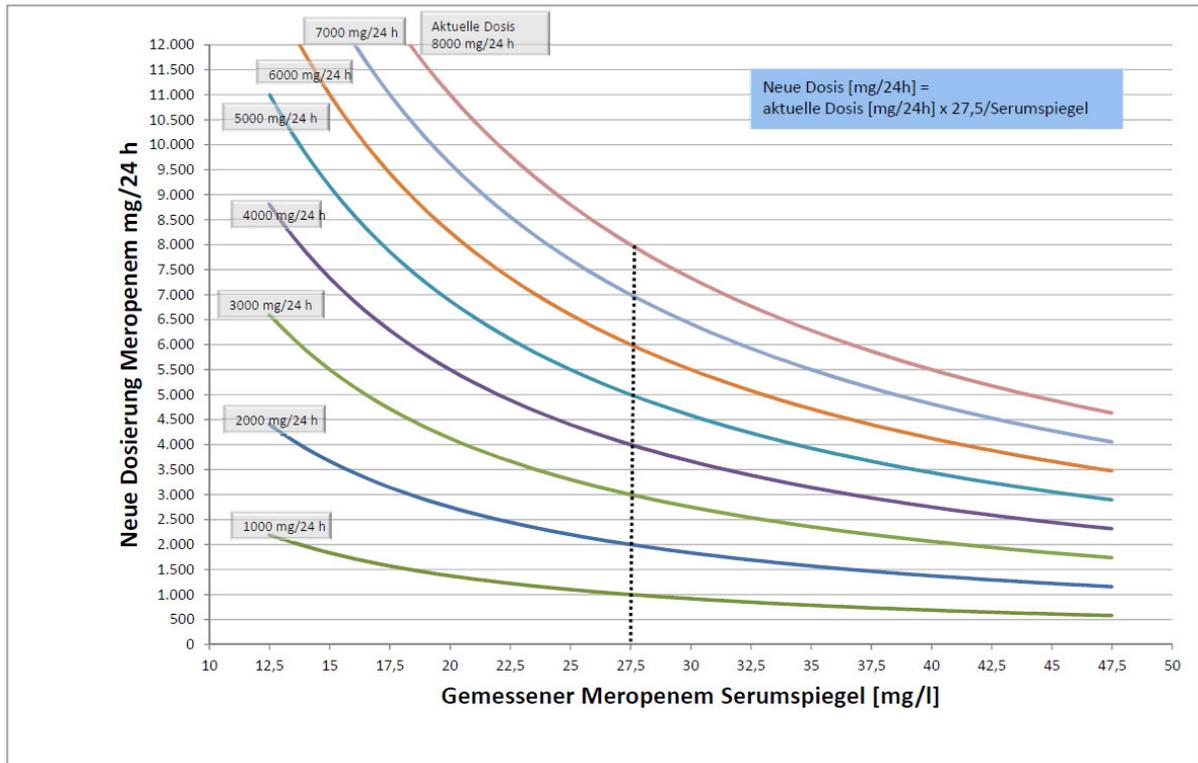


Abbildung 18: Nomogramm zur Dosisanpassung von Meropenem. (Quelle: O. Frey; erstellt aus Daten für Sepsis-Patienten)

Abbildung 18 zeigt das Nomogramm für die Dosisanpassung von Meropenem. Übliche Dosierungen liegen zwischen 1.000 und 8.000 mg / 24 h, weshalb die Kurven für die möglichen aktuellen Dosierungen entsprechend gewählt wurden.

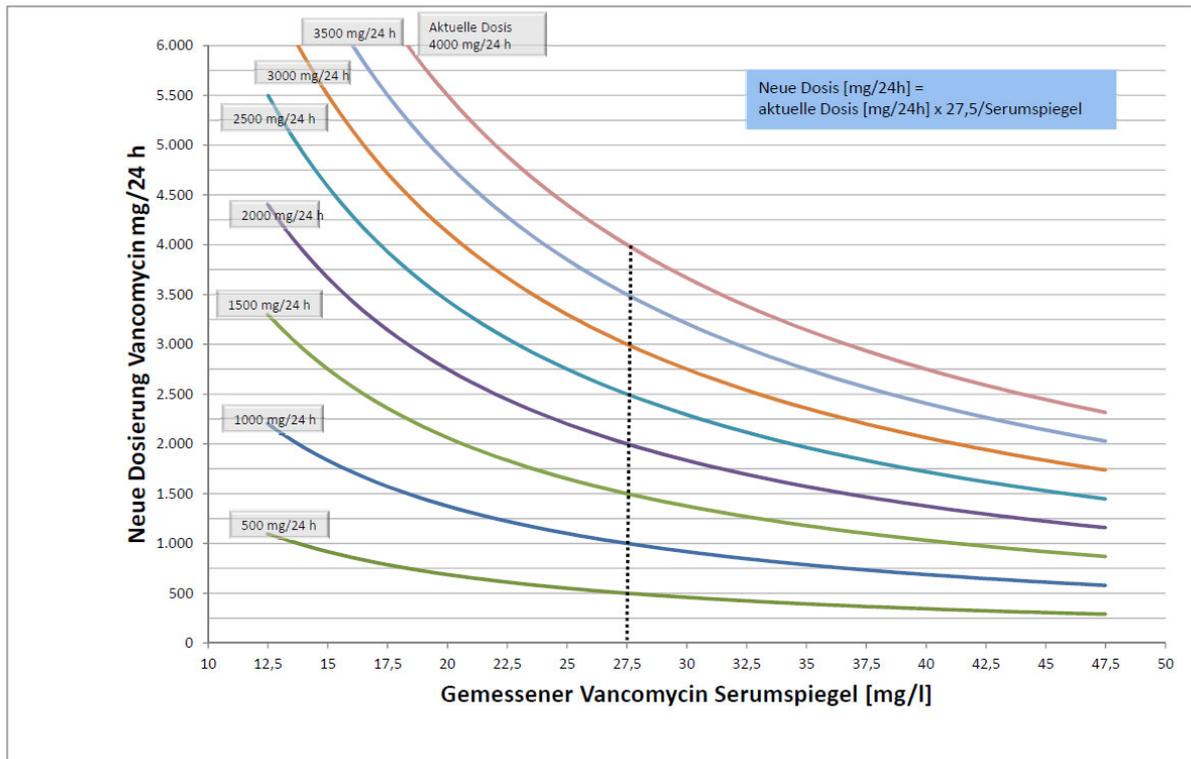


Abbildung 19: Nomogramm zur Dosisanpassung von Vancomycin. (Quelle: O. Frey; erstellt aus Daten für Sepsis-Patienten)

Abbildung 19 zeigt das Nomogramm für die Dosisanpassung von Vancomycin. Hier liegen typische Dosierungen im Bereich von 500 mg / 24 h und 4.000 mg / 24 h, was die Wahl der Kurven für die aktuelle Dosis erklärt.

2.3. Vorbereiten und Messen der Proben

2.3.1. Vorbereiten der Proben

Nach der Entnahme der Blutproben erfolgte zunächst eine 15-minütige Zentrifugation durch das Laborpersonal der neurochirurgischen Klinik. Das hierbei gewonnene Serum wurde anschließend ohne Präparierung in eine S-Monovette ® umgefüllt.

Die Liquorproben wurden nach der Entnahme nicht weiterverarbeitet.

Für die Lagerung der Serum- und Liquorproben wurde Trockeneis verwendet. Dieses wurde in Thermo-Styroporbehältern aus der Klinikapotheke transportiert und auf einer

Temperatur von ca. -78,5 °C gehalten. Nach der Einlagerung der Proben wurden die Thermo-Styroporbehälter ordnungsgemäß verschlossen. Anschließend wurden die Proben unverzüglich an die Klinikapotheke des Klinikums Heidenheim verschickt. Der Versand erfolgte über eine Versandfirma unter Einhalten der Gefahrgutvorschriften. Vor jedem Versand der Proben erfolgte eine Anonymisierung der Namen und persönlichen Daten der Patienten. In der Klinikapotheke des Klinikums Heidenheim wurde die Analyse der Proben durchgeführt. Für den Fall, dass ein unverzüglicher Versand der Proben nicht möglich war, wurden diese nach der Aufbereitung zunächst in einem Gefrierschrank in der neurochirurgischen Klinik bei einer Temperatur von -38 °C gelagert. Zum nächstmöglichen Zeitpunkt wurden die Proben dann nach dem oben beschriebenen Verfahren verschickt.

2.3.2. Messen der Proben

Die Messungen der Arzneimittelkonzentrationen wurden im Klinikum Heidenheim durchgeführt. Bei Meropenem erfolgte die Bestimmung der Konzentration über eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Ultravioletttechnik (HPLC-UV), die im Klinikum Heidenheim entwickelt und von der deutschen Gesellschaft für Toxikologie und forensische Chemie validiert wurde. Bei dieser Methode werden die Proben zunächst mit einem Laufmittel, der sog. mobilen Phase, in eine Trennsäule geleitet, in welcher sich die stationäre Phase aufhält. Wenn ein Stoff aus der Probe mit der stationären Phase reagiert, erscheint er verspätet am Ende der Trennsäule. Kommt es zu keiner bzw. einer nur schwachen Reaktion, erscheint der Stoff ohne Verzögerung am Ende der Trennsäule. Die verschiedenen Stoffe der Proben werden am Ende der Trennsäule mittels UV-Detektor detektiert. Aus der Serumprobe wurde 1 ml abzentrifugiert, welcher die freie Konzentration an Meropenem enthielt. In der Folge konnte durch die HPLC-UV Methode der freie Anteil der Meropenemkonzentration ermittelt werden. Die Geräte, die dabei zum Einsatz kamen, waren der SIL-10AF/P Autosampler ®, der SCL-10 AV System Controller ®, zwei Pumpen vom Typ Shimadzu LC-20AD ®, sowie der daran gekoppelte UV-Detektor Shimadzu SPD-M20A ®, allesamt von der Firma Shimadzu.

Die Vancomycinkonzentration wurde durch einen Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay bestimmt. Hierfür wurde der Architect c8000® der Firma Abbott benutzt. Bei der Messmethode konkurriert das Vancomycin aus der Patientenprobe mit einem seiner Derivate um eine Bindungsstelle an einem synthetischen Antikörper. Das Derivat wurde zuvor mit einem fluoreszierenden Marker kenntlich gemacht. Die Fluoreszenzpolarisation variiert je nach Anteil des gebundenen Vancomycins. Dies kann detektiert werden und lässt ein Quantifizieren der Vancomycinkonzentration zu.

2.4. Vorgehen und Dosisanpassungen

Den Patienten wurde neben der Startinfusion auch ein Bolus von jeweils 1 g Meropenem bzw. 1 g Vancomycin verabreicht. Nach 24 Stunden wurden erste Kontrollen der Serum- bzw. Liquorkonzentrationen der beiden Medikamente durchgeführt. Weitere 24 Stunden später wurde eine erste Dosisanpassung unternommen, wenn dies durch zu geringe oder zu hohe Wirkstoffkonzentrationen erforderlich erschien. In weiteren Abständen von jeweils 24 Stunden wurden erneute Messungen bzw. Dosisanpassungen durchgeführt. Das genaue Vorgehen wird schematisch in Abbildung 20 dargestellt.



Abbildung 20: Verwendetes Therapieschema. 24 Stunden nach der Gabe des Bolus und der Startinfusion erfolgten Serum- und Liquorkontrollen. Im Abstand von jeweils 24 Stunden wurde falls nötig die Dosis angepasst bzw. erneute Kontrollen durchgeführt.

Die Abbildungen 21 und 22 zeigen an, zu welchen Zeitpunkten Dosisanpassungen durchgeführt wurden. In beiden Diagrammen ist die 24-Stunden-Dosis in g gegen die Zeit in Tagen aufgetragen. Die verschiedenfarbigen Linien stehen dabei für den jeweiligen Patienten.

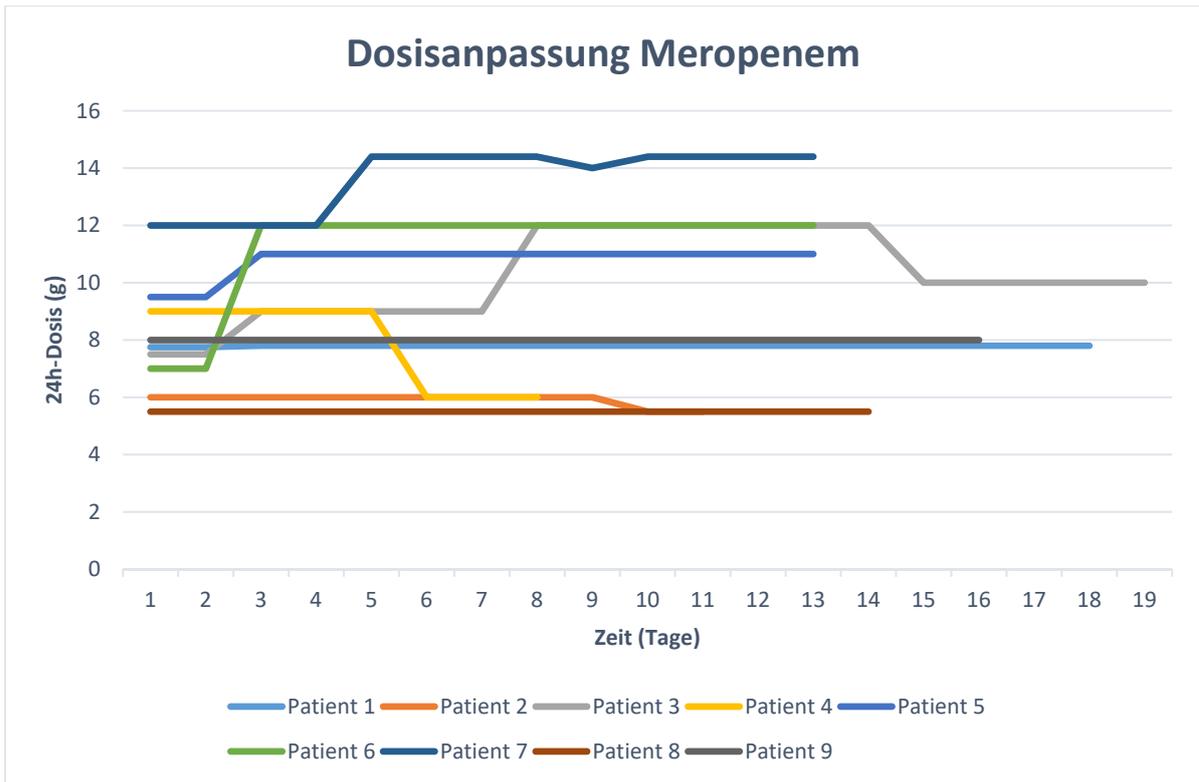


Abbildung 21: Dosisanpassung Meropenem.

Abbildung 21 zeigt die unternommenen Dosisanpassungen für Meropenem. Auffällig ist, dass bei den meisten Patienten Dosisanpassungen vorgenommen wurden. Lediglich bei den Patienten acht und neun wurde im Verlauf der Therapie eine konstante Dosis verwendet. Die größte Veränderung der Dosis erfolgte bei Patient sechs. Hier wurde die Dosis nach zwei Tagen von 7 g auf 12 g erhöht. Am häufigsten wurde die Dosis bei den Patienten drei und sieben angepasst. Hier gab es jeweils drei Dosisanpassungen. Bei Patient drei wurde die Initialdosis von 7,5 g nach zwei Tagen auf 9 g angehoben. Nach weiteren fünf Tagen wurde die Dosis erneut erhöht und lag nun bei 12 g. Schließlich wurde die Dosis nach weiteren sieben Tagen wieder auf 10 g abgesenkt. Bei Patient sieben lag die initiale Dosis bei 12 g. Sie wurde nach vier Tagen auf 14,4 g angehoben. Nach weiteren vier Tagen wurde sie auf 14 g abgesenkt, allerdings nach einem Tag wieder auf 14,4 g angehoben und schließlich bis zum Therapieende auf diesem Wert gehalten.

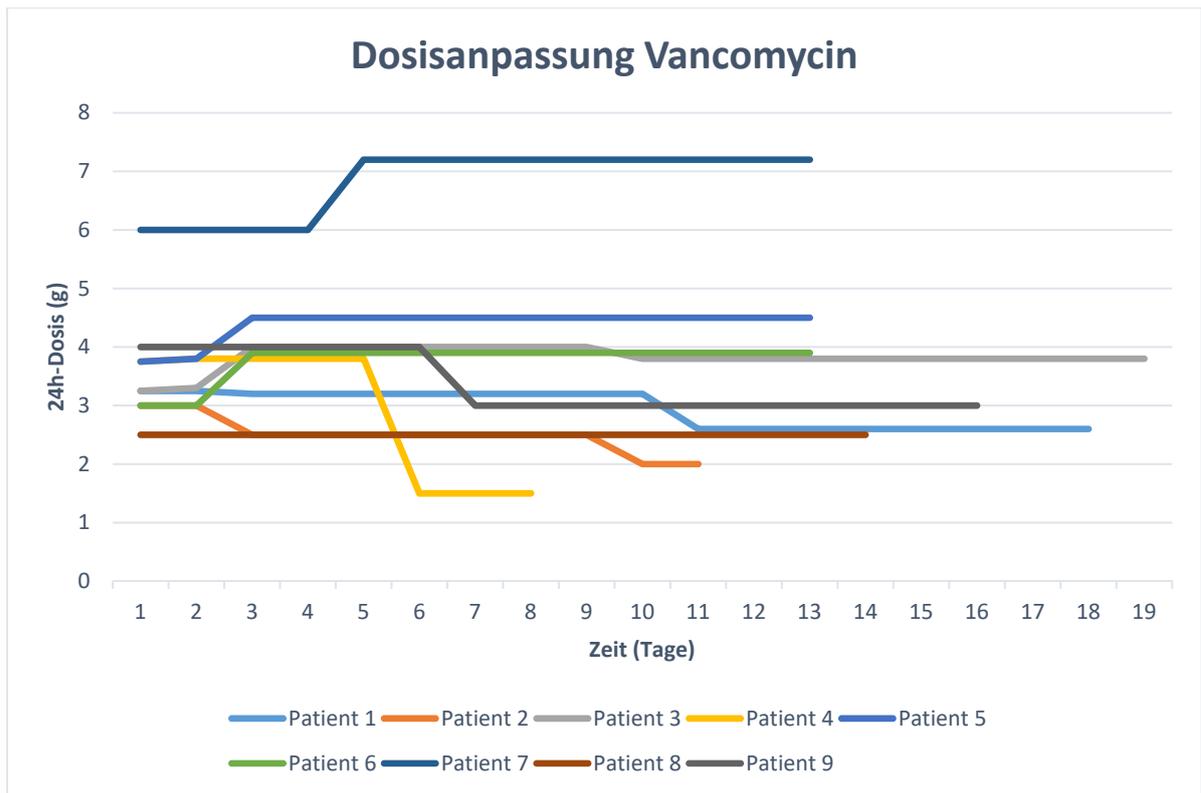


Abbildung 22: Dosisanpassung Vancomycin.

Abbildung 22 zeigt die Dosisanpassungen für Vancomycin. Hier wurde die Dosis insgesamt sogar noch öfter angepasst, als dies bei Meropenem der Fall war. So wurde ausschließlich bei Patient acht eine konstante Dosis während des Verlaufs der Therapie verwendet. Bei Patient vier fand die größte Dosisanpassung statt. Hier wurde die Dosis nach fünf Tagen von 3,8 g auf 1,5 g abgesenkt. Bei Patient drei wurde die Dosis mit insgesamt drei Anpassungen am häufigsten verändert. Die initiale Dosis von 3,25 g wurde nach einem Tag auf 3,3 g angehoben. Einen Tag später wurde sie erneut auf 4 g angehoben. Schließlich wurde die Dosis nach weiteren sieben Tagen auf 3,8 g abgesenkt.

2.5. Angewandte statistische Verfahren

2.5.1. Verwendetes pharmakokinetisches Modell

In einer Studie, in der ebenfalls die Dosierung von Meropenem bei Patienten mit Ventrikulitis thematisiert wurde, findet sich folgendes Modell für die Pharmakokinetik von Meropenem¹⁹¹:

$$(1) \quad \frac{dX_1}{dt} = R(t) - \frac{CL}{V_c} * X_1 - k_{cp} * X_1 - k_{cb} * X_1 + k_{pc} * X_2 + k_{bc} * X_3$$

$$(2) \quad \frac{dX_2}{dt} = k_{cp} * X_1 - k_{pc} * X_2$$

$$(3) \quad \frac{dX_3}{dt} = k_{cb} * X_1 - k_{bc} * X_3$$

Die erste Gleichung beschreibt die Veränderung der Menge von Meropenem im zentralen Kompartiment. Entsprechend bezieht sich die zweite Gleichung auf das periphere Kompartiment und die dritte Gleichung auf den Liquor. $R(t)$ steht für die Infusion von Meropenem in nullter Ordnung. CL beschreibt die Clearance von Meropenem aus dem zentralen Kompartiment und V_c das Volumen des zentralen Kompartiments. k_{bc} , k_{cb} , k_{pc} und k_{cp} sind die Konstanten, die den Übergang zwischen den verschiedenen Kompartimenten nach erster Ordnung repräsentieren. Dabei steht k_{bc} für den Übergang vom Liquor in das zentrale Kompartiment, k_{cb} für den Übergang vom zentralen Kompartiment in den Liquor, k_{pc} für den Übergang vom peripheren in das zentrale Kompartiment und k_{cp} für den Übergang vom zentralen in das periphere Kompartiment. Für die Anfangsbedingungen wurde $X_1(0) = X_2(0) = X_3(0) = 0$ gesetzt.

Das zugrundeliegende Modell wurde für die durchgeführte Studie verändert, da neben der kontinuierlichen Infusion zusätzlich ein Bolus von jeweils 1000 mg Meropenem bzw. Vancomycin mit dem Ziel verabreicht wurde, schneller die gewünschten Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen. Dadurch verändern sich die Anfangsbedingungen zu den Werten $X_1(0) = 1.000$, $X_2(0) = X_3(0) = 0$. Zusätzlich erschien es realistischer, auch die Infusion von Meropenem $R(t)$ in Bezug zu dem Volumen des

zentralen Kompartiments V_c zu setzen. Somit ergibt sich aus Gleichung (1):

$$(4) \quad \frac{dX_1}{dt} = \frac{R(t)}{V_c} - \frac{CL}{V_c} * X_1 - k_{cp} * X_1 - k_{cb} * X_1 + k_{pc} * X_2 + k_{bc} * X_3$$

Die Gleichungen (2) und (3) blieben allerdings unverändert. Dieses pharmakokinetische Modell bildet die Grundlage für die in Abschnitt 3.4. durchgeführte Parameteranpassung. Abbildung 23 dient der Veranschaulichung des Modells.

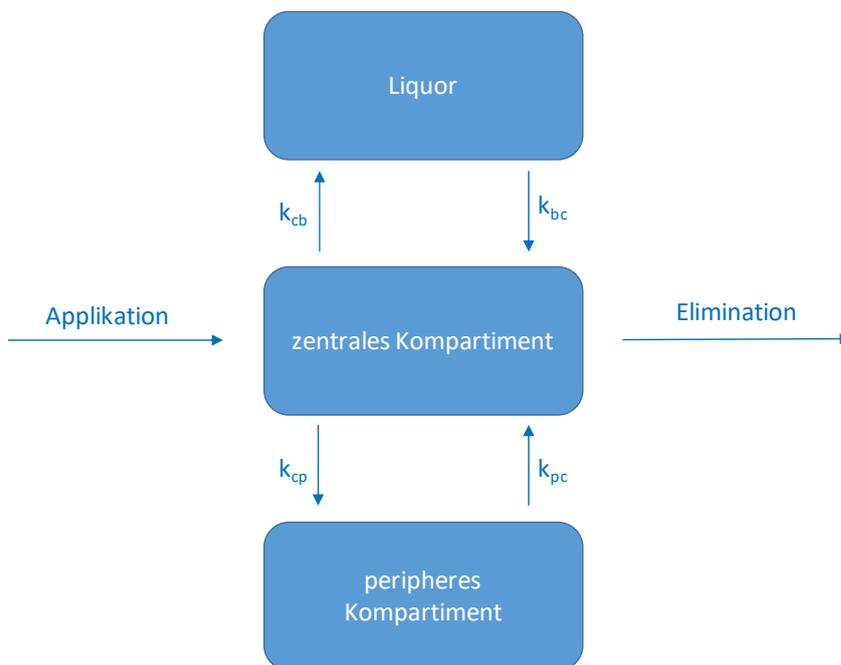


Abbildung 23: Darstellung des verwendeten Dreikompartiment-Modells mit zentralem und peripherem Kompartiment sowie dem Liquor als drittes Kompartiment.

2.5.2. Verwendetes statistisches Programm

Für sämtliche statistische Auswertungen der Ergebnisse wurde das Programm R (Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.) benutzt.

Um die verwendete Dosierung zu veranschaulichen, wurden in Abschnitt 3.1. Boxplots erstellt.

In Abschnitt 3.2. wurden Spaghettiplots zur Veranschaulichung der erreichten Wirkstoffkonzentrationen gezeichnet. Hierzu waren neben locfit für die gewichtete, lokale Regression zusätzlich die Packages gridExtra, lattice, latticeExtra und RColorBrewer notwendig.

Die Spaghettiplots in Abschnitt 3.3. sollten die sonstigen gemessenen Parameter der Studie aufzeigen. Auch hier kamen die Packages gridExtra, lattice, latticeExtra und locfit zur Anwendung.

In Abschnitt 3.4. wurden die Parameteranpassungen durchgeführt. Hierzu wurden die Packages coda, deSolve, FME und rootSolve verwendet.

Abschnitt 3.5. zeigt die Simulationen mit angepassten Parametern. Hierfür wurde das Package deSolve eingesetzt.

In Abschnitt 3.6. wurde der positive Zusammenhang von Meropenem- und Kreatinin-Clearance mittels eines Scatterplots aufgezeigt. Hier wurde ein Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman errechnet, um zu überprüfen, inwieweit man zwischen den betrachteten Größen einen positiven Zusammenhang feststellen kann.

Schließlich wurden in Abschnitt 3.7. die Nomogramme für Meropenem erstellt. Da sich zuvor ein positiver Zusammenhang zwischen Meropenem- und Kreatinin-Clearance nachweisen ließ, wurde die Kreatinin-Clearance neben der optimierten Dosis als weiterer Parameter für die Nomogramme ausgewählt. In zwei der vier Nomogramme wurde die optimierte Dosis zudem auf das Körpergewicht des jeweiligen Patienten bezogen. Außerdem wurde auch bei den vier Nomogrammen jeweils ein Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman errechnet, um den Zusammenhang zwischen optimierter Dosis und Kreatinin-Clearance zu prüfen.

3. Ergebnisse

3.1. Verwendete Dosierung

Abbildung 24A zeigt die am ersten Tag verabreichte Dosis von Meropenem bzw. Vancomycin für jeden einzelnen Patienten (rote Punkte) und im Mittel (dicke schwarze Linie). Dabei lag die niedrigste verabreichte Dosis für Meropenem bei 6.500 mg und die höchste bei 13.000 mg, wobei ein Mittelwert von 8.750 mg erreicht wurde. Bei Vancomycin ergab sich für die niedrigste verabreichte Dosis 3.500 mg und für die höchste Dosierung 7.000 mg. Hier lag der Mittelwert bei 4.250 mg.

Abbildung 24B stellt zusätzlich einen Bezug zum Körpergewicht des jeweiligen Patienten her. Hier lag bei Meropenem die minimale Dosis bei 76,48 mg/kg und die maximale Dosis bei 142,87 mg/kg. Der Mittelwert betrug 114,3 mg/kg. Entsprechend ergaben sich für Vancomycin Werte von 41,19 mg/kg im Minimum, 68,56 mg/kg im Maximum und ein Mittelwert von 57,16 mg/kg.

Abbildung 24C behandelt die kumulierte Dosis der ersten sieben Behandlungstage. Hier lag die geringste Dosis von Meropenem bei 39.500 mg und die höchste Dosis bei 92.200 mg, während der Mittelwert bei 58.000 mg lag. Für Vancomycin lag eine minimale Dosis von 18.500 mg und eine maximale Dosis von 46.600 mg vor. Der Mittelwert lag hier bei 26.500 mg.

In Abbildung 24D wird schließlich neben der kumulierten Darstellung der ersten sieben Behandlungstage auch ein Bezug zum Körpergewicht der Patienten hergestellt. Bei Meropenem lag die niedrigste Dosis bei 464,7 mg/kg und die höchste bei 1.071,4 mg/kg. Es ergab sich ein Mittelwert von 828,6 mg/kg. Bei Vancomycin lag die geringste Dosis bei 217,7 mg/kg und die höchste bei 423,6 mg/kg. Schließlich betrug der Mittelwert 367,3 mg/kg.

Die Eingangsdosierung (Abbildung 24, A und B) wurde anhand der Nomogramme (Abbildungen 16 und 17) und der GFR am Einschlusstag ermittelt. Die kumulierte Dosis (Abbildung 24, C und D) berücksichtigt die TDM-bedingten Anpassungen im Laufe der Therapie.

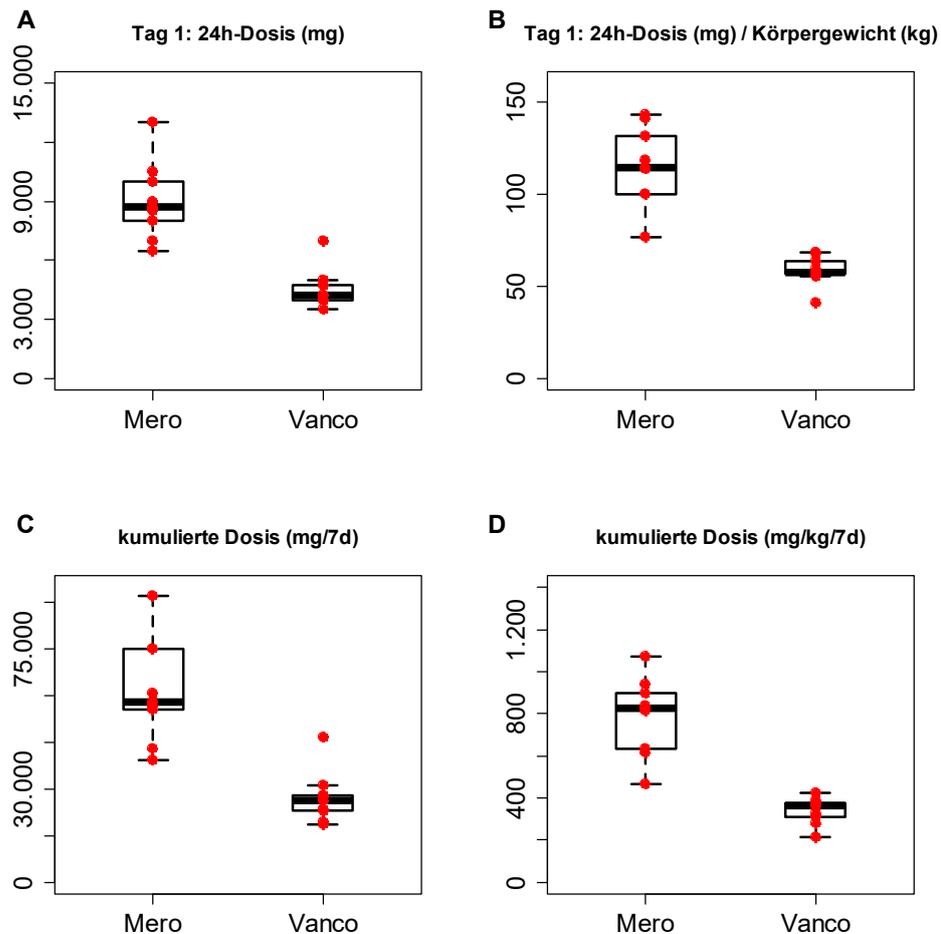


Abbildung 24: Verwendete Dosierung der Medikamente. A) Dosierung am ersten Tag. B) Dosierung am ersten Tag bezogen auf das Körpergewicht des jeweiligen Patienten. C) Kumulierte Dosis der ersten sieben Tage. D) Kumulierte Dosis der ersten sieben Tage bezogen auf das Körpergewicht des jeweiligen Patienten.

3.2. Erreichte Wirkstoffkonzentrationen

3.2.1. Erreichte Wirkstoffkonzentrationen von Meropenem

In Abbildung 25 sind die erreichten Serum- und Liquorspiegel von Meropenem im Verlauf dargestellt. Abbildung 25A zeigt den Serumspiegel von Meropenem und Abbildung 25B den Liquorspiegel. Die angestrebte Wirkstoffkonzentration liegt im Serum zwischen 20 mg/l (blaue Linie) und 30 mg/l (rote Linie). Im Liquor soll eine Zielkonzentration von über 1 mg/l erreicht werden (blaue Linie). Die dünnen grauen Linien stellen jeweils die Wirkstoffkonzentrationen der einzelnen Patienten im zeitlichen Verlauf dar, während die dicke schwarze Linie für die mittlere Konzentration geschätzt

mittels gewichteter, lokaler Regression steht.

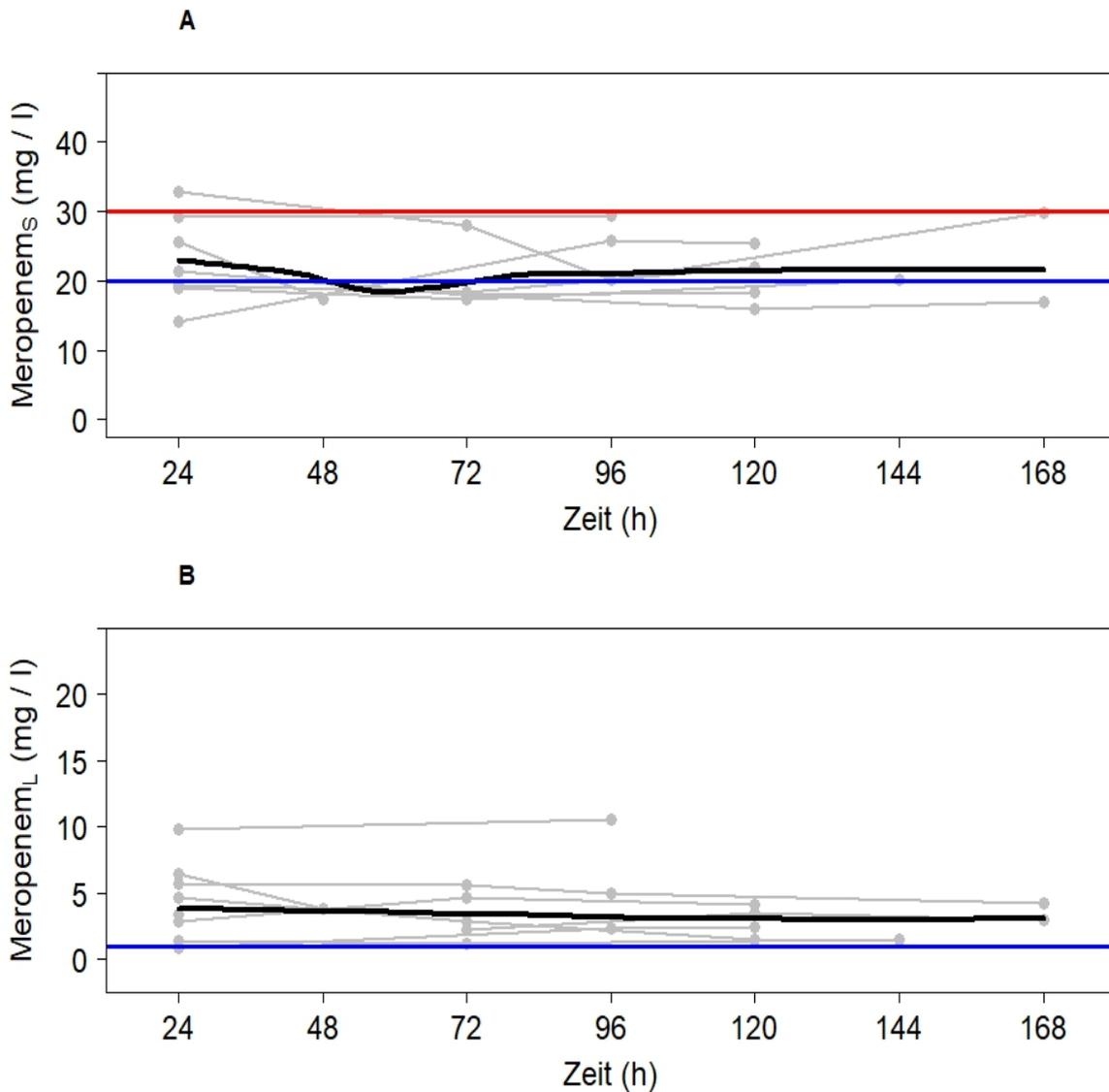


Abbildung 25: Erreichte Wirkstoffkonzentrationen von Meropenem. A) Serumkonzentration von Meropenem. B) Liquorkonzentration von Meropenem.

Erkennbar ist, dass die Wirkstoffkonzentration im Serum im Mittel die meiste Zeit innerhalb des angestrebten Intervalls lag. Lediglich in einem kleinen Zeitraum zwischen 48 und 72 Stunden lag die mittlere Wirkstoffkonzentration unterhalb der unteren Grenze. So betrug die niedrigste gemessene Serumkonzentration 14,1 mg/l und die höchste 32,9 mg/l. Als mittlere Serumkonzentration wurde 23,55 mg/l erreicht.

Im Liquor lag die Wirkstoffkonzentration im Mittel sogar dauerhaft über der angestrebten Mindestkonzentration von 1 mg/l. Nur bei einem Patienten wurde diese

Grenze in einem kurzen Zeitraum nach etwa 24 Stunden nicht erreicht. Die niedrigste gemessene Liquorkonzentration lag bei 0,8 mg/l und die höchste bei 10,5 mg/l. Im Mittel ergab sich eine Liquorkonzentration von 3,65 mg/l, die somit deutlich oberhalb der angestrebten Mindestkonzentration von Meropenem lag.

3.2.2. Erreichte Wirkstoffkonzentrationen von Vancomycin

Abbildung 26 zeigt die erreichten Serum- und Liquorspiegel von Vancomycin im zeitlichen Verlauf, wobei Abbildung 26A den Serumspiegel von Vancomycin und Abbildung 26B den Liquorspiegel darstellt. Die angestrebten Wirkstoffkonzentrationen entsprechen denen von Meropenem sowohl im Serum, als auch im Liquor (rote und blaue Linien). Auch hier werden die Wirkstoffkonzentrationen bei den einzelnen Patienten durch dünne, graue Linien dargestellt und die mittlere Wirkstoffkonzentration, welche durch eine gewichtete, lokale Regression erhalten wurde, durch eine dicke, schwarze Linie.

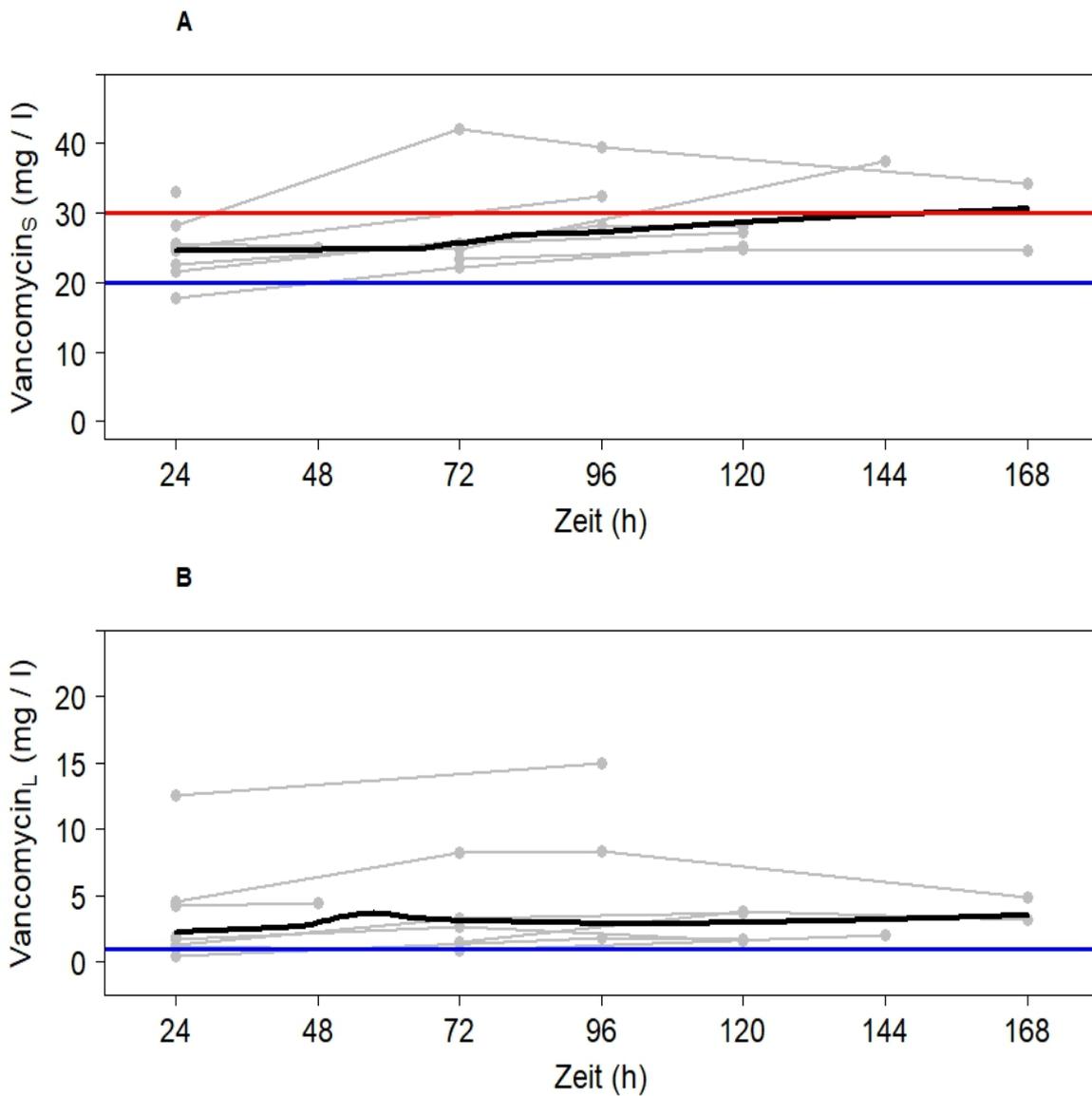


Abbildung 26: Erreichte Wirkstoffkonzentrationen von Vancomycin. A) Serumkonzentration von Vancomycin. B) Liquorkonzentration von Vancomycin.

Auch bei Vancomycin lag die Serumkonzentration im Mittel die meiste Zeit im angestrebten Intervall. Bei acht von neun Patienten lagen die Konzentrationen im Serum während der gesamten Behandlungsdauer oberhalb der unteren Grenze. Gegen Ende der Beobachtung, also etwa nach 144 Stunden, überschritt die mittlere Wirkstoffkonzentration sogar die obere Grenze des Zielintervalls. Lediglich bei einem Patienten wurde am zweiten Behandlungstag eine niedrigere Konzentration gemessen. Die somit niedrigste gemessene Serumkonzentration lag bei 17,8 mg/l und die höchste bei 42,1 mg/l. Im Mittel lag die Wirkstoffkonzentration im Serum bei 27,7 mg/l.

Im Liquor wurde die minimal angestrebte Wirkstoffkonzentration im Mittel ebenfalls dauerhaft überschritten, sodass hier die Liquorkonzentration lediglich bei einem Patienten in einem kurzen Intervall zwischen etwa 24 und 48 Stunden unterhalb der unteren Grenze lag. Als geringste gemessene Liquorkonzentration ergab sich 0,24 mg/l und als höchste 10,5 mg/l. Es wurde ein Mittelwert von 3,05 mg/l erreicht. Auch bei Vancomycin lag die mittlere Liquorkonzentration demnach deutlich über der angestrebten Mindestkonzentration.

3.3. Sonstige gemessene Parameter

In der durchgeführten Studie wurden neben den Wirkstoffkonzentrationen von Meropenem und Vancomycin in Serum und Liquor noch weitere Parameter gemessen, die in Abbildung 27 dargestellt sind. Die dünnen, grauen Linien stehen dabei erneut für die jeweiligen Patienten im zeitlichen Verlauf und die dicken, schwarzen Linien für den mittleren Verlauf, welche wiederum durch gewichtete, lokale Regressionsfunktionen bestimmt wurden.

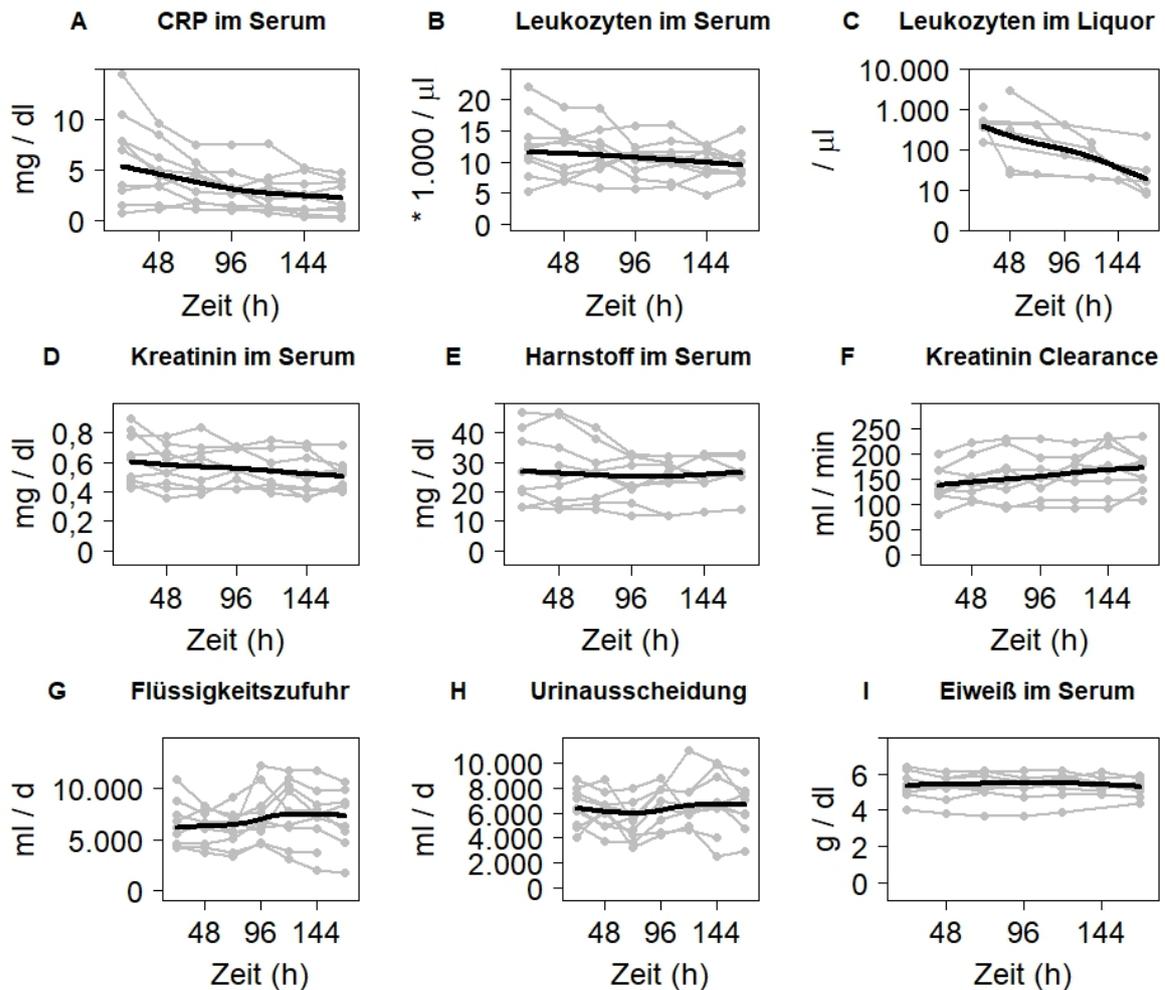


Abbildung 27: Sonstige gemessene Parameter. A) – C) Entzündungsparameter. D) – I) Nierenfunktionsparameter.

3.3.1. Entzündungsparameter

Abbildung 27A zeigt den zeitlichen Verlauf des CRP-Wertes im Serum, während die Abbildungen 27B und 27C die Leukozytenanzahl im Serum bzw. im Liquor veranschaulichen. Diese drei Diagramme thematisieren den Verlauf der Entzündungs- bzw. Infektionsparameter. Man erkennt, dass der mittlere CRP-Wert im Verlauf abnimmt und auch die Leukozytenanzahl im Serum geringfügig kleiner wird. Sehr stark vermindert sich die mittlere Leukozytenanzahl im Liquor, so erkennt man hier sogar einen Unterschied im Bereich von Zehnerpotenzen. Da bei einer Ventrikulitis die Entzündung zudem im Liquor vorliegt, ist vor allem dieser Entzündungsparameter maßgeblich, um den Verlauf der Infektion abzuschätzen.

3.3.2. Nierenfunktionsparameter

Die Messwerte der Nierenparameter, sowie der Einfuhr und Ausscheidung von Flüssigkeit werden in den Abbildungen 27D - I dargestellt. In Abbildung 27D erkennt man, dass der Kreatininwert im Serum leicht zurückgeht, während Abbildung 27F zeigt, dass die Kreatinin-Clearance im Mittel steigt. Zudem sind der Harnstoff- und der Eiweißwert im Serum im Verlauf annähernd konstant geblieben, was anhand der Abbildungen 27E und 27I ersichtlich wird. Sowohl die Flüssigkeitseinfuhr als auch die Urinausscheidung sind mit ca. 6 l/d zwar sehr hoch, allerdings sind Einfuhr und Ausscheidung über den gesamten Zeitraum annähernd ausgeglichen bilanziert und die einzelnen Werte an sich bleiben auch weitestgehend konstant, was in den Abbildungen 27G und 27H dargestellt ist.

3.4. Parameteranpassung

3.4.1. Parameteranpassung für Meropenem

Anhand des in Abschnitt 2.5.1. vorgestellten pharmakokinetischen Modells wurden die Serum- und Liquorkonzentrationen von Meropenem simuliert und anschließend mit den tatsächlichen Messwerten verglichen. Dabei fiel auf, dass eine Diskrepanz zwischen den Messwerten und den simulierten Werten vorlag. Erklären lässt sich dies damit, dass die Parameter, die zur Simulation verwendet wurden, aus der Vergleichsstudie übernommen wurden und vermutlich nicht mit den tatsächlichen Werten eines jeden Patienten übereinstimmten. So wurden zunächst die Mittelwerte bzw. Mediane der jeweiligen Werte aus der Vergleichsstudie verwendet, wodurch sich folgende Parameter ergaben: $k_{cp}=1,562 \text{ l}^{-1}$; $k_{pc}=1,686 \text{ l}^{-1}$; $k_{bc}=0,092 \text{ l}^{-1}$; $k_{cb}=0,026 \text{ l}^{-1}$; $CL=16,045 \text{ l/h}$; $V_c=13,736 \text{ l}$.¹⁹¹ Um die Diskrepanz zwischen den Messwerten und den simulierten Werten aufzuheben, wurden die Parameter k_{cb} , CL , k_{bc} und V_c für jeden Patienten neu geschätzt. Die Parameter k_{cp} und k_{pc} wurden unverändert gelassen, da keine Messwerte für das periphere Kompartiment erhoben wurden und eine Anpassung dieser beiden Parameter somit nicht notwendig erschien. Für die Anpassung der Parameter mussten zuvor Grenzen festgelegt werden, innerhalb derer die neu geschätzten Parameter liegen

sollten. Um möglichst aussagekräftige und im Sachzusammenhang sinnvolle Parameter zu generieren, wurden für die Werte CL und V_c als Grenzen der jeweils minimale bzw. maximale Wert aus der Vergleichsstudie gewählt. So ergab sich für CL eine untere Grenze von 7,63 l/h und eine obere Grenze von 29,87 l/h.¹⁹¹ Entsprechend waren die Grenzen bei V_c 5,05 l bzw. 14,95 l.¹⁹¹ Da für den Parameter k_{cb} kein Minimum bzw. Maximum angegeben war, wurde hier als untere Grenze die Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung gewählt, sowie als obere Grenze die Summe aus Mittelwert und Standardabweichung, was zu Werten von 0,003 l⁻¹ und 0,101 l⁻¹ führte.¹⁹¹ Bei dem Parameter k_{bc} lag eine sehr große Streuung der Werte vor, weshalb hier die Grenzen willkürlich auf 0,001 l⁻¹ und 0,3 l⁻¹ festgelegt wurden.

Abbildung 28 zeigt das Ergebnis der Parameteranpassung für die ersten drei Patienten. Es wurde die Meropenemkonzentration im jeweiligen Kompartiment gegen die Zeit aufgetragen. Die Punkte im Diagramm stehen dabei für aufgenommene Messwerte, die gestrichelte Linie für die initiale Simulation vor der Parameteranpassung und die durchgezogene Linie für die neue Simulation mit angepassten Parametern. Von links nach rechts sind dabei das zentrale Kompartiment, das periphere Kompartiment und der Liquor dargestellt. Unterhalb des Graphen für das zentrale Kompartiment sind die neu geschätzten Parameter für den jeweiligen Patienten aufgelistet.

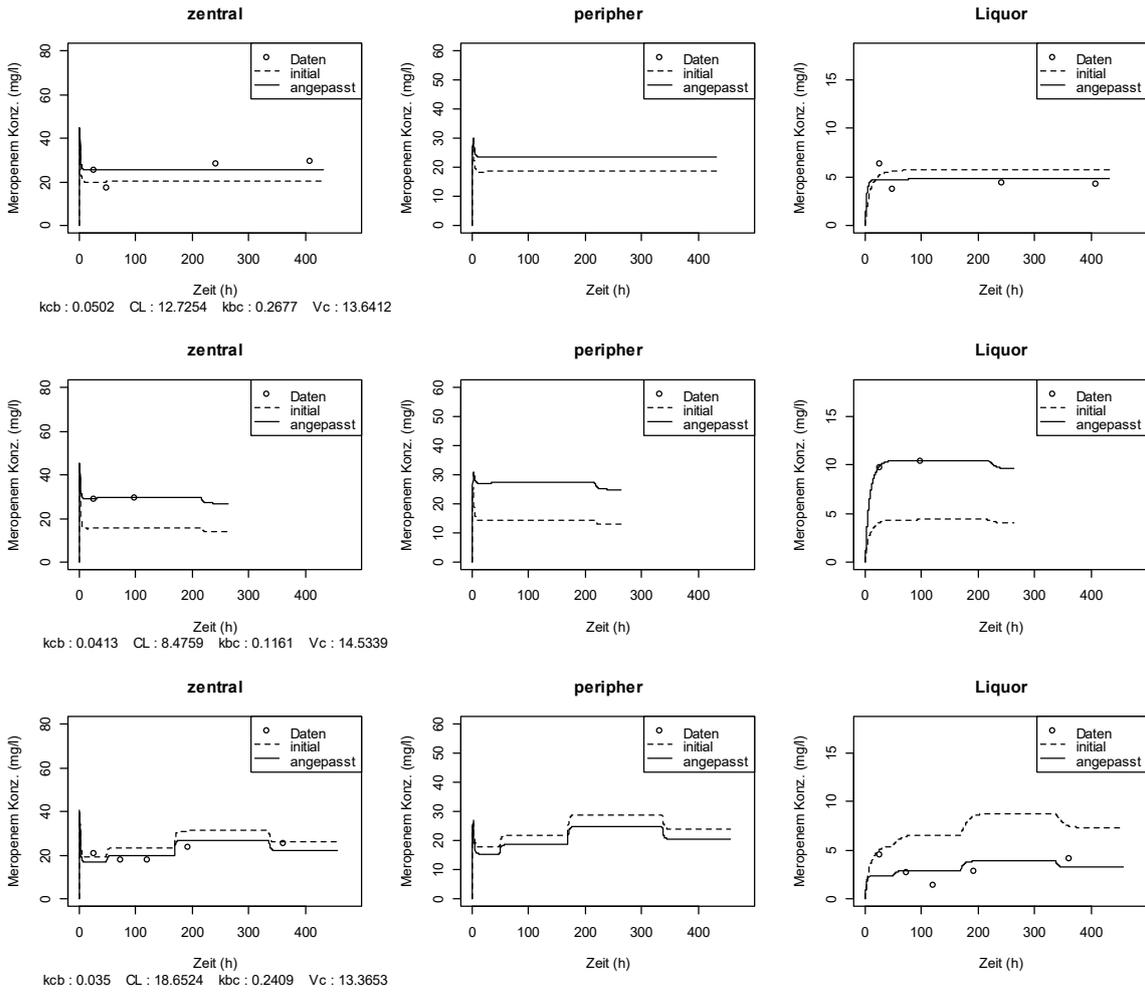


Abbildung 28: Parameteranpassung für Meropenem bei den ersten drei Patienten.

Abbildung 29 zeigt das Ergebnis der Parameteranpassung für Meropenem bei den Patienten vier bis sechs. Die Darstellung ist analog zu der in Abbildung 28.

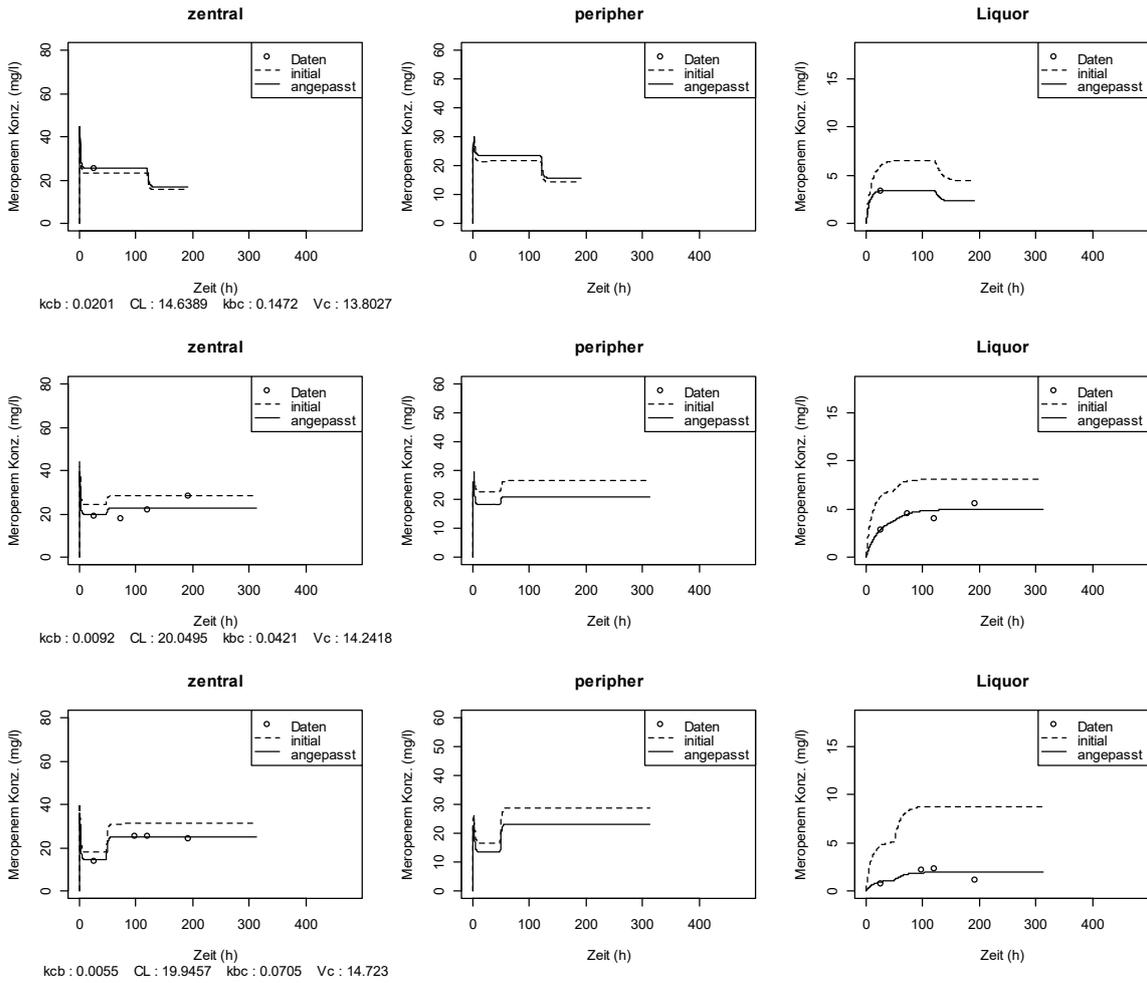


Abbildung 29: Parameteranpassung für Meropenem bei den Patienten vier bis sechs.

Schließlich zeigt Abbildung 30 die Parameteranpassung für Meropenem bei den Patienten sieben bis neun in gleicher Art und Weise, wie die vorherigen beiden Abbildungen.

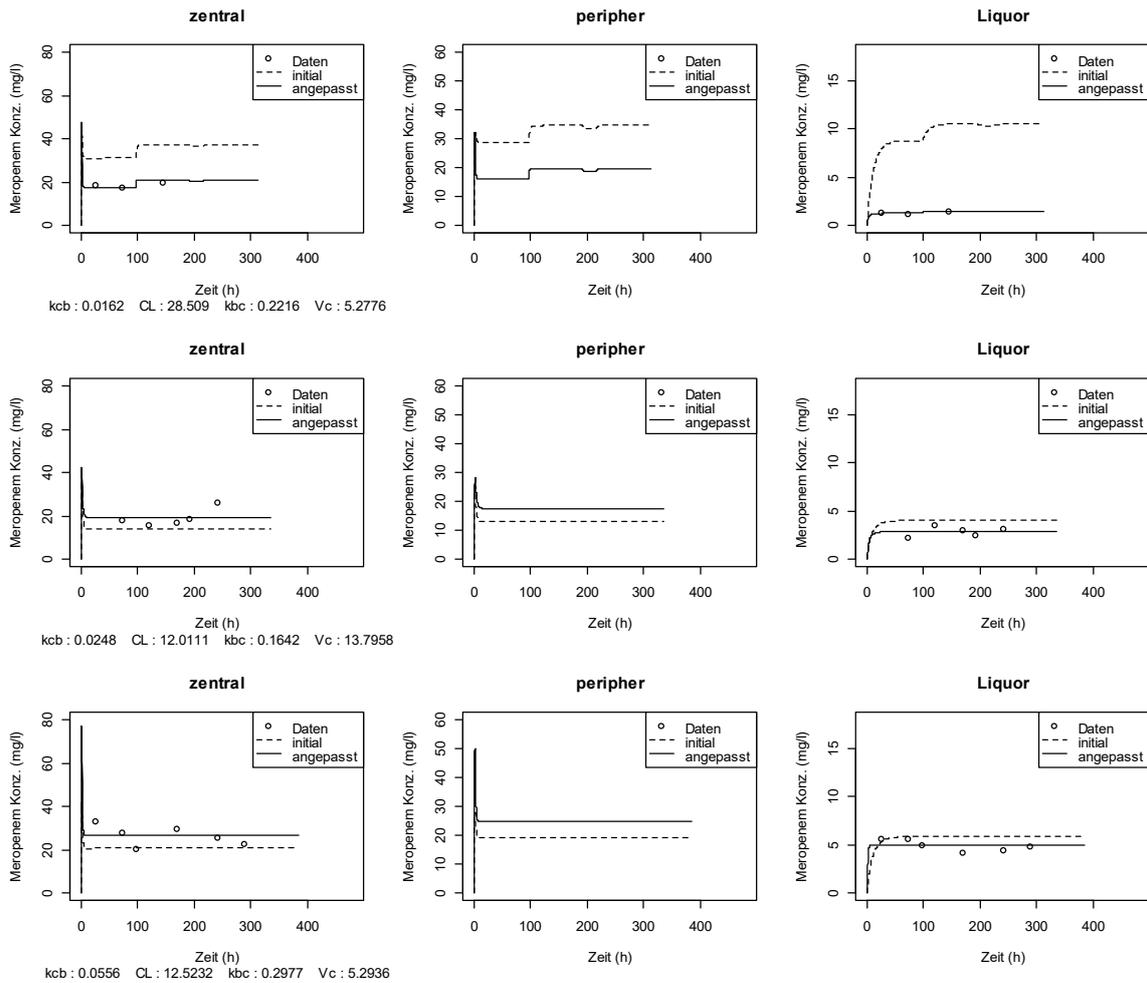


Abbildung 30: Parameteranpassung für Meropenem bei den Patienten sieben bis neun.

Erkennbar ist, dass nach der Anpassung der Parameter die Kurve der Simulation deutlich näher an den tatsächlichen Messwerten liegt. Die Diskrepanz ist also durch die Parameteranpassung geringer geworden. Nach dem anfänglichen *Peak*, der durch den Bolus verursacht wurde, stellte sich eine annähernd konstante Wirkstoffkonzentration ein. Deren Veränderungen stellten sich zu den Zeitpunkten ein, an denen eine Dosisanpassung vorgenommen wurde.

Für die angepassten Parameter ergaben sich folgende Werte:

Parameter	Minimum	Maximum	Spannweite	Mittelwert	Standardabweichung
k_{cb}	0,0055	0,0556	0,0501	0,0287	0,0168
k_{bc}	0,0421	0,2977	0,2556	0,1742	0,0837
V_c	5,27	14,723	9,453	12,075	3,6516
CL	8,4759	28,509	20,0331	16,3923	5,689

Tabelle 2: Statistische Auswertung der Parameteranpassung für Meropenem.

Analog zur Parameteranpassung für Meropenem sollte auch für Vancomycin eine solche Neuschätzung unternommen werden.

3.4.2. Parameteranpassung für Vancomycin

Die Abbildungen 31 - 33 zeigen die Neuschätzung der Parameter für Vancomycin. Hierbei wurden ebenfalls die Parameter k_{cp} und k_{pc} konstant gelassen und die Parameter k_{cb} , CL, k_{bc} und V_c für jeden Patienten neu geschätzt. Als festgelegte Grenzen wurden die zuvor für die Parameteranpassung bei Meropenem eingestellten Grenzen übernommen, da keine Referenzwerte der jeweiligen Parameter für Vancomycin vorlagen.

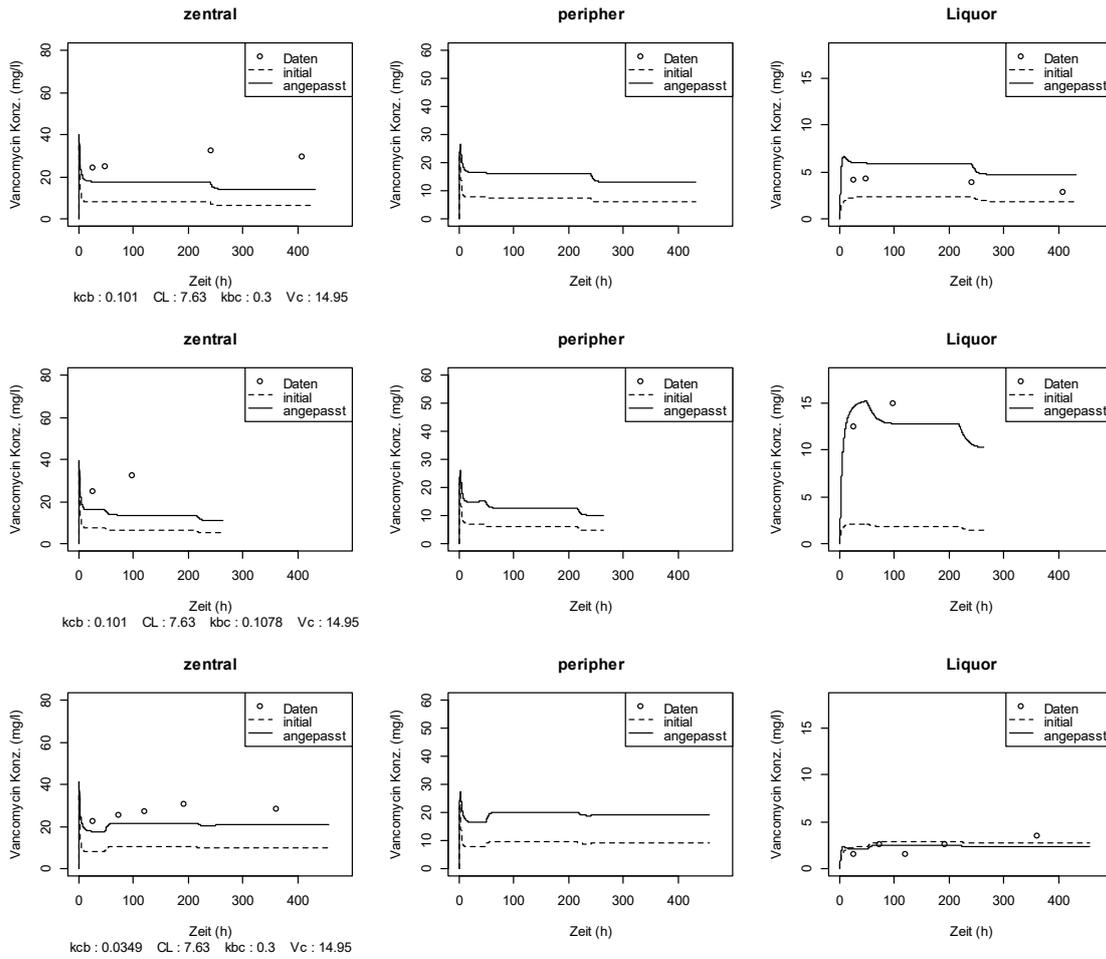


Abbildung 31: Parameteranpassung für Vancomycin bei den ersten drei Patienten.

Abbildung 31 zeigt das Ergebnis der ersten drei Patienten.

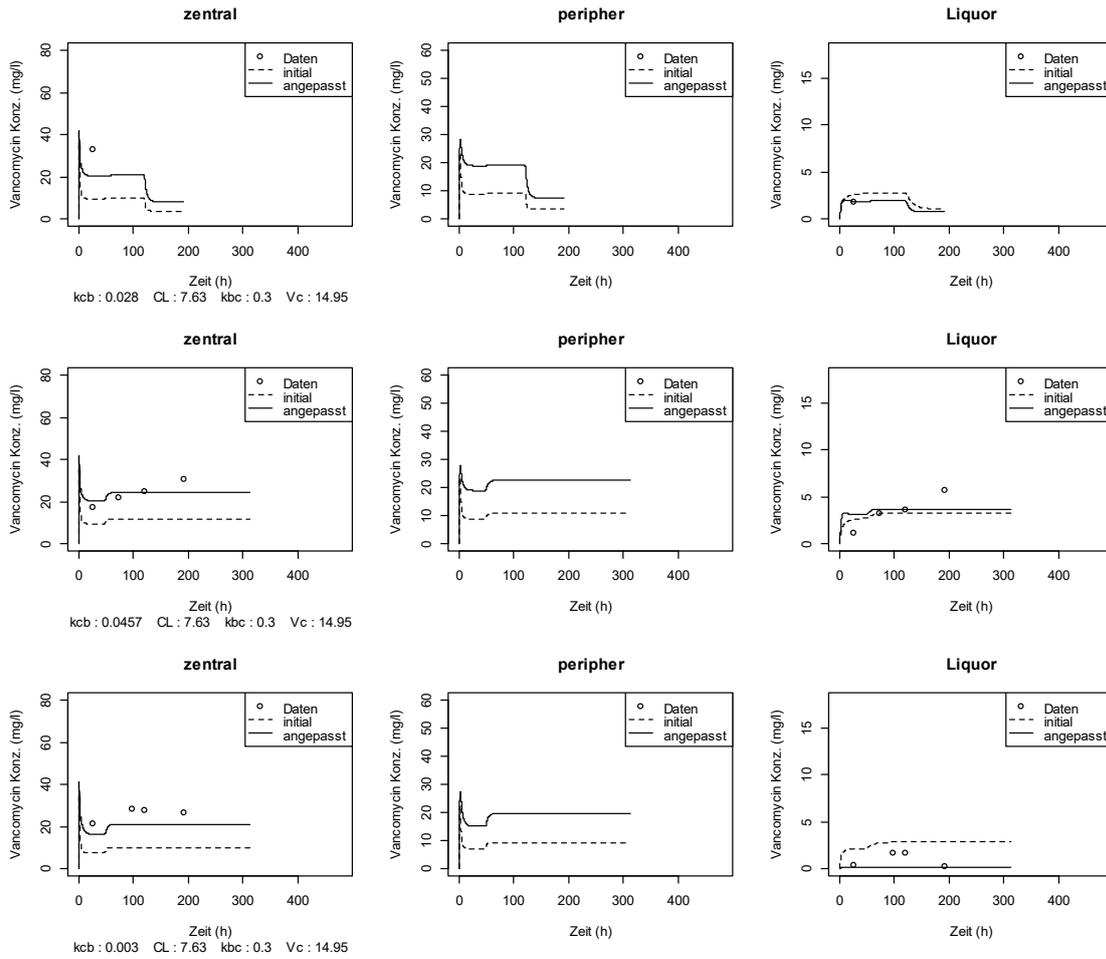


Abbildung 32: Parameteranpassung für Vancomycin bei den Patienten vier bis sechs.

Abbildung 32 veranschaulicht die Parameteranpassung der Patienten vier bis sechs.

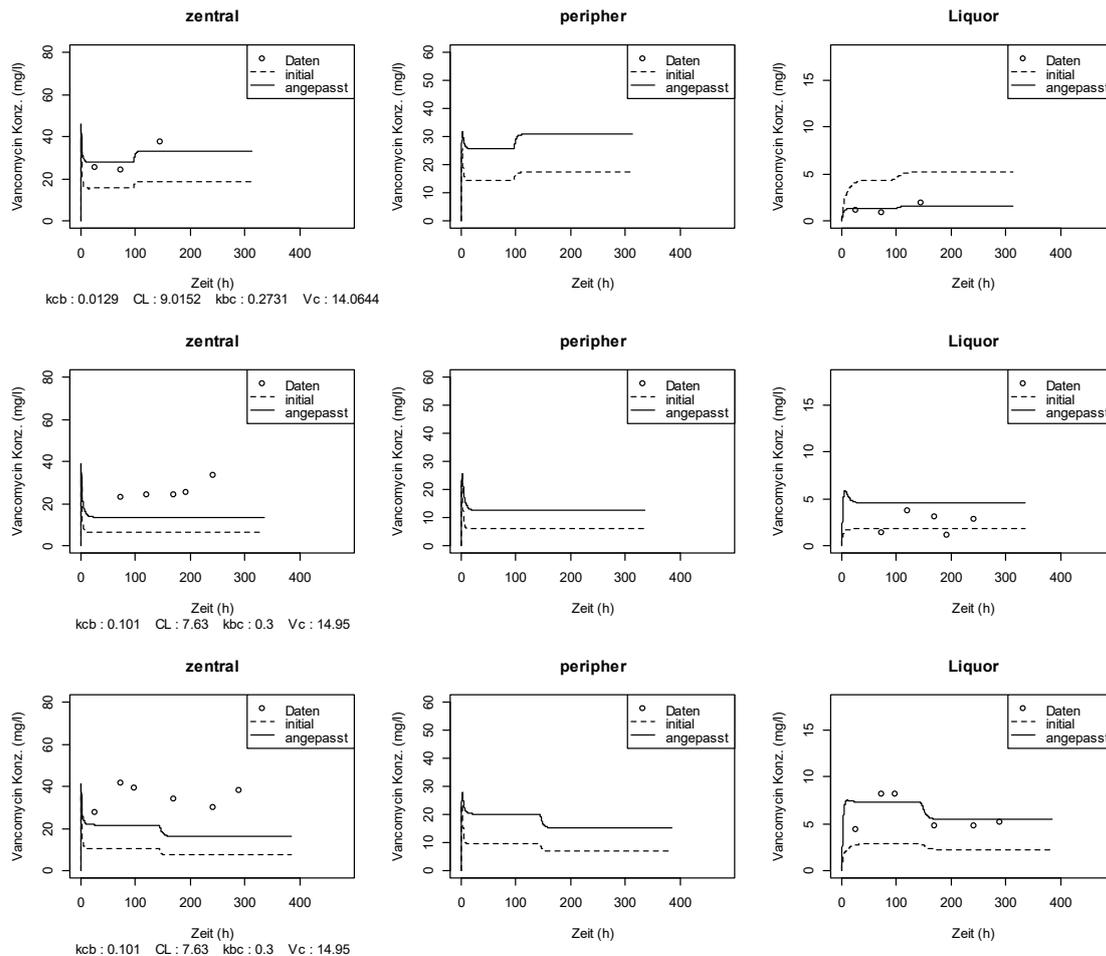


Abbildung 33: Parameteranpassung für Vancomycin bei den Patienten sieben bis neun.

Schließlich zeigt Abbildung 33 die neu angepassten Parameter der Patienten sieben bis neun.

Man erkennt, dass der Verlauf der Kurven dem Verlauf von Meropenem ähnelt. Gemeinsamkeiten sind, dass sich nach dem anfänglichen *Peak* eine konstante Wirkstoffkonzentration einstellt, es sei denn, es wurden noch einmal Dosisanpassungen vorgenommen. Im Unterschied zur Parameteranpassung bei Meropenem ist hier die Diskrepanz zwischen angepassten Parametern und tatsächlich gemessenen Werten jedoch weiterhin vorhanden. Vergleicht man die Kurven für die angepassten mit den Kurven für die initialen Parameter, fällt auf, dass der Unterschied zu den gemessenen Werten kleiner wird, allerdings ist er immer noch deutlich erkennbar. Besonders markant erscheint dies im zentralen Kompartiment bei den Patienten eins, zwei, drei, sechs, acht und neun, sowie im Liquor bei den Patienten eins

und acht. Auffällig ist außerdem, dass die neu geschätzten Parameter oftmals genau mit den zuvor festgelegten Grenzen übereinstimmen. Dies ist z.B. für k_{cb} bei den Patienten eins, zwei, sechs, acht und neun der Fall. Bei CL und V_c betrifft dies sogar alle Patienten außer Patient Nummer sieben. Schließlich sind beim Parameter k_{bc} alle Patienten außer den Patienten zwei und sieben betroffen. Besonders bei den Patienten, bei denen die neu geschätzten Parameter den zuvor festgelegten Grenzen entsprechen, ist weiterhin eine relativ große Diskrepanz zwischen der Kurve für die angepassten Parameter und den tatsächlichen Messwerten vorhanden.

3.5. Simulation mit angepassten Parametern

Im nächsten Schritt wurde mit den angepassten Parametern eine neue Simulation für Meropenem durchgeführt. Ziel war nun, eine optimale Dosis herauszufinden. Hierfür wurden alle angepassten Parameter konstant gelassen und durch Variation der Dosen versucht, in den angestrebten Bereich der Wirkstoffkonzentration zu gelangen. Dieser Bereich wurde zuvor auf 2-4 mg/l im Liquor festgelegt, aufgrund des Therapieziels mit der Wirkstoffkonzentration möglichst lange und deutlich oberhalb der MHK von 1 mg/l zu liegen.

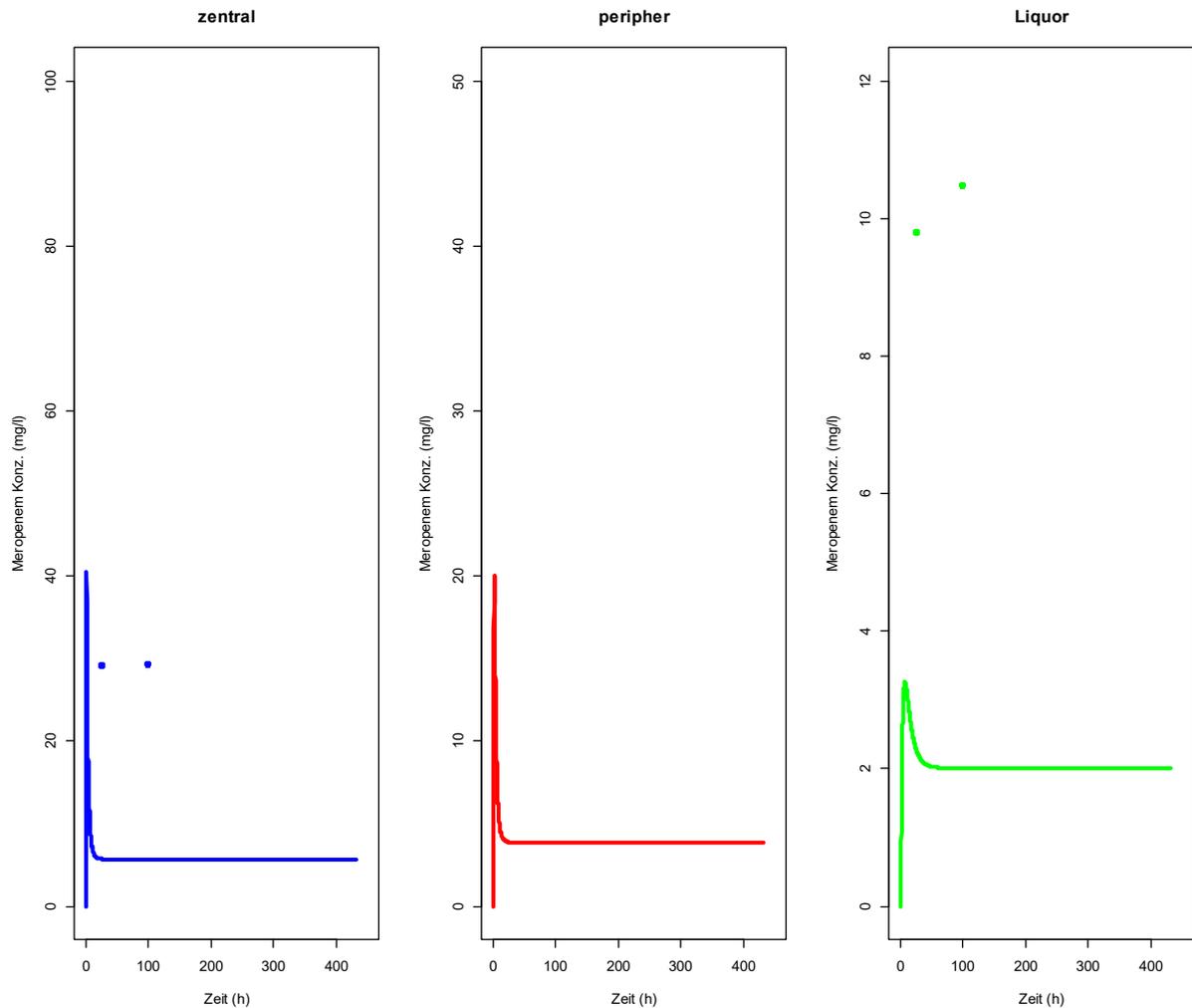


Abbildung 34: Simulation für eine Zielkonzentration von 2 mg/l bei Patient zwei mit neu geschätzten Parametern.

Abbildung 34 zeigt am Beispiel des zweiten Patienten die erste Simulation mit angepassten Parametern. Die blaue Kurve steht für das zentrale Kompartiment, die rote für das periphere Kompartiment und die grüne für den Liquor. Die Punkte stehen dabei für die gemessenen Werte. Als angestrebte Zielkonzentration wurde 2 mg/l im Liquor gewählt. Die 24-Stunden-Dosis, die man hierfür einstellen musste, betrug 1,15 g. Anhand des Diagramms ist erkennbar, dass diese Wirkstoffkonzentration nach dem anfänglichen *Peak* konstant erreicht werden konnte.

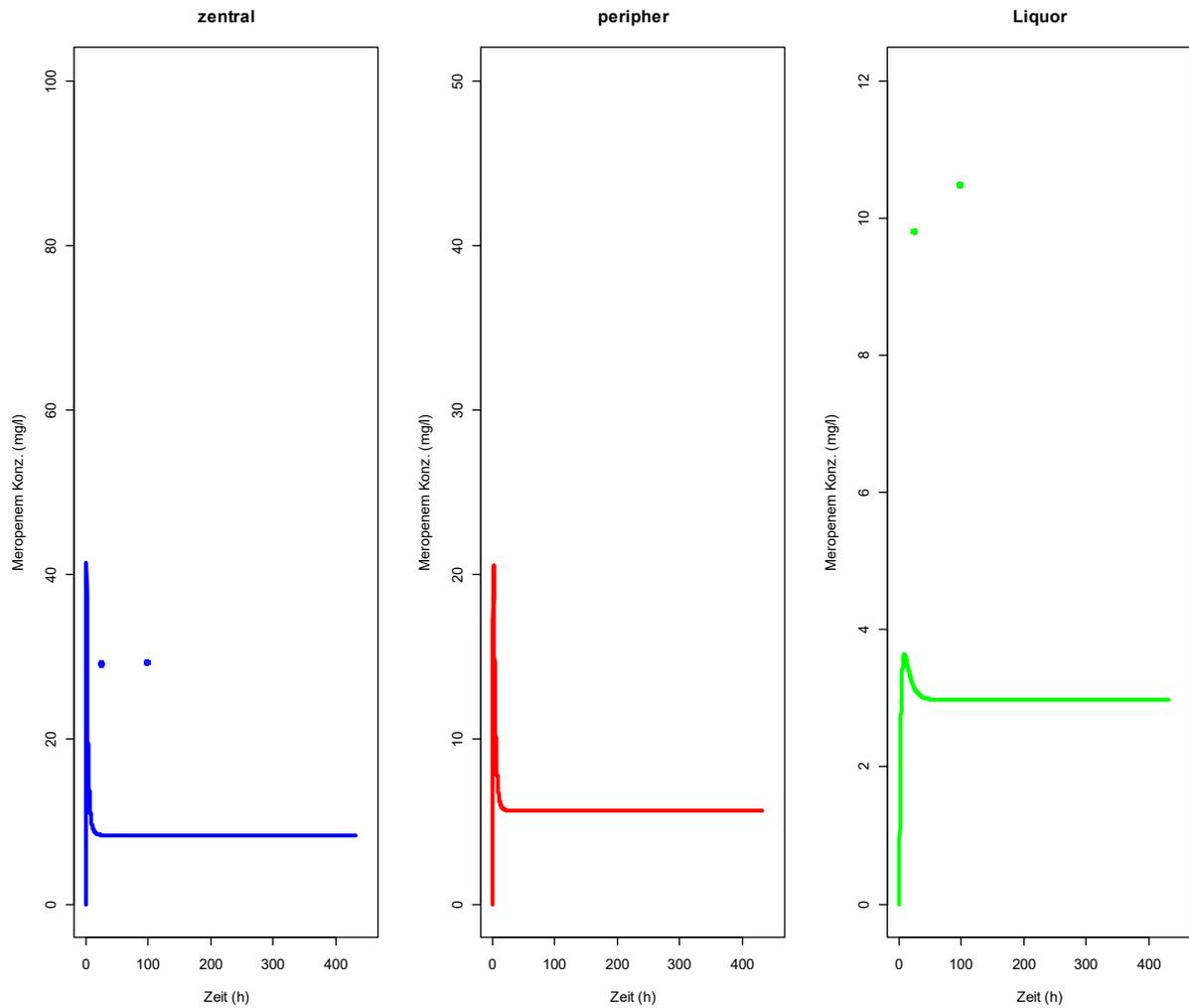


Abbildung 35: Simulation für eine Zielkonzentration von 3 mg/l bei Patient zwei mit neu geschätzten Parametern.

Abbildung 35 zeigt eine weitere Simulation mit angepassten Parametern bezüglich des zweiten Patienten. In dieser Darstellung betrug die angestrebte Zielkonzentration im Liquor 3 mg/l. Als nötige 24-Stunden-Dosis ergab sich 1,7 g. Auch hier ließ sich durch diese Dosis eine im Verlauf konstante Meropenemkonzentration erreichen.

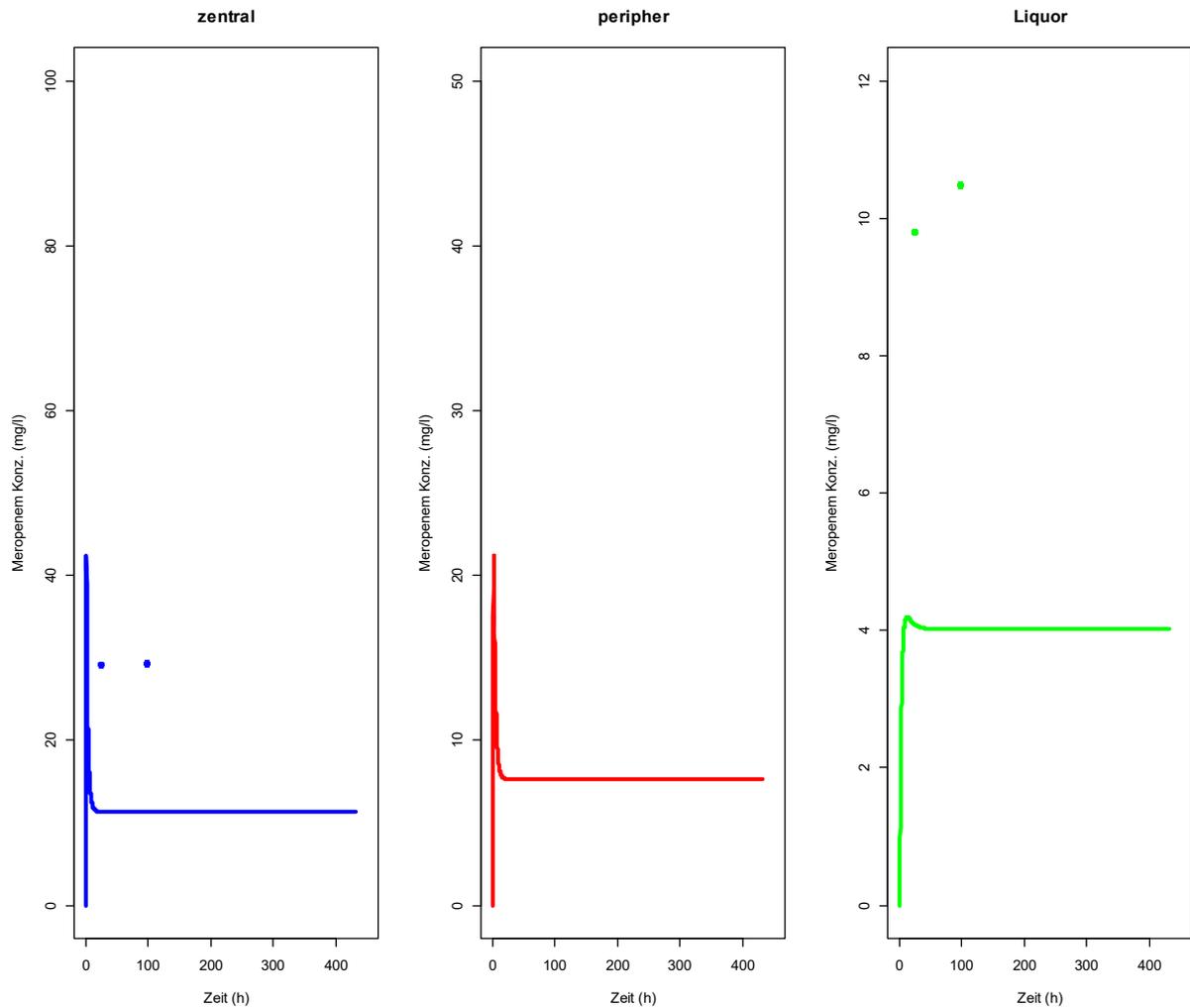


Abbildung 36: Simulation für eine Zielkonzentration von 4 mg/l bei Patient zwei mit neu geschätzten Parametern.

Schließlich zeigt Abbildung 36 eine neue Simulation mit angepassten Parametern hinsichtlich des zweiten Patienten. Die Zielkonzentration wurde hier auf 4 mg/l im Liquor festgelegt. Um diese zu erreichen, waren 2,3 g als 24-Stunden-Dosis notwendig. Die Kurve verläuft, wie auch in den Diagrammen zuvor, konstant.

Nach demselben Schema wurde auch bei den anderen Patienten vorgegangen und die jeweiligen 24-Stunden-Dosen zusammengetragen. Diese wurden als eine Komponente in den Nomogrammen berücksichtigt. Als weitere Komponente wurde die Kreatinin-Clearance der Patienten als Maß für die Nierenfunktion berücksichtigt. Dazu wurde zunächst die Korrelation von Meropenem-Clearance und Kreatinin-Clearance analysiert.

3.6. Zusammenhang von Meropenem- und Kreatinin-Clearance

Meropenem wird größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden.^{105,106} Ein viel verwendetes Maß zur Beurteilung der Nierenfunktion ist die Kreatinin-Clearance. Sie wird diagnostisch zum Erkennen einer möglicherweise vorliegenden Niereninsuffizienz eingesetzt. Somit liegt nahe, dass auch die Meropenem-Clearance mit der Kreatinin-Clearance proportional zusammenhängen sollte.

Um diese Vermutung zu überprüfen, wurde in Abbildung 37 die Meropenem-Clearance grafisch gegen die Kreatinin-Clearance aufgetragen. Die Punkte stehen dabei für die jeweiligen Werte der einzelnen Patienten. Als Meropenem-Clearance wurden die Werte aus der zuvor erfolgten Parameteranpassung übernommen. Als Kreatinin-Clearance wurde für jeden Patienten der Mittelwert aus den einzelnen, gemessenen Werten gebildet.

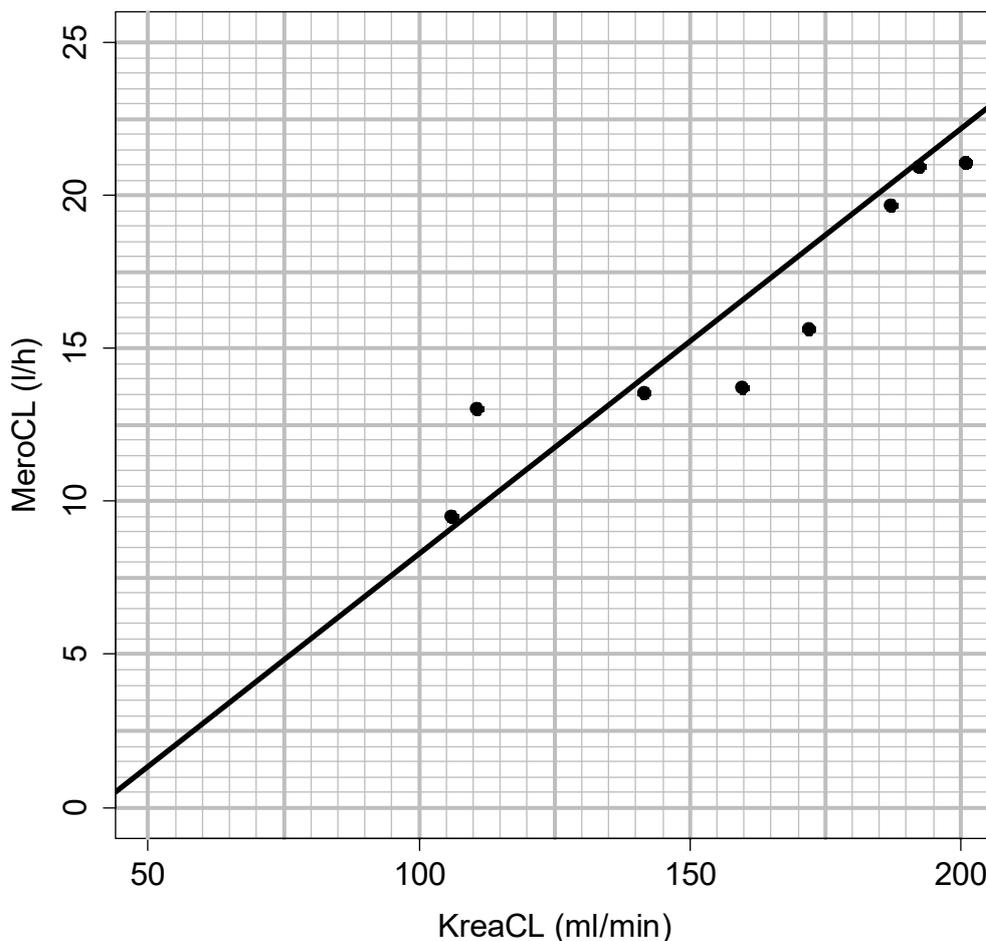


Abbildung 37: Zusammenhang zwischen der Meropenem- und der Kreatinin-Clearance.

Der vermutete positive Zusammenhang zwischen den beiden Größen ließ sich nach grafischer Auswertung bestätigen. So ergab sich für die Spearman-Korrelation ein Wert von $\rho = 1$. Auch die gezeichnete Regressionsgerade stellte den positiven Zusammenhang deutlich dar.

Dieses Ergebnis führte dazu, die Kreatinin-Clearance als wichtigen, prognostischen Faktor für die Ausscheidung von Meropenem zu betrachten. Somit wurde auch die Kreatinin-Clearance in den Nomogrammen berücksichtigt.

3.7. Nomogramme

Aus den vorherigen Ergebnissen ergaben sich die folgenden Nomogramme für Meropenem, wenn man die optimierte Dosis gegen die Kreatinin-Clearance auftrug.

Die blauen Punkte stehen dabei jeweils für die optimierte Dosis, um einen Liquorspiegel von 2 mg/l zu erreichen, die schwarzen Punkte entsprechend für einen Liquorspiegel von 3 mg/l und die roten Punkte für einen Liquorspiegel von 4 mg/l bei dem jeweiligen Patienten. Die verschiedenfarbigen Linien entsprechen den jeweiligen Regressionsgeraden.

Bei zwei Patienten war eine wesentlich höhere, optimierte Dosis notwendig, um auf die gewünschten Zielkonzentrationen zu kommen. Diese wurden als Ausreißer betrachtet und nicht beim Erstellen der Regressionsgeraden berücksichtigt.

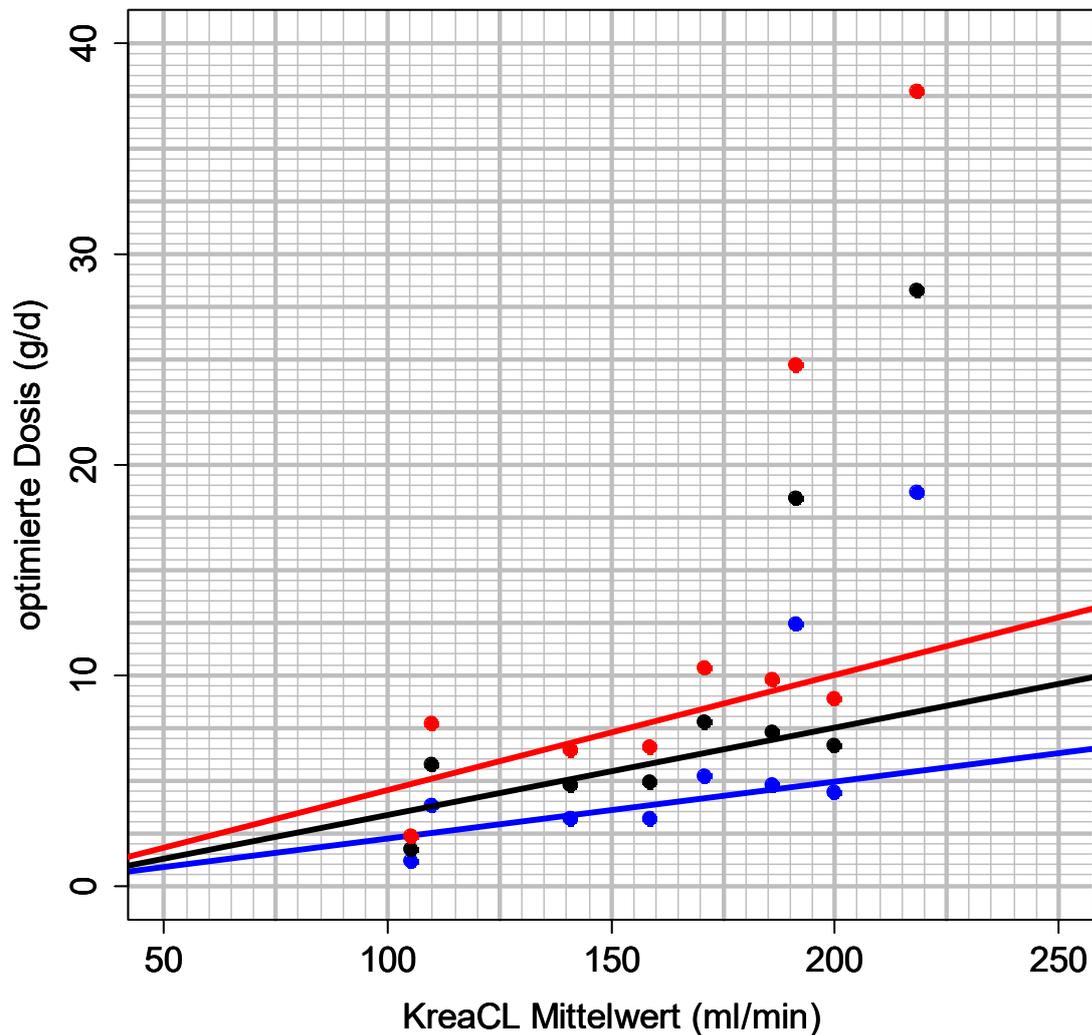


Abbildung 38: Nomogramm für die mittlere Kreatinin-Clearance.

Im ersten Nomogramm (Abbildung 38) wurde die optimierte Dosis gegen die mittlere Kreatinin-Clearance aufgetragen. Man erkennt, dass insbesondere um Liquorkonzentrationen von 4 mg/l zu erreichen, bei den meisten Patienten eine höhere Dosis notwendig ist, als die üblichen 3x2 g täglich. Mit diesen 6 g könnte man nach dem Nomogramm für eine mittlere Kreatinin-Clearance von ca. 125 ml/min eine Liquorkonzentration von 4 mg/l erreichen. Die meisten Patienten weisen allerdings aufgrund der starken Flüssigkeitszu- und -abfuhr eine weitaus höhere Kreatinin-Clearance auf.

Dass zwischen der optimierten Dosis und der mittleren Kreatinin-Clearance ein positiver Zusammenhang besteht, verdeutlichen Werte für die Spearman-Korrelation zwischen $\rho = 0,739$ und $\rho = 0,75$ für die jeweiligen Regressionsgeraden.

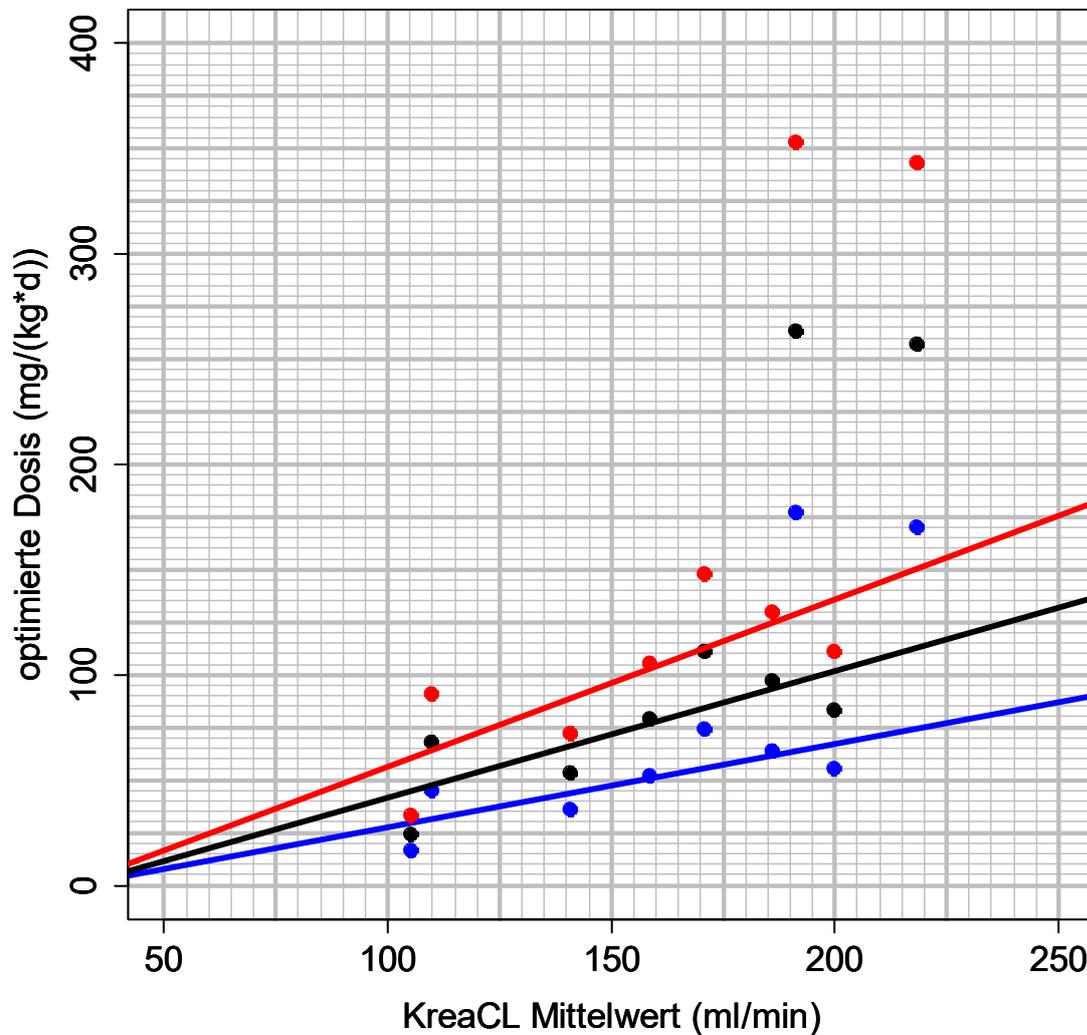


Abbildung 39: Nomogramm für die mittlere Kreatinin-Clearance mit Bezug zum Körpergewicht des jeweiligen Patienten.

Um die Aussagekraft der Nomogramme zu erhöhen, wurde die optimierte Dosis zusätzlich auf das Körpergewicht der jeweiligen Patienten bezogen, wodurch neben der Kreatinin-Clearance ein weiterer Parameter berücksichtigt und die Spearman-Korrelation für alle drei Regressionsgeraden auf einen Wert von $\rho = 0,821$ verbessert wurde. Dies zeigt Abbildung 39.

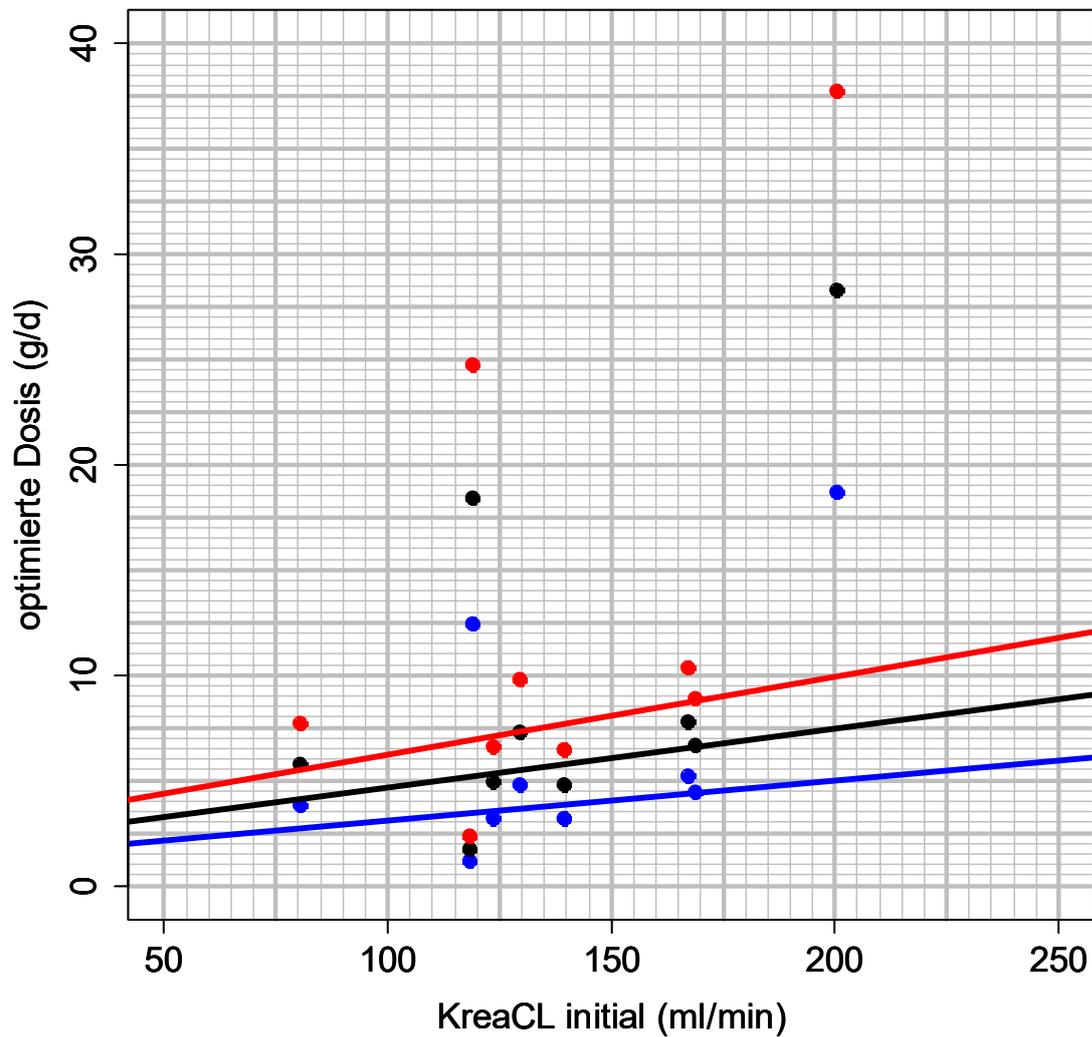


Abbildung 40: Nomogramm für die initiale Kreatinin-Clearance.

Im dritten Nomogramm (Abbildung 40) wurde die optimierte Dosis gegen die initiale Kreatinin-Clearance aufgetragen, also den ersten, in der Studie gemessenen Wert für die Kreatinin-Clearance.

Der positive Zusammenhang zeigte sich hier allerdings nicht so deutlich, wie zuvor unter Verwendung des Mittelwertes der Kreatinin-Clearance. So ergaben sich hier lediglich Werte für die Spearman-Korrelation zwischen $\rho = 0,5$ und $\rho = 0,541$.

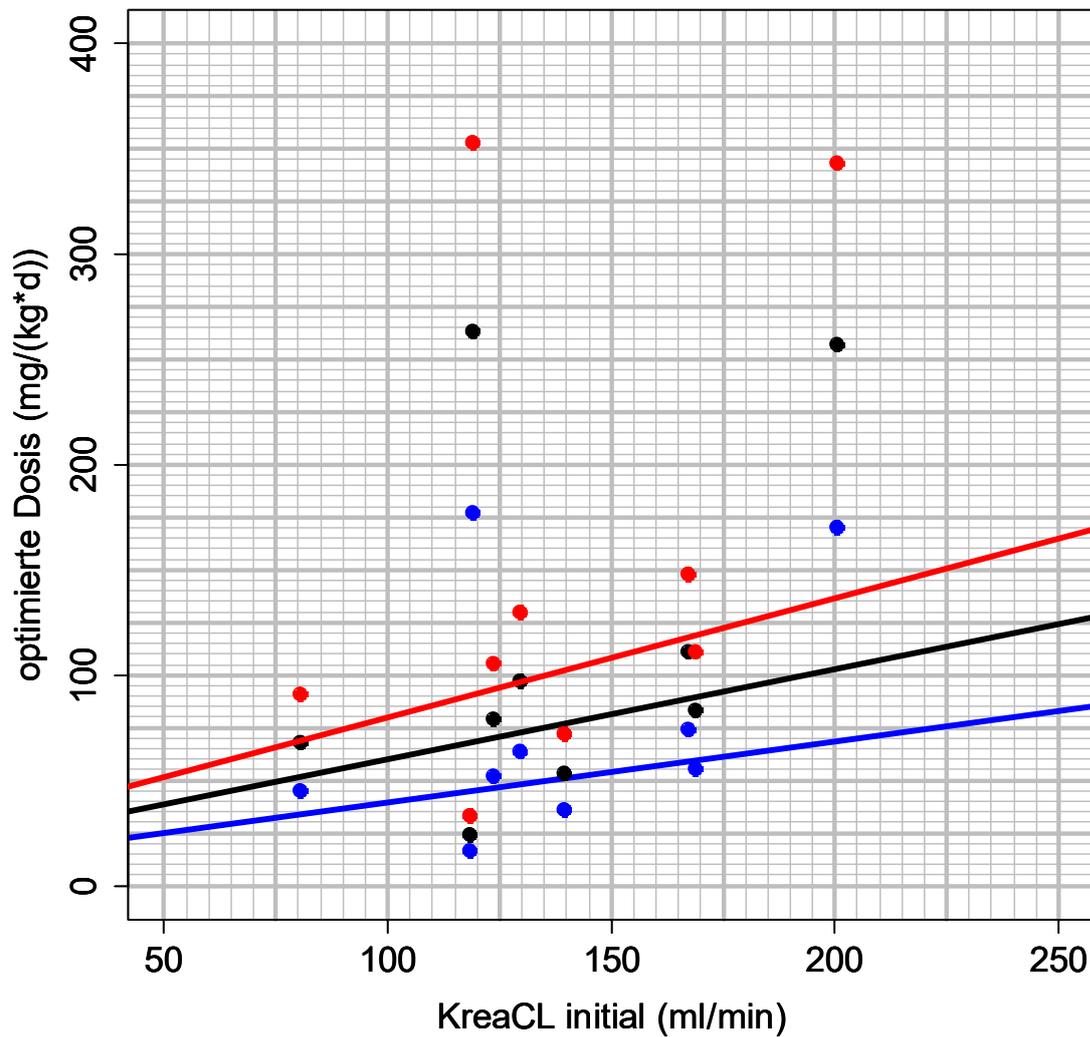


Abbildung 41: Nomogramm für die initiale Kreatinin-Clearance mit Bezug zum Körpergewicht der Patienten.

Schließlich wurde im vierten Nomogramm (Abbildung 41) die optimierte Dosis auf das Gewicht der Patienten bezogen und gegen die initiale Kreatinin-Clearance aufgetragen.

Auch hier verbessert sich dadurch die Spearman-Korrelation auf einen Wert von $\rho = 0,571$ für alle drei Regressionsgeraden.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob durch kontinuierliche, TDM-gesteuerte Gabe von Meropenem und Vancomycin höhere Liquorspiegel dieser Medikamente zu erreichen sind und anhand der Ergebnisse der durchgeführten Studie, Nomogramme für die Eindosierung und Dosisanpassung zu erstellen. Als Grundlage für die Eindosierung wurden modifizierte Nomogramme für Sepsis-Patienten verwendet. Nach Messung der Serum- und Liquorspiegel der Medikamente wurde bei Bedarf eine Dosisanpassung unternommen. Grundlage für die Simulation war ein pharmakokinetisches Modell für Meropenem aus einer vergleichbaren Studie (siehe: 2.5.1. Verwendetes pharmakokinetisches Modell). Da die simulierten Werte von den tatsächlichen Messwerten der Serum- und Liquorspiegel abwichen, wurde daraufhin eine Neuschätzung der Parameter des Modells für jeden Patienten unternommen. Bei Meropenem verbesserte sich dadurch die Übereinstimmung zwischen simulierten und tatsächlich gemessenen Werten, während bei Vancomycin die Diskrepanz trotzdem bestehen blieb. In der Folge wurde daher nur mit den Werten für Meropenem weitergearbeitet. Mit den angepassten Parametern für Meropenem erfolgte eine erneute Simulation, in der die Dosis so verändert wurde, dass die gewünschten Liquorspiegel von 2 mg/l bzw. 3 mg/l und 4 mg/l erreicht wurden. In der statistischen Auswertung der Studie wurde außerdem der Zusammenhang zwischen der Meropenem- und der Kreatinin-Clearance untersucht. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse lässt sich ein positiver Zusammenhang zwischen beiden Größen vermuten. Die neuen Werte für die optimierte Dosis aus der Simulation wurden schließlich gegen die Kreatinin-Clearance aufgetragen, woraus sich als Ergebnis die Nomogramme für die Eindosierung und Dosisanpassung für Meropenem erstellen ließen.

Im Folgenden sollen das Studiendesign bzw. die Methodik, sowie die Ergebnisse und die statistische Auswertung diskutiert werden.

4.1. Diskussion des Studiendesigns und der Methodik

4.1.1. Begründung der Wahl der Parameter

Um herauszufinden, ob mittels kontinuierlicher, TDM-gesteuerter Gabe von Meropenem und Vancomycin höhere Serum- und Liquorspiegel erreicht werden können als mit der Standarddosierung, wurden eben diese Medikamentenspiegel als Hauptzielgrößen der Studie festgelegt. Darüber hinaus wurden Entzündungsparameter, wie z.B. der CRP-Wert im Serum und die Leukozytenanzahl in Serum und Liquor, erfasst, um eine Aussage über den Erfolg der Therapie treffen zu können. Zudem ist vor allem bei der Therapie mit Vancomycin mit der Gefahr der Nephrotoxizität zu rechnen.^{125,126} Außerdem werden sowohl Meropenem, als auch Vancomycin hauptsächlich unverändert über die Niere ausgeschieden.^{105,106,125} Zur Beurteilung der Pharmakokinetik dieser Medikamente, ist folglich auch ein Blick auf die Niere unabdingbar. Aufgrund dieser Tatsachen wurden in der Studie ebenfalls einige Nierenparameter, sowie die Einfuhr und Ausscheidung von Flüssigkeit gemessen.

4.1.2. Limitationen des Studiendesigns und der Umsetzung

Die Anzahl der Personen im Patientenkollektiv ist mit neun Patienten vergleichsweise gering. Nichtsdestotrotz erscheinen die Patienten in Bezug auf Parameter wie Körpergröße, Alter oder Gewicht im Mittel durchschnittlich. Auffällig ist lediglich, dass mit sieben männlichen und zwei weiblichen Patienten ein Ungleichgewicht in der Geschlechterverteilung besteht.

Weiterhin lässt sich kritisieren, dass die durchgeführte Studie keine randomisierte, prospektive, kontrollierte Studie darstellte, sondern eine retrospektive Beobachtungsstudie. Angesichts der schwachen Studienlage und der fehlenden Dosierungsleitlinien bei der Behandlung der Ventrikulitis mit Meropenem und Vancomycin erscheint es dennoch gerechtfertigt, die bereits vorhandenen Daten aus der TDM-gesteuerten Therapie bereits behandelter Patienten zu analysieren.

Die Nomogramme für die Eindosierung und Dosisanpassung wurden in der ursprünglichen Studie für Patienten mit Infektionen durch gramnegative Erreger

errechnet. Im Klinikum Heidenheim fand anschließend eine Modifizierung für Sepsis-Patienten statt. Diese haben häufig eine geschwächte Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen.¹⁹² Die Kreatinin-Clearance ist aufgrund dessen bei diesen Patienten meist sehr gering. Die an Ventrikulitis erkrankten Patienten aus der durchgeführten Studie hatten hingegen außergewöhnlich hohe Werte für die Kreatinin-Clearance. In diesen Bereichen wurde die Kurve im Nomogramm lediglich extrapoliert. Ob dies exakt übernommen werden kann (wie in der durchgeführten Studie geschehen), ist nicht geklärt. Außerdem zeigten die Nomogramme für die Dosisanpassung im Falle von Meropenem Kurven zwischen 1.000 mg / 24 h und 8.000 mg / 24 h. Bei der Dosisanpassung waren allerdings zum Teil noch höhere Dosierungen notwendig, um auf die gewünschten Wirkstoffkonzentrationen zu gelangen. So betrug die höchste verabreichte Dosis von Meropenem 14.400 mg / 24 h. Die Nomogramme für die Dosisanpassung konnten demnach in manchen Fällen nicht benutzt werden. Im Falle von Vancomycin ergaben sich dieselben Probleme. Hier betrug die höchste verabreichte Dosierung 7.200 mg / 24 h, während im Nomogramm nur Kurven bis zu 4.000 mg / 24 h enthalten waren. Auch hier konnte das Nomogramm zur Dosisanpassung nur selten verwendet werden.

Schließlich sollte der Zeitpunkt der Dosisanpassungen in zukünftigen Studien und auch im klinischen Alltag optimiert werden. Dadurch, dass die Messungen der entnommenen Proben im Klinikum Heidenheim durchgeführt wurden und der Transport der Proben in die dortige Klinik eine gewisse Zeit beansprucht hat, war es erst mit zeitlicher Verzögerung möglich, auf Veränderungen im Serum- bzw. Liquorspiegel des jeweiligen Medikamentes zu reagieren. Der Abstand zwischen Messung und möglicher Dosisanpassung betrug 24 Stunden. In diesen Zeiträumen hätten die Patienten über- bzw. unterdosiert sein können, wobei insbesondere bei kritisch kranken Patienten eine schnelle Reaktion auf Schwankungen in der Wirkstoffkonzentration wichtig wäre. Dies zeigt die Notwendigkeit einer flächendeckenden Vorhaltung von TDM-Labors, um die Zeit zwischen Probenentnahme und Mitteilung des Analyseergebnisses zu verringern.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Interpretation der Ergebnisse

Abschnitt 3.1. veranschaulicht, dass die verwendeten Dosierungen in dieser Studie deutlich über den üblichen Standarddosierungen von Meropenem und Vancomycin liegen, denn diese betragen im Falle von Meropenem nur 3x2g täglich und im Falle von Vancomycin 2x1g täglich. Im Vergleich dazu sind die verwendeten Dosierungen bei anderen Grunderkrankungen, wie einer Sepsis sogar noch geringer. In einer Studie von Zhao et al.¹⁹³ mit Sepsis-Patienten, die mit Meropenem therapiert wurden, lag die verwendete Dosierung nur bei 3g bzw. 3,5g innerhalb von 24 Stunden.¹⁹³ Patienten, die an einer Sepsis leiden, haben oftmals eine verringerte GFR bzw. Kreatinin-Clearance.¹⁹² Dies ist unter anderem ein Grund, weshalb bei einer solchen Erkrankung niedrigere Dosierungen verwendet werden, da ansonsten durch die verringerte Ausscheidung des Medikamentes zu hohe Wirkstoffkonzentrationen entstehen könnten. Bei den Patienten aus der Studie von Zhao et al.¹⁹³ war die GFR allerdings in beiden Gruppen sogar normwertig und trotzdem wurden nur vergleichsweise geringe Dosierungen verwendet.¹⁹³ Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass in der Studie, die dieser Arbeit als Grundlage dient, deutlich höhere Dosierungen verwendet wurden als üblich, insbesondere im Vergleich zu anderen zugrunde liegenden Erkrankungen, wie etwa einer Sepsis.

Abschnitt 3.2. zeigt die resultierenden Wirkstoffkonzentrationen von Meropenem und Vancomycin. Mit Ausnahme einzelner Messpunkte wurden die angestrebten Konzentrationen der beiden Medikamente im Mittel, sowie bei den einzelnen Patienten in Serum und Liquor erreicht. Dies spricht dafür, dass die Therapie durch die hohen Dosierungen erfolgreich verlief. In anderen vergleichbaren Studien, in denen die Standarddosierung zur Medikation verwendet wurde, ergaben sich nur ungefähr in der Hälfte aller Fälle Wirkstoffkonzentrationen im Liquor, die oberhalb der angestrebten Zielkonzentration lagen.¹⁹¹

Abschnitt 3.3. befasst sich mit den weiteren, gemessenen Parametern. Hierbei wurden vor allem Werte ausgewählt, die den Erfolg der Therapie, sowie das Auftreten von Nebenwirkungen beschreiben. Um den Verlauf der Ventrikulitis zu beurteilen, wurden

der CRP-Wert, sowie die Leukozytenanzahl in Serum und Liquor erfasst. All diese Werte gehen im Verlauf der Studie zum Teil sogar stark zurück. Dies ist neben den hohen Wirkstoffkonzentrationen ein weiteres Zeichen dafür, dass die Infektion rückläufig und die Therapie somit erfolgreich war.

Aufgrund der hohen Dosierung, insbesondere von Vancomycin, war das Auftreten einer Nephrotoxizität zu befürchten, weshalb zur Kontrolle Nierenfunktionsparameter wie Kreatinin-, Harnstoff- und der Proteinwert im Serum, die Kreatinin-Clearance, die Einfuhr und Ausscheidung von Flüssigkeit gemessen wurden. Die gemessenen Werte zeigten jedoch keine Anzeichen einer Nephrotoxizität. So sind der Harnstoff- und der Proteinwert im Serum annähernd konstant geblieben. Der Kreatininwert im Serum ist sogar leicht zurückgegangen. Bei einem Nierenversagen würde man im Gegensatz dazu ein Ansteigen dieser Werte erwarten. Ein weiteres Indiz für ein Nierenversagen wäre ein Rückgang der Kreatinin-Clearance. Auch dies lässt sich anhand der Werte nicht bestätigen, da die Kreatinin-Clearance im Verlauf der Therapie sogar ansteigt. Schließlich spricht auch die annähernd ausgeglichene Bilanzierung zwischen Flüssigkeitseinfuhr und -ausscheidung über den gesamten Zeitraum dafür, dass ein Nierenversagen bei den Patienten ausblieb.

4.2.2. Kritische Betrachtung der Ergebnisse

Trotz der hohen Dosierungen ist es nicht immer gelungen, oberhalb der angestrebten Zielkonzentration im Liquor zu liegen. Dies betrifft sowohl Meropenem als auch Vancomycin. Auffällig ist allerdings, dass die Zielkonzentration nur zu Beginn der Therapie nicht erreicht wurde. Im Verlauf ist es nach Dosisanpassungen spätestens nach 72 Stunden gelungen, bei allen Patienten die festgelegte Grenze der Konzentration zu überschreiten. Um möglichst schnell einen ausreichenden Wirkspiegel zu erreichen, wurde den Patienten zusätzlich zur kontinuierlichen Infusion ein Bolus von 1g des jeweiligen Medikamentes gegeben. Mögliche Ursachen dafür, dass die Wirkstoffkonzentrationen der beiden Medikamente zu Beginn der Therapie noch zu niedrig gewesen sind, könnten zum einen sein, dass der initiale Bolus zu gering gewesen ist. Zum anderen könnte die Ursache auch in den Nomogrammen für die Eindosierung

gelegen haben, da diese, wie erwähnt, eigentlich für andere zugrundeliegende Erkrankungen entwickelt und erst nachträglich modifiziert und extrapoliert wurden.

Obwohl die Liquorkonzentrationen von Meropenem fast ausschließlich im Zielbereich lagen, wurden die angestrebten Serumkonzentrationen von Meropenem während der zweiten Messung (72 Stunden nach Therapiebeginn) in der Regel nicht erreicht. Im Falle von Vancomycin ist der Zeitraum am Ende der Studie nach 144 Stunden betroffen, bei dem die mittlere Wirkstoffkonzentration oberhalb der oberen Grenze des Bereiches lag. In beiden Fällen könnte die Ursache für das Über- bzw. Unterschreiten der Grenzen darin liegen, dass man nicht schnell genug auf Schwankungen der Wirkstoffkonzentrationen reagieren konnte, da die Proben, wie bereits beschrieben, zunächst an das Klinikum Heidenheim verschickt wurden, um dort gemessen zu werden, wodurch sich eine gewisse zeitliche Verzögerung ergab. Insbesondere bei Vancomycin ist die Möglichkeit, schnell auf Schwankungen der Wirkstoffkonzentrationen reagieren zu können, von Bedeutung, um im Falle von zu hohen Konzentrationen einer drohenden Nephrotoxizität entgegenwirken zu können. Genau diese hohen Serumkonzentrationen sind in der durchgeführten Studie aufgetreten, auch wenn kein Nierenversagen oder sonstige Nebenwirkungen zu beobachten waren. Es bleibt festzustellen, dass die für die Anpassung der Serumkonzentration etablierten Nomogramme einer Überarbeitung bedürfen, um die Dosierung mit dem Ziel einer adäquaten Liquorkonzentration korrekt anpassen zu können.

4.3. Diskussion der statistischen Auswertung

4.3.1. Diskussion des Vorgehens

Abschnitt 2.5.1. befasst sich mit der Grundlage für die mathematische Modellierung, die sich aus einer von Blassmann et al.¹⁹¹ durchgeführten Studie ergab, in der eine Simulation mittels Pmetrics für 1.000 virtuelle Patienten durchgeführt wurde, um unterschiedliche Dosierschemata miteinander zu vergleichen.¹⁹¹ Die Patienten litten ebenfalls an einer Ventrikulitis und in der Studie wurde zur Therapie auch Meropenem verwendet.¹⁹¹ Simuliert wurden 2.000 mg alle 8 Stunden, 4.000 mg alle 8 Stunden, 4.000

mg alle 6 Stunden und 5.000 mg alle 6 Stunden, wobei die Infusionen jeweils über einen Zeitraum von 4 Stunden einlaufen sollten.¹⁹¹

Ziel der Studie von Blassmann et al.¹⁹¹ war eine Simulation und ein anschließender Vergleich mit den tatsächlich gemessenen Werten. Da für diese Arbeit ein ähnliches Vorgehen angestrebt wurde, eignete sich die Studie von Blassmann et al.¹⁹¹ sowohl als Grundlage als auch zum Vergleich.

Die Simulation und der anschließende Vergleich der Messwerte mit den simulierten Werten zeigte einige Abweichungen. Damit die Simulation das tatsächliche Vorgehen besser widerspiegelt, wurden am grundlegenden Modell einige Veränderungen vorgenommen. Deshalb erfolgte die Addition des Bolus zu Therapiebeginn in das Modell sowie die Herstellung des Bezuges zum Körpergewicht von eben diesem Bolus und der Infusion von Meropenem bzw. Vancomycin. Nach dieser Veränderung stellte die Simulation die tatsächlichen Messwerte besser dar, allerdings bestand weiterhin eine Diskrepanz zwischen den Werten. Daher wurde für den nächsten Schritt entschieden, eine Neuschätzung einiger Parameter aus dem Modell durchzuführen.

Die Abschnitte 3.4.1. und 3.4.2. thematisieren die Parameteranpassung für Meropenem bzw. Vancomycin. Bei diesen Anpassungen wurden die Parameter k_{cb} , CL , k_{bc} und V_c für jeden Patienten neu geschätzt. Die Parameter k_{cp} und k_{pc} wurden hingegen belassen, da für das periphere Kompartiment ohnehin keine Messwerte zum Vergleich vorlagen. Mit den angepassten Parametern ergab der Vergleich der tatsächlichen Messwerte bei Meropenem eine deutliche Besserung, denn diese Messwerte stimmten nun annähernd mit den simulierten Werten überein. Bei Vancomycin lag bei einigen Patienten weiterhin eine relativ große Diskrepanz zwischen den jeweiligen Werten vor. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass das verwendete Modell für Meropenem und nicht für Vancomycin entwickelt wurde, sodass es für die Pharmakokinetik von Vancomycin nicht übernommen werden kann. Hinzu kam, dass für die Parameter von Vancomycin keine Werte vorlagen, die für die Neuschätzung als Grundlage hätten dienen können. Aus diesem Grund wurden die Werte von Meropenem übernommen, obwohl zu vermuten ist, dass bei Vancomycin andere Werte für die Parameter vorliegen, als bei Meropenem. Dies könnte auch ein Grund dafür sein, dass die Parameteranpassung nicht bei allen Patienten zu einer Verbesserung im Vergleich mit den Messwerten führte. Schließlich

zeigen andere Studien, dass die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Vancomycin wohl noch variabler ist, als dies bei Meropenem der Fall ist.¹⁹⁴ So liegt die Rate der Penetration in den Liquor von Vancomycin bei Patienten mit Ventrikulitis zwischen 0,05 und 0,17.¹⁹⁴ Dies ist nur geringfügig höher als die Rate bei Patienten ohne Infektion. Bei ihnen beträgt die Rate 0 bis 0,13.¹⁹⁴ Die variable und generell niedrige Penetrationsrate von Vancomycin in den Liquor macht es schwierig, Vorhersagen über die erreichten Wirkstoffkonzentrationen zu treffen. Aufgrund dieser Tatsache lässt sich anhand der betrachteten Parameter kaum auf die erreichte Wirkstoffkonzentration schließen. Eine Parameteranpassung erschien für Vancomycin im Nachhinein somit nicht sinnvoll. Stattdessen müsste man bei Vancomycin nach der Gabe einer Infusion möglichst häufig die Wirkstoffkonzentration messen und falls nötig anpassen. In der Folge wurden die anschließenden Simulationen nur noch für Meropenem durchgeführt und Vancomycin wurde nicht mehr betrachtet.

In Abschnitt 3.5. wurde nun versucht, die optimale Dosis für die Therapie herauszufinden, um für eine möglichst lange Dauer mit der Wirkstoffkonzentration von Meropenem oberhalb der MHK zu gelangen. Als Zielkonzentrationen im Liquor wurden hierfür zunächst 2 mg/l, sowie 3 mg/l und 4 mg/l gewählt, also Werte, die deutlich oberhalb der unteren Grenze von 1 mg/l aus Abschnitt 3.2. liegen. Anschließend wurde für jeden einzelnen Patienten eine optimale Dosis mit dem Ziel ermittelt, diese als Komponente für die Nomogramme zu verwenden.

In Abschnitt 3.6. sollte eine zweite Komponente für die Nomogramme gefunden werden. Anhand der Ergebnisse dieses Abschnittes zeigte sich, dass sich die Kreatinin-Clearance hierfür eignet. Zwischen der Meropenem-Clearance und der Kreatinin-Clearance stellte sich ein positiver Zusammenhang dar. Somit kann man anhand der Kreatinin-Clearance Vorhersagen über das Ausscheiden von Meropenem treffen, da beispielsweise bei einer höheren Kreatinin-Clearance ebenfalls die Ausscheidung von Meropenem erhöht ist. Dies hätte zur Folge, dass eine höhere Dosis notwendig ist, um trotz höherer Ausscheidung konstante Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen.

Schließlich wurden in Abschnitt 3.7. die Ergebnisse aus den beiden vorherigen Abschnitten zusammengetragen und daraus die Nomogramme erstellt. Um neben der optimierten Dosis und der Kreatinin-Clearance eine weitere Größe berücksichtigen zu

können, wurden die optimierten Dosierungen noch auf das Körpergewicht der Patienten bezogen. Hierdurch verbesserte sich die Güte des positiven Zusammenhangs, da der Wert für die Spearman-Korrelation jeweils anstieg. Zusätzlich zu den Nomogrammen für die mittlere Kreatinin-Clearance wurden auch jeweils weitere Nomogramme erstellt, in denen die initiale Kreatinin-Clearance berücksichtigt wurde. Eines dieser Nomogramme beinhaltet erneut den Bezug der optimierten Dosis zum Körpergewicht der Patienten. Durch das Betrachten der initialen Kreatinin-Clearance soll ermöglicht werden, die Eindosierung zu Beginn der Therapie abzuschätzen, um eine optimale Liquorkonzentration zu erreichen. Da zu Beginn noch keine mittlere Kreatinin-Clearance existiert, muss zunächst mit den initialen Werten gearbeitet werden. Für eine evtl. notwendige Dosisanpassung eignen sich hingegen die beiden Nomogramme, in denen die mittlere Kreatinin-Clearance verwendet wurde.

4.3.2. Kritische Betrachtung der Nomogramme

Bei der Erstellung der Nomogramme fielen jeweils zwei Patienten auf, bei denen der positive Zusammenhang der Kreatinin-Clearance zur optimierten Dosis im Vergleich zu den anderen Patienten nicht gegeben war. Diese Unterschiede wurden beim Erstellen der Nomogramme vernachlässigt. Die Ergebnisse dieser beiden Patienten wurden als Ausreißer betrachtet. Unklar ist, inwiefern es sich bei diesen beiden aus der Reihe fallenden Ergebnissen um zufällige Abweichungen handelt, oder ob andere Ursachen dafür verantwortlich sind, dass der positive Zusammenhang hier nicht besteht. Auffällig ist jedoch, dass sich durch die Parameteranpassung für einen dieser beiden Patienten der insgesamt niedrigste Wert für V_c ergab, während gleichzeitig der höchste Wert für CL vorlag. Eine außergewöhnlich hohe Clearance von Meropenem erklärt, warum die Dosis besonders hoch sein muss, um die gewünschten Wirkstoffkonzentrationen im Liquor zu erreichen. Neben der Meropenem-Clearance waren bei diesem Patienten auch die initiale und die mittlere Kreatinin-Clearance von allen Patienten am höchsten. Eine Durchsicht der Patientenakte ergab keine besonderen Hinweise auf die Ursache für eine solch hohe Clearance. Bei dem zweiten, aus der Reihe fallenden Patienten, lag nach der Parameteranpassung der höchste Wert für V_c und der niedrigste Wert für k_{cb} vor.

Dieser besonders niedrige Wert für k_{cb} erklärt auch, warum die optimierte Dosierung bei diesem Patienten außergewöhnlich hoch ausfiel. Der Parameter k_{cb} beschreibt den Übergang vom zentralen Kompartiment in den Liquor. Fällt dieser Wert nun besonders niedrig aus, so bedeutet dies, dass der Übergang des Wirkstoffes in den Liquor nur schwer möglich ist, weshalb für eine ausreichende Wirkstoffkonzentration des Medikamentes eine außergewöhnlich hohe Dosis notwendig ist. Auch hier ließen sich bei der Durchsicht der Patientenakte keinerlei Anhaltspunkte für den erschwerten Übergang des Wirkstoffes in den Liquor erkennen. Möglicherweise war die Blut-Hirn-Schranke dieses Patienten besonders undurchlässig für die verwendeten Medikamente.

Um besser abschätzen zu können, ob diese beiden Patienten nur als zufällige Ausreißer zu betrachten sind, oder ob die Abweichungen tatsächlich noch andere Gründe haben, wäre eine wesentlich höhere Fallzahl notwendig. Da in der Studie nur neun Patienten betrachtet wurden, ist ein Urteil darüber nicht möglich.

Schließlich ist bei den beiden Nomogrammen, in denen die initiale Kreatinin-Clearance betrachtet wird, der positive Zusammenhang zwischen dieser Clearance und der optimierten Dosis nicht besonders stark ausgeprägt. So ergeben sich hier für die Spearman-Korrelation nur Werte zwischen $\rho = 0,5$ und $\rho = 0,571$. Da der positive Zusammenhang für die mittlere Kreatinin-Clearance und die optimierte Dosis stärker ausgeprägt ist, lässt sich vermuten, dass es sich bei der initialen Kreatinin-Clearance tatsächlich ebenso verhält, allerdings spiegeln das die Werte nicht eindeutig wieder. Auch hierfür wäre eine höhere Fallzahl von Vorteil, da sich dadurch eine präzisere Aussage hinsichtlich eines potentiell positiven Zusammenhangs machen lässt.

5. Zusammenfassung

Ventrikulitis bezeichnet eine Infektion der inneren Liquorräume des Gehirns. Sie tritt gehäuft nach neurochirurgischen Eingriffen, wie z.B. der Anlage einer EVD oder eines VP-Shunts auf, da die Fremdkörper als Eintrittspforten für Bakterien dienen können. Zur Therapie der Ventrikulitis werden am Universitätsklinikum Frankfurt nach hausinternem Standard Meropenem und Vancomycin verwendet. Bei beiden Antibiotika ist für die Therapie von entscheidender Bedeutung, dass ihre Wirkstoffkonzentration über einen möglichst langen Zeitraum oberhalb der MHK liegt. Bei der Ventrikulitis ist insbesondere die Wirkstoffkonzentration im Liquor ausschlaggebend. Problematisch ist bei der Therapie, dass die verabreichten Antibiotika die Blut-Hirn-Schranke überwinden müssen. Diese ist im Normalfall für Medikamente schwer durchlässig, allerdings kann ihre Barrierefunktion durch Infektionen abgeschwächt sein. Zur Therapie der Ventrikulitis wurden als Standard im Universitätsklinikum Frankfurt am Main bislang 3x2g Meropenem und 2x1g Vancomycin täglich als diskontinuierlicher, verlängerter Bolus verabreicht.

In einer Studie von Blassmann et al.¹⁹¹ zeigte sich, dass sich durch dieses Dosisregime nur in etwa der Hälfte der Fälle eine ausreichende Wirkstoffkonzentration im Liquor einstellte. Daraus ergab sich die Fragestellung, ob durch kontinuierliche TDM-gesteuerte Gabe von Meropenem und Vancomycin (wie sie seit 2016 in der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt angewandt wird) höhere Liquorspiegel zu erreichen sind, und ob sich Nomogramme für die Eindosierung und Dosisanpassung für Parameter, wie die Kreatinin-Clearance, erstellen lassen.

Um der Fragestellung auf den Grund zu gehen, wurden neun Patienten, die an Ventrikulitis erkrankt waren und mit diesem Dosisregime behandelt wurden, in diese Studie eingeschlossen. Hauptzielgrößen waren die Serum- und Liquorkonzentration von Meropenem und Vancomycin. Darüber hinaus wurden vor allem Entzündungsparameter und Nierenfunktionsparameter erfasst. Für die Eindosierung wurden modifizierte Nomogramme einer Studie verwendet, in der Sepsis-Patienten mittels kontinuierlicher Infusion von Meropenem und Vancomycin behandelt wurden. Die entnommenen Serum- und Liquorproben wurden an die Apotheke des Klinikums

Heidenheim versendet und dort analysiert. Jeweils 24 Stunden nach den Messungen erfolgten notwendige Dosisanpassungen, während weitere 24 Stunden später erneut gemessen wurde.

Die Auswertung der Ergebnisse ergab, dass die verwendeten Dosierungen deutlich über den bisherigen Standarddosierungen beider Medikamente lagen. Die resultierenden Wirkstoffkonzentrationen im Serum und im Liquor befanden sich fast ausschließlich innerhalb des angestrebten Intervalls. Die Entzündungsparameter nahmen im Verlauf ab, während die Nierenfunktionsparameter konstant blieben, oder sich trotz hoher Dosierung von Vancomycin sogar verbessert haben.

Die Simulation des Modells ergab zunächst eine Diskrepanz zwischen gemessenen und simulierten Werten. Nach einer Parameteranpassung gelang es, das Verhalten der Meropenemkonzentrationen in dem untersuchten Dosisregime besser zu simulieren, während bei Vancomycin weiterhin Abweichungen bestehen blieben. Mit den neu geschätzten Parametern wurde für Meropenem eine neue Simulation durchgeführt, um die Dosis zu optimieren. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen der Meropenem- und der Kreatinin-Clearance überprüft. Im letzten Schritt wurden aus der optimierten Dosis und der initialen bzw. mittleren Kreatinin-Clearance Nomogramme erstellt, wobei die optimierte Dosis in zwei Nomogrammen auch auf das Körpergewicht des jeweiligen Patienten bezogen wurde. Daraus ergaben sich schließlich die Nomogramme für die Eindosierung und Dosisanpassung für Meropenem.

Als Fazit lässt sich in Bezug auf die Eingangsfrage festhalten, dass durch kontinuierliche TDM-gesteuerte Gabe von Meropenem und Vancomycin viel zuverlässiger wirksame Liquorspiegel dieser Medikamente zu erreichen sind als mit der bisherigen Standarddosierung. Außerdem konnten für Meropenem Nomogramme für die Eindosierung und Dosisanpassung erstellt werden, während die fehlende Korrelation der Vancomycinwerte mit der Kreatinin-Clearance dies nicht zuließ. Für Vancomycin muss daher eine mindestens tägliche Konzentrationsmessung empfohlen werden.

Grundsätzlich bleibt aber festzuhalten, dass durch die kontinuierliche TDM-gesteuerte Gabe viel zuverlässiger wirksame Liquorkonzentrationen der beiden Antibiotika erreicht werden konnten, verglichen mit der diskontinuierlichen Gabe.

6. Summary

Ventriculitis describes an infection of the subarachnoid spaces. It is most common secondary to neurosurgical procedures such as EVD- or VP-Shunt insertion because catheters could act as an entry point for bacteria. Meropenem and vancomycin are the local standard antibiotics in the treatment of ventriculitis. For both antibiotics it is of vital importance that their concentration stays as long as possible above the minimal inhibitory concentration. In the treatment of ventriculitis especially, the active substance concentration in the cerebrospinal fluid (CSF) is of great importance. The administered antibiotics have to penetrate the blood-brain-barrier, which is a problematic aspect in the treatment, because the blood-brain-barrier is normally poorly permeable for drugs, while infections may weaken its function as a barrier. Until now the standard in the treatment of ventriculitis in the Universitätsklinikum Frankfurt am Main composes of 3x2g meropenem and 2x1g vancomycin per day, administered as an intermittent bolus.

Studies have shown, that with this standard dosage and dosing regimen a sufficient drug concentration in the CSF was only reached in ~50% of cases. Continuous dosing, controlled by therapeutic drug monitoring (TDM) might be more effective in reaching continuously high CSF concentrations. The objective of this study was to test whether a continuous dosing regimen of meropenem and vancomycin will grant effective CSF concentrations more reliably.

Nine patients who were diagnosed with ventriculitis on the neurosurgical ICU were included. As primary objectives the serum- and CSF-concentrations of meropenem and vancomycin were set, along with inflammation and kidney function parameters. Initial dosing was performed using nomograms derived from former studies on septic patients treated with continuous infusion of meropenem and vancomycin.

The resulting dose was generally higher than standard doses of both antibiotics. The resulting drug concentrations in serum were on average for the most part within the striven interval and also in the CSF the concentrations of both antibiotics were on average above the lower limit permanently. Only in isolated cases at the beginning of this study the drug concentration in CSF was under this limit. Inflammation parameters

decreased as a result of effective treatment while kidney function parameters remained at a constant level or even improved despite of high vancomycin dosage.

Simulating the model resulted in a discrepancy between simulated and measured values at first. After a parameter adjustment the simulation improved for meropenem while there were still deviations in the case of vancomycin. The new estimated parameters for meropenem were used for another simulation with a view to optimize dosage. In the last step, the optimized dosage and the initial or average creatinine clearance were combined into the nomograms, whereby the optimized dosage in two of the nomograms also relates to the body weight of the respective patient. An initial dosing nomogram for meropenem aiming at different CSF concentrations could be established.

In conclusion, effective CSF concentrations of meropenem and vancomycin can be more reliably achieved by continuous dosing regimens. The initial dosing according to nomograms established in septic patients proved effective. However, the initial dosing nomogram for meropenem could be refined based on the present data, while simulation of vancomycin CSF concentrations could not have been validated. It is therefore proposed to make use of the existing and refined nomograms for continuous dosing, while frequent TDM analyses are mandatory.

7. Literaturverzeichnis

1. Hladky SB, Barrand MA. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11(1):1-32. doi:10.1186/2045-8118-11-26
2. Strittmatter WJ. Bathing the brain. *J Clin Invest*. 2013;123(3):1013-1015. doi:10.1172/JCI68241
3. Butler WE, Agarwalla PK, Codd P. CSF in the ventricles of the brain behaves as a relay medium for arteriovenous pulse wave phase coupling. *PLoS One*. 2017;12(11):1-19. doi:10.1371/journal.pone.0181025
4. Matsumae M, Sato O, Hirayama A, et al. Research into the physiology of cerebrospinal fluid reaches a new horizon: intimate exchange between cerebrospinal fluid and interstitial fluid may contribute to maintenance of homeostasis in the central nervous system. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(7):416-441. doi:10.2176/nmc.ra.2016-0020
5. Hladky SB, Barrand MA. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids Barriers CNS*. 2016;13(1):1-69. doi:10.1186/s12987-016-0040-3
6. Miyajima M, Arai H. Evaluation of the production and absorption of cerebrospinal fluid. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(8):647-656. doi:10.2176/nmc.ra.2015-0003
7. Benarroch EE. Choroid plexus-CSF system: recent developments and clinical correlations. *Neurology*. 2016;86(3):286-296. doi:10.1212/WNL.0000000000002298
8. Benveniste H, Lee H, Volkow ND. The glymphatic pathway: waste removal from the CNS via cerebrospinal fluid transport. *Neurosci*. 2018;23(5):454-465. doi:10.1177/1073858417691030
9. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011;128(6):309-316. doi:10.1016/j.anorl.2011.03.002
10. Kaur C, Rathnasamy G, Ling E-A. The choroid plexus in healthy and diseased brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75(3):198-213. doi:10.1093/jnen/nlv030
11. Spector R, Snodgrass SR, Johanson CE. A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions: focus on adult humans. *Exp Neurol*. 2015;273:57-68. doi:10.1016/j.expneurol.2015.07.027
12. Hühmer AF, Biringer RG, Amato H, Fonteh AN, Harrington MG. Protein analysis in human cerebrospinal fluid: physiological aspects, current progress and future challenges. *Dis Markers*. 2006;22:3-26. doi:10.1155/2006/158797
13. Da Mesquita S, Fu Z, Kipnis J. The meningeal lymphatic system: a new player in neurophysiology. *Neuron*. 2018;100(2):375-388. doi:10.1016/j.neuron.2018.09.022
14. Zhang W, Wei L, Li G, et al. Rapid pore cranial drilling with external ventricular drainage for treatment of intraventricular hemorrhage: a 36-year case series. *Int Surg*. 2015;100(6):1117-1123. doi:10.9738/INTSURG-D-14-00222.1
15. Bir SC, Sapkota S, Maiti TK, Konar S, Bollam P, Nanda A. Evaluation of ventriculoperitoneal shunt-related complications in intracranial meningioma with hydrocephalus. *J Neurol*

- Surgery, Part B Skull Base*. 2017;78(1):30-36. doi:10.1055/s-0036-1584309
16. Zhou Y-J, Wu J-N, Chen L-J, Zhao H-Y. Comparison of infection rate with tunneled vs standard external ventricular drainage: a prospective, randomized controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;184:1-6. doi:10.1016/j.clineuro.2019.105416
 17. Donnelly J, Robba C, Cardim D, et al. Ultrasound non-invasive measurement of intracranial pressure in neurointensive care: a prospective observational study. *PLOS Med*. 2017;3(July):1-16. doi:10.1371/journal.pmed.1002356 Academic
 18. Bir SC, Patra DP, Maiti TK, et al. Epidemiology of adult-onset hydrocephalus: institutional experience with 2001 patients. *Neurosurg Focus*. 2016;41(September):1-12. doi:10.3171/2016.7.FOCUS16188.
 19. Walsh S, Donnan J, Morrissey A, et al. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of hydrocephalus. *Neurotoxicology*. 2017;61:33-45. doi:10.1016/j.neuro.2016.03.012
 20. Na MK, Won YD, Kim CH, Kim JM, Cheong JH, Han M. Early variations of laboratory parameters predicting shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *PLoS One*. 2017;664:1-17. doi:10.1371/journal.pone.0189499
 21. Filis AK, Aghayev K, Vrionis FD. Cerebrospinal fluid and hydrocephalus: physiology, diagnosis, and treatment. *Cancer Control*. 2017;24(1):2-4. doi:10.1177/107327481702400102
 22. Hamilton M, Gruen JP, Luciano MG. Adult hydrocephalus. *Neurosurg Focus*. 2016;41(September):1. doi:10.3171/2016.6.FOCUS16272.
 23. Reith W. Hydrocephalus. *Radiologe*. 2012;(August):805-806. doi:10.1007/s00117-012-2329-9
 24. Cauley KA, Cataltepe O. Axial diffusivity of the corona radiata correlated with ventricular size in adult hydrocephalus. *Am J Roentgenol*. 2014;(July):170-179. doi:10.2214/AJR.12.10009
 25. Tomycz LD, Hale T, George TM. Emerging insights and new perspectives on the nature of hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg*. 2017;78723:361-368. doi:10.1159/000484173
 26. Baheerathan A, Chauhan D, Koizia L, O'Neal H. Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *BMJ*. 2016;354:i3974. doi:10.1136/bmj.i3974
 27. Keong NCH, Pena A, Price SJ, Czosnyka M, Czosnyka Z, Pickard JD. Imaging normal pressure hydrocephalus: theories, techniques, and challenges. *Neurosurg Focus*. 2016;41(3):1-18. doi:10.3171/2016.7.FOCUS16194
 28. Mori E, Ishikawa M, Kato T, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(11):775-809. doi:10.2176/nmc.52.775
 29. Ghosh S, Lippa C. Diagnosis and prognosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29(7):583-589. doi:10.1177/1533317514523485
 30. Hung AL, Vivas-Buitrago T, Adam A, et al. Ventriculoatrial versus ventriculoperitoneal shunt complications in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;157:1-6. doi:10.1016/j.clineuro.2017.03.014
 31. Schenker P, Stieglitz LH, Sick B, Stienen MN, Regli L, Sarnthein J. Patients with a normal

- pressure hydrocephalus shunt have fewer complications than do patients with other shunts. *World Neurosurg.* 2018;110:e249-e257. doi:10.1016/j.wneu.2017.10.151
32. Williams MA, Malm J. Diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016;22(2):579-599. doi:10.1212/CON.0000000000000305
 33. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017;64:e34-e65. doi:10.1093/cid/ciw861
 34. Heyman J, Ved R. Outcomes of ventriculoperitoneal shunt insertion in the management of idiopathic intracranial hypertension in children. *Childs Nerv Syst.* 2017;33:1309-1315. doi:10.1007/s00381-017-3423-0
 35. Ducros A, Biousse V. Headache arising from idiopathic changes in CSF pressure. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):655-668. doi:10.1016/S1474-4422(15)00015-0
 36. Poe LM, Janda AM, Burger CF, Schlesinger JJ. Use of 23.4% saline in symptomatic vasospasm and Cushing's triad to prevent herniation and death: a case report. *A A case reports.* 2017;9(9):265-267. doi:10.1213/XAA.0000000000000587
 37. Haarman EG, Vermeulen RJ, van Furth AM, Verbeke JIML, Plötz FB. Cushing's triad in pneumococcal meningitis due to brainstem ischemia: early detection by diffusion-weighted MRI. *Pediatr Neurol.* 2008;38(4):276-278. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.10.015
 38. Johnson JR, Idris Z, Abdullah JM, Alias A, Haspani MS. Prevalence of shunt dependency and clinical outcome in patients with massive intraventricular haemorrhage treated with endoscopic washout and external ventricular drainage. *Malaysian J Med Sci.* 2017;24(1):40-46. doi:10.21315/mjms2017.24.1.5
 39. Bayston R, Hart CA, Barnicoat M. Intraventricular vancomycin in the treatment of ventriculitis associated with cerebrospinal fluid shunting and drainage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;(11):1419-1423. doi:10.1136/jnnp.50.11.1419
 40. Morgan T, Hanley DF, Awad IA. Ventricular catheter location and the clearance of intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery.* 2013;70(5):1258-1264. doi:10.1227/NEU.0b013e31823f6571.Ventricular
 41. Chen Q, Feng Z, Tan Q, et al. Post-hemorrhagic hydrocephalus: recent advances and new therapeutic insights. *J Neurol Sci.* 2017;375:220-230. doi:10.1016/j.jns.2017.01.072
 42. Urbaneja G, Hader WJ. Endoscopic third ventriculostomy for treatment of adult hydrocephalus: long-term follow-up of 163 patients. *Neurosurg Focus.* 2016;41(September):1-9. doi:10.3171/2016.6.FOCUS16193.
 43. Hou K, Zhu X, Sun Y, et al. Transient acute hydrocephalus after spontaneous intracranial bleeding in adults. *World Neurosurg.* 2017;100:38-43. doi:10.1016/j.wneu.2016.12.103
 44. Reddy GK, Bollam P, Caldito G. Long-term outcomes of ventriculoperitoneal shunt surgery in patients with hydrocephalus. *World Neurosurg.* 2014;81(2):404-410. doi:10.1016/j.wneu.2013.01.096
 45. Kutscher A, Nestler U, Bernhard MK, et al. Adult long-term health-related quality of life of congenital hydrocephalus patients. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;16(December):621-625. doi:10.3171/2015.4.PEDS15106.

46. Hariri O, Farr S, Lawandy S, Zampella B, Miulli D, Siddiqi J. Will clinical parameters reliably predict external ventricular drain-associated ventriculitis: is frequent routine cerebrospinal fluid surveillance necessary? *Surg Neurol Int.* 2017;8:137. doi:10.4103/sni.sni_449_16
47. Gordon M, Ramirez P, Soriano A, et al. Diagnosing external ventricular drain-related ventriculitis by means of local inflammatory response: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1. *Crit Care.* 2014;18(567):1-8. doi:10.1186/s13054-014-0567-0
48. Ganslandt O, Mourtzoukos S, Stadlbauer A, Sommer B, Rammensee R. Evaluation of a novel noninvasive ICP monitoring device in patients undergoing invasive ICP monitoring: preliminary results. *J Neurosurg.* 2018;128(June):1653-1660. doi:10.3171/2016.11.JNS152268.
49. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, et al. The insertion and management of external ventricular drains: an evidence-based consensus statement. *Neurocrit Care.* 2016;24(1):61-81. doi:10.1007/s12028-015-0224-8
50. de Andrade AF, Paiva WS, Neville IS, et al. Monoblock external ventricular drainage system in the treatment of patients with acute hydrocephalus: a pilot study. *Med Sci Monit.* 2014;20:227-232. doi:10.12659/MSM.890080
51. Basaldella L, Marton E, Fiorindi A, Scarpa B, Badreddine H, Longatti P. External ventricular drainage alone versus endoscopic surgery for severe intraventricular hemorrhage: a comparative retrospective analysis on outcome and shunt dependency. *Neurosurg Focus.* 2012;32(4):E4. doi:10.3171/2012.1.FOCUS11349
52. Albano S, Berman B, Fischberg G, et al. Retrospective analysis of ventriculitis in external ventricular drains. *Neurol Res Int.* 2018;2018:1-9. doi:10.1155/2018/5179356
53. Murphy RKJ, Liu B, Srinath A, et al. Prolonged systemic antibiotics confer no additional protection against ventriculitis in patients treated with antibiotic-coated external ventricular drains. *J Neurosurg.* 2015;122(5):1120-1126. doi:10.3171/2014.9.JNS132882.Prolonged
54. Jang SY, Kim CH, Cheong JH, Kim JM. Risk factors of delayed intracranial hemorrhage following ventriculoperitoneal shunt. *Korean J Neurotrauma.* 2018;14(2):112-117. doi:10.13004/kjnt.2018.14.2.112
55. Hepburn-Smith M, Dynkevich I, Spektor M, Lord A, Czeisler B, Lewis A. Establishment of an external ventricular drain best practice guideline: the quest for a comprehensive, universal standard for external ventricular drain care. *J Neurosci Nurs.* 2016;48(1):54-65. doi:10.1097/JNN.0000000000000174
56. Park J, Choi Y-J, Ohk B, Chang H-H. Cerebrospinal fluid leak at percutaneous exit of ventricular catheter as a crucial risk factor for external ventricular drainage-related infection in adult neurosurgical patients. *World Neurosurg.* 2018;109:e398-e403. doi:10.1016/j.wneu.2017.09.190
57. Lele AV, Hoefnagel AL, Schloerker N, et al. Perioperative management of adult patients with external ventricular and lumbar drains: guidelines from the Society for Neuroscience in anesthesiology and critical care. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017;29(3):191-210. doi:10.1097/ANA.0000000000000407
58. Kirmani AR, Sarmast AH, Bhat AR. Role of external ventricular drainage in the

- management of intraventricular hemorrhage: its complications and management. *Surg Neurol Int.* 2015;6:188. doi:10.4103/2152-7806.172533
59. Dey M, Stadnik A, Riad F, et al. Bleeding and infection with external ventricular drainage: a systematic review in comparison to adjudicated adverse events in the ongoing CLEAR III trial. *Neurosurgery.* 2015;76(3):291-300. doi:10.1227/NEU.0000000000000624
 60. Srinivasan VM, O'Neill BR, Jho D, Whiting DM, Oh MY. The history of external ventricular drainage. *J Neurosurg.* 2014;120(January):228-236. doi:10.3171/2013.6.JNS121577
 61. Wiegand J, Hickson L, Merz TM. Indicators of external ventricular drainage-related infections - a retrospective observational study. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(3):595-601. doi:10.1007/s00701-016-2709-4
 62. Jamjoom AAB, Joannides AJ, Poon MT, et al. Prospective, multicentre study of external ventricular drainage-related infections in the UK and Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):120-126. doi:10.1136/jnnp-2017-316415
 63. Rowe AS, Rinehart DR, Lezatte S, Langdon JR. Intracerebral hemorrhage after external ventricular drain placement: an evaluation of risk factors for post-procedural hemorrhagic complications. *BMC Neurol.* 2018;18(1):1-6. doi:10.1186/s12883-018-1030-7
 64. Jensen TS, Carlsen JG, Sørensen JC, Poulsen FR. Fewer complications with bolt-connected than tunneled external ventricular drainage. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(8):1491-1494. doi:10.1007/s00701-016-2863-8
 65. Tahir MZ, Sobani ZA, Murtaza M, Enam SA. Long-tunneled versus short-tunneled external ventricular drainage: prospective experience from a developing country. *Asian J Neurosurg.* 2016;11(2):114-117. doi:10.4103/1793-5482.145052
 66. Prange H, Bitsch A, Meiners M, Neumann P, Rathgeber J, Reimers C. *Neurologische Intensivmedizin.* Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe; 2004.
 67. Xia D, Jiang X, Li Z, Jin Y, Dai Y. External ventricular drainage combined with continuous lumbar drainage in the treatment of ventricular hemorrhage. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:677-682. doi:10.2147/TCRM.S207750
 68. Mostofi K, Khouzani RK. Surface anatomy for implantation of external ventricular drainage: some surgical remarks. *Surg Neurol Int.* 2016;7(Suppl 22):S577-S580. doi:10.4103/2152-7806.189437
 69. Muralidharan R. External ventricular drains: management and complications. *Surg Neurol Int.* 2015;6(6):271-274. doi:10.4103/2152-7806.157620
 70. Shi L, Sun G, Qian C, et al. Technique of stepwise intracranial decompression combined with external ventricular drainage catheters improves the prognosis of acute post-traumatic cerebral hemispheric brain swelling patients. *Front Hum Neurosci.* 2015;9(535):1-6. doi:10.3389/fnhum.2015.00535
 71. Park M-K, Kim M, Park K-S, Park S-H, Hwang J-H, Hwang SK. A retrospective analysis of ventriculoperitoneal shunt revision cases of a single institute. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;57(5):359-363. doi:10.3340/jkns.2015.57.5.359
 72. Bösel J, Schönenberger S, Sakowitz O, Kress B. *Neuro-Intensivmedizin.* Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe; 2018.
 73. Hudson JS, Nagahama Y, Nakagawa D, et al. Hemorrhage associated with

- ventriculoperitoneal shunt placement in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients on a regimen of dual antiplatelet therapy: a retrospective analysis. *J Neurosurg JNS*. 2018;129(4):916-921. doi:10.3171/2017.5.JNS17642
74. Ko JK, Cha SH, Choi BK, Lee J II, Yun EY, Choi CH. Hemorrhage rates associated with two methods of ventriculostomy: external ventricular drainage vs. ventriculoperitoneal shunt procedure. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014:545-551. doi:10.2176/nmc.oa.2013-0178
 75. Hoogmoed J, Verbaan D, Coert BA, Horn J, Vandertop WP. Clinical and laboratory characteristics for the diagnosis of bacterial ventriculitis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017:362-370. doi:10.1007/s12028-016-0345-8
 76. Reyes M, Munigala S, Church E, et al. Comparing external ventricular drains-related ventriculitis surveillance definitions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;38(5):574-579. doi:10.1017/ice.2017.21.Comparing
 77. Gronthoud F, Hassan I, Newton P. Primary pyogenic ventriculitis caused by Neisseria meningitidis: case report and review of the literature study characteristics. *JMM Case Reports*. 2017;4:1-4. doi:10.1099/jmmcr.0.005078
 78. Humphreys H, Jenks PJ. Surveillance and management of ventriculitis following neurosurgery. *J Hosp Infect*. 2015;89(4):281-286. doi:10.1016/j.jhin.2014.12.019
 79. Humphreys H, Jenks P, Wilson J, et al. Surveillance of infection associated with external ventricular drains: proposed methodology and results from a pilot study. *J Hosp Infect*. 2017;95(2):154-160. doi:10.1016/j.jhin.2016.09.008
 80. Lunardi LW, Zimmer ER, dos Santos SC, Merzoni J, Portela LV, Stefani MA. Cell index in the diagnosis of external ventricular drain-related infections. *World Neurosurg*. 2017;106:504-508. doi:10.1016/j.wneu.2017.07.012
 81. Zhang Y, Zhang J, Chen Y, et al. Evaluation of meropenem penetration into cerebrospinal fluid in patients with meningitis after neurosurgery. *World Neurosurg*. 2017;98:525-531. doi:10.1016/j.wneu.2016.11.040
 82. Lu C, Zhang Y, Chen M, et al. Population pharmacokinetics and dosing regimen optimization of meropenem in cerebrospinal fluid and plasma in patients with meningitis after neurosurgery. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6619-6625. doi:10.1128/AAC.00997-16
 83. De Bels D, Korinek A, Bismuth R, Trystram D, Coriat P, Puybasset L. Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;(144):989-995. doi:10.1007/s00701-002-1001-y
 84. Khan SA, Waqas M, Siddiqui UT, et al. Intrathecal and intraventricular antibiotics for postoperative gram-negative meningitis and ventriculitis. *Surg Neurol Int*. 2017;8:226. doi:10.4103/sni.sni_81_17
 85. Srihawan C, Habib O, Salazar L, Hasbun R. Healthcare-associated meningitis or ventriculitis in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(12):2646-2650. doi:10.1111/jgs.15099
 86. Demoz GT, Alebachew M, Legesse Y, Ayalneh B. Treatment of ventriculoperitoneal shunt infection and ventriculitis caused by *Acinetobacter baumannii*: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(141):10-14. doi:10.1186/s13256-018-1680-5
 87. Sam JE, Lim CL, Sharda P, Wahab NA. The organisms and factors affecting outcomes of

- external ventricular drainage catheter-related ventriculitis: a penang experience. *Asian J Neurosurg.* 2018;13(2):250-257. doi:10.4103/ajns.AJNS_150_16
88. Tängden T, Enblad P, Ullberg M, Sjölin J. Neurosurgical gram-negative bacillary ventriculitis and meningitis: a retrospective study evaluating the efficacy of intraventricular gentamicin therapy in 31 consecutive cases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(11):1310-1316. doi:10.1093/cid/cir197
 89. Humphreys H, Jenks PJ, Wilson J. Comparison of rates of drain-related ventriculitis according to definitions used. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(10):1268-1269. doi:10.1017/ice.2017.175
 90. Cardo D, Horan T, Andrus M, et al. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control.* 2004;32(8):470-485. doi:10.1016/S0196655304005425
 91. Omar MA, Mohd Haspani MS. The risk factors of external ventricular drainage-related infection at hospital kuala lumpur: an observational study. *Malaysian J Med Sci.* 2010;17(3):48-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3216172/pdf/mjms-17-3-048.pdf>. Accessed May 28, 2018.
 92. Ruan L, Wu D, Li X, et al. Analysis of microbial community composition and diversity in postoperative intracranial infection using high-throughput sequencing. *Mol Med Rep.* 2017;16(4):3938-3946. doi:10.3892/mmr.2017.7082
 93. McClelland S, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis.* 2007;45(1):55-59. doi:10.1086/518580
 94. Tabuchi S, Kadowaki M. Neuroendoscopic surgery for ventriculitis and hydrocephalus after shunt infection and malfunction: preliminary report of a new strategy. *Asian J Endosc Surg.* 2015;8:180-184. doi:10.1111/ases.12162
 95. Dhillon S. Meropenem/vaborbactam: a review in complicated urinary tract infections. *Drugs.* 2018;78(12):1259-1270. doi:10.1007/s40265-018-0966-7
 96. Roth T, Fiedler S, Mihai S, Parsch H. Determination of meropenem levels in human serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Biomed Chromatogr.* 2017;31(5):e3880. doi:10.1002/bmc.3880
 97. Patel PR, Cook SE. Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Heal Pharm.* 1997;54(4):412-421. doi:10.1093/ajhp/54.4.412
 98. Ehmann L, Zoller M, Minichmayr IK, et al. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2017;21(1):1-14. doi:10.1186/s13054-017-1829-4
 99. Wilby KJ, Nasr ZG, Elazzazy S, Lau TTY, Hamad A. A review of clinical outcomes associated with two meropenem dosing strategies. *Drugs R D.* 2017;17(1):73-78. doi:10.1007/s40268-017-0173-0
 100. Mitchell MJ, King MR. Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery. *Cell.* 2014;159(1):1-23. doi:10.1088/1367-2630/15/1/015008.Fluid
 101. Romaniuk JAH, Cegelski L. Bacterial cell wall composition and the influence of antibiotics

- by cell-wall and whole-cell NMR. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1679):1-14. doi:10.1098/rstb.2015.0024
102. Radkov AD, Hsu Y-P, Booher G, Van Nieuwenhze MS. Imaging bacterial cell wall biosynthesis. *Annu Rev Biochem*. 2018;87:991-1014. doi:10.1146/annurev-biochem-062917-012921
 103. Kong K-F, Schneper L, Mathee K. Beta-lactam antibiotics: from antibiosis to resistance and bacteriology. *APMIS acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2010;118(1):1-36. doi:10.1111/j.1600-0463.2009.02563.x
 104. Patel TS, Pogue JM, Mills JP, Kaye KS. Meropenem-vaborbactam: a new weapon in the war against infections due to resistant gram-negative bacteria. *Future Microbiol*. 2018;13:971-983. doi:10.2217/fmb-2018-0054
 105. Braune S, König C, Roberts JA, et al. Pharmacokinetics of meropenem in septic patients on sustained low-efficiency dialysis: a population pharmacokinetic study. *Crit Care*. 2018;22(1):1-10. doi:10.1186/s13054-018-1940-1
 106. Leroy A, Fillastre JP, Borsa-Lebas F, Etienne I, Humbert G. Pharmacokinetics of meropenem (ICI 194,660) and its metabolite (ICI 213,689) in healthy subjects and in patients with renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(12):2794-2798. doi:10.1128/AAC.36.12.2794
 107. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007;67(7):1027-1052. doi:10.2165/00003495-200767070-00006
 108. Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: a meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(7):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0201667
 109. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(5):1725-1730. doi:10.1128/AAC.00294-06
 110. Ulldemolins M, Soy D, Llauro-Serra M, et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5520-5528. doi:10.1128/AAC.00712-15
 111. Xu H, Kong L, Wu C, Xu B, Wu X. Pharmacokinetics of meropenem in plasma and cerebrospinal fluid in patients with intraventricular hemorrhage after lateral ventricle drainage. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(4):595-597. doi:10.1007/s00228-018-02606-9
 112. Hoppe S. *Die Pharmakokinetik Von Meropenem Bei Patienten Mit Schwere Infektionen*. [dissertation]. Göttingen: Georg-August-Universität zu Göttingen, Deutschland; 2010.
 113. Jakob A. *Etablierung Eines Routine-Therapeutischen-Drug-Monitorings (TDM) Für Meropenem Bei Patienten Mit Schwere Sepsis Oder Septischem Schock*. [dissertation]. Greifswald: Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Deutschland; 2017.
 114. Nau R, Lassek C, Kinzig-schippers M, Thiel A. Disposition and elimination of meropenem in cerebrospinal fluid of hydrocephalic patients with external ventriculostomy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;42(8):2012-2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105725/pdf/ac002012.pdf>. Accessed May 8, 2019.

115. Hanberg P, Öbrink-Hansen K, Thorsted A, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in plasma and subcutis from patients on extracorporeal membrane oxygenation treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(5):1-13. doi:10.1128/AAC.02390-17
116. Pai MP, Cojutti P, Pea F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous infusion meropenem in overweight, obese, and morbidly obese patients with stable and unstable kidney function: a step toward dose optimization for the treatment of severe gram-negative bacterial infectio. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(9):933-941. doi:10.1007/s40262-015-0266-2
117. Kerz T, von Loewenich FD, Roberts J, Neulen A, Ringel F. Cerebrospinal fluid penetration of very high-dose meropenem: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2018;1-4. doi:10.1186/s12941-018-0299-0
118. Sjövall F, Alobaid AS, Wallis SC, Perner A, Lipman J, Roberts JA. Maximally effective dosing regimens of meropenem in patients with septic shock. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:191-198. doi:10.1093/jac/dkx330
119. Jaruratanasirikul S, Thengyai S, Wongpoowarak W, et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):2995-3001. doi:10.1128/AAC.04166-14
120. Cojutti P, Sartor A, Righi E, Scarparo C, Bassetti M, Pea F. Population pharmacokinetics of high-dose continuous-infusion meropenem and considerations for use in the treatment of infections due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10):1-12. doi:10.1128/AAC.00794-17
121. Roberts JA, Abdul-aziz M, Davis JS, et al. Continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:681-691. doi:10.1164/rccm.201601-0024OC
122. Gonçalves-pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care.* 2011;15(5):1-17. doi:10.1186/cc10441
123. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013;56:236-244. doi:10.1093/cid/cis856
124. Burger R, Guidi M, Calpini V, et al. Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life-threatening infections. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3413-3422. doi:10.1093/jac/dky370
125. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):459-469. doi:10.1002/cpt.726
126. Álvarez R, Cortés LEL, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Vancomycin: optimizing its clinical use. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):2601-2609. doi:10.1128/AAC.03147-14.Address
127. Ji X, Ji S, He X, Zhu X, Chen R, Lu W. Influences of renal function descriptors on population pharmacokinetic modeling of vancomycin in Chinese adult patients. *Nat Publ Gr.* 2017;39(2):286-293. doi:10.1038/aps.2017.57
128. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-

- induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734-744. doi:10.1128/AAC.01568-12
129. Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):99-139. doi:10.1128/CMR.00042-09
 130. Yoon S, Park KR, Lee S, et al. Assessment of appropriateness of an initial dosing regimen of vancomycin and development of a new dosing nomogram. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;122(2):233-238. doi:10.1111/bcpt.12873
 131. Jeffres MN. The whole price of vancomycin: toxicities, troughs, and time. *Drugs.* 2017;77(11):1143-1154. doi:10.1007/s40265-017-0764-7
 132. Bakke V, Sporseem H, von der Lippe E, et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61:627-635. doi:10.1111/aas.12897
 133. Tan H, Guo H, Wang S, Kong Q, Li W, Zeng W. Chemistry and biology of glycopeptides with antibiotic activity. *Protein Pept Lett.* 2014;21(10):1031-1047. doi:10.2174/0929866521666140626110327
 134. Alvarez O, Plaza-Plaza JC, Ramirez M, Peralta A, Amador CA, Amador R. Pharmacokinetic assessment of vancomycin loading dose in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(8):1-8. doi:10.1128/AAC.00280-17
 135. Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;(May):1-14. doi:10.1002/prp2.420
 136. Chavada R, Ghosh N, Sandaradura I, Maley M, van Hal SJ. Establishment of an AUC0-24 threshold for nephrotoxicity is a step towards individualized vancomycin dosing for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(5):1-8. doi:10.1128/AAC.02535-16
 137. DiMondi VP, Rafferty K. Review of continuous-infusion vancomycin. *Ann Pharmacother.* 2013;47(2):219-227. doi:10.1345/aph.1R420
 138. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, et al. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1654-1663. doi:10.1128/AAC.01485-12
 139. Brown DL, Lalla CD, Masselink AJ. AUC versus peak-trough dosing of vancomycin: applying new pharmacokinetic paradigms to an old drug. *Ther Drug Monit.* 2013;35(4):443-449. doi:10.1097/FTD.0b013e31828b2a50
 140. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis.* 2009;49(3):325-327. doi:10.1086/600877
 141. Elyasi S, Khalili H. Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(7):777-788. doi:10.1007/s00228-016-2063-8

142. Elbarbry F. Vancomycin dosing and monitoring: critical evaluation of the current practice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;43(3):259-268. doi:10.1007/s13318-017-0456-4
143. Rybak MJ, Rotschafer JC, Rodvold KA. Vancomycin: over 50 years later and still a work in progress. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2013;33(12):1253-1255. doi:10.1002/phar.1382
144. Fewel NP. Comparison of open-access vancomycin dosing websites. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:128-131. doi:10.1111/jcpt.12466
145. Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, et al. A quasi-experiment to study the impact of vancomycin area under the concentration-time curve-guided dosing on vancomycin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12):1-10. doi:10.1128/AAC.01293-17
146. Neely MN, Kato L, Youn G, et al. Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(2):1-12. doi:10.1128/AAC.02042-17
147. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *J Pharm Pract.* 2014;27(6):545-553. doi:10.1177/0897190014546114
148. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(9):1243-1255. doi:10.1007/s00228-012-1259-9
149. Carreno JJ, Kenney RM, Divine G, Vazquez JA, Davis SL. Randomized controlled trial to determine the efficacy of early switch from vancomycin to vancomycin alternatives as a strategy to prevent nephrotoxicity in patients with multiple risk factors for adverse renal outcomes (STOP-NT). *Ann Pharmacother.* 2016;51(3):185-193. doi:10.1177/1060028016673858
150. Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2014;34(7):653-661. doi:10.1002/phar.1423
151. Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2014;34(7):670-676. doi:10.1002/phar.1442
152. Sivagnanam S, Deleu D. Red man syndrome. *Crit Care.* 2003;7:119-121. doi:10.1186/cc1871
153. Khurana C, de Belder MA. Red-man syndrome after vancomycin: potential cross-reactivity with teicoplanin. *Postgrad Med J.* 1999;75(879):41-43. doi:10.1136/pgmj.75.879.41
154. Wallace MR, Mascola JR, Oldfield III EC. Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis. *J Infect Dis.* 1991;164(6):1180-1185. doi:10.1093/infdis/164.6.1180
155. Myers AL, Gaedigk A, Dai H, James LP, Jones BL, Neville KA. Defining risk factors for red man syndrome in children and adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;31(5):464-468. doi:10.1097/INF.0b013e31824e10d7.Defining
156. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Pharmakologie Und Toxikologie.* 16th rev ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2006.

157. Lemmer B, Brune K. *Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie*. 13th rev ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006.
158. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine Und Spezielle Pharmakologie Und Toxikologie*. 25th ed. Pulheim: Thomas Karow Verlag; 2017.
159. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 10th rev ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2013.
160. Burgis E. *Intensivkurs: Allgemeine Und Spezielle Pharmakologie*. 4th rev ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2008.
161. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. *Allgemeine Und Spezielle Pharmakologie Und Toxikologie*. 11th rev ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2013.
162. Estler C-J, Schmidt H. *Pharmakologie Und Toxikologie Für Studium Und Praxis*. 6th rev ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2006.
163. von Spreckelsen N, Jung N, Telentschak S, Hampl J, Goldbrunner R, Grau S. Current treatment concepts for iatrogenic ventriculitis: a nationwide survey in Germany. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(3):505-508. doi:10.1007/s00701-017-3393-8
164. Cies JJ, Moore II WS, Calaman S, et al. Pharmacokinetics of continuous-infusion meropenem for the treatment of Serratia marcescens ventriculitis in a pediatric patient. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2015;35(4):e32-e36. doi:10.1002/phar.1567
165. Cinibulak Z, Aschoff A, Apedjinou A, Kaminsky J, Trost HA, Krauss JK. Current practice of external ventricular drainage: a survey among neurosurgical departments in Germany. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(5):847-853. doi:10.1007/s00701-016-2747-y
166. Li X, Sun S, Wang Q, Zhao Z. Population pharmacokinetics of combined intravenous and local intrathecal administration of meropenem in aneurysm patients with suspected intracranial infections after craniotomy. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(1):45-53. doi:10.1007/s13318-017-0422-1
167. Lonsdale DO, Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Antibacterial therapeutic drug monitoring in cerebrospinal fluid: difficulty in achieving adequate drug concentrations. *J Neurosurg JNS*. 2013;118(2):297-301. doi:10.3171/2012.10.JNS12883
168. Zeiler FA, Silvaggio J. ESBL Escherichia coli ventriculitis after aneurysm clipping: a rare and difficult therapeutic challenge. *Case Rep Neurol Med*. 2015:1-4. doi:10.1155/2015/694807
169. Mader MM-D, Czorlich P, König C, et al. Intrathecal penetration of meropenem and vancomycin administered by continuous infusion in patients suffering from ventriculitis - a retrospective analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(11):2099-2105. doi:10.1007/s00701-018-3680-z
170. Pandey S, Li L, Deng XY, Cui DM, Gao L. Outcome following the treatment of ventriculitis caused by multi/ extensive drug resistance gram negative bacilli; Acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumonia. *Front Neurol*. 2019;9(January):1-8. doi:10.3389/fneur.2018.01174
171. Segal-Maurer S, Mariano N, Qavi A, Urban C, Rahal JJ. Successful treatment of ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae ventriculitis with intravenous meropenem and intraventricular Polymyxin B: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1134-

1138. doi:10.1086/514754

172. Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Pediatr Drugs*. 2013;15(2):93-117. doi:10.1007/s40272-013-0017-5
173. Banks WA. From blood-brain barrier to blood-brain interface: new opportunities for CNS drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(4):275-292. doi:10.1038/nrd.2015.21
174. Kaiser MA, Sajja RK, Prasad S, Abhyankar V V., Liles T, Cucullo L. New experimental models of the blood-brain barrier for CNS drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2018;12(1):89-103. doi:10.1080/17460441.2017.1253676.New
175. Serlin Y, Shelef I, Knyazer B, Friedman A. Anatomy and physiology of the blood-brain barrier. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;38:2-6. doi:10.1016/j.semcd.2015.01.002
176. Helms HC, Abbott NJ, Burek M, et al. In vitro models of the blood-brain barrier: an overview of commonly used brain endothelial cell culture models and guidelines for their use. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(5):862-890. doi:10.1177/0271678X16630991
177. Strazielle N, Ghersi-Egea J-F. Potential pathways for CNS drug delivery across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Curr Pharm Des*. 2016;22:5463-5476. doi:10.2174/138161282266616072
178. Monnot AD, Zheng W. Culture of choroid plexus epithelial cells and in vitro model of blood-CSF barrier. *Methods Mol Biol*. 2013;945:13-29. doi:10.1007/978-1-62703-125-7_2
179. Heye AK, Culling RD, Valdes Hernández M del C, Thrippleton MJ, Wardlaw JM. Assessment of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI: a systematic review. *NeuroImage Clin*. 2014;6:262-274. doi:10.1016/j.nicl.2014.09.002
180. Engelhardt B, Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Semin Immunopathol*. 2009;31(4):497-511. doi:10.1007/s00281-009-0177-0
181. Aryal M, Arvanitis CD, Alexander PM, McDannold N. Ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;72:94-109. doi:10.1016/j.addr.2014.01.008
182. Chapouly C, Argaw AT, Horng S, et al. Astrocytic TYMP and VEGFA drive blood-brain barrier opening in inflammatory central nervous system lesions. *Brain*. 2015;138:1548-1567. doi:10.1093/brain/awv077
183. Malkiewicz MA, Szarmach A, Sabisz A, Cubala WJ, Szurowska E, Winklewski PJ. Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):1-16. doi:10.1186/s12974-019-1403-x
184. Wardill HR, Mander KA, van Sebille YZA, et al. Cytokine-mediated blood brain barrier disruption as a conduit for cancer/ chemotherapy-associated neurotoxicity and cognitive dysfunction. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2635-2645. doi:10.1002/ijc.30252
185. Brown JA, Codreanu SG, Shi M, et al. Metabolic consequences of inflammatory disruption of the blood-brain barrier in an organ-on-chip model of the human neurovascular unit. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):1-17. doi:10.1186/s12974-016-0760-y
186. Keaney J, Campbell M. The dynamic blood-brain barrier. *FEBS J*. 2015;282(21):4067-4079. doi:10.1111/febs.13412

187. Liu W-Y, Wang Z-B, Wang Y, et al. Increasing the permeability of the blood-brain barrier in three different models in vivo. *CNS Neurosci Ther.* 2015;21:568-574. doi:10.1111/cns.12405
188. Schenk GJ, de Vries HE. Altered blood-brain barrier transport in neuro-inflammatory disorders. *Drug Discov Today Technol.* 2016;20:5-11. doi:10.1016/j.ddtec.2016.07.002
189. Jacob A, Alexander JJ. Complement and blood-brain barrier integrity. *Mol Immunol.* 2014;61(2):149-152. doi:10.1016/j.molimm.2014.06.039
190. 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(12):6343-6348. doi:10.1128/AAC.01291-12
191. Blassmann U, Roehr AC, Frey OR, et al. Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2016;20(1):343. doi:10.1186/s13054-016-1523-y
192. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;16045(2):1-47. doi:10.1038/nrdp.2016.45.Sepsis
193. Zhao HY, Gu J, Lyu J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic efficacies of continuous versus intermittent administration of meropenem in patients with severe sepsis and septic shock: a prospective randomized pilot study. 2017;130(10):1139-1145. doi:10.4103/0366-6999.205859
194. Beach JE, Perrott J, Turgeon RD, Ensom MHH. Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(12):1479-1490. doi:10.1007/s40262-017-0548-y

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Christoph Tiede
Anschrift: Ottersfuhstraße 17, 63073 Offenbach am Main
Tel.: 069/20165549
E-Mail: christoph-tiede@web.de
Geburtsdatum/-ort: 16.03.1996 in Offenbach am Main
Familienstand: ledig

Schulbildung:

2002-2005 Grundschule Bieber, Außenstelle Waldhof in Offenbach am Main
2005-2013 Leibnizschule Offenbach
2013 Abitur (Note: 1,5)

Studium:

2014 Aufnahme des Medizinstudiums an der Goethe-Universität Frankfurt am Main
2016 Tätigkeit als Betreuer des Praktikums „Physik für Mediziner“ im Institut für Biophysik (studentische Hilfskraft)
2016 Physikum (Note: 2,0)
Seit 06/2017 Doktorand an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Goethe-Universität Frankfurt am Main
2020 2. Staatsexamen (Note: 2,0)

Weitere Berufserfahrung:

2013-2020 Nachhilfelehrer für Mathematik und Physik bei logo-Nachhilfe in Offenbach am Main

Sprachkenntnisse:

Englisch (telc B1 Zertifikat am 12.04.2011, telc B2 Zertifikat am 30.03.2012)

Französisch

EDV-Kenntnisse:

Anwendungen: MS-Word, MS-Excel, MS-PowerPoint

Programmiersprache: Grundkenntnisse in R

9. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik kontinuierlicher Dosierung von Meropenem und Vancomycin in der Neurochirurgie

in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Frankfurt am Main, betreut in den Hochtaunus-Kliniken GmbH - Klinik für Anästhesiologie, und operative Intensivmedizin unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Jan Mersmann mit Unterstützung durch Dr. Natalie Filmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Ergebnisse der Dissertation wurden bisher nicht veröffentlicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen