

Julian Erdmann  
Dr. med. dent.

## **Therapeutisches Drug Monitoring und Strategien der Dosisanpassung bei kritisch kranken Patienten**

Fach/Einrichtung: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. David Czock

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, das Therapeutische Drug Monitoring und die Dosisanpassung von antimikrobiellen Arzneimitteln auf einer internistischen Intensivstation zu untersuchen. Dabei sollte erfasst werden, welche Strategien zur Anwendung kommen und wie oft die angestrebten Zielspiegel nach der ersten Dosis, und im weiteren Verlauf der Behandlung, erreicht werden. Zusätzlich sollten Variablen, die möglicherweise für eine Unterdosierung prädiktiv sind, erfasst und ausgewertet und auf einen möglichen Zusammenhang untersucht werden. Darauf aufbauend sollten Strategien für ein optimiertes Vorgehen bei der Dosierung bzw. Dosisanpassung im klinischen Alltag entwickelt werden.

Im Beobachtungszeitraum 2010 wurde auf der gastroenterologischen Intensivstation der medizinischen Klinik in Heidelberg ein Therapeutisches Drug Monitoring für Vancomycin sowie die Aminoglykoside Amikacin, Gentamicin und Tobramycin durchgeführt. Hierbei wurde über die Folgedosis stets nach Eingang der gemessenen Arzneimittelkonzentration aus dem Zentrallabor individuell entschieden. Eine Verordnungsstrategie nach festem Dosierungsschema, welches erst bei Über-/Unterdosierung eine Anpassung erfuhr, wurde nicht angewandt. Aufgrund der Fallzahlen war eine weitere Analyse nur für Vancomycin sinnvoll.

Mit einem Mittelwert von 9,7 mg/l lagen 53 % der gemessenen Vancomycin-Konzentrationen im damals definierten Zielbereich von 5 - 10 mg/l. Subtherapeutische Vancomycin-Konzentrationen (< 5 mg/l) traten in 21 Fällen (8 %) auf und waren ausschließlich bei Patienten mit guter Nierenfunktion oder bei solchen mit einer erfolgten Dialyse-Therapie zu beobachten. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Konzentrationen < 5mg/l und der vorliegenden Nierenfunktion sowie der am Vortag gemessenen Vancomycin-Konzentration gezeigt werden. In der univariaten Analyse der Faktoren, welche mit dem Auftreten von niedrigen Vancomycin-Konzentrationen in Verbindung gebracht werden können, zeigten sich die Nierenfunktion, die Vancomycin-Konzentration und die Zeit, welche seit der letzten Arzneimittelgabe vergangen war, als signifikante Faktoren. In der multivariaten Regressionsanalyse, bei der der Einfluss aller Variablen auf das Ergebnis zugleich untersucht

wurde, spielte neben den genannten Faktoren auch noch die Tatsache, ob eine Dialyse erfolgte oder nicht, eine signifikante Rolle.

Aus diesen Analysen ergab sich die Empfehlung, bei Patienten mit einem Kreatinin  $\leq 0,8$  mg/dl (die nicht dialysiert werden) von vorneherein eine Vancomycin-Gabe alle 12 Stunden zu erwägen, um einer niedrigen Exposition vorzubeugen. Die in der Regressionsanalyse gezeigten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen und dem Risiko niedriger Vancomycin-Konzentrationen ( $< 5$  mg/l) führten zur Entwicklung eines Modells, welches eine prognostische Aussage über das Erreichen zukünftiger Vancomycin-Konzentrationen unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren ermöglicht. Dies kann möglicherweise im klinischen Alltag bei der Dosis-Entscheidung hilfreich sein, sollte jedoch in einer prospektiven Studie evaluiert werden.