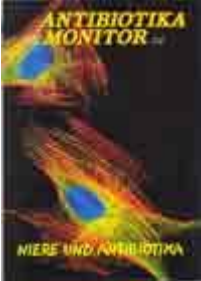

Inhalt

15. Jahrgang
Heft 6/1999

W. Graninger

[Vorwort](#)



K.H. Spitzky

[Laudationes](#)

F. Thalhammer

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

[Antibiotika bei Nierenersatzverfahren](#)

Ch. Wenisch

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

[Antibiotika-induzierte Nephrotoxizität](#)

Veronika Fabrizii¹, F. Thalhammer², W. H. Hörl¹

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, AKH Wien

(Vorstand: Univ.-Prof. DDr. W.H. Hörl)

² Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien

(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

[Aminoglycosid-induzierte Nephrotoxizität](#)

J.P. Guggenbichler

Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg, Erlangen

(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. W. Rascher)

[Bei Atemwegsinfektionen weltweite Zunahme resistenter Keime beachten - \$\beta\$ -Laktame sind der Goldstandard.](#)

[Aktuelle Stellungnahme](#)

[zurück zur Übersicht](#)

Vorwort

Antimikrobielle Wirkstoffe, oft auch Antibiotika genannt, haben vielen Infektionskrankheiten den Schrecken genommen. Ausgehend von den Sulfonamiden, die schon 1908 in Wien von Paul Gelmo erforscht wurden, und dem Penicillin, das 1929 von Alexander Fleming entdeckt wurde, kam es ab 1950 zu einer enormen Vielfalt antimikrobieller Therapeutika. Viele Ärzte waren und sind heute noch der Ansicht, daß damit Infektionen kein Problem mehr darstellen.

Mit der Entdeckung der Aminoglykoside und des Amphotericins traten jedoch auch unerwünschte Arzneiwirkungen auf. Die Nephrotoxizität von antimikrobiellen Therapeutika ist Thema dieses Heftes. Die vorliegenden Artikel erläutern den richtigen Umgang mit diesen Substanzen, um eine optimale Effektivität bei Minimierung der Toxizität zu erreichen.

Univ.-Prof. DDr. W. Graninger
Universitätsklinik für Innere Medizin I,
Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien

[zurück zum Inhalt](#)

Laudationes

Im Heft des ANTIBIOTIKA MONITORS V; 5/6 1989, finden sich zwei Laudationes prominenter Vertreter der Chemotherapie, Univ.-Prof. Dr. Gerhart Hitzenberger und Univ.-Prof. Dr. Hannes Pichler. Sie feierten damals ihren 60sten, respektive 50sten Geburtstag. Es sind schon wieder 10 Jahre vergangen, in denen die Beiden nicht untätig geblieben sind und weiter zu den Fortschritten der modernen Medizin und deren Verbreitung in Wort und Schrift erfolgreich beigetragen haben.



Gerhart Hitzenberger (geb. in Wien am 10.12.1929) wurde zwar dem Fach der Chemotherapie weitgehend untreu und wandte sich der Kardiologie und Kreislaufforschung zu, ließ aber in seine Arbeiten vor allem seine pharmakokinetischen Erfahrungen in zahlreiche seiner Publikationen einfließen. Klinische Pharmakologie war und ist ganz allgemein nach wie vor sein Anliegen.

Als Mitarbeiter am "Wörterbuch der Arzneimitteltherapie" (1985) und am Buch "Österreichische Arzneiverordnungen" (1985) trug er maßgeblich dazu bei, daß in Österreich eine rationale Therapie gewährleistet wird, was sich beispielsweise in einer vernünftigen Chemotherapie auswirkt und eine international anerkannte sehr geringe Ausbreitung von bakteriellen Resistenzen in unserem Lande zur Folge hat.

Da Hitzenberger von 1984 bis 1995 als Vorsitzender des Fachbeirates für Arzneimittelwesen beim Hauptverband der Sozialversicherungsträger tätig war, konnte er seine experimentellen Erfahrungen und theoretischen Überlegungen in die Praxis umsetzen.

Als Gründungs- und Vorstandsmitglied der "Deutschen Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie" konnte er seit 1990 seinen Einfluß weit über die Grenzen Österreichs hinaus erweitern.

Hitzenbergers Fähigkeiten zeigen sich neben seiner hervorragenden fachlichen Kompetenz auch auf den Gebieten Organisation und Publizistik als Chefredakteur, Mitherausgeber und Mitglied von Editorial Boards in zahlreichen in- und ausländischen Zeitschriften, so im "International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology" (seit 1989), im "European Journal of Clinical Pharmacology" (1974-1988) und als Chefredakteur der "Wiener Medizinischen Wochenschrift" (seit 1982).

Ebenso fungiert er sehr erfolgreich als Mitherausgeber zahlreicher Bände, von denen das umfangreiche Handbuch "Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie", "Beurteilungskriterien für Chemotherapeutika", "Betarezeptorenblockade" und "Individuelle Hochdrucktherapie" genannt seien. Besonders das letzte Werk über die individuelle Anpassung einer Therapie entspricht dem so wichtigen Trend, nicht allein auf statistische Daten zu achten, sondern die Therapie in Medikamentenauswahl und Dosierung statt auf ein Kollektiv auf die Einzelperson auszurichten. Damit wird Hitzenberger zu einem Vorläufer einer erstrebenswerten "prädiktiven Therapie".

Die Erreichung des 70sten Lebensjahres ist für Hitzenberger sicher kein Anlaß, seine fruchtbare Tätigkeit einzustellen. Vollfit führt er das vom ihm gegründete Institut, das sich mit der Betreuung von Hochdruckkranken beschäftigt, und man kann nur jedem Menschen, dessen Blutdruck erhöht ist, raten, sich an seine Institution zu wenden. Im Sinne der "Prädiktion" kann er damit rechnen, daß er als Person individuell "von Angesicht zu Angesicht" als "Mensch" beraten und gegebenenfalls behandelt wird. Denn gerade darin liegen die menschlich-kultivierten Fähigkeiten dieses vorbildlichen Arztes.

Ad multos annos, lieber Gerhart, in Gesundheit und Erfolg Dein alter Mitstreiter

Karl H. Spitzzy



Hannes Pichler (geb. in Wien am 15.12.1939) blieb seinem Fach treu und hat mit der Übernahme der Leitung als Primarius der größten Abteilung für Infektionen in Österreich am Kaiser-Franz-Joseph-Spital der Stadt Wien seit 1979 seine langjährigen klinischen Erfahrungen in besonderer Weise in die Praxis umsetzen können. Insbesondere kommt ihm sein Aufenthalt in Afrika als Abteilungsleiter am Department of Medicine an der Ahmadu Bello University in Zaira, Nigeria Ende der 70er Jahre dabei zugute, auch hier in unserem Lande seltene Infektionskrankheiten rasch und verlässlich zu diagnostizieren und einer wirksamen rationellen Therapie zuführen zu können. Bestätigt und verbrieft wurden ihm diese außerordentlichen Kenntnisse durch die Erlangung des Titels eines Zusatzfacharztes für Tropenmedizin im Jahre 1994.

Sein besonderes Interesse galt von Anfang an den intestinalen Infektionen, und die Mehrzahl seiner 135 wissenschaftlichen Publikationen und seiner 13 Buchbeiträge galten dieser Thematik. Rege Vortragstätigkeit vor Ärzten und Studenten, auch Auftritte im Fernsehen, zeugen von seiner Gabe, kompliziertere Zusammenhänge einfach und verständlich darzustellen. Das befähigt ihn zum guten Lehrer, und er trägt mit Fug und Recht seit 1978 den Titel Außerordentlicher Universitätsprofessor.

Hannes Pichler war von 1967 bis 1979 mein engster Mitarbeiter an der späteren Universitätsklinik für Chemotherapie an der Universität Wien. Er hat sich hier besonders durch seine Führungsqualitäten, seine selbständigen Entscheidungen und seine vorbildliche Patientenbetreuung bewährt. Wissenschaftlich konnte er sich ein besonderes internationales Ansehen erwerben. Dieses drückte sich in seiner Wahl zum Präsidenten der International Society for Infection Diseases in den Jahren 1992-1994, zum Vorstandsmitglied in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und führenden Positionen in anderen nationalen und internationalen Gremien aus.

Patientinnen und Patienten schätzen Hannes Pichler als besonders liebenswürdigen und sorgsamen Arzt, seine Mitarbeiter sehen ihn als entscheidungsfreudigen Freund und achtungsgebietenden Vorgesetzten. Die Interessen und Notwendigkeiten seiner Abteilung vertritt er unerbittlich und erfolgreich.

Er kann mit seinen in jugendlicher Frische erreichten sechzig Jahren auf ein erfolgreiches und allseits geachtetes Lebenswerk zurück- und vorausblicken. Möglichst viele dankbare Blicke seiner von ihm betreuten Kranken seien ihm ein wohlverdienter Lohn.

Das wünscht sein alter Chef von ganzem Herzen.

In freundschaftlicher Verbundenheit

Karl H. Spitzzy

[zurück zum Inhalt](#)

Antibiotika bei Nierenersatzverfahren

F. Thalhammer

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien
(Leiter: Univ.-Prof DDr. W. Graninger)

Schlüsselwörter

Zusammenfassung

Key-words

Summary

Einleitung

Theoretische Grundlagen

Pharmakokinetische Berechnungen

Einfluß des Dialyseverfahrens und der Flußgeschwindigkeiten auf die Elimination

Einfluß von Membraneigenschaften auf die Elimination

Rebound-Phänomen

Pharmakodynamik der Antibiotika-Therapie im Rahmen der Nierenersatztherapie

Schlußfolgerung

Schlüsselwörter:

Pharmakokinetik, Hämodialyse, Hämofiltration, Antibiotika

Zusammenfassung

Die Dosierung von Antibiotika bei Nierenersatzverfahren ist nicht einfach, da zahlreiche Faktoren beträchtlichen Einfluß auf die Pharmakokinetik der verabreichten Medikamente nehmen. Gleichzeitig muß man sich bewußt sein, daß Antibiotika zu jenen Pharmaka zählen, deren Wirksamkeit bzw. fehlende Wirksamkeit aufgrund einer erhöhten Elimination im Vergleich zu Katecholaminen, Antihypertensiva oder Sedativa nicht sofort festgestellt werden kann und die Antibiotikadosierung entsprechend gestalten, um eine Unterdosierung zu vermeiden.

Key-words:

Pharmacokinetics, hemodialysis, hemofiltration, antibiotics

Summary

Dosage recommendations for antibiotics in patients with renal replacement therapy is difficult, because various factors take influence on the elimination of the administered drugs. In comparison with catecholamins, antihypertensives or sedatives one has to realize that the efficacy of antimicrobial drugs can not be measured immediately. Thus, dosage adjustments have to consider these influencing factors to prohibit dangerous underdose.

Einleitung

Seit Einführung der intermittierenden, später auch der kontinuierlichen Nierenersatztherapie sind beide Therapieverfahren aus der Patientenversorgung bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz nicht mehr wegzudenken. Damit einhergehend wurden die verwendeten Dialysemembranen, die wesentlich die Eliminationsleistung der Nierenersatztherapie bestimmen, in bezug auf Filtrationsleistung, Oberflächenbeschaffenheit oder Biokompatibilität stetig weiterentwickelt. Obwohl Infektionen zu den häufigsten Todesursachen bei chronisch hämodialysepflichtigen Patienten zählen und somit die Antibiotikatherapie einen bedeutenden Pfeiler darstellt, fehlen häufig fundierte Daten zur Elimination von Antibiotika durch die Nierenersatztherapie. Lediglich für etwa 25% aller am Markt befindlichen Pharmaka gibt es verbindliche Dosierungsempfehlungen, für die Mehrzahl findet man hinweisartige Dosisangaben. Überhaupt keine Daten sind für ca. 16% aller Medikamente publiziert. Aufgrund des großen Aufwandes solcher Studien, der kleinen Patientenzahl und der zahlreichen unterschiedlichen Therapieverfahren sind solche Kennzahlen Zukunftsmusik. Idealerweise sollte es nämlich für jedes Antibiotikum Daten für die verschiedenen extrakorporalen Therapieverfahren wie Hämodialyse (HD), Hämodiafiltration (HDF) oder kontinuierliche Hämofiltrationsverfahren (CVVH, CWHD, CWHDF) in Kombination mit den einzelnen Membrantypen (Low-Flux, High-Flux, Cuprophan, Polysulfon, PMMA, ...) geben. Einige Autoren versuchten anhand bekannter pharmakokinetischer Kenngrößen wie Sieving-Koeffizient oder Proteinbindung empirisch Dosiseempfehlungen zu erarbeiten (z.B. "Freiburger-Liste"), doch durch die rasanten Membranentwicklungen sind diese Angaben nur selten ein Garant für eine effektive und sichere Antibiotika-Therapie.

Die Ursachen für die geringen durch Studien belegbaren Daten sind mannigfaltig: (1) unterschiedliche Nierenersatzverfahren (intermittierende oder kontinuierliche Hämodialyse (HD) bzw. Hämofiltration (HF)) mit unterschiedlichen Blutfluß- und Dialysat- bzw. Ultrafiltrationsraten und daraus resultierenden unterschiedlichen Filtrations- bzw. Eliminationsleistungen, (2) unterschiedliche Membraneigenschaften, (3) zahlreiche nur fallberichtartige oder veraltete Studien, und (4) zusätzlich sind die technischen Angaben (Membrantyp, Nierenersatzverfahren) in den vorhandenen Literaturstellen häufig mangelhaft.

Diese zahlreichen Variablen erlauben nicht, für alle Therapieverfahren und/oder Membranen verlässliche Dosierungsempfehlungen abzugeben. Diese Komplexität wurde inzwischen durch einige Studien deutlich demonstriert:

Menth et al. zeigten in einer *in vitro*-Studie, daß Teicoplanin, ein zunächst nicht als dialysabel geltendes Glykopeptidantibiotikum, je nach Membranmaterial zu 45% bis 96% innerhalb einer dreistündigen Hämodialyse eliminiert wird (Abb. 1).

Abbildung 1: Elimination von Teicoplanin durch vier verschiedene Membranen. Mod. nach Menth et al.



bitte hier klicken...

Eine Analyse der publizierten Dosierungsempfehlungen für Imipenem/Cilastatin spiegelt ebenso die rasche Entwicklung der Nierenersatztherapie eindrucksvoll wider (Tab. 1), wie zwei kürzlich erschienene gegensätzliche Arbeiten zu Piperacillin bzw. Piperacillin/Tazobactam bei Hämofiltration zeigen.

Tabelle 1: Wandel der Dosierungsempfehlungen am Beispiel für Imipenem/Cilastatin im Laufe der Entwicklung der Nierenersatztherapie

Autor	Quelle	Tagesdosis (mg)	Interpretation
Keller	Nephrol. Dialysis Transplant. 1989	1000	Keine Dosisanpassung bei CAVH notwendig
Vos	Intensive Care Med. 1992	1000	Keine Cilastatin-Akkumulation bei CAVH bzw. CAVHD
Mueller	Am. J. Kidney Dis. 1993	1847 ± 243	Dosisempfehlungen von CHD nicht anwendbar
Tegeuder	Antimicrob. Agents Chemother. 1997	2111 ± 493	Cilastatin-Akkumulation, Dosisanpassung bei CVVH

Theoretische Grundlagen

Im wesentlichen finden sich vier für die Elimination bestimmende Faktoren: (a) die Membran, (b) das Nieren- ersatzverfahren, (c) das Medikament und (d) der Patient; die in Tabelle 2 näher ausgeführt sind.

Tabelle 2: Die Elimination einer Substanz beeinflussende Faktoren

<p>Medikamentenspezifische Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Molekulargewicht Elektrische Ladung Proteinbindung Wasserlöslichkeit Fettlöslichkeit Verteilungsvolumen Art der Elimination Gewebegängigkeit 	<p>Verfahrensspezifische Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Intermittierende Nierenersatztherapie <ul style="list-style-type: none"> - Konventionelle HD - High-efficiency HD - High-flux HD Kontinuierliche Nierenersatztherapie <ul style="list-style-type: none"> - Hämofiltration (CAVH, CVVH) - Hämodialyse (CAVHD, CVVHD) - Hämodiafiltration (CAVHDF, CVVHDF) - Ultrafiltration (SCUF)
<p>Membranspezifische Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Membranmaterial <ul style="list-style-type: none"> - Cuprophan - Cellulose (modifiziert) Polysulfon <ul style="list-style-type: none"> - Polyacrylnitril - Polymethylmethacrylat - Polyamid Größe der Oberfläche Porengröße 	<ul style="list-style-type: none"> Dialysatfluß Ultrafiltrationsrate Blutfluß <p>Patientenspezifische Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Organfunktionen <ul style="list-style-type: none"> - Niere - Leber - Herz Fettanteil

Elektrische Ladung
Ultrafiltrationskoeffizient

Komorbidität
Zusätzliche Medikamente

HD=Hämodialyse, CAVH=kontinuierliche arterio-venöse Hämofiltration, CVVH=kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration, CAVHD=kontinuierliche arterio-venöse Hämodialyse, CAVHDF= kontinuierliche arterio-venöse Hämodiafiltration, SCUF = langsame kontinuierliche Ultrafiltration

Zentral im Mittelpunkt steht die Membran mit ihren zahlreichen Variablen. Neben der Diffusion bei der konventionellen Low-Flux HD (Ultrafiltrationskoeffizient $U_f < 10$) und der Konvektion bei der High-Flux HD ($U_f > 10$), HF bzw. Hämodiafiltration (HDF) spielt bei den modernen Membranen zunehmend auch die Adsorption eine bedeutende Rolle in der Elimination einer Substanz. Die Fortschritte in der Membranentwicklung sind in der Literatur gut dokumentiert: So wurde von Lee et al. 1984 festgestellt, daß Substanzen mit einem Molekulargewicht > 500 D und/oder einer hohen Proteinbindung nicht wesentlich durch eine Low-Flux HD eliminiert werden. Fünf Jahre später berichteten Shinaberger et al. über die effiziente Elimination von Substanzen mit einem Molekulargewicht > 500 D durch High-Flux Membranen.

Das Ausmaß der Adsorption ist membranabhängig und stellt einen nicht unwesentlichen Eliminationsfaktor dar, wie eine Studie mit β_2 -Mikroglobulin zeigte. Die Adsorption selbst ist ein sättigbarer Vorgang, der sowohl durch hydrophobe Wechselwirkungen, Van-der-Waalsche Bindungen als auch durch Bindung an die Sekundärmembran zustande kommt. Diese Sekundärmembran ist ein Proteinfilm auf der Blutseite des Dialysators, der einerseits die Diffusion reduziert und andererseits Substanzen durch Adsorption bindet.

Tabelle 3: Ursachen verminderter Bioverfügbarkeit der oralen Medikation bei chronischen Hämodialysepatienten

- Veränderter Magen-pH
- Verminderte Resorption im Dünndarm
- Verwendung aluminiumhaltiger Antacida
 - Magenmotilität herabgesetzt
 - Verminderte Resorption
- Diabetische Neuropathie
- Erhöhter BUN
 - Magen-pH erhöht
 - pH-abhängige Resorption beeinflusst

Bei chronischen Hämodialysepatienten kann zusätzlich noch die Resorption von oral verabreichten Medikamenten, wie in Tabelle 3 angeführt, vermindert sein, sodaß die Bioverfügbarkeit ebenfalls erniedrigt ist. Die frühere Annahme, die nicht-renale (extrahepatische) Clearance bleibt bei niereninsuffizienten Patienten unbeeinflusst, ist nicht auf alle Medikamente anwendbar. Vor allem bei Medikamenten wie Roxithromycin oder Acyclovir, die einem starken Metabolismus unterworfen sind, ist die nicht-renale Clearance bei Hämodialysepatienten um 17 bis 85% reduziert.

Pharmakokinetische Berechnungen

In der Literatur werden sowohl zur Clearance-Berechnung für die Hämodialyse als auch für die kontinuierliche Hämofiltration verschiedene Formeln angegeben. Die Clearance beschreibt die Eliminationsleistung des Therapieverfahrens. Zur Berechnung der Clearance bei der Hämodialyse ($C_{1_{HD}}$) wird die nachfolgende Gleichung, wobei vereinfacht Q dem Blutfluß, C_A der Konzentration im "arteriellen", zufließenden Blut und

C_V der Konzentration im venösen, abfließenden Blut entspricht, herangezogen.

$$C1_{HD} \text{ (ml/min)} = Q \cdot [(C_A - C_V)/C_A]$$

Eine mögliche Adsorption einer Substanz an die Membranoberfläche wird hier insofern berücksichtigt, als daß fehlende Konzentrationen im Dialysat nicht zu falsch niedrigen Clearance-Angaben führen können.

Bei der Berechnung der Clearance-Leistung bei Hämofiltrationsverfahren wird die Konzentration im Ultrafiltrat (C_{UF}) als Grundlage herangezogen.

$$Sc = C_{UF}/C_A$$

Wobei Sc dem Sieving-Koeffizient, C_A der Serumkonzentration im arteriellen, zuführenden Schenkel entspricht. Hieraus ergibt sich für die Hämofiltrationsclearance ($C1_{HF}$) folgende Formel:

$$C1_{HF} \text{ (ml/min)} = Sc \cdot UFR$$

Eine nicht meßbare Konzentration im Ultrafiltrat bedeutet somit, daß die entsprechende Substanz scheinbar nicht eliminiert wird, auch wenn $C_V \neq C_A$ ist. Substanzen, die wesentlich durch Adsorption eliminiert werden, gelten aufgrund dieser Clearance-Formel fälschlich als nicht dialysabel.

Einfluß des Dialyseverfahrens und der Flußgeschwindigkeiten auf die Elimination

Erwartungsgemäß besteht ein Unterschied in der Elimination einer Substanz, wenn ein intermittierendes oder kontinuierliches Verfahren bzw. eine arterio-venöse oder venovenöse kontinuierliche HD, HF oder HDF angewendet wird. Zusätzlich wird die Clearance-Leistung auch noch vom Blutfluß bzw. Dialysatfluß beeinflusst (Abb. 2).

Abbildung 2: Vancomycin-Clearance in Abhängigkeit vom Dialysatfluß bei kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration. Mod. nach Joy et al.



bitte hier klicken...

D. h. je höher der Blut- bzw. Dialysatfluß ist, umso größer fällt die Clearance-Leistung aus. Bei fixen Antibiotika-Kombinationen wie Amoxicillin-Clavulansäure, Piperacillin-Tazobactam oder Imipenem-Cilastatin ist die unterschiedliche pharmakokinetische Charakteristik bei der Anwendung zu berücksichtigen. Einerseits kann die antimikrobielle Wirksamkeit beispielsweise durch verstärkte Elimination von Amoxicillin bei Amoxicillin-Clavulansäure vermindert sein oder andererseits eine Kumulation auftreten wie dies von Tazobactam bzw. Cilastatin bekannt ist (Abb. 3).

Abbildung 3: Unterschiedliche Clearance von Imipenem und Cilastatin bei Hämofiltration. Mod. nach Keller et al.

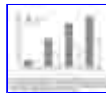


bitte hier klicken...

Einfluß von Membraneigenschaften auf die Elimination

Bei Antibiotika mit geringer therapeutischer Breite können unterschiedliche Membranen wesentlich die Dosierungsempfehlungen beeinflussen. Beispielsweise galt für Vancomycin bei Low-Flux HD mit einer Cuprophane-Membran eine Dosierung von 1 g Vancomycin/Woche, während bei einer Polysulfon High-Flux HD 1 g Vancomycin nach jeder HD verabreicht werden muß. Auch Teicoplanin galt lange Zeit als wenig bzw. nicht dialysabel; jedoch auch Teicoplanin wird durch Polysulfon High-Flux Membranen signifikant eliminiert. Neben dem Membranmaterial spielt auch die Größe der Membranoberfläche eine wesentliche Rolle, wie dies beispielsweise für Vancomycin, Gentamicin oder Ofloxacin nachgewiesen wurde (Abb. 4).

Abbildung 4: Einfluß der Größe der Membranoberfläche auf die Vancomycin-Clearance. Mod. nach Lanese et al.



bitte hier klicken...

Bei der kontinuierlichen Hämofiltration kann die Adsorption sowie die Sekundärmembranbildung die Elimination von stark eiweißgebundenen Substanzen signifikant beeinflussen. In einer eigenen Studie mit Teicoplanin konnten wir zeigen, daß bei kontinuierlicher HF mit derselben Membran über einen Zeitraum von 48 Stunden die Elimination in den ersten 24 Stunden deutlich größer ausfällt als in den folgenden 24 Stunden. Auch dies sollte bei der Dosierung berücksichtigt werden (Abb. 5).

Abbildung 5: Unterschiedliche Elimination von Teicoplanin in Abhängigkeit der Verwendungsdauer einer hochpermeablen Membran



bitte hier klicken...

Rebound-Phänomen

Ein Rebound tritt immer dann auf, wenn die Elimination einer Substanz aus dem Blut durch z.B. Hämodialyse schneller erfolgt, als diese aus dem Gewebe zurück in den Blutkreislauf diffundieren kann. Das Rebound-Phänomen gewinnt an Bedeutung bei Medikamenten mit enger therapeutischer Breite, da eine Überdosierung bei Nichtberücksichtigung auftreten könnte. Literaturangaben zum Rebound von Medikamenten sind allerdings selten und stark unterschiedlich, sodaß Konsequenzen für

die klinische Routine noch nicht abzuleiten sind.

Pharmakodynamik der Antibiotika-Therapie im Rahmen der Nierenersatztherapie

β -Laktam-Antibiotika wie Penicilline, Cephalosporine oder Carbapeneme erzielen ihre beste antimikrobielle Wirksamkeit, wenn der Serumspiegel das vier- bis fünffache der minimalen Hemmhofkonzentration (MHK) über 40-60% des Dosierungsintervalles (T) beträgt ($T > MHK$). Ein hoher Spitzenspiegel bringt keinen zusätzlichen Vorteil. Aminoglykoside hingegen zeichnen sich durch eine konzentrationsabhängige Abtötungsrate aus; d.h. je höher der Spitzenspiegel ist, desto besser die mikrobiologische Wirksamkeit.

Eine Studie unserer Gruppe mit Cephalosporinen konnte nachweisen, daß eine Dosierung von 2 g Cefpirom bzw. Cefepime parenteral nach jeder Hämodialyse ausreichend hohe Serumspiegel über 48 h bis 72 h gewährleistet (Abb. 6).

Abbildung 6: Multi-dose Pharmakokinetik von Cefepime bei Hämodialysepatienten



bitte hier klicken...

Dieser Applikationsmodus erlaubt unter Ausnützung der pharmakokinetischen-pharmakodynamischen Vorteile eine optimale antimikrobielle Therapie, eine Reduzierung der Therapiekosten und eine Complianceverbesserung bei den Patienten. Eine kürzlich publizierte Studie nützte hohe Spitzenspiegel vor Dialysebeginn bei Aminoglykosiden mit nachfolgender Hämodialyse aus, um die antimikrobielle Wirksamkeit zu verbessern und die Toxizität zu minimieren.

Schlußfolgerung

Die Dosisfindung für Antibiotika bei Hämodialyse oder Hämofiltration hängt von zahlreichen Faktoren ab, sodaß keine exakten Empfehlungen möglich bzw. vorhanden sind. Für zahlreiche Substanzen gibt es überhaupt keine oder nur alte Daten, die für die modernen Hämodialyse- und Hämofiltrationsverfahren nicht angewandt werden können.

Tabelle 4 soll als Versuch einer praxisorientierten Dosisempfehlung für einige Antibiotika dienen, ohne jedoch den Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. Die zunehmende Anzahl dialyse- bzw. hämofiltrationspflichtiger Patienten und das erhöhte Infektionsrisiko dieser Patientengruppe machen entsprechende Studien und fundierte Dosierungsempfehlungen wünschenswert.

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen pro Tag für Antibiotika bei Hämodialysepatienten und Intensivpatienten mit Hämofiltration basierend auf 70 kg Körpergewicht

Antibiotikum	Normale	Hämodialyse	Hämofiltration
Penicilline:			
Amoxicillin/Clavulansäure ^{a)}	3 x 2,2 - 4,4 g	1 x 2,2 g	3 x 2,2 g
Ampicillin	3 x 2,0 - 5,0 g	2 x 1,0 g	2 x 1,0 g

Flucloxacillin	3 - 4 x 2,0 g	3 x 1,0 g	3 x 2,0 g
Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 - 9,0 g	2 x 4,5 g	3 x 4,5 g
Cephalosporine:			
Cefepim	2 - 3 x 2,0 g	1,0 - 2,0 g post HD	2 x 2,0 g
Cefpirom	2 - 3 x 2,0 g	1,0 - 2,0 g post HD	3 x 2,0 g
Ceftazidim	3 x 2,0 g	1 x 1,0 g	3 x 2,0 g
Ceftriaxon	1 x 2,0 - 4,0 g	1 x 4,0 g	2 x 2,0 g
Carbapeneme:			
Imipenem/Cilastatin	3 - 4 x 1,0 g	3 x 0,25 - 0,5 g	3 x 1,0 g
Meropenem	3 x 1,0 - 2,0 g	1 x 0,25 - 0,5 g	3 x 1,0 g
Chinolone:			
Ciprofloxacin	2 - 3 x 400 mg	2 x 100 mg	3 x 200 mg
Ofloxacin ^{b)}	1 - 2 x 400 mg	1 x 200 mg	1 x 300 mg ?
Levofloxacin	1 x 500 - 1000 mg	1 x 125 mg	1 x 500 - 1000 mg
Diverse Antibiotika:			
Clindamycin	3 x 900 - 1200 g	3 x 600 - 900 mg	3 x 600 - 1200 mg
Fosfomycin	3 x 8,0 g	1 x 2,0 g	1 x 2,0 g ?
Metronidazol	1 x 1,5 g	1 x 1,0 g	1 x 1,5 g
Rifampicin	1 x 10 mg/kg	1 x 5 mg/kg	1 x 5 mg/kg
Aminoglykoside: c)			
Amikacin	15 mg/kg	5 - 7,5 mg/kg post HD	5 - 7,5 mg/kg
Gentamicin	3,0 - 5,0 mg/kg	1 - 2 mg/kg post HD	1 - 2 mg/kg
Netilmicin	4,0 - 7,5 mg/kg	1 - 2 mg/kg post HD	1 - 2 mg/kg
Glykopeptide: c)			
Teicoplanin	1 x 12 - 15 mg/kg	12 mg/kg post HD	12 mg/kg
Vancomycin	3 x 0,5 - 1,0 g	1,0 g post HD	1 x 1,0 g
Antimykotika:			
Ampotericin B	1 x 1,5 mg/kg	1 x 1,5 mg/kg	1 x 1,5 mg/kg
Fluconazol	1 x 10 mg/kg	100 mg post HD	1 x 10 mg/kg
Virustatika:			
Acyclovir	3 x 10 mg/kg	1 x 5 mg/kg	1 x 5 mg/kg
Gancyclovir	2 x 5 mg/kg	1 x 1,5 mg/kg post HD	5 mg/kg/48 h

a) Die empfohlene Dosierung 600 mg Amoxicillin/Clavulansäure täglich nach einer einmaligen Loadingdosis von 1200 mg erscheint unterdosiert zu sein.

Es liegen keine Dosierungsempfehlungen für die kontinuierliche Hämodialyse vor.

b) Aus klinischer Sicht stellt sich die Frage, ob nicht eine dreimal tägliche Gabe sinnvoller ist.

c) Die angegebene Dosierung entspricht der Loadingdosis. Weitere Dosierungen sind anhand der Talspiegelbestimmung anzupassen.

Anschrift des Verfassers:

a. o. Univ.-Prof. Dr. F. Thalhammer

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie,

Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

[zurück zum Inhalt](#)

Antibiotika-induzierte Nephrotoxizität

Ch. Wenisch

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

Schlüsselwörter

Zusammenfassung

Key-words

Summary

Einleitung

Aminoglykosid- Nephrotoxizität

β-Laktam-Antibiotika

Cotrimoxazol

Doxycyclin, Minocyclin

Gyrasehemmer

Amphotericin B

Andere Antibiotika

Schlußfolgerung

Literatur

Schlüsselwörter:

Antibiotika, akutes Nierenversagen, Nephritis, Tubulusnekrose, Hypersensitivität

Zusammenfassung

Bei Risikopatienten (hohes Alter, schlechte Hydrierung, Elektrolytstörungen, Hypotonie, vorbestehende Nierenerkrankung bzw. bei Transplantierten), die mit Antibiotika mit einem hohen Nephrotoxizitätsrisiko (Aminoglykoside, Amphotericin B) behandelt werden müssen, können prophylaktische Maßnahmen vor der Applikation und das Monitoring der Talspiegel bei Aminoglykosiden sowie eine sorgfältige Überwachung potentieller Nebenwirkungen das Auftreten eines Antibiotika-induzierten Nierenversagens verhindern.

Key-words:

Antimicrobial substances, acute renal failure, nephritis, renal tubular necrosis, hypersensitivity vasculitis

Summary

In high-risk patients (advanced age, poor hydration, electrolyte disturbance, hypotonus, preexisting renal disease, renal transplant recipients) receiving antimicrobial drugs associated with risk for nephrotoxicity (glycopeptides, aminoglycosides, amphotericin B, etc.) the monitoring of through levels of e.g. aminoglycosides and the careful assessment of renal function can obviate antimicrobial drug associated renal failure.

Einleitung

Die Niere ist häufig der Ort von toxischen Interaktionen, da viele Substanzen primär von der Niere ausgeschieden werden und so dort potentiell hohe Konzentrationen erreichen. Die Aminoglykoside, Glycopeptide und Cephalosporine sind Antibiotikaklassen, für die das zutrifft. Im Gegensatz dazu steht Amphotericin B, welches nephrotoxisch ist, jedoch kaum renal ausgeschieden wird. Andere Antibiotika verursachen oft subtile renale Störungen, die rasch erkannt werden sollten, um deletäre Konsequenzen zu vermeiden. Zu diesen Veränderungen zählen die akute allergische interstitielle Nephritis, Vaskulitiden, Veränderung im Elektrolytstoffwechsel und die renale tubuläre Nekrose. Zudem können Infektionen, durch Endotoxine und andere Mediatoren getriggert, per se ein akutes Nierenversagen auslösen und den Verlauf komplizieren [1, 2]. Weiters können Arzneimittelinteraktionen mit z.B. Cyclosporin A, FK-506, Cisplatin oder Diuretika ein Nierenversagen auslösen. In dieser Arbeit werden die verschiedenen Substanzklassen hinsichtlich ihrer nephrotoxischen Potenz abgehandelt.

Aminoglykosid- Nephrotoxizität

Aminoglykoside werden ohne vorhergehende Metabolisierung primär durch glomeruläre Filtration ausgeschieden [3]. Ein Teil der filtrierten Fraktion wird durch die apikalen Membranen der proximalen Tubuluszellen via Endozytose transportiert, um dann in hohen Konzentrationen innerhalb von Lysosomen sequestriert zu werden [3]. Im Vergleich zur lysosomalen Aufnahme ist die Ausscheidung aus den Lysosomen sehr langsam. So kommt es sehr rasch zu toxischen intrazellulären Spiegeln, auch unter Standardtherapie (5.000-12.000 ug/Lysosom). Die Aminoglykosid-Nephrotoxizität ist so mit einer Inzidenz von 7-36% sehr häufig [4, 5].

Die pathogenetische Bedeutung der Anreicherung dieser Substanzen in Tubuluszellen wird durch folgende Befunde unterstrichen:

1. Eine Nekrose tritt nur in Nephronen auf, in denen Aminoglykoside absorbiert wurden.
2. Das Ausmaß der Aminoglykosid-Nephrotoxizität korreliert mit der Konzentration des Arzneimittels im Nierenkortex.
3. Bei Ratten mit Diabetes mellitus korreliert die Toxizität mit der Akkumulationsrate [5,6].

Der zweite Schritt in der Pathogenese der Aminoglykosid-Nephrotoxizität ist die Interaktion mit intrazellulären Strukturen. Die Bindung an anionische Phospholipide ist der wesentliche Mechanismus. Die Aminoglykoside sind Polykationen und können sowohl elektrostatisch an anionische Phospholipide als auch via Wasserstoffbrücken zwischen Aminogruppen des Aminoglykosids und Carbonylgruppen der Phospholipide binden [7]. Diese Bindung führt zu einer Veränderung der biophysischen und funktionellen Eigenschaften der Membranphospholipide. Es kommt so zu einer Neutralisation der Oberflächenspannung, verminderten Permeabilität, verminderten Fluidität und vermehrter Aggregation [5,6,7].

In vivo führt das zu kortikaler renaler Phospholipidose und Phospholipidurie [5, 6, 7].

Beides tritt nach der Akkumulation der Phospholipide in Lysosomen in Form von Myeloidkörpern, die das Ergebnis der Aminoglykosid-induzierten Beeinträchtigung der lysosomalen Phospholipidasen sind, auf [8,9, 10].

Die gestörte Lysosomenfunktion ist eine weitere Folge der Aminoglykosid-Nephrotoxizität. Das führt zu einem gestörten Abbau von absorbierten Proteinen in proximalen Tubuluszellen [11]. Ob das durch eine Beeinträchtigung von Lysosomenenzymen oder durch die Beeinträchtigung der Lysosomenfunktion zustande kommt, ist unbekannt. Es wurde jedoch gezeigt, daß Aminoglykoside Lysosomen "undicht" machen [12, 13]. So können potente saure Hydrolasen freigesetzt werden, die wiederum andere Membransysteme schädigen. Weiters können hohe intrazytosolische Aminoglykosidkonzentrationen andere Organellen schädigen: Eine Hemmung der Mitochondrienaktivität, der mikrosomalen Proteinsynthese sowie die Hemmung der Phosphatidyl-4,5-biphosphonaten Kaskade und die Produktion reaktiver Sauerstoffradikale wurden diesbezüglich beschrieben [5]. Der Zelltod ist schließlich der Nettoeffekt einer Vielzahl von metabolischen Derrangements und nicht nur eines einzelnen Prozesses. Die klinischen Zeichen der Aminoglykosid-Nephrotoxizität reichen von mäßigem, sonst asymptomatischem Ansteigen der Retentionsparameter über die Ausbildung eines Fanconi-Syndroms bis zum dialysepflichtigen Nierenversagen.

Tabelle 1: Risikofaktoren bei Aminoglykosid-Nephrotoxizität

<p>Patient: hohes Alter vorbestehende Niereninsuffizienz Dehydration und Volumenmangel (klinisch bedeutungsvoll) Kaliummangel Magnesiummangel Leberzirrhose Sepsis metabolische Azidose Fettsucht weibliches Geschlecht</p> <p>Antibiotikum: hohe Dosis lange Therapiedauer häufiges Dosierungsintervall</p> <p>Arzneimittelinteraktionen: Cisplatin Vancomycin Calciumantagonisten Kontrastmittel nicht-steroidale Antirheumatika Angiotensin-Converting-Enzym Inhibitoren Methoxyfluran Schleifendiuretika (sekundär durch Volumendepletion) Aminosäuren</p>

Die Risikofaktoren für eine Aminoglykosidtoxizität sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache (Hypovolämie, Herzversagen, arterielle Hypertension, Diabetes mellitus), Behandlungsdauer mehr als 10 Tage und Überdosierung sind die wesentlichen Risikofaktoren.

Aufgrund klinischer und antimikrobieller Vorteile sollte die errechnete Tagesdosis auf einmal verabreicht werden [8, 9, 10, 11, 12, 15, 18, 19, 20, 21, 22]. Das Verhältnis Spitzenkonzentration/minimale Hemmkonzentration korreliert bei Aminoglykosiden (wie z.B. auch bei Chinolonen) mit der klinischen Effizienz [20]. Die Spitzenkonzentration sollte 10x höher als die minimale Hemmkonzentration sein. So hohe Konzentrationen können therapeutisch jedoch nur bei Einmaldosierung erreicht werden. Bei Aminoglykosiden gibt es das Phänomen der verminderten Aufnahme in Bakterien nach vorhergehender Aminoglykosidexposition, welches zu einem verminderten Abtöten der Bakterien führt. Da dieser Effekt selbstlimitiert ist und einige Stunden dauert, bietet die Einmalgabe auch

unter diesem Aspekt einen Vorteil [21].

Weiters führen Aminoglykoside zu einem sogenannten post-antibiotischen Effekt, bei dem das Bakterienwachstum über längere Zeit nach einer Aminoglykosidverabreichung auch ohne signifikante Antibiotikakonzentrationen gehemmt ist. In der letzten Metaanalyse (die zwei vorhergehende Metaanalysen zusammenfaßt) [18,19,20,21,22] wurde ein nicht-signifikanter Trend in Richtung bessere Effizienz und weniger Nephrotoxizität mit Einmaldosierung gesehen. Eine Ausnahme könnte die Behandlung der Enterokokken-Endokarditis sein, bei der im Tierversuch die mehrmals tägliche Gabe effektiver als die Einmalgabe war [16, 17].

Unterschiede hinsichtlich der nierenschädigenden Wirkung verschiedener Aminoglykoside werden im Schrifttum verschieden diskutiert: In einer Studie fand man eine weniger nephrotoxische Wirkung bei Amikacin, andere Autoren favorisieren Netilmicin und wieder andere finden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Nephrotoxizität. [18, 19, 20]. Durch die Dosierung nach Lebensalter, Gewicht und Nierenfunktion, bei der Vermeidung der Risikofaktoren (insbesondere Hypovolämie durch Diuretikatherapie), bei einer kurzen Behandlungsdauer (4 - < 10 Tage), sowie durch die Messung des Talspiegels bei Risikopatienten ist das Aminoglykosid-induzierte Nierenversagen heute eine vermeidbare Komplikation geworden [21, 22, 23, 24, 25, 26]. Die durchschnittliche Tagesdosis von Gentamicin bzw. Netilmicin bei normaler Nierenfunktion liegt heute bei 400 mg/1x täglich.

β-Laktam-Antibiotika

Zu den β-Laktamen zählen Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme. Die β-Laktame können in folgender Reihenfolge durch die Nekrose proximaler Tubuluszellen ein akutes Nierenversagen verursachen: Cephaloglycin > Cephaloridin >> Cefaclor > Cefazolin > Cephalothin >>> Penicilline, Cephalexin und Ceftazidim [27, 28]. Die selektive Toxizität kommt durch die Anreicherung durch das Transportsystem für organische Anionen und die Kapazität zur Interaktion mit intrazellulären Strukturen zustande. Die Bedeutung dieses Mechanismus wird unterstrichen durch:

1. Toxizität tritt nur bei Laktamen auf, die durch dieses Transportsystem sezerniert werden.
2. Toxizität kann durch die Hemmung des Anionentransports verhindert werden.
3. Maßnahmen, die zu einer vermehrten Aufnahme führen, verstärken die Nephrotoxizität. Das Produkt von tubulärer Zellkonzentration und Zeit (area under the curve, AUC) ist der wesentliche Maßstab der Toxizität.

Man kennt zwei verschiedene Mechanismen, die die tubuläre Toxizität von β-Laktamen medieren:

1. die Peroxidation von Lipiden (wird vor allem von Cephaloridin verursacht [29],
2. alle anderen nephrotoxischen β-Laktame können zu einer Beeinträchtigung der Mitochondrienfunktion führen [27, 28, 29, 30]. Dies wurde in Tierversuchen durch:

1. die Korrelation des nephrotoxischen Potentials der Substanzen mit dem Ausmaß der Hemmung der Mitochondrienatmung;
2. zur irreversiblen Hemmung kommt es 1h nach Verabreichung einer toxischen Dosis; und
3. die verminderte Mitochondrienfunktion geht dem Auftreten von ultrastrukturellen Mitochondrienveränderungen, die einem ischämischen oder Zyanidschaden entsprechend voraus.

Man nimmt an, daß ein irreversibler Schaden durch die Konsequenz einer Inaktivierung des Anionenträgers der Mitochondrienmembran zustande kommt (durch β -Laktam-induzierte Azylierung). Das Potential den Transporter zu inaktivieren ist in vitro unterschiedlich: Ceftazidim > Cefaclor > Cephaloglycin > Cephalothin > Cephaloridin > Cephazolin >> Penicilline >> Cephalexin [22,23,25]. Diese Reihenfolge entspricht aber nicht den nephrotoxischen Potentialen der Substanzen: Ceftazidim und Cefaclor führen in vitro zu ausgeprägter Azylierung, weisen aber in vivo eine niedrige intrazelluläre Anreicherung auf (etwa 7 bzw. 37% der von Cephaloridin und Cephaglycin), wodurch das nephrotoxische Potential mitigiert ist.

Der Toxizitätsmechanismus von Imipenem ist ebenfalls der Mitochondrienschaden [30, 31]. Imipenem wird gemeinsam mit Cilastatin, welches den enzymatischen Abbau von Imipenem durch Dihydropeptidasen im Bürstenraum inhibiert und die Nephrotoxizität von Imipenem limitiert, verabreicht. Meropenem wird nicht von der Dihydropeptidase abgebaut und kann so ohne Enzymhemmer verabreicht werden. Meropenem ist nur bei ultrahoher Dosierung in Tierversuchen nephrotoxisch [32, 33, 34]. Die Inzidenz einer reversiblen Kreatininerhöhung bei 3.220 behandelten Patienten beträgt 0,2% [35].

Die Inzidenz und der Schweregrad der β -Laktamen-assoziierten Nephrotoxizität wird potenziert durch die gleichzeitige Gabe von Aminoglykosiden [36, 37, 38, 39], durch renale Ischämie [40] und Endotoxinämie [41,42]. Generell haben Pyridinium-substituierte Cephalosporine (Cefsoludin, Cephaloridin, Ceftazidim, Cefpirom) in Versuchstieren ein höheres nephrotoxisches Potential als andere Cephalosporine. Einzelfälle von akuter Tubulusnekrose werden nur bei krasser Überdosierung von z.B. 40 g Cefalotin/d [44] oder 24 g Cefamandol [43] gesehen. In der Entwicklung der Cephalosporine von der 1. bis zur 4. Generation ging die tubulotoxische Potenz aufweniger als ein Zehntel zurück [45,46,47].

Ein weiterer Nephrotoxizitätsmechanismus bei β -Laktamen ist die Antibiotika-assoziierte Nephritis. Auch andere Antibiotika können zu Nephritis führen (Tab. 2). Klinisch ist die Erkrankung durch eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, die etwa 15 Tage (2 - 44 Tage) nach der Verabreichung des Antibiotikums auftritt, gekennzeichnet. Meistens sind weitere Zeichen einer allergischen Reaktion vorhanden: Fieber, Hautausschlag und Gelenkschmerzen treten in 10 - 40% der Fälle auf.

Tabelle 2: Antibiotika-induzierte akute interstitielle Nephritis

Amoxicillin, Ampicillin	Erythromycin
Penicillin G, Oxacillin	Trimethoprim
Cefalexin, Cefoxitin	Sulfonamide
Cefotaxim, Cefaclor	Doxycyclin
Ciprofloxacin, Norfloxacin	Vancomycin
Nitrofurantoin	Fusidinsäure
Tuberkulostatika	
Pyrazinamid	Ethambutol
Isoniazid	Rifampicin

Eosinophilie bei 35 - 100%; bei 40 -100% der Patienten kann man Eosinophile auch im

Urin finden [48]. Die meisten Patienten sind oligurisch, Proteinurie ist selten (meist < 1 g/24h); häufig findet man jedoch Erythrozyten und Leukozyten im Harnsediment; die Natriumkonzentration im Harn ist erhöht (> 40 mmol/L); bis zu 35% müssen dialysiert werden. Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch ein mononukleäres interstitielles Infiltrat mit vielen Eosinophilen, interstitiellem Ödem und auch manchmal Tubulusschäden.

Die akute interstitielle Nephritis ist üblicherweise nach dem Absetzen des verantwortlichen Antibiotikums spontan reversibel. In nicht-kontrollierten Studien konnten Steroide die Restitutio beschleunigen [47]. Die Verabreichung von Steroiden wird so bei fehlender Spontanheilung nach 10 Tagen empfohlen. Auch nach längerer Hämodialyse (bis zu 4 Monaten) konnte die Nierenfunktion mit Steroiden wieder hergestellt werden [48].

Das nicht-tubulotoxische Aztreonam kann zu akuter interstitieller Nephritis führen [49]. Als Nebenwirkung von Ceftriaxon ist die Bildung von Präzipitaten in der Gallenblase, die aus Kaliumsalzen des Ceftriaxons bestehen, bekannt [50]. Diese "Sludge-Bildung" bedarf keiner speziellen Behandlung und ist reversibel. In einigen Fällen, vor allem bei Kindern, die wegen einer Meningitis hochdosiert behandelt wurden, wurde auch das Auftreten von postrenalen Nierenversagen beschrieben [51,52]. Es kam auch hier zur Konkrementbildung in den ableitenden Harnwegen, wobei mittels Infrarotspektroskopie bzw. Massenspektroskopie zweifelsfrei nachgewiesen wurde, daß es sich um Ceftriaxon-Verbindungen handelt. Bei der Hochdosistherapie mit Ceftriaxon und typischen klinischen Zeichen eines Nierensteins bzw. Nierenversagen, sollte an diese Komplikation gedacht werden.

Cotrimoxazol

Trimethoprim interferiert mit der tubulären Kreatininsekretion und vermindert diese [53, 54, 55, 56]. Daher sieht man nicht selten einen geringen Kreatininanstieg und eine Abnahme der Kreatininclearance. Diese Veränderungen sind in der Regel nicht Ausdruck eines Nierenschadens: das glomeruläre Filtrat bleibt unverändert, wie simultane Messungen der 51-Chrom-EDTA-Clearance zeigen [54]. Sehr rasch progrediente Steigerungen der Serumkreatininkonzentrationen weisen auf eine Cotrimoxazol-induzierte Nephropathie hin.

Die nephrotoxischen Mechanismen bei Sulfonamiden sind:

1. Kristallisation in den Sammelrohren (vor allem bei Hochdosistherapie wie z.B. bei Pneumocystis carinii Pneumonie; diese Komplikation tritt besonders bei saurem Harn-pH auf und kann eventuell durch ausreichende Hydrierung und gegebenenfalls Alkalisierung des Urins verhindert werden);
2. Tubulusnekrosen [53];
3. interstitielle Nephritis [54]; und
4. membranproliferative Glomerulonephritis [55]. Der toxische Nierenschaden tritt selten auf, kann aber irreversibel sein [56].

Doxycyclin, Minocyclin

Das Fanconi-Syndrom (mit den Kardinalsymptomen Polyurie, Glucosurie, Hyperkalzurie, Hyperphosphaturie) kommt nach der Verabreichung von veralteten Tetrazyklinen vor und wird durch deren Zersetzungsprodukte, z.B. Anhydro-4-epi-Tetrazyklin, verursacht. Weiteres können alte Tetrazykline durch den antianabolen Effekt eine progressive Azotämie verursachen. Doxycyclin führt jedoch nicht zu Azotämie [58], obwohl es ebenso antianabol wirkt. Die Langzeittherapie mit Minocyclin (100 mg/die) bei Akne führte hingegen zu einem BUN-Anstieg bei einigen Patienten [58].

Gyrasehemmer

Kristallurie trat bei Norfloxacin [59, 60, 61] und Ciprofloxacin [62, 63, 64, 65, 66] bei Hochdosistherapie (1000 mg/die) und basischem Harn nach Bicarbonatgabe (verminderte Löslichkeit) auf. Die Inzidenz beträgt bei Ciprofloxacin 1 : 31.500 Patienten (Bayer International Clinical Data Pool). In klinischen Studien mit Ofloxacin [67], Temafloxacin [68] und Lomefloxacin [69] wurde Kristallurie nicht beobachtet. Die Harnkristalle sind ein Komplex aus Antibiotikum (inklusive Metaboliten) plus Magnesium plus Protein [70].

Eine akute interstitielle Nephritis nach Ciprofloxacin [71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79], Ofloxacin und Norfloxacin [80] ist extrem selten. Die klinischen Zeichen, Verlaufsform und Histologie entsprechen der durch andere Antibiotika verursachten akuten interstitiellen Nephritis (siehe oben [71,72,73,74,75]). Ein Patient mit nephrotischem Syndrom nach Norfloxacin wurde beschrieben [82].

Selten (1 : 100.000 Patienten) kann es bei dem Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen, Vaskulitis oder Serumkrankheit zu einer Mitbeteiligung der Niere kommen [83]. Generell sind nephrotoxische Wirkungen von Norfloxacin, Ofloxacin und Ciprofloxacin selten. Sie treten etwa mit einer Frequenz von 1 : 80.000 (das entspricht 1 Fall in 660.000 Behandlungstagen) auf [81].

Glykopeptide

Im Schrifttum variieren die Raten der Vancomycin induzierten Nephrotoxizität von 0 - 44% [84]. Die Mechanismen der Vancomycin-Toxizität in der Niere reichen von akuter interstitieller Nephritis und Hypersensitivitäts-Vaskulitis bis zu akuter Tubulusnekrose (Tab. 3) [85].

Verschiedene Risikofaktoren wurden genannt:

1. Lebensalter (7,8% bei 40jährigen vs 18,9% bei 74jährigen Patienten) [84];
2. Schleifendiuretika (via Salzverlust und Hypoalbuminämie);
3. gleichzeitige Verabreichung von Aminoglykosiden [86] ;

Tabelle 3: Antibiotika-induzierte akute Tubulusnekrose

Aminoglykoside (proximaler Tubulus)
Amphotericin B (distaler Tubulus)
Ciprofloxacin
Foscarnet
Pentamidin
Rifampicin
Vancomycin

4. Talspiegel > 10 mg/L [87, 88, 89];
5. gleichzeitige Verabreichung von Amphotericin B [90, 91]; und
6. Therapiedauer [84, 87].

Bei Messung der Talspiegel (< 10 mg/L) bei Risikopatienten sowie ausreichender Hydrierung und Elektrolytbilanz ist jedoch das Auftreten eines Nierenversagens unter Vancomycintherapie eine vermeidbare Komplikation.

Die Inzidenz des Teicoplanin-induzierten Nierenversagens ist weit niedriger. In der Literatur wurden nur sporadische Fälle beschrieben [91]. Bei Einhalten derselben Kautelen wie bei Vancomycintherapie ist ein Nierenversagen durch Teicoplanin unwahrscheinlich.

Amphotericin B

Amphotericin B führt dosisabhängig zu Nephrotoxizität im Sinne von Azotämie und veränderter Tubulusfunktion mit defekter Azidifikation und dem Verlust von Kalium und Magnesium [93], (Tab. 3). Tierstudien zeigten, daß Amphotericin B die glomeruläre Filtrationsrate durch einen Anstieg der renalen vaskulären Resistenz beeinträchtigt. Das betrifft sowohl affarente wie auch efferente Arterien und ist nicht durch renale Nerven, Angiotensin II, endotheliale Faktoren oder tubuloglomeruläres "feedback" mediiert [94, 95, 96, 97]. Die hämodynamischen Veränderungen können durch Kalziumkanal-Blocker [95, 98], einen selektiven Dopamin A Rezeptor Antagonisten [99], Salzzufuhr [93], oder Mannitol [100] abgeschwächt werden. In einer in vitro Untersuchung wurde gezeigt, daß 40% der Nephrotoxizität durch Deoxycholat, das Amphotericin B-Trägermolekül, bedingt sind [101]. Die Nephrotoxizität konnte durch die Komplexbildung von Amphotericin B mit Cholesterolsulfat komplett verhindert werden [101]. Das deutet daraufhin, daß Amphotericin B mit Cholesterol-hältigen Membranen interagiert was zu einer vermehrten Permeabilität von z.B. Kalium, Magnesium, Kalzium oder Bicarbonat führt [102]. Es ist unklar, weshalb die Niere die Prädilektionsstelle der Amphotericin B-Toxizität ist, da die renale Clearance niedrig ist (etwa 1 ml/min,) [103]. Etwa 0,3 - 2% der verabreichten Amphotericin B-Dosis bindet an Nierengewebe; die genaue toxische Konzentration ist unbekannt [104].

Klinische Auswirkungen der Toxizität sind:

1. distal renale tubuläre Azidose, als Ausdruck der Tubulustoxizität (reversibel),
2. nephritogener Diabetes insipidus [105], sowie
3. irreversible Niereninsuffizienz (meist bei Verabreichung von kumulativen Dosen > 5 g).

Von praktischer Seite sollte bei einer Behandlung mit Amphotericin B für eine adäquate Hydrierung, Supplementierung mit Natrium, Chlorid, Bicarbonat, Kalium und Magnesium und kurze Infusionsdauer (z.B. 1 h) gesorgt werden. Supportiv können weiters Mannitol [106, 107, 108], Pentoxifyllin, welches die Produktion vasodilatierender Prostaglandine fördert [109] und Antipyretika [110] eingesetzt werden. In einigen [111, 112, 113, 114, 115], aber nicht allen [116, 117, 118, 119] Studien mit der Verabreichung von Amphotericin B in Intralipid-Emulsion konnte die Nephrotoxizität von Amphotericin B reduziert werden, so

daß diese Maßnahme derzeit nicht generell empfohlen werden kann.

Die neuen liposomalen und lipid-hältigen Zubereitungen von Amphotericin weisen eine verminderte Nephrotoxizität auf [120, 121, 122, 123]. Abelcet ist eine Lipid-Komplex-Formation von Amphotericin B (ABLC). In einer Vergleichsstudie mit konventionellem Amphotericin war die Nephrotoxizität (Verdopplung des Serumkreatinins) mit 28% versus 47% signifikant reduziert [121]. Alle anderen Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Amphocil ist eine kolloidale Dispersion eines stabilen Komplexes von Amphotericin B und Cholesterolsulfat (ABCD). Die Inzidenz von Nephrotoxizität war ebenfalls im Vergleich zu konventionellem Amphotericin bei ABCD deutlich niedriger (8,2 versus 43,1 %, [122]. Akute Reaktionen bei/nach der Infusion (Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit...) traten jedoch nicht seltener auf [123]. Ambisome ist eine weitere liposomale Präparation von Amphotericin B. Bei dieser Präparation wurde in mehreren Studien eine deutliche Reduktion sämtlicher Nebenwirkungen beschrieben. Aufgrund der raschen Speicherung der Lipid-Präparate in der Leber und Milz sind höhere Dosen für eine effektive Therapie notwendig (bis zu 8 mg/kg).

Flucytosin und die Azolderivate (Ketokonazol, Fluconazol, Itrakonazol) führen im Gegensatz zu Amphotericin B nicht zu Nierenversagen.

Andere Antibiotika

Makrolide haben ein sehr geringes nephrotoxisches Potential. Es wurde so bisher im Schrifttum, trotz des langen Einsatzes dieser Antibiotika, erst über 2 Fälle von Erythromycin-assoziiertes akuter allergischer interstitieller Nephritis (spontan reversibel) berichtet (Tab. 4) [124, 125]. Für die neuen Makrolide (Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin) liegen keine Berichte vor.

Tabelle 4:
Hypersensitivitäts-Vaskulitis durch Antibiotika

β-Laktame	Chloramphenicol
Erythromycin	Dapson
Chinolone	Didanosid
Sulfonamide	Griseofulvin
Doxycylin	Isoniazid
Vancomycin	

Rifampicin kann vor allem bei intermittierender Therapie (z.B. 600 mg 1 x / Woche) zu einer intravaskulären Hämolyse und akutem Nierenversagen führen [126, 127, 128]. Die Inzidenz beträgt etwa 0,1%, wobei sich histologisch Zeichen einer interstitiellen Nephritis und Tubulusnekrose ohne vaskuläre oder glomeruläre Pathologie nachweisen lassen [129]. Nachdem Antirifampicin-Antikörper bei akutem Rifampicin-assoziierten Nierenversagen gefunden wurden [130], wird ein immunallergischer pathogenetischer Mechanismus angenommen. Bei einem Patienten kam es auch zu einer rapid progressiven Glomerulonephritis [131].

Über Fosfomycin-induziertes Nierenversagen liegen keine Berichte vor. Die Substanz wird jedoch zu 100% glomerulär ausgeschieden, es muß deshalb der hohe Natriumgehalt dieser Substanz berücksichtigt werden [132]. In einigen Studien konnte sogar eine nephroprotektive Wirkung mit Fosfomycin bei der Verabreichung von Cisplatin gezeigt werden [133]. Bei Clindamycin und Metronidazol wurde im Schrifttum über keine nephrotoxischen Ereignisse berichtet.

In der Literatur gibt es drei Fallberichte von Fusidinsäure-assoziiertem Nierenversagen [134, 135], welche auf eine allergische Reaktion zurückgeführt wurden.

Schlußfolgerung

Bei Risikopatienten (hohes Alter, schlechte Hydrierung, Elektrolytstörungen, Hypotonie, vorbestehende Nierenerkrankung bzw. bei Transplantierten), die mit Antibiotika mit einem hohen Nephrotoxizitätsrisiko (Aminoglykoside, Amphotericin B) behandelt werden müssen, können prophylaktische Maßnahmen vor der Applikation und das Monitoring der Talspiegel bei Aminoglykosiden sowie eine sorgfältige Überwachung potentieller Nebenwirkungen das Auftreten eines Antibiotika-induzierten Nierenversagen verhindern.

Literatur:

1. Welage L.S., Walawand C.A., Timm E.G., Grasel T.H.: "Risk factors for acute renal insufficiency in patients with suspected or documented bacterial pneumonia." *Ann. Pharmacother.* 28 (1994) 515-522.
2. Wiecek A., Zeier M., Ritz E.: "Role of infection in the genesis of acute renal failure." *Nephrol. dial. Transplant.* 9, Suppl 4 (1994) 40-44.
3. Kaloyanides G.J.: "Renal pharmacology of aminoglycoside antibiotics." In: Bianchi C., Bertelli A., Duarte C.G., ed. "Contributions to Nephrology." 52, Durg-Induced Nephrotoxicity. Karger, Basel (1984) 148-167.
4. Kahlmeter G., Dahlager J.: "Aminoglycoside toxicity - A review of clinical studies between 1975 and 1982." *J. Antimicrob. Chemother.* 194, 13 (Suppl A) 9-22.
5. Kaloyanides G.J.: "Aminoglycoside nephrotoxicity." In: Schrier R.W., Gottschalk C.W., ed. "Diseases of the Kidney, 5th edn." Little Brown & Co, Boston, (1993) 1131-1164.
6. Kaloyanides G.J.: "Metabolic interactions between drugs and renal tubulointerstitial cells: role in nephrotoxicity." *Kidney Int.* 39 (1991) 531-540.
7. Kaloyanides G.J.: "Drug-phospholipid interactions: role in aminoglycoside nephrotoxicity." *Renal Failure* 14 (1992) 351-357. .
8. Craig W.A.: "Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men." *Clin. Infect. Dis.* 26 (1998) 1-12.
9. Mingeot-Leclercq M.P., Piret J., Brasseur R., Tulkens P.M.: "Effect of acidic phospholipids on the activity of lysosomal phospholipidases and on their inhibition by aminoglycoside antibiotics -I: Biochemical analysis." *Biochem. Pharmacol.* 40 (1990) 489-497.
10. Mingeot-Leclercq M.P., Piret J., Tulkens P.M., Brasseur R.: "Effect of acidic phospholipids on the activity of lysosomal phospholipidases and on their inhibition by aminoglycoside antibiotics -II: Conformational analysis." *Biochem. Pharmacol.* 40 (1990) 499-506.
11. Ramsammy L.S., Josepovitz C., Lane B., Kaloyanides G.J.: "Effect of gentamicin on phospholipid metabolism in cultured rabbit proximal tubular cells." *Am. J. Physiol.* 256

(Cell Physiol 25) (1989) C204-C213.

12. Cojocel C., Docin N., Maita K., Sleight S.D., Hook J.B.: "Effects of aminoglycosides on glomerular permeability, tubular reabsorption and intracellular catabolism on the cationic low molecular weight protein lysozyme." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 68 (1983) 96-109.

13. Powell J.H., Reidenberg M.M.: "Further studies of the response of kidney lysosomes to aminoglycosides and other cations." *Biochem. Pharmacol.* 32 (1983) 3213-3220.

14. Morin J.P., Viotte G., Vanderwalle A., Van Hoof F., Tulkens P.M., Fillastre J.P.: "Gentamicin-induced nephrotoxicity: a cell biology approach." *Kidney Int.* 18 (1980) 583-590.

15. Bailyey T.C., Little J.R., Littenberg B., Reichley R., Dunagan W.C.: "A meta-analysis of extended interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides." *Clin. Infect. Dis.* 24 (1997) 786-95.

16. Fantin B., Carbon C.: "Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis." *Antimicrob. Agents. Chemother.* 34 (1990) 2387-91.

17. Marangos M.N., Nicolau D.P., Nightingale C.H., Quintiliani R.: "Influence of gentamicin (GEN) dosing interval on the efficacy of penicillin containing regimens in experimental *Enterococcal faecalis* endocarditis." In: Abstracts of the 36th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New Orleans). Washington DC: American Society for Microbiology (1996).

18. Ali M.R., Goetz M.B.: "A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides." *Clin. Infect. Dis.* 24 (1997) 796-809.

19. Verpooten A.G., Giuliano R.A., Verbist L., Eestermans G., De Broe M.E.: "Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin." *Clin. Pharmacol. Ther.* 45 (1989) 22-27.

20. Morre M.R.D., Lietmann P.S., Smith C.R.: "Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration." *J. Infect. Dis.* 155 (1987) 93-99.

21. Daikos G.L., Lolans V.T., Jackson G.G.: "First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use." *Antimicrob. Agents. Chemother.* 35 (1991) 117-123.

22. Gilbert D.N.: "Editorial response: meta-analysis are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides." *Clin. Infect. Dis.* 24 (1997) 816-819.

23. Fabrizii V., Thalhammer F., Hörl W.H.: "Aminoglykosid-induzierte Nephrotoxizität." *Wk. Klin. Wschr.* 109/21 (1997) 830-835.

24. De Broe M.E., Giuliano R.A., Verpooten G.A.: "Choice of drug and dosage regimen. Two important risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity." *Am. J. Med.* 80 (6B) (1986) 115-118.

25. Meyer R.D.: "Risk factors and comparisons of clinical nephrotoxicity of aminoglycosides." *AM. J. Med.* 80 (6B) (1986) 119-125.
26. Prins J.M., Weverling G.J., Blok K., Van Ketel R.J., Speelman P.: "Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy." *Antimicrob. Agents. Chemother.* 40 (1996) 2494-2499.
27. Tune B.M.: "The nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics." In: Hook J.B., Goldstein R.S., ed. *Toxicology of the Kidney*, 2nd edn. Raven Press, New York (1993) 257-287.
28. Tune B.M.: "The nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics: structure-activity relationships." *Comm. Toxicol.* 1 (1986) 145-170.
29. Goldstein R.S., Pasino D.A., Hewitt W.R., Hook J.B.: "Biochemical mechanisms of cephaloridine nephrotoxicity: time and concentration dependence of peroxidative injury." *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 87 (1986) 297-305.
30. Tune B.M., Fravert D., Hsu C-Y.: "Thienamycin nephrotoxicity: mitochondrial injury and oxidative effects of imipenem in the rabbit kidney." *Biochem. Pharmacol.* 38 (1989) 3779-3783.
31. Tune B.M., Hsu C.Y.: "The renal mitochondrial toxicity of betalactam antibiotics: In vitro effects of cephalexin and imipenem." *J. Am. Soc. Nephrol.* 1 (1990) 815-821.
32. Inoue K., Murugatroyd L.B., Jones D.V., Topharn J.C.: "Nephrotoxicity study of meropenem in rats and monkeys." *Chemotherapy* 40 (1992) 222-237.
33. Topharn J.C., Murgatroyd L.B., Jones D. v., Goonetilleke U.R.P., Wright J.: "Safety evaluation of meropenem in animals: studies on the kidney." *J. Antimicrob. Chemother.* 24 (1989) 287-306.
34. Topharn J.C., Murgatroyd L.B., Jones D. v.: "Assessment of the nephrotoxic potential of SM- 7339 in animal models." 4th European Congress of Clinical Microbiology 1989, Nice, 17-20 Apr., Abs 22/PP3, (1989) 17.
35. Norrby S.R., Newell P.A., Faulkner K.L., Lesky W.: "Safety profile of Optinem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with Optinem." *J. Antimicrob. Chemother.* 36 Suppl. A (1995) 207-223.
36. Bendirdjian J.P., Prime D.J., Browning M.C., Hsu C.-Y., Tune B.M.: "Additive nephrotoxicity of cephalosporins and aminoglycosides in the rabbit." *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218 (1981) 631-635.
37. Klastersky J., Hensgens C., Debusscher L.: "Empiric therapy for cancer patients: comparative study of tircarcillin-tobramycin, tircarcillin-cephalotin and cephalotin-tobramycin." *Antimicrob. Agents. Chemother.* 7 (1975) 640-645.
38. Wade J.C., Petty B.G., Conrad G. et al.: "Cephalothin plus an amino-glycoside is more nephrotoxic than methicillin plus an aminoglycoside." *Lancet* 2 (1978) 604-606.
39. EROTC International Antimicrobial Therapy Project Group: "There antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytic patients with cancer." *J. Infect. Dis.* 137 (1978) 14-29.

40. Browning M.C., Wang P.L., Hsu C.-Y., Tune B.M.: "Interaction of ischemic and antibiotic-induced injury in the rabbit kidney." *J. Infect. Dis.* 147 (1983) 341-351.
41. Tune B.M., Hsu C.-Y.: "Augmentation of antibiotic-nephrotoxicity by endoxemia in the rabbit." *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 234 (1985) 425-430.
42. Tune B.M., Hsu C.-Y., Fravert D.: "Mechanisms of the endotoxin-cephalosporin toxic synergy and the protective action of saline in the rabbit kidney." *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 244 (1988) 520-525.
43. Lentnek A., Rosenworcel E., Kidd L.: "Acute tubular necrosis following high-dose cefamandole therapy for Haemophilus influenzae Endocarditis." *Amer. J. Med. Sci.* 281 (1981) 164-168.
44. Sack K.: "Experimentelle Untersuchungen zur Nierenverträglichkeit der Cephalosporin-Antibiotika." *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)* 69 (1980) 875-882.
45. Barradell L.B., Bryson H.M.: Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic-properties and therapeutic use. *Drugs* 47 (1994) 471-505.
46. Wiseman L.R., Lamb H.M.: Cefpirome. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the treatment of severe nosocomial infections and febrile neutropenia. *Drugs* 54 (1) (1997) 117-140.
47. Hoitsma A.J., Wetzels J.F.M., Koene R.A.P.: "Drug-induced nephrotoxicity. Aetiology, clinical features and management." *Drug Safety* 6 (2) (1991) 131-147.
48. Frommer P., Uldall R., Fay W.P., Deverber G.A.: "A case of acute interstitial nephritis successfully treated after delayed diagnosis." *Canadian Medical Association Journal* 121 (1979) 585-587.
49. Pazmillo P.: "Acute renal failure, skin rash, and eosinophilia associated with aztreonam." *Am. J. Nephrol.* 8 (1988) 68-70.
50. Karliczek S.B., Döring S., Vogt S., Beintker M., Berg W., Misselwitz J.: "Harnkonkremente unter Ceftriaxontherapie." *Monatsschr. Kinderheilkd.* 144 (1996) 702-706.
51. Cochat P., Cochat N., Jouvenet M., Floret D., Wright C., Martin X., Vallon J.J., David L.: "Ceftriaxone-Associated Nephrolithiasis." *Nephrol. Dial. Transplant.* 5 (1990) 974-976.
52. Schaad I.B., Tschäppeler H.: "Symptomatische, reversible Uretero- und Cholelithiasis unter Therapie mit Ceftriaxon (CRO)." *Helv. Paediatrica. Acta.* 42 (1987) 95.
53. Berglund F., Killander J., Pompeius R.: "Effect of Trimethoprim-Sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man." *J. Urol.* 114 (1975) 802-808.
54. Kainer G., Rosen A.R.: "Effect of cotrimoxazole on the glomerular filtration rate of healthy adults." *Chemother.* 27 (1981) 229-232.
55. Kastrup S., Peterson P., Bartram R., Hansen J.M.: "The effect of trimethoprim on serum creatinine." *Brit. J. Urol.* 57 (1985) 265-268.

56. Kalowski S., Nanra R.S., Mathew T.H., Kincaid-Smith P.: "Deterioration in renal function in association with Co-trimoxazole therapy." *Lancet* I(1973)394-397.
57. Richmond J.M., Whittworth J.A., Fairley K.F., Kincaid-Smith P.: "Cotrimoxazole nephrotoxicity." *Lancet* I (1979) 493.
58. Estler C.J.: "Niere und ableitende Harnwege. In Ammon F., ed., *Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen*." Schattauer Verlag, München (1991).
59. Schaeffer A.J.: "Multiclinic study of norfloxacin for treatment of complicated or uncomplicated urinary tract infections." *Am. J. Med.* 82 (Suppl. 6B) (1987) 53-64.
60. Swanson B.N., Boppana V.K., Vlases P.H., Rotmensch H.H., Ferguson R.K.: "Norfloxacin disposition after sequentially increasing oral doses." *Antimicrob. Agents. Chemother.* (1983) 284-288.
61. Wang C., Sabbaj J., Corrado M., Hoagland V: "World-wide clinical experience with norfloxacin. Efficacy and safety." *Scand. J. Infect. Dis.* 48 (1986) 81-89.
62. Arcieri C., Griffith E., Gruenwaldt G., Heyd B., O'Brien B., Becker N., Augus R.: "Ciprofloxacin: an update on clinical experience." *Am. J. Med.* 82 (Suppl.4A) (1987) 381-394.
63. Campoli-Richards D.M., Monk J.P., Price A., Benfield P., Todd P.A., Ward: "Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use." *Drugs* 35 (1988) 373-447.
64. Schacht P., Arcieri G., Hullmann R.: "Safety of oral ciprofloxacin. An update base on clinical trial results." *Am. J. Med.* 87 (1989) 898-102.
65. Self P.L., Zeluff B.A., Sollo A., Gentry L.O.: "Use of ciprofloxacin in the treatment of serious skin and skin structure infections." *AM. J. Med.* (1987)239-241.
66. Thorsteinsson S.B., Bergan T., Oddsdottir S., Rohwedder R., Holm R.: "Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH and hydration." *Chemotherapy* 32 (1986) 408-417.
67. Tack K.J., Smith J.A.: "The safety profile of ofloxacin... *Am. J. Med.* 87, Suppl. 6C (1989) 78-81.
68. Norrby S.R., Pernet A.G.: "Assessment of adverse events during drug development: experience with temafloxacin... *J. Antimicrob. Chemother.* 20, Suppl. C (1991) 111-119.
69. Rizk E.: "The U.S. clinical experience with lomefloxacin, a new once-daily fluoroquinolone... *Am. J. Med.* 92, Suppl. 4A (1992) 130-135.
70. Schlüter G.: "Ciprofloxacin: review of potential toxicologic effects... *Am. J. Med.* 82, Suppl. 4A (1987) 91-93.
71. Allon M., Lopez E.J., Min K.W: "Acute renal failure due to ciprofloxacin... *Arch. Intern. Med.* 150 (1990) 2187-2189.
72. Garlando F., Täuber M.G., Joos B., Oelz O., Lüthy R.: "Ciprofloxacin-induced

hematuria." *Infection* 13 (1985) 177-178.

73. Helmink R., Benediktsson H.: "Ciprofloxacin induced allergic interstitial nephritis." *Nephron*. 55 (1990) 432-433.

74. Heslen M. T., Ingerman J.M., Daufman D.H., Weiner P., Santoro J. et al.: "Clinical efficacy of ciprofloxacin therapy for gram-negative bacillary osteomyelitis." *Am. J. Med.* 82, Suppl. A (1987) 262-265.

75. Hootkins R., Fenves A.Z., Stephens M.K.: "Acute renal failure secondary to oral ciprofloxacin therapy: a presentation of three cases and a review of the literature." *Clin. Nephrol.* 323 (1989) 75-78.

76. Ortiz A., Plaz J.J., Egido J.: "Ciprofloxacin-associated tubulointerstitial nephritis with linear tubular basement membrane deposits." *Nephron*. 60 (1992) 248.

77. Rastogi S., Atkinson J.L.D., McCarthy J. T. : "Allergic nephropathy associated with ciprofloxacin." *Mayo. Clin. Proc.* 65 (1990) 987-989.

78. Rippelmeyer D, Synhavsky A.: "Ciprofloxacin and allergic interstitial nephritis." *Ann. Intern. Med.* 19 (1988) 170.

79. Simpson J., Watson A.R., Meleirsch A., Neson C.S., Dodd K.: "Typhoid fever, ciprofloxacin and adrenal failure." *Arch. Dis. Child.* 66 (1991) 1083-1084.

80. Boelaert J., de Jaegere P.P., Daneels R., Schurgers M., Gordts B., Lauduyt H. W.: "Case report of renal failure during norfloxacin therapy." *Clin. Nephrol.* 25 (1986) 272 (Letter).

81. Moore N., Breemersch C., Noblet C.: "Renal failure with fluoroquinolones." *Therapy.* 51 (1996) 421-423.

82. Hestin D., Hanesse B., Frimat L., et al.: "Norfloxacin induced nephrotic syndrome." *Lancet* 345 (1995) 732-3.

83. Ball P., Tillotson G.: "Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, Present and Future." *Drug. Safety.* 13/6 (1995) 343-158.

84. Vance-Bryan K., Rotschafer J.C., Gilliland S.S., et al.: "A comparative assessment of vancomycin-associated nephrotoxicity in the young versus the elderly hospitalized patient." *J. Antimicrob. Chemother.* 33 (1994) 811-821.

85. Kasma R., Sorbello A.D.O.: "Renal and electrolyte complications associated with antibiotic therapy." *American. Family. Physician.* 53 (1996) 227-232.

86. Pauly D.J., Musa D.M., Lestico M.R., Lindstrom M.J., et al.: "Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy." *Pharmacotherapy* 10 (6) (1990) 378-382.

87. Farber B.F., Moellering R.C.: "Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1975-1981." *Antimicrob. Agents. Chemother.* 23 (1983) 138-41.

88. Cimino M.A., Rotstein C., Slaughter R.L., Emrich L.J.: "Relationship of serum

aminoglycoside and vancomycin therapy." *Am. J. Med.* 83 (1987) 1091-7.

89. Rybak M.J., Albrecht L.M., Boike S.C., Chadrasekar P.H.: "Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside." *J. Antimicrob. Chemother.* 25 (1990) 679-87.

90. Pauly D.J., Musa D.M., Lestico M.R., Lindstrom M.J., Hetsko C.M.: "Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy." *Pharmacotherapy* 10 (1990) 378-82.

91. Williams A.H., Gruneberg R.N. : " Teicoplanin Revisited." *J. Antimicrob. Chemother.* 22 (1988) 397-401.

92. Wingard J.R.: "Efficacy of amphotericin B lipid complex injection (ABLC) in bone marrow transplant recipients with life-threatening systemic mycoses." *Bone Marrow Transpl.* 19 (1997) 343-347.

93. Branch R.A.: "Prevention of amphotericin B-induced renal impairment: A review on the use of sodium supplementation." *Arch. Intern. Med.* 148 (1988)2389-2394.

94. Cheng J.- T., Witty R. T., Robinson R.R., Yarger W.E.: "Amphotericin B nephrotoxicity: increased renal resistance and tubule permeability." *Kidney. Int.* 22 (1982) 626-633.

95. Tolins J.P., Raij L.: "Adverse effect of amphotericin B administration on renal hemodynamics in the rat. Neurohumoral mechanisms and influence of calcium channel blockade." *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245 (1988) 594-599.

96. Sabra R., Takahashi K., Branch R.A., Badr K.F.: "Mechanisms of amphotericin B induced reduction of the glomerular filtration rate: a micropuncture study." *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 253 (1990) 34-37.

97. Sawaya B.P., Weihprecht H., Campbell W.R. et al.: "Direct vasoconstriction as a possible cause for amphotericin B induced nephrotoxicity in rats." *J. Clin. Invest.* 87 (1991) 2097-2107.

98. Tolins J.P., Raij L.: "Chronic amphotericin B nephrotoxicity in the rat: protective effect of calcium channel blockade." *J. Am. Soc. Nephrol.* 2 (1991) 98-102.

99. Brooks D.P., Mitchell M.P., Short B.G., Ruffolo R.B. Jr, Nichols A.J.: "Attenuation of amphotericin B nephrotoxicity in the dog by fenoldopam prodrug." SK&F R-105058. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257 (1991) 1243-1247.

100. Olivero J.J., Lozano-Mendez J., Ghafary E.M., Eknayan G., Suki W.N.: "Mitigation of amphotericin B nephrotoxicity by mannitol." *Br. Med. J.* 1 (1975)550-551.

101. Zager R.A., Bredl C.R., Schimpf B.A.: "Direct amphotericin B-mediated tubular toxicity: assessments of selected cytoprotective agents." *Kidney. Int.* 41 (1992) 1588-1594.

102. Andreoli T.E.: "On the anatomy of amphotericin B-cholesterol pores in lipid bilayer membranes." *Kidney. Int.* 4 (1973) 337-345.

103. Janknegt R., de Marie S., Bakker-Woudenberg I.A.J.M., Crommelin D.J.A.:

"Liposomal and lipid formulations of amphotericin B." *Clin. Pharmacokinet.* 23 (1992) 279-291.

104. Christiansen K.J., Bernard E.M., Gold J.W., Armstrong D.A.: "Distribution and activity of amphotericin B in humans." *J. Infect. Dis.* 152 (1995) 1037-1043.

105. Yang D.J., Rankin G.O.: "Nephrotoxicity of antifungal agents." *Adv. Drug. React. Ac. Ps. Rev.* 1 (1985) 37-49.

106. Olibvero J.J., Lozano-Mendez J., Ghafary E.M., Eknayan G., Suki W.N.: "Mitigation of amphotericin B nephrotoxicity by mannitol." *British. Med. J.* 8 (1975) 550-551.

107. Rosch J.M., Paizin G.J., Fireman Ph.: "Reduction of amphotericin B nephrotoxicity with mannitol." *JAMA* 235 (1976) 1995-1996.

108. Fuller M.A.: "Use of mannitol to prevent amphotericin B nephrotoxicity." *Clin. Pharmacy.* 6 (1987) 367-368.

109. Bianco J.A.: "Evidence that oral pentoxifylline reverses acute renal dysfunction in bone marrow transplant recipients receiving amphotericin B and cyclosporine." *Transplantation* 51 (1991) 925-927.

110. Khoo S.H., Bond J., Denning D.W.: "Review. Administering amphotericin B - a practical approach." *J. Antimicrob. Chemother.* 33 (1994) 203-213.

111. Moreau Ph., Milpied N., Fayettee N. et al.: "Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of amphotericin B mixed with intralipid compared with conventional amphotericin B in neutropenic patients." *J. Anti-microb. Chemother.* 30 (1992) 535-541.

112. Anderson R.P., Clark D.A.: "Amphotericin B toxicity reduced by administration in fat emulsion." *Annals. Pharmacol.* 29 (1995) 496-500.

113. Sorkine P., Nagar H., Weinbroum A., Setton A., et al.: "Administration of amphotericin B in lipid emulsion decreases nephrotoxicity: results of a prospective, randomized, controlled study in critically ill patients." *Crit. Care. Med.* 24 (1996) 1311-1315.

114. Friedlich P.S., Steinberg I., Fujitani A., deLoms R.A.: "Renal tolerance with the use of intralipid-amphotericin B in low-birth-weight neonates." *Am. J. Perinatology* 14 (1997) 377-383.

115. Smith T.S., Strosky W.R.: "Lack of nephrotoxicity with the administration of amphotericin B in a lipid emulsion." *Annals. of Pharmacother.* 28(1994) 1307-1308.

116. Sievers T.M., Kubak B.M., Wong-Beringer A.: "Safety and efficacy of intralipid emulsions of amphotericin B." *J. Antimicrob. Chemother.* 38 (1996) 333-347.

117. Joy P., Aubry P., Ndayiragide A., Carriere I. et al.: "Randomized comparison of amphotericin B deoxycholate dissolved in dextrose or intralipid for the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis." *Clin. Infect. Dis.* 23 (1996) 556-62.

118. Wasan K.M., Conklin J.S.: "Enhanced amphotericin B nephrotoxicity in intensive care patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol." *Clin. Infect. Dis.* 24 (1997) 78-80.

119. Gales M.A., Gales B.J.: "Acute renal failure with amphotericin B in lipid emulsion." *Annals. of Pharmacother.* 30 (1996) 1036.
120. De Marie S.: "Liposomal and lipid-based formulations of amphotericin B." *Leukemia* 10 (1996) 93-96.
121. Leender A.C.P, de Marie S.: "The use of lipid formulations of amphotericin B for systemic fungal infections." *Leukemia* 10 (1996) 1570-1575.
122. White M.H., Anaissie E.J., Kusne S., Wingard J.R.: "Amphotericin B colloidal dispersion vs. Amphotericin B as therapy for invasive aspergillosis." *Clin. Infect. Dis.* 24 (1997) 635-42.
123. Herbrecht R. : "Safety of amphotericin B colloidal dispersion." *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 16 (1997) 74-80.
124. Van der Sande F.M.: "Acute interstitial nephritis with septicemia and erythromycin." *Nephron.* 67 (1994) 244.
125. Ding S., Bailey J.R., Gardner J.: "Acute interstitial nephritis and acute renal failure following erythromycin treatment: case report." *New Zealand Med. J.* 109 (1996) 322.
126. Gupta A., Sakhuja V., Gupta K.L., Chugh K.S.: "Intravascular hemolysis and acute renal failure following intermittent rifampicin therapy." *Int. J. Leprosy.* 60 (1992) 185-188.
127. Levine M., Collin K., Kassen B.O.: "Acute hemolysis and renal failure following discontinuous use of rifampicin." *DICP. Ann. Pharmacother.* 25 (1991) 743-44.
128. Agnihotri M.S., Bansal S., Kwnar A.: "Acute renal failure due to rifampicin." *Indian. J. Chest. Dis. & All. Sci.* 323 (1990) 125-128.
129. Utas C., Gülmez I., Kelestimur F. et al.: "Acute renal failure due to rifampicin treatment." *Nephron* 67 (1994) 367-68.
130. Mauri J.M., Fort J., Bartolome J., Camps J. et al.: "Antirifampicin antibodies in acute rifampicin associated renal failure." *Nephron* 37 (1982) 177-179.
131. Kohler L.J., Gohara A.F., Hamilton R.W., Reeves R.S.: "Crescendo fibrillary glomerulonephritis associated with intermittent rifampicin therapy for pulmonary tuberculosis." *Clin. Nephrol.* 42 (1994) 263-65.
132. Kirby W.M.M.: "Pharmacokinetics of fosfomycin." *Chemotherapy* 23 (1977) 141-145.
133. Essig A., Winterhoff R., Schulz E., Holyer J., Sack K.: "Nephroprotektion mittels Fosfomycin? Eine prospektive, randomisierte klinische Studie an Nierentransplantierten." *Nieren-Hochdruckkr.* 21/12 (1992) 716-721.
134. Phillips A.O., Streather C., Scoble J.: "Acute renal failure following intravenous fusidic acid." *Nephrol. Dial. Transplant.* 8 (1993) 572.
135. Davies J.P., Alderman P.A.: "Acute renal failure in association with fusidic acid." *Int. J. Clin. Pract.* 51 (4) (1997) 264.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Ch. Wensch

Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie,

Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

[zurück zum Inhalt](#)

Aminoglykosid-induzierte Nephrotoxizität

V. Fabrizii¹, F. Thalhammer², W. H. Hörl¹

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, AKH Wien
(Vorstand: Univ.-Prof. DDr. W. H. Hörl)

² Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie, AKH Wien
(Leiter: Univ.-Prof. DDr. W. Graninger)

Schlüsselwörter

Zusammenfassung

Key-words

Summary

Einleitung

Pharmakokinetik der Aminoglykoside

Pathophysiologie der Aminoglykosid-Nephrotoxizität

Risikofaktoren der Aminoglykosid-Nephrotoxizität

Vergleich der einzelnen Aminoglykoside

Applikationsformen

Prävention der Aminoglykosid-induzierten Nephropathie

Schlußfolgerung

Literatur

Schlüsselwörter:

Aminoglykoside, Nephrotoxizität, Einmaldosierung, Risikofaktoren für die Toxizität, Prävention

Zusammenfassung

Aminoglykoside sind bei schweren gramnegativen Infektionen häufig Antibiotika erster Wahl. Limitierend für den Einsatz sind toxische Nebenwirkungen, insbesondere die Nephrotoxizität. Für die antibakterielle Aktivität ist der Spitzenspiegel entscheidend, für die toxischen Nebenwirkungen eher der wesentlich länger wirksame Talspiegel. Mit der intramuskulären Applikation werden keine ausreichenden Spitzenspiegel erreicht, jedoch langanhaltend erhöhte Talspiegel. Bei der intravenösen Einmalgabe wird eine effiziente antiinfektiöse Wirkung mit geringer Nephrotoxizität erreicht. Damit ist diese Applikationsform bei Nierengesunden Verabreichungsform der Wahl. Aminoglykoside haben einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt. Die nephrotoxische Wirkung der Aminoglykoside beruht auf der Schädigung proximaler Tubuluszellen. Sie ist nach Absetzen des Antibiotikums meist reversibel. Ein toxisches akutes Nierenversagen tritt relativ häufig auf (5-35%). Risikofaktoren sind Grunderkrankung, Nierenfunktion, Hydratationszustand, Alter, Tagesdosis, kumulative Dosis, Begleitmedikation, vorangegangene Aminoglykosidtherapie und Wahl des Aminoglykosides. Durch Einmaldosierung in Kombination mit adäquater Hydrierung, Alkalisierungstherapie mit Bikarbonat, möglichst kurze Therapiedauer (5 Tage) und Überwachung der Plasmakonzentration (Talspiegel) kann die Ausbildung einer Nierenfunktionsstörung weitgehend vermieden werden. Durch diese Maßnahmen ist das akute Nierenversagen während einer Aminoglykosid-Therapie eine wesentlich seltenere und vermeidbare Komplikation geworden.

Key-words:

Aminoglycosides, nephrotoxicity, once-daily therapy, efficacy, risk factors for toxicity, prevention of toxicity

Summary

In gram-negative infections aminoglycosides still remain to present a first-line antibiotic. Their use is limited by the high risk for side effects and especially nephrotoxicity. High peak levels are crucial for antibacterial activity, whereas toxic side effects are rather determined by trough levels. Thus, aminoglycosides should not be given by intramuscular injection because no sufficient peak levels, but elevated plasma trough levels for a prolonged period are achieved. By administration of a daily single dose a high antibacterial efficacy can be combined with a low nephrotoxicity. Besides the dose-dependent bactericidal effect the post antibiotic effect of aminoglycosides is of main importance. The site of nephrotoxicity is the proximal tubulus epithelial cell. Renal toxicity is usually reversible after discontinuation of drug therapy. Toxic acute renal failure is not uncommon (5 - 35%) and usually dependent on the underlying disease, preexisting renal function, status of hydration, age, cumulative dose, side medication, previous therapy with aminoglycosides and the choice of the specific aminoglycoside. By the combination of a single daily dose regimen with sufficient hydration, alkalization therapy with bicarbonate, monitoring of plasma trough levels and brief course of therapy (5 days) induction of renal impairment can be prevented in the large majority of patients. Actually, acute renal failure is avoidable and a much less often observed complication of amino-glycoside therapy.

Einleitung

Die chemische Stabilität und rasche bakterizide Wirkung machen Aminoglykoside zu Antibiotika der ersten Wahl in einer Vielzahl lebensbedrohlicher gramnegativer Infektionen [1, 2]. Limitiert wird ihr Einsatz vor allem durch Ototoxizität und Nephrotoxizität, weshalb Aminoglykoside in vielen Bereichen nicht mehr eingesetzt werden [3, 4, 5]. Durch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie dieser Nebenwirkungen, durch geänderte Dosierungsschemata, ein systematisches "drug monitoring" und durch den Einsatz von prophylaktischen Maßnahmen hat die Häufigkeit von Komplikationen nach Aminoglykosidtherapie in den letzten Jahren drastisch abgenommen, sodaß heute wieder eine Neubewertung dieser therapeutisch sehr wertvollen Substanzklasse erfolgen sollte.

Pharmakokinetik der Aminoglykoside

Aminoglykoside sind polare Kationen, die bei oraler Gabe über den Gastrointestinaltrakt praktisch nicht resorbiert werden. Bei Darmerkrankungen kann jedoch die gastrointestinale Resorption erhöht sein. Ebenso kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine langdauernde orale oder rektale Applikation von Aminoglykosiden zu toxischen Serumkonzentrationen führen. Auch die lokale Applikation von Aminoglykosiden auf großflächige Wunden, wie Verbrennungen oder Hautulcera, kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz toxische Serumspiegel bewirken. Intramuskulär appliziert werden alle Aminoglykoside rasch resorbiert und erreichen, wie auch nach intravenöser Verabreichung, nach 30 - 90 Minuten ihren Serum-Spitzen Spiegel.

Außer Streptomycin sind Aminoglykoside nur gering eiweißgebunden. Ihr Verteilungsvolumen liegt bei ca. 25% des Körpergewichtes und entspricht so dem geschätzten Extrazellulärvolumen [6]. Die Gewebegängigkeit von Aminoglykosiden ist damit gering. Hohe Aminoglykosid-Konzentrationen werden ausschließlich in der Nierenrinde sowie in der Endo- und Perilymphe des Innenohres gefunden, jenen Organen also, bei denen die schwerwiegendsten Nebenwirkungen beobachtet werden [7]. In der Galle erscheinen Aminoglykoside zu etwa 30%, im Bronchial- und Trachealsekret sind die Konzentrationen deutlich geringer, sodaß diese Substanzen bei Pneumonien nicht indiziert sind [8]. Nach wiederholter Verabreichung können ausreichende Spiegel in Gelenksflüssigkeiten nachgewiesen werden. Entzündungen erhöhen die Diffusion der Aminoglykoside in peritoneale und perikardiale Flüssigkeiten. Im nicht entzündlichen Liquor lassen sich keine therapeutisch relevanten Aminoglykosid-Konzentrationen nachweisen. Bei bakteriellen Infektionen der Meningen erreicht die Aminoglykosidkonzentration im Liquor jedoch etwa 20% des Serumspiegels [9].

Die Beziehung zwischen Serum-Spiegel und Toxizität bei Aminoglykosiden wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Verschiedene Studien haben gezeigt, daß die Inzidenz der toxischen Nebenwirkungen für Gentamicin bei hohen Spitzenspiegeln (> 12 mg/l) bzw. hohen Talspiegeln (> 2 mg/l) deutlich steigt [6, 10, 11]. Serum-Spiegel unter diesen Konzentrationen minimieren das Toxizitätsrisiko. Ausreichend hohe Spitzenspiegel sind für die effiziente antiinfektiöse Therapie von entscheidender Bedeutung [11, 12]. Dagegen wird die nephrotoxische Wirkung weniger vom Spitzenspiegel als vielmehr vom (wesentlich länger bestehenden) Talspiegel bestimmt. Wegen dieser teilweisen Entkopplung von antibakterieller Wirksamkeit und nephrotoxischem Risiko kann durch Modifikation des Dosierungsschemas (Einmalgabe) gute Wirksamkeit bei niedrigem Nebenwirkungsrisiko erreicht werden. Zusätzlich haben Aminoglykoside einen lange anhaltenden post-antibiotischen Effekt. Dies bedeutet, daß auch nach Beendigung der Antibiotikazufuhr das Bakterienwachstum supprimiert ist. Sowohl *in vivo*- als auch *in vitro*-Studien zeigen, daß dieser post-antibiotische Effekt bei niedrigen Aminoglykosid-Serumspiegeln für gramnegative Keime 1 - 8 Stunden besteht. Bei höheren Konzentrationen ist die Dauer dieses Effektes noch länger [5]. Zusätzlich wird die Dauer des post-antibiotischen Effektes durch die Anzahl der neutrophilen Granulozyten, die Nierenfunktion und die Keimart beeinflusst.

Pathophysiologie der Aminoglykosid-Nephrotoxizität

Aminoglykoside sind zu einem kleinen Teil eiweißgebunden und werden nicht metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch glomeruläre Filtration [13]. Nach glomerulärer Filtration wird ein Teil der Aminoglykoside an Phospholipid-Rezeptoren der apikalen Membran proximaler Tubuluszellen gebunden, durch Endozytose in die Zelle transportiert und in Lysosomen gespeichert. Lysosomen können ihre normalen Funktionen wie Phagozytose und Degradation zellulärer Abbauprodukte nicht erfüllen, es kommt zum Zelltod [13, 14].

Da die Aufnahme der Aminoglykoside in die proximalen Tubuluszellen rascher vor sich geht als die Elimination, werden auch während regulärer Therapiezyklen hohe Aminoglykosid-Konzentrationen im proximalen Tubulus erreicht [15]. Deshalb ist die Aminoglykosid-induzierte Nephrotoxizität mit 5 - 35% die häufigste Nebenwirkung [16]. Die Bedeutung der Akkumulation von Aminoglykosiden in proximalen Tubuluszellen für die Entstehung der Nephrotoxizität wird durch folgende Befunde gestützt [17, 18] :

1. Zellnekrosen treten in jenen Segmenten des Nephrons auf, in denen Aminoglykoside reabsorbiert werden;
2. das Risiko der Nephrotoxizität der Aminoglykoside korreliert mit ihrer Konzentration im renalen Kortex [19];
3. diabetische Ratten sind weitgehend resistent gegen die potentielle Aminoglykosid-Nephrotoxizität, da die tubuläre Akkumulation von Aminoglykosiden weniger ausgeprägt ist (Untersuchungen beim Menschen liegen diesbezüglich allerdings nicht vor).

Die Schädigung der proximalen Tubuluszellen führt schließlich zum akuten Nierenversagen. Sicherlich sind aber sowohl tubuläre, als auch glomeruläre und vaskuläre Faktoren beteiligt.

Die Halbwertszeit der Aminoglykoside beträgt bei normaler Nierenfunktion im Serum 1,5 - 2 Stunden, im Nierenkortex jedoch einige hundert Stunden. Daher können Aminoglykoside noch über Wochen im Harn ausgeschieden werden, auch wenn im Serum nach Absetzen des Pharmakons keine Substanz mehr nachweisbar ist. Tierexperimentelle Studien belegen die Korrelation zwischen Nephrotoxizität und kortikaler Aminoglykosid-Konzentration [19]. Diese wiederum ist vom Talspiegel im Serum abhängig: Die kortikale Akkumulation von Aminoglykosiden ist bei täglicher Einmaldosierung mit hohem Spitzenspiegel deutlich geringer als bei Dauerinfusion mit niedrigem Spitzenspiegel und hohem Talspiegel [20].

Risikofaktoren der Aminoglykosid-Nephrotoxizität

Folgende Faktoren sind mit einer höheren Inzidenz eines akuten Nierenversagens assoziiert (Tab. 1): lange Therapiedauer, mehrere Therapiezyklen in kurzer Zeit, tägliche Mehrfachgabe, hohe kumulative Dosis, hohes Lebensalter (bei Nichtbeachtung der im Alter meist eingeschränkten Nierenfunktion, sowie durch erhöhtes Risiko der Dehydratation aufgrund eines verminderten Durstgefühles im höheren Lebensalter), weibliches Geschlecht, Hypotonie, Hypovolämie oder Schock, begleitende Lebererkrankungen und vorbestehende Niereninsuffizienz [21, 22, 23].

Die Kombination mit anderen potentiell nephrotoxischen Substanzen erhöht das Risiko der Aminoglykosid-Nephrotoxizität (Tab. 2).

Dazu gehören Schleifendiuretika (durch Induktion einer Dehydratation bzw. Steigerung der Aminoglykosid-Konzentration im Tubuluslumen), Cephalosporine (erste, z.

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung der Aminoglykosid-Nephrotoxizität

<p>Status des Patienten Dehydratation, Hypovolämie fortgeschrittenes Alter vorbestehende Niereninsuffizienz weibliches Geschlecht Lebererkrankungen Hypotonie, Schock</p>
<p>Medikamentengabe hohe kumulative Dosis langdauernder Therapiezyklus kurze Dosierungsintervalle Art des Aminoglykosides beim Hochrisikopatienten</p>
<p>Therapiezyklus vorrangegangener Aminoglykosid-Zyklus hohe Serum-Spitzen oder -Talspiegel gleichzeitige Verabreichung anderer potentiell</p>

T auch zweite Generation),
Röntgenkontrastmittel, Amphotericin B,
Narkotika (Methoxyfluran), Cisplatin,
Cyclosporin und nicht-steroidale
Antirheumatika.

nephrotoxischer Substanzen

Vancomycin allein führt in einem geringen
Prozentsatz zu einer Nierenschädigung, die
Kombination mit Aminoglykosiden erhöht
das Risiko auf bis zu 35% [3, 13, 16, 24, 25,
26].

Tabelle 2: Verstärkung der Aminoglykosid-
induzierten Nephrotoxizität durch andere
Medikamente

Schleifendiuretika (Dehydratation)
Kontrastmittel
Vancomycin
Amphotericin B
Cisplatin
Cyclosporin
Methoxyfluran
nicht-steroidale Antirheumatika

Vergleich der einzelnen Aminoglykoside

Die nephrotoxische Potenz der verschiedenen Aminoglykoside wird kontroversiell diskutiert [21, 27, 28]. Streptomycin hat nur ein minimales nephrotoxisches Potential, während dies bei Neomycin jedoch so hoch ist, daß diese Substanz nur oral (im Rahmen der selektiven Darmdekontamination) oder lokal (in Salben, Puder, Augentropfen) angewendet werden kann. Die Nephrotoxizität der Aminoglykoside nimmt u.a. mit der Anzahl der Aminogruppen ab. Gentamicin besitzt sechs, Netilmicin nur drei Aminogruppen. Entsprechend liegen für Netilmicin die täglich empfohlene Dosis und die erlaubte kumulative Dosis höher als bei Gentamicin. In Anbetracht der Multimorbidität der behandelten Patienten und der möglichen Interaktionen mit Begleitmedikationen ist es überaus schwierig überzeugende Unterschiede mit klinischer Relevanz zwischen einzelnen Aminoglykosiden herzuleiten.

Klinisches Bild der Aminoglykosid-Nephrotoxizität

Durch die tubuläre Schädigung kommt es zur Polyurie und zur Ausscheidung lysosomaler Enzyme im Harn. Harn-Natrium-Konzentration und fraktionelle Natrium-Exkretion sind hoch ($> 40 \text{ mEq/l}$ bzw. $> 1 \%$). Das Nierenversagen manifestiert sich 7 -10 Tage nach Beginn der Behandlung [29]. Nach Absetzen der Therapie ist das Nierenversagen fast immer reversibel. Bei oligoanurischen Verlaufsformen sind meist nur wenige Hämodialysebehandlungen zur Überbrückung notwendig, ein prolongiertes

Tabelle 3: Klinisches Bild der
Aminoglykosid-Nephrotoxizität

frühe reversible Veränderungen
lysosomale Enzymurie
Veränderungen im Harnsediment
(Zylindurie)
Polyurie (Konzentrationsdefekt)
Kaliurie
Magnesiurie

**nicht-oligurisches akutes
Nierenversagen**

akutes Nierenversagen ist meist durch zusätzliche Faktoren, wie Schweregrad der Grundkrankheit und zusätzlich auftretende Komplikationen, verursacht (Tab. 3).

der glomerulären Filtrationsrate Anstieg von Harnstoff (Harnstoff-N) und Kreatinin hohe Harn-Natrium-Konzentration hohe fraktionelle Natrium-Exkretion
--

Applikationsformen

Aminoglykoside sollten beim nierengesunden Patienten als tägliche Einmaldosierung intravenös appliziert werden. Die früher übliche Verabreichung von 2 bis 4 täglichen Einzeldosen ist obsolet [30-38].

Für die Einmaldosierung von Aminoglykosiden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion spricht der höhere Spitzenspiegel (wichtig für die bakterizide Wirkung der Substanz), der relativ lange post-antibiotische Effekt und der nur kurze Zeit erhöhte Talspiegel (Halbwertszeit 2-3 Stunden), wodurch das Risiko der Nephrotoxizität vermindert wird.

Laczika et al berichten, daß bei kritisch kranken septischen Patienten das Risiko der Aminoglykosid-Nephrotoxizität unter entsprechender Hydrierung, engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion und der Antibiotika-Talspiegel gering ist. Obwohl die empfohlene Tageshöchst-dosierung für Netilmicin deutlich überschritten wurde, konnte keine Nierenfunktionseinschränkung beobachtet werden [39]. Mögliche Indikationen für eine tägliche Mehrfachgabe betreffen leukopenische Patienten, auch Patienten mit akuter bakterieller Endokarditis [41,42, 43]. Eine endgültige Beurteilung des optimalen Dosierungsschemas bei diesen Erkrankungen ist derzeit nicht möglich.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit der Aminoglykoside deutlich verlängert. Sie beträgt bei Dialysepatienten etwa 30 - 36 Stunden, weshalb sich die dreimal wöchentliche Gabe nach Dialysebehandlung anbietet. Die Aminoglykosiddosierung ist bei Patienten mit Reduktion der Nierenfunktion deshalb problematisch, da aus einer adäquat hohen Dosierung automatisch prolongiert erhöhte Talspiegel resultieren.

Prävention der Aminoglykosid-induzierten Nephropathie

Die Minimierung der Risikofaktoren (Tab. 1) ist entscheidend in der Prävention des akuten Nierenversagens. Von diesen Faktoren ist bei Patienten ohne schwere Nierenfunktionseinschränkung bzw. bei septischen oder hypovolämen Patienten die Korrektur der renalen Minderperfusion im Rahmen einer Dehydratation bzw. der kardialen Dekompensation entscheidend [18, 42]. Da die Zufuhr von Natrium-Bikarbonat die Aufnahme von Aminoglykosiden in die Nierenrinde hemmt [43-46], sollte bei niereninsuffizienten Patienten vor Aminoglykosid-Applikation die metabolische Azidose durch Natrium-Bicarbonat-Zufuhr ausgeglichen werden. Allerdings konnte im Tierversuch kein Einfluß einer Alkalisierung auf das Ausmaß der Akkumulation von Aminoglykosiden in der Nierenrinde bzw. von histologischen Läsionen gezeigt werden [45]. Sauerstoffradikalfänger und Chelatbildner dürften ebenfalls einen nephroprotektiven Effekt

bei Aminoglykosid- Therapie haben [47]. Die Therapie mit Aminoglykosiden sollte durch Bestimmung von Serumtalspiegel ("drug monitoring") sowie Nierenfunktion überwacht werden.

Tabelle 4: Prävention

Beachtung des Hydratationsstatus
Einmalapplikation (langes Dosierungsintervall)
"drug monitoring" (Vermeidung hoher Talspiegel)
Vermeidung hoher kumulativer Dosen
kurze Therapiedauer (< 5 Tagen)
engmaschige Überwachung der Nierenfunktion
Vermeidung der gleichzeitigen Applikation anderer nephrotoxischer Substanzen
Alkalisierung des chronisch metabolisch azidotischen Patienten mit Bikarbonat
Wahl des spezifischen Aminoglykosides

Schlußfolgerung

Die hohe Rate an Nebenwirkungen hat die Aminoglykoside in Verruf gebracht. Früher waren Aminoglykoside eine der häufigsten Ursachen des akuten Nierenversagen im Krankenhaus. Die Erkenntnis, daß die antiinfektiöse Wirkung (die vom Serum-Spitzenpiegel determiniert wird) von der toxischen Nebenwirkung (die vorwiegend vom langdauernden Talspiegel bestimmt werden) teilweise durch Modifikation des Therapieschemas (Einmaldosierung) entkoppelt werden kann, die Möglichkeit der Überwachung der Therapie durch "drug monitoring" und vor allem der Einsatz von entsprechenden prophylaktischen Maßnahmen haben das akute Nierenversagen nach Aminoglykosid-Gabe zu einer vermeidbaren, tatsächlich auch zur einer selteneren Komplikation gemacht. Unter entsprechenden Vorkehrungen und Monitoring kann auch eine hochdosierte Aminoglykosid-Therapie ohne das Auftreten von Nephrotoxizität vorgenommen werden. Möglicherweise kann man in diesem Zusammenhang von einer Renaissance dieser Antibiotika sprechen, die in der Behandlung von verschiedenen gramnegativen Infektionen eine sehr wertvolle Substanzgruppe darstellen.

Literatur:

1. Siegenthaler W E., Bonetti A., Lughy A.: "Aminoglycoside Antibiotics in Infectious Disease: an Overview." Am. J. Med. 80 (Suppl 6B) (1986) 2-14.
2. Moellering R.C.: "Have the New Beta-Lactams Rendered the Aminoglycosides Obsolete

For the Treatment of Serious Nosocomial Infections?" Am. J. Med. 80 (Suppl6B) (1986) 44-47.

3. Appel G.B., Neu H.C.: "The Nephrotoxicity of Antimicrobial Agents." N. Engl. J. Med. 296 (1977) 663-670.

4. Bennett W.M., Luft F., Porter G.A.: "Pathogenesis of Renal Failure Due to Aminoglycosides and Contrast Media Used in Roentgenography." Am. J. Med. 69 (1980) 767-774.

5. Barclay M.L., Begg E.J., Hickling K.G.: "What is the Evidence for Once-Daily Aminoglycoside Therapy." Clin. Pharmacokinet. 27 (1) (1994) 32-48.

6. Barza M., Brown R.B., Shen D., Gibaldi M., Weinstein L.: "Predictability of Blood Levels of Gentamicin in Man." J. Infect. Dis. 132 (1975) 165-174.

7. Davies B.D., Brummett R.E., Bendrick T.W, Hirnes D.L.: "Dissociation of Maximum Concentration of Kanamycin in Plasma and Perilymph from Ototoxic Effect." J. Antimicrob. Chemother. 14 (1984) 291-302.

8. Levy J. : "Antibiotic Activity in Sputum." J. Pediatr. 108 (1986) 841-846.

9. Strausbaugh L.J., Mandaleris C.D., Sande M.A.: "Comparison of Four Aminoglycoside Antibiotics in the Therapy of Experimental E. coli Meningitis." J. Lab. Clin. Med. 89 (1977) 692-701.

10. Noone P., Parsons T.M.C., Pattison J.R.: "Experience in Monitoring Gentamicin Therapy During Treatment of Serious Gram Negative Sepsis." BMJ I (1974) 477-481.

11. Moore R.D., Smith C.R., Lietman P.S.: " The Association of Aminoglycoside Plasma Levels With Mortality in Patients With Gram Negative Bacteremia." J. Infect. Dis. 149 (1994) 443-448.

12. Moore R.D., Smith C.R., Lietman P.S.: " The Association of Plasma Levels with Therapeutic Outcome in Gram Negative Pneumonia." Am. J. Med. 77 (1984) 657-662.

13. Kaloyanides G.J.: "Antibiotic-Related Nephrotoxicity." Nephrol. Dial. Transplant. 9 (Suppl4) (1994) 130-134.

14. Kaloyanides G.J.: "Metabolic Interactions Between Drugs and Renal Tubular-Interstitial Cells: Role in Nephrotoxicity." Kidney Int. 39 (1991) 531-540.

15. Kahlmeter G., Dahlager J.: "Aminoglycoside Toxicity - A Review of Clinical Studies Between 1975 and 1982." J. Antimicrob. Chemother. 13 (Suppl A) (1984) 9-22.

16. Kaloyanides G.J.: "Aminoglycoside Nephrotoxicity." In: Schrier R. W.; Gottschalk C. W; ed. "Diseases of the Kidney, 5th edn." Little Brown & Co, Boston (1993) 1.131-1.164.

17. Kaloyanides K.J. : "Metabolic Interactions Between Drugs and Renal Tubulointerstitial Cells: Role in Nephrotoxicity." Kidney Int. 39 (1991) 531-540.

18. Appel G.B.: "Aminoglycoside Nephrotoxicity." Am. J. Med. 88 (Suppl3C) (1990) 16-20.

19. Brier M.E., Mayer P.R., Brier R.A.: "Relationship between Rat Renal Accumulation of Gentamicin, Tobramycin and Netilmicin and Their Nephrotoxicities." *Antimicrob. Agents Chemother.* 27 (1985) 812-816.
20. Giuliano R.A., Verpooten G.A., Verbist L., Wedeen R.P., De Broe M.E.: "In Vivo Uptake Kinetics of Aminoglycosides in the Kidney Cortex of Rats." *J. Pharmacol. Experiment Therap.* 236 (1986) 470-475.
21. Meyer R.D.: "Risk Factors and Comparisons of Clinical Nephrotoxicity." *Am. J. Med.* 80 (Suppl6B) (1986) 119-125.
22. Lam Y.W.F., Arana C.J., Shikuma L.R., Rotshafer J.C.: "The Clinical Utility of Published Monogram to Predict Aminoglycoside Nephrotoxicity." *JAMA* 255 (1986) 639-642.
23. Paterson D.L., Robson J.M., Wagener M.M.: "Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily." *J. Gen. Intern. Med.* 13 (1998) 735-739.
24. Zager R.A.: "Endotoxemia, Renal Hypoperfusion and Fever: Interactive Risk Factors For Aminoglycoside and Sepsis Associated Acute Renal Failure." *Am. J. Kidney Dis.* 20 (1992) 223-230.
25. Appel G.B., Given D.B., Levine L.R., Cooper G.L.: "Vancomycin and the Kidney." *Am. J. Kidney Dis.* 8 (1986) 75-80.
26. Wold T.J., Turnipseed S.A.: "Toxicity of Vancomycin in Laboratory Animals." *Rev. Infect. Dis.* 3 (1981) 224-235.
27. Smith C.R., Lietman P.S.: "Comparative Trials of Aminoglycosides." In: Whelton A., Neu H.C., eds.: "The Aminoglycosides." New York, Basel: Marc Dekker, Inc. (1982) 497-509.
28. Cone L.A.: "A Survey of Prospective Controlled Randomized Trials of Gentamicin, Tobramycin, Amikacin and Netilmicin." *Clin. Ther.* 5 (1982) 155-162.
29. McCormack J.P., Jewesson P.J.: "A Critical Review of the "Therapeutic Range" of Aminoglycosides." *Clin. Infect. Dis.* 14 (1992) 320-329.
30. Barza M., Ioannidis J.P., Cappelleri J.C., Lau J.: "Single or Multiple Daily Dosis of Aminoglycosides: a Meta Analysis." *BMJ* 312 (1996) 338-34;5.
31. Frass M., Traindl O., Podolsky A., Leithner C., Graninger W.: "Comparison of once-daily versus thrice daily dosage of netilmicin in critically ill patients." *Wien. klin. Wochenschr.* 103 (1991) 101-104.
32. Prins J.M., Büller H.R., Kuijper E.J., Tange R.A., Speelman P.: "Once Versus Trice Daily Gentamicin in Patients With Serious Infections." *The Lancet* 341 (1993) 335-339.
33. Nicolau D.P., Freeman C.D., Belliveau P.P., Nightingale C.H., Ross J. W, Quintiliani R.: "Experience With a Once-Daily Aminoglycoside Program Administered to 2,184 Adult Patients." *Antimicrob. Agents Chemother.* 39 (1995) 650-655.
34. Hatala R., Dinh T., Cook D.J.: "Once-Daily Aminoglycoside Dosing in Immunocompetent Adults: A Meta-Analysis." *Ann. Intern. Med.* 124 (1996) 717-725.

35. Raz R., Adawi M., Romano S.: "Intravenous Administration of Gentamicin Once Daily versus Thrice Daily in Adults." *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (1995) 88-91.
36. Munckhof W.J., Grayson M.L., Tumidge J.D.: "A Meta-Analysis of Studies on the Safety and Efficacy of Aminoglycosides Given Either Once daily or in Divided Dosis." *J. Antimicrob. Chemother.* 37 (1996) 645-663.
37. Barclay M.L., Kirkpatrick C.M., Begg E.J.: "Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored." *Clin. Pharmacokinet* 36 (1999) 89-98.
38. Leehey D.J., Braun B.I., Tholl D.A., Chung L.S., Gross C.A., Roback J.A., Lentino J.R.: "Can Pharmacokinetic Dosing Decrease the Nephrotoxicity Associated With Aminoglycoside Therapy?" *J. Am. Soc. Nephrol.* 4 (1993) 81-90.
39. Laczika K., Staudinger T., Presterl E., Locker G.J., Knapp S., Burgmann H., Stoiser B., Winter W., Graninger W., Frass M.: "Renal Tolerability of Four Different Once Daily Dose Regimens of Netilmicin in the Treatment of Febrile Episodes in Critically Ill Patients." *Wien. klin. Wochenschr.* 109 (1997) 840-844.
40. Horstkotte D., Piper C., Schultheiss H.P.: "Die akute infektiöse Endokarditis." *Wien. klin. Wochenschr.* 109 (1997) 105-115.
41. Tam V.H., Preston S.L., Briceland L.L.: "Once-daily aminoglycosides in the treatment of gram-positive endocarditis." *Ann. Pharmacother.* 33 (1999) 600-606.
42. Welage L.S., Walawander C.A., Timm E.G., Grasela T.H.: "Risk Factors for Acute Renal Insufficiency in Patients With Suspected or Documented Bacterial Pneumonia." *Ann. Pharmacother.* 28 (1994) 515-522.
43. Hsu C.H., Kurtz T. W, Easterling R.E., Weller J.M.: "Potentiation of Gentamicin Nephrotoxicity by Metabolic Acidosis." *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146 (1974) 894-897.
44. Peterson L.N., Borzecki J.S.: "Inhibition of Tobramycin Reabsorption in Nephron Segments by Metabolic Alkalosis." *Kidney Int.* 37 (1990) 1.492-1.499.
45. Elliot W.C., Parker R.A., Houghton D.C., Gilbert D.N., Porter G.A., DeFehr J., Bennett W.M.: "Effect of Sodium Bicarbonate and Ammonium Chloride Ingestion in Experimental Gentamicin Nephrotoxicity." *Res. Com. Chem. Path. Pharmacol.* 28 (1980) 483-495.
46. Aynedjian H.S., Nguyen D., Lee H.Y., Sablay L.B., Bank N.: "Effects of Dietary Electrolyte Supplementation on Gentamicin Nephrotoxicity." *Am. J. Med. Sci.* 295 (1988) 444-452.
47. Walker P.D., Barri Y., Shah S. V: "Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity." *Ren. Fail.* 21 (1999) 433-442.

Anschrift des Verfassers:

Dr. Veronika Fabrizii

Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse,
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20

[zurück zum Inhalt](#)

Bei Atemwegsinfektionen weltweite Zunahme resistenter Keime beachten - β -Laktame sind der Goldstandard

Aktuelle Stellungnahme von Herrn Univ.-Prof. DDr. J. P. Guggenbichler, stellvertretender Vorstand der Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen/Nürnberg, Erlangen

Bei Atemwegsinfektionen, Sinusitis und Otitis erfolgt sehr oft zunächst eine "blinde" Therapie ohne Erregernachweis und Antibiogramm, deshalb ist die Kenntnis der Resistenzsituation für die richtige Auswahl des Antibiotikums entscheidend. Werden über längere Zeit immer dieselben Antibiotika eingesetzt oder wird unterdosiert, so ist die Gefahr der Resistenzentwicklung groß, kommt es doch zu einer Selektion resistenter Bakterien mit geringer Virulenz, aber hoher Antibiotikaresistenz. Solche Erreger bereiten weltweit zunehmend Probleme. So ist z.B. die Zunahme Penicillin-resistenter Pneumokokken in den USA, Ungarn, Spanien und Frankreich, aber auch von Makrolid-resistenten *Hämophilus influenzae*-Stämmen in Österreich und Deutschland durch den ungezielten breiten Einsatz der Makrolide ein Faktum. Herr Prof. Guggenbichler, Vorstand der Abteilung für Kinder und Jugendliche der Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg, nahm in einem Gespräch zu aktuellen Fragen der Antibiotikatherapie Stellung.

Welche Probleme bzw. Gefahren sehen Sie, Herr Prof. Guggenbichler, durch den unkritischen, ungezielten Einsatz von Antibiotika für den Patienten?

Prof. Guggenbichler: Die Mikrobiologie läßt uns oft im Stich, da entweder der Erregernachweis nicht gelingt oder die Befunde zu spät kommen, aber sofort mit einer Behandlung begonnen werden muß. Deshalb ist oft nach der "Klinik" und aufgrund von Erfahrungswerten über die Antibiotikatherapie "blind" zu entscheiden. Es besteht die Gefahr, daß bislang gut wirksame Antibiotika wie Penicilline oder Cephalosporine z.B. durch eine unkritische breite Therapie mit Makroliden oder neuen Chinolonen ihre Wirksamkeit verlieren. Damit ginge eine kostengünstige, gut verträgliche und bewährte Therapieoption verloren, was verhindert werden muß. Wir brauchen ein breites Sortiment verschiedener Antibiotika, die sich hinsichtlich ihres Wirkspektrums ergänzen. Bei β -Laktamen wie Penicillinen (mit und ohne Penicillinasehemmer) und Cephalosporinen der 3. Generation findet sich in Österreich über die Jahre keine nennenswerte Änderung der Resistenzsituation.

Wie kommt es, daß in Spanien und Ungarn bis zu 60% Penicillin-resistente Pneumokokken auftreten, während in Deutschland, Österreich und der Schweiz z.B. nur 1 - 2% dieser Bakterienstämme Penicillin-resistent sind?

Prof. Guggenbichler: Dies hängt unter anderem mit der traditionell hohen Antibiotika- und Penicillindosierung in den deutschsprachigen Ländern zusammen, weil doch generell nicht die Minimierung der Arzneimittelkosten - wie etwa in den USA - sondern eine rationale und mikrobiologisch kontrollierte Therapie geübt wurde und wird, das heißt im Zweifelsfall höher dosiert und länger behandelt wird als in anderen Ländern. In Österreich ist glücklicherweise die Resistenzsituation bei ambulant erworbenen Atemwegsinfekten hinsichtlich Pneumokokken- und *Hämophilus*stämmen noch günstig, allerdings sieht man z.B. in der Steiermark bereits vermehrt Makrolid-resistente *Hämophilus*stämmen. Durch die stetige Verwendung der gleichen Antibiotika ist eine ähnliche Entwicklung auch in Österreich zu befürchten. Man sollte daher nicht an Antibiotika sparen, sondern mit Antibiotika sparsam umgehen.

Wie sehen Sie den Einsatz der Makrolide? Gibt es nach Ihrer Erfahrung durch die vermehrte Gabe langwirksamer Makrolide einen Trend zu vermehrt resistenten Bakterien bei Atemwegsinfektionen?

Prof. Guggenbichler: Wir haben an der Klinik in Erlangen bei Kindern mit Infekten der oberen Atemwege nachgewiesen, daß z.B. nach der Therapie mit Azithromycin noch über lange Zeit subtherapeutische Wirkstoffkonzentrationen bestehen, die eine Resistenzentwicklung, etwa bei *Hämophilus influenzae* begünstigen. Wir haben bei diesen Kindern im Rachen bis zu 60% Makrolid-resistente Bakterien nachweisen können. Die galenischen Zubereitungen der Cephalosporine werden von den Kindern generell besser akzeptiert und sind hervorragend verträglich. Für mich sind β -Laktame bei Atemwegsinfektionen, und da wieder - je nach Resistenzsituation bei ambulant erworbenen Infektionen - Penicilline und Cephalosporine Mittel der ersten Wahl. Bei β -Laktamasebildnern ist auch eine Kombination von Amoxicillin plus Clavulansäure durchaus gut einsetzbar. Aber auch orale Penicilline haben bei Angina tonsillaris in ausreichend hoher Dosierung nach wie vor eine gute Wirksamkeit. Anders ist die Situation natürlich bei Hospitalismuskern wie *Staphylococcus aureus*, *Enterokokken*, *Moraxella catarrhalis* etc.. In solchen Fällen setzen wir - je nach vermutetem oder nachgewiesenem Erreger - ein Breitbandantibiotikum oder eine Antibiotikakombination ein. Man muß auch bei immungeschwächten Patienten a priori breiter wirksame Antibiotika einsetzen und auch an atypische Erreger wie Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen denken. Hier haben Makrolide, evtl. in Kombination mit β -Laktame, ihren Platz. Mischinfektionen spielen bei ambulanten Kindern mit Atemwegsinfekten durchaus eine gewisse Rolle, es kommt eben auf die Klinik an, wobei eine Streptokokkenpneumonie durch Krankheitsverlauf, Laboruntersuchungen und im Röntgen sich ganz eindeutig von einer atypischen Pneumonie unterscheidet.

[zurück zum Inhalt](#)