

D. Czock  
U. Häußler  
C. Aymanns  
F. Keller

## Nephrotoxische Arzneimittel

### Nephrotoxic drugs

### Der konkrete Fall

**Anamnese:** Ein 36-jähriger Mann kam in verwehrlostem Zustand in unsere Klinik. Subjektiv war er erstaunlich unbeschwert und berichtete lediglich über allgemeine Schwäche, Polyurie und Durstgefühl. Als Folge des Durstes lag die aktuelle Trinkmenge bei 5 bis 7 Liter pro Tag. Seit 15 Jahren war bei ihm eine bipolare Psychose bekannt, die mit Lithium behandelt wurde. Der Patient war adipös und wog 140kg, wobei er angab, vor 4 Wochen noch 160kg gewogen zu haben.

**Untersuchung:** Trockene Schleimhäute und ein reduzierter Hautturgor deuteten auf einen Volumenmangel hin. Der Blutdruck betrug 145/70 mmHg, die Herzfrequenz 74/min. Im Stehen sank der Blutdruck auf 120 mmHg, es bestand jedoch kein Schwindel. Lunge, Herz und Abdomen waren klinisch ohne pathologische Befunde.

**Klinisch-chemische Befunde:** Die Kreatininkonzentration lag bei 350  $\mu\text{mol/l}$  (=4,0mg/dl), die Natriumkonzentration bei 148 mmol/l, die Serum-Osmolalität bei 340 mOsm/kg. Der Lithium-Blutspiegel wurde mit 1,0 mmol/l bestimmt und lag somit im therapeutischen Bereich (0,3 – 1,3 mmol/l). Alle übrigen klinisch-chemischen Befunde waren normal. Die gewünschte Urindiagnostik missglückte mangels Kooperation des Patienten.

**Apparative Untersuchungen:** Die Nierenultraschalluntersuchung zeigte normal große Nieren. EKG und Röntgenbild des Thorax erbrachten Normalbefunde.

**Therapie und Verlauf:** Trotz Infusion von täglich 10 Litern Flüssigkeit (5%iger Glucose- und Standard-Elektrolytlösung im

Wechsel) stieg das Kreatinin weiter an. Schließlich ging die Diurese zurück und der Patient musste mit Hämodialyse behandelt werden. Zur Klärung der Situation wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. In der Nierenbiopsie zeigt sich eine **chronische interstitielle Nephritis**, die auf eine chronische Lithium-Intoxikation zurückgeführt wurde. Nach komplettem Absetzen des Lithiums und Umsetzen auf Olanzapin nahm die Niere langsam ihre Funktion wieder auf und die Diurese setzte wieder ein. Der Patient wurde mit einem Kreatininwert von 400  $\mu\text{mol/l}$  (=4,5 mg/dl) entlassen. Bei der Kontrolluntersuchung ein halbes Jahr später betrug die Kreatininkonzentration 200  $\mu\text{mol/l}$  (=2,3 mg/dl).

**Diskussion:** Die Nieren werden durch Lithium in doppelter Hinsicht geschädigt (11):

1. In der Regel handelt es sich um ein funktionelles Problem. Lithium führt zur Herabregulierung der Wasserkanäle (Aquaporin 2) am Sammelrohr der Niere. Dadurch kann das antidiuretische Hormon (ADH) nicht mehr wirken und es entsteht ein renaler Diabetes insipidus.
2. Außerdem hat Lithium einen chronischen tubulo-toxischen Effekt, der nach vielen Jahren auch zu irreversiblen Nierenschäden führen kann. Somit kann Lithium zu einer morphologischen Nierenschädigung in Form einer interstitiellen Nephritis mit tubulären Mikrozysten bis hin zur chronischen Nephrosklerose führen (**Abb.1**).

Bei unserem Patienten bestand ein funktionelles akutes Nierenversagen durch Exsikkose, aber auf dem Boden einer morphologisch vorgeschädigten Niere bei chronischer Lithium-Intoxikation.

Institut  
Nephrologie, Medizinische Universitätsklinik, Ulm

#### Korrespondenz

Prof. Dr. Frieder Keller · Sektionsleiter Nephrologie  
Medizinische Universitätsklinik · Robert Koch-Straße 8 · 89070 Ulm · Tel.: 0731/50024341  
· Fax: 0731/50024483 · E-Mail: frieder.keller@uni-ulm.de

eingereicht: 3.5.2005 · akzeptiert: 28.7.2005

#### Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2005-922037

Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 2579–2584 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

## Mechanismen der Nephrotoxizität von Arzneimitteln

Arzneimittel können die Niere durch vaskuläre, tubulo-toxische, tubulo-obstruktive oder immunologische Mechanismen schädigen (**Tab. 1**). Typische Beispiele für tubulo-toxische Schäden sind Aminoglykoside und Röntgenkontrastmittel. Beispiele für immunologische Schäden (neben anderen Mechanismen) sind nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) (31), Aciclovir (28) und Sulfonamide (32).

Orte der Nierenschädigung sind die vier Strukturen des Nephrons als funktioneller Einheit der Nieren:

1. die zuführenden und abführenden Gefäße,
2. das Tubulussystem,
3. das Interstitium (**Abb. 2**).
4. Die Glomeruli selbst sind selten Ort von Arzneimittelschäden, z.B. durch Goldsalze, D-Penicillamin (10). Sie sind eher durch Autoimmunerkrankungen betroffen, die allerdings gelegentlich auch durch Medikamente induziert sein können (z.B. systemischer Lupus erythematodes durch Hydralazin).

Beispiel für immunologische Nierenschädigung ist die akute interstitielle Nephritis (AIN). Im Gegensatz zur Tubulotoxizität ist die AIN nicht dosisabhängig. Cyclooxygenasehemmer wie NSAR führen durch Leukotrienaktivierung zur interstitiellen Zellinfiltration. Es handelt sich nicht um eine rein allergische Reaktion mit Eosinophilie.

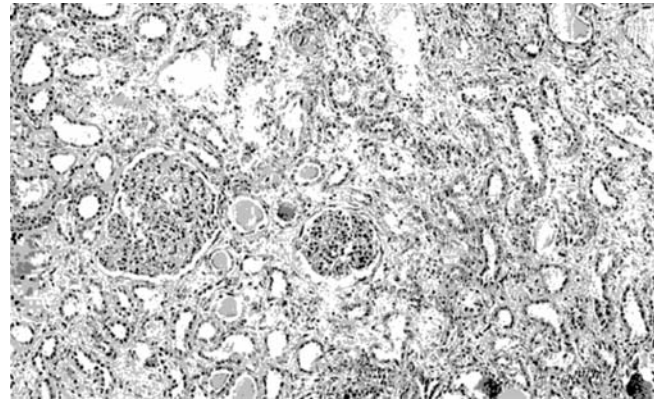
**kurzgefasst: Die Mechanismen der Arzneimittelschädigung spielen sich an den Strukturen des Nephrons ab: vorwiegend den Gefäßen, dem Tubulus und dem Interstitium – die Glomeruli sind eher selten betroffen.**

## Klinik und Diagnostik der Arzneimitteltoxizität

Viele Formen der arzneimittelinduzierten Nephrotoxizität bleiben unbemerkt, weil die Patienten keine Beschwerden haben. Es kommt zu einem schleichenden Kreatininanstieg, und häufig erholt sich die Nierenfunktion von selbst nach Absetzen des schädigenden Medikamentes. Dies ist bei zeitlich begrenzter Antibiotikatherapie der Fall. Bei immunologischen Ursachen kann es aber als Akutreaktion zu allergischen Symptomen mit Hautausschlag und Hämaturie und bei schweren Fällen zu Oligurie und einem dialysepflichtigen Nierenversagen kommen. Bei rechtzeitiger Diagnosestellung sind diese akuten Formen der Nierenschädigung reversibel, schon weniger die chronischen (31).

Die klassischen Beispiele für eine akute nierenschädigende Arzneimittelreaktion sind, histologisch gesehen, das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen (s.u.) sowie die allergische Methicillin-Nephritis. Die klassische Form der chronischen arzneimittelinduzierten Nierenerkrankung ist die Analgetika-Nephropathie oder der vaskuläre und interstitielle Cyclosporinschaden. Schmerzmittel- und Cyclosporin-Schäden sind dosisabhängig.

Bei Verdacht auf eine arzneimittelinduzierte Nephrotoxizität ist eine gründliche Medikamentenanamnese unerlässlich. Letztlich kann ein solcher Verdacht, insbesondere bei immunologi-



**Abb. 1** Typisch für eine Arzneimittelschädigung an der Niere sind die Kombination eines toxischen Tubuluseffektes und einer allergischen interstitiellen Lymphozyteninfiltration. Die Abbildung zeigt eine ausgeprägte interstitielle Fibrose, erkennbar an einer Verbreiterung der Abstände zwischen den Tubuli. Es liegt hier somit der Befund einer chronisch interstitiellen Nephritis vor.

**Tab. 1** Mechanismen der arzneimittelbedingten Nierenschädigung (modifiziert nach 30). Die Tabelle gibt Beispiele für die Klasseneffekte typischer Medikamente. NSAR = nicht-steroidale Antiphlogistika, HUS = hämolytisch-urämisches Syndrom, TTP = thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.

Vaskulär	Tubulo-toxisch	Tubulo-obstruktiv	Immunologisch interstitiell
NSAR	NSAR	Methotrexat	NSAR
ACE-Hemmer <sup>1</sup>	Aminoglykoside	Aciclovir	Aciclovir
Cyclosporin A	Cyclosporin A	Sulfonamide	Sulfonamide
Amphotericin B	Amphotericin B		Rifampicin
Mitomycin (HUS/ TTP)	Cisplatin		Methicillin
	Foscarnet		Penicillin G, Ampicillin
	Jodhaltige Röntgenkontrastmittel		Allopurinol Thiazide
	Lithium		Interferon

<sup>1</sup> ACE-Hemmer führen zu einer funktionellen Nierenfunktionseinschränkung und sind im engeren Sinne nicht nephrotoxisch.

schen Reaktionen, häufig erst durch eine Nierenbiopsie bestätigt werden. Hinweise auf ein immunologisches Geschehen sind allergisches Exanthem und Eosinophile im Urinsediment. Der Nachweis von Aciclovir-Kristallen im Urin ist nicht hilfreich, da solche Kristalle auch bei ansonsten Nierengesunden unter Aciclovirtherapie zu sehen sind (25). Papillenverkalkungen in der Sonographie oder, besser, im Nativ-CT deuten auf eine Analgetika-Nephropathie hin (9).

**kurzgefasst: Man muss gezielt danach fragen, um eine arzneimittelbedingte Nierenschädigung herauszufinden. Urinsediment, Nierenultraschall, Computertomographie ohne Kontrastmittel (Nativ-CT) und Nierenbiopsie führen diagnostisch weiter.**

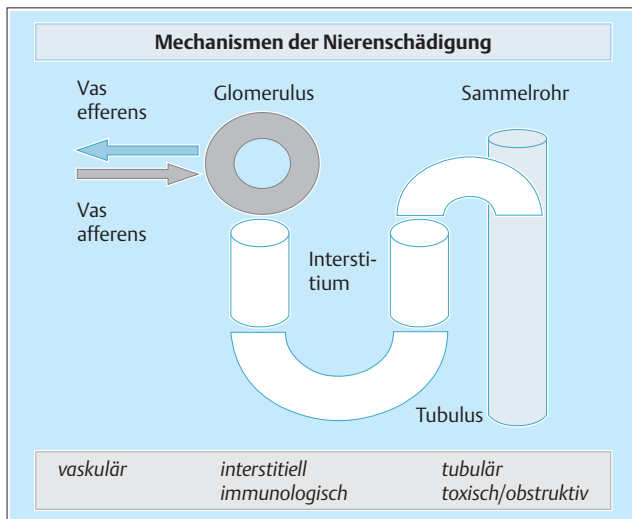


Abb.2 Die Mechanismen der Arzneimittelschädigung spielen sich an den Strukturen des Nephrons ab: vorwiegend den Gefäßen, dem Tubulus und dem Interstitium – die Glomeruli sind eher selten betroffen.

## Nephrotoxizität verschiedener Medikamente

Lehrfall der akuten Nierenschädigung durch Arzneimittel ist die Kontrastmittelnephropathie. Pathomechanismus und Therapieoptionen der Arzneimittelnephropathie lassen sich gut an diesem Beispiel erläutern.

### Röntgenkontrastmittel

Diagnostische und interventionelle radiologische Prozeduren haben in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen; damit ist auch die Inzidenz der kontrastmittel-induzierten Nephropathie angestiegen. Röntgenkontrastmittel sind in der Zwischenzeit die dritthäufigste Ursache eines sich im Krankenhaus entwickelnden akuten Nierenversagens (ANV) (1). Das in diesem Zusammenhang auftretende Nierenversagen wird in der Regel als ein mäßiger Anstieg des Kreatinins beschrieben, ohne dass unbedingt eine klinische Symptomatik auftreten oder eine Hämodialyse Therapie erfolgen muss (18).

Die heute gebräuchlichste Definition eines Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens basiert auf dem relativen Anstieg des Serumkreatinins ( $\geq 25\%$  des Ausgangskreatinins) oder auf dem absoluten Kreatininanstieg ( $\geq 44 \mu\text{mol/l} = 0,5 \text{mg/dl}$ ) innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Gabe des Kontrastmittels (17). Auf dieser Definition basierend beträgt das Risiko einer relevanten Kontrastmittel-induzierten Nephropathie bei normaler Nierenfunktion 1,2% bis 1,6% (23). Das Risiko erhöht sich jedoch deutlich bei eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin  $> 150 \mu\text{mol/l}$ ) und kann dann bei bis zu 15% liegen. Ein dialysepflichtiges Kontrastmittel-induziertes ANV wurde aber nur bei 0,3% der Patienten beobachtet (18). Begünstigt wird das Auftreten eines Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens durch

- vorbestehende Niereninsuffizienz,
- Diabetes mellitus,
- Proteinurie, Herzinsuffizienz,
- Dehydratation und einer
- großen Kontrastmittelmenge.

Der genaue Pathomechanismus, der zur Entstehung der Kontrastmittel-Nephropathie führt, ist noch nicht genau geklärt. Diskutiert werden eine initiale Vasokonstriktion und eine direkte Tubulotoxizität durch das Kontrastmittel. Die prolongierte Vasokonstriktion ist wahrscheinlich Endothelin-1 und Angiotensin II vermittelt, sowie durch verminderte Verfügbarkeit von vasodilatatorischen Substanzen wie z.B. Stickoxid (NO), Adenosin und Prostaglandin E1 und E2 begünstigt. Zytotoxische und pro-apoptische Effekte des Kontrastmittels an den Nierentubuluszellen werden unter anderem durch Hypoxie und Freisetzung von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS) bedingt (18).

Die Prävention einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie wird durch eine ausreichende Hydrierung der Patienten vor und nach der Röntgenuntersuchung erreicht: z.B. mit 0,9% NaCl-Lösung 12 Stunden vor bis 8 Stunden nach Kontrastmittelgabe mit 1 ml/kg Körpergewicht pro Stunde (17). Falls klinisch möglich sollten Diuretika vor der Kontrastmittelgabe pausiert werden. Nach Kontrastmittelgabe ist Furosemid evtl sogar hilfreich (15). Außerdem sollte so wenig Kontrastmittel wie möglich appliziert werden. Ferner sollten niedrig osmolare, nichtionische Kontrastmittel verwendet werden (26). Der Vorteil eines dimeren, isoomolaren, nichtionischen Kontrastmittels (Iodixanol = 300 mosmol/l) gegenüber den niedrig osmolaren Kontrastmitteln (= 600 mosmol/l) konnte bisher nur in einer Studie mit relativ kleiner Patientenzahl bei Diabetes mellitus gezeigt werden.

In anderen Studien wurde die Wirksamkeit medikamentöser Begleittherapien mit Acetylcystein (ACC), Theophyllin, Calcium-Antagonisten, Endothelinantagonisten, Fenoldopam (Dopamin-Rezeptor-Agonist) und atrialem natriuretischem Peptid untersucht. In einer wichtigen Studie (prospektiv, randomisiert, doppelblind) konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische Gabe von  $2 \times 600 \text{mg}$  Acetylcystein am Tag vor und am Tag der Kontrastmittelgabe in Kombination mit der oben beschriebenen Hydratation zu einer geringeren Häufigkeit der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie führt, allerdings auch zu einer Abnahme des Kreatininwertes (34). Der Mechanismus des Kreatininabfalls nach ACC-Gabe ist bisher nicht geklärt. Derzeit bleibt die Frage offen, ob ACC die tubuläre Sekretion von Kreatinin beeinflusst und die beobachteten Effekte möglicherweise die Nierenfunktion nicht exakt repräsentieren.

Die in Folge durchgeführten kontrollierten Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse: Vier Studien zeigten einen protektiven Effekt nach ACC-Gabe und weitere vier Studien erbrachten keinen Effekt. Die durchgeführten Meta-Analysen zeigten jedoch einen Nutzen der ACC-Gabe in Kombination mit der empfohlenen Hydratation, so dass die Gabe von Acetylcystein vor einer Kontrastmittel-Untersuchung bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz empfohlen werden kann (4). Der prophylaktische Effekt von Bicarbonat ( $154 \text{mval/l}$  in 0,9% NaCl mit 3 ml/kg 1 Stunde vor Kontrastmittel und mit 1 ml/kg bis 6 Stunden danach) wurde in einer kontrollierten Studie ebenfalls nachgewiesen (16).

**kurzgefasst:** Röntgenkontrastmittel sind insbesondere bei vorbestehender Niereninsuffizienz eine häufige Ursache des akuten Nierenversagens. Hydrierung ist die wichtigste präventive Maßnahme. Antioxidantien scheinen protektiv zu wirken; die Rolle von Acetylcystein ist noch umstritten.

## Analgetika, Antirheumatika

Die klassische Form der chronischen arzneimittelinduzierten Nierenerkrankung ist die Analgetika-Nephropathie (Phenazetin-Niere), deren Variante insbesondere durch paracetamolhaltige Mischanalgetika (zusätzlich Koffein oder Codein) noch heute existiert. Offenbar ist eine Kombination von Paracetamol und Acetylsalicylsäure schädlicher als Paracetamol alleine (9). Problematisch an der Analgetika-Nephropathie ist die Tendenz der Patienten im klinischen Alltag, den Missbrauch solcher Substanzen zu leugnen, was sowohl eine Primär- als auch eine Sekundär-Prävention erschwert. Wenn bei vorbestehender Niereninsuffizienz Analgetika nötig sind, verwenden wir Metamizol und, falls nötig, ein Opioid (z.B. Tramadol), da diese Substanzen nicht nephrotoxisch wirken.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) können über verschiedene Mechanismen die Nierenfunktion beeinträchtigen. Renovaskuläre Effekte führen insbesondere bei relativer Hypovolämie und Herzinsuffizienz gegenregulatorisch zu Wassereinlagerung, peripheren Ödemen und Lungenödem. Diese Effekte sind nach Absetzen des nicht-steroidalen Antirheumatikums reversibel. Das Bild der akuten interstitiellen Nephritis tritt nach kurzer Behandlungsdauer auf, aber häufig erst bei Reexposition. Auch direkte tubulotoxische Effekte wurden beschrieben. Vor allem NsAR mit einer im Vergleich zu Diclofenac langen Halbwertszeit, wie Naproxen, sind nephrotoxisch (33).

Selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer sind vermutlich genauso nierenschädlich wie NSAR (6, 22). Auch unter Therapie mit Mesalazin wurde eine chronisch interstitielle Nephritis beschrieben (35).

Van de Woude stellte auf dem Kongress der Gesellschaft für Nephrologie 2005 in Saarbrücken eine neue interview-basierte Fall-Kontrollstudie vor. Der häufige Gebrauch von Mischanalgetika oder Monopräparaten war in dieser – allerdings von der Industrie mitfinanzierten Studie – kein Risikofaktor für eine Dialyse.

**kurzgefasst: Nicht-steroidale Antirheumatika und Mischanalgetika können die Nieren schädigen. Immer wieder ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu beobachten, dass sich die Nierenfunktion bessert, wenn auf den nephrotoxischen Effekt von Analgetika hingewiesen wird,**

## Pharmakodynamik und Arzneimitteltoxizität

Mathematisch wird die Pharmakodynamik am häufigsten mit der so genannten Hill-Gleichung beschrieben (= sigmoide E<sub>max</sub> Modell). Der Effekt (E) ist eine sigmoide Funktion der (zeitabhängigen) Konzentration (C). Bei hohen Konzentrationen wird der maximale Effekt (E<sub>max</sub>) erreicht. Je niedriger die Konzentration ist, die bereits den halbmaximalen Effekt erzielt (CE<sub>50</sub>), umso höher ist die intrinsische Potenz des Medikaments. Je höher der Hill-Koeffizient ist (H), umso sigmoider (d.h. steiler) verläuft die Kurve.

$$E = E_{\max} / [1 + (CE_{50}/C)^H]$$

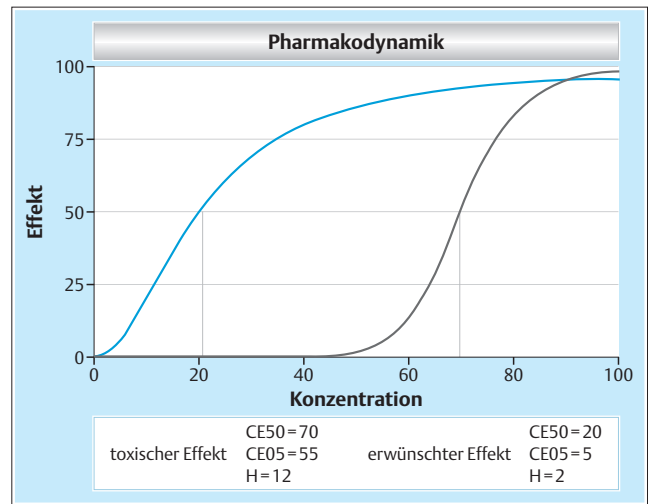


Abb. 3 Pharmakodynamik des erwünschten (blau) und des nephrotoxischen (grau) Effektes. Der erwünschte Effekt kann konzentrationsabhängig genannt werden, der nephrotoxische zeitabhängig. Die CE<sub>50</sub> des erwünschten Effektes ist 20 und des toxischen Effektes 70. Wenn in diesem Beispiel die Arzneimittel-Konzentration unter 55 bleibt, ist der erwünschte Effekt fast maximal und die Nephrotoxizität bleibt unterhalb des Schwellenwertes (CE<sub>05</sub>).

Aus der Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik lassen sich wichtige Rückschlüsse zur Vermeidung von arzneimitteltoxischen Nierenschäden ziehen. Bei bekanntem tubulo-toxischem Effekt sind Medikamente mit einer kurzen Halbwertszeit gegenüber Medikamenten mit einer langen Halbwertszeit zu bevorzugen, da die Nieren z.B. bei NSAR mit langer Halbwertszeit länger dem nephrotoxischen Effekt ausgesetzt sind (33).

Das Fenster zwischen erwünschter therapeutischer Wirkung und unerwünschter toxischer Wirkung wird durch die Distanz definiert zwischen der Konzentration (CE<sub>50</sub>) die den halbmaximalen erwünschten Effekt vermittelt und der Konzentration, die den halbmaximalen unerwünschten Effekt vermittelt (Abb. 3). Je größer diese Differenz (d.h. die therapeutische Breite) ist, um so geringer sind nephrotoxische Gefahren.

In der Pharmakodynamik, kennt man auch das „Alles-oder-Nichts“-Prinzip. Dieses Prinzip ist mathematisch durch einen hohen Hill-Koeffizienten (H) in der sigmoide E<sub>max</sub>-Beziehung (siehe unten) charakterisiert (toxischer Effekt in Abb. 3). Solange die Arzneimittel-Konzentration wesentlich unterhalb der toxischen Schwellenkonzentration liegt, treten keine unerwünschten Effekte auf. Für die Schwellenkonzentration (CE<sub>05</sub>), unterhalb derer kein nennenswerter Effekt zu erwarten ist, gilt folgende Beziehung.

$$CE_{05} = CE_{50} \times 0.053^{(1/H)}$$

Daraus folgt, dass bei einem Hill-Koeffizienten von 10 die Schwellenkonzentration (unter der kein Effekt auftritt) und die Konzentration, die den halbmaximalen Effekt hervorruft, nahe beieinander liegen (CE<sub>05</sub> = 3/4 · CE<sub>50</sub>). Ein Beispiel hierfür ist der tubulo-obstruktive Effekt von Aciclovir: Aciclovir sollte

nicht als Bolus injiziert werden, denn dadurch wird die Aciclovir-Konzentration im Tubulus so hoch, dass es intratubulär kristallisiert und ausfällt. Durch kontinuierliche Infusion mit Verdünnung und Vermeidung hoher Spiegel können hohe Aciclovir-Dosen mit guter antiviraler Aktivität appliziert werden ohne dass eine Nephrotoxizität auftritt. Für den therapeutischen Effekt wünscht man sich dagegen eine geringe Konzentration des halbmaximalen Effektes (=hohe Potenz) und einen geringen Hill-Koeffizienten: z.B.  $CE_{50}=9.98\text{mg/l}$  und  $H=1$  für den analgetischen Effekt von Paracetamol (2).

Der nephrotoxische Effekt von Cyclosporin ist wahrscheinlich zeitabhängig. Es gibt Hinweise, dass eine Dosierung alle 24 Stunden (mit niedrigeren Talspiegeln) weniger nephrotoxisch als die übliche Dosierung alle 12 Stunden (mit höheren Talspiegeln) ist. Bei nierentransplantierten Patienten ist die einmal tägliche Dosierung machbar (29), für eine generelle Empfehlung reicht die Studienlage jedoch nicht aus.

Für Aminoglykoside wurde gezeigt, dass die Nephrotoxizität bei einmal täglicher Bolusgabe im Vergleich zur fraktionierten dreimal täglichen Gabe geringer ist (21). Hohe Spitzenspiegel schaden offenbar der Niere weniger als die Unterschreitung einer Schwellenkonzentration für wenige Stunden am Tag den Nieren nützt. Die Nephrotoxizität erfolgt am Tubulusepithel und die Aminoglykoside müssen durch das Transportprotein Megalin erst *kapazitätslimitiert* in die Tubuluszellen transportiert werden. Der nephrotoxische Effekt von Aminoglykosiden wird wahrscheinlich durch Hemmung der intrazellulären Synthese von protektiven Proteinen hervorgerufen, so dass die Zeitabhängigkeit wichtiger als die Dosisabhängigkeit sein dürfte. In der Klinik ist mit einem Kreatininanstieg typischerweise erst nach 5 bis 7 Tagen zu rechnen.

**kurzgefasst:** Zur Beschreibung der Pharmakodynamik wird am häufigsten das sigmoide  $E_{\max}$ -Modell verwendet. Ein hoher Hill-Koeffizient führt zu einer sigmoiden Kurve, zu einer hohen Schwellenkonzentration und zu einem „zeitabhängigen“ Effekt.

## Fazit

Die Pathogenese der Nephrotoxizität kann sehr unterschiedlich sein. Trotzdem wollen wir versuchen, allgemeine Regeln zu formulieren, mit denen alle Formen der arzneimittelbedingten Nierenschädigung gedanklich angegangen werden können:

- 1. Substanzauswahl.** Bei vorbestehender Niereninsuffizienz kann aufgrund der reduzierten Anzahl von funktionstüchtigen Nephronen und von erhöhten Blutspiegeln die Substanzkonzentration im Einzelnen Nephron erhöht sein. Damit steigt das Risiko von direkten nephrotoxischen Nebenwirkungen. Deshalb sollten Medikamente mit tubulo-toxischen oder tubulo-obstruktiven Nebenwirkungen nicht verwendet werden, wenn es Alternativen gibt. Immunologische Nebenwirkungen sind aber bei vorbestehender Niereninsuffizienz vermutlich nicht häufiger.
- 2. Therapiebefristung.** Die bekannte nephrotoxische Wirkung von Aminoglykosiden, aber auch von Zytostatika wie Cisplatin, ist eine Frage der Dauer, der die Niere dem Medi-

kament exponiert ist. Zum Beispiel ist eine 3-tägige hochdosierte Aminoglykosid-Therapie bei schweren septischen Krankheitsbildern sinnvoll und keineswegs nephrotoxisch.

- 3. Hydrierung.** Am Beispiel der Kontrastmittel-Nephropathie lässt sich zeigen, dass eine prophylaktische Hydrierung bei zahlreichen nephrotoxischen Medikamenten nephroprotektiv wirkt (3,14). Weitere Medikamente wo eine Hydrierung besonders wichtig ist sind Foscarnet (7) und Cisplatin (27). Wenn unter Cisplatintherapie die Diurese gesteigert werden soll scheint, im Gegensatz zur verbreiteten Annahme, Furosemid sicherer zu sein als Mannit (27).
- 4. Prophylaktische Ko-Medikation.** Die Pathomechanismen vieler tubulo-toxischer Arzneimittel sind wahrscheinlich vermittelt durch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen, so dass Antioxidantien wie beispielsweise Acetylcystein oder auch Mesna nicht nur bei der Kontrastmittel-Nephropathie, sondern auch bei anderen Formen der Tubulo-Toxizität sinnvoll sein könnten. Substanzen deren nephrotoxische Effekte mit freien Radikalen assoziiert wurden sind Aminoglykoside (24), Vancomycin (20), Cyclosporin (5) und Cisplatin (12,19). Möglicherweise sind Calciumkanalblocker hilfreich zur Reduktion der Cyclosporin-A-assoziierten Toxizität (13).
- 5. Kreatinin-Kontrolle:** Eine Kreatininbestimmung vor Beginn einer Therapie mit direkt toxischen Substanzen ist notwendig um Risikopatienten zu identifizieren. Möglicherweise wird hier in Zukunft die Cystatin-C-Messung eine wichtige Rolle spielen. Am Beispiel der ACE-Hemmer zeigt sich, dass bei zu erwartender Nierenfunktionseinschränkung – in diesem Fall ein rein funktionelles Problem! – eine frühzeitige Kreatinin-Kontrolle sinnvoll und notwendig ist. Ein Anstieg des Kreatinins bis zu 30% in der ersten Woche ist nach Beginn der ACE-Hemmer Therapie in Ordnung.
- 6. Erkennen der Ursache.** Ist einmal eine nephrotoxische Reaktion aufgetreten, so sind die ursächlichen Medikamente unbedingt zu identifizieren, um insbesondere bei immunologischen Reaktionen eine Reexposition zu vermeiden. Diese kann nicht nur kumulativ zu Nierenverlust führen, sondern auch durch Allergie und Booster-Effekt wesentlich dramatischer als die Erstmanifestation ablaufen. Eine gründliche Medikamentenanamnese ist hier unverzichtbar.

Eine Liste mit Substanzen bei denen kurzfristig die Nierenfunktion kontrolliert werden muss, findet sich in **Tab.2**.

## Konsequenz für Klinik und Praxis

- Bis zu einem Drittel aller Nierenprobleme in der Klinik sind durch Arzneimittel bedingt
- Im Zweifelsfall alle Medikamente absetzen
- Bei nicht verzichtbaren Medikamenten nierenunabhängige Alternative auswählen

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Tab.2 Substanzgruppen mit Beispielen, bei denen wir die kurzfristige (nach 3 Tagen) Kontrolle der Nierenfunktion empfehlen (nach 31).

#### Antibiotika

Rifampicin  
Cotrimoxacol  
Aminoglykoside  
Penicilline  
Cephalosporine  
Amphotericin

#### Antivirale Substanzen

Foscarnet  
Cidofovir

#### Analgetika

NSAR: Naproxen, Fenopfen, Ibuprofen  
Mischanalgetika  
Paracetamol

#### Antihypertensiva

ACE-Hemmer: Enalapril, Ramipril  
AT<sub>1</sub>-Blocker: Losartan, Candesartan, Irbesartan

#### Fettsenker

Statine: Cerivastatin, Atorvastatin, Simvastatin  
Fibrate

#### Immunsuppressiva

Cyclosporin  
Tacrolimus  
5-Aminosalicylsäure

#### Zytostatische Chemotherapeutika

Cisplatin  
Carboplatin  
Mitomycin  
Interferon

#### Naturheilmittel

Chinesische Herbs (Aristolochische Säure)  
Germanium

#### Schwermetalle

Blei  
Cadmium  
Quecksilber  
Gold  
Lithium

## Literatur

- Agrawal M, Stouffer GA. Contrast induced nephropathy after angiography. *Am J Med Sci* 2002; 323: 252–258
- Anderson BJ, Woollard GA, Holford NHG. Acetaminophen analgesia in children: placebo effect and pain resolution after tonsillectomy. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 559–569
- Bader BD, Berger ED, Heede MB et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004; 62: 1–7
- Birck R, Krzossok S, Markowitz F et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598–603
- Chang EJ, Mun KC. Effect of epigallocatechin gallate on renal function in cyclosporine-induced nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004; 36: 2133–2134
- Cheng HF, Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1795–1804
- Deray G, Martinez F, Katlama C et al. Foscarnet nephrotoxicity: mechanism, incidence and prevention. *Am J Nephrol* 1989; 9: 316–321
- Elseviers MM, Waller I, Nenoy D et al. Evaluation of diagnostic criteria for analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the ANNE study. *Analgesic Nephropathy Network of Europe. Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 808–814
- Elseviers MM, De Broe ME. Analgesic nephropathy: is it caused by multi-analgesic abuse or single substance abuse? *Drug Saf* 1999; 20: 15–24
- Fillastre JP, Druet P, Mery JP. Proteinuric nephropathies associated with drugs and substances of abuse. Dekker, New York, In *The nephrotic syndrome* (ed. Cameron JS, Glasscock RJ). 1988: 697–744
- Gitlin M. Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Saf* 1999; 20: 231–243
- Kadikoylu G, Bolaman Z, Demir S et al. The effects of desferrioxamine on cisplatin-induced lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in rat kidneys. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23: 29–34
- Kuypers DR, Neumayer HH, Fritsche L et al. Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporine-treated recipients: a prospective randomised placebo-controlled 2-year study. *Transplantation* 2004; 78: 1204–1211
- Lin J, Bonventre JV. Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 105–110
- Lukas R, Eren A, Zellner D et al. Furosemide after contrast media does no harm to the kidneys and allows for preventive hydration. *Perfusion* 2003; 16: 326–333
- Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, 3rd Simonton CA, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334
- Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329–336
- Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177–182
- Nisar S, Feinfeld DA. N-acetylcysteine as salvage therapy in cisplatin nephrotoxicity. *Ren Fail* 2002; 24: 529–533
- Nishino Y, Takemura S, Minamiyama Y et al. Targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Free Radic Res* 2003; 37: 373–379
- Olsen KM, Rudis MI, Rebuck JA et al. Effect of once-daily dosing vs. multiple daily dosing of tobramycin on enzyme markers of nephrotoxicity. *Crit Care Med* 2004; 32: 1678–1682
- Ortiz M, Mon C, Fernandez MJ et al. Tubulointerstitial nephritis associated with treatment with selective Cox-2 inhibitors, celecoxib and rofecoxib. *Nefrologia* 2005; 25: 39–43
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143–149
- Parlakpınar H, Tasdemir S, Polat A et al. Protective effect of chelerythrine on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Cell Biochem Funct* 2004
- Potter JL, Jr. Krill CE. Acyclovir crystalluria. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 710–712
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler I et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254–261
- Santoso JT, 3rd Lucci JA, Coleman RL et al. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomised trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52: 13–18
- Sawyer MH, Webb DF, Balow JE et al. Acyclovir induced renal failure: clinical course and histology. *Am J Med* 1988; 84: 1067–1071
- Schadeli F, Marti HP, Frey FJ et al. Population pharmacokinetic model to predict steady-state exposure to once-daily Cyclosporin microemulsion in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 59–69
- Schwarz A. Systematik der Nephrotoxizität. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, In *Nierenfunktion und Arzneimittel* (ed. Deuber HJ, Keller F, Schwarz A). 2001: 150–259
- Schwarz A, Krause PH, Kundendorf U et al. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2003; 54: 179–190
- Smith EJ, Light JA, Filo RS et al. Interstitial nephritis caused by trimethoprim-sulfamethoxazole in renal transplant recipients. *J Am Med Assoc* 1980; 244: 360–361
- Sturmer T, Erb A, Keller F, Gunther KP, Brenner H. Determinants of impaired renal function with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of half-life and other medications. *Am J Med* 2001; 111: 521–527
- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C et al. Prevention of radiographic contrast agent-induced reductions in renal functions by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180–184
- World MJ, Stevens PE, Ashton MA et al. Mesalazine-associated interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 614–621