Impact of continuous vs. intermittent vancomycin treatment on kidney function of critically ill patients

P.K. Omuro[1] · R. Chackupurakal[1] · K. Fetz[2] · F. Wappler[1] · S.G. Sakka[1,3]

Einfluss einer kontinuierlichen vs. intermittierenden Vancomycin-Therapie auf die Nierenfunktion bei kritisch kranken Patienten

▶ **Zitierweise:** Omuro PK, Chackupurakal R, Fetz K, Wappler F, Sakka SG: Einfluss einer kontinuierlichen vs. intermittierenden Vancomycin-Therapie auf die Nierenfunktion bei kritisch kranken Patienten. Anästh Intensivmed 2021;62:375–384. DOI: 10.19224/ai2021.375

1 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Krankenhaus Merheim, Köln
(Direktor: Prof. Dr. F. Wappler)

2 Lehrstuhl für Forschungsmethodik und Statistik in der Psychologie, Universität Witten/Herdecke, Witten
(Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. T. Ostermann)

3 Klinik für Intensivmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Standorte Kemperhof und Ev. Stift St. Martin, Koblenz
(Chefarzt: Prof. Dr. S.G. Sakka)

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Vancomycin – Akute Nierenschädigung – Therapieregime – Outcome

Keywords

Vancomycin – Acute Kidney Injury – Therapeutic Regimen – Outcome

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine wesentliche Nebenwirkung der Therapie mit Vancomycin stellt dessen Nephrotoxizität dar. Die Überlegenheit einer kontinuierlichen (CVT) vs. intermittierenden Vancomycin-Gabe (IVT) hinsichtlich der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung (acute kidney injury, AKI) bei kritisch Kranken ist nicht abschließend belegt. Ziel dieser retrospektiven Analyse war die Erfassung der Inzidenz einer AKI unter IVT und CVT sowie die regressionsanalytische Identifikation von Prädiktoren.

Patienten und Methoden: Mit Zustimmung der Ethikkommission wurden die Daten von 578 Patienten aus der operativen und konservativen Intensivmedizin des Krankenhauses Köln-Merheim (Zeitraum 2012–2019) ohne Nierenersatztherapie bei Therapiebeginn ausgewertet. Verglichen wurden die Interventionsgruppen unter IVT (n = 147, medianes Alter 67 Jahre, 28,6 % weiblich) bzw. CVT (n = 119, medianes Alter 59 Jahre, 39,5 % weiblich) mit einer Kontrollgruppe (CON, n = 312, medianes Alter 70 Jahre, 39,4 % weiblich). Die Schwere der Nierenschädigung wurde nach den AKIN-Kriterien erfasst. Zur statistischen Auswertung wurden Chi²-, Kruskal-Wallis-Test, eine Korrelationsanalyse und eine logistische Regression angewandt. Ein $p < 0{,}05$ wurde als signifikant betrachtet. Das Bonferroni-korrigierte α ist als α' angegeben.

Ergebnisse: Das Serum-Kreatinin zu Therapiebeginn (0,92 vs. 0,91 mg/dl; $p = 0{,}9775$, $\alpha' = 0{,}0019$) war bei Patienten mit oder ohne Vancomycin-Therapie vergleichbar. Es bestand ein nicht-signifikanter Unterschied zwischen IVT- und CVT-Gruppe hinsichtlich einer AKI (34,7 vs. 20,2 %; $p = 0{,}0089$; $\alpha' = 0{,}0019$). Patienten mit einer Vancomycin-assoziierten AKI bedurften häufiger einer Inotropika-Therapie ($p = 0{,}00$; $\alpha' = 0{,}01$). Die Sterblichkeit dieser Patienten war signifikant höher (48,0 vs. 16,8 %; $p = 0{,}00$; $\alpha' = 0{,}01$).

Schlussfolgerungen: Die Daten legen keine Überlegenheit einer kontinuierlichen vs. intermittierenden Vancomycin-Therapie bei kritisch Kranken im Hinblick auf die Entwicklung einer AKI nahe. Für eine abschließende Bewertung sind größere, prospektive klinische Studien notwendig.

Summary

Background: Nephrotoxicity is one of the most relevant side-effects of vancomycin. So far, continuous vancomycin treatment (CVT) in critically ill patients has not been shown to be superior to its intermittent administration (IVT) regarding the development of an acute kidney injury (AKI). With this retrospective analysis, we aimed to determine the incidence of an AKI under IVT and CVT and tried to identify predictors by applying regression analysis.

Patients and methods: After ethics approval we analysed data from 578 patients treated on the operative and medical intensive care unit (ICU) of the

Medical Center Cologne-Merheim (between 2012–2019) without renal replacement therapy on ICU admission. We compared the intervention groups IVT (n = 147, median age 67 years, 28.6 % female) and CVT (n = 119, median age 59 years, 39.5 % female) with a control-group without vancomycin treatment (CON, n = 312, median age 70 years, 39.4 % female). Severity of renal injury was assessed using AKIN criteria. For statistical analysis Chi²-, Kruskal-Wallis test, correlation analysis and a logistic regression was performed, considering a $p<0.05$ as significant. A Bonferroni-corrected α is marked as α'.

Results: Serum-creatinine at begin of treatment (0.92 vs. 0.91 mg/dl; p = 0.9775, α' = 0.0019) was comparable between patients with or without vancomycin treatment. AKI was comparably frequent in the IVT-group and the CVT-group (34.7 vs. 20.2 %; p = 0.0089; α' = 0.0019). Patients with vancomycin-associated AKI required more often inotropic therapy (p = 0.00; α' = 0.01). The mortality of these patients was significantly higher (48.0 vs. 16.8 %; p = 0.00; α' = 0.01).

Conclusions: Continuous vancomycin treatment was not superior to intermittent administration regarding the development of AKI. Larger, prospective and randomised clinical trials are necessary to assess the potential benefits of a continuous infusion regimen.

Einleitung

Das Glykopeptidantibiotikum Vancomycin wurde Anfang der 1950er Jahre isoliert und steht seit mehr als 50 Jahren zur Therapie von Infektionen zur Verfügung [1]. Die Wirkungsweise des Arzneimittels beruht auf einem frühen Eingriff in die Peptidoglykanquervernetzung von grampositiven Bakterien durch Bindung an den Isopren-Lipid-Carrier-Komplex sowie deren glykosylierten Peptidvorstufe. Diese Pharmakodynamik hemmt effektiv die Zellwandsynthese und führt somit zur gewünschten antibakteriellen Wirkung. Die genannten Eigenschaften und Wirkweisen eignen den Einsatz des Antibiotikums vor allem für grampositive Keime. Die i.v.-Gabe erfolgt vor allem bei Keimen mit einem Resistenzmuster, wie z. B. dem Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA) [2,3].

Vancomycin wird zu 80 % renal eliminiert und weist eben dort ein toxisches Potenzial auf. Die pathophysiologische Grundlage der Vancomycin-induzierten Schädigung der proximalen Tubuluszellen ist weitgehend unbekannt. Diskutiert wird ein vermehrter Anfall von radikalen O_2-Spezies mit folgender Apoptose-Induktion, eine Depolarisation der mitochondrialen Zellmembran sowie eine Aktivierung der Caspasen-9, -3/-7. Sakamoto et al. beschrieben zudem eine erhöhte Freisetzung von Cytochrom C aus dem intramitochondrialen in den intrazellulären Raum und die Rolle der Peroxidation des Cardiolipins. Histologisch stellen sich die Veränderungen als tubulo-interstitielle Nephritis mit gelegentlicher Granulombildung dar [4,5].

Die Inzidenz einer akuten Nierenschädigung (engl. acute kidney injury, AKI) unter Vancomycin bei kritisch Kranken wird je nach Studie zwischen 15,4 und 38,0 % angegeben [6–11]. Inwieweit der Applikationsmodus einen Einfluss hierauf hat, ist allerdings unklar. Aktuell liegen heterogene Ergebnisse hinsichtlich der Überlegenheit einer intermittierenden vs. kontinuierlichen Vancomycin-Therapie in Bezug auf die Nephrotoxizität vor [7–9,12–14]. So zeigten Hutschala et al. [8], Duszynska et al. [9] und Hong et al. [10] keinen signifikanten Vorteil einer kontinuierlichen Vancomycin-Therapie hinsichtlich der Entwicklung einer AKI. Allerdings erbrachten die Meta-Analysen von Cataldo et al. [12] und Hao et al. [15] eine Überlegenheit einer kontinuierlichen Gabe, was allerdings in der Arbeit von Hanrahan et al. [13] nur als Tendenz gezeigt werden konnte.

James et al. und andere Arbeitsgruppen konnten im Hinblick auf die antibakterielle Wirkung keinen signifikanten Unterschied zwischen einer kontinuierlichen versus intermittierenden Vancomycin-Therapie nachweisen [16,17].

Bissell et al. nennen als Vorteile einer CVT verglichen mit einer IVT ein schnelleres Erreichen des Ziel-Spiegels im Serum, eine seltenere Notwendigkeit zur Dosis-Adjustierung und Spiegelbestimmung sowie ein geringeres Auftreten supratherapeutischer Serum-Spiegel [18]. Zudem wird mittels CVT eine bessere Handhabbarkeit sowie Kosteneffizienz erreicht [18,19].

Ziel unserer retrospektiven Analyse war die Erfassung der Inzidenz eines ANV unter IVT und CVT sowie die regressionsanalytische Identifikation von Prädiktoren. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde erstmalig, wenngleich retrospektiv, der simultane Vergleich zwischen drei Kollektiven kritisch kranker Patienten, das heißt ohne, mit intermittierender und mit kontinuierlicher Vancomycin-Therapie – und das in operativer und konservativer Intensivmedizin – vorgenommen.

Patienten und Methoden

Mit Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität Witten-Herdecke (Vorsitz: Prof. Dr. med. RA P. Gaidzik, Nr. 168/2017) wurden retrospektiv nach Pseudonymisierung 1.130 Datensätze aus der klinischen Routine von Intensivpatienten des Krankenhauses Köln-Merheim, die dort zwischen 2012 und 2019 behandelt worden waren, analysiert.

Zur Identifikation geeigneter Patienten erfolgte eine Datenbankabfrage mit dem Stichwort „Vancomycin i.v." limitiert auf Intensivstationen des Krankenhauses Köln-Merheim. Die Patienten stammten aus den Kliniken für Neurologie, Innere Medizin, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Neurochirurgie, Gefäßchirurgie und der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit gemessenem Serum-Kreatinin und Urinzeitvolumen bis zu 72 Stunden nach Therapieende. Für den Einschluss in die Interventionsgruppen (IVT, CVT) wurde eine Therapiedauer >48 Stunden vorausgesetzt. Ausgeschlossen wurden Fälle mit einer vorausgegangenen Van-

comycin-Therapie in den letzten 7 Tagen. Patienten mit einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz oder Nierenersatzverfahren bei Therapiebeginn wurden ebenso ausgeschlossen.

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden n = 578 Patienten in die Studie aufgenommen. Aus diesem Gesamtkollektiv erfolgte die Einordnung in folgende Subpopulationen: intermittierende Vancomycin-Therapie (IVT, n = 147), kontinuierliche Vancomycin-Therapie (CVT, n = 119) sowie in eine Kontrollgruppe ohne Vancomycin-Therapie (CON, n = 312).

Therapieregime

Für eine IVT erfolgte die Dosierung mit 15 mg/kg KG alle 12 Stunden, wobei die Dosis verringert und die Zeitintervalle verlängert wurden bei einer GFR <30 ml/min/1,73 m^2. Es erfolgte eine Dosisadjustierung anhand des Ziel-Talspiegels von 10–20 µg/ml [20].

Die Rekonstitution erfolgte für 500 mg (1.000 mg) Vancomycin in 10 ml (20 ml) Aqua ad injectabilia und 100 ml (250 ml) NaCl 0,9 %. Die Gabe erfolgte mit einer maximalen Laufrate von 600 mg/h, respektive einer minimalen Applikationsdauer von 60 min.

In der CVT-Gruppe erfolgte die initiale Gabe eines i.v.-Bolus als Loading Dose von 1.000 mg gelöst in 10 ml Aqua ad injectabilia und 250 ml NaCl 0,9 %. Danach erfolgte die kontinuierliche i.v.-Gabe mittels einer Spritzenpumpe (Perfusor® Space, B.Braun Melsungen, Deutschland). Hierzu wurden 2 g Vancomycin in 20 ml Aqua ad injectabilia sowie 30 ml NaCl 0,9 % gelöst. Die initiale Laufrate betrug 2,1 ml/h, welche abhängig vom Zielspiegel von 20–40 µg/ml im Serum adjustiert bzw. durch Pausieren oder Bolusgabe von 500 oder 1.000 mg korrigiert wurde.

Akute Nierenschädigung (AKI)

Die Diagnose einer AKI erfolgte mittels der AKIN-Kriterien [21]. So lag eine AKI ab einer Serum-Kreatinin-Erhöhung innerhalb von 48 Stunden von ≥0,3 mg/dl oder ≥150 % der Ausgangsmessung bzw. einer Oligurie von <0,5 ml/kg/h für >6 Stunden vor.

Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse erfolgte der Import der Daten über Microsoft® Excel (Vers. 16.39, Albuquerque, USA 2020) in IBM® SPSS® Statistics 26 (New York, USA 2019). Es erfolgte eine Homogenitätsanalyse mittels Chi^2-Test für den Gruppenvergleich mit nominal-skalierten kategorialen Variablen bzw. Kruskal-Wallis-Tests für Gruppenvergleiche mit ordinal-skalierten kategorialen Variablen.

Zur Prädiktorenanalyse wurde ein logistisches Regressionsmodell berechnet.

Bei multiplen Testungen erfolgte eine Adjustierung des Alpha-Niveaus nach Bonferroni (α').

So ergab sich für Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ein

α‘ von 0,0019, für Vergleiche zwischen den Therapieregimen ein α‘ von 0,0017. Bei Vergleichen innerhalb der Interventionsgruppe ergab sich ein α‘ von 0,01. Wurden die verschiedenen Intensivstationen gegenübergestellt, ergab sich ein α‘ von 0,02.

Ergebnisse

Die Patientencharakteristika und die Ergebnisse sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst. Patienten in der Kontrollgruppe waren signifikant älter (70 [59–80] vs. 65 [52–74] Jahre; H = 25,29; p = 0,0000; α‘ = 0,0019). Patienten der Interventionsgruppe erhielten signifikant häufiger Diuretika (81,8 vs. 46,8 %; χ^2 = 75,12; df = 1; p = 0,0000, Aminoglykoside (16,9 vs. 0,3 %; χ^2 = 53,99; df = 1; p = 0,0000; α‘ = 0,0019), Piperacillin/Tazobactam (60,5 vs. 42,7 %; χ^2 = 18,14; df = 1; p = 0,0000; α‘ = 0,0019).

Es zeigte sich ein nicht-signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- vs. Kontrollgruppe im Hinblick auf die Entwicklung einer AKI (Abb. 1; 28,2 vs. 17,6 %; χ^2 = 9,20; df = 1; p = 0,0024; α‘ = 0,0019). Die Häufigkeiten einer AKI unter intermittierender Gabe (IVT) vs. kontinuierlicher Gabe (CVT) waren nicht-signifikant unterschiedlich (Abb. 2; 34,7 vs. 20,2 %; χ^2 = 6,85; df = 1; p = 0,0089; α‘ = 0,0017). Die Häufigkeit einer AKI unter Vancomycin-Therapie in Abhängigkeit der jeweiligen Intensivstation zeigte signifikante Unterschiede (Abb. 3), ebenso bei Patienten ohne Vancomycin-Therapie in Abhängigkeit der jeweiligen Intensivstation (Abb. 4).

Eine akute Nierenschädigung trat im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger bei Patienten der internistischen Intensivstation unter Vancomycin-Therapie auf (42,6 vs. 25,7 %; χ^2 = 6,92; df = 1; p = 0,01; α‘ = 0,02). Eine Vancomycin-Therapie unabhängig von den Therapieregimen erwies sich als Prädiktor für die Entstehung einer AKI (Regressionskoeffizient B 0,61; Standardfehler 0,2; Wald 9,1; Exp(B) 1,84 [1,24–2,72]; p < 0,01).

Tabelle 1

Patientencharakteristika der Interventions- und Kontrollgruppe (CON).
Als statistische Verfahren wurden Chi²- und Kruskal-Wallis-Tests verwendet. Adjustiertes Alpha-Niveau α‘ = 0,0019. ***:** signifikant; **BMI:** Body mass index; **SAPS:** Simplified Acute Physiology Score; **IVT:** intermittierende Vancomycin-Therapie; **CVT:** kontinuierliche Vancomycin-Therapie; **CON:** Kontrollgruppe; **ACE:** Angiotensin Converting Enzyme; **AT:** Angiotensin. Angaben sind Median [25.–75. Perzentile]. **n:** Fallzahl absolut; **–:** entfällt.

	Interventionsgruppe	CON-Gruppe	Testgröße	p =
Alter [Jahre]	65 [52–74]	70 [59–80]	H = 25,29; df = 1	0,0000*
Geschlecht [m/w] (n=)	[177/89]	[189/123]	χ^2 = 2,19; df = 1	0,1380
Kreatinin bei ITS-Aufnahme [mg/dl]	0,92 [0,67–1,53]	0,91 [0,70–1,40]	H = 0,0; df = 1	0,9775
BMI [kg/m²]	26,3 [24,1–30,9]	26,0 [23,4–29,4]	H = 0,92; df = 1	0,0678
SAPS II bei Aufnahme	40 [31–50]	37 [29–47]	H = 5,5; df = 1	0,0191
Komorbiditäten				
Arterielle Hypertonie (n=)	163 (61,3 %)	227 (72,8 %)	χ^2 = 8,62; df = 1	0,0033
Kardiopathie (n=)	152 (57,4 %)	182 (58,3 %)	χ^2 = 0,56; df = 1	0,8132
Diabetes mellitus (n=)	64 (24,1 %)	80 (25,6 %)	χ^2 = 0,19; df = 1	0,6614
Malignom (n=)	22 (8,3 %)	39 (12,5 %)	χ^2 = 2,72; df = 1	0,0991
Venenthrombose (n=)	11 (4,1 %)	13 (4,2 %)	χ^2 = 0,00; df = 1	0,9850
Leberzirrhose (n=)	12 (4,5 %)	9 (2,9 %)	χ^2 = 1,09; df = 1	0,2980
Niereninsuffizienz (n=)	50 (18,8 %)	56 (17,9 %)	χ^2 = 0,69; df = 1	0,7928
Nephrotoxische Substanzen				
Anzahl nephrotoxischer Komedikation (n=)	3 [2–3]	2 [1–2]	H = 197,58; df = 1	0,0000*
Diuretika (n=)	216 (81,8 %)	146 (46,8 %)	χ^2 = 75,12; df = 1	0,0000*
Röntgenkontrastmittel (n=)	154 (57,9 %)	170 (54,4 %)	χ^2 = 0,68; df = 1	0,4107
Aminoglykoside (n=)	45 (16,9 %)	1 (0,3 %)	χ^2 = 53,99; df = 1	0,0000*
ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorblocker (n=)	101 (38,0 %)	143 (45,8 %)	χ^2 = 3,64; df = 1	0,0564
Piperacillin/Tazobactam (n=)	161 (60,5 %)	132 (42,7 %)	χ^2 = 18,14; df = 1	0,0000*
Intensivmedizinische Items				
Septischer Schock (n=)	16 (6,1 %)	3 (1,0 %)	χ^2 = 11,69; df = 1	0,0006*
Positive Blutkulturen (n=)	67 (25,2 %)	22 (7,1 %)	χ^2 = 36,27; df = 1	0,0000*
Vasopressoren (n=)	211 (79,9 %)	138 (44,2 %)	χ^2 = 78,85; df = 1	0,0000*
Inotropika (n=)	48 (18,0 %)	16 (5,1 %)	χ^2 = 24,33; df = 1	0,0000*
Invasive Beatmung (n=)	201 (75,6 %)	138 (44,2 %)	χ^2 = 58,13; df = 1	0,0000*
Verweildauer [Tage]	22 [12–40]	5 [3–9]	H = 209,58; df = 1	0,0000*
Sterblichkeit (n=)	94 (21,9 %)	33 (10,5 %)	χ^2 = 18,6; df = 1	0,0000*
Intensivstation [internistisch/neurologisch/operativ] (n=)	[122/55/89]	[101/111/100]	χ^2 = 17,96; df = 2	0,0001*
Vancomycin				
durchschnittliche Dosis [mg/d]	1.885,71 [1.000–2.341,06]	–	–	–
Gesamtdosis [mg]	9.202 [4.500–15.016]	–	–	–
Vancomycin-Serum-Spiegel [mg/l]	15,65 [11,62–21,45]	–	–	–
Therapiedauer [Tage]	6 [3–8]	–	–	–

Tabelle 2

Patientencharakteristika der Subpopulationen unter intermittierender (IVT) und kontinuierlicher Vancomycin-Therapie (CVT), welche die Interventionsgruppe bilden.
Als statistische Verfahren wurden Chi²- und Kruskal-Wallis-Tests verwendet. Adjustiertes Alpha-Niveau $\alpha' = 0{,}0019$. ***:** signifikant; **BMI:** Body mass index; **SAPS:** Simplified Acute Physiology Score; **IVT:** intermittierende Vancomycin-Therapie; **CVT:** kontinuierliche Vancomycin-Therapie; **CON:** Kontrollgruppe; **ACE:** Angiotensin Converting Enzyme; **AT:** Angiotensin. Angaben sind Median [25.–75. Perzentile]. **n:** Fallzahl absolut; **–:** entfällt.

	IVT-Gruppe	CVT-Gruppe	Testgröße	p =
Alter [Jahre]	67 [57–74]	59 [48–75]	H = 7,23; df = 1	0,0072
Geschlecht [m/w] (n=)	[105/42]	[72/47]	χ^2 = 3,53; df = 1	0,0604
Serum-Kreatinin bei Therapiebeginn				
[mg/dl]	0,92 [0,60–1,77]	0,90 [0,73–1,50]	H = 0,16; df = 1	0,6856
BMI [kg/m²]	27,3 [23,7–32,5]	26,2 [24,2–29,4]	H = 1,1; df = 1	0,2940
SAPS II bei Aufnahme	45 [31–53]	37 [31–48]	H = 3,27; df = 1	0,0704
Komorbiditäten				
Arterielle Hypertonie (n=)	104 (70,7 %)	59 (49,6 %)	χ^2 = 12,42; df = 1	0,0000*
Kardiopathie (n=)	101 (69,2 %)	51 (42,9 %)	χ^2 = 18,57; df = 1	0,0000*
Diabetes mellitus (n=)	46 (31,3 %)	18 (15,1 %)	χ^2 = 9,41; df = 1	0,0022
Malignom (n=)	10 (6,8 %)	12 (10,1 %)	χ^2 = 0,93; df = 1	0,3340
Venenthrombose (n=)	4 (2,7 %)	7 (5,9 %)	χ^2 = 1,66; df = 1	0,1979
Leberzirrhose (n=)	7 (4,8 %)	7 (4,2 %)	χ^2 = 0,05; df = 1	0,8267
Niereninsuffizienz (n=)	41 (27,9 %)	9 (7,6 %)	χ^2 = 17,8; df = 1	0,0000*
Nephrotoxische Substanzen				
Anzahl nephrotoxischer Komedikation (n=)	3 [2–4]	3 [2–3]	H = 12,34; df = 1	0,0004*
Diuretika (n=)	106 (72,1 %)	110 (94,0 %)	χ^2 = 21,02; df = 1	0,0000*
Röntgenkontrastmittel (n=)	83 (56,5 %)	71 (59,7 %)	χ^2 = 0,28; df = 1	0,5990
Aminoglykoside (n=)	30 (20,4 %)	15 (12,6 %)	χ^2 = 2,85; df = 1	0,0914
ACE-Hemmer / AT1-Rezeptorblocker (n=)	59 (40,1 %)	42 (35,3 %)	χ^2 = 0,66; df = 1	0,4184
Piperacillin/Tazobactam (n=)	84 (57,1 %)	77 (64,7 %)	χ^2 = 1,57; df = 1	0,2096
Intensivmedizinische Items				
Septischer Schock (n=)	12 (8,5 %)	4 (3,4 %)	χ^2 = 2,91; df = 1	0,0878
Positive Blutkulturen (n=)	39 (26,5 %)	28 (23,5 %)	χ^2 = 0,31; df = 1	0,5750
Vasopressoren (n=)	101 (68,7 %)	107 (94,0 %)	χ^2 = 29,8; df = 1	0,0000*
Inotropika (n=)	25 (17,0 %)	23 (19,3 %)	χ^2 = 0,24; df = 1	0,6245
Invasive Beatmung (n=)	97 (66,0 %)	104 (87,4 %)	χ^2 = 38,11; df = 1	0,0001*
Verweildauer [Tage]	19 [8–40]	26 [16–39]	H = 7,95; df = 1	0,0048
Sterblichkeit (n=)	38 (25,9 %)	30 (25,2 %)	χ^2 = 0,01; df = 1	0,9052
Intensivstation [internistisch/neurologisch/operativ] (n=)	[86/54/7]	[36/1/82]	χ^2 = 133,3; df = 2	0,0000*
Vancomycin				
durchschnittliche Dosis [mg/d]	1.125 [667–1.667]	2.374 [2.168–2.764]	H = 161,2; df = 1	0,0000*
Gesamtdosis [mg]	5.000 [3.000–10.500]	13.999 [9.284–18.472]	H = 78,5; df = 1	0,0000*
Vancomycin-Serum-Spiegel [mg/l]	12,68 [10–16,27]	20,03 [15,67–26,25]	–	–
Therapiedauer [Tage]	5 [3–9]	6 [4–7]	H = 0,05; df = 1	0,8289

Als unabhängiger Prädiktor betrachtet erwies sich das Therapieregime im logistischen Regressionsmodell als nicht-signifikant für die Entstehung einer AKI (Regressionskoeffizient B 0,96; Standardfehler 0,58; Wald 2,7; Exp(B) 2,60 [0,83–8,14]; p = 0,10). Es zeigte sich keine Signifikanz für den Serum-Vancomycin-Spiegel als Faktor für die Entstehung einer AKI (Regressionskoeffizient B 0,00; Standardfehler 0,02; Wald 0,0; Exp(B) 1,00 [0,96–1,05]; p = 1,0). Die Behandlung der Patienten auf der internistischen Intensivstation zeigte sich als Prädiktor für die Entstehung einer AKI (Regressionskoeffizient B 1,147; Standardfehler 0,5; Wald 5,4; Exp(B) 3,15 [1,19–8,32]; p = 0,02).

Die mediane Tagesdosis unter intermittierender Gabe war signifikant niedriger im Vergleich zur kontinuierlichen Gabe (1.125 vs. 2.374 mg/d; H = 161,20; df = 1; p = 0,000; $\alpha' = 0{,}0017$). Patienten erhielten bei vergleichbarer Vancomycin-Therapiedauer (im Median IVT 5 [3–9] vs. CVT 6 [4–7] Tage; H = 0,05; df = 1; p > 0,8289; $\alpha' = 0{,}0017$) unter kontinuierlicher Therapie signifikant mehr Vancomycin in der Gesamtdosis (im Median 5.000 [3.000–10.500] vs. 13.999 [9.284–18.472] mg; H = 78,50; df = 1; p < 0,01; $\alpha' = 0{,}0017$).

Der Vancomycin-Talspiegel lag im Median unter intermittierender Gabe bei 12,68 mg/l. Der Plateauspiegel betrug unter kontinuierlicher Therapie im Median 20,03 mg/l.

Patienten mit einer AKI unter Vancomycin-Therapie bedurften nicht-signifikant häufiger einer Vasopressor-Therapie (88,0 vs. 76,7 %; χ^2 = 4,26; df = 1; p = 0,04; $\alpha' = 0{,}01$) beziehungsweise erhielten signifikant häufiger eine Inotropika-Gabe (Dobutamin) (28,0 vs. 14,1 %; χ^2 = 7,00; df = 1; p = 0,00; $\alpha' = 0{,}01$). Patienten mit ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten in der Vormedikation entwickelten nicht-signifikant seltener eine AKI unter Vancomycin (19,8 vs. 33,3 %; χ^2 = 5,67; df = 1; p = 0,02; $\alpha' = 0{,}01$). Die Letalität der Patienten mit Vancomycin-assoziierter AKI war signifikant größer (48,0 vs. 16,8 %; χ^2 = 27,63; df = 1;

p = 0,000; α' = 0,01). Das Auftreten einer Vancomycin-assoziierten AKI korrelierte signifikant mit einer erhöhten Letalität (ϕ = 0,32; p < 0,01).

Bei Patienten unter Vancomycin-Therapie lag verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant häufiger ein septischer Schock vor (6,1 vs. 1,0 %; χ^2 = 11,69; df = 1; p = 0,0006; α' = 0,0019). Bei Patienten mit septischem Schock trat eine Vancomycin-assoziierte Nierenschädigung nicht signifikant häufiger auf (37,5 vs. 27,8 %; χ^2 = 0,70; df = 1; p = 0,40; α' = 0,01).

Bei beatmeten Patienten unter Vancomycin-Therapie zeigte sich unter IVT signifikant häufiger eine AKI (42,0 vs. 20,0 %; χ^2 = 7,22; df = 1; p = 0,007; α' = 0,010).

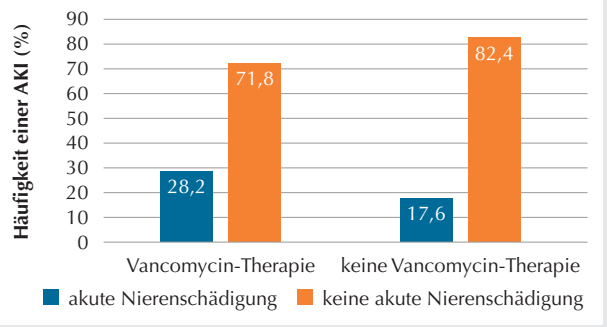
Unter CVT konnte dies nicht gezeigt werden (20,2 vs. 25 %; χ^2 = 0,00; df = 1; p = 0,986; α'= 0,010).

Diskussion

Die vorliegende Analyse erbrachte, dass eine kontinuierliche Vancomycin-Therapie mit einer nicht signifikant geringeren Inzidenz einer AKI im Vergleich zur intermittierenden Gabe und einem Vergleichskollektiv verbunden war. Als unabhängiger Prädiktor betrachtet erwies sich das Therapieregime als nicht signifikant für die Entstehung einer AKI. Die Häufigkeiten einer AKI unter den jeweiligen Therapieregimen sind ähnlich zu den Arbeiten von Hutschala et al. (CVT 27,7 vs. IVT 36,7 %) [8] und Duszynska et al. (CVT 23,8 vs. IVT 38,1 %) [9]. Diese deskriptiven Unterschiede blieben auch in diesen Arbeiten ohne Signifikanz. In der Regressionsanalyse von Hanrahan et al. wurde eine IVT als Prädiktor für die Entwicklung einer AKI beschrieben [13].

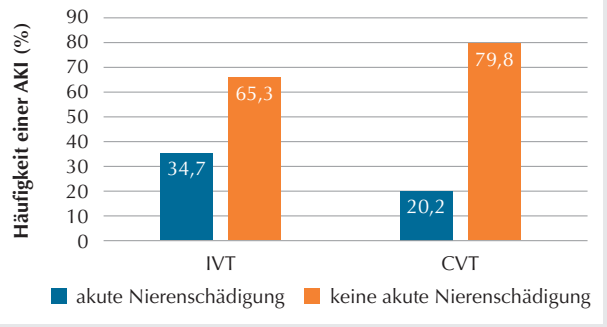
Bis dato konnte die Überlegenheit der kontinuierlichen Gabe zur Reduktion der Nephrotoxizität nicht abschließend gezeigt werden. Cianferoni et al. [11] beschrieben in einer retrospektiven Auswertung von Daten von 207 Patienten mit einer Sepsis, dass die Dauer der Vancomycin-Therapie und dessen mitt-

Abbildung 1



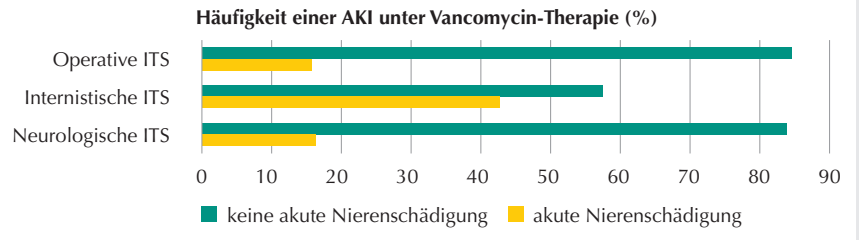
Häufigkeit einer akuten Nierenschädigung (AKI) in der Interventions- vs. Kontrollgruppe in % (χ^2= 9,20; df = 1; p = 0,0024; α' = 0,0019).

Abbildung 2



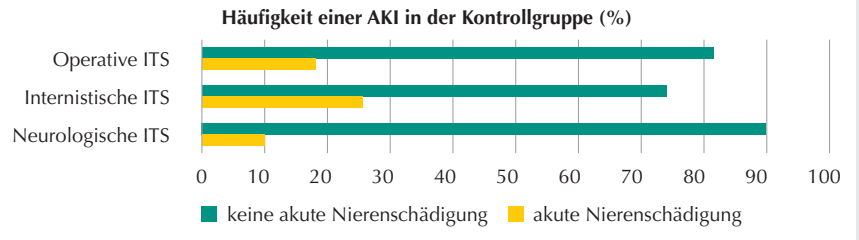
Häufigkeit einer akuten Nierenschädigung (AKI) unter intermittierender Gabe (IVT) vs. kontinuierlicher Gabe (CVT) in % (χ^2 = 6,85; df = 1; p = 0,0089; α' = 0,0017).

Abbildung 3



Häufigkeit einer akuten Nierenschädigung (AKI) unter Vancomycin-Therapie in Abhängigkeit der jeweiligen Intensivstation (χ^2= 23,2; df = 2; p = 0,00; α' = 0,02). **ITS:** Intensivstation.

Abbildung 4



Häufigkeit einer akuten Nierenschädigung (AKI) ohne Vancomycin-Therapie in Abhängigkeit der jeweiligen Intensivstation (χ^2= 9,1; df = 2; p = 0,01; α' = 0,02). **ITS:** Intensivstation.

lere Konzentration unabhängig mit der Entwicklung einer AKI verbunden waren. Ein Vergleich zu einem Kollektiv, das intermittierend Vancomycin erhielt, war nicht Bestandteil der Studie, da das kontinuierliche Regime als Standard fungierte. Cianferoni et al. [11] definierten als Loading dose 15 mg/kg über 60–90 min (maximale Rate: 1 g/h), gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 20–30 mg/kg je nach Körpergewicht und Kreatinin-Clearance. Als Ziel wurde eine Serumkonzentration zwischen 20–30 µg/ml genannt. In unserer Studie war ein ähnliches Schema in der kontinuierlichen Therapiegruppe implementiert worden.

Die Mehrzahl der bis dato verfügbaren Studien ist retrospektiven Charakters, die wenigen prospektiven Studien von Minejima et al. [22], Bosso et al. [23] und Hidayat et al. [24] mit Kollektiven zwischen 95 und 288 Patienten beschrieben eine Cmin >15 µg/ml als Risikofaktor für eine AKI bzw. sahen keine Assoziation zwischen dem Vancomycinspiegel und einer AKI. Dies deckt sich mit dem Befund im vorliegenden Datensatz. In der CVT-Gruppe lagen die durchschnittliche Tages- sowie Gesamtdosis um 110 % bzw. 180 % höher bei ähnlicher Therapiedauer verglichen mit der IVT-Gruppe. Umso interessanter erscheint unter diesem Aspekt die deskriptiv geringere Inzidenz einer AKI unter CVT. Zu diskutieren ist hierbei sicherlich der Einfluss anderer Faktoren auf die Nierenfunktion wie Komedikation, Grund- und Vorerkrankungen. Weiterhin ergab sich in unserer Analyse kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AKI und dem Serum-Vancomycin-Spiegel. Der mediane Talspiegel unter intermittierender Therapie belief sich in unserer Studie auf 12,68 mg/l. Die Plateauspiegel lagen unter kontinuierlicher Therapie im Median bei 20,03 mg/l. Rybak et al. schlagen in ihrer Studie einen Spiegelbereich für die kontinuierliche Therapie von 20–25 mg/l vor [20]. Insofern zeigte sich trotz des initial breit gewählten Spiegelbereichs für die CVT (20–40 µg/ml bzw. 20–40 mg/l) ein gemessener medianer Serum-Spiegel, welcher in diesem Bereich liegt bzw. dessen 75. Perzentile die Empfehlungen nur minimal überschreitet (26,25 mg/l). Randomisierte, prospektive, kontrollierte Studien zum Vergleich zwischen einer intermittierenden (klassisch) und kontinuierlichen Gabe liegen nicht vor.

In einer Übersichtsarbeit hielten Filippone et al. fest, dass Faktoren wie die Höhe der Loading dose, der täglichen Dosis und des Talspiegels sowie die Therapiedauer mit renalen Komplikationen verbunden sind [25]. Als Patienten-Faktoren wurden Übergewicht, die Schwere der Erkrankung, eine chronische Nierenerkrankung und die Exposition mit nephrotoxischen Substanzen festgehalten. Imai et al. entwickelten in einer retrospektiven Studie anhand der Daten von 402 Patienten ein Modell zur Risikoprädiktion für eine AKI unter (intermittierender) Vancomycin-Therapie [26]. Hierbei konnten diese Autoren eine Hochrisiko-Kohorte identifizieren. So konnten ein Vancomycin-Talspiegel ≥15 µg/ml und die simultane Gabe von Vasopressoren oder Furosemid mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung einer AKI unter Vancomycingabe identifiziert werden. Die von Filippone et al. [25] beschriebene Korrelation von Vancomycin-assoziierter AKI und einer erhöhten Letalität im Vergleich zu der CON-Gruppe konnte auch in unserer Studie gezeigt werden.

Die Arbeit von Imai et al. [26] sowie die Metaanalyse von Covert et al. [27] legen nahe, dass eine gleichzeitige Therapie mit Piperacillin/Tazobactam als Risikofaktor für eine AKI unter Vancomycin ist, da für diese Konstellation eine größere Inzidenz einer AKI verglichen mit einer Vancomycin-Monotherapie bestand. Auf molekularer Ebene erscheint dies plausibel, da beide Pharmaka zu dem histologischen Bild einer interstitiellen Nephritis führen können und sich die Effekte möglicherweise amplifizieren [28]. In unseren Daten konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden. So entwickelten unter der Kombinationstherapie aus Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin 28,0 % eine AKI verglichen mit 28,6 % unter Vancomycin-Monotherapie.

In unserer Studie lag eine AKI unter Vancomycin deskriptiv häufiger bei gleichzeitiger Vasopressor-Therapie vor. Dieser Befund erwies sich nach Bonferroni-Korrektur zum adjustierten Signifikanz-Niveau als nicht signifikant. Bellomo et al. diskutieren in ihrer Übersichtsarbeit in Bezug auf eine septische AKI die Rolle des Noradrenalins kontrovers [29]. So zeigte sich unter der Vasopressor-Therapie zwar eine Verbesserung des renalen Perfusionsdrucks, jedoch vermehrt ein medulläres Ödem und eine Hypoxie. Imai et al. konnten, wie in unserer Studie, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer AKI unter Vancomycin-Therapie bei simultaner Gabe von Vasopressoren aufzeigen [26]. So ließ sich in genannter Arbeit mittels univariater Analyse die Therapie mit Vasopressoren als Faktor identifizieren.

Medellin-Garibay et al. beschrieben eine Abnahme der Vancomycin-Clearance bei invasiv beatmeten Patienten unter CVT mit bis zu 20 % [19]. Hiernach könnte die Nephrotoxizität des Vancomycins infolge eines erhöhten Plasmaspiegels begünstigt sein. Der Anteil invasiv beatmeter Patienten in der IVT-Gruppe war niedriger als in der CVT-Gruppe (66,0 vs. 87,4 %). Insgesamt lag der Anteil an Patienten mit einer maschinellen Beatmung in der Interventionsgruppe um 45 % höher als in CON. In unserer Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen AKI und invasiver Beatmung.

Eine AKI unter Vancomycin-Therapie fand sich in unserer Studie häufiger bei den Patienten der konservativen Intensivmedizin. Durch den gleichzeitigen Vergleich mit einer Gruppe kritisch kranker Patienten ohne Vancomycin-Therapie zeigte sich zudem eine erhöhte Inzidenz einer AKI bei Patienten der konservativen Intensivstation unter Vancomycin (42,6 vs. 25,7 %). Patienten der operativen Intensivmedizin zeigten diesen Effekt nicht (18,0 vs. 15,7 %).

Unserem Kenntnisstand nach ist dies die erste Analyse dieser Größenordnung in Bezug auf eine Vancomycin-Therapie

und Nierenschädigung mit Differenzierung nach konservativer und operativer Intensivmedizin und sekundär nach Grunderkrankungen. Lacave et al. [6] zeigten zwar eine ähnliche Tendenz bei Patienten mit internistischen Grunderkrankungen auf, doch blieb dies bei einer Kohortengröße von n = 61 ohne Signifikanz. Spapen et al. [7] und Duszynska et al. [9] nahmen in ihren Studien keine Differenzierung vor. Hutschala et al. [8] untersuchten nur Patienten aus der kardiochirurgischen Intensivmedizin. In der Arbeit von Hong et al. [10] wurden ausschließlich Patienten aus der neurochirurgischen Intensivmedizin rekrutiert. Cianferoni et al. [11] analysierten zwar das Kollektiv einer interdisziplinären Intensivstation, gaben aber keine Zuordnung zu etwaigen Grunderkrankungen bzw. der zuständigen Fachrichtung an.

Unsere Studie weist eine Reihe an Limitationen auf. Der retrospektive Charakter und die Heterogenität der verschiedenen Kollektive mit u. a. relevanten Unterschieden in den Patientencharakteristika sind vorrangig zu nennen. Die IVT-Gruppe beinhaltete mehr Patienten der internistischen Intensivstation als die CVT-Gruppe (58,5 vs. 30,3 %). Dies war mit einem häufigeren Vorliegen von Risikofaktoren für eine AKI in dieser Gruppe verbunden. Bei den Patienten der internistischen Intensivstation lagen a priori häufiger eine chronische Niereninsuffizienz, Kardiopathien, Diabetes mellitus sowie eine arterielle Hypertonie vor. Die internistische Population erhielt häufiger Inotropika und wies eine höhere Sterblichkeit auf.

Bei den Patienten der operativen Intensivstation bestanden häufiger Tumorerkrankungen, diese Patienten erhielten häufiger eine Vasopressor-Therapie, maschinelle Beatmung und eine Diuretikatherapie.

So bleibt zu diskutieren, welche Faktoren für die Entstehung einer AKI unter Vancomycin-Therapie überwiegen beziehungsweise möglicherweise ausschlaggebend sind. Festzuhalten bleibt allerdings, dass sich in unserer Studie eine AKI im internistischen Kollektiv häufiger zeigte und diese sich unter Vancomycin-Therapie aggravierte.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die vorliegende Arbeit aufgrund dieser Einschränkungen nur Assoziationen aufzeigen und dazu dienen kann, adäquate prospektive klinische Studien zu entwerfen. Offene Fragen, welche sich aus unserer Studie ergeben, sind, inwieweit die Grunderkrankung zu einem AKI unter Vancomycin-Therapie beitragen kann und welches Therapieregime in Anbetracht dessen über- bzw. unterlegen ist. Folglich ist unbeantwortet, welche Patienten besonders gefährdet sind und möglicherweise von einer anderen antiinfektiven Therapie profitieren könnten.

Zusammenfassung

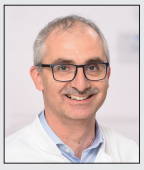
Eine AKI unter Vancomycin-Therapie trat nicht signifikant häufiger auf als im Vergleichskollektiv. Unsere Daten konnten keine Überlegenheit der kontinuierlichen über die intermittierende Gabe hinsichtlich der Entstehung einer AKI nahelegen. Für eine abschließende Bewertung u. a. bezüglich eines möglichen Vorteils einer kontinuierlichen Gabe hinsichtlich der Entstehung einer AKI sind größere, prospektive und randomisierte Studien notwendig.

Literatur

1. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Heal Pharm 2009;66(1):82–98. DOI:10.2146/ajhp080434
2. Böhm S, Freissmuth M, Offermanns S: Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage. Berlin: Springer Berlin Heidelberg 2016. DOI:10.1007/978-3-540-46345-0_6
3. Füssle R: Prinzipien der Antibiotikatherapie. Anästh Intensivmed 2011;52(12): 896–910
4. Sakamoto Y, Yano T, Hanada Y, et al: Vancomycin induces reactive oxygen species-dependent apoptosis via mitochondrial cardiolipin peroxidation in renal tubular epithelial cells. Eur J Pharmacol 2017;800(February):48–56. DOI:10.1016/j.ejphar.2017.02.025
5. Gupta A, Biyani M, Khaira A: Vancomycin nephrotoxicity: Myths and facts. Neth J Med 2011;69(9):379–383
6. Lacave G, Caille V, Bruneel F, et al: Incidence and risk factors of acute kidney injury associated with continuous intravenous high-dose vancomycin in critically ill patients. Medicine (Baltimore) 2017;96(7):e6023. DOI:10.1097/MD.0000000000006023
7. Spapen HD, van Doorn KJ, Diltoer M, et al: Retrospective evaluation of possible renal toxicity associated with continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. Ann Intensive Care 2011;1(1):26. DOI:10.1186/2110-5820-1-26
8. Hutschala D, Kinstner C, Skhirdladze K, Thalhammer F, Mü M, Tschernko E: Influence of vancomycin on renal function in critically ill patients after cardiac surgery. Anesthesiology 2009;111(2):356–365
9. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, Wiela-Hojenska A, Kübler A: Continuous vs. intermittent vancomycin therapy. Minerva Anestesiol 2016;3:284–293
10. Hong LT, Goolsby TA, Sherman DS, et al: Continuous infusion vs intermittent vancomycin in neurosurgical intensive care unit patients. J Crit Care 2015;30(5):1153.e1–1153.e6. DOI:10.1016/j.jcrc.2015.06.012
11. Cianferoni S, Devigili A, Ocampos-Martinez E, et al: Development of acute kidney injury during continuous infusion of vancomycin in septic patients. Infection 2013;41(4):811–820. DOI:10.1007/s15010-013-0460-9
12. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, et al: Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2012;67(1):17–24. DOI:10.1093/jac/dkr442
13. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, et al: Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: A retrospective multivariate regression analysis. Crit Care Med 2014;42(12):2527–2536. DOI:10.1097/CCM.0000000000000514
14. Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME: Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled

trials. Infection 2005;5(September). papers2://publication/uuid/11C8A211-38FA-4741-A9DF-89873A3AFF41.
15. Hao JJ, Chen H, Zhou JX: Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2016;47(1):28–35. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2015.10.019
16. James JK, Palmer SM, Levine DP, Rybak MJ: Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. Antimicrob Agents Chemother 1996;40(3):696–700. DOI:10.1128/AAC.45.9.2460
17. Klepser ME, Patel KB, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH: Comparison of bactericidal activities of intermittent and continuous infusion dosing of vancomycin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Enterococcus faecalis. Pharmacotherapy 1998;18(5):1069–1074. http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/279/CN-00155279/frame.html.
18. Bissell BD, Riggi G, Morrison C: Evaluation of continuous infusion vancomycin administration in a critically ill trauma population. J Intensive Care Med 2020;35(6):570–575. DOI:10.1177/0885066618768749
19. Medellín-Garibay SE, Romano-Moreno S, Tejedor-Prado P, et al: Influence of mechanical ventilation on the pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 2017;61(12):1–10. DOI:10.1128/AAC.01249-17
20. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2020;77(11):835–864. DOI:10.1093/ajhp/zxaa036
21. Lopes JA, Jorge S: The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: A critical and comprehensive review. Clin Kidney J 2013;6(1):8–14. DOI:10.1093/ckj/sfs160
22. Minejima E, Choi J, Beringer P, Lou M, Tse E, Wong-Beringer A: Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(7):3278–3283. DOI:10.1128/AAC.00173-11
23. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, et al: Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: A prospective multicenter trial. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(12):5475–5479. DOI:10.1128/AAC.00168-11
24. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A: High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant. Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006;166:2138–2144
25. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL: The nephrotoxicity of vancomycin. Clin Pharmacol Ther 2017;102(3):459–469. DOI:10.1002/cpt.726
26. Imai S, Yamada T, Kasashi K, Niinuma Y, Kobayashi M, Iseki K: Construction of a risk prediction model of vancomycin-associated nephrotoxicity to be used at the time of initial therapeutic drug monitoring: A data mining analysis using a decision tree model. J Eval Clin Pract 2019;25(1):163–170. DOI:10.1111/jep.13039
27. Covert KL, Knoetze D, Cole M, Lewis P: Vancomycin plus piperacillin/tazobactam and acute kidney injury risk: A review of the literature. J Clin Pharm Ther 2020;45(6):1253–1263. DOI:10.1111/jcpt.13249
28. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, Laplante KL: Vancomycin plus piperacillin-tazobactam and acute kidney injury in adults: A systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2018;46(1):12–20. DOI:10.1097/CCM.0000000000002769
29. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al: Acute kidney injury in sepsis. Intensive Care Med 2017;43(6):816–828. DOI:10.1007/s00134-017-4755-7.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Samir G. Sakka, DEAA, EDIC

Klinik für Intensivmedizin
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein
Standorte Kemperhof und
Ev. Stift St. Martin
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz
Koblenzer Straße 115–155
56073 Koblenz, Deutschland

Tel.: 0261 499-2202
Fax: 0261 499-2200

E-Mail: Samir.Sakka@gk.de

ORCID-ID: 0000-0002-7739-025X