

Med Klin Intensivmed Notfmed 2017 · 112:289–294
 DOI 10.1007/s00063-017-0284-y
 Eingegangen: 20. März 2017
 Angenommen: 21. März 2017
 Online publiziert: 2. Mai 2017
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.

Redaktion

M. Joannidis, Innsbruck



CrossMark

R. Bellmann

Arbeitsgruppe Klinische Pharmakokinetik, Labor für Inflammationsforschung, Gemeinsame Einrichtung
 Internistische Notfall- und Intensivmedizin, Department Innere Medizin I, Medizinische Universität
 Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Personalisierte Pharmakotherapie beim Intensivpatienten

Bei kritisch Kranken ist die Pharmakokinetik verschiedener Wirkstoffe verändert. Neben der kritischen Erkrankung sind genetische Faktoren, Alter, Ernährungszustand, Begleiterkrankungen und der Einfluss intensivmedizinischer Therapiemaßnahmen zu berücksichtigen, um die Arzneimitteltherapie sicherer und wirksamer zu verabreichen. Derzeit wird die personalisierte Pharmakotherapie v. a. durch therapeutisches Drugmonitoring und spezielle Pharmakokinetikstudien unterstützt. In Zukunft werden voraussichtlich pharmakogenetische Untersuchungen breitere intensivmedizinische Anwendung finden.

Genetische Faktoren

Interindividuelle pharmakogenetische Unterschiede können z. B. über Zytochrom-P-450(CYP)-Isoenzyme die Biotransformation und über Transportermoleküle wie das P-Glykoprotein (P-GP) die Aufnahme, Verteilung und Exkretion von Arzneimitteln betreffen. Über Arzneimittelrezeptoren ist die Pharmakodynamik ebenfalls genetisch determiniert. Die Biotransformation durch CYP-Isoenzyme bewirkt meist einen Abbau in inaktive oder aktive Metaboliten, kann aber auch für die Aktivierung eines Wirkstoffs aus einer inaktiven Vorstufe erforderlich sein. Liegt ein Defekt im Gen eines relevanten Enzyms vor, kann er beide Allele betreffen, was phänotypisch zum Bild des „poor metabolizer“ führt. Sind beide Allele intakt, liegt ein „extensive metabolizer“,

bei einem Alleldefekt ein „intermediate metabolizer“ vor.

» Die Pharmakodynamik ist über Arzneimittelrezeptoren genetisch determiniert

Von besonderer Relevanz sind CYP-Polymorphismen, die die Pharmakokinetik von Midazolam, Fentanyl, Morphin, Codein, Phenytoin, Clopidogrel, Warfarin, Carvedilol, Metoprolol, Statinen, Kalzineurinhibitoren, nichtsteroidalen Antiphlogistika, Protonenpumpenhemmern und Ondansetron beeinflussen. Veränderungen in der Enzymaktivität der Cholinesterase können sich auf den Abbau der Muskelrelaxanzien Succinylcholin und Benzylisocholin und von Remifentanyl auswirken. Genetische Varianten der Transporterproteine führen zu veränderten Konzentrationen von Opioiden und Clopidogrel. Rezeptorpolymorphismen bewirken Unterschiede in der pharmakodynamischen Wirkung von Katecholaminen, β -Blockern, Antipsychotika und Opioiden [19]. Grundsätzlich kommen bei der Berücksichtigung genetischer Faktoren einerseits das Konzept der Pharmakogenetik, also die Untersuchung interindividueller Unterschiede im Hinblick die Wirkung eines bestimmten Arzneimittels, und andererseits das der Pharmakogenomik, also der Untersuchung eines Genoms, um Arzneimittelwirkungen voraussagen zu können, in Betracht.

Bei kritisch Kranken kommt den akut auftretenden pathophysiologischen Ver-

änderungen eine wesentliche Rolle im Hinblick auf pharmakokinetische Veränderungen zu. Daneben erlangen pharmakogenomische Aspekte dann Bedeutung, wenn

- ein Polymorphismus einen quantitativ bedeutsamen Einfluss auf die Konzentration eines Wirkstoffs hat,
- eine strenge Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht,
- schwere konzentrationsabhängige Nebenwirkungen auftreten können und
- die therapeutische Breite der Wirksubstanz schmal ist [1, 19].

In der Intensivmedizin muss das Ergebnis einer Untersuchung, die die Therapie unmittelbar beeinflusst, zeitnah vorliegen. Für Clopidogrel konnte diese Anforderung im Rahmen des RAPID GENE Trail erfüllt werden. Eine unzureichende Transformation der Prodrug in die aktive Wirksubstanz konnte innerhalb einer Stunde festgestellt werden und in die Therapieentscheidung einfließen. In der intensivmedizinischen Routine sind pharmakogenetische Untersuchungen derzeit aber noch nicht verbreitet.

Alter

Die Resorption, Verteilung, der Metabolismus und die Elimination eines Wirkstoffs können im höheren Lebensalter charakteristischen Veränderungen unterliegen.

Der pH-Wert des Mageninhalts ist im Alter erhöht, die Motilität herabgesetzt und die Magenentleerung ist ver-

langsam. Daraus kann eine verminderte enterale Resorption resultieren. Andererseits ist der First-pass-Effekt in der Leber vermindert, was die orale Bioverfügbarkeit wieder erhöhen kann [27]. Da die Arzneistoffresorption bei kritisch Kranken auch aufgrund des akuten Krankheitsgeschehens unzuverlässig ist, wird altersunabhängig der intravenösen Applikation der Vorzug gegeben.

» Im Alter nehmen Gewebewasser und Muskelmasse ab und Körperfett zu

Für die Verteilung ergeben sich im Alter folgende Besonderheiten: Das Gewebewasser und die Muskelmasse nehmen ab und das Körperfett nimmt zu. Wasserlösliche Medikamente haben deshalb im Alter ein kleineres, fettlösliche ein größeres Verteilungsvolumen. Die Plasma-Eiweiß-Bindung kann aufgrund eines verminderten Serumalbuminspiegels verringert sein. Damit ist das Verteilungsvolumen für stark an Protein gebundene Substanzen verringert und deren freie Konzentration erhöht. Eine vorbestehende Malnutrition und Malignome können eine Hypoalbuminämie ebenfalls verstärken [27].

Die Größe der Leber ist im Alter um 17–36 %, die Durchblutung um 20–40 % reduziert. Die Leberfunktionsparameter sind unverändert. Der hepatische Blutfluss ist bei über 65-Jährigen gegenüber unter 40-Jährigen um etwa ein Drittel verlangsamt.

Die metabolische Gesamtfunktion ist nur leicht vermindert oder erhalten. Offenbar beeinflusst aber ein höheres Lebensalter die Aktivität der CYP-Isoenzyme in unterschiedlicher Weise: CYP 2C9 ist in seiner Aktivität vermindert, was zu einer verminderten Clearance nicht-steroidaler Antirheumatika und somit einer erhöhten Exposition führt. Eine reduzierte CYP-2C19-Aktivität bewirkt eine Abnahme der Metabolisierung von Protonenpumpeninhibitoren. Leicht vermindert kann auch die Clearance von Paracetamol sein, das über CYP2E1 abgebaut wird. CYP 3A4 und CYP 2D6 verlieren im Alter kaum an Aktivität. Die Aktivität und die Expression der

konjugierenden Phase-II-Enzyme (z. B. Glucuronidierung durch UDP-Glucuronsäure-Transferase) sind weitgehend unverändert. Für Substanzen mit hoher hepatischer Extraktion, d. h. mit einem „blutflusslimitierten Metabolismus“, ist die hepatische Clearance im höheren Alter meist reduziert. Substanzen mit niedriger hepatischer Extraktion zeigen einen „kapazitätslimitierten Metabolismus“, der auch im höheren Lebensalter konstant bleibt. Eine Enzyminduktion (z. B. durch Rifampicin) findet auch im Alter in unverändertem Ausmaß statt [16, 17].

Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen spielen im Alter eine große Rolle, da die Zahl der regelmäßig eingenommenen Medikamente mit dem Lebensalter steigt. So kann die vom Patienten eingenommene laufende Medikation die Pharmakokinetik der an der Intensivstation verabreichten Therapie beeinflussen. Wechselwirkungen können einerseits in einer Enzyminduktion bestehen, die einen vermehrten Abbau und damit einen Wirkungsverlust von Arzneimitteln bewirkt. Die Enzyminduktion kann z. B. das CYP, die Glutathion-S-Transferase und die UDP-Glucuronosyltransferasen betreffen. Wichtige Induktoren der hepatischen Metabolisierung sind Alkohol, Rauchen, Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Dexamethason, Johanniskraut und Rifampicin.

Im Gegensatz dazu kann eine Enzymhemmung der CYP-Isoenzyme erfolgen. Relevante Inhibitoren sind z. B. Omeprazol und Diazepam, die an das Isoenzym CYP 2C19 binden. Amiodaron hemmt die CYP-Isoenzyme 3A4, 2C9 und 2D6 sowie den Transporter P-GP und kann daher für zahlreiche Interaktionen verantwortlich sein [18]. Seine Plasmahalbwertszeit beträgt 40–70 Tage, im höheren Alter kann sie sogar noch länger sein.

Die renale Elimination ist im höheren Lebensalter aufgrund einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (GFR) häufig reduziert und die Plasmahalbwertszeit nierengängiger Substanzen daher verlängert. Dieser Effekt ist bei Frauen im Alter von über 65 Jahren noch stärker ausgeprägt als bei Männern, weshalb Nebenwirkungen durch renal eliminierte Arzneimittel bei älteren

Frauen besonders häufig auftreten. Wird die Serumkreatininkonzentration bei älteren Menschen als Maß für die GFR herangezogen, wird die GFR aufgrund der verminderten Muskelmasse meist überschätzt [25].

» Die Plasmahalbwertszeit nierengängiger Substanzen ist im höheren Alter häufig verlängert

Neben pharmakokinetischen Veränderungen können im Alter auch Besonderheiten der *Pharmakodynamik* eine Rolle spielen. Sie äußern sich in einem unterschiedlichen Ansprechen bei gleichen Plasmawirkstoffkonzentrationen. Als Ursachen für dieses Phänomen werden eine veränderte Affinität zum Rezeptor, eine veränderte Reaktion der Zielzelle sowie die Abnahme von Gegenregulationsmechanismen diskutiert. Folgen sind z. B. paradoxe Reaktionen auf Benzodiazepine, Dehydratation und Elektrolytstörungen unter Diuretika, Blutungskomplikationen unter Antikoagulantientherapie, gastrointestinale Blutungen unter Analgetika oder Hypoglykämien unter Antidiabetika. Pharmakodynamische Veränderungen sind schwer zu diagnostizieren, da die entsprechenden Plasmaspiegel bekannt sein müssen [10, 17, 27].

Funktionelle Defizite, die die Compliance verschlechtern und zu Einnahmefehlern und unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen, spielen an der Intensivstation keine Rolle, sollten aber bei der Planung der Langzeittherapie beachtet werden [11]. Hilfsmittel, wie die Beers-Liste, können zur Vermeidung einer inadäquaten Pharmakotherapie bei älteren Menschen beitragen [20].

Adipositas

Pharmakokinetische Daten bei adipösen kritisch Kranken liegen nur für wenige Substanzen vor. Die Fallzahl ist durchwegs niedrig und z. T. gibt es nur Fallberichte. Adipositas bewirkt neben einer Vermehrung des Fettgewebes auch eine Vergrößerung der Magermasse, sodass das Verteilungsvolumen sowohl fettlöslicher als auch wasserlöslicher Arznei-

stoffe erhöht sein kann. Die Plasmakonzentrationen von saurem α 1-Glykoprotein und Fettsäuren sind bei Adipösen erhöht. Dies kann sich auf die Proteinbindung von Medikamenten auswirken und so deren Verteilungsvolumen beeinflussen [3].

» Bei Adipösen sind die Plasmakonzentrationen von saurem α 1-Glykoprotein und Fettsäuren erhöht

Einige rezente Berichte betreffen die Pharmakokinetik von Antibiotika und Antimykotika. Eine populationspharmakokinetische Analyse zu Meropenem ergab ein erhöhtes Verteilungsvolumen bei adipösen kritisch Kranken, das jedoch keine Dosisanpassung erfordert [5]. Während die Talspiegel von Meropenem bei Adipösen an verschiedenen Intensivstationen unverändert gegenüber Normalgewichtigen waren, zeigten sich die von Piperacillin signifikant erniedrigt [2]. Für Fluconazol werden eine Ladungsdosis von 12 mg/kg und eine Erhaltungsdosis von 6 mg/kg bezogen auf das tatsächliche Körpergewicht empfohlen [4].

Sepsis

Kritisch Kranke in der schweren Sepsis oder im septischen Schock unterliegen charakteristischen pathophysiologischen Veränderungen. Dazu gehören eine Volumenverschiebung in den extravasalen Raum durch erhöhte Kapillarpermeabilität, eine Vasodilatation und ein erhöhtes Herzzeitvolumen. Das Verteilungsvolumen insbesondere wasserlöslicher Substanzen wird dadurch vergrößert. Am Beginn einer antimikrobiell wirksamen Therapie in der Sepsis sollte daher das Verteilungsvolumen Grundlage der Dosierung sein. Das heißt: Die maximal zulässige Höchstdosis ist v. a. für wasserlösliche Antibiotika meist adäquat. In weiterer Folge ist daher häufig eine Anpassung der Erhaltungsdosis erforderlich. Diese richtet sich nach der Elimination und ist für renal eliminierte Substanzen der Nierenfunktion anzupassen. Die renale

Med Klin Intensivmed Notfmed 2017 · 112:289–294 DOI 10.1007/s00063-017-0284-y
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

R. Bellmann

Personalisierte Pharmakotherapie beim Intensivpatienten

Zusammenfassung

Kritisch Kranke benötigen eine rasch wirksame verträgliche Pharmakotherapie. Die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik der verwendeten Medikamente unterliegen dabei einer Vielzahl an individuellen Einflüssen. Genetische Faktoren beeinflussen v. a. den Metabolismus. Sie fließen derzeit noch nicht routinemäßig in therapeutische Entscheidungen ein. Im höheren Alter kann das Verteilungsvolumen verändert und die renale Elimination verzögert sein. Interaktionen mit der laufenden Medikation können die Nebenwirkungen der Akutbehandlung auf der Intensivstation verstärken. Bei schwerer Sepsis können in der Frühphase wegen eines erhöhten Verteilungsvolumens und einer verstärkten renalen Clearance die Wirkspiegel wasserlöslicher Medikamente erniedrigt sein. In weiterer Folge kann es zu einer verminderten Elimination durch Verschlechterung der Leber- und Nierenfunktion kommen. Zudem sind die Auswirkungen einer kontinuierlichen

Nierenersatztherapie auf die Pharmakokinetik zu berücksichtigen. Die Wirkspiegel im Plasma kritisch Kranker zeigen im Vergleich mit Gesunden oder mit anderen Patientengruppen eine erhöhte Variabilität. Der therapeutische Effekt von Antibiotika und vielen anderen Medikamenten ist nicht sofort feststellbar. Da die Dosierung dieser Substanzen somit nicht nach der Wirkung titriert werden kann, kann es zu einer unzureichenden Exposition oder zu einer Überdosierung mit toxischer Nebenwirkung kommen. Die an Gesunden und an nichtkritisch Kranken entwickelten Standarddosierungsempfehlungen müssen bei kritisch Kranken den individuellen Bedingungen und Erfordernissen angepasst werden.

Schlüsselwörter

Kritische Erkrankung · Adipositas · Sepsis · Arzneimittelinteraktionen · Nierenersatztherapie

Personalised pharmacotherapy in intensive care unit patients

Abstract

Critically ill patients need fast, effective and safe pharmacotherapy. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the administered drugs are influenced by numerous individual conditions. Genetic factors mainly determines drug metabolism. However, therapeutic decisions are not yet guided by genetic analyses. In elderly patients, the volume of distribution can be altered and renal elimination may be delayed. Drug–drug interactions involving current medications can increase the incidence of adverse effects from treatment in the intensive care unit. In early severe sepsis, plasma levels of water-soluble drugs can be decreased because of enhanced volume of distribution and increased renal clearance. Later on, drug elimination can be impaired by deterioration of liver and renal function. Furthermore, the

pharmacokinetic effects of continuous renal replacement therapy have to be considered. Plasma levels of critically ill patients show increased variability in comparison with healthy subjects or other patient groups. The therapeutic effect of antibiotics and of many other drugs cannot be assessed immediately. As dosage of these medications cannot be guided by their clinical efficacy, insufficient exposure or overdosage accompanied by toxic side effects may result. Standard dose recommendations that were developed in healthy volunteers or noncritically ill patients must be adapted to individual conditions and requirements of critically ill patients.

Keywords

Critical illness · Obesity · Sepsis · Drug interactions · Renal replacement therapy

Clearance ist am Beginn des Krankheitsgeschehens häufig sogar gesteigert [24].

Lipophile Substanzen sind von den Veränderungen in geringerem Ausmaß betroffen, weshalb für sie meist keine Dosisanpassung nötig ist. Bei hoher Plasmaeiweißbindung kann allerdings eine Hypoalbuminämie die Elimination be-

schleunigen [21]. Wenn die Leberfunktion beeinträchtigt ist, muss die Dosis hepatisch metabolisierter und eliminiertes Substanzen reduziert werden [6–8, 14, 28]. Pharmakodynamische Wechselwirkungen können schwere Komplikationen bewirken. So kann z. B. die Kombination zweier nierentoxischer Substan-

Tab. 1 Personalisierte Pharmakotherapie bei kritisch Kranken

Individuelle Disposition	Pharmakologische Besonderheiten	Konsequenzen für die Intensivmedizin
Polymorphismen und Mutationen von Genen pharmakokinetisch relevanter Enzyme (z. B. CYP-Isoenzyme) oder Transportermoleküle (z. B. P-Glykoprotein)	Variabilität im Abbau von Arzneimitteln oder in der Aktivierung aus Vorstufen bzw. in ihrer Resorption, Verteilung und Elimination	Individuell unterschiedliche Wirkung und Toxizität bei Standarddosis
Polymorphismen und Mutationen von Arzneimittelrezeptorgen	Variabilität in der pharmakodynamischen Wirkung	Individuell unterschiedliche Wirkung und Toxizität bei Standarddosis
Höheres Alter	Verkleinertes Verteilungsvolumen wasserlöslicher Medikamente, vergrößertes Verteilungsvolumen fettlöslicher Substanzen, verminderte renale Elimination, pharmakodynamische Veränderungen	Erhöhte Konzentration wasserlöslicher Pharmaka, häufiger Nebenwirkungen, niedrigere Konzentrationen fettlöslicher Medikamente paradoxe Effekte
Adipositas	Erhöhtes Verteilungsvolumen fettlöslicher und wasserlöslicher Medikamente	Teilweise Dosisanpassungen erforderlich (v. a. für einige Antiinfektiva)
Schwere Sepsis	Erhöhtes Verteilungsvolumen wasserlöslicher Medikamente, z. T. beschleunigte renale Clearance	Hohe Anfangsdosen nötig, im weiteren Verlauf Dosisanpassung an die Clearance
Kontinuierliche Nierenersatztherapie	Effizientere Elimination von Substanzen mit geringer Proteinbindung, z. T. Adsorption an die Dialysator-/Filtermembran	Gefahr einer Unter- oder Überdosierung, klinisches Monitoring und Drugmonitoring

zen zu einem Nierenversagen führen oder die gleichzeitige Verabreich zweier Medikamente, die die QT-Zeit verlängern (z. B. Makrolide, Chinolone und Azolantimykotika zusammen mit Amiodaron), ventrikuläre Rhythmusstörungen auslösen. Pharmakokinetische Interaktionen der Antibiotika mit der Vormedikation, aber auch der Antibiotika untereinander werden v. a. durch gegenseitige Beeinflussung von CYP-Isoenzymen hervorgerufen [23].

» Die renale Clearance ist am Beginn der Sepsis häufig gesteigert

Hydrophile Substanzen werden in der Regel unverändert renal eliminiert und haben ein relativ kleines Verteilungsvolumen, lipophile haben meist ein größeres Verteilungsvolumen und werden in der Leber in wasserlösliche ausscheidungsfähig Metaboliten umwandelt [8, 21, 22].

Die Wirksamkeit von Antibiotika kann überwiegend konzentrations- oder zeitabhängig sein. Bei zeitabhängig wirkenden Antibiotika (z. B. β -Lactamen) ist die Dauer, während der die Konzentration des Antibiotikums über der minimalen Hemmkonzentration bleibt ($T > \text{MHK}$), ausschlaggebend. Wenn Zeit und Konzentration von Bedeutung sind, liegt ein konzentrationsabhängiges Antibiotika mit Zeitabhängigkeit vor

[3]. Dies wird durch das Verhältnis der Fläche unter der Zeit-Konzentrationskurve zur MHK (AUC/MHK) ausgedrückt [9, 26]. Im Gegensatz dazu ist bei konzentrationsabhängig wirkenden Antibiotika (z. B. Aminoglykosiden) das Verhältnis der Spitzenkonzentration (C_{max}) zur MHK maßgeblich [8, 9, 26]. Bei Substanzen mit schmaler therapeutischer Breite ist ein therapeutisches Drugmonitoring dringend anzuraten.

» Die Wirksamkeit von Antibiotika kann überwiegend konzentrations- oder zeitabhängig sein

Für die Behandlung von weniger empfindlichen Keimen mit einem zeitabhängigen Antibiotikum kann eine Dauerinfusion in Erwägung gezogen werden. Die Ergebnisse aus klinischen Studien zur dieser Applikationsform sind jedoch widersprüchlich [13, 15]. Imipenem und Meropenem können als Infusion über 3 h verabreicht werden, da sie für eine Dauerinfusion nicht ausreichend stabil sind [26]. Sind Dosisanpassungen erforderlich, sollte bei zeitabhängig wirkenden Antibiotika die einzelne Dosis angepasst und bei konzentrationsabhängigen Antibiotika das Dosierungsintervall ausgedehnt werden [28].

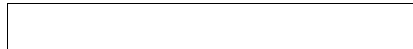
Durch eine kontinuierliche Nierenersatztherapie werden wasserlösliche Arzneimittel stärker eliminiert als lipophile, die eine höhere Plasmaeiweißbindung aufweisen [12]. Substanzen mit einem höheren Verteilungsvolumen werden durch eine kontinuierliche Nierenersatztherapie langsamer entfernt [12]. Zusätzlich zur Filtration durch die Membran des Dialysators bzw. des Hämofilters kann eine Adsorption an die Membran erfolgen und die Plasmakonzentration vermindert werden. Da die Wirkspiegel während einer Nierenersatztherapie meist sehr variabel sind, sollte neben einem engmaschigen klinischen und laborchemischen Monitoring, soweit möglich, auch ein therapeutisches Drugmonitoring erfolgen.

» Während einer Nierenersatztherapie sind die Wirkspiegel meist sehr variabel

Prinzipien der personalisierten Pharmakotherapie bei kritisch Kranken sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Fazit für die Praxis

- Analysen genetischer Faktoren könnten in näherer Zukunft große Bedeutung für die Personalisierung der Pharmakotherapie kritisch Kranker erlangen.



- Im höheren Lebensalter kann das Verteilungsvolumen wasserlöslicher Pharmaka vermindert, ihre Konzentration daher erhöht sein. Die Konzentrationen fettlöslicher Substanzen sind aufgrund des vermehrten Körperfettanteils eher vermindert. Die renale Elimination ist im Alter reduziert.
- Bei adipösen kritisch Kranken ist das Verteilungsvolumen fettlöslicher, aber auch wasserlöslicher Medikamente erhöht. Die Dosierung von Medikamenten ist ggf. anzupassen.
- In der schweren Sepsis kommt es zu einem erhöhten Verteilungsvolumen und z. T. einer beschleunigten Clearance für wasserlösliche Medikamente. Antiinfektiva sind entsprechend zu dosieren.
- Bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie besteht die Gefahr einer Unter-/Überdosierung von Antibiotika.
- Therapeutisches Drugmonitoring kann die personalisierte Pharmakotherapie kritisch Kranker entscheidend verbessern.

Korrespondenzadresse



Ao. Univ. Prof. Dr.

R. Bellmann

Arbeitsgruppe Klinische Pharmakokinetik, Labor für Inflammationsforschung, Gemeinsame Einrichtung Internistische Notfall- und Intensivmedizin, Department Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
romuald.bellmann@i-med.ac.at

Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Bellmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz

Hier steht eine Anzeige.



(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Allen JM, Gelot S (2014) Pharmacogenomics in the intensive care unit: focus on potential implications for clinical practice. *Recent Pat Biotechnol* 8:116–122
2. Alobaid AS, Brinkmann A, Frey OR et al (2016) What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? *J Antimicrob Chemother* 71:696–702
3. Alobaid AS, Hites M, Lipman J et al (2016) Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: a structured review. *Int J Antimicrob Agents* 47:259–268
4. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P et al (2016) Effect of obesity on the population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 60:6550–6557
5. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P et al (2016) Effect of obesity on the population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 60:4577–4584
6. Bellmann R (2007) Clinical pharmacokinetics of systemically administered antimicrobials. *Curr Clin Pharmacol* 2:37–58
7. Bellmann R (2013) Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of severe infections. *Curr Clin Pharmacol* 8:3–4
8. Bellmann R (2014) Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects in antibiotic treatment. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 109:162–166
9. Bergman SJ, Speil C, Short M et al (2007) Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antibiotic use in high-risk populations. *Infect Dis Clin North Am* 21:821–846
10. Bowie MW, Slatum PW (2007) Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother* 5:263–303
11. Burkhardt H, Wehling M, Gladisch R (2007) Pharmacotherapy of elderly patients. *Internist (Berl)* 48:1220 (1222–1224, 1226–1231)
12. Choi G, Gomersall CD, Tian Q et al (2009) Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 37:2268–2282
13. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS et al (2015) A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent β -Lactam infusion in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 192:1298–1305
14. Engelmann L, Bellmann R (2014) Adequate antibiotic therapy in intensive care units. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 109:154–155
15. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K et al (2013) Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 56:272–282
16. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT (1998) Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 35:49–64
17. Herrlinger C, Klotz U (2001) Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15:897–918
18. Leucuta SE, Vlase L (2006) Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. *Curr Clin Pharmacol* 1:5–20
19. MacKenzie M, Hall R (2017) Pharmacogenomics and pharmacogenetics for the intensive care unit: a narrative review. *Can J Anaesth* 64:45–64
20. Fick DM, Semla TP, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, Eisenberg W, Epplin JJ, Flanagan N, Giovannetti E, Hanlon J, Hollmann P, Laird R, Linnebur S, Sandhu S, Steinman M (2015) American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 63:2227–2246
21. Pea F (2013) Plasma pharmacokinetics of antimicrobial agents in critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol* 8:5–12
22. Pea F, Viale P, Furlanut M (2005) Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 44:1009–1034
23. Pereira JM, Paiva JA (2013) Antimicrobial drug interactions in the critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol* 8:25–38
24. Roberts JA, Lipman J (2009) Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 37:840–851 (quiz 859)
25. Schwartz JB (2007) The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 82:87–96
26. Smuszkievicz P, Szalek E, Tomczak H et al (2013) Continuous infusion of antibiotics in critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol* 8:13–24
27. Turnheim K (2003) When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 38:843–853
28. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J (2011) Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 27:19–34

DIVI-Kongress

Preisgeld für die besten Abstracts

Für die besten Abstracts zum DIVI-Kongress 2017 haben die Organisatoren ein Preisgeld von 15.000 Euro ausgeschrieben. Prämiert werden Themen, die in besondere Weise die wissenschaftliche Arbeit rund um die Intensivmedizin in Deutschland widerspiegeln. **Einsendeschluss ist der 15. August.** Ausgezeichnet werden die besten acht Abstracts im Rahmen des Jahreskongresses der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), der vom 6. bis 8. Dezember in Leipzig stattfindet. Die eingereichten Abstracts müssen sich mit einem der folgenden Themengebiete beschäftigen: Ethik und Qualität, Hirn und Nervensystem, Herz/Kreislauf, Respiratorisches Versagen, Notfallmedizin und Trauma, Organversagen und Transplantation, Pädiatrische Intensivmedizin, Sepsis, Technik und Monitoring. Weitere Abstract-Themen können der Kategorie Verschiedenes zugeordnet werden.

Preisträger treten vor Expertenjury gegeneinander an

Eine Bewertungskommission wird die acht besten Abstracts vor dem DIVI-Kongress auswählen. Die Preisträger treten dann im Rahmen eines Symposiums vor einer hochkarätigen Expertenjury gegeneinander an. Dabei kann jeder Preisträger seine Arbeit im Rahmen eines fünfzehnminütigen Vortrags präsentieren. Die Preisträger werden direkt im Anschluss gekürt. Für den Sieger ist ein Preisgeld über 5.000 Euro ausgelobt, 3.000 Euro gehen an den Zweitplatzierten. Der Dritte erhält 2.000 Euro. Für die Plätze vier bis acht werden jeweils 1.000 Euro Preisgeld vergeben. Mehr Informationen zum Einreichen der Abstracts finden Sie auf der Kongress-Webseite der DIVI.

<http://www.divi2017.de/abstracts>