

Schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkung

Symptomatische Hypoglykämie und schwere akute Niereninsuffizienz unter Cotrimoxazol

Valeria Widmer^a, dipl. Ärztin; Selina Späni^b, dipl. Apothekerin; Barbara Zimmermanns^{d,e}, dipl. Ärztin; Oliver Von Stöckmann^{b,d}; Dr. med. Felix Burkhalter^c; Prof. Dr. med. Jörg Leuppi^a; Prof. Dr. med. Anne Leuppi-Taegtmeyer^{b,d,e}

Kantonsspital Baselland, Liestal: ^a Universitäres Zentrum Innere Medizin; ^b Klinische Pharmakologie und klinische Pharmazie; ^c Universitäres Zentrum Innere Medizin; Nephrologie; ^d Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^e Regionales Pharmacovigilance-Zentrum, Basel

Hintergrund

Cotrimoxazol (Bactrim®, Nopil® forte) ist eine Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim, die synergistisch über die Hemmung der bakteriellen Folsäuresynthese bakterizid wirkt. Besonders in hohen Dosierungen, wie sie bei *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonien indiziert sind, kann dieses häufig verwendete Antibiotikum mit schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert sein. In der Literatur gibt es nur wenige Fallbeschreibungen von Cotrimoxazol-induzierten Hypoglykämien [1, 2], wobei ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten dieser potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkung das Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist. Diese UAW wurde jedoch auch bei Nierengesunden beschrieben [3].

Fallbericht

Anamnese

Die notfallmässige hausärztliche Zuweisung der 88-jährigen Patientin (Körpergewicht 73 kg) erfolgte aufgrund von retrosternalen Schmerzen mit Ausstrahlung in beide Arme sowie zunehmender Dyspnoe. Bereits bei Eintritt wurden interventionelle oder intensivmedizinische Massnahmen bei vorbestehend herabgesetzter Lebensqualität durch die urteilsfähige Patientin abgelehnt. Anamnestisch ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen eines Infektes. Die persönliche Anamnese der Patientin ergab eine hypertensive Herzerkrankung mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF),

einen Status nach Divertikelblutung sowie den Verdacht auf eine mit c/p-ANCA (zytoplasmatische/perinukleäre Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper) assoziierte Vaskulitis.

Status

Klinisch fand sich eine im Allgemeinzustand reduzierte, hämodynamisch stabile (Blutdruck 126/76 mm Hg, Puls 80/min), afebrile (Temperatur 36,6 °C) Patientin mit Zeichen der biventrikulären kardialen Dekompensation bei deutlichen Unterschenkelödemen, pulmonal bibasalen Rasselgeräuschen und einer reduzierten Sauerstoffsättigung von 86% nativ, auf 96% ansteigend unter 4 L Sauerstoff (Nasenbrille). Die Halsvenen waren nicht konklusiv beurteilbar, die kardiale Auskultation war unauffällig. Das Abdomen war weich ohne Druckdolenz oder Resistenzen, die neurologische Untersuchung unauffällig bis auf einen leichten symmetrischen Haltetremor.

Befunde

Im Blutbild fand sich eine leichte normochrome, normozytäre Anämie bei normwertigen Substraten (Folsäure, Vitamin B12 und Eisenstatus). Die Leukozyten lagen im Normbereich.

Laborchemisch zeigten sich eine Hypokaliämie und eine leichte Hyponatriämie (Kalium 3,1 mmol/l [3,5–5,1 mmol/l] und Natrium 135 mmol/l [136–145 mmol/l]). Das Kreatinin bei Eintritt lag bei 104 µmol/l (Baseline-Kreatinin der Patientin um 80 µmol/l [45–84 µmol/l]) einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 41 ml/min/1,73 m² entsprechend, die fraktio-

nierte Harnstoffexkretion lag bei 16%, am ehesten einer prärenalen Genese entsprechend. Das C-reaktive Protein (CRP) war mit 23 mg/l (<5 mg/l) erhöht. Weiter zeigte sich als mögliches Zeichen einer kardialen Dekompensation ein erhöhtes NT-proBNP («N-terminal pro-brain natriuretic peptide») von 6932 ng/l (<125 ng/l). Bei zusätzlich erhöhtem Troponin T hs von 223 ng/l (<14,0 ng/l) und neu aufgetretenen ST-Strecken-Senkungen in den Ableitungen I und aVL wurde differentialdiagnostisch neben der kardialen Dekompensation auch an ein akutes Koronarsyndrom gedacht. Weil die Patientin jedoch eine Koronarangiographie ablehnte, erfolgte keine Verlaufskontrolle des Troponins bei fehlender Konsequenz. Eine Lungenembolie wurde erst im weiteren Verlauf differentialdiagnostisch gesucht.

Im konventionellen Thoraxbild bei liegender Patientin fanden sich keine Hinweise auf Pleuraergüsse oder eine kardiopulmonale Umverteilung und auch keine pneumonischen Infiltrate.

Bei erhöhtem CRP und Dyspnoe erfolgte ein Abstrich auf SARS-CoV-2, der negativ war.

Im Urinstatus fanden sich eine Leukozyturie und Bakteriurie, bei ausserdem vorhandenen Plattenepithelien wurde dies jedoch als Kontamination gewertet und nicht wiederholt.

Vormedikation

Bei der Patientin war zwei Monate vor Eintritt der Verdacht auf eine c/p-ANCA-assoziierte

Tabelle 1: Dosierungen gemäss Fachinformation [4] und Sanford-Guide [5] bei Kreatinin-Clearance >30 ml/min

	Maximale Dosierung gemäss Fachinformation intravenös und oral pro 24 Std. für 70 kg KG [4]	Indizierte Dosierung gemäss Sanford-Guide intravenös pro 24 Std. für 70 kg KG [5]	Indizierte Dosierung gemäss Sanford-Guide oral pro 24 Std. [5]
Trimethoprim	1400 mg	1050–1400 mg	960 mg
Sulfamethoxazol	7000 mg	5250–7000 mg	4800 mg

Bei Kreatinin-Clearance ≤30 ml/min muss die Tagesdosis um 50% reduziert werden [4, 5]. Std.: Stunden; KG: Körpergewicht.

Tabelle 2: Dosierung Cotrimoxazol bei Fallpatientin

	Fallpatientin intravenös pro 24 Std. Tag 1–3	Fallpatientin oral pro 24 Std. Tag 4–7	Fallpatientin oral pro 24 Std. Tag 8–9
Trimethoprim	960 mg	1200 mg	480 mg
Sulfamethoxazol	4800 mg	6000 mg	2400 mg
eGFR ml/min/1,7 m²	40–33	38–28	28

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Std.: Stunden.

Vaskulitis postuliert worden, in dessen Rahmen das bei Eintritt leicht erhöhte CRP von 23 mg/l bei sonst unauffälliger Infektfokussuche interpretiert wurde. Die etablierte immunsuppressive Therapie mit Methotrexat 10 mg/Woche wurde zu Beginn der Hospitalisation entsprechend der rheumatologischen Mitbeurteilung bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz auf Azathioprin (Imurek®) umgestellt. Die vorbestehende Medikation mit Prednisolon (Spiricort®) 20 mg/Tag wurde fortgesetzt. Die Begleitmedikation bestand aus Antihypertensiva (Schleifendiuretika und Kalziumantagonist) sowie einem Protonenpumpeninhibitor. Eine *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe erhielt die Patientin nicht.

Management

Bei postulierter kardialer Dekompensation wurde eine diuretische Therapie begonnen. Trotzdem kam es zu einer zunehmenden Sauerstoffbedürftigkeit. In einer arteriellen Blutgasanalyse (ABGA) fand sich eine respiratorische Partialinsuffizienz. Bei Verdacht auf Lungenembolien wurde bei Niereninsuffizienz statt einer Angiographie eine Lungenszintigraphie durchgeführt, in der sich neben beidseitigen (sub)segmentalen Lungenembolien zusätzlich neu im superioren Unterlappensegment linksseitig eine umschriebene pleuraständige Konsolidation darstellte. Da die Patientin seit einem Monat unter immunsuppressiver Therapie mit Methotrexat und Prednisolon stand, wurde bei steigenden Infektparametern (CRP 42 mg/l) zusätzlich eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt, in der sich *Pneumocystis*

jirovecii zytologisch in der Immunfluoreszenz nachweisen liess. Die bei Verdacht auf Infarktpneumonie empirisch begonnene Antibiotikatherapie wurde von Ceftriaxon auf gewichtsadaptiertes Cotrimoxazol umgestellt: In Tabelle 1 wird die Maximaldosierung gemäss Fachinformation [4] der indizierten intravenösen und oralen Dosierung gemäss Sanford-Guide [5] gegenübergestellt; insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll eine Dosisanpassung erfolgen [4].

Initial erhielt die Patientin 8-stündlich 4 Ampullen Bactrim® à 400 mg Sulfamethoxazol und 80 mg Trimethoprim intravenös. Nach drei Tagen wurde auf dreimal täglich 2,5 Tabletten à 800 mg Sulfamethoxazol und 160 mg Trimethoprim oralisiert, was einer Dosiserhöhung gleichkam. Bei steigenden Nierenretentionsparametern erfolgte eine Dosisreduktion am Tag 8 (Tab. 2).

Trotz dokumentierter Hypoxämie von 6,8 kPa (nativ) in der ABGA wurde die bestehende Prednisolon-Dosis von 20 mg täglich weitergeführt und nicht erhöht.

Verlauf

Am Tag 10 nach Beginn der hochdosierten Cotrimoxazol-Therapie kam es bei der nicht diabetischen Patientin zu einer symptomatischen Hypoglykämie von 2,1 mmol/l (3,6–5,6 mmol/l); laborchemisch gemessen. In der klinischen Untersuchung fiel die Patientin mit einer Glasgow-Coma-Scale (GCS) von 7 Punkten auf (Augen öffnen: 1 Punkt; verbale Reak-

tion: 2 Punkte; motorische Reaktion: 4 Punkte). Sie war hämodynamisch instabil (Blutdruck 92/52 mm Hg, Puls 49/min) bei vorbekannter Tendenz zu Hypotonie und Bradykardie.

Laborchemisch zeigte sich weiter ein Kreatininanstieg auf 310 µmol/l, einem GFR-Abfall auf 11 ml/min/1,3 m² entsprechend (bei Eintritt Kreatinin 104 µmol/l), ausserdem begleitet von einer Hyponatriämie von 130 mmol/l.

Im Anschluss an eine Infusion mit 100 ml 20%iger Glukose-Lösung war die Patientin wieder wach und adäquat (GCS 15 Punkte). Die Hypoglykämie musste während 24 Stunden mit rezidivierenden Glukose-Infusionen korrigiert werden (kumulativ 6 Boli à 100 ml 20%ige Glukose und anschliessend 500 ml einer 5%-Glukose-Infusion), bis sie sich wieder stabilisierte.

Die forcierte Diurese im Rahmen der postulierten kardialen Dekompensation wurde bei steigenden Nierenretentionsparametern bereits zuvor sukzessive reduziert und am Tag 8 nach Beginn von Cotrimoxazol bei Abfall der GFR unter 30 ml/min/1,73 m² komplett gestoppt. Eine Reduktion der Cotrimoxazol-Dosierung war aufgrund der steigenden Nierenretentionsparameter (Abb. 1) ebenfalls am Tag 8 erfolgt. Nach Umstellung der Cotrimoxazol-Therapie auf Atovaquon (Wellvone®) am Tag 10 erholte sich die GFR im Verlauf wieder auf maximal 56 ml/min/1,73 m² mit einem Kreatinin von 81 µmol/l, dem Baseline-Kreatinin der Patientin entsprechend. Auch das Natrium normalisierte sich wieder auf 141 mmol/l und es traten keine Hypoglykämien mehr auf.

Der besondere Fall

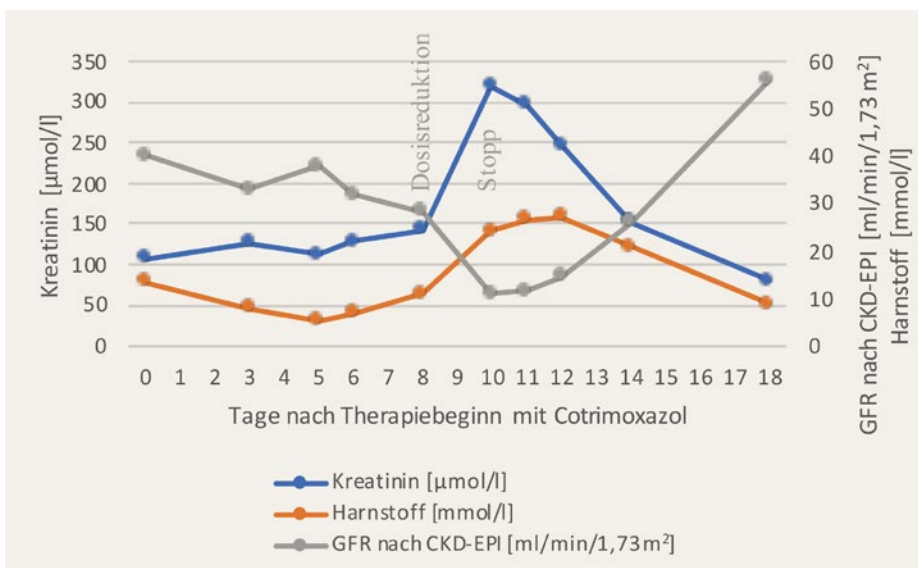


Abbildung 1: Verlauf Nierenfunktion.

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

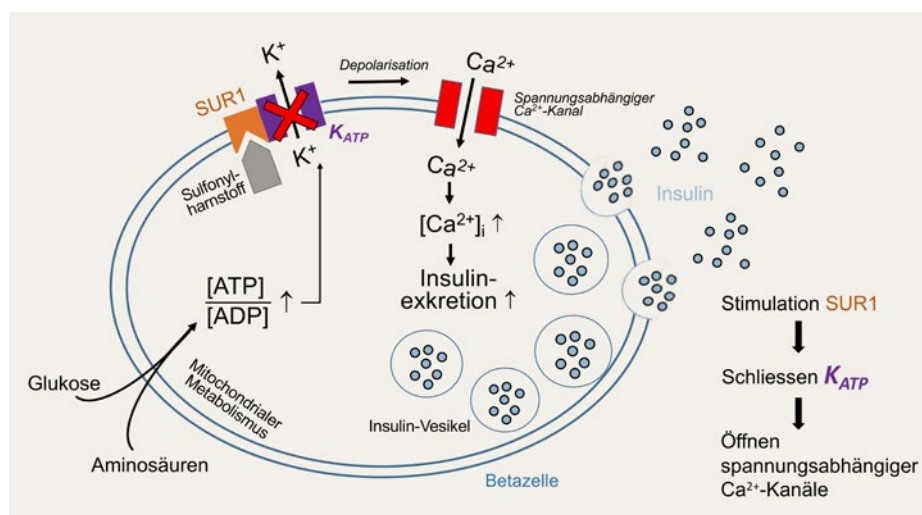


Abbildung 2: Wirkung von Sulfonharnstoffen [6].

SUR1: Sulfonharnstoff Rezeptor 1. Ligand-gesteuerter Rezeptor, der, wenn mit Agonist/Ligand stimuliert, zur Schließung des KATP-Kanals führt. Damit ahmen Sulfonharnstoffe den Effekt einer erhöhten ATP-Konzentration in der Zelle nach, wie dies physiologisch nach Aufnahme von Glukose und Aminosäuren der Fall ist.

KATP: Kaliumkanal (ATP-abhängig). Der geschlossene Zustand führt zu einer Depolarisation der Plasmamembran und folglich zur Aktivierung des spannungsabhängigen Kalziumkanals.

Insulin-Vesikel: Speicherform von Insulin in Betazelle. Durch erhöhte Kalziumkonzentrationen verschmelzen die Vesikel mit der Plasmamembran und setzen Insulin frei.

Differentialdiagnosen

Bezüglich Hypoglykämie erschien eine Medikamentenverwechslung oder akzidentelle Insulin-Gabe unwahrscheinlich (die Zimmer Nachbarin erhielt keine Antidiabetika). Bei seit einem Monat bestehender Prednisolon-Therapie wurde differentialdiagnostisch an eine Nebennierenrindeninsuffizienz gedacht, bei fehlender Besserung unter Hydrocortison (Solu-Cortef®) und einem nachgewiesenen Basal-Cortisol von 656 nmol/l (172–497 nmol/l) schien dies jedoch ebenfalls unwahrscheinlich. Ein ACTH-Simulationstest (Test mit synthetisch hergestelltem Adrenocortikotropem

Hormon) wurde nicht durchgeführt. Das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) war normwertig. Insofern gingen wir am ehesten von einer unerwünschten Nebenwirkung des Cotrimoxazol aus. Insulinspiegel oder das C-Peptid wurden nicht gemessen.

Die akute Niereninsuffizienz AKIN («Acute Kidney Injury Network») III unserer Patientin war wahrscheinlich multifaktoriell bedingt: Bei Eintritt bestand der Verdacht auf eine prärenale Genese bei verminderter Harnstoffexkretion im Rahmen eines kardialen Low-Output-Syndroms im Sinne einer kardialen Dekompensation bei HFpEF. Es wurde eine medikamen-

töse intravenöse Gabe von Schleifendiuretika zur Rekompensation initiiert, was aber die prärenale Situation im Verlauf in ihrem Fall aggravierte. Eine postrenale Genese wurde sonographisch am Eintrittstag ausgeschlossen. Im Weiteren war eine zusätzliche intraparenchymatöse Ursache denkbar: Hinweise für eine renale Beteiligung der möglichen Vaskulitis gab es bei fehlender Proteinurie in der Urinchemie und fehlender glomerulärer Hämaturie im Urinsediment (bei Eintritt durchgeführt) jedoch nicht. Eine medikamentös-toxische Genese war nicht auszuschliessen, da Methotrexat erst zu Beginn der Hospitalisation gestoppt wurde. Cotrimoxazol kann zu einer tubulointerstitiellen Nephritis führen [4]. Dies war jedoch unter einer fortgeführten Steroidtherapie wenig wahrscheinlich. Zudem zeigte sich nach Stopp von Cotrimoxazol eine rasche Nierenfunktionserholung auf die Baseline-Werte der Patientin, was gegen eine solche Genese sprach.

Die Ereignisse wurden als schwerwiegende und damit meldepflichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen anonymisiert an die Arzneimittelbehörde Swissmedic gemeldet.

Diskussion

Gemäss Angaben der Fachinformation [4] können bei hochdosierter Cotrimoxazol-Therapie, wie sie bei *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie indiziert ist und in diesem Fall gegeben wurde, selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) Hypoglykämien auch bei nicht diabetischen Patientinnen und Patienten auftreten. Strevel et al. beschrieben in einer Übersichtsarbeit zu Hypoglykämien nach Cotrimoxazol-Einnahme in 14 Fällen (über alle Altersklassen verteilt) eine mediane Tagesdosis von 3200 mg Sulfamethoxazol (Range 126–7680 mg), was einer Tagesdosis von 4 Tabletten entspricht [2]. Alle Patientinnen und Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypoglykämie (zum Beispiel Niereninsuffizienz, Komedikation mit einem Antidiabetikum). Sulfamethoxazol, ein Sulfonamid, ist strukturell eng verwandt mit Sulfonharnstoffen, die an den Sulfonharnstoff-Rezeptor 1 (SUR1) der Betazellen des Pankreas binden (Abb. 2, [6]) [2, 7, 8].

Es wird postuliert, dass Sulfonamide ebenfalls an die Betazellen des Pankreas binden und den Effekt der Sulfonharnstoffe nachahmen können. Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, dass bei Cotrimoxazol-induzierten Hypoglykämien erhöhte Insulin- und C-Peptid-Spiegel gemessen werden konnten [2, 8]. Die Tagesdosierungen von 4800–6000 mg Sulfamethoxazol während den ersten sieben Tage lagen im hohen Dosierungsbereich (vgl.

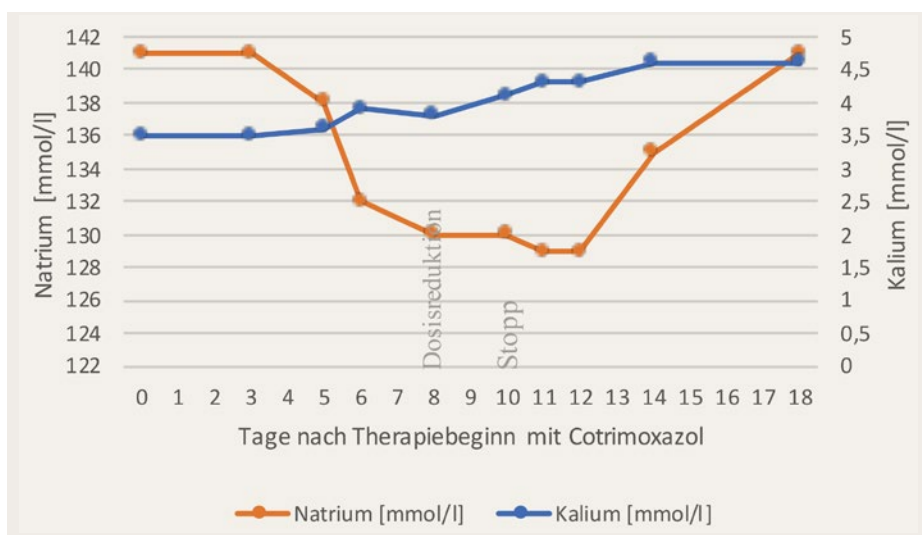


Abbildung 3: Verlauf der Elektrolyte.

Tab. 1 und 2), was, insbesondere bei sich verschlechternder Nierenfunktion und möglicher Akkumulation, den hypoglykämischen Effekt wahrscheinlich verstärkte.

Gemäss Fachinformation werden etwa zwei Drittel des verabreichten Trimethoprim im Urin unverändert ausgeschieden. Der unverändert im Urin ausgeschiedene Anteil einer Sulfamethoxazol-Dosis liegt, je nach dem pH-Wert des Urins, im Bereich von 10–30% [4]. Durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zu einer Akkumulation von beiden Substanzen, was den hypoglykämischen Effekt von Sulfamethoxazol weiter verstärken kann. Dies erklärt auch die in der Literatur beobachtete Latenz bis zum Auftreten der Hypoglykämie von durchschnittlich 7,8 Tagen (Range 1–18 Tage) [2], bei unserer Patientin wurde die symptomatische Hypoglykämie zehn Tage nach Therapiebeginn und Verschlechterung der Nierenfunktion dokumentiert. Die Cotrimoxazol-induzierte Hypoglykämie bei Niereninsuffizienz zeigt sich typischerweise in einer prolongierten Symptomatik. Die Halbwertszeit bei normaler Nierenfunktion beträgt für Sulfamethoxazol 8–14 Stunden, bei terminaler Niereninsuffizienz 20–50 Stunden [9]. In der Literatur sind über 12 Stunden andauernde Hypoglykämien keine Seltenheit [2]. Kit Mah et al. zeigten zum ersten Mal, dass eine Therapie mit dem Somatostatin-Analogon Octreotid, wie sie bei Intoxikation von Sulfonharnstoffen angewandt wird, auch der prolongierten Hypoglykämie nach Cotrimoxazol-Gabe entgegenwirken kann. Die Wirkung erklärt sich durch den verminderten Kalziumeinstrom in die spannungsabhängigen Betazellen im Pankreas und damit einer verminderten Insulinsekretion [8].

In der Literatur wurde ein Anstieg des Kreatinins unter Cotrimoxazol-Therapie be-

reits 1975 beschrieben [10]: Die vorliegende Reduktion der GFR ist grösstenteils funktioneller Natur. Durch die Trimethoprim-vermittelte Blockierung der tubulären Kreatininsekretion ist ein Anstieg des Kreatinins von 20–30% unter Cotrimoxazol-Therapie zu erwarten [11]. Ob eine tatsächliche Verschlechterung der Nierenfunktion vorliegt, sollte unter Korrelation des Harnstoffes zum Anstieg des Kreatinins evaluiert werden [12]. Cotrimoxazol kann jedoch auch zu einer tubulointerstitiellen Toxizität führen, was in einer realen GFR-Reduktion resultiert [13]. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit Ansteigen des Kreatinins und Harnstoffes sowie Abfall der GFR ist dabei eher bei bereits kompromittierter Nierenfunktion [14] als bei hoher Trimethoprim-Dosis zu erwarten [11]. Da beide Substanzen vorwiegend durch die Nieren ausgeschieden werden, sollten vor allem bei Patientinnen und Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion engmaschige laborchemische Kontrollen von Kreatinin, Harnstoff und GFR erfolgen mit gegebenenfalls Reduktion der Cotrimoxazol-Dosierung (bei einer GFR <30 ml/min/1,71 m²) respektive Abbruch der Therapie (bei einer GFR <15 ml/min/1,71 m²) [4]. Das Risiko einer Cotrimoxazol-Überdosierung bei geriatrischen Patientinnen und Patienten ist zudem erhöht. Die Dosisempfehlungen basieren auf der Kreatinin-Clearance berechnet gemäss der Cockcroft-Gault-Formel und nicht der GFR berechnet nach der CKD-EPI («Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration») respektive MDRD («Modification of Diet in Renal Disease») Formel. Aufgrund der reduzierten Muskelmasse im Alter wird bei Verwendung der geschätzten GFR (eGFR) nach CKD-EPI die Nierenfunktion um bis zu 30% überschätzt [16]. Durch die Nierenfunktionsabnahme, bedingt durch Hemmung der tubu-

lären Kreatininsekretion und allenfalls reelle Nierenfunktionsstörung, ist eine adäquate Cotrimoxazol-Dosisanpassung im Therapieverlauf erschwert. Die Cotrimoxazol-Dosis unserer Patientin nach Oralisierung (Tage 4–7) war im Vergleich zu den Empfehlungen im Sanford-Guide [5] sowie in Anbetracht der wahrscheinlich überschätzten Nierenfunktion und des Alters der Patientin zu hoch, wobei die Fachinformation [4] keine numerische Dosierungsempfehlung angibt (vgl. Tab 1 und 2). Eine Steuerung der Therapie mittels Trimethoprim- und/oder Sulfamethoxazol-Konzentrationsbestimmungen (engl. «therapeutic drug monitoring») ist in der klinischen Routine nicht etabliert.

Trimethoprim hemmt kompetitiv den epithelialen Natriumkanal (ENaC) im distalen Nephron und reduziert infolgedessen die Aktivität der basolateralen Natrium-Kalium-ATPase [15]. Die verminderte Natriumreabsorption sowie die reduzierte Kaliumausscheidung führt gemäss Fachinformation [4]

Das Wichtigste für die Praxis

- Patientinnen und Patienten, die mit einem Glukokortikoid-Dosierungsäquivalent von täglich ≥ 20 mg Prednisolon für einen Monat oder länger behandelt werden und einen zusätzlichen Risikofaktor für eine Immunsuppression haben (zum Beispiel hämatologische Erkrankung oder ein zweites immunsuppressives Medikament), sollten eine primäre *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe erhalten mit 3× wöchentlich 1 Tablette Cotrimoxazol (à Trimethoprim 160 mg und Sulfamethoxazol 800 mg) [18].
- Bei Pneumonien unter Immunsuppression ist immer an die *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie zu denken. Erstlinientherapie bei letzterer ist die hochdosierte Cotrimoxazol-Therapie. Bei hochdosierter Cotrimoxazol-Therapie, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion, besteht das Risiko lebensgefährlicher Hypoglykämien.
- Aufgrund der reduzierten Muskelmasse im Alter wird bei Verwendung der eGFR nach CKD-EPI die Nierenfunktion bei älteren Patientinnen und Patienten um bis zu 30% überschätzt.
- Trimethoprim blockiert die Kreatininsekretion im Tubulus: ein Kreatininanstieg von 20–30% unter Cotrimoxazol ist zu erwarten. Des Weiteren können durch Hemmung des epithelialen Natriumkanals im distalen Nephron Elektrolytstörungen auftreten.
- Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen müssen der Arzneimittelbehörde gemeldet werden.

Der besondere Fall

sehr häufig ($\geq 1/10$) zu einer Hyperkaliämie und Hyponatriämie, wie dies bei unserer Patientin in der Tendenz beobachtet werden konnte (Abb. 3).

Durch akute Niereninsuffizienz wird eine Hyperkaliämie weiter begünstigt. Pulmonale Infekte sind als Auslöser eines Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) bekannt, was das Serumnatrium beeinflussen kann. Differentialdiagnostisch ist ein SIADH jedoch schwierig von einem renalen Salzverlust durch Hemmung des ENaC zu unterscheiden [17].

Korrespondenz

Valeria Widmer
Universitäres Zentrum Innere Medizin
Kantonsspital Baselland
Rheinstrasse 26
CH- 4410 Liestal
valeria.widmer[at]ksbl.ch

Disclosure Statement

FB hat deklariert, Vortragshonorare von Baxter AG und Fresenius AG sowie einen Zuschuss für die Teilnahme an einem Data Safety Monitoring bzw. Advisory Board von Astellas erhalten zu haben; zudem ist er Vorstandsmitglied der Schweizerischen Dialysekommission. JL hat angegeben, durch Stipendien des Schweizerischen Nationalfonds (SNF160072 und 185592) sowie durch das Swiss Personalised Health Network (SPHN 2018DR108) unterstützt zu werden; er hat ausserdem unbeschränkte Zuwendungen von AstraZeneca AG Schweiz, Boehringer Ingelheim GmbH Schweiz, GSK AG Schweiz und Novartis AG Schweiz erhalten. Die anderen Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Conan PL, Charton F, Quiblier A, Margery J, Rivière F. Hypoglycemic coma and co-trimoxazole in a nondiabetic patient. *Med Mal Infect.* 2016;46(4):236–7.
- 2 Strevel EL, Kuper A, Gold W L. Severe and protracted hypoglycaemia associated with co-trimoxazole use. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(3):178–82.
- 3 Nunnari G, Celesia B, Bellissimo F, Tosto S, La Rocca M, Giarratana F, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated severe hypoglycaemia: a sulfonylurea-like effect. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010;14(12):1015–8.
- 4 Swissmedic Info [Internet]. Bactrim® forte. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch>
- 5 Pneumocystis pneumonia, PJP, Adult. Sanford Guide Web Edition. [cited 2022 Feb 24; last updated 2020 Apr 28]. Available from: <https://webedition.sanford-guide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/pneumonia-pneumocystis-pcp>
- 6 Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Frances Ashcroft F. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion. *Diabetes.* 2002;51 Suppl 3:S368–76.
- 7 Schattner A, Rimon E, Green L, Coslovsky R, Bentwich Z. Hypoglycemia induced by co-trimoxazole in AIDS. *BMJ.* 1988;297(6650):742.
- 8 Kit Mah J, Negreanu D, Radi S, Christopoulos S. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced refractory hypoglycaemia successfully treated with octreotide. *BMJ Case Rep.* 2021;14(5):e240232.
- 9 Paap C M, Nahata M C. Clinical use of trimethoprim/sulfamethoxazole during renal dysfunction. *DICP the annals of pharmacotherapy.* 1989;23:646–54.
- 10 Berglund F, Killander J, Pompeius R. Effect of Trimethoprim-Sulfamethoxazole on the Renal Excretion of Creatinine in Man. *J. Urol.* 1975;114,802–8.
- 11 Naderer O, Nafziger AN, Bertino JS. Effects of moderate-dose versus high-dose trimethoprim on serum

- creatinine and creatinine clearance and adverse reactions. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(11):2466–70.
- 12 Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *J Antimicrob Chemother.* 2021;67(5):1271–7.
- 13 Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski JM, White CA. Trimethoprim, Creatinine and Creatinine-Based Equations. *Nephron Clin Pract.* 2011;119:c187–c194.
- 14 Myre SA, McCann J, First MR, Cluxton RJ Jr. Effect of trimethoprim on serum creatinine in healthy and chronic renal failure volunteers. *Ther Drug Monit.* 1987;9(2):161–5.
- 15 Perazella M. Trimethoprim-Induced Hyperkalemia Clinical Data, Mechanism, Prevention and Management. *Drug Saf.* 2000;22(3):227–36.
- 16 Hudson JQ, Bean JR, Burger CF, Stephens AK, McFarland MS. Estimated glomerular filtration rate leads to higher drug dose recommendations in the elderly compared with creatinine clearance. *Int J Clin Pract.* 2015;69(3):313–20.
- 17 Tsapepas D, Chiles M, Babayev R, Rao M, Jaitly M, Salerno D, et al. Incidence of Hyponatremia with High-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole Exposure. *Am J Med.* 2016;129(12):1322–8.
- 18 Thomas Ch, Limper A. Treatment and prevention of Pneumocystis pneumonia in patients without HIV. UpToDate. [cited 2022 Apr 1; last updated 2021 May 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-pneumocystis-pneumonia-in-patients-without-hiv/print?search=pcp>



Valeria Widmer, dipl. Ärztin
Universitäres Zentrum Innere Medizin,
Kantonsspital Baselland, Liestal