

Aus der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin
des Leopoldina Krankenhauses Schweinfurt
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg
Chefarzt: Prof. Dr. H. Rensing

**Die an der Pharmakokinetik orientierte Aminoglykosidtherapie -
Ergebnisse und Einflussfaktoren in der Intensivtherapie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius – Maximilian - Universität Würzburg
vorgelegt von
Jochen Saltin
aus Würzburg

Würzburg, November 2011

Aus der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin
des Leopoldina Krankenhauses Schweinfurt
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg
Chefarzt: Prof. Dr. H. Rensing

**Die an der Pharmakokinetik orientierte Aminoglykosidtherapie -
Ergebnisse und Einflussfaktoren in der Intensivtherapie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius – Maximilian - Universität Würzburg
vorgelegt von
Jochen Saltin
aus Würzburg

Würzburg, November 2011

Referent: Prof. Dr. med. A. Rothhammer

Koreferent: Prof. Dr. med. C.-T. Germer

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2012

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern und meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Allgemeine Überlegungen	1
1.2. Grundlagen	2
1.2.1. Pharmakodynamik, Nebenwirkungen und Indikationen von Aminoklykosiden	4
1.2.2. Pharmakokinetik und Dosierung von Gentamicin	10
2. Methodik	16
2.1. Klinische Durchführung	16
2.2. Studienkollektiv	17
2.3. Datenerhebung	17
2.4. Methode zur Abschätzung der Nierenfunktion	20
2.5. Statistik	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Patienten, Pharmakokinetik und Einzelfaktoren im Gesamtkollektiv	21
3.2. Ergebnisse in Untergruppen	26
3.2.1. Geschlecht	26
3.2.2. Body Mass Index (BMI)	29
3.2.3. Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA)	32
3.2.4. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score II (APACHE II)	34
3.2.5. Sepsis	37
3.2.6. Nierenersatztherapie	39
3.2.7. Schleifendiuretika	42

3.2.8. Serumkreatinin	43
4. Diskussion	46
5. Zusammenfassung	50
6. Literaturverzeichnis	51
7. Anhang	58
Danksagung	
Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Überlegungen

Aminoglykoside kommen seit den 1940er Jahren zur antimikrobiellen Therapie in der Klinik zum Einsatz. Ihre bakterizide Wirkung macht man sich meist in Kombination mit Penicillinen oder Cephalosporinen primär bei Infektionen mit gramnegativen Aerobiern und aeroben grampositiven Kokken zunutze (7). Geringe therapeutische Breite, Nephrotoxizität, aber auch ototoxische Begleiterscheinungen der Substanzen limitieren den klinischen Einsatz, denn je nach Dosierschema kommt es rasch zu Plasmaspiegeln, die subtherapeutisch sind oder aber bereits in den toxischen Bereich hineinreichen. Bis in die 1970er Jahre war es gängige Praxis, die Substanzen als kontinuierliche Infusion zu verabreichen. Diese Strategie war allerdings im Vergleich zu intermittierender Dosierung mit einer erhöhten Inzidenz von Nephrotoxizität vergesellschaftet, weshalb man diesen Therapieansatz aufgab (65). Ihre gute Wirksamkeit bei hochresistenten Erregerstämmen wie beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa* rechtfertigt trotz ihrer unerwünschten Nebenwirkungen den Einsatz in der klinischen Routine (59). Bezüglich der Dosierung von Gentamicin werden in der Literatur verschiedenste Strategien beschrieben. Diese reichen von einer einzigen Applikation der gesamten Tagesdosis bis hin zur Darreichung der Gesamttagesdosis verteilt auf mehrere Einzeldosen, meist begonnen mit einer Initialdosis zum Erreichen eines therapeutischen Spitzenplasmaspiegels und anschließender Applikation zweier Erhaltungsdosen (30). El-Sayed und Islam konnten in einer Vergleichsstudie darlegen, dass bei fixen Dosierschemata signifikant häufiger Aminoglykosidserumkonzentrationen auftraten, die über dem therapeutischen Zielbereich lagen im Vergleich zu der Gruppe, bei der individuelle Kinetikparameter berücksichtigt wurden und die Inzidenz von Nephrotoxizität und Ototoxizität deutlich niedriger ausfiel (23). In weiteren vergleichenden Studien konnten Timothy et al. die Unterschiede zwischen herkömmlicher, durch den behandelnden Arzt bestimmter Dosierung, sowie einem pharmakokinetischen Modell ausarbeiten (28). Es zeigte sich, dass bei pharmakokinetisch kontrolliertem

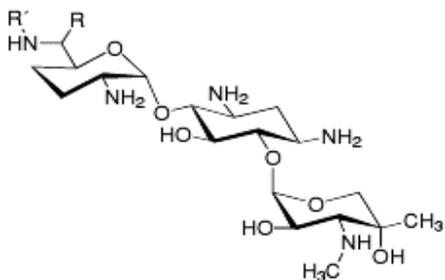
Behandlungsansatz zuverlässiger therapeutische Aminoglykosidzielkonzentrationen erreicht werden können bei im Vergleich zur konventionellen arztkontrollierten Dosierung höherer Gesamttagesdosis und höheren Spitzenplasmakonzentrationen (28). Auch bestätigen weitere Untersuchungen die höhere Effektivität bei vermindertem Auftreten von Nebenwirkungen, wenn die Aminoglykosidtherapie pharmakokinetisch kontrolliert durchgeführt wird (3, 17, 15).

Ziel dieser Untersuchung ist, die Ergebnisse einer an der individuellen, täglichen Pharmakokinetik orientierten Gentamicindosierung bei Patienten einer operativen Intensivstation zu analysieren. Es soll nach möglichen Einflussfaktoren bei intensivmedizinisch betreuten Patienten auf dieses differenzierte Therapieverfahren gesucht werden, das veränderte Verteilungsvolumina und Halbwertszeiten berücksichtigt. Weit verbreitete Therapieansätze, welche aus Studien mit meist gesunden Freiwilligen abgeleitet worden sind, werden möglicherweise den besonderen Anforderungen kritisch Kranker, meist septischer Patienten, nicht gerecht. Da der bakterizide Effekt von Gentamicin konzentrationsabhängig ist und das Ziel bei der Anwendung von Aminoglykosiden das Erreichen einer initialen effektiven Serumkonzentration von 10mg/l beträgt (60), gilt es zu beweisen, dass dies mittels pharmakokinetischer Therapiesteuerung zuverlässig und ohne vermehrtes Auftreten nephrotoxischer Nebenwirkungen zu erreichen ist. Zudem beschreibt die Literatur schnellere Behandlungserfolge bei gramnegativen Infektionen, wenn die Aminoglykosidserumkonzentration durch pharmakokinetisch / pharmakodynamisch optimiertes Dosierschema ein Verhältnis von 10:1 bis 12:1 zur minimalen Hemmkonzentration erreicht (65), womit dieser Therapieansatz als essentiell und richtungsweisend in der Therapie von Infektionen zu betrachten ist.

1.2. Grundlagen

Auf der Suche nach neuen antimikrobiellen Substanzen führten Waksman et.al. zwischen 1939 und 1943 zahlreiche Untersuchungen mit Actinomyceskulturen durch und konnten dabei die potente antimikrobielle Substanz Streptomycin isolieren.

Weiterführende Forschungsanstrengungen durch Weinstein et.al. beschrieben erstmals 1963 die aus Micromonosporaarten isolierte Substanz Gentamicin, welche durch Rosselot et.al. im Jahre 1964 weiter isoliert und charakterisiert wurde (7). Zu erwähnen ist ein kleiner, aber wesentlicher Unterschied in der Schreibweise: Während die zahlreichen aus Streptomycesarten isolierten Antibiotika auf „-mycin“ enden (Streptomycin, Neomycin, Erythromycin), steht das Suffix „-micin“ für Substanzen aus Micromonosporaarten (Gentamicin, Netilmicin, Amikacin). Diese Kennsilben sind dabei unabhängig von der Zugehörigkeit zu chemischen Stoffklassen wie Makrolide oder Aminoglykoside (6).



Gentamicin C1: $R=R'=CH_3$

Gentamicin C2: $R=CH_3$ $R'=H$

Gentamicin C1a: $R=R'=H$

Chemisch betrachtet bestehen die Aminoglykoside aus mindestens zwei glykosidisch verknüpften Aminozuckerbausteinen, wobei die antibakterielle Wirksamkeit primär an den zentralen Ring des Desoxystreptamin gebunden zu sein scheint (49). Zur Gentamicinfamilie gehören die Subgruppen Gentamicin- C1, -C1a, -C2, Sisomicin und Netilmicin, welche sich durch Unterschiede im Aminozucker differenzieren. Diese Variationen scheinen einen nur geringen Effekt auf die biologische Aktivität des Moleküls zu besitzen. Zu den chemischen Charakteristika zählen eine hohe Wasserlöslichkeit sowie ein limitiertes Permeationsvermögen an lipidhaltigen Zellmembranen. Ihr Molekulargewicht liegt zwischen 445 und 600 Dalton (5). Der pK_a -Wert liegt für Gentamicin bei 8,4, und die Aminoglykoside liegen bei physiologischem pH in stark positiv geladener, kationischer Form vor (5). Diese Eigenschaft ist dabei sowohl für den antimikrobiellen als auch für den toxischen Effekt verantwortlich. Das Molekül bindet auf Grund seiner positiven Ladung an die

negativ geladene RNA, sowie an Lipopolysaccharide und Phospholipide von Zellmembranen beziehungsweise an andere anionische Moleküle (68). In alkalischem Medium kommt es zu einer Verstärkung des antibiotischen Effektes. Bei pH-Werten im sauren Bereich wird dieser Effekt abgeschwächt (53). Klinisch bedeutsam ist die chemische Reaktion der Aminoglykoside - und hierbei besonders von Gentamicin und Tobramycin - mit Betalactamantibiotika. Durch Acylierung einer Aminogruppe kommt es zu einem teilweisen Verlust der antibakteriellen Aktivität, weshalb im klinischen Gebrauch beide Substanzen niemals in derselben Lösung vermengt appliziert werden (51, 64, 84). Ebenfalls kann ein Wirkungsverlust mittels enzymatischer Inaktivierung durch grampositive und gramnegative Erreger eintreten (85).

1.2.1. Pharmakodynamik, Nebenwirkungen und Indikationen von Aminoglykosiden

Eine Grundvoraussetzung für die Wirksamkeit ist die Bindung an Ribosomen, welche reversibel ist. Zunächst kommt es zu einer schnellen elektrostatischen Bindung des Aminoglykosids in einem energieunabhängigen Schritt an die anionischen Zellwandmoleküle (9, 76, 37). Dabei werden Magnesium- und Calciumkanäle besetzt, welche für die Integrität der Phospholipidmembran essentiell sind und infolge dessen die normale Barrierefunktion (Permeabilität) gestört wird (38, 63, 50). Es folgen zwei energieabhängige Phasen zur Aufnahme in die Zelle mit abschließender Bindung an Ribosomen. In der langsamen, sogenannten EDP-1 (energy-dependant phase) erfolgt der Transport ins Zytosol. Es folgt die schnelle EDP-2 mit Ribosombindung (9, 76, 37, 39, 40, 8). Je höher die extrazelluläre Konzentration des Aminoglykosids, desto schneller ist eine ausreichende Anreicherung des Zytosols erreicht. Dies triggert wiederum die EDP-2, welche durch ribosomale Bindung zu gestörter Translation der mRNA und Synthese fehlerhafter Proteine führt. Zudem wird die bakterielle DNA-Replikation gehemmt. Bereits 25 Prozent der maximalen EDP-2-Aktivität wirken letal auf die Bakterienzelle (40, 54). Die benötigte Energie

wird dabei zum einen aus einem elektrochemischen Gradienten bezogen, welcher durch Protonenextrusion aufrechterhalten wird, zum anderen durch Hydrolyse von Adenosintriphosphat (9). Folglich sind aerobe Bedingungen nötig, um einen suffizienten Elektronentransport zum Erhalt einer Potentialdifferenz über der Zellmembran aufrecht zu erhalten und den Transport der Aminoglykoside ins Zellinnere zu bewerkstelligen. Hieraus ergibt sich ebenfalls die intrinsische Resistenz von Anaerobiern auf diese Substanzen (30).

In der klinischen Mikrobiologie lässt sich die Aktivität der Aminoglykoside mit der von Betalaktamantibiotika und Fluorochinolonen vergleichen (34). Die Bakterizidie ist konzentrationsabhängig und deckt ein breites Spektrum aerober und fakultativ anaerober gramnegativer Erreger ab. Die Wirksamkeit erstreckt sich von der Gattung der Enterobacteriaceae bis *Pseudomonas* spp. und *Haemophilus* spp., sowie *Shigella* spp., *Escherichia coli*., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. und *Serratia* spp.. Bei *Staphylokokkus aureus*-Stämmen (MSSA) und *Staphylokokkus epidermidis* ist mit nur geringgradiger Wirksamkeit zu rechnen.

Man geht davon aus, dass die eingeschränkte antibiotische Aktivität von Gentamicin unter Anwesenheit von Urin mit niedrigem pH-Wert und der hohen Osmolalität in diesem Medium herrührt (61).

Die Wirkung der Aminoglykoside entfaltet sich schnell. Untersuchungen haben ergeben, dass dieser Effekt mit zunehmender Pharmakonkonzentration zu steigern ist (82). Des Weiteren zeigte sich für Netilmicin und Amikacin bei Verabreichung der vorgesehenen 24-Stunden-Dosis als Einmalgabe eine höhere Wirksamkeit durch rasches Erreichen hoher Spitzenkonzentrationen im Vergleich zur Verabreichung derselben Tagesdosis in mehreren Einzelschritten (18). Der entfaltete postantibiotische Effekt ist dabei umso ausgeprägter, je besser die Gewebeoxygenierung ist. Bei niedrigeren pH-Werten fällt er kürzer aus (13, 24, 14). Höheren Spitzenkonzentrationen steht allerdings ein damit verbundenes verstärktes Auftreten toxischer Nebenwirkungen gegenüber, weshalb in der Vergangenheit höhere Plasmaspiegel vermieden wurden. Dennoch ging man dazu über, das

konzentrationsabhängige Auftreten von Nebenwirkungen bei Einmalgaben pro Tag zugunsten einer deutlich verbesserten Wirksamkeit in Kauf zu nehmen (30).

Des Weiteren bestehen synergistische Effekte mit Substanzen, die ihre Wirkung an der Zellmembran entfalten (Penicilline, Cephalosporine). Dabei ist die erzielte Wirksamkeit größer als die Summe der Wirkungen, die jede Substanz selbst entfalten würde. Allerdings zeigt sich, dass diese Potenzierung nicht bei allen Zielorganismen zutrifft (20).

Erwähnenswert ist auch, dass der erwünschte antibiotische Effekt durch Substanzen wie Chloramphenicol oder Tetracyclin antagonisiert werden kann, wobei vermutet wird, dass es zu einer gegenseitigen Beeinflussung der energieabhängigen Transportprozesse kommt (20).

Bei den Aminoglykosiden handelt es sich um hochpolare Moleküle, die nur sehr schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert werden. Die Absorption nach Einbringung in Körperhöhlen kann über die Serosa sehr schnell erfolgen und zu unerwarteten toxischen Reaktionen führen. Dies gilt ebenfalls für die längerfristige topische Anwendung, beispielsweise bei Verbrennungen. Intramuskuläre Injektionen haben ähnlich schnelle Absorptionsgeschwindigkeiten wie intravenöse Applikationen. So zeigten sich 30 bis 90 Minuten nach intramuskulärer Gabe derselben Dosis ähnliche Plasmaspiegel wie nach dreißigminütiger Infusion. Dies kann jedoch nicht für Patienten im Schock gelten auf Grund der niedrigeren Gewebeperfusion (7).

Wegen ihrer Polarität besteht für die Aminoglykoside kein Zugang zu den meisten Körperzellen, dem Zentralnervensystem sowie dem Auge. Auch die Verteilung im Fettgewebe fällt gering aus, weshalb Dosierangaben sich hier stets auf ein angenommenes Normalgewicht beziehen sollten. Lediglich für Streptomycin konnte eine minimale Plasmaalbuminbindung nachgewiesen werden. Das Pseudoverteilungsvolumen wird mit 25 Prozent des durchschnittlichen Körpergewichts angegeben und entspricht damit in etwa dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen (4). Der Nachweis hoher Konzentrationen gelingt in der Nierenrinde, sowie der Peri- und Endolymphe des Vestibularorgans, woraus sich die

schwerwiegenden Nebenwirkungen ableiten lassen (33). Die biliäre Anreicherung entspricht ca. 30 Prozent der Plasmakonzentration und ist auf aktive hepatische Transportvorgänge zurückzuführen. Die Diffusion in Pleura oder Synovia vollzieht sich relativ langsam, allerdings fand man heraus, dass bei bestehenden inflammatorischen Prozessen das Penetrationsvermögen peritoneal und perikardial erhöht ist. Aminoglykoside können auch intrathekal verabreicht werden; durch die Verfügbarkeit von Cephalosporinen neuerer Generation wird dies jedoch immer seltener durchgeführt. Bei Anwendung in der Schwangerschaft fand man Anreicherungen im fetalen Plasma und im Fruchtwasser, und für Streptomycin wurden Fälle von Taubheit bei Neugeborenen beschrieben, wenn die Mutter zuvor die Substanz appliziert bekommen hatte (33).

Die Elimination erfolgt fast vollständig durch glomeruläre Filtration. Da die renale Clearance der Aminoglykoside in etwa zwei Drittel der Kreatininclearance entspricht, kann von einer gewissen tubulären Rückresorption ausgegangen werden. Die Plasmahalbwertszeit wird bei Nierengesunden mit zwei bis drei Stunden angegeben und ist bei Patienten mit vollständig erloschener Nierenfunktion um den Faktor 20 bis 40 erhöht. Ein Großteil der parenteral applizierten Menge wird beim Gesunden innerhalb der ersten 24 Stunden unverändert wieder ausgeschieden (7).

Die Wahl der Erhaltungsdosis wird auf Grund der geringen therapeutischen Breite deutlich erschwert, da mit schwerwiegenden reversiblen, aber auch irreversiblen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Huy et al. beschrieb eine starke Anreicherung in Perilymphe und Endolymphe des Innenohres mit einer Verweildauer, die um den Faktor fünf bis sechs erhöht ist, verglichen mit der Plasmahalbwertszeit. Die Rückdiffusion ins Plasma erhöht sich jedoch mit sinkenden Aminoglykosidplasmaspiegeln, so dass die Gefahr ototoxischer Langzeitschäden auf Patienten beschränkt bleibt, die dauerhaft hohe Plasmakonzentrationen aufweisen, beziehungsweise bei denen wegen wiederholter Behandlungszyklen nach und nach immer mehr Haarzellen irreversibel untergehen. Verstärkt wird dieser Prozess bei der gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika (33).

Eine weitere gefürchtete Nebenwirkung ist die Nephrotoxizität. Bereits die Einnahme über wenige Tage kann bei bis zu 26 Prozent der Patienten zu milden reversiblen Nierenfunktionsstörungen führen. Pathogenetisch wird hierfür eine lebhafte Anreicherung der Substanz in den Zellen des proximalen Tubulus verantwortlich gemacht. Diese führt zu einem Enzymverlust am tubulären Bürstensaum. Nach einigen wenigen Tagen geht zunächst das Konzentrationsvermögen verloren, schließlich sinkt die glomeruläre Filtrationsrate. Dabei treten nur selten tubuläre Nekrosen auf, allerdings kommt es neben einer Proteinurie zum Anstieg des Plasmakreatinins, selten auch zu Hypokaliämien. Fast immer sind diese Störungen reversibel. Wie es scheint, korreliert das Ausmaß der Schädigung mit der Gesamtmenge des verabreichten Antibiotikums. Kontinuierliche Infusionen führen nach Aussagen von Reiner et al. auch vermehrt zu Nierenschädigungen verglichen mit intermittierender Dosierung. Dies gilt auch für Applikationen mit kritischen Plasmaspiegeln über einen bestimmten Zeitraum. Für Gentamicin wird eine relative Nephrotoxizität angegeben. Bei gleichzeitiger Gabe des ebenfalls nephrotoxischen Furosemids erhöht sich ebenfalls die Nephrotoxizität, wenn der induzierte Wasserverlust nicht ausgeglichen wird. Ursächlich hierfür vermutet man eine diuretikainduzierte Hypokaliämie. Generell ist bei Älteren, Leberkranken und bei Patienten im septischen Schock gehäuft mit aminoglykosidbedingten Nierenproblemen zu rechnen. Seltener anzutreffen sind neuromuskuläre Blockaden, vermehrt nach intraperitonealer oder intrapleuraler Einbringung und meist in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie unter Verwendung von Muskelrelaxantien. Hierfür verantwortlich soll eine hemmende Wirkung der Aminoglykoside auf die Acetylcholinfreisetzung in der motorischen Endplatte und die postsynaptische Transmittersensitivität sein (33).

Das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen ist bei diesen Substanzen selten anzutreffen, auch wenn in der Literatur von Patienten mit Angioödem oder aber auch manifestem anaphylaktischem Schock berichtet wird (7).

Die Indikationsstellung zur klinischen Anwendung von Gentamicin kann kalkuliert, spezifisch oder prophylaktisch erfolgen. Der kalkulierte Einsatz, beispielsweise bei unklarem Fieber oder postoperativen intraabdominellen Infekten ohne differenzierten Erregernachweis erweist sich als effektiv bei Verdacht auf eine Infektion mit aeroben gramnegativen Erregern, inklusive *Pseudomonas aeruginosa*. In vitro-Aktivität gegen *Staphylokokkus aureus* ist nachweisbar, wenn gleichzeitig ein staphylokokkenwirksames Betalactamantibiotikum oder Vancomycin als Komedikation eingesetzt wird. Bei erwartetem Befall mit Enterokokken ist die gleichzeitige Gabe von Ampicillin oder Vancomycin erforderlich. Pneumokokken und Anaerobier werden nicht erfasst. Wie bereits erwähnt hat sich die Arzneimittelkombination mit Vancomycin, Betalactamantibiotika und mit Substanzen, deren Wirkspektrum den anaeroben Bereich mit einbezieht, als sinnvoll erwiesen, auch im Hinblick auf günstige synergistische Effekte. Die Kombination mit Fluorochinolonen bleibt auf den Einsatz bei Mykobakterien beschränkt. Verschiedene klinische Studien haben den kalkulierten Einsatz der Aminoglykoside als Teil einer erfolgreichen Kombinationstherapie mehrfach bestätigt (73, 74, 46, 10, 42, 26, 25, 41).

Bei Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* hat sich die Fortführung einer kalkulierten Aminoglykosidtherapie in Kombination mit einem geeigneten Penicillin bewährt. Bei Enterobacteriaceae kann ein erweitertes Spektrum der Betalaktamaseaktivität (ESBL) vorliegen. Oft handelt es sich bei diesen Erregern um *Escherichia coli* oder Klebsiellen, deren Plasmide Resistenzen gegen Aminoglykoside vermitteln (70). Gentamicin zeigt bei Nachweis von *Serratia* spp. im in vitro-Modell eine sehr gute Aktivität und ist Mittel der Wahl bei diesem Erreger.

Da immer mehr neue Substanzen, die gegen gramnegative Aerobier einsetzbar sind, in Erscheinung treten, besteht gerade im Hinblick auf toxische Begleiterscheinungen der Aminoglykoside bei hohen Gesamtdosen die Möglichkeit beziehungsweise die Empfehlung, den Einsatz auf wenige Tage zu beschränken und auf Alternativsubstanzen auszuweichen.

Der prophylaktische Einsatz von Gentamicin in Kombination mit Ampicillin wird bei Herzklappenerkrankten empfohlen, die sich einer Operation des Gastrointestinal- oder Urogenitaltraktes unterziehen müssen, da hier Bakteriämien mit Enterokokken auftreten können (30).

1.2.2. Pharmakokinetik und Dosierung von Gentamicin

Zunächst sollen einige wichtige pharmakologische Grundbegriffe und Prinzipien besprochen werden, die für das hier angewandte Therapieprinzip von Relevanz sind.

Die Pharmakokinetik ist neben der Rezeptorkinetik und Transformationskinetik eines der drei wichtigen Grundprinzipien kinetischer Vorgänge, die den zeitlichen Ablauf der Medikamentenwirkung prägen. Der Begriff Pharmakokinetik beschreibt die Vorgänge, die nach Verabreichung einer bestimmten Substanz - in diesem Fall von Gentamicin – im Organismus ablaufen und die zeitlichen Änderungen ihrer Konzentration in der Biophase bestimmen. Von essentieller Bedeutung ist das Wissen über die Konzentration des Wirkstoffes am Wirkort, da die Stärke der Wirkung von der Wirkstoffkonzentration abhängt. Schließlich hängt es von der Konzentration ab, ob der gewünscht Effekt erreicht wird und ob es zu toxischen Erscheinungen kommt. Da die Konzentration in der Biophase nur sehr schwer zu erfassen, meist aber der Blutplasmakonzentration äquivalent ist, wird zur Interpretation der Blutspiegel eines Pharmakon gemessen, dessen zeitliche Veränderungen die Vorgänge der Resorption, Verteilung und Elimination zu Grunde liegen. Die Fähigkeit von Gentamicin als Beispiel eines polaren Stoffes, durch die Phospholipidmembran in das hydrophobe Innere einzudringen ist außerordentlich gering. Für diese Moleküle stehen meist energieabhängige Transportmechanismen zur Verfügung, die wie im Falle von Gentamicin die zuvor beschriebenen EDP-1 und EDP-2 darstellen.

Zu den Verteilungsräumen gehören unter anderem das Blutplasma, das Interstitium sowie der Intrazellularraum. Bemerkenswerterweise ist dabei das zentrale Kompartiment Blut, das mit einem Anteil von nur vier Prozent am Körpergewicht das

mit Abstand kleinste dieser Kompartimente darstellt, jedoch für die Verteilung der Substanzen verantwortlich ist. Als wichtige theoretische Größe für die hier durchgeführten kinetischen Berechnungen ist an dieser Stelle das scheinbare oder apparente Verteilungsvolumen zu nennen. Bei seiner Berechnung wird angenommen, dass im gesamten Verteilungsraum dieselbe Konzentration wie im Plasma vorliegt. Die Formel lautet:

$$V_{\text{app}} = \frac{D}{C}$$

wobei D die Pharmakonmenge im Körper beschreibt und C für die Plasmakonzentration steht. Dabei wird die Gesamtkonzentration im Plasma berücksichtigt, und nicht zwischen frei und plasmaeiweißgebunden differenziert. Es wird also das Volumen angegeben, in dem sich eine Substanz rechnerisch verteilt haben müsste, wenn nach Verabreichung einer bestimmten Dosis eine spezifische Plasmakonzentration resultiert. Dabei wird die Einheit Liter oder Liter pro Kilogramm Körpergewicht verwendet. Je größer das scheinbare Verteilungsvolumen, desto langsamer wird eine Substanz bei gegebener Clearance aus dem Körper eliminiert. Der Begriff Clearance beschreibt die formal pro Zeiteinheit von der Substanz befreite Plasmamenge in Milliliter pro Minute. Ebenfalls in die kinetischen Berechnungen fließt der Begriff der Plasmahalbwertszeit ein. Dieser definiert diejenige Zeitspanne, die verstreicht, bis die Konzentration eines Arzneistoffes im Plasma auf die Hälfte abfällt.

Elimination beschreibt die Vorgänge, die zur Ausscheidung eines Pharmakons beitragen. Im Fall von Gentamicin nimmt die Niere als Hauptausscheidungsorgan eine zentrale Rolle ein, weshalb das Wissen über die Nierenfunktion essentiell ist für die Berechnung der zu verabreichenden Dosis.

Bei einer Kinetik erster Ordnung verläuft die Elimination eines Pharmakons, in diesem Fall von Gentamicin, proportional zur noch im Organismus vorhandenen Menge. Bei bekannter Eliminationskonstante k kann die noch vorhandene Pharmakonmenge für jeden Zeitpunkt berechnet werden (79). Die Formel lautet:

$$C_t = C_0 e^{-kt}$$

C_t ist hierbei die Konzentration nach der Zeit t , C_0 die Anfangskonzentration zum Zeitpunkt 0 und k die Eliminationskonstante.

Zur besseren Veranschaulichung eignet sich die Angabe der Halbwertszeit. Sie zeigt jene Zeitspanne auf, bei der nur noch die Hälfte der Anfangskonzentration vorliegt; ist also ein Maß für die Verweildauer eines Pharmakons im Organismus, und kann aus der Eliminationskonstante berechnet werden (79):

$$\text{HWZ} = \frac{\ln 2}{k}$$

Zur Berechnung der Erhaltungsdosis muss die Nierenfunktion mit einbezogen werden, denn die Aminoglykosidausscheidung korreliert mit der glomerulären Filtrationsrate und ist mit steigendem Alter rückläufig. Hierzu kann bei der Bestimmung der endogenen Kreatininclearance die Cockcroft-Gault-Gleichung Anwendung finden (11). Für Nierengesunde mit einer Kreatininclearance von 90 ml/min findet man Empfehlungen für die Tagesdosis bei Gentamicin mit 5,1mg/kg, um eine Spitzenserumkonzentration von vier bis zehn µg/ml und Talspiegel von ein bis zwei µg/ml zu erreichen (34, 52, 19, 2). Auch wird empfohlen, die Serumaminoglykosidspiegel nach der ersten oder zweiten Erhaltungsdosis zu kontrollieren und entsprechende Änderungen vorzunehmen.

Für den Therapieansatz bei Niereninsuffizienten findet man zwei generelle Empfehlungen zur Anpassung der Dosierung. Zum Einen kann das Dosisintervall verlängert werden, zum Anderen kann unter Beibehaltung eines achtstündigen Dosisintervalls die Gesamtdosis verringert werden (30). Favorisiert wird die Verlängerung des Intervalls, da hierbei effektive Spitzenplasmaspiegel zuverlässiger erreicht werden können.

Bei dialysepflichtigen Patienten ist bekannt, dass durch die Dialyse etwa zwei Drittel der zirkulierenden Aminoglykoside eliminiert werden, wobei in Abhängigkeit der verwendeten Membranen deutliche Unterschiede nicht auszuschließen sind (2).

Die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration kommt bei Patienten im akuten Nierenversagen zum Einsatz. Sie zeigt Eliminationswerte, die der Kreatininclearance entsprechen, was eine Anpassung der Aminoglykosiddosis erforderlich macht (2).

Für die Strategie der Dosierung findet man in der Literatur viele Empfehlungen, aber ebenso viele widersprüchliche Angaben. Manche Studien empfehlen die Gesamttagesdosis auf mehrere Einzeldosen zu verteilen; andere wiederum konnten keinen Nachweis dafür erbringen, dass relevante Unterschiede in der Wirksamkeit für drei Einzeldosen pro Tag im Vergleich zu einer einzigen Applikation der Tagesgesamtdosis bestehen. Hierauf soll später noch ausführlicher eingegangen werden. Einigkeit scheint darüber zu herrschen, dass die Effektivität der Art der Dosierung für Aminoglykoside in Abhängigkeit zum spezifischen zu bekämpfenden Erreger steht (36).

Ein Monitoring der Plasmaspiegel der jeweils verwendeten Substanz scheint nach dem Dargelegten sinnvoll, wenn hohe Dosen über einen längeren Zeitraum gerade bei intensivmedizinisch betreuten Patienten verabreicht werden.

Gentamicin ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion für bis zu drei Applikationen pro Tag zugelassen (30). Die Strategie von Einmalgaben ist weit verbreitet, was zahlreiche Veröffentlichungen darlegen (28, 45, 16). Zunehmend findet die pharmakokinetisch kontrollierte Steuerung der Therapie, auf die sich das Hauptaugenmerk dieser Arbeit richtet, Einzug in den klinischen Alltag. Es konnte gezeigt werden, dass sich dadurch zuverlässig therapeutische Plasmaspiegel erreichen lassen und weniger nephrotoxische Begleiterscheinungen auftreten (72, 70). Zunächst sollen jedoch zum Vergleich die konventionellen Therapieansätze besprochen werden.

Bei Verabreichung der Gesamttagesdosis in mehreren Einzelschritten wird zwischen einer Aufsättigungsdosis zum schnellen Erreichen eines therapeutischen Spitzenwertes und mehreren Erhaltungsdosen unterschieden. Ziel ist ein Kompromiss zwischen hohen effektiven Plasmakonzentrationen mit der Gefahr der Toxizität und Aminoglykosidserumkonzentrationen, die über das gesamte

Dosisintervall im Bereich der minimalen Hemmkonzentration oder darüber liegen (30). Bei der Berechnung der Aufsättigungsdosis kann die Nierenfunktion unberücksichtigt bleiben, nicht jedoch das Verteilungsvolumen, von dem eine angestrebte Plasmakonzentration abhängt. So muss bei adipösen Patienten von einem verminderten Verteilungsvolumen ausgegangen und die Dosis entsprechend angepasst werden (83). Dies gilt auch für Krankheitsbilder mit einem erhöhten Verteilungsvolumen, wie es zum Beispiel bei Aszites, Verbrennungen oder starker Ödembildung bei Kapillarleck zu beobachten ist. Bezüglich des optimalen Zeitpunktes, an dem der initiale Plasmaspitzenwert erreicht sein sollte, gibt die Literatur sehr unterschiedliche Empfehlungen (52, 19). Da das Medikament über einen Zeitraum von 15 bis 30 Minuten infundiert wird, kann von einem Erreichen der initialen Konzentrationsspitze in der klinischen Anwendung circa eine Stunde nach Beginn der Infusion ausgegangen werden (30).

Anwendung finden tägliche Einmalgaben von Aminoglykosiden. Für Gentamicin liegt die empfohlene Tagesdosis bei 5,1mg/kg/d (31, 32). Als Vorteil wird hierbei ein zuverlässiges Absinken der Serumspiegel auf 1 µg/ml nach 12 bis 18 Stunden betrachtet, was mit einem geringeren Risiko nephrotoxischer Nebenwirkungen einhergeht. Von Nachteil, besonders bei Patienten mit ausgeprägter Ödembildung, ist die Gefahr, dass keine ausreichend hohen Zielkonzentrationen erreicht werden und somit die Wirkung in Frage gestellt werden kann. Dies wurde durch klinische Studien bestätigt (31). Andere Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass eine empfohlene Tagesgesamtdosis bei Einmalgaben mit 7 mg/kg/d für kritisch Kranke zu besseren Ergebnissen führt, da sich die bakterizide Wirkung dabei besser entfalten kann (55, 29). Verantwortlich hierfür ist die Berücksichtigung eines möglicherweise erhöhten Verteilungsvolumens (30). Ohne die Kenntnis der aktuellen Serumspiegel und Kinetik gestaltet sich eine effektive Dosierung gerade bei Intensivpatienten mit häufigen Veränderungen nahezu aller Parameter äußerst schwierig.

Insgesamt ist daher die Dosierung von Gentamicin zum Erreichen des Wirkoptimums unter Vermeidung toxischer Nebenwirkungen besonders bei Intensivpatienten

schwierig. Die vorliegende Studie prüft, ob ein täglich an der aktuellen Pharmakokinetik orientiertes Dosisregime Vorteile bringt.

2. Methodik

2.1. Klinische Durchführung

Der hier diskutierte Therapieansatz wird im klinischen Alltag beim Erwachsenen nach folgendem Schema durchgeführt (Abb. 1 und 2): Zunächst wird ein Leerwert (E1) der Gentamicinserumkonzentration ermittelt. Zum Zeitpunkt Null erfolgt die Infusion von 160 mg Gentamicin über einen Zeitraum von 20 Minuten. Zehn (E2) und 100 (E3) Minuten nach Infusionsende werden weitere Blutproben zur Verlaufskontrolle der Serumkonzentrationen entnommen. Unter Annahme eines Einkompartimentmodells erfolgt die Errechnung einer fiktiven Maximalkonzentration, des Pseudoverteilungsvolumens, sowie der Halbwertszeit und Gentamicin-clearance. Zeitpunkt und Höhe einer Aufsättigungsdosis und einer weiteren Dosis werden ebenfalls errechnet. Nach Applikation des Gentamicin erfolgt zu einem errechneten Zeitpunkt (E4) eine weitere Blutentnahme zur Kontrolle der Zielkonzentration (69). Die Gentamicinkonzentration wurde im Labor mittels Enzym-Immunoassay EMIT und Analyser aca-star der Firma Dade-Behring jeweils zeitnah bestimmt.

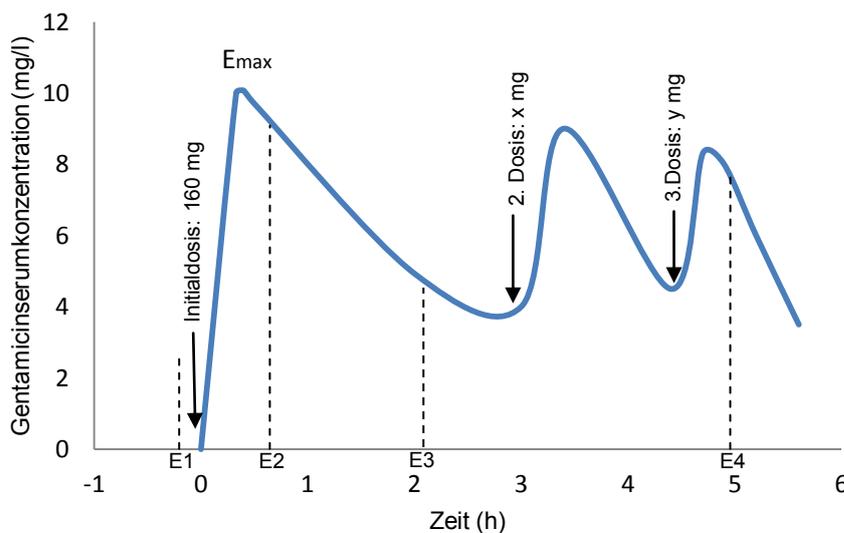


Abb. 1: Die Grafik zeigt den Serumspiegelverlauf mit den Meßpunkten E1 bis E4. Ebenfalls zu sehen sind neben der Initialdosis von 160 mg die zweite und dritte Dosis, deren Höhe und Zeitpunkt individuell berechnet werden. E_{max} gibt die errechnete Maximalkonzentration an, die zur Bestimmung des Pseudoverteilungsvolumens herangezogen wird.

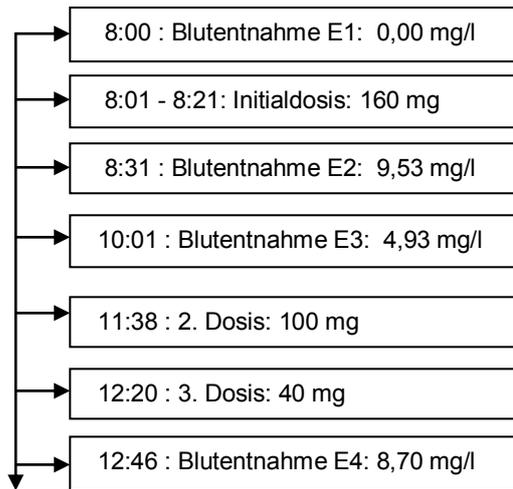


Abb.2: Die Abbildung verdeutlicht den Verlauf anhand eines Beispielpatienten. Dargestellt sind die genauen Zeitpunkte der Blutentnahmen E1 bis E4 mit den gemessenen Gentamicinserumkonzentrationen. Neben der Initialdosis, die über einen Zeitraum von 20 Minuten infundiert wird, sieht man den Zeitpunkt und die Höhe der zweiten und dritten Dosis, welche ebenfalls berechnet werden.

Untersucht wurden die Einflussfaktoren und Auswirkungen einer Gentamicintherapie, die unter Berücksichtigung der aktuellen Pharmakokinetik durchgeführt wurde. Hierzu wurden Untergruppen gebildet und untersucht, inwieweit das Geschlecht, der Body Mass - Index, SOFA - und APACHE II - score, Sepsis, Dialyse und Hämofiltration sowie die Nierenfunktion und Diuretikagabe Einfluss auf diesen Therapieansatz nehmen.

2.2. Studienkollektiv

In die Untersuchung wurden die Daten von 119 Patienten der operativen Intensivstation des Leopoldina Krankenhauses in Schweinfurt einbezogen, die wegen einer Infektion Gentamicin nach dem beschriebenen Schema erhielten.

2.3. Datenerhebung

Folgende in Tabelle 1 aufgelistete Daten wurden zur Analyse herangezogen.

Tabelle 1. : Patientencharakteristika, Daten zur Kinetik und Dosierung, Labordaten, intensivmedizinisch relevante Daten

Patientencharakteristika	Alter, a Geschlecht, m/w BMI, kg/m ² SOFA APACHE II
Kinetik/Dosierung	Halbwertszeit, h Pseudoverteilungsvolumen, l Gesamttagesdosis, mg/d
Labordaten	Serumkreatinin, mg/dl vor, während, nach Therapie Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min/1,73m ² vor, während, nach Therapie Leukozyten, 1000/ μ l Thrombozyten, 1000/ μ l Bilirubin, mg/dl Bakteriologie
Intensivmedizinische Daten	Beatmung, ja/nein Sepsis, ja/nein Dialyse/Hämofiltration, ja/nein Mittlerer arterieller Druck, mmHg Herzfrequenz, 1/min Maximale Temperatur, °C Flüssigkeitsbilanz, ml/d Diuretikum, ja/nein Antibiotische Komedikation, ja/nein/welche Oxygenierungsindex GCS

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; BMI = Body Mass Index; SOFA = Sepsis related Organ Failure Assessment; APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score II, GCS = Glasgow Coma Scale

Der Body Mass - Index (BMI) gibt das Verhältnis von Körpermasse m (kg) zur Körpergröße l (m) an und wird nach folgender Formel berechnet:

$$BMI = \frac{m}{l^2}$$

Nach Ermittlung der Werte wurden vier Untergruppen A bis D bezüglich des BMI gebildet. Der Gruppe A wurden alle Patienten mit einem BMI < 18,5 zugeteilt. BMI-Werte zwischen 18,5 und 24,99 bildeten die Gruppe B. Gruppe C entsprach einem BMI zwischen 25 und 29,99. Schließlich bildeten alle Patienten mit einem BMI >30 die Gruppe D.

Zur näheren Charakterisierung der Patienten wurde täglich der Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) erfasst. Dieser impliziert die respiratorische, kardiovaskuläre, hepatische, renale, neurologische und die Gerinnungsfunktion. Als Grundlage der Erhebung dienten die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem in einem Zeitraum von 24 Stunden (44). Die Patienten wurden in eine Gruppe mit SOFA-Werte ≤ 6 und eine zweite Gruppe mit Werten > 6 eingeteilt.

Beim zudem erfassten Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score II (APACHE II) wurden ebenfalls für einen Zeitraum von 24 Stunden die jeweils schlechtesten Punktwerte für den physiologischen Zustand (Acute Physiology Score), chronische Begleiterkrankungen (Chronic Health Points) und das Patientenalter (Age Points) festgehalten, um Rückschlüsse auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ziehen zu können (44). Nach Erhebung des APACHE II – score bei Aufnahme wurden drei Gruppen gebildet. Der Gruppe A wurden die Punktwerte ≤ 9 zugewiesen. Gruppe B entsprach den Punktwerten 10 bis 24, und schließlich erfolgte bei Punktwerten > 25 eine Zuteilung in Gruppe C.

Erfüllten die Patienten die Sepsiskriterien entsprechend den Vorgaben der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz (1), wurden sie zum weiteren Vergleich einer Sepsisgruppe zugewiesen. Alle übrigen Patienten wurden in einer Nichtsepsis - Gruppe zusammengefasst.

Nach der Erfassung der Serumkreatininwerte erfolgte auch hier eine Einteilung in Untergruppen. Eine Gruppe entsprach Kreatininwerten $< 1,2$ mg/dl. Die Patienten der zweiten Gruppe wiesen Werte zwischen 1,2 und 2,0 mg/dl auf; Gruppe drei erfasste die Patienten mit Werten zwischen 2,1 und 4,0 mg/dl. Schließlich erfolgte die Zuteilung zu Gruppe vier bei Kreatininwerten $> 4,0$ mg/dl.

Zur Kontrolle des Volumenbedarfs kamen neben der Erfassung des zentralvenösen Druckes auch die Pulskonturanalyse (PiCCO®) beziehungsweise die Wedgedruckmessung mittels Pulmonalkatheter zum Einsatz.

2.4. Methode zur Abschätzung der Nierenfunktion

Im Jahr 1999 wurde die sogenannte MDRD-Formel ("Modification of Diet in Renal Diseases - study group") zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate eingeführt. Sie berücksichtigt Alter, Geschlecht, Rasse, Serumharnstoff und Serumalbumin (48). Zur Abschätzung der Nierenfunktion der hier untersuchten Patienten wurde eine vereinfachte Variante der MDRD-Formel verwendet, die Albumin und Harnstoff ausklammert. Sie wurde im Jahr 2000 formuliert und zeigt eine annähernd gute GFR-Bestimmung wie die lange MDRD-Formel. Sie beruht auf den Empfehlungen der KDIGO-Richtlinien (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (58), ist offizieller Bestandteil der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie und lautet (47, 43):

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203}$$

X (0.742 bei Frauen)

X (1.21 bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe)

Es existiert eine Empfehlung für den Einsatz der MDRD-Formel unter Hinweis auf mögliche Einschränkungen, die durch die Bestimmung von Kreatinin nach Jaffe auftreten können (58, 75).

2.5. Statistik

Zur Erfassung und Analyse der Daten wurden die Statistiksoftware SPSS® Version 19.0 der Firma IBM sowie das Programm Microsoft Excel®2007 verwendet. Die erforderlichen Datenbanken wurden mit Microsoft Office Access®2007 erstellt. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und mittlere Standardabweichung des Mittelwertes angegeben, in Klammern stehen der minimale und der maximale Wert. Vergleiche zwischen den Mittelwerten der einzelnen Parameter erfolgten mittels Varianzanalyse. Die Daten der Vergleichsgruppen wurden mittels ANOVA und Bonferroni-korrigiertem t-Test verglichen.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten, Pharmakokinetik und Einzelfaktoren im Gesamtkollektiv

Die Daten von 609 Behandlungstagen der 119 Patienten, die auf Grund einer Infektion kalkuliert beziehungsweise nach Vorlage des Antibiogramms testgerecht mit Gentamicin behandelt wurden, wurden ausgewertet. Mit 58,3% (n = 69) bildeten die Patienten der Allgemeinchirurgie die mit Abstand größte Untergruppe, gefolgt von neurochirurgischen mit 18,3% (n = 22) sowie unfallchirurgischen Patienten mit 13,3% (n = 16). Eine kleinere Zahl der Untersuchten wurde mit 6,6% (n = 8) von der Urologie, mit 2,7% (n = 3) von der Wirbelsäulen Chirurgie und schließlich mit einem Anteil von 0,8% (n = 1) von der Gynäkologie gestellt (Abb. 3).

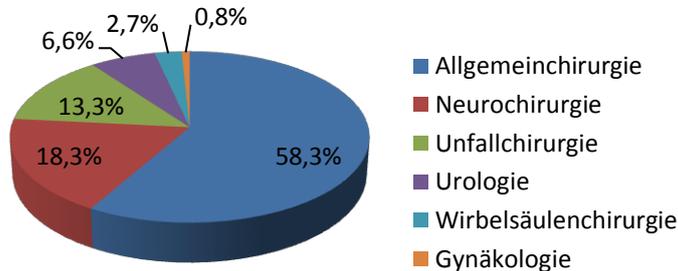
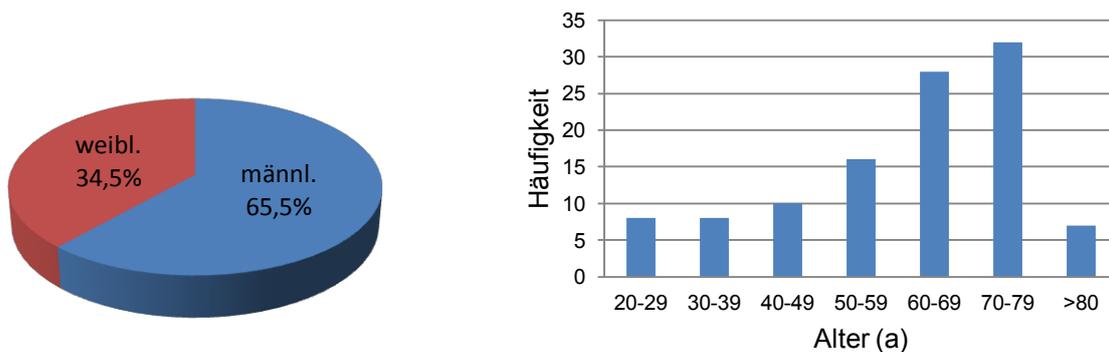


Abb. 3: Prozentuale Verteilung der untersuchten Patienten entsprechend der zuweisenden Fachkliniken

Abb. 4: Geschlechterverteilung (links); Altersverteilung (rechts)



Das Patientenkollektiv umfasste 65,5% (n=78) Männer und 34,5% (n=41) Frauen mit einem Durchschnittsalter von $59,33 \pm 16,54$ a (20-85 a) (Abb. 4). Die Behandlungsdauer betrug durchschnittlich $2,76 \pm 2,57$ d (1-15 d). Die Ergebnisse sind als Mittelwert und Standardabweichung ausgewiesen (Tabelle 4). Zusätzlich ist der Bereich zwischen minimalem und maximalem Wert in Klammern angegeben.

Eine Liste der Erreger, die nach Austestung gezielt mit Gentamicin behandelt wurden, zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Liste der Erreger, die nach Anti-biogramm mit Gentamicin behandelt wurden

Escherichia coli	43,9%
Pseudomonas aeruginosa	17,1%
Enterobacter cloacae	7,3%
Klebsiella oxytoca	4,9%
Klebsiella pneumoniae	7,3%
Haemophilus influenza	4,9%
Serratia marcescens	2,4%
Proteus mirabilis	2,4%
Proteus vulgaris	2,4%
Acinetobacter baumannii	2,4%
Citrobacter coserii	2,4%
Citrobacter freundii	2,4%

Zusätzlich zu Gentamicin erhielten 98,6% (n = 117) eine antibiotische Komedikation (Tabelle 3).

Tabelle 3: Antibiotische Komedikation

Ampicillin	82,4%
Piperacillin	3,9%
Amoxicillin / Clavulansäure	3,9%
Metronidazol	1,6%
Trimethoprim / Sulfamethoxazol	1,6%
Ceftriaxon	1,1%
Ampicillin / Sulbactam	1,0%
Vancomycin	0,3%
Penicillin G	0,3%

Nach Verabreichung der Initialdosis von 160 mg Gentamicin zeigten sich 68,8% der Messwerte zu E2 mit $7,53 \pm 2,44$ mg/l bereits im Zielbereich von 6 – 12 mg/l. Nach Berechnung der individuellen Pharmakokinetik lagen 87,6 % der Messwerte der Plasmazielkonzentration für E4 mit $8,36 \pm 2,49$ mg/l im angestrebten therapeutischen Bereich (Abb.5). Die Halbwertszeit betrug $2,32 \pm 1,93$ h (0,41- 23,10 h) und für das Pseudoverteilungsvolumens ergab sich ein Wert von $22,05 \pm 8,34$ l (1,83 – 89,89 l). Unter Einschluss aller Patienten (n = 609) betrug die Tagesgesamtdosis $379,40 \pm 82,66$ mg (160-1007mg) (Abb.6) und zeigt eine somit enorme Verteilungsbreite.

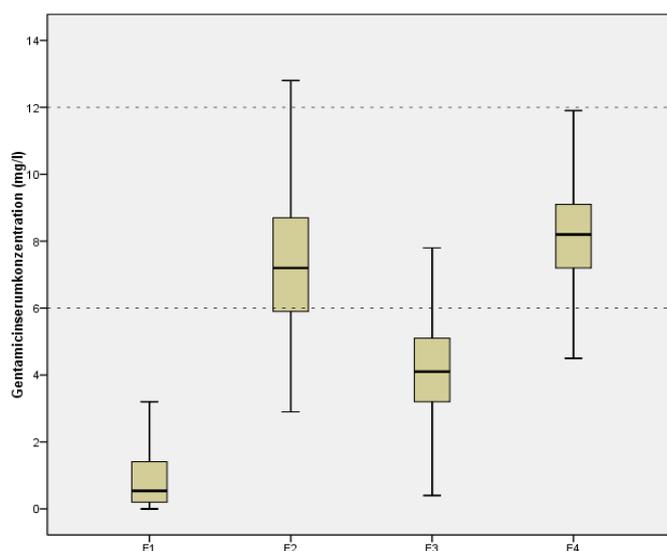


Abb. 5: Die Abbildung zeigt die Gentamicinserumkonzentrationen (mg/l) zu den unterschiedlichen Meßzeitpunkten E1-E4 als Boxplots mit dem 50%-Perzentil (Median), sowie dem Abstand zwischen dem 25%- und dem 75%-Perzentil. Ebenfalls dargestellt wird der größte und kleinste Wert.

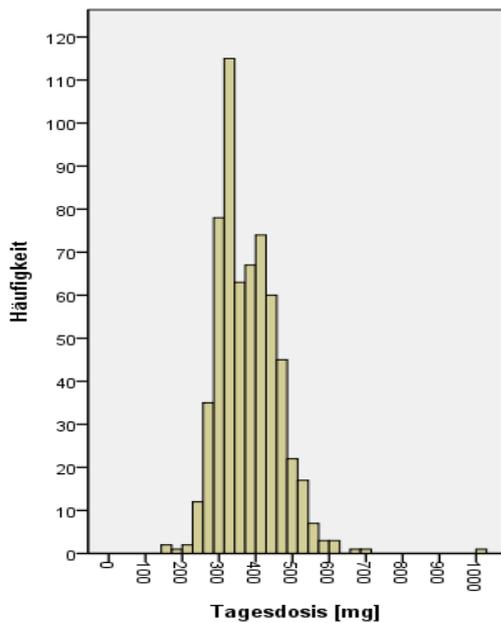


Abb. 6: Das Histogramm links zeigt die Verteilung der Tagesgesamtdosen (mg/d) und veranschaulicht die große Varianz der notwendigen Aminoglykosidmenge bei Berücksichtigung der individuellen Pharmakokinetik.

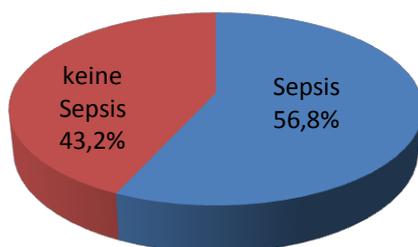
Der durchschnittliche BMI betrug $25,3 \pm 4,0$ (14,7-46,3).

Für die Auswertung des SOFA - score ergab sich ein Ergebnis von $5,2 \pm 3,2$ (1-16).

Der APACHEII - score betrug $19,8 \pm 6,6$ (3-36).

Insgesamt 56,8% (n=64) der Patienten erfüllten die Sepsiskriterien entsprechend den ACCP/SCCM Konsensus - Konferenz - Kriterien (1) (Abb. 7).

Abb. 7: Häufigkeitsverteilung Sepsis / keine Sepsis



Bei persistierender Oligurie oder Anurie musste im Verlauf der Therapie bei fünf Patienten (3,9%) an 24 Tagen kontinuierlich venovenös hämofiltriert werden. Ebenfalls fünf Patienten (3,9%) wurden an 24 Behandlungstagen im Rahmen einer vorbestehenden dialysepflichtigen Niereninsuffizienz dialysiert.

Schleifendiuretika (Furosemid) wurden im Therapiezeitraum bei 48 Patienten an 225 Behandlungstagen gegeben.

Für die glomeruläre Filtrationsrate lag der Wert vor Therapiebeginn bei $94,3 \pm 48,4$ ml/min/1,73m² (8,9-264,6); unter Gentamicingabe bei $98,81 \pm 51,81$ ml/min/1,73m² (8,40 – 291,50 ml/min/1,73m²) und nach Abschluss der Therapie bei $140,41 \pm 180,65$ ml/min/1,73m² (9,70-1429,20 ml/min/1,73m²). Die Kreatininserumkonzentration lag vor Therapiebeginn bei $1,12 \pm 1,02$ (0,2-7,4) und erreichte während der Therapie $1,05 \pm 0,87$ mg/dl (0,10–7,80mg/dl). Nach Beendigung der Therapie lag der Wert bei $1,05 \pm 0,94$ mg/dl (0,10-6,30mg/dl) (Abb.8).

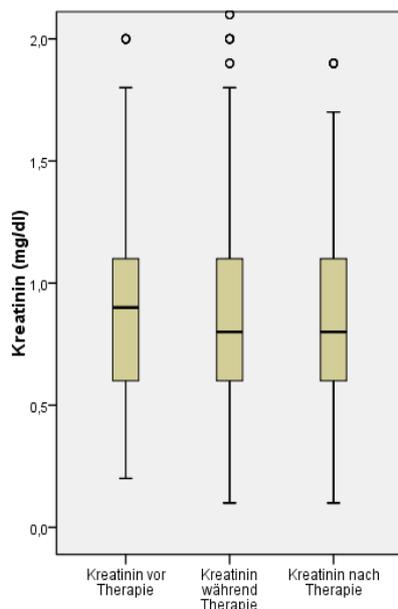


Abb. 8: Dargestellt sind mittels Boxplots die Entwicklung der Serumkreatininkonzentrationen (mg/dl) des gesamten Patientenkollektivs ebenfalls als 50%-Perzentil (Median), sowie dem Abstand zwischen dem 25%- und dem 75%-Perzentil. Neben größtem und kleinstem Wert sieht man kreisförmig dargestellt die Werte, deren Abstand vom 25%-Perzentil nach unten bzw. vom 75%-Perzentil nach oben zwischen dem 1,5-fachen und dem 3-fachen der Boxhöhe liegen.

Die Flüssigkeitsbilanz über 24 Stunden betrug im Therapieintervall $641,91 \pm 1858,60$ ml/d (-5280-12110 ml/d).

Tabelle 4 zeigt zusammenfassend die wesentlichen Daten im Gesamtkollektiv.

Wie sich zeigt, wird der angestrebte Wirkstoffspiegel trotz großer Variabilität bei Verteilungsvolumen und Halbwertszeit zuverlässig erreicht. Hierzu sind teilweise

sehr hohe Tagesgesamtdosen nötig, dennoch geben Kreatinin und GFR keinen Hinweis auf ein erhöhtes Auftreten nephrotoxischer Nebenwirkungen.

Tabelle 4: Ergebnisse unter Einbeziehung aller Patienten als Mittelwerte mit Standardabweichungen, sowie in Klammern der minimale und maximale Wert

Variablen	Gesamtes Patientenkollektiv (n=609)
Halbwertszeit, h	2,3±1,9 (0,4-23,1)
Pseudoverteilungsvolumen, l	22,1±8,3 (1,8-89,9)
Tagesdosis, mg/d	379,4±82,7 (160-1007)
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,3±2,5 (1,3-35,6)
Kreatinin vor Genta., mg/dl	1,1±1,0 (0,2-7,4)
Kreatinin während Genta, mg/dl	1,1±0,9 (0,1-7,8)
Kreatinin nach Genta., mg/dl	1,0±0,9 (0,1-6,3)
GFR vor Genta, ml/min/1,73m ²	94,3±48,4 (8,9-264,6)
GFR während Genta, ml/min/1,73m ²	98,8±51,8 (8,4-291,5)
GFR nach Genta, ml/min/1,73m ²	140,2±180,6 (9,7-1429,2)
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	641,9±1858,6 (-5280-12110)
BMI, Kg/m ²	25,3±4,0 (14,7-46,3)
SOFA - score	5,2±3,2 (1-16)
APACHE II - score	19,8±6,6 (3-36)

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; BMI = Body Mass Index; SOFA = Sepsis related Organ Failure Assessment; APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score II

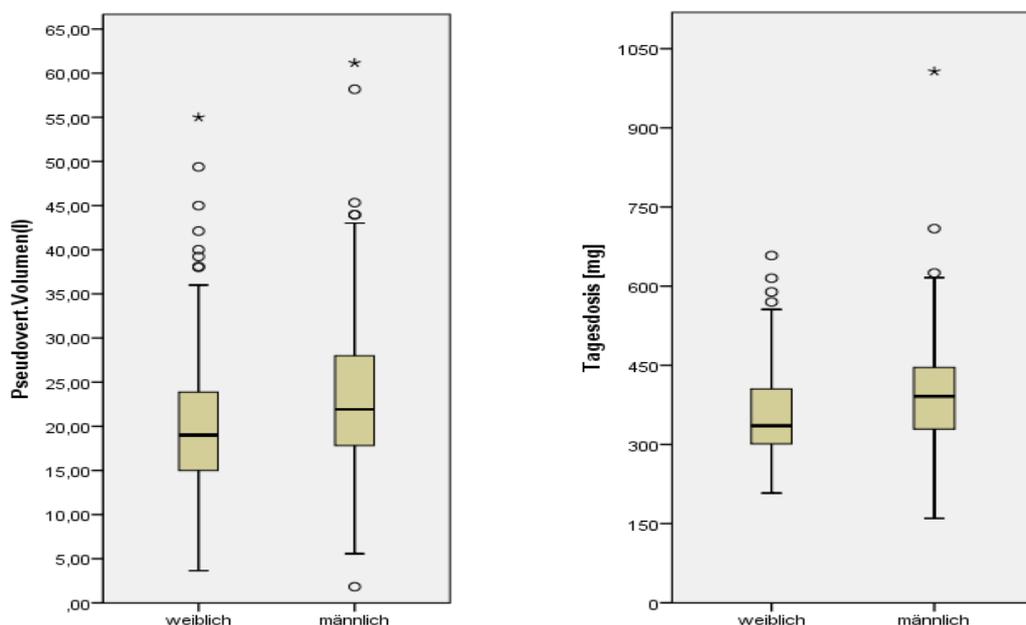
3.2. Ergebnisse in Untergruppen

3.2.1. Geschlecht

Zunächst wurden geschlechtsspezifische Unterschiede analysiert (Abb. 9). Nach Applikation der Initialdosis von 160 mg Gentamicin erreichten die weiblichen Patienten Aminoglykosidserumkonzentrationen (E2) von 8,29 ± 2,75 mg/l (1,7-23mg/l) im Vergleich zu 7,05 ± 2,09 mg/l (3,0-16,9mg/l) im männlichen Kollektiv (p < 0,001). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Signifikante Unterschiede

ergaben sich beim Pseudoverteilungsvolumen mit einem Wert von $20,09 \pm 7,77$ l (3,65-55l) in der Frauengruppe und bei den männlichen Patienten von $23,27 \pm 8,46$ l (1,83-89,89 l) ($p < 0,001$). Ebenfalls mit signifikantem Unterschied stellte sich der Vergleich der Tagesdosis dar ($p < 0,001$), wobei $5,38 \pm 1,15$ mg/kg/d (3,13-9,92mg/kg/d) in der Frauen- (n = 41) und $4,99 \pm 1,06$ mg/kg/d (2,03-12,78mg/kg/d) in der Männergruppe (n = 78) verabreicht wurden. Während bei den Frauen das Serumkreatinin bei $0,81 \pm 0,50$ mg/dl (0,10-3,10mg/dl) lag, ergab die Analyse bei den Männern $1,19 \pm 1,01$ mg/dl (0,30-7,80mg/dl) ($p < 0,001$). Dieser Unterschied zeigte sich ebenfalls bei den Kreatininwerten nach Beendigung der Therapie ($p < 0,001$). Sie lagen in der Frauengruppe bei $0,83 \pm 0,67$ mg/dl (0,10-3,40 mg/dl) und in der Männergruppe bei $1,19 \pm 1,06$ mg/dl (0,30-6,30 mg/dl) (Abb. 9).

Abb. 9: Die Abbildung zeigt die geschlechtsspezifischen statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Pseudoverteilungsvolumen (l), Tagesdosis (mg), Gentamicinserumkonzentration (mg/l) (E2) nach Initialdosis, sowie Kreatininserumkonzentrationen (mg/dl) während und nach Therapie.



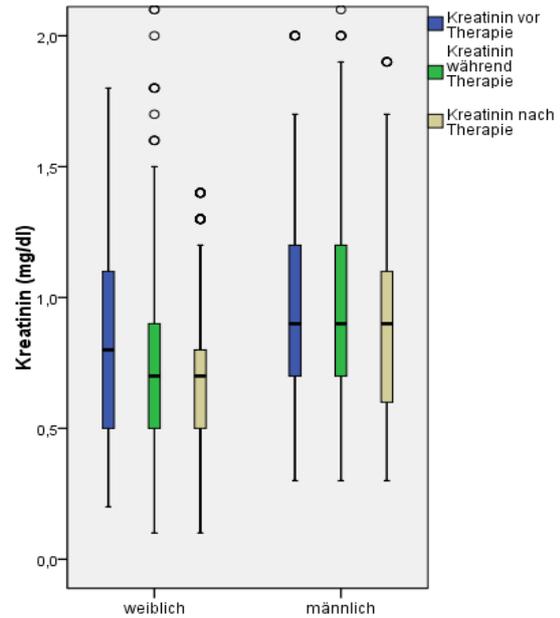
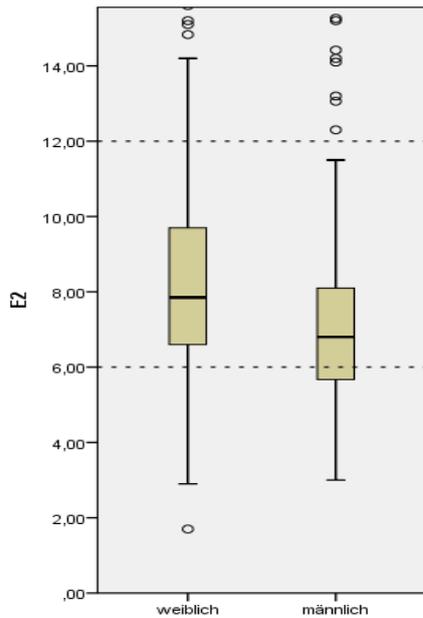


Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Unterschiede

Variablen	Frauen	Männer	p-Wert
Halbwertszeit, h	2,4±2,1 (0,5-23,1)	2,3±1,8 (0,4-21,4)	0,504
Pseudoverteilungsvolumen, l	20,1±7,8 (3,7-55)	23,3±8,5 (1,8-89,9)	<0,001
Tagesdosis, mg/kg/d	5,38±1,15 (3,13-9,92)	4,99±1,06 (2,03-12,78)	<0,001
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,4±2,0 (3,5-20,4)	8,3±2,8 (1,3-35,6)	0,781
Kreatinin vor Genta., mg/dl	0,9±0,9 (0,2-3,1)	1,2±1,2 (0,3-7,4)	<0,001
Kreatinin während Genta, mg/dl	0,8±0,5 (0,1-3,1)	1,2±1,0 (0,3-7,8)	<0,001
Kreatinin nach Genta., mg/dl	0,8±0,7 (0,1-3,4)	1,2±1,1 (0,3-6,3)	<0,001
GFR vor Genta, ml/min/1,73m ²	95,4±52,3 (16,2-264,6)	93,6±45,9 (8,9-188)	0,67
GFR während Genta, ml/min/1,73m ²	102,4±54,9 (16,2-264,6)	96,6±49,7 (8,4-291,5)	0,178
GFR nach Genta, ml/min/1,73m ²	199,5±272,7 (20-1429,2)	103,2±56,2 (9,7-312,4)	<0,001
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	716±2111 (-3680-12110)	596±1683 (-5280-8020)	0,438

Die Unterschiede beim Verteilungsvolumen und der Dosierung zwischen Männern und Frauen sind naturgemäß Folge des unterschiedlichen Gewichts. Der Zielbereich der Aminoglykosidserumkonzentration wird in beiden Gruppen auf Grund der individuellen Berechnung zuverlässig erreicht.

3.2.2. Body Mass Index (BMI)

1,8% (n = 3) wurden der Gruppe BMI A zugeteilt, 57,1% (n = 66) der Gruppe B und 31,8% (n = 40) der Gruppe C zugewiesen. Der Gruppe D entsprachen 8,6% (n = 10).

Die Ergebnisse der BMI-Gruppen zeigt Tabelle 6. Bezüglich der Aminoglykosidserumkonzentration (E2) nach Initialdosis erreichten alle Gruppen den Zielbereich, wiesen allerdings signifikante Unterschiede auf ($p = 0,04$) (Abb.10). So lag der Wert in Gruppe A bei $6,44 \pm 1,62$ mg/l (4,90-10,90mg/l) und in Gruppe B bei $7,72 \pm 2,73$ mg/l (2,90-23mg/l). Für die Gruppe BMI C wurde $7,21 \pm 1,90$ mg/l (1,70-15,20mg/l) und für Gruppe D $7,53 \pm 2,44$ mg/l (1,70-23mg/l) errechnet. Sowohl bei der Zielkonzentration E4 ($p = 0,81$) als auch beim Pseudoverteilungsvolumen ($p = 0,67$) waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen.

Es konnten Unterschiede bezüglich der Halbwertszeit festgestellt werden ($p = 0,03$) (Abb. 10). In der Gruppe BMI A ergab sich $t_{1/2} = 1,63 \pm 0,42$ h (0,78-2,30h). Die größte Gruppe BMI B zeigte $2,23 \pm 1,37$ h (0,50-11h). Für Gruppe BMI C konnten $2,35 \pm 2,45$ h (0,41-23,10h) ermittelt werden. Schließlich ergab sich für die BMI-Gruppe > 30 ein Wert von $3,00 \pm 2,82$ h (1,30-21,39h).

Kreatininwerte, die im Behandlungsintervall eruiert wurden, fielen ebenfalls unterschiedlich aus ($p < 0,001$) (Abb. 7). Gruppe A zeigte Serumkreatininwerte von im Mittel $0,61 \pm 0,15$ mg/dl (0,40-0,90mg/dl), Gruppe B von $0,98 \pm 0,66$ mg/dl (0,10-5,50mg/dl), Gruppe C von $1,01 \pm 0,90$ mg/dl (0,20-6,40mg/dl) und schließlich ergab sich für BMI >30 ein Mittelwert von $1,73 \pm 1,55$ mg/dl (0,60-7,80mg/dl) (Abb. 10).

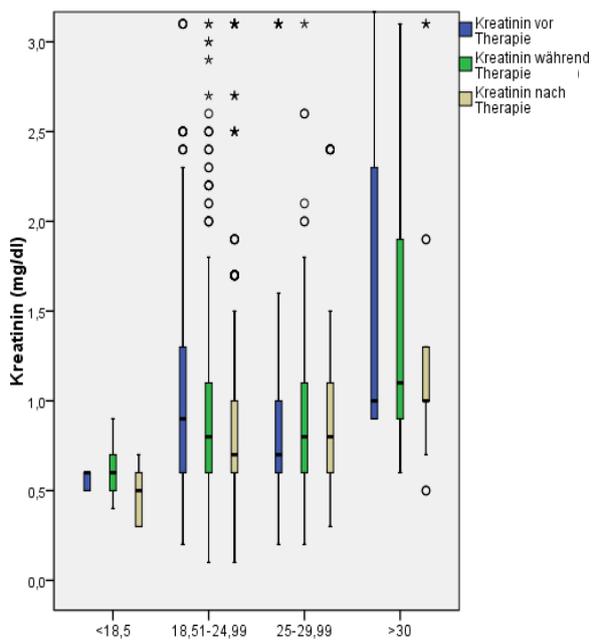
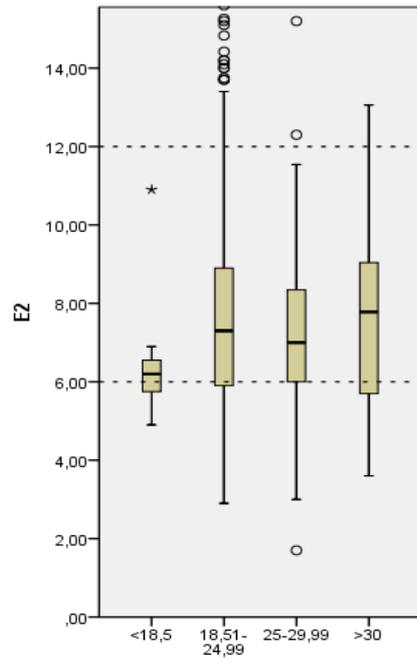
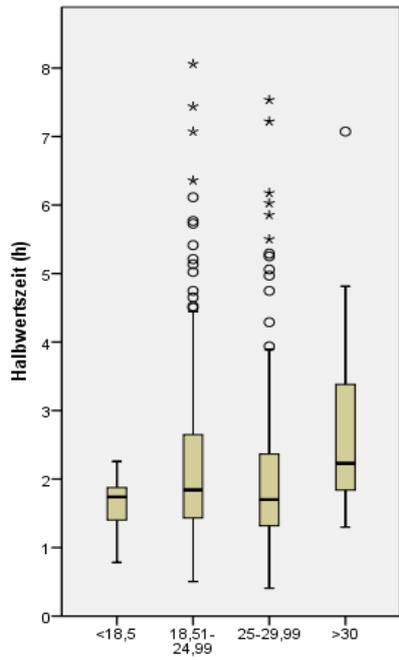


Abb. 10: Die Abbildung zeigt die signifikanten Unterschiede innerhalb der vier BMI-Untergruppen bezüglich Halbwertszeit, Gentamicinserumkonzentration (E2) sowie Kreatinin vor, während und nach der Behandlung.

Tabelle 6: Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen

Variablen	BMI < 18,5	BMI 18,51 - 24,99	p-Wert
Halbwertszeit, h	1,6±0,4 (0,7-2,2)	2,2±1,3 (0,5-11)	0,03
Pseudoverteilungsvolumen, l	22,8±5,4 (11,1-32)	21,8±8,7 (1,8-89,9)	0,67
Tagesdosis, mg/kg/d	8,83±0,94 (6,26-9,86)	5,06±1,02 (2,14-13,48)	0,91
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,0±1,3 (6,7-11,3)	8,3±2,3 (1,8-23,3)	0,81
Kreatinin vor Genta., mg/dl	0,6 ±0,1 (0,5-0,6)	1,1± 0,9 (0,2-5,5)	<0,001
Kreatinin während Genta, mg/dl	0,6 ±0,15 (0,4-0,9)	0,9 ±0,7 (0,1-5,5)	<0,001
Kreatinin nach Genta., mg/dl	0,5±0,2 (0,3-0,7)	0,9±0,7 (0,-5,0)	<0,001
GFR vor Genta, ml/min/1,73m ²	77,9±52,4 (18,9-144,2)	94,4±46,4 (10,9-204,8)	0,62
GFR während Genta, ml/min/1,73m ²	119,6±39,9 (18,9-176,1)	96,9±46,4 (10,9-243,7)	<0,001
GFR nach Genta,ml/min/1,73m ²	213,2±82,8(120,7-312,4)	155,6±225,6 (12,4-1429,2)	0,007
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	1405±1903 (-500-4730)	590±2049 (-4800.12110)	0,19

Variablen	BMI 25 - 29,99	BMI > 30	p-Wert
Halbwertszeit,	2,3±2,4 (0,4-23,1)	3,0±2,8 (1,3-21,4)	0,03
Pseudoverteilungsvolumen, l	22,2±7,7 (5,6-58,2)	23,2±8,9 (1,3-21,4)	0,67
Tagesdosis, mg/kg/d	4,65±0,86 (1,95-7,52)	3,74±0,81 (2,56-6,92)	0,91
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,5±3,0 (1,3-35,6)	8,2±1,8 (2-15,9)	0,81
Kreatinin vor Genta., mg/dl	1,0 ±1,0 (0,2-6,1)	1,8 ±1,6 (0,6-7,8)	<0,001
Kreatinin während Genta, mg/dl	1,0± 0,9 (0,2-6,4)	1,7 ±1,5 (0,6-7,8)	<0,001
Kreatinin nach Genta., mg/dl	1,1±1,1 (0,3-6,1)	1,4±1,3 (0,5-6,3)	<0,001
GFR vor Genta, ml/min/1,73m ²	96,0±50,2 (9,7-264,6)	90,7±54,6 (8,9-182,6)	0,62
GFR während Gental, ml/min/1,73m ²	110,4±60,1 (9,2-291,5)	64,1±36,2 (8,4-182,6)	<0,001
GFR nach Genta,ml/min/1,73m ²	125,4±89,1 (9,7-356,6)	77,9±37,4 (10,7-189,4)	0,007
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	776±1474 (-2250-6000)	326±1756 (-5280-4430)	0,19

Als erstaunlich zu erachten ist, dass die schwereren Patienten mit größeren BMI - Werten trotz konstanter Initialdosis von 160 mg höhere Plasmaspiegel (E2) erreichen. Ebenfalls unerwartet sind die Ergebnisse bei den Pseudoverteilungsvolumina trotz erheblicher Gewichtsunterschiede zwischen den Gruppen.

3.2.3. Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA)

Bezüglich des SOFA-score wurden Untergruppen gebildet (Tabelle 7). 71,6% der Patienten (n = 85) hatten einen Wert von ≤ 6 . Weitere 27,7% (n = 34) bildeten die Gruppe mit SOFA-Werten > 6 . Beide Gruppen lagen ohne signifikante Unterschiede ($p = 0,482$) bei der Zielkonzentration im angestrebten Bereich. Wie in Abbildung 11 veranschaulicht, gab es Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der Variablen Halbwertszeit ($p < 0,001$). Für SOFA ≤ 6 ergab sich ein Wert von $2,12 \pm 1,61$ h (0,41-23,10h) im Vergleich zu $2,85 \pm 2,52$ h (0,50-21,39h) in der zweiten Gruppe. Höhere Werte beim Pseudoverteilungsvolumen mit $23,95 \pm 8,74$ l (5,18-61,16l) wurden für die Gruppe SOFA > 6 errechnet (Abb. 11). Für das Vergleichskollektiv ergaben sich $21,32 \pm 8,08$ l (1,83-89,89l) ($p < 0,001$). Deutliche Unterschiede zwischen beiden Vergleichsgruppen waren auch bei den Serumkreatininkonzentrationen ($p < 0,001$) und bei der berechneten GFR ($p < 0,001$) während der Gentamicintherapie zu verzeichnen. Ergaben sich Serumkreatininwerte von $0,81 \pm 0,42$ mg/dl (0,10-4,70mg/dl) und eine GFR von $108,57 \pm 44,93$ ml/min/1,73m² (13,30-291,50ml/min/1,73m²) bei SOFA-Werten ≤ 6 , so lagen die Ergebnisse für SOFA > 6 für Kreatinin bei $1,66 \pm 11,33$ mg/dl (0,20-7,80mg/dl) beziehungsweise für die GFR bei $73,59 \pm 59,47$ ml/min/1,73m² (8,40-264,60ml/min/1,73m²) (Abb. 12). Signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zeigt der Vergleich der täglichen Flüssigkeitsbilanz (Abb. 11). Patienten mit SOFA ≤ 6 hatten Flüssigkeitsbilanzen von $386,28 \pm 1589,78$ ml/d (-4800-10220ml/d) und mit SOFA > 6 von $1302,05 \pm 2295,48$ ml/d (-5280-12110ml/d).

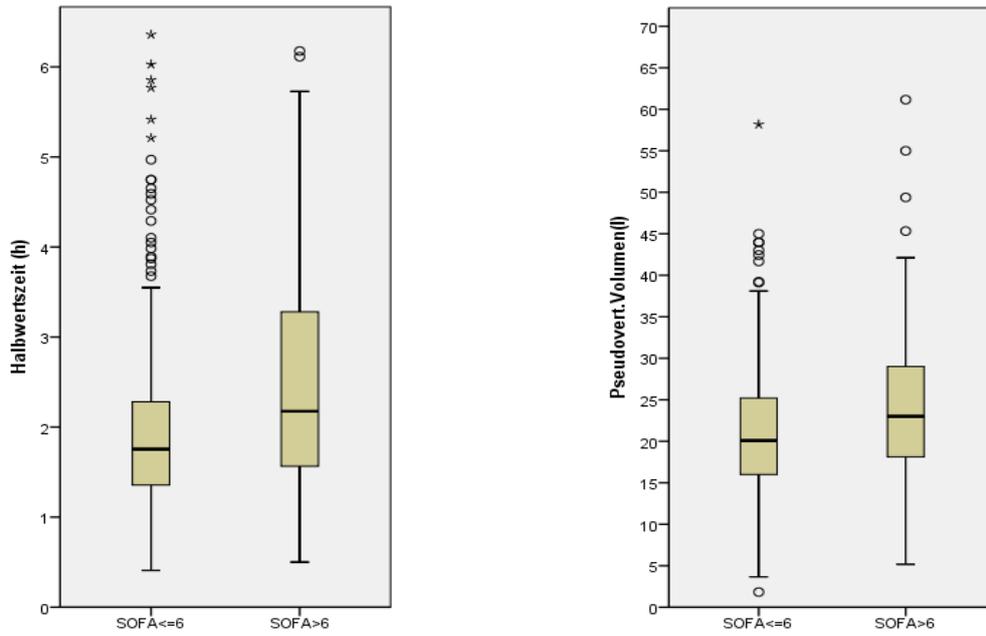


Abb. 11: Die Abbildung zeigt die Unterschiede bezüglich Halbwertszeit (h) und Pseudoverteilungsvolumen (l) beim Vergleich der SOFA-Gruppen.

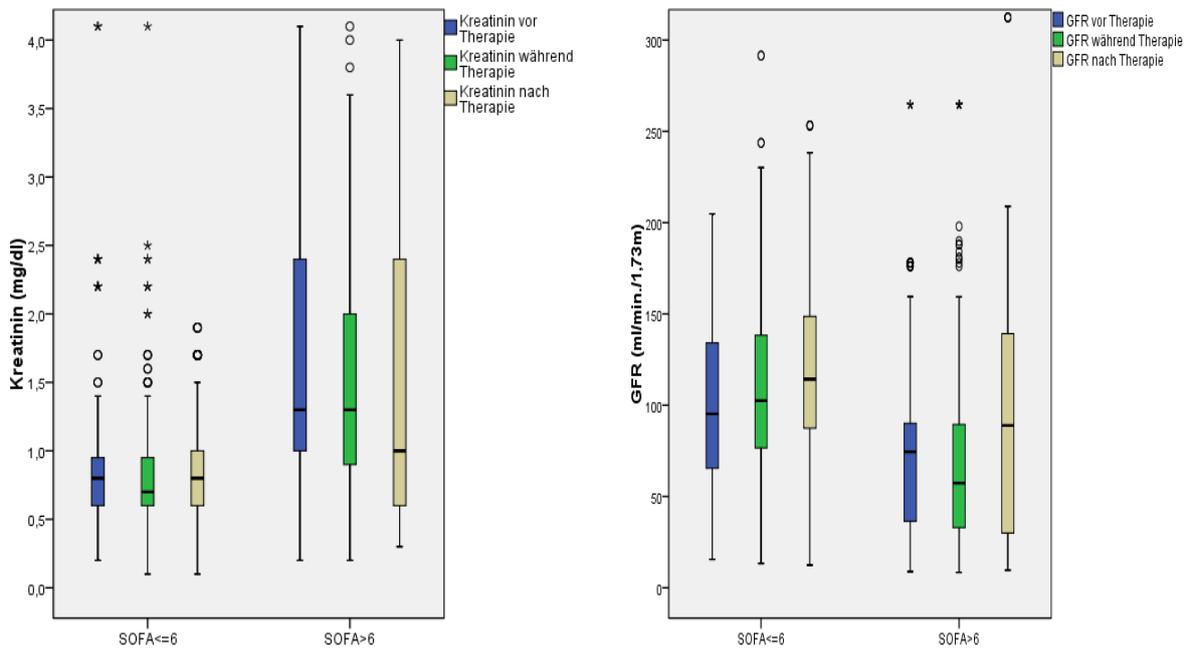


Abb. 12: Die Abbildung zeigt die Werte für Serumkreatinin (mg/dl) und GFR (ml/min/1,73m²) vor, während und nach der Gentamicintherapie beim Vergleich der SOFA-Gruppen.

Tabelle 7: Ergebnisse der SOFA-Gruppen

Variablen	SOFA ≤ 6	SOFA > 6	p-Wert
Halbwertszeit, h	2,1±1,6 (0,4-23,1)	2,8±2,5 (0,5-21,4)	<0,001
Pseudoverteilungsvolumen, l	21,3±8,1 (1,8-89,9)	23,9±8,7 (5,2-61,2)	<0,001
Tagesdosis, mg/d	375,7±82,6 (160-1007)	388,9±82,3 (160-709)	0,075
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,4±2,7 (1,8-35,6)	8,2±2,0 (1,3-20,4)	0,482
Kreatinin vor Genta, mg/dl	0,8±0,4 (0,2-4,1)	1,9±1,6 (0,2-7,4)	<0,001
Kreatinin während Genta, mg/dl	0,8±0,4 (0,1-4,7)	1,7±1,3 (0,2-7,8)	<0,001
Kreatinin nach Genta, mg/dl	0,8±0,4 (0,1-5)	1,6±1,5 (0,3-6,3)	<0,001
GFR vor Genta, ml/min/1,73m ²	101,4±43,8 (15,6-204,8)	76,1±54,9 (8,9-264,6)	<0,001
GFR während Genta, ml/min/1,73m ²	108,6±44,9 (13,3-291,5)	73,6±59,5 (8,4-264,6)	<0,001
GFR nach Genta, ml/min/1,73m ²	150,8±201,9 (12,4-1429,2)	112,8±103 (9,7-356,6)	0,02
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	386±1589 (-4800-10220)	1302±2295 (-5280-12110)	<0,001

Hier zeigt sich, dass gerade in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung die aufgezeigten Veränderungen von Halbwertszeit und Pseudoverteilungsvolumen bedeutsam sind. Schwerkranke Patienten benötigen zum Erreichen des therapeutischen Bereichs höhere Dosen.

3.2.4. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score II (APACHE II)

Nach Erhebung des APACHE II – score wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt. Der Gruppe A gehörten 10,4% (n = 64) der Patienten an; Gruppe B 71,8% (n = 440), und schließlich machte Gruppe C 17,1% (n = 105) der Fälle aus. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 wiedergegeben.

Bezüglich der Halbwertszeit ergab sich für APACHE II - A $1,95 \pm 1,24$ h (0,53-8,06h), für APACHE II - B $2,12 \pm 1,72$ h (0,41-23,10h) und bei den Patienten mit APACHE II > 25 ein Wert von $3,38 \pm 2,64$ h (0,50-18,24h) (p = 0,001). Ebenfalls als signifikant

erwiesen sich die Vergleichsdaten bezüglich des Pseudoverteilungsvolumens ($p < 0,001$), wobei bei Punktwerten ≤ 9 ein Mittelwert von $18,19 \pm 5,16$ l ($10,72-35,09$ l) errechnet wurde. Die Analyse für Gruppe B ergab $21,75 \pm 8,18$ l ($1,83-89,89$ l) und für Gruppe C $25,67 \pm 9,27$ l ($5,18-61,16$ l). Beim Vergleich der Tagesdosis ($p = 0,001$) ergab sich für Gruppe A eine Gesamtsumme von $345,50 \pm 64,95$ mg/d ($160-527$ mg/d), für Gruppe B $380,55 \pm 82,96$ mg/d ($183-1007$ mg/d) und für Gruppe C $395,23 \pm 85,87$ mg/d ($160-709$ mg/d) (Abb. 13).

Bei dem Parameter Serumkreatinin (Abb. 14) ergab sich in Gruppe A während der Therapie ein Wert von $0,63 \pm 0,18$ mg/dl ($0,30-1,10$ mg/dl), in der APACHE II - B - Gruppe $0,87 \pm 0,44$ mg/dl ($0,10-4,70$ mg/dl) und schließlich in Gruppe C die höchsten Werte mit $2,50 \pm 1,83$ mg/dl ($0,20-7,40$ mg/dl). Nahezu ähnliche Signifikanzen ergaben sich für die berechnete GFR vor ($p < 0,001$), während ($p < 0,001$) und nach Therapie ($p = 0,003$). So ergab sich bezüglich der täglich bestimmten GFR während der Therapie für Gruppe A ein Mittelwert von $134,9 \pm 52,12$ ml/min/1,73m² ($41,30-291,50$ ml/min/1,73m²), für B $103,26 \pm 46,24$ ml/min/1,73m² ($13,30-264,60$ ml/min/1,73m²) und für Gruppe C $58,15 \pm 49,67$ ml/min/1,73m² ($8,40-243,70$ ml/min/1,73m²) (Abb. 14).

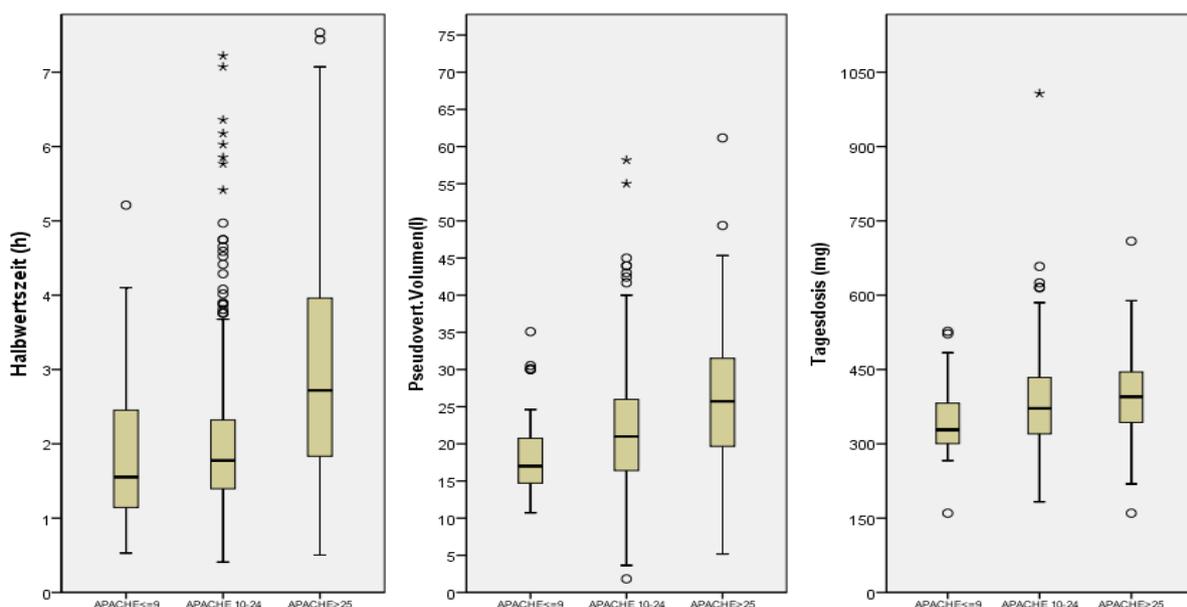


Abb. 13: Die Abbildung zeigt die signifikanten Unterschiede zwischen den APACHEII-Gruppen bezüglich Halbwertszeit (h), Pseudoverteilungsvolumen (l) und Tagesdosis (mg/d) anhand von Boxplots.

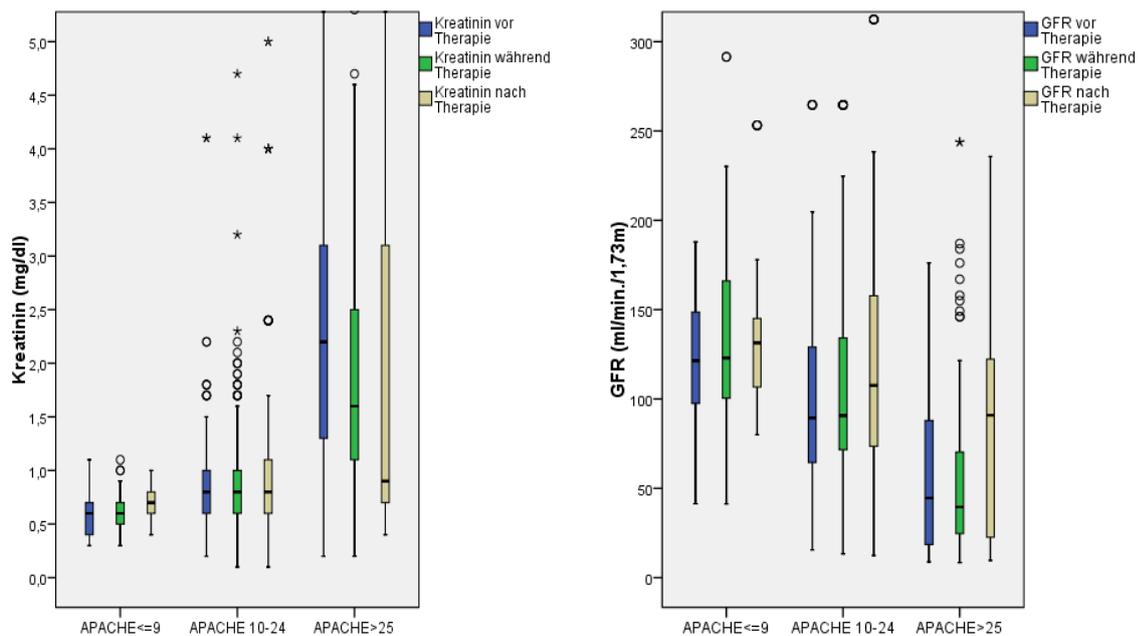


Abb. 14: Die Abbildung zeigt die Werte für die GFR (ml/min/1,73m²) und das Serumkreatinin (mg/dl) vor, während und nach der Gentamicintherapie beim Vergleich der APACHEII-Gruppen.

Keine signifikanten Unterschiede innerhalb dieser drei Gruppen konnten bezüglich der Aminoglykosidserumkonzentration nach Initialdosis (E2) ($p = 0,09$) und der Zielkonzentration (E4) ($p = 0,09$) ermittelt werden.

Tabelle 8: Ergebnisse der APACHE II - Gruppen

Variablen	APACHE II ≤ 9	APACHE II 10-24	p-Wert
Halbwertszeit, h	1,9±1,2(0,5-8)	2,1±1,7(0,4-23,1)	<0,001
Pseudoverteilungsvolumen, l	18,2±5,2(10,7-35,1)	21,8±8,2(1,8-89,9)	<0,001
Tagesdosis, mg/d	345,5±64,6(160-527)	380,6±82,9(183-1007)	0,001
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,9±2,7(5-22,8)	8,2±2,6(1,3-35,6)	0,09
Kreatinin vor Genta., mg/dl	0,6±0,2(0,3-1,1)	0,9±0,4(0,2-4,1)	<0,001
Kreatinin während Genta, mg/dl	0,6±0,2(0,3-1,1)	0,9±0,4(0,2-4,1)	<0,001
Kreatinin nach Genta., mg/dl	0,7±0,1(0,4-1,0)	0,9±0,6(0,1-5,0)	<0,001
GFR vor Genta, ml/min/1,73m ²	120,8±40,9(41,3-187,9)	98,9±46,0(15,6-264,6)	<0,001
GFR während Genta, ml/min/1,73m ²	134,9±52,1(41,3-291,5)	103,2±46,2(13,3-264,6)	<0,001
GFR nach Genta, ml/min/1,73m ²	133,9±38,9(80-253,2)	153,6±207,5(12,4-1429,2)	0,03
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	433±1020(-1110-3360)	492±1643(-4800-10220)	<0,001

Variablen	APACHE II > 25	p-Wert
Halbwertszeit, h	3,4±2,6(0,5-18,2)	<0,001
Pseudoverteilungsvolumen, l	25,7±9,3(5,2-61,2)	<0,001
Tagesdosis, mg/d	395,2±85,9(160-709)	0,001
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,6±1,9(4,3-20,4)	0,09
Kreatinin vor Genta., mg/dl	2,5±1,8(0,2-7,4)	<0,001
Kreatinin während Genta, mg/dl	2,5±1,8(0,2-7,4)	<0,001
Kreatinin nach Genta., mg/dl	1,8±1,7(0,4-6,3)	<0,001
GFR vor Genta, ml/min/1,73m ²	58,9±44,6(8,9-176,1)	<0,001
GFR während Genta, ml/min/1,73m ²	58,1±49,7(8,4-243,7)	<0,001
GFR nach Genta, ml/min/1,73m ²	87,9±67,2(9,7-235,7)	0,03
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	1400±2734(-5280-12110)	<0,001

Auch hier zeigen sich die Schwankungen der Kinetikparameter in Abhängigkeit zur Schwere der Erkrankung. Veränderte Werte der Halbwertszeit und des Pseudoverteilungsvolumens verdeutlichen die Notwendigkeit einer Dosisanpassung mit höheren Tagesdosen je kritischer die Erkrankung ist. Dennoch wird in allen drei Gruppen die Zielkonzentration zuverlässig erreicht.

3.2.5. Sepsis

Um die Auswirkung einer septischen Konstellation zu eruieren, erfolgte die Einteilung in eine Sepsis - 57,4% (n = 68) und eine Nichtsepsisgruppe 42,6% (n = 51). Die Ergebnisse zeigt Tabelle 9. Signifikante Unterschiede traten beim Serumkreatinin (p < 0,001) mit 0,89 ± 0,49 mg/dl (0,30-4,70 mg/dl) in der Nichtsepsisgruppe auf im Vergleich zur Sepsisgruppe mit 1,16 ± 1,01 mg/dl (0,10-7,80mg/dl) (Abb. 15). Auch beim Vergleich der Flüssigkeitsbilanzen gab es deutliche Unterschiede (p = 0,01) mit 428,62 ± 1680,36 ml/d (-3680-10700ml/d) bei den Patienten ohne und mit 801,88 ± 1969,04 ml/d (-5280-12110ml/d) bei den Patienten mit Sepsis.

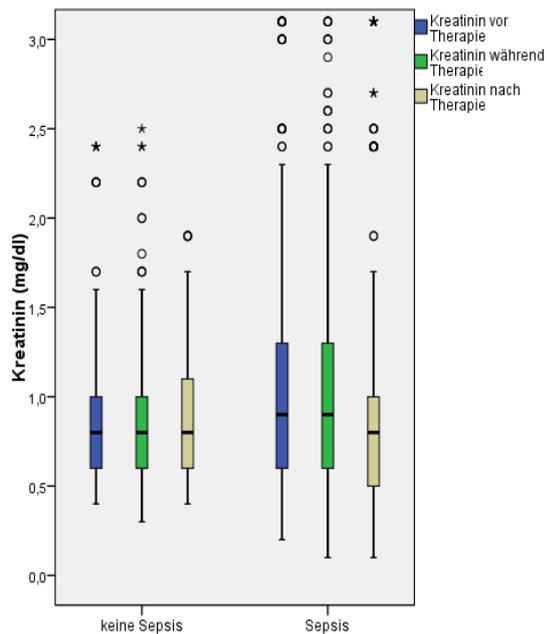


Abb. 15: Die Abbildung zeigt die Werte für Serumkreatinin (mg/dl) vor, während und nach der Gentamicintherapie beim Vergleich Sepsis / keine Sepsis.

Tabelle 9: Ergebnisse beim Vergleich Sepsis / keine Sepsis

Variablen	Keine Sepsis	Sepsis	p-Wert
Halbwertszeit, h	2,3±1,9(0,4-23,1)	2,4±1,9(0,5-21,4)	0,63
Pseudoverteilungsvolumen, l	21,4±8,1(1,8-89,9)	22,6±8,5(3,7-61,2)	0,088
Tagesdosis, mg/d	373,2±78,7(160-1007)	384,1±85,3(160-709)	0,108
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,5±2,5(3,5-35,6)	8,2±2,5(1,3-22,8)	0,18
Kreatinin vor Genta., mg/dl	0,9±0,5(0,4-4,1)	1,3±1,3(0,2-7,4)	<0,001
Kreatinin während Genta, mg/dl	0,9±0,5(0,3-4,7)	1,2±1,1(0,1-7,8)	<0,001
Kreatinin nach Genta., mg/dl	0,9±0,5(0,4-5)	1,1±1,2(0,1-6,3)	0,003
GFR vor Genta, ml/min/1,73m ²	98,4±42,5(15,6-204,8)	91,2±52,3(8,9-264,6)	0,07
GFR während Genta, ml/min/1,73m ²	100±44,6(13,3-230,2)	97,9±56,7(8,4-291,5)	0,603
GFR nach Genta, ml/min/1,73m ²	108,7±46,6(12,4-238,3)	163,8±232,9(9,7-1429,2)	<0,001
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	428±1680(-3680-10700)	802±1969(-5280-12110)	0,014

Schwerkranke, septische Patienten haben einen deutlich erhöhten Flüssigkeitsbedarf mit beinahe doppelt so hohen Flüssigkeitsumsätzen im Vergleich zu nicht septischen Patienten. Dementsprechend sind höhere Tagesdosen erforderlich, um auch hier den therapeutischen Zielbereich zu erreichen.

3.2.6. Nierenersatztherapie

Um die Auswirkungen einer Nierenersatztherapie zu überprüfen, erfolgte die Einteilung in eine Dialyse- und eine CVVH-Gruppe, welche den Patienten ohne Nierenersatzverfahren gegenübergestellt wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 und 11 dargestellt.

Die Zielkonzentration wurde sowohl in der Dialyse- als auch in der CVVH-Gruppe vergleichbar zuverlässig erreicht ($p = 0,99$). Für die Halbwertszeit ($p < 0,001$) lag das Ergebnis mit $4,55 \pm 4,08$ h (0,99-18,24h) in der Dialysegruppe etwa doppelt so hoch im Vergleich zu $2,23 \pm 1,73$ h (0,41-23,1h) ohne Dialyse (Abb. 16). Das Pseudoverteilungsvolumen ergab bei Dialysepflichtigkeit ebenfalls signifikant höhere Werte als im übrigen Kollektiv ($p < 0,001$) (Abb. 16). Dies zeigt sich mit gleicher Signifikanz beim Vergleich der Verteilungsvolumina, nämlich bei notwendiger Hämofiltration mit $28,97 \pm 10,04$ l (11,27-55l) und ohne CVVH mit $21,77 \pm 8,15$ l (1,83-89,89l) ($p < 0,001$) (Abb. 17). Die Tagesdosis lag bei 24 Patienten mit der Indikation zur kontinuierlichen Hämofiltration mit $439,58 \pm 84,79$ mg/d (295-658 mg/d) naturgemäß deutlich höher als in der Vergleichsgruppe ohne CVVH mit $376,93 \pm 81,71$ mg/d (160-1007 mg/d) ($p < 0,001$). Die Tagesdosen wiesen in beiden Gruppen nur geringe Unterschiede auf ($p = 0,32$).

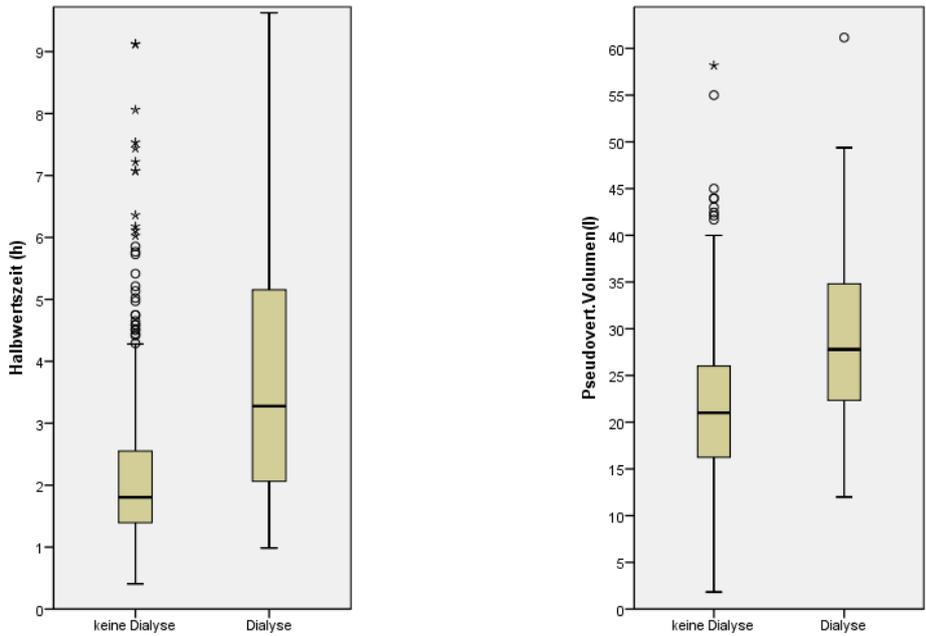


Abb. 16: Die Abbildung veranschaulicht die Unterschiede beim Vergleich Dialyse / keine Dialyse bezogen auf die Halbwertszeit (h) und das Pseudoverteilm.volumen (l).

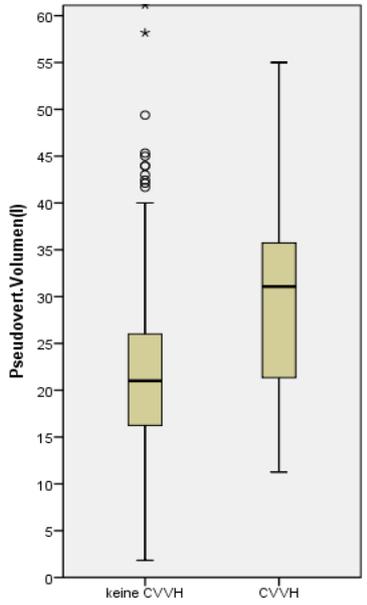


Abb. 17: Die Abbildung zeigt die Unterschiede beim Vergleich CVVH / keine CVVH bezogen auf das Pseudoverteilm.volumen.

Tabelle 10: Ergebnisse mit CVVH und ohne Nierenersatzverfahren

Variablen	Keine CVVH	CVVH	p-Wert
Halbwertszeit, h	2,3±1,9(0,4-23,1)	2,8±1,6(0,8-7,1)	0,203
Pseudoverteilungsvolumen, l	21,8±8,2(1,8-89,9)	28,9±10,0(11,3-55)	<0,001
Tagesdosis, mg/d	376,9±81,7(160-1007)	439,6±84,8(295-658)	<0,001
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,4±2,5(1,3-35,6)	8,4±1,3(4,3-10,2)	0,997
Kreatinin vor Genta., mg/dl	1,1±0,9(0,2-7,4)	1,9±1,4(0,2-7,4)	<0,001
Kreatinin während Genta, mg/dl	1,0±0,8(0,1-7,8)	1,7±1,2(0,2-6,1)	<0,001
Kreatinin nach Genta., mg/dl	1,0±0,9(0,1-6,3)	1,8±1,5(0,1-6,3)	<0,001
GFR vor Genta, ml/min/1,73m ²	95,8±48,4(8,9-264,6)	57,8±31,9(8,9-134,1)	<0,001
GFR während Genta, ml/min/1,73m ²	100,3±51,7(8,4-291,5)	62,5±41,0(11,1-167)	<0,001
GFR nach Genta, ml/min/1,73m ²	139,9±175,5(9,7-1429,2)	146,3±284,3(10,7-1429,2)	0,867
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	633±1839(-5280-12110)	841±2321(-3250-5810)	0,592

Tabelle 11: Ergebnisse mit Dialyse und ohne Nierenersatzverfahren

Variablen	Keine Dialyse	Dialyse	p-Wert
Halbwertszeit,	2,2±1,7(0,4-23,1)	4,6±4,1(0,9-18,2)	<0,001
Pseudoverteilungsvolumen, l	21,8±8,1(1,8-89,9)	29,1±11,5(12-61,2)	<0,001
Tagesdosis, mg/d	380,1±82,1(160-1007)	362,8±96,5(160-709)	0,317
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,4±2,5(1,3-35,6)	8,2±1,4(5,3-9,9)	0,717
Kreatinin vor Genta., mg/dl	0,9±0,7(0,2-7,4)	4,1±2,1(0,8-7,4)	<0,001
Kreatinin während Genta, mg/dl	0,9±0,6(0,1-6,1)	3,4±2,2(0,8-7,8)	<0,001
Kreatinin nach Genta., mg/dl	0,9±0,7(0,1-6,3)	3,6±2,1(0,8-6,3)	<0,001
GFR vor Genta, ml/min/1,73m ²	97,1±47,1(8,9-264,6)	27,5±28,1(8,9-86,7)	<0,001
GFR während Genta, ml/min/1,73m ²	101,5±50,7(11,1-291,5)	33,6±31,7(8,4-121,5)	<0,001
GFR nach Genta, ml/min/1,73m ²	144,5±182,9(10,7-1429,2)	36,6±34,0(9,7-100,7)	0,004
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	627±1842(-4800-12110)	999±2234(-5280-5499)	0,336

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder akutem Nierenversagen weisen veränderte Pharmakokinetikparameter auf. Auch bei Indikation zur kontinuierlichen Hämofiltration müssen deutlich erhöhte Gentamicindosen verabreicht werden. Trotz der erheblichen Unterschiede bei der Tagesdosis fallen die Werte der Zielkonzentration nahezu identisch aus.

3.2.7. Schleifendiuretika

Tabelle 12 gibt die Ergebnisse bei Anwendung von Schleifendiuretika wieder. Nach Applikation von Furosemid liegen die Zielkonzentrationen mit $8,67 \pm 2,79$ mg/l (3,50-35,60 mg/l) höher ($p = 0,017$). Ohne Diuretikum liegt der Wert bei $8,18 \pm 2,29$ mg/l (1,30-22,80 mg/l). Der Einfluss von Schleifendiuretika äußert sich auch beim Vergleich der Halbwertszeiten ($p = 0,001$) mit $2,67 \pm 2,39$ h (0,53-23,10h) in der Diuretikumgruppe und $2,12 \pm 1,57$ h (0,41-21,39h) ohne Diuretikum. Keine Unterschiede konnten beim Pseudoverteilungsvolumen ($p = 0,581$) und der Tagesdosis ($p = 0,09$) ermittelt werden.

Tabelle 12: Ergebnisse bei Anwendung von Schleifendiuretika bzw. ohne Diuretikum

Variablen	Kein Diuretikum	Diuretikum	p-Wert
Halbwertszeit, h	2,1±1,6(0,4-21,4)	2,7±2,4(0,5-23,1)	0,01
Pseudoverteilungsvolumen, l	22,2±8,7(1,8-89,9)	21,9±7,8(8,3-61,2)	0,581
Tagesdosis, mg/d	383,8±87,5(160-1007)	371,9±73,2(239-709)	0,09
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,2±2,3(1,3-22,8)	8,7±2,8(3,5-35,6)	0,017
Kreatinin vor Genta., mg/dl	1,0±0,9(0,2-6,1)	1,3±1,2(0,2-7,4)	0,004
Kreatinin während Genta, mg/dl	0,9±0,7(0,1-6,1)	1,1±1,1(0,2-7,8)	0,038
Kreatinin nach Genta., mg/dl	0,9±0,8(0,1-6,1)	1,2±1,1(0,1-6,3)	0,013
GFR vor Genta, ml/min/1,73m ²	97,9±49,3(9,7-264,6)	88,1±46,4(8,9-188)	0,016
GFR während Genta, ml/min/1,73m ²	103,1±53,9(9,7-291,5)	88,1±46,4(8,9-188)	0,008
GFR nach Genta, ml/min/1,73m ²	153,6±209,9(9,7-1429,2)	117,4±111,2(9,7-1429,2)	0,017
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	664±2007(-4080-12110)	605±1576(-5280-5730)	0,705

Die Anwendung von Schleifendiuretika zur forcierten Diurese bei eingeschränkter Nierenfunktion führt nicht zu verstärkter renaler Elimination der Aminoglykoside. Entsprechend der signifikant höheren Halbwertszeiten in der Diuretikumgruppe fällt die Tagesdosis in dieser Gruppe niedriger aus.

3.2.8. Serumkreatinin

Es erfolgte weiterhin eine Gruppierung nach Höhe des Serumkreatinin. Wie Tabelle 13 zeigt waren die Ergebnisse in Bezug auf die Zielkonzentration ($p = 0,332$) in diesen vier Gruppen nicht signifikant verschieden. Signifikante Unterschiede zeigten sich allerdings beim Vergleich der Halbwertszeiten. Bei Kreatininwerten $\leq 1,2$ mg/dl lag die Halbwertszeit mit $1,9 \pm 1,9$ h (0,4-23,1) deutlich niedriger als in Gruppe zwei mit Kreatininwerten von 1,21 – 2 mg/dl, in der die Halbwertszeit $3,4 \pm 3,2$ h (0,9-21,4) betrug. Eine durchschnittliche Halbwertszeit von $4,0 \pm 2,4$ h (0,9-9,9) war bei Kreatininwerten zwischen 2,1 und 4,0 mg/dl festzustellen. Die höchsten Werte ergaben sich mit $4,3 \pm 3,4$ h (1,1-14,2) bei Patienten mit Kreatininwerten über 4 mg/dl. Bei nahezu ausschließlich renaler Elimination von Gentamicin ließen sich signifikante Unterschiede beim apparenten Verteilungsvolumen ($p = 0,005$) erkennen (Abb. 18). Dieses lag bei Kreatininwerten $<1,2$ mg/dl bei $21,58 \pm 8,12$ l (1,83-89,89l), bei Kreatinin 1,21 - 2 mg/dl bei $23,48 \pm 7,84$ l (5,18-49,38l), in der dritten Gruppe mit Werten zwischen 2,1 und 4 mg/dl bei $23,22 \pm 7,96$ l (10-42,11l) und in Gruppe vier mit Werten > 4 mg/dl bei $29,07 \pm 15,47$ l (9-61,16l). Bei den Ergebnissen der Tagesdosis ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der vier Gruppen ($p = 0,564$) (Tabelle 13).

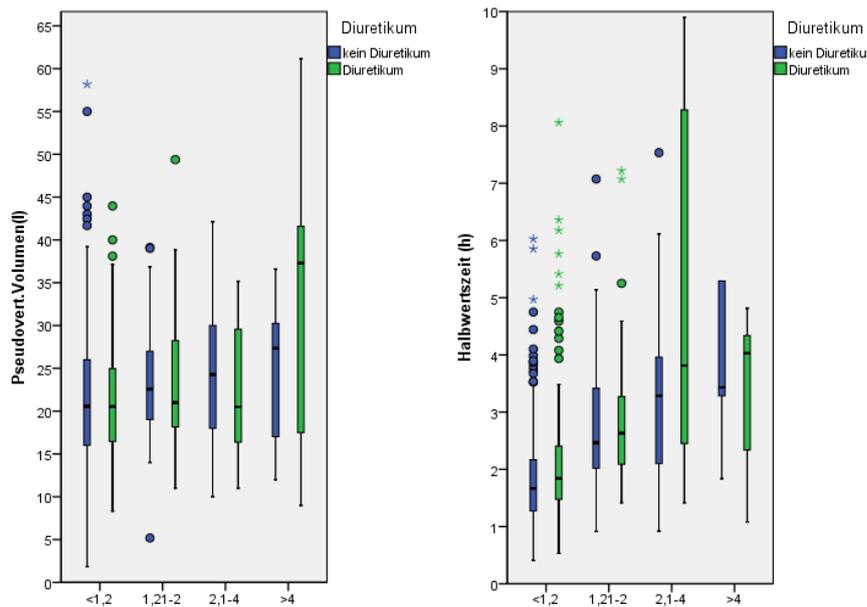


Abb.18: Die Abbildung zeigt die Unterschiede beim Serumkreatinin. Dargestellt sind die jeweiligen Auswirkungen auf das Pseudoverteilungsvolumen (l) sowie die Halbwertszeit (h).

Tabelle 13: Ergebnisse in Abhängigkeit vom Serumkreatinin

Variablen	Kreatinin ≤ 1,2	Kreatinin 1,21 - 2	p-Wert
Halbwertszeit, h	1,9±1,9(0,4-23,1)	3,4±3,2(0,9-21,4)	<0,001
Pseudoverteilungsvolumen, l	21,6±8,1(1,8-89,9)	23,5±7,8(5,2-49,4)	0,005
Tagesdosis, mg/d	379,9±83,0(160-1007)	383,9±77,0(219-566)	0,564
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,3±2,6(1,8-35,6)	8,7±2,4(1,3-20,4)	0,332
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	433±1652(-4800-12110)	1401±2411(-3250-10700)	<0,001
Variablen	Kreatinin 2,1 - 4	Kreatinin > 4	p-Wert
Halbwertszeit, h	4,0±2,4(0,9-9,9)	4,3±3,4(1,1-14,2)	<0,001
Pseudoverteilungsvolumen, l	23,2±7,9(10-42,1)	29,1±15,5(9-61,2)	0,005
Tagesdosis, mg/d	372,5±65,9(247-502)	349,7±136,9(160-709)	0,564
Zielkonzentration (E4), mg/l	8,8±1,2(6,5-12,5)	8,5±1,5(5,3-10,1)	0,332
Flüssigkeitsbilanz, ml/d	1828±2140(-3900-6630)	934±2648(-5280-3400)	<0,001

Erwartungsgemäß ist mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion bei einer nahezu ausschließlich renal eliminierten Substanz mit einer signifikanten Erhöhung der Halbwertszeit zu rechnen. Trotz der deutlich erhöhten Halbwertszeit gerade bei Patienten mit Kreatininwerten > 4 mg/dl sind auf Grund des ebenfalls signifikant

erhöhten Pseudoverteilungsvolumens noch relativ hohe Tagesdosen nötig. Die Zielkonzentration wird zuverlässig erreicht.

4. Diskussion

Gentamicin kommt seit vielen Jahren in der klinischen Routine zum Einsatz. Seine geringe therapeutische Breite macht jedoch eine korrekte Anwendung zu einer Gratwanderung zwischen subtherapeutischen und toxischen Plasmaspiegeln. Diese Problematik tritt noch weiter in den Vordergrund, wenn die Substanz bei schwerkranken Patienten einer Intensivstation zur Anwendung kommt. Auf Grund hoher Variabilität der Pharmakokinetik wird gerade bei diesen Patienten eine zuverlässige Dosierung noch zusätzlich erschwert.

Die Literatur zeigt zahlreiche Möglichkeiten der Dosierung auf (22). Wurde anfangs mit Einmalgaben behandelt, gab es ebenfalls den Therapieansatz mit mehreren festen Einzelgaben in vordefinierter Höhe, ohne einen maximalen Tageswert zu überschreiten. Ein Vergleich zwischen Einmaldosierungen und mehreren Applikationen pro Tag erbrachte keine signifikanten Unterschiede bezüglich Effektivität und der Inzidenz toxischer Begleiterscheinungen (77). Eine an der aktuellen Pharmakokinetik orientierte Therapie kann zum einen durch das sichere Erreichen ausreichend hoher Spitzenkonzentrationen der Tatsache Rechnung tragen, dass Gentamicin seine Wirkung konzentrationsabhängig entfaltet; zum anderen wird durch individuelle Bestimmung des Dosisintervalls das Auftreten nephrotoxischer Nebenwirkungen minimiert (66).

Die vorliegende Arbeit untersucht den pharmakokinetisch gesteuerten Therapieansatz bei der Anwendung des Aminoglykosids Gentamicin. Welche Einflussfaktoren sind in Bezug auf Verteilungsvolumen, Halbwertszeit und Plasmawirkstoffspiegel wichtig? Welchen Nutzen kann dieser Therapieansatz bieten, wenn bei kritisch Kranken oder auch septischen Patienten mit deutlich erhöhten Verteilungsvolumina, hypo- beziehungsweise hyperdynamer Kreislaufregulation mit erniedrigtem peripherem Gefäßwiderstand sowie Hypermetabolismus eine Reihe pathophysiologischer Veränderungen zu beachten sind? Wie kann trotz fulminanter Flüssigkeitsverschiebung in den Interzellularraum auf Grund eines Kapillarlecks, die

die Substitution sehr großer Infusionsmengen zumindest in den ersten kritischen Tagen erforderlich macht, ein ausreichend hoher Wirkspiegel erreicht werden?

Die für die Effektivität der Aminoglykoside verantwortliche Serumkonzentration ist abhängig von dem Verteilungsvolumen der Substanz und von der Elimination über glomeruläre Filtration, wobei beim kritisch Kranken die erreichten Serumkonzentrationen nicht immer mit einer festen Dosis pro Kilogramm korrelieren (57). Diese Arbeit legt dar, dass Verteilungsvolumina im untersuchten Kollektiv stark variieren und in extremen Einzelfällen bis 89,9 l aufweisen. Dies trifft auch mit einer enormen Spannbreite zwischen 0,4 und 23,1 h für die Halbwertszeit zu. Kommt es beispielsweise nach großen chirurgischen Eingriffen oder auf Grund einer Sepsis zu Flüssigkeitsverschiebungen von intravasal ins Interstitium, führt dies zu teils dramatischen Veränderungen des Verteilungsvolumens der jeweiligen Substanz und schließlich zu ineffektiven Wirkstoffspiegeln im Serum. Daher ist ein engmaschiges Monitoring der Serumkonzentrationen während des gesamten Therapieintervalls gerade bei diesen kritischen Patienten notwendig, da sowohl bei der Nierenfunktion als auch beim Verteilungsvolumen rasche Änderungen nicht außer Acht gelassen werden sollten (57).

Trotz des postantibiotischen Effekts von Gentamicin und der nachweislichen Effektivität, wenn nur eine Dosis pro Tag verabreicht wird, sollten unter Einbeziehung individueller pharmakokinetischer Daten Über- und Unterdosierung vermieden werden (80). Da Aminoglykoside ihre bakterizide Wirkung konzentrationsabhängig entfalten, können suboptimale Wirkstoffspiegel dazu führen, dass für eine gewisse Zeit keine Aufnahme in die Bakterienzelle erfolgt, was wiederum die Entstehung von Resistenzen begünstigt (67). Dies kann vor allem dann auftreten, wenn das Verhältnis von maximaler Aminoglykosidplasmakonzentration und minimaler Hemmkonzentration unter zehn fällt (67).

Das Pseudoverteilungsvolumen unseres Studienkollektivs lag mit $22,1 \pm 8,3$ l höher als im Bevölkerungsdurchschnitt (14-17 l), was sich mit Aussagen früherer Arbeiten deckt (56). Die höchsten Werte mit $29,1 \pm 15,5$ l fanden sich bei Patienten im akuten

Nierenversagen mit Kreatininwerten über 4 mg/dl, die hämofiltriert werden mussten, und bei denjenigen, die auf Grund der Schwere ihrer Erkrankung mit APACHE II - Werten über 25 beziehungsweise in die Gruppe mit SOFA-Werten größer 6 eingestuft wurden. Dies gilt auch für dialysepflichtige Patienten.

Um die insbesondere bei septischer Konstellation kapillarleckbedingte Flüssigkeitsverschiebung von intravasal ins Interstitium kompensieren zu können, müssen zeitweise große Mengen kristalloider oder kolloidaler Lösungen verabreicht werden (21). Dies gilt beispielsweise auch bei Aszites (57). Signifikante Unterschiede bei den Werten der täglichen Flüssigkeitsbilanzierung zeigten insbesondere die Patienten mit hohen Punktwerten für SOFA, aber auch die septischen Patienten mit Kreatininwerten größer 4 mg/dl. Die höchsten positiven Flüssigkeitsbilanzen wiesen diejenigen auf, die beim APACHE II Punktwerte größer 25 hatten. Zum Erhalt einer ausreichenden Vorlast war in dieser Gruppe ein Flüssigkeitsplus von 1400 ± 2734 ml/24h notwendig im Vergleich zu 386 ± 1589 ml/d bei Patienten mit SOFA < 6. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die Schwere einer Sepsis mit dem Ausmaß des Kapillarlecks und dementsprechend mit der Höhe des Flüssigkeitsbedarfs korreliert (79).

Auf Grund der fast ausschließlich renalen Elimination wiesen die Patienten mit akutem Nierenversagen bei Kreatininserumkonzentrationen > 4 mg/dl die mit Abstand höchsten Halbwertszeiten auf.

Betrachtet man nun die Zielkonzentration, so zeigt sich, dass bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (n = 119) mit $8,3 \pm 2,5$ mg/l der angestrebte Wirkspiegel (6 - 12 mg/l) exakt erreicht wurde. Dies trifft ebenfalls für sämtliche Subgruppen trotz signifikanter Unterschiede beim Verteilungsvolumen und der Halbwertszeit zu. Zum einen machen hohe Verteilungsvolumina eine Steigerung der Dosis nötig, zum anderen muss die Dosis beispielsweise bei Nierenversagen mit deutlich gesteigerten Halbwertszeiten reduziert werden. Dies führt neben der bestehenden Problematik der geringen therapeutischen Breite zu erheblicher Variabilität der Tagesdosierung, welcher Rechnung getragen werden muss. So sind bei einem Individuum lediglich

160 mg/d notwendig, andere wiederum benötigen weitaus höhere Dosen bis über 1 g/d, um in den therapeutischen Bereich zu kommen. Je schwerer die Erkrankung und je ausgeprägter das Membranleck, umso höher muss dosiert werden. Unter Anwendung des pharmakokinetischen Dosierregimes liegen 87,6% der Spiegel im therapeutischen Bereich und erreichen sicher die Zielkonzentration.

Trotz unterschiedlicher und sehr hoher Gentamicindosen wurden nephrotoxische Begleiterscheinungen nicht verzeichnet. Nur in der Untergruppe mit APACHE II > 25 konnte während der Therapie ein Anstieg des Kreatinin beziehungsweise ein Abfall der GFR nachgewiesen werden, beide Werte normalisierten sich jedoch nach Abschluss der Therapie.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen den Schluss zu, dass eine Gentamicintherapie unter Berücksichtigung der aktuellen individuellen Pharmakokinetik ein sicheres Verfahren bei kritisch kranken Patienten zur Behandlung von Infektionen mit gramnegativen Erregern ist, da optimale Zielkonzentrationen zuverlässig erreicht werden. Weder treten die bei dieser Substanz gefürchteten nephrotoxischen Nebenwirkungen gehäuft auf, was in der Vergangenheit den Einsatz dieses Medikaments im klinischen Alltag obsolet machte, noch kommt es zu toxischen beziehungsweise subtherapeutischen Plasmakonzentrationen.

Die zunehmende Problematik schwer zu behandelnder Krankenhauskeime und die Verfügbarkeit nur sehr weniger effektiver neuer Pharmaka, lassen die an der aktuellen Pharmakokinetik orientierte antibiotische Therapie mit Gentamicin als eine nach wie vor hochwirksame und zudem preisgünstige Alternative im klinischen Alltag erscheinen.

5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei Intensivpatienten die Ergebnisse einer Gentamicintherapie, die sich an der aktuellen Pharmakokinetik orientiert, aufzuzeigen. Kritisch kranke oder septische Patienten weisen durch pathophysiologische Besonderheiten intra- und interindividuell große Schwankungen bezüglich ihrer Flüssigkeitsbilanz und Pharmakokinetik auf. Veränderte Verteilungsvolumina und Halbwertszeiten werden beim Einsatz von Gentamicin häufig außer Acht gelassen, und es kommt ein festes Dosisregime bei allen Patienten zur Anwendung. Trotz guter Wirksamkeit treten hierunter gehäuft schwerwiegende Nebenwirkungen auf, weshalb die Substanz an Bedeutung verloren hat.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der Einsatz von Gentamicin unter tagesaktueller Berücksichtigung von Halbwertszeit, Verteilungsvolumen und Clearance im klinischen Alltag sicher und zudem effektiv ist. Der Therapieansatz ermöglicht es, auch bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Membranleck Nephrotoxizität oder Unterdosierung zu minimieren. Neben den geringen Kosten stellen die hohe Wirksamkeit und die wenig ausgeprägte Resistenzentwicklung ein weiteres Argument für den klinischen Einsatz dar.

6. Literaturverzeichnis

1. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: Crit. Care. Med. 1992; 20(6): 864 - 874
2. Aronoff G.R.: Drug prescribing in renal failure. American college of physicians. 1999; 4: 115-117
3. Bartal, C., Danon, A., Schlaeffer, F., Reisenberg, K., Alkan, M., Smoliakow, R., Sidi, A., Almog, Y.: Pharmacokinetic Dosing of Aminoglycosides: A Controlled Trial. American Journal of Medicine 2003; 114: 194 - 197
4. Barza et al., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2005; 47: 1098 - 1099
5. Berdy J., Aszalos A., Bostian M.: CRC Handbook of Antibiotic Compounds, v.1. Carbohydrate Antibiotics. Boca Raton, Fla: CRC Press, 1980
6. Bracher F., Dombeck F.: Was international Freinamen aussagen. Pharmazeutische Zeitung. 2002; 45: 7
7. Brunton L. et al.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2005; 47: 1098 - 1099
8. Bryan L.E.: Mechanisms of action of aminoglycoside antibiotics. In: Root R.K., Sande M.A.: Contemporary issues in infectious diseases, v 1. New dimensions in antimicrobial therapy. New York: Churchill Livingstone 1984: 17 - 36
9. Bryan L.E., Kawan S.: Roles of ribosomal binding, membrane potential and electron transport in bacterial uptake of streptomycin and gentamicin. In: Antimicrob. Agents Chemother. 1983; 23: 835 - 845
10. Chuang, Y.C., Yuan, C.Y., Liu, C. Y.: Vibrio vulnificus infection in Taiwan: report of 28 cases and review of clinical manifestations and treatment. In: Clin. Infect. Dis. 1992; 15: 271 - 276
11. Cockcroft D.W., Gault M.H.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31 - 41
12. Cockcroft D.W., Gault, M.H.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31
13. Craig W.A., Gudmundsson S.: Postantibiotic effect In: Lorain V. ed. Antibiotics in the Laboratory; 4th ed. Baltimore: William and Wilkins 1996; 296 - 329

14. Craig W.A., Ebert S.C.: Killing and regrowth of bacteria in vitro: A review. *Scand. J.; Infect. Dis. Suppl.* 1991; 74: 63 - 70
15. Crisp C. : *Crit. Care Med.* 1990; 18
16. Demczar D., Nafziger A., Bertino J.: Pharmacokinetics of Gentamicin at Traditional versus High Doses: Implications for Once-Daily Aminoglycoside Dosing. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 1997: 1115 - 1119
17. Demczar D., Nafziger A., Bertino J. : Pharmacokinetics of Gentamicin at Traditional versus High Doses: Implications for Once-Daily Aminoglycoside Dosing; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997; 41(5): 1115 - 1118
18. Dudley M.N., Zinner S.H.: Single daily dosing of amikacin in an in vitro model. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27 (Suppl C): 15 - 19
19. Edwards C., Bent A.J., Venables CW: Sampling time for serum gentamicin levels: *J. Antimicrob. Chemother.* 1992; 29: 575 - 578
20. Eliopoulos G.M., Moellering R.C.: Antimicrobial combinations. In: Lorian V, ed. *Antibiotics in Laboratory medicine.* 4th ed. Baltimore: William and Wilkins 1996: 330 - 383
21. Ellmann H. Capillary permeability in septic Patients, *Crit. Care Med.* 1984: 12: 629 - 633
22. El-Sayed Y.M., Islam S.I., Comparison of non-kinetic and kinetic approaches to individualization of gentamicin dosage; *Europ. Journ. of Clinical Pharmacology*, Springer 1990; 155 - 158
23. El-Sayed Y., Islam S.: Comparison of non-kinetic approaches to individualization of gentamicin dosage. *Europ. Journ. of Clin. Pharm.* 1990; 155 - 158
24. Fantin B., Ebert S., Leggett J.: Factors influencing the duration of in vivo postantibiotic effect for aminoglycosides against gram-negative bacilli. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 27: 829 - 886
25. Finland M., Neu H.C.: Tobramycin. *J. Infect. Dis.* 1976; 134: 1 - 234
26. Finland M., Hewitt W.L.: Second international symposium on gentamicin. *J. Infect. Dis.* 1971; 124: 1 - 300
27. Forbes G.B., Bruining G.J.: Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am. J. Clin. Nutr.* 1976; 29: 1359
28. Franson T., Quebbeman E., Whipple J., Thomson R., Bubrick J., Rosenberger S., Ausman R.: Prospective comparison of traditional and pharmacokinetic aminoglycoside dosing methods; *Crit. Care Med.* 1988; 16(9): 840 - 842

29. Freeman C.D., Nicolau D.P., Belliveau P.P.: Once daily dosing of aminoglycosides: Review and recommendations for clinical practice. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997; 39: 677 - 686
30. Gilbert D. et al.: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. 2005; 24: 345
31. Gilbert D.N., Lee B.L., Dworkin R.J.: A randomized comparison of the safety and efficacy of once-daily gentamicin or thrice daily gentamicin in combination with ticarcillin-clavulanate. *Am. J. Med.* 1998; 105: 182 - 191
32. Gilbert D.N., Bennett W.M.: Use of antimicrobial agents in renal failure. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1989; 3: 517 - 531
33. Gilbert D. et.al., *Basic principles in the diagnosis and management of infectious diseases* 6th ed. 2005; 24
34. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A.: *Sanford guide to antimicrobial Therapy*. Antimicrobial Therapy; 2003
35. Goldberg T.H., Finkelstein M.S.: Difficulties in estimating glomerular filtration rate in the elderly. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 1430
36. Graham J.C., Gould F.K.: Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 437 - 444
37. Hancock R.E., Bellido F.: Antibiotic uptake: Unusual results for unusual molecules. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992; 29: 235 - 239
38. Hancock REW.: Alterations in outer membrane permeability. *Annu. Rev. Microbiol.* 1984; 38: 237 - 264
39. Hancock REW.: Aminoglycoside uptake and mode of action with special references to streptomycin and gentamicin. I. Antagonists and mutants. *J. Antimicrob. Chemother.* 1981; 8: 249 - 276
40. Hancock REW.: Aminoglycoside uptake and mode of action with special references to streptomycin and gentamicin. II. Effects of aminoglycosides on cells. *J. Antimicrob. Chemother.* 1981; 8: 429 - 445
41. Hewitt W.L., Young L.S.: Symposium perspective. *Am. J. Med.* 1977; 62: 863 - 867
42. Jackson G.G., Finland M.: International symposium on gentamicin. *J. Infect. Dis.* 1969; 119: 341 - 540
43. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *A. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 1 - 266

44. Knaus W.A., Draper E.A.. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit. Care. Med. 1985; 13: 818 - 829
45. Konrad F., Wagner R., Neumeister B., Hommel H., Goergieff M.: Studies on drug monitoring in thrice and once daily treatment with aminoglykosides. Int. Care Med. 1993; 19: 205 - 220
46. Lerner A.M., Cone L.A., Jansen W: Randomized, controlled trial of the comparative efficacy, auditory toxicity and nephrotoxicity of tobramycin and netilmicin. Lancet 1983; 1: 1123 - 1126
47. Levey A.S., Greene T., Kusek J.W., Beck G.J., Group M.S.: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. Am. Soc. Nephrol. 2000; 11: 828
48. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Green T., Rogers N., Roth D.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. An. Intern. Med. 1999; 130: 461 - 470
49. Lüllmann H, Mohr K: Pharmakologie und Toxikologie, Thieme-Verlag Stuttgart 1999, 14(1), 417 - 418
50. Martin N.L., Beveridge P.J.: Gentamicin interactions with *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother.. 1986; 29: 1079 - 1087
51. Mc Laughlin JE, Reeves DS. Clinical and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin. Lancet 1971; 1: 261 - 264
52. McCormack J.P., Jewesson P.J.: A critical reevaluation of the "therapeutic range" of aminoglykoside. Clin. Infect. Dis. 1992; 14: 320 - 329
53. Moellering R.C.: In vitro antibacterial activity of the aminoglycoside antibiotics. Ref. Infect. Dis. 1983; 5 : 212 - 232
54. Nicas T.I., Hancock REW.: Outer membrane protein H1 of *Pseudomonas aeruginosa*: Involvement in adaptive and mutational resistance to ethylenediamine tetraacetate, polymyxin B and gentamicin. J. Bacteriol. 1980; 143: 872 - 878
55. Nicolau D.O., Freeman C.D., Bellineau P.P.: Experience with a once daily aminoglykoside program administered to 2184 adult patients. Animikrob. Agents Chemother. 1995; 39: 650 - 655
56. Niemiec P.W., Allo M.D., Miller C.F.. Effect of altered volume of distribution on aminoglycoside levels in patints in surgical intensive care. Arch. Surg. 1987; 122: 207 - 212.

57. Niemiec P.W., Allo M.D., Miller C.F.; Effect of altered Volume of Distribution on Aminoglycoside Levels in Patients in Surgical Intensive Care; Arch. Surg. 1987; 122: 209 - 210
58. Owen J.A., Iggo B., Scandrett F.J., Stewart C.P.: The determination of creatinine in plasma or serum, and urine, a critical examination. Biochem. J. 1954; 58: 426
59. Pancoast S.: Aminoglycoside antibiotics in clinical use. Med Clin North Am. 1988; 72(3): 581-612.
60. Paterson D. : Optimizing Antimicrobial Therapy for Serious Infections in the Critically Ill; Crit. Care Med. 2007; 28 (6)
61. Peddie B.A., Chambers S.T.: Effects of Betaines and urine on the antibacterial activity of aminoglycosides. J. Antimicrob. Chemother. 1993; 31: 481 - 488
62. Perrone R.D., Madias N.E., Levey A.S.: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin. Chem. 1992; 38: 1933 - 1953
63. Peterson A.A., Hancock REW., McGroarty E.J.: Binding of polycationic antibiotics and polyamines to lipopolysaccharides of *Pseudomonas aeruginosa*. J. Bacteriol. 1985; 164: 1256 - 1261
64. Pickering LK, Rutherford I, Effect of concentration and time upon inactivation of tobramycin, gentamicin, netilmicin, mezlocillin and piperacillin. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1981; 217: 345 - 349
65. Rea R., Capitano B. : Optimizing Use of Aminoglycosides in the Critically Ill; Crit Care Med 2007; 28(6): 596 - 597
66. Rea R., Capitano B., Optimizing Use of Aminoglycosides in the Critically ill; Crit. Care Med. 2007; 28 (6): 599
67. Roberts J.A., Kruger P., Paterson D.L., Lipman J.. Antibiotic Resistance - What's Dosing got to do with it? Crit. Care Med. 2008, 36 (8): 2435 - 2436
68. Rocque W.J., Fesik S.W., Haug A.: Polycation binding to isolated polysaccharide from antibiotic –hypersusceptible mutant strains of *E. coli*; Antimicrobial Agents Chemother. 1988; 32: 308 – 313
69. Rothhammer A., Nägle S., Maskos W.: Pharmakokinetisch optimierte Aminoglycosidtherapie auf der operativen Intensivstation; Anästhesist 1991; 30, 142
70. Rupp M.E., Fey P.D.: Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: Considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. Drugs. 2003; 63: 353 - 365

71. Saager L, Wiesner E., Pestel G., Schönfeld T., Rothhammer A.: Practical Experience With A Pharmacokinetic Driven Aminoglycoside Protocol. Deutscher Anästhesiecongress. 2006; Posterpräsentation
72. Saltin J., Wiesner E., Schönfeld T., Rothhammer A.: Einfluss einer pharmakokinetisch gesteuerten Aminoglykosidtherapie auf die Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin. Deutscher Anästhesiecongress. 2009; Posterpräsentation
73. Smith C.R., Baughman K.L., Edwards C.Q.: Controlled comparison of amikacin and gentamicin. N. Engl. J. Med. 1977; 296: 349 - 353
74. Smith C.R., Lipsky J.J., Laskin O.L.: Double-blinded comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. N. Engl. J. Med. 1980; 302: 1106 - 1109
75. Stevens L.A., Levey A.S.: Clinical implications of estimating equations for glomerular filtration. Ann. Intern. Med. 2004; 141: 959 - 961
76. Taber H.W., Muller J.P., Arrows A.S.: Bacterial uptake of aminoglycoside antibiotics. Microbiol. Rev. 1987; 51: 439 - 457
77. Tan K., Brunn H.: Once daily versus multiple daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. Cochrane database Syst. rev. 2999; 4: CD002009
78. Tang G.J., Tang J.J., Lin B.S., Kong C.W., Lee T.Y.: Factors affecting gentamicin pharmacokinetics in septic patients, Acta. Anaesth. Scand. 1999; 728-729
79. Thiel H.: Anästhesiologische Pharmakotherapie. Stuttgart: Thieme; 2003; 86
80. Triginer C., Izquierdo I., Fernandez R., Rello J., Torrent J., Benito S.. Gentamicin Volume of Distribution in Critically Ill Septic Patients. Intens. Care Med. Springer 1990: 304 - 305
81. Vincent et al.: The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996; 22: 707 - 710
82. Vogelmann B., Craig W.A.: Kinetics of antimicrobial activity. J. Pediatr. 1986; 108: 835 - 840
83. Voytovich R.M., Massaro M.L., Titus D.L.: An aminoglykosid dosing regimen in a morbidly obese patient. DICP 1990; 24: 100 - 102
84. Walterspiel J.N., Feldman S., Van R.: Comparative inactivation of isepamicin, amikacin and gentamicin by nine beta-lactams and two beta-lactamase inhibitors, cilastatin and heparin. Antimicrob. Agents Chemother. 1991; 35: 1875 - 1878

85. Wright G.D., Berghuis A.M., Mobashery S.: Aminoglycoside antibiotics. Structures, functions and resistance. In: Rosen BP, Mobashery S, eds. Resolving the Antibiotic paradox: Progress in understanding drug resistance and development of new antibiotics. New York: Plenum 1998: 27 - 69

7. Anhang

Rechenprogramm: Wirkstoffkinetik

```
10 PRINT
20 PRINT
30 PRINT „*****“
40 PRINT „ WIRKSTOFFKINETIK“
50 PRINT „*****“
60 PRINT
70 PRINT
80 F1 = 0
90 F2 = 0
100 F3 = 0
110 F4 = 0
120 DISP „Patient ?“
130 INPUT P$
140 PRINT „Patient: “; P$
150 PRINT
160 PRINT
170 DISP „Datum ?“
180 INPUT D$
190 PRINT „Untersuchung am: “; D$
200 PRINT
210 PRINT
220 W$ = „Gentamycin“
230 PRINT „Wirkstoff: “; W$
240 L = 6
250 U = 10
260 DISP „Zielgrenzen : “; L; „- “; U; „?
(J/N)“
270 INPUT S$
280 IF S$ = „J“ THEN 310
290 DISP „Therapeut. Grenzen ? (U,0)“
300 INPUT L, U
310 PRINT „Therap. Grenzen: “; L; „-“
; U; „mg/l“
320 PRINT
330 PRINT
340 D0 = 160
350 DISP „Einstiegsdosis = “; D0; „? (J/N)“
360 INPUT S$
370 IF S$ = „J“ THEN 400
380 DISP „Dosis in mg ?“
390 INPUT D0
400 DISP „Entnahmezeiten :“
410 DISP „8.00 8.30 10.00 ? (J/N)“
420 INPUT S$
```

```

480  Y1 = 30
430  IF S$ = „J“ THEN 440 ELSE 540
440  X0 = 8
450  Y0 = 0
460  T0 = X0 + Y0/60
470  X1 = 8
490  T1 = X1 + Y1/60
500  X2 = 10
510  Y2 = 0
520  T2 = X2 + Y2/60
530  GOTO 630
540  DISP „E1 = ? (STD,MIN)“
550  INPUT X0,Y0
560  T0 = X0 + Y0/60
570  DISP “E2= ? (STD, MIN)”
580  INPUT X1, Y1
590  T1 = X1 + Y1/60
600  DISP “E3= ? (STD, MIN)”
610  INPUT X2, Y2
620  T2 = X2 + Y2/60
630  T1 = T1 – T0
640  T2 = T2 – T0
641  DISP “Intervall ab E3 = 1.5 Std. ? (J/N)”
642  INPUT R$
643  IF R$ = „J“ THEN 649 ELSE 644
645  INPUT Q9
646  GOTO 650
649  Q9 = 1.5
650  DISP “Konz. Bei E1, E2 und E3“
660  INPUT B0, C1, C2
670  PRINT „Entnahmezeiten“
680  PRINT
690  IF X0 < 10 THEN 720 ELSE 700
700  PRINT „E1 um“ ;X0; „Uhr“ ;Y0
710  GOTO 730
720  PRINT „E1 um“ ;X0; „Uhr“ ;Y0
730  IF X1 < 10 THEN 760 ELSE 740
740  PRINT „E2 um“ ;X1; „Uhr“ ;Y1
750  GOTO 770
760  PRINT „E2 um“ ;X1; „Uhr“ ;Y1
770  IF T2 > 9.2 THEN 800 ELSE 780
780  PRINT „E3 um“ ;X2; „Uhr“ ;Y2
790  GOTO 810
800  PRINT „E3 um“ ;X2; „Uhr“ ;Y2
810  PRINT
820  PRINT „DosisKonzentrationen“
830  PRINT
840  PRINT „Dosis bei E1.“;D0;“mg“
850  IF B0 = 0 THEN 930
860  IF B0 = 1 THEN 930

```

```

644 DISP "Intervall in STd. Dezimal ?"
870 IF B0 < 1 THEN 890
880 IF B0/INT(B0) > 1 THEN 910
890 PRINT „Konz. bei E1:“ ;B0; „mg/l“
900 GOTO 940
910 PRINT „Konz. bei E1:“ ;B0; „mg/l“
920 GOTO 940
930 PRINT „Konz. bei E1:“ ;B0; „mg/l“
940 IF C1/INT(C1) = 1 THEN 970
950 PRINT „Konz. bei E2:“ ;C1; „mg/l“
960 GOTO 980
970 PRINT „Konz. bei E2:“ ;C1; „mg/l“
980 IF C2/INT(C2) = 1 THEN 1010
990 PRINT „Konz. bei E3:“ ;C2; „mg/l“
1000 GOTO 1020
1010 PRINT „Konz. bei E3:“ ;C2; „mg/l“
1020 PRINT
1030 PRINT
1040 PRINT „BERECHNETE
PHARMAKOKIN. DATEN“
1050 PRINT
1060 K = LOG(C1/C2)/(T2-T1)
1070 K = INT(K*1000 + 0.5)/1000
1080 H = LOG (2)/K
1090 H = INT(H*100 + 0.5)/100
1110 R = INT(R+0.5)
1120 Q = H
1130 GOSUB 2880
1140 PRINT „-----“,
1150 PRINT „Halbwertszeit=“ ;J1; „Std.“
;J3; „Min.“
1160 C0 = C2*EXP(K*T2)
1170 C0 = INT(C0*100 + 0.5)/100
1180 V = D0/C0-B0)
1190 V = INT(V*100 + 0.5)/100
1200 PRINT „Theor. max. Konz.
(Cmax)=“ ; INT(C0); „mg/l“
1210 PRINT „-----“,
1220 PRINT
1230 W = V*(C0-B0)*K*100/(C0*6)
1240 W = INT (W + 0.5)
1250 PRINT „Pseudovert.-Volumen=“
;V; „l“
1260 PRINT „Elim.-Konstante K=“ ;K;
„l/Std“
1270 PRINT „Gent.-Clearance =“ ;W;
„ml/min“
1280 PRINT
1290 P = C0*1.1
1300 P = INT(P+0.5)
1310 IF P <= U THEN P=1.15*U
1320 GOTO 2080

```

```

1100 R = 4*H
1330 PEN 1 @ GCLEAR
1340 SCALE -(R/5),R,-(P/5),P
1350 XAXIS 0,R/10
1360 YAXIS 0,P/10
1370 P9=B0
1380 FOR X=0 TO 1/3 STEP 0.01
1390 C9 = 160*3*0.01/V
1400 C8 = -(K*P9*0.01)
1410 P9=P9+C9*C8
1420 PLOT X,P9
1430 IF P9>=C0*EXP(-(K*(X-1/3)))
THEN 1450
1440 NEXT X
1450 MOVE 1/3,P9
1460 FOR X= 1/3 to T3 STEP R/60
1470 DRAW X,P9*EXP(-(K*(X-1/3)))
1480 NEXT X
1490 FOR X=T3 TO R STEP 2*R/40
1500 MOVE X,C3*EXP(-(K*(X-T3)))
1510 DRAW X+R/40,C3*EXP
(-(K*(X+R/40-T3)))
1520 NEXT X
1530 FOR X=0 TO R STEP 2*R/50
1540 MOVE X,U
1560 NEXT X
1570 FOR X=0 TO R STEP 2*R/50
1580 MOVE X,L
1590 DRAW X+R/50,L
1600 NEXT X
1610 LDIR 90
1620 FORX=R/10 TO R STEP R/10
1630 MOVE X,-(P/5)
1640 LABEL VAL$(Y)
1650 NEXT X
1660 LDIR 0
1670 FOR Y=P/10 TO P STEP P/10
1680 MOVE -(R/5),Y-P/80
1690 LABEL VAL$,Y
1700 NEXT Y
1710 MOVE T1,C1
1720 GOSUB 1740
1730 GOTO 1760
1740IMOVE0,P/20@IDRAW0,(P/10
1750 RETURN
1760 MOVE T2,C2
1770 GOSUB 1740
1780 MOVE T3,C3
1790 GOSUB 1740
1800 MOVE T1 +0.02*R,C1-P/40

```

1550 DRAW X+R/50,U

1810 LABEL "◀C2"

1820 MOVE T2+0.04*R,C2-P/40

1830 LABEL "◀C3"

1840 MOVE 0.02*R,C0-P/25

1850 LABEL "◀Cmax"

1860 MOVE 0,B0-P/35

1870 LABEL "◀C1"

1880 FOR I = 0 TO Z STEP Z

1890 MOVE T3+I,U

1900 FOR X=T3+I TO T3+I+Z STEP R

1910 DRAW X,U*EXP(-(K*(X-T3-I)))

1920 NEXT X

1930 NEXT I

1940 MOVE T4,Q1

1950 GOSUB 1740

1960 MOVE T4+0.02*R,Q1-P/40

1970 LABEL "◀Kon."

1980 COPY

1990 PRINT

2000 PRINT

2010 PRINT

2020 PRINT

2030 PRINT

2050 GOTO 2870

2060 PRINT

2070 PRINT

2080 T3=T2+Q9

2090 C3=C0*EXP(-(K*T3))

2100 IF C3>L THEN
T3=LOG(C0/L)/K ELSE 2140

2110 C3=L

2120 IF T3-T2<1.5 THEN T3=T2+1.5

2130 C3=C0*EXP(-(K*T3))

2140 D3=V*(U-C3)

2150 T3=INT(T3*100+0.5)/100

2160 D3=INT(D3+0.5)

2170 Q=T3+T0

2180 IF Q>24 THEN Q=Q-24 ELSE
2200

2190 F1=1

2200 GOSUB 2880

2210 D6=80

2220 B5=D6/V

2230 B5=INT(B5*10+0.5)/10

2240 GOTO 2280

2250 PRINT "Mit ";D6;"mg ";W\$; "
kann eine "

2260 PRINT
"Konzentrationserhoehung um ";B5

```

2040 PRINT
2270 PRINT "mg/l erreicht werden"
2280 IF B5>U-L THEN GOTO 3060
2290 Z=LOG(U/(U-B5))/K
2300 PRINT
2310 PRINT
2320 PRINT "EMPFEHLUNG"
2330 PRINT "-----"
2340 PRINT
2350 PRINT "Um";J1;"Uhr";J3;"-->";D3;"mg
2360 IF F1=1 THEN 2370 ELSE 2380
2370 PRINT "(am naechsten Tag)"
2380 PRINT
2390 PRINT W$ ; " verabreichen, dann"
2400 D4=D6
2410 D4=INT(D4)
2420 C5=C0*EXP(-(K*(T3+Z)))
2430 D5=V*(U-C5)
2440 D5=INT(D5+0.5)
2450 Q=T3+Z+T0
2460 IF Q>=24 THEN Q=Q-24 ELSE 2480
2470 F2=1
2480 IF P>=U THEN P=1.15*U
2490 GOSUB 2880
2500 PRINT
2520 PRINT "um" ;J1;" Uhr";J3;"-----
->";D4;" mg."
2530 IF F2=1 THEN 2540 ELSE 2590
2540 PRINT " (am nächsten Tag)"
2550 GOTO 2590
2560 PRINT " um";J1;" Uhr";J3; ",--->";D4; ",
mg."
2570 IF F2=1 THEN 2580ELSE2590
2580 PRINT " (am nächsten Tag)"
2590 PRINT
2600 PRINT
2610 PRINT
2620 Q1=(U+L)/2
2630 T9=LOG(U/Q1)/K
2640 T4=T3+T9+T0+Z
2650 Q=T4
2660 IF Q>=24 THEN Q=Q-24 ELSE 2680
2670 F3=1
2680 IF Q>=24 THEN Q=Q-24 ELSE 2700
2690 F4=1
2700 GOSUB 2880
2710 PRINT
"KONTROLLBLUTENTNAHME (E4)"
2720 PRINT
"_____ "
2730 PRINT
2740 PRINT "um" ;J1 ; "Uhr";J3; ",!!"

```

```

2510 IF D3>99 THEN 2560
2750 IF F3=1 THEN 2760 ELSE 2770
2760 PRINT "am naechsten Tag"
2770 IF F4=1 THEN 2780 ELSE 2790
2780 PRINT "am uebernaechsten Tag"
2790 T4=T3+T9+Z
2800 PRINT
2810 PRINT
2820 PRINT "K I N E T I K G R A P H"
2830 PRINT
2840 PRINT
2850 PRINT
2860 GOTO 1330
2870 END
2880 J1=Q
2890 J2=Q*60
2900 J1=INT(J1)
2910 J3=RMD(J2,60)
2920 J3=INT(J3+0.5)
2930 IF J3<60 THEN 2960 ELSE 2940
2940 J3=0
2950 J1=J1+1
2960 RETURN
2970 J5=Q3
2980 J6=Q3*60
3000 J7=RMD(J6,60)
3010 J7=INT(J7+0.5)
3020 IF J7<60 THEN 3050 ELSE 3030
3030 J7=0
3040 J5=J5+1
3050 RETURN
3060 D6=D6/2
3070 B5=D6/V
3080 IF B5>U-L THEN 3120 ELSE
3090
3090 B5=D6/V
3100 B5=INT(B5*10+0.5)/10
3110 GOTO 2290
3120 Z=LOG(U/L)/K
3130 D6=V*(U-L)
3140 GOTO 2300
3150 END

```

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Professor Dr. Anton Rothhammer für sein Vertrauen, die zahlreichen Anregungen bei der schriftlichen Niederlegung der Dissertation, die beständige Motivation und natürlich für die Überlassung des interessanten Themas.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Elmar Wiesner für die vielen wertvollen Ratschläge insbesondere bei der Auswertung der Daten, aber auch für die besondere Stütze während der gesamten Bearbeitungszeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. C.-T. Germer für die Übernahme des Koreferates bedanken.

Meiner Frau Ingrid danke ich für die unendliche Geduld und motivierende Unterstützung und ebenso wie meiner Schwester Jutta Kunstmann fürs Korrektur lesen.

Meinem Freund Sebastian Stemmler gilt mein besonderer Dank für alles.

Gisela Nothaft danke ich dafür, dass sie stets an mich geglaubt hat.

Schließlich möchte ich mich noch bei meinen lieben Eltern für die uneingeschränkte Unterstützung bedanken. Ohne sie wären diese Arbeit und mein Medizinstudium nicht möglich gewesen.

