

Vancomycintherapie und Niereninsuffizienz – eine verhängnisvolle Kombination und Ihre Behandlung

Zusammenfassung

Wir berichten über eine 82-jährige Patientin, die mit einer Anurie und beginnenden Hyperkaliämie nach einer akzidentellen Vancomycinüberdosierung auf unserer Intensivstation aufgenommen wurde. Auf Grund einer schwierigen Weichteilinfektion mit grampositiven Kokken war die Patientin zuvor für drei Wochen u.a. mit Vancomycin (2x1 g/d i.v.) behandelt worden. Der Vancomycintalspiegel zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme lag bei 81 mg/l (Zielspiegel: 15-20 mg/l). Nach fünftägiger kontinuierlicher veno-venöser Hämodiafiltration (CVVHDF) mit High-Flux-Membranen und hohem Substitutionsfluss konnte der Vancomycinspiegel in den Zielbereich reduziert werden (12,8 mg/l). Vancomycinspiegel wurden im Serum der Patientin und in der Abfallflüssigkeit der CVVHDF (Mischung aus Dialysat und Filtrat) an 5 Tagen jeweils zum selben Zeitpunkt bestimmt. Daraus wurde die absolute Menge des kumulativ entfernten Vancomycin berechnet. Während der Behandlung wurden insgesamt 6,32 g Vancomycin entfernt.

Die CVVHDF mit High-Flux-Membranen und einem hohen Substitutionsfluss ist ein wirksames Mittel, um eine Vancomycinüberdosierung zu behandeln.

Summary

We report on an 82-year-old woman, who was admitted to our intensive care unit with anuria and incipient hyperkalaemia following an inadvertent overdose of vancomycin. To manage a severe soft

Kasuistiken

Case Reports

Vancomycin treatment and renal failure – a dramatic situation and its management

S. M. Hergert¹ · S. Koball² · S. Machmüller¹ · G. E. F. Nöldge-Schomburg¹
J. K. Schubert¹ · J. P. Roesner¹

tissue infection with gram-positive cocci the patient had previously undergone a 3-week treatment regime that included vancomycin (2 x 1g/ d i.v.). On admission to our ICU, the vancomycin trough level was 81 mg/l (target level: 15-20 mg/l). After five days of continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF) employing high-flux membranes and a high substitution flow the vancomycin level had decreased to the target level (12.8 mg/l). The vancomycin levels were measured in the patient's serum and in the effluent (mixture of dialysate and effluent) on 5 days and always at the same time; the absolute total amount of vancomycin removed was then calculated. Treatment resulted in a total vancomycin body clearance of 6.32 g.

CVVHDF employing high-flux membranes and a high substitution flow rate is an effective means of treating vancomycin overdosage.

Einleitung

Vancomycin ist ein seit über 50 Jahren eingesetztes Glykopeptid-Antibiotikum, das die Synthese der bakteriellen Zellwand hemmt und u.a. bei der Behandlung von schweren Infektionen mit grampositiven Bakterien eingesetzt wird. Als Nebenwirkungen sind vor allem Fieber, Urtikaria, Red-Man-Syndrom, anaphylaktischer Schock, Beeinträchtigung des Hörvermögens, Neutropenie, Thrombozytopenie, interstitielle Nephritis, Nierenversagen und Herzinsuffizienz bekannt.

- ¹ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Medizinische Fakultät, Universität Rostock (Direktorin: Prof. Dr. G. Nöldge-Schomburg)
² Zentrum für Innere Medizin, Sektion Nephrologie, Medizinische Fakultät, Universität Rostock (Leiter: Prof. Dr. S. Mitzner)

Schlüsselwörter

Vancomycin – Überdosierung – Akutes Nierenversagen – Extrakorporale Elimination – CVVHDF – High-Flux-Membranen – Hoher Substitutionsfluss

Keywords

Vancomycin – Overdose – Acute Renal Failure – Extracorporeal Elimination – CVVHDF – High-Efficiency Membrane – High Substitution Flow Rate

Auf Grund einer zunehmenden Anzahl von intermediär Vancomycin-empfindlichen *Staphylococcus-aureus*-Stämmen werden höhere Talspiegel im Serum von 15-20 mg/l empfohlen [1].

Die Dosierung von Vancomycin ist aber oft schwierig, da die Eliminationskinetik von verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und dem Verteilungsvolumen beeinflusst wird [2]. Als „Loading Dose“ werden 25-30 mg/kg Körpergewicht mit einer maximalen Infusionsrate von 15 mg/min empfohlen [1]. Die weitere Dosierung richtet sich nach der jeweiligen Kreatinin-Clearance des Patienten (Tab. 1).

Ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) in Form eines Vancomycin-Talspiegels wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei Verwendung von weiteren nephrotoxischen Substanzen und bei Patienten mit einer zu erwartenden Therapiedauer von >5 Tagen empfohlen [3]. Ein Talspiegel sollte vor Gabe der vierten Vancomycindosis bestimmt werden. Bei kürzeren Therapieprogrammen (<5 Tagen) und vor der vierten Dosis wird ein TDM nicht empfohlen [3].

Das Molekulargewicht von Vancomycin beträgt 1.486 kDa. Etwa 55% des Vancomycins sind an Proteine (v.a. an Albumin) gebunden. Vancomycin wird zu über 90% glomerulär filtriert und über die Niere ausgeschieden. Die Halbwertszeit im Serum bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt 6-12 Stunden [1].

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion weisen eine längere Serum-Halbwertszeit auf. Dies macht ein therapeutisches Drug-Monitoring notwendig, um die Dosierung bzw. das Dosierungsintervall anzupassen. Da Vancomycin überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Überdosierung eine Aufrechterhaltung der Nierenfunktion bzw. Restdiurese anzustreben. Andernfalls ist eine Nierenersatztherapie notwendig [2].

Die konventionelle Hämodialyse ist geeignet, um Stoffe mit einem Molekulargewicht von bis zu 500 kD zu eliminieren. Sie kann daher nicht zur

Tabelle 1

Dosierungsvorschlag für Vancomycin bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion (modifiziert nach [1]). Ein therapeutisches Drug-Monitoring sollte entsprechend den Empfehlungen (s. Einleitung) unbedingt erfolgen.

Kreatinin-Clearance (ml/min pro 1,73 m ²)	Vancomycindosis
>90	15-20 mg/kg alle 12 h
60-89	20-30 mg/kg alle 24 h
45-59	15-20 mg/kg alle 24 h
30-44	10-15 mg/kg alle 24 h
15-29	7-10 mg/kg alle 24 h
<15	10 mg/kg alle 48 h

Elimination von Vancomycin herangezogen werden. Auf Grund des hohen Molekulargewichts (1.486 kD) und der hohen Plasmaproteinbindung von Vancomycin sind die Hämofiltration oder Hämodiafiltration mit High-Flux-Membranen die Verfahren der Wahl bei einer Überdosierung [4,5,6,7,8]. Beim Auftreten von lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (Herzrhythmusstörungen) wird die Plasmaaustauschtherapie empfohlen. Daten zur Anwendung neuer Albumindialyseverfahren liegen nicht vor, eine Wirksamkeit kann nur vermutet werden.

Verlauf

Wir berichten über eine 82-jährige Patientin, die mit einer Anurie, Hyperkaliämie, verminderter Vigilanz, Hypotonie und Bradykardie aus einem auswärtigen Krankenhaus auf unsere Intensivstation verlegt wurde. Auf Grund einer komplizierten Weichteilinfektion durch grampositive Bakterien (*Staphylococcus epidermidis* und *Peptostreptococcus asaccharolyticus*) nach Hüftgelenkersatz war die Patientin über einen Zeitraum von 21 Tagen mit täglich 2g Vancomycin, Rifampicin (2x300 g) und Meropenem (2x1 g) behandelt worden. Die präoperative Nierenfunktion der Patientin war altersentsprechend, wobei trotz normwertiger Creatininwerte von einer verminderten Creatininclearance ausgegangen werden muss. Im Verlauf trat ein akutes Nierenversagen auf. Retrospektiv ist von einer Kombination aus prärenalem Nierenversagen durch

Exsikkose und intrarenalem Nierenversagen durch toxische Arzneimittelwirkungen (Vancomycin, nichtsteroidale Antirheumatika und Diuretika) auszugehen. Unter rückläufigen stündlichen Diureseportionen bei abnehmender Nierenfunktion akkumulierte Vancomycin. Der bei ITS-Aufnahme gemessene Vancomycintalspiegel lag bei 81 mg/l (Zielspiegel: 15-20 mg/l).

Zum Zeitpunkt der Aufnahme war eine Kreislauf-unterstützende Therapie mittels Volumensubstitution und differenzierter Katecholamintherapie notwendig. Aufgrund der Anurie und Hyperkaliämie begannen wir sofort mit einer maschinellen Nierenersatztherapie. In Anbetracht der hämodynamisch deutlich eingeschränkten Situation der Patientin und der oben erwähnten fehlenden Möglichkeit der Vancomycinelimination mittels Hämodialyse entschieden wir uns für eine kontinuierliche Hämodiafiltration.

Nach Anlage eines 12-Fr-Shaldon-Katheters in die linke Vena subclavia wurde eine kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) begonnen. Zur Antikoagulation wurde kontinuierlich Heparin mit einer Ziel-pTT von 50-70s infundiert. Die CVVHDF erfolgte mittels einer Prisma® CFM (Gambro, Lund, Schweden) und einem Prisma Set M100® (0,6 Quadratmeter AN69-Filter, High-Flux). Als Dialysat und Substitut wurde die MultiBic®-Lösung von Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Deutschland, verwendet. Die Kaliumkonzentration in der Dialysatflüssigkeit wurde den Serumkaliumwerten mit einem Zielbereich von 4,0-4,5 mmol/l

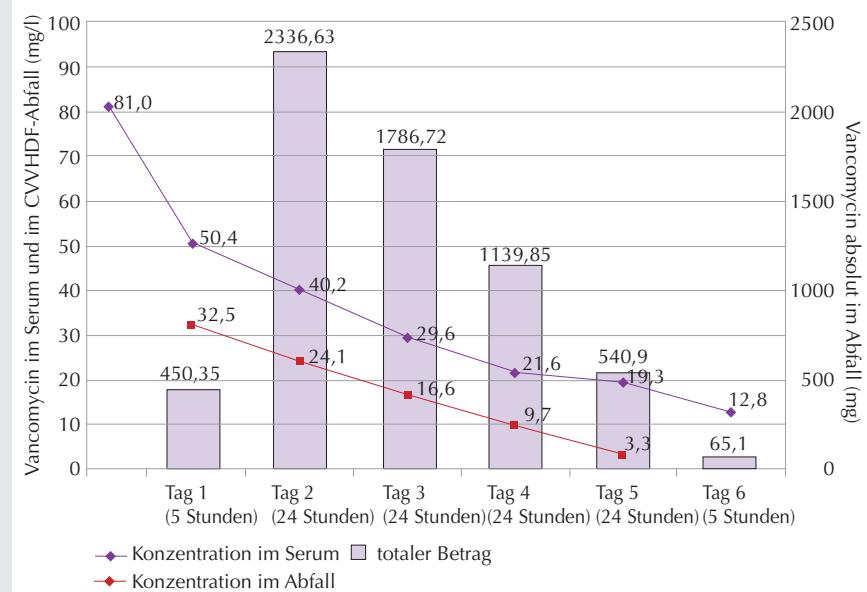
angepasst. Der Blutfluss betrug 150 ml/min. Es wurden ein Dialysatfluss von 1,5 l/h und ein Substitutfluss von 2,0 l/h gewählt.

Die Konzentration von Vancomycin wurde im Serum und in der Abfallflüssigkeit (Mischung aus Dialysat und Filtrat) an 5 Tagen zum jeweils gleichen Zeitpunkt bestimmt (morgens um 6 Uhr mit Ausnahme von Tag 1 und Tag 5, s. Abb. 1). Somit konnten daraus die absoluten Mengen des entfernten Vancomycins berechnet werden. Während der ersten fünf Stunden wurden 450 mg und in den folgenden 24 Stunden 2336,63 mg Vancomycin eliminiert (Abb. 1). Nach der anfänglich schnellen Eliminationsrate nahm die Eliminationskinetik deutlich ab. Die Serumspiegel zeigten einen nahezu linearen Abfall. Dies könnte durch die langsame Freisetzung von gebundenem bzw. im Gewebe akkumuliertem Vancomycin bedingt sein. Die berechnete Halbwertszeit von Vancomycin betrug unter CVVHDF 76 Stunden. Die renale Clearance von Vancomycin konnte bei Anurie innerhalb der ersten 4,5 Tage vernachlässigt werden.

Nach insgesamt fünftägiger Nierenersatztherapie konnte diese bei guter Eiendiurese unter moderater diuretischer Stimulation und einem Vancomycinspiegel im therapeutischen Bereich (12,8 mg/l, Abb. 1) beendet werden. Insgesamt konnten 6,320 g Vancomycin während der 107 Stunden andauernden kontinuierlichen veno-venösen Hämodialfiltration (Abb. 1) eliminiert werden. Nach dem Beenden der CVVHDF-Therapie stiegen die renalen Retentionsparameter zunächst über zwei Tage an, waren dann aber rückläufig. Die Dosierung der Diuretika konnte bis auf das präoperative Niveau reduziert werden.

Die Antibiotikatherapie wurde nach Aufnahme auf unsere Station auf Tigecyclin umgestellt. Die Therapie mit Meropenem wurde in einer der Nierenfunktion angepassten Dosierung fortgesetzt. Nach insgesamt zwölf Tagen wurde die Patientin von der Intensivstation entlassen. Die Vigilanz hatte sich nach Ausgleich des Volumendefizits und extrakorporaler

Abbildung 1



Elimination von Vancomycin mittels CVVHDF mit High-Flux-Membranen und hohem Substitutfluss. Die Linien zeigen die Konzentration von Vancomycin im Serum (= violette Linie) und in der Abfallflüssigkeit (Mischung aus Filtrat und Dialysat; = rote Linie). Die Säulen repräsentieren die absolute Vancomyinelimination pro Tag in mg. Die CVVHDF war am ersten Tag nachts um 1.00 Uhr begonnen worden. Um 6.00 Uhr morgens beginnt Tag 2. Am 6. Tag wurde die CVVHDF-Therapie um 11.00 Uhr beendet.

Elimination der harnpflichtigen Substanzen und des Vancomycins deutlich verbessert.

Diskussion

Die Elimination von Vancomycin erfolgt überwiegend durch die glomeruläre Filtration, jedoch ist auch eine geringe tubuläre Sekretion beschrieben. Daher ist die Eliminationsrate direkt abhängig von der Nierenfunktion. Die hohe interindividuelle Variabilität der Eliminationsraten macht die Dosierung besonders schwierig, engmaschige Spiegelkontrollen sind zwingend notwendig. Besondere Probleme bereiten dabei Fälle, bei denen sich die Nierenfunktion im Behandlungsverlauf ändert, wie es bei älteren, schwer kranken Patienten häufig der Fall ist. Auf Grund der zusätzlich direkt toxischen Vancomycinwirkung auf das Nierenparenchym war die Nierenfunktion bei unserer Patientin schwer eingeschränkt. Eine maschinelle Nieren-

ersatztherapie war unumgänglich. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit von Vancomycin sechs bis zwölf Stunden. Sie steigt bei eingeschränkter Nierenfunktion progredient an [1].

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ohne Restdiurese liegt die Halbwertszeit unter kontinuierlicher maschineller Nierenersatztherapie bei 140-180 Stunden [9]. Im Stadium III und IV der chronischen Niereninsuffizienz ohne Dialyse ist sie sogar noch länger. Ein kontinuierliches therapeutisches Drug-Monitoring ist vor allem während der Langzeitbehandlung notwendig. Im Falle einer Überdosierung von Vancomycin ist die CVVHDF mit High-Flux-Membranen und einem hohen Substitutfluss eine mögliche therapeutische Option, um Vancomycin effektiv zu eliminieren. Durch die Messung der Vancomycinkonzentration im Serum und in der CVVHDF-Abfallflüssigkeit (Filtrat und Dialysat) konnte die Effizienz

dieses Therapieverfahrens bestätigt werden. In dem beschriebenen Fall konnten wir 6,320 g Vancomycin in 107 Stunden durch die Anwendung der CVVHDF entfernen.

Fazit

Die CVVHDF mit High-Flux-Membranen zusammen mit einem hohen Substanzfluss ist eine effektive Methode zur Behandlung von Vancomycinüberdosierungen bei Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Nierenfunktion.

Literatur

1. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* 2010;77:760-764.
2. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, Riff LJ. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:848-852.
3. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009;49:325-327.
4. Launay-Vacher V, Izzedine H, Mercadal L, Deray G. Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients. *Crit Care* 2002;6:313-316.
5. Santré C, Leroy O, Simon M, Georges H, Guery B, Beuscart C, Beaucaire G. Pharmacokinetics of vancomycin during continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 1993;19:347-350.
6. Bunchman TE, Valentini RP, Gardner J, Mottes T, Kudelka T, Maxvold NJ. Treatment of vancomycin overdose using high-efficiency dialysis membranes. *Pediatr Nephrol* 1999;13:773-774.
7. DelDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:259-268.
8. Kubin C, Dzierba A. The Effects of Continuous Renal Replacement on Anti-infective Therapy in the Critically Ill. *Pharmacy Practice* 2005;18:109-117.
9. Matzke GR, Zhanell GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:257-282.

Korrespondenz- adresse

**Priv.-Doz. Dr. med.
Jan P. Roesner**



Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und Intensivtherapie
Medizinische Fakultät der
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock, Deutschland
Tel.: 0381 4946401
Fax: 0381 4946402
E-Mail:
jan.roesner@medizin.uni-rostock.de