

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. H. Einsele**

**DIE CEREBRALE TOXOPLASMOSE BEI AIDS:  
UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOKINETIK  
VON SULFADIAZIN  
UNTER URINALKALISIERUNG**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

**vorgelegt von**

**Thomas Väth**

**aus Aschaffenburg**

**Würzburg, April 2005**

**Referent: Professor Dr. H. Klinker**

**Korreferent: Professor Dr. K. Brehm**

**Dekan: Professor Dr. G. Ertl**

**Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2006**

**Der Promovend ist Arzt**

Meiner lieben Frau Regina,

meiner Tochter Therese

und

meinen Eltern gewidmet.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 HIV-Infektion und das Acquired Immunodeficiency Syndrome	1
1.2 Die cerebrale Toxoplasmose bei AIDS	4
1.3 Sulfadiazin	10
1.4 N4-Acetyl-Sulfadiazin	12
1.5 Die Kristallurie unter Therapie mit Sulfadiazin	13
1.6 Zielsetzung der Arbeit	17
<b>2 ABKÜRZUNGEN</b>	<b>18</b>
<b>3 MATERIAL UND GERÄTE</b>	<b>19</b>
<b>4 PROBANDEN UND METHODIK</b>	<b>21</b>
4.1 Untersuchungen an 15 gesunden Probanden	21
4.1.1 Versuchsdesign	21
4.1.2 Einschlusskriterien	22
4.2 Untersuchung an AIDS-Patienten	22
4.3 Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen in Serum und Urin mittels High-Pressure Liquid Chromatography (HPLC)	23
4.4 Pharmakokinetische Berechnungen	26
4.5 Statistische Auswertung	27
<b>5 ERGEBNISSE</b>	<b>28</b>
5.1 Methodische Ergebnisse	28
5.2 Ergebnisse der Probandenversuche	32
5.2.1 Ausgangsdaten und Urin-pH	32
5.2.2 Serumspiegel von Sulfadiazin	32
5.2.3 Ausscheidung von Sulfadiazin im Urin	36
5.2.4 Steady-state-Simulation für Sulfadiazin	37
5.2.5 Serumspiegel von Acetyl-Sulfadiazin	38
5.2.6 Ausscheidung von Acetyl-Sulfadiazin im Urin	40
5.2.7 Steady-state-Simulation für Acetyl-Sulfadiazin	41
5.2.8 Relative Größe der Acetyl-Sulfadiazin- zu den Sulfadiazin-Serumkonzentrationen	41
5.3 Ergebnisse des Patientenversuchs	43
<b>6 DISKUSSION</b>	<b>45</b>
<b>7 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>57</b>
<b>8 LITERATUR</b>	<b>59</b>

## 1 Einleitung

### 1.1 HIV-Infektion und das Acquired Immunodeficiency Syndrome

Ende 2003 schätzte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit die Zahl der mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert lebenden Menschen seit Ausbruch der Epidemie auf 37,8 Millionen. Dies ist im Vergleich zur Schätzung zum 1. Dezember 1996 mit 22,6 Millionen lebenden Infizierten ein dramatischer Anstieg der Prävalenz um mehr als 67% in sieben Jahren. Die Gesamtzahl der an den Komplikationen verstorbenen Erwachsenen und Kindern betrug bis Ende des Jahres 1996 6,4 Millionen. Allein im Jahr 2003 sind knapp drei Millionen Todesfälle neu hinzugekommen, deren Gesamtzahl nun über 20 Millionen beträgt.

Insbesondere in den Entwicklungsländern, vorrangig in Afrika, wo fast zwei Drittel der Infizierten leben, hat sich die Infektion und die nachfolgende Immunschwäche zu einer Katastrophe mit schwersten Störungen des sozioökonomischen Gefüges ausgeweitet. Die Zahl der infiziert lebenden Menschen im Afrika südlich der Sahara hat sich im oben genannten Zeitraum von 14 Millionen auf knapp 25 Millionen massiv erhöht, wobei dort allein im Jahr 2003 2,2 Millionen Menschen an den Folgen der Infektion verstarben. Eine wirksame, den Ausbruch des Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) verhindernde oder verzögernde Therapie, wie in den meisten Industrieländern verfügbar, ist hier nur einem Bruchteil der Infizierten vorbehalten. Die WHO plant bis zum Jahre 2005 eine antiretrovirale Behandlung von drei Millionen Infizierten in den Entwicklungsländern (1,2). Es existieren aber bereits warnende Stimmen, dass die alleinige Verteilung von Medikamenten nicht ausreichend und eine erfolgreiche Therapie von weiteren strukturellen Maßnahmen im Bereich der medizinischen Ausbildung und dem Bildungsniveau der Bevölkerung abhängig ist (3).

Unabhängig von diesen Plänen wird das Vollbild AIDS in vielen dieser Länder mit hoher Prävalenz und Inzidenz der Infektion noch über Jahre hinweg die Haupttodesursache bleiben.

Die Immunschwächekrankheit AIDS entwickelt sich im Verlauf der Infektion mit dem 1983 erstbeschriebenen Retrovirus HIV-1 (4) sowie dem 1986 erstmals isolierten HIV-2 Virus (5), welche auf sexuellem, parenteralem und intrapartalem Weg übertragbar sind. Beide Viren weisen eine Lympo- und Neurotropie auf.

Auf die Übertragung des Virus mit erfolgreicher Infektion kann initial ein grippeähnliches Stadium, das sogenannte „akute HIV-Syndrom“, innerhalb der ersten vier Wochen auftreten. Dies ist gefolgt von einem in der Regel jahrelangen asymptomatischen Stadium. Bei unbehandelter HIV-Infektion besteht der weitere Verlauf zunächst in einem symptomatischen Stadium ohne AIDS-definierende Erkrankungen, welches den fortgeschrittenen Immundefekt bereits widerspiegelt. Ohne antivirale Therapie kommt es dann bei circa 95% der Infizierten, im Median nach acht bis zehn Jahren post infektionem, zum Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen, die letztendlich zum Tod des Patienten führen. Zu diesen zählt man eine Vielzahl opportunistischer Infektionen wie die cerebrale Toxoplasmose (CTX), Tuberkulose, Pneumocystis carinii-Pneumonie, Cytomegalievirusinfektionen und Soorösophagitis. Weiterhin sind Malignome wie das Kaposi Sarkom und maligne Lymphome, das Wasting-Syndrom und die progressive, multifokale Leukenzephalopathie als wichtige AIDS-definierende Erkrankungen zu nennen.

Erklärt werden diese im Verlauf der unbehandelten Infektion auftretenden Komplikationen durch eine zunehmende Schwäche des Immunsystems, genau genommen einer Verminderung der CD4-positiven T-Lymphozyten durch die anhaltende Replikation des HI-Virus.

Die Stadieneinteilung der HIV-Infektion erfolgt nach Klinik und Anzahl der CD4-positiven T-Lymphozyten in die Stadien A1 bis C3 gemäß der Klassifikation des Centers for Disease Control (CDC) aus dem Jahr 1993. Einen genauen Überblick über Systematik der Stadieneinteilung der HIV-Infektion geben die Tabellen 1 und 2 (6).

Laborkategorie [CD4-Zellen/ $\mu$ l]	Klinische Kategorie		
	<b>A</b> (asymptomatisch)	<b>B</b> (Symptome, kein AIDS)	<b>C</b> (Symptome, AIDS)
<b>1:</b> $\geq 500$	A1	B1	C1
<b>2:</b> 200-499	A2	B2	C2
<b>3:</b> $< 200$	A3	B3	C3

**Tab. 1:** CDC-Klassifikation der HIV-Infektion

<p><b>Kategorie A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asymptomatische HIV-Infektion</li> <li>• Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)</li> <li>• Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese)</li> </ul> <p><b>Kategorie B</b></p> <p>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bazilläre Angiomatose</li> <li>• Oropharyngeale Candida-Infektionen</li> <li>• Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als einen Monat) oder nur schlecht therapierbar sind</li> <li>• Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ</li> <li>• Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38.5 oder eine länger als 4 Wochen bestehende Diarrhoe</li> <li>• Orale Haarleukoplakie</li> <li>• Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom</li> <li>• Idiopathische thrombozytopenische Purpura</li> <li>• Listeriose</li> <li>• Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses</li> <li>• Periphere Neuropathie</li> </ul>	<p><b>Kategorie C, AIDS-definierende Erkrankungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumocystis carinii-Pneumonie</li> <li>• Toxoplasma-Enzephalitis</li> <li>• Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lungen</li> <li>• Chronische Herpes simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis</li> <li>• CMV-Retinitis</li> <li>• generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)</li> <li>• Rezidivierende Salmonellen-Septikämien</li> <li>• Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres</li> <li>• Extrapulmonale Kryptokokkeninfektionen</li> <li>• Chronische intestinale Kryptosporidieninfektion</li> <li>• Chronische intestinale Infektion mit Isospora belli</li> <li>• Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose</li> <li>• Tuberkulose</li> <li>• Infektionen mit Mykobakterium avium complex oder M.kansasii, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Kaposi-Sarkom</li> <li>• Maligne Lymphome (Burkitt's, immunoblastisches oder primäres zerebrales Lymphom)</li> <li>• Invasives Zervix-Karzinom</li> <li>• HIV-Enzephalopathie</li> <li>• Progressive multifokale Leukenzephalopathie</li> <li>• Wasting Syndrom</li> </ul>
--	--

**Tab. 2:** Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Der seit Mitte der 90er Jahre vorhandene und fast ausschließlich in den Industrieländern verfügbare Therapieansatz besteht in einer medikamentösen Hemmung der Virusreplikation an verschiedenen Punkten des Vermehrungszyklus durch eine Mehrfachtherapie mit antiretroviralen Chemotherapeutika, der sogenannten hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). Hierdurch wird die Dynamik der Virusreplikation vermindert und damit der Verlauf der Infektion stark verlangsamt bis gestoppt. Die vormals in den allermeisten unbehandelten Fällen tödlich verlaufende Infektion wird zu einer chronischen Infektion mit der Möglichkeit eines langfristigen asymptomatischen Verlaufes.

Eine prophylaktische Impfung oder eine Eradikation der vorliegenden Infektion ist derzeit nicht möglich (7).

## 1.2 Die cerebrale Toxoplasmose bei AIDS

Die CTX als wichtige opportunistische Infektion bei AIDS beruht fast ausschließlich auf der Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem ZNS-affinen, obligat intrazellulären Parasiten *Toxoplasma gondii* im Rahmen der HIV-assoziierten Immunschwäche.

Die Erkrankung tritt meist erst bei fortgeschrittenem Immundefekt mit CD4-Zellzahlen  $<100/\mu\text{l}$  auf (8), wobei die Inzidenz sich direkt proportional zur Prävalenz der Toxoplasma-Antikörper in der Population verhält (9,10,11). Die Seroprävalenz von Toxoplasma-Antikörpern weist weltweit große Unterschiede auf mit hohen Durchseuchungsraten in Afrika, Haiti, Lateinamerika und großen Teilen Europas(12,13,14). Untersuchungen an Schwangeren in Deutschland deuten auf eine Seroprävalenz von 26 bis 54 Prozent hin. Die Durchseuchungsrate steigt linear mit dem Lebensalter der Individuen an (15).

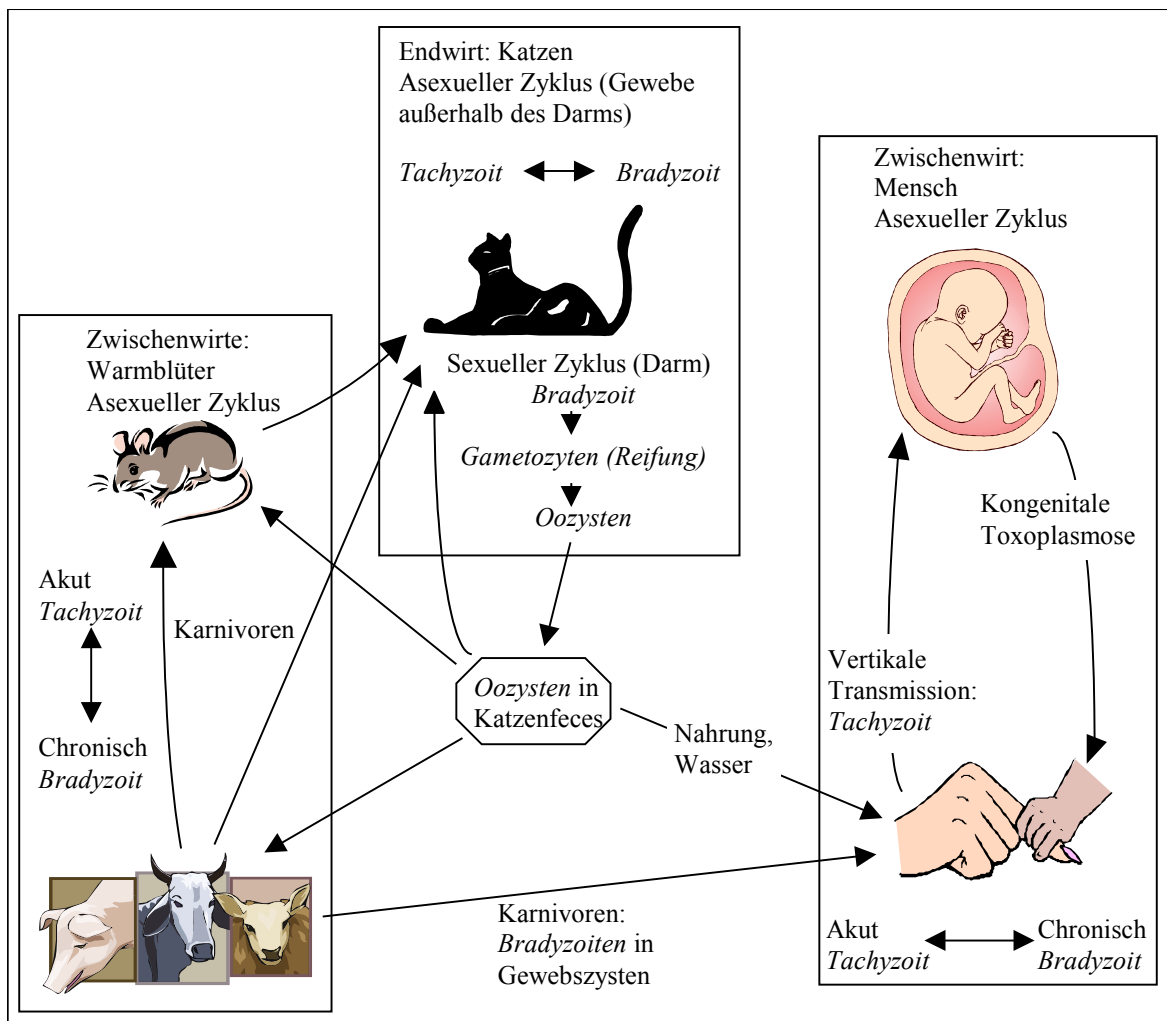
Neben der postnatalen Erkrankung durch akute Infektion oder, wie in den allermeisten Fällen, Reaktivierung einer latenten Infektion ist eine konnatale Infektion durch diaplazentaren Übertritt während der Schwangerschaft von seronegativen Müttern bei Toxoplasmakontakt möglich. Die Primärinfektion des



Menschen, der anderen Zwischenwirte sowie des Endwirts erfolgt entweder durch Ingestion von Toxoplasma-Bradyzoiten enthaltende Gewebezysten in unzureichend gekochtem Tierfleisch oder durch Aufnahme der Oozysten- oder Sporozystenform, vermittelt über Katzenfeces.

Als Zwischenwirte im Vermehrungszyklus von Toxoplasma gondii kommen fast alle Säugetiere einschließlich des Menschen in Frage. Dort findet eine intrazelluläre asexuelle Vermehrung mit nachfolgender Freisetzung der Tachyzoitenform des Parasiten statt. Diese gelangt über den Blutweg in nahezu alle Körpergewebe, in denen sich bei Immunkompetenten nach Einsetzen der Immunabwehr Gewebezysten bilden, welche die Ruheform des Erregers, die sogenannten Bradyzoiten, enthalten. Diese Gewebezysten stellen das Erregerreservoir für die reaktivierte Infektion dar. Bei Immunsuppression findet ein erneuter Übergang von der Ruheform in die Tachyzoitenform statt, welche die Akutform darstellt.

Katzenspezies stellen den Endwirt des Erregers dar, da in ihnen beide Vermehrungsarten von Toxoplasma gondii, asexuell und sexuell, vorkommen. Der sexuelle Vermehrungszyklus findet im Intestinaltrakt der Katzen statt. Weibliche und männliche Gameten vereinigen sich hier zu Zygoten, den sogenannten Oozysten. Diese werden mit den Feces ausgeschieden und reifen innerhalb von 24 Stunden zu Sporozysten. Sowohl diese, als auch die Oozystenform können, meist über kontaminierte Nahrungsmittel und Wasser vermittelt, in den Intestinaltrakt von Zwischen- und Endwirten gelangen um dort Ausgangspunkt der Infektion zu sein. Einen schematischen Überblick über den Lebenszyklus von Toxoplasma gondii bietet Abbildung 1 (16).



**Abb. 1:** Lebenszyklus von *Toxoplasma gondii*

*Toxoplasma gondii* kann neben dem Gehirn alle anderen Organsysteme befallen, diese Manifestationen stellen allerdings Raritäten dar (17,18). Neben HIV-Infizierten stellen immunsupprimierte Patienten nach Organtransplantation sowie an Kollagenosen und retikuloendothelialen Malignomen Erkrankte die Risikogruppen für die schwere oder gar fatale Verlaufsform der Infektion dar (19,20,21,22).

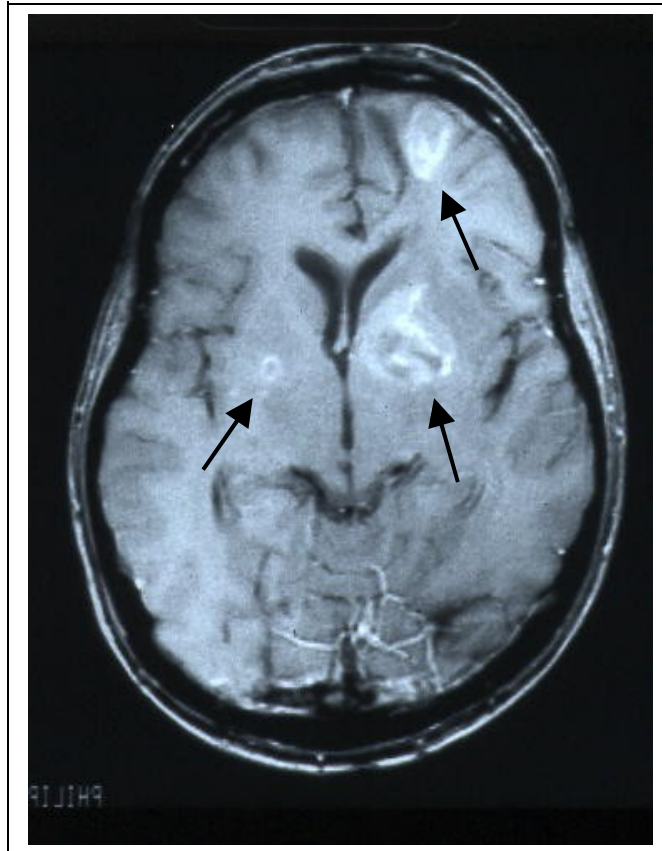
Das klinische Bild einer CTX ist äußerst vielgestaltig in der Symptomatik, die Dynamik ist oft akut bis perakut und die Ausprägung schwer. Es können fokale, multifokale und generalisierte neurologische Symptome und Hämorrhagien, ausgehend von allen Bereichen des ZNS einschließlich Rückenmark und Hirnnerven, sowie eine begleitende Allgemeinsymptomatik und psychiatrische

Symptome auftreten. Häufig treten Kopfschmerzen auf, meningitische Zeichen sind selten. Eine weitere wichtige Manifestation stellt die Chorioretinitis dar, welche auch isoliert vorkommen kann. Das pathomorphologische Korrelat der Symptomatik liegt in der Regel in multifokalen zerebralen Abszessbildungen durch Toxoplasmen, es ist aber auch eine diffuse Enzephalitis möglich. Die Erkrankung führt rasch zu schweren neurologischen Residualsymptomen und endet nicht selten letal (16,23,24).

Die Verdachtsdiagnose CTX bei Patienten mit HIV-Infektion fußt auf dem Zusammentreffen des klinischen Bildes von neurologischen Symptomen, ausgeprägtem Immundefekt mit CD4-Zellzahlen unter 200/ $\mu$ l und positiven Anti-Toxoplasma-IgG-Antikörpern im Serum (23).

Die absolute Höhe des positiven Antikörpertiters spielt hierbei jedoch keine entscheidende Rolle (26). Auch schließt eine negative Serologie die CTX nicht völlig aus, sie macht diese Diagnose allerdings unwahrscheinlich. Somit dient der Nachweis einer positiven Serologie im Wesentlichen dazu, jene Patienten zu identifizieren, welche grundsätzlich dem Risiko ausgesetzt sind, an einer reaktivierten Toxoplasmose zu erkranken (27). Nur in wenigen Erkrankungsfällen lassen sich relevante Titeranstiege des IgG oder, als mögliches Zeichen einer Primärinfektion, Anti-Toxoplasma-IgM-Antikörper nachweisen (23).

In der oben beschriebenen Situation einer Verdachtsdiagnose CTX, sowie bei noch ausstehendem Ergebnis der serologischen Tests, ist die umgehende Durchführung einer Magnetresonanztomographie oder alternativ einer craniellen Computertomographie indiziert. Hier zeigt sich charakteristischerweise in 70 bis 80 Prozent der Erkrankungsfälle ein ringförmiges Kontrastmittelenhancement um die meist multiplen Läsionen, oft mit begleitendem Ödem (Abb. 2).



**Abb. 2:** Cranielles Magnetresonanztomogramm mit Kontrastmittelgabe bei einem AIDS-Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg mit reaktivierter cerebraler Toxoplasmose. Ringförmig kontrastmittel-anreichernde Toxoplasmoseherde, z.T. raumfordernd und mit perifokalem Ödem (*Pfeile*).  
(Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg)

An diesem Punkt wird die Einleitung einer antitoxoplasmatischen Therapie als erste umgehende Maßnahme empfohlen. Führt dies nicht zur klinischen Besserung der Symptomatik nach 14, beziehungsweise radiologischen Besserung nach 21 Tagen, so muss diese Verdachtsdiagnose durch weiterführende Diagnostik gegen die Differenzialdiagnosen eines primären cerebralen Lymphoms, einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie sowie den selteneren Situationen eines cerebralen Infarkts und anderen bakteriellen, viralen und parasitären Erkrankungen überprüft werden.

Als weiteres diagnostisches Mittel ist ein Direktnachweis von Toxoplasma-Tachyzoiten aus Blut oder anderen Körperflüssigkeiten wie zum Beispiel Liquor möglich. Gelingt dieser, bedeutet dies definitiv die Bestätigung der Diagnose.

Zur Isolation des Erregers aus klinischen Proben haben mittlerweile Zellkultursysteme gegenüber dem sensitiveren, aber sehr langsamen Nachweis durch Inokulation in die Peritonealhöhle von Mäusen stark an Bedeutung gewonnen.

Die Polymerasekettenreaktion (PCR) des Liquors wird in ihrer diagnostischen Wertigkeit unterschiedlich beurteilt. Montoya und Liesenfeld beurteilen sie in ihrer Arbeit als zusätzliches diagnostisches Mittel mit hoher Sensitivität und Spezifität. Eine Arbeit der Universitätskliniken Würzburg und Hamburg aus dem Jahr 1995 konnte damit jedoch in nur drei von 26 Fällen von reaktivierter CTX einen positiven Nachweis erbringen. Möglicherweise kann die neueingeführte Technik der real-time-PCR dazu beitragen, eine eindeutigere Bewertung zu erreichen. Die PCR bleibt vorerst noch den diagnostischen Problemfällen vorbehalten, was auch für die Thallium-SPECT sowie für die also diagnostische ultima ratio durchzuführende Hirnbiopsie gilt. Die histopathologische Demonstration der typischen Läsionen im Hirngewebe stellt allerdings gleichzeitig den Goldstandard der Diagnostik dar (16,19,23,24,25,28,29,30,31).

Die Akuttherapie der CTX besteht in der Kombination von Sulfadiazin (SDZ) 4-6g täglich in der synergistischen Kombination mit Pyrimethamin 100mg täglich über mindestens sechs Wochen. SDZ allein zur Behandlung der CTX ist nicht wirksam. Diese Kombination ist jedoch mit einer Unverträglichkeitsrate von bis zu 40% behaftet (32).

Als vermutlich gleichermaßen wirksame Alternative zu SDZ kommt Clindamycin 2,4g täglich, als second-line Möglichkeiten für den Ersatz von SDZ auch noch Atovaquone 3g täglich, Clarithromycin 2g täglich, Azithromycin 1500mg täglich und Dapson 100mg täglich, jeweils in Kombination mit Pyrimethamin, in Frage. Auch mit Cotrimoxazol sind erfolgreiche Akutbehandlungen dokumentiert (24,25).

Die Pyrimethamindosis kann gemäß der derzeitigen Empfehlung nach drei Tagen halbiert werden. Pyrimethamin wirkt bei längerer Verabreichung nicht nur auf den parasitären, sondern auch auf den menschlichen Folsäurestoffwechsel auf Höhe der Folsäurereduktase hemmend. Die Bildung von Tetrahydrofolsäure

aus der mit der Nahrung aufgenommenen Folsäure wird damit gestört und es kann zu Folsäuremangelzuständen mit Myelosuppression kommen. Wichtig ist daher die zusätzliche Verabreichung von Calciumfolinat (5-Formyltetrahydrofolsäure) unter Pyrimethamintherapie zur Vermeidung von Blutbildungsstörungen.

Bei CD4-Zellzahlen  $<200/\mu\text{l}$  ist nach Akuttherapie eine Sekundärprophylaxe mit den halbierten Dosen der Medikamente geboten, da sonst mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv der CTX auftritt. Alternativ kann hier jedoch auch, wie für die bei CD4-Zellen  $<100/\mu\text{l}$  notwendige Primärprophylaxe, Cotrimoxazol eingesetzt werden. Auch mit Pyrimethamin ist eine erfolgreiche Monoprohylaxe durchführbar (10,19,23,24,33,34,35).

Neuere Studien ergaben, dass es eine Unterbrechung der Sekundärprophylaxe bei anhaltend hohen CD4-Lymphozyten  $>200/\mu\text{l}$  als sicher erachtet werden kann (36).

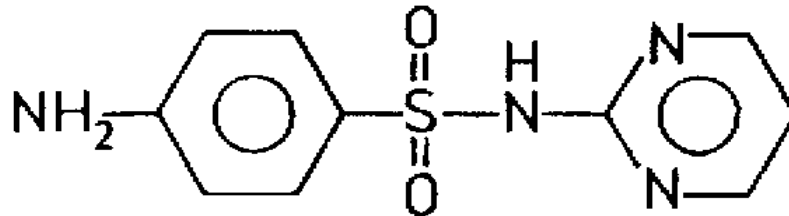
Das Auftreten einer CTX war in der prä-HAART-Ära mit einer mittleren Überlebenszeit von fünf bis elf Monaten verbunden (12,37). Unter den AIDS-Patienten des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie der Universitätsklinik Würzburg lag die mittlere Überlebenszeit nach akuter CTX in der Zeit zwischen 1987 und 1996 bei 15,8 Monaten bei einer 50%-Überlebenswahrscheinlichkeit von 19 Monaten (38). Eine neuere retrospektive Arbeit aus Deutschland, welche 36 Patienten im Zeitraum von 1987 bis 2001 untersuchte, erbrachte eine mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnose von 41 Monaten (29).

### 1.3 Sulfadiazin

Substanzen aus der Gruppe der Sulfonamide waren die ersten systemisch anwendbaren Chemotherapeutika mit effektiver Wirkung auf bakterielle Infektionen des Menschen, was erstmalig im Jahre 1933 in einem Fallbericht beschrieben wurde.

Das zu dieser Gruppe gehörende SDZ, auch als Sulfapyrimidin oder 2-Sulfanilamidopyrimidin bezeichnet, hat ein Molekulargewicht von 250 Dalton

und ist mit einem  $pK_a$ -Wert von 6,4 eine schwache Säure. Abbildung 3 zeigt die chemische Strukturformel des SDZ.



**Abb. 3:** Strukturformel Sulfadiazin

Die Substanz wurde erstmals im Jahr 1939 synthetisiert und gehört zu den mittellang wirksamen Sulfonamiden. Der bakteriostatische Wirkmechanismus beruht auf einer kompetitiven Hemmung der para-Aminobenzoensäure auf der Stufe der Dihydropteroinsäuresynthetase im Syntheseweg zur Tetrahydrofolsäure. Diese wiederum stellt ein Coenzym in der bakteriellen Nucleotid- und Thymidinsynthese dar, sodass die Anwendung von Sulfadiazin bei sensiblen Mikroorganismen letztlich zur Hemmung der DNA- und RNA-Synthese führt.

SDZ hat eine Bioverfügbarkeit von mehr als 90% . Die rasche Absorption erfolgt über die Mukosa des Magens sowie vor allem des Dünndarms, die Proteinbindung beträgt 50%. Das Verteilungsvolumen ist mit 0,36l/kg Körpergewicht groß und beinhaltet das komplette Körperwasser einschließlich Liquor cerebrospinalis, Pleural-, Peritoneal-, Synovialflüssigkeit und Augenkammerwasser. Die Substanz wird in der Leber auf zwei Wegen metabolisiert, den wichtigeren stellt die Acetylierung zu N<sup>4</sup>-Acetyl-Sulfadiazin (Ac-SDZ) dar, weiterhin erfolgt noch die Hydroxylierung zu 4-Hydroxysulfadiazin.

Interaktionen bestehen mit oralen Antikoagulantien, Phenylbutazon, Tolbutamid, Salicylaten, Methotrexat, Lokalanästhetika und Phenytoin.

Die Elimination erfolgt ganz überwiegend auf renalem Weg durch glomeruläre Filtration. Es findet eine teilweise tubuläre Rückresorption durch passive

Diffusion im proximalen Tubulus statt. Deren Ausmaß ist abhängig vom Harn-pH, bei basischen pH-Werten ist die Rückresorption vermindert.

Weitere Indikationen für eine SDZ-Therapie bestehen, neben der bereits oben beschriebenen Anwendung in Kombination mit Pyrimethamin bei Toxoplasmose, bei einer Nocardiose sowie als Ausweichsubstanz zur Monotherapie bei Ulcus molle, Trachom und Einschlußkörperchenkonjunktivitis. In Kombination mit anderen Dihydrofolatreduktasehemmern ist SDZ bei Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektionen, zur Sanierung von Salmonella typhi-Dauerausscheidern und zur Pneumocystis carinii-Prophylaxe als second-line-Therapeutikum geeignet.

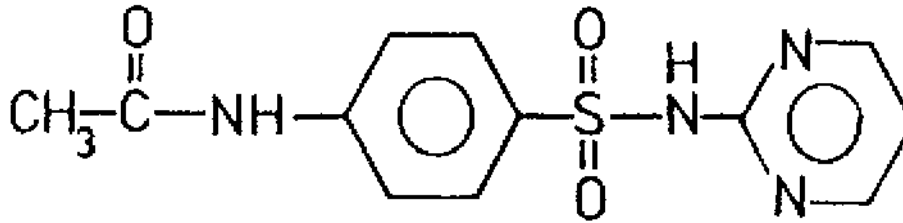
SDZ besitzt wie alle Sulfonamide ein ausgedehntes Nebenwirkungsprofil. Es umfasst gastrointestinale, neurotoxische, hepatotoxische, schwere myelotoxische Nebenwirkungen bis hin zu Agranulozytose und aplastischer Anämie, Phototoxizität sowie die häufigen Überempfindlichkeitsreaktionen, welche bis zu einem Stevens-Johnson-Syndrom reichen können. Im wichtigen Bereich der nephrotoxischen Nebenwirkungen sind, neben der unten dargestellten Kristallurie bei SDZ-Therapie, für Sulfonamide noch weitere, jedoch weitaus seltener auftretende nephrotoxische Mechanismen wie beispielsweise die interstitielle Nephritis beschrieben (39,40,41,42).

Die beschriebenen Nebenwirkungen sind bei AIDS-Patienten noch ausgeprägter zu beobachten, wodurch sich häufig die Notwendigkeit zur Änderung des Therapieregimes ergibt (43).

#### 1.4 N<sup>4</sup>-Acetyl-Sulfadiazin

Ac-SDZ wird in der Leber durch Acetylierung an der para-Aminogruppe, der sogenannten N<sup>4</sup>-Acetylierung, aus SDZ gebildet. Das Molekulargewicht beträgt 292 Dalton, der pK<sub>a</sub>-Wert 5,86, und die Proteinbindung ist mit 57% geringfügig höher als die des SDZ. In Abbildung 4 ist die chemische Strukturformel dargestellt.





**Abb. 4:** Strukturformel N<sup>4</sup>-Acetyl-Sulfadiazin

Das Ausmaß der Acetylierung ist abhängig vom Acetylierer-Phänotyp. Bisherige Untersuchungen zeigten, dass der Phänotyp des Probanden in der Eliminationsphase am relativen Anteil des Ac-SDZ am Gesamtsulfonamid erkannt werden kann. Schnelle Acetylierer haben in dieser Phase einen höheren Anteil Ac-SDZ.

Ac-SDZ wird im Sinne einer Gleichgewichtsreaktion durch Deacetylierung wiederum in die Muttersubstanz umgewandelt. Die Elimination erfolgt ebenfalls fast ausschließlich renal.

Ac-SDZ besitzt keine antimikrobiellen Eigenschaften bei im Vergleich zu SDZ erhaltener Toxizität (40,41,42,44,45).

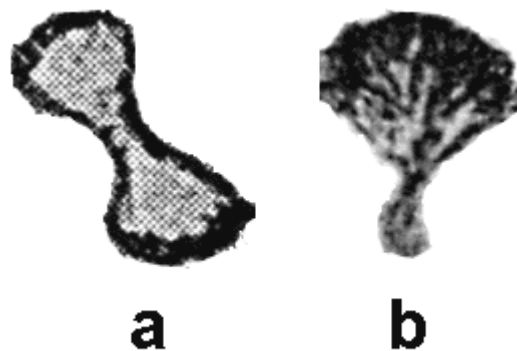
### 1.5 Die Kristallurie unter Therapie mit Sulfadiazin

In den Vierziger und Fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts war das akute Nierenversagen aufgrund einer SDZ-Kristallisation in Niere und Harntrakt eine häufig beschriebene und allgemein bekannte Nebenwirkung der SDZ-Therapie. Die Inzidenz der reinen Kristallurie reichte in historischen Untersuchungen aus dem Zeitraum zwischen 1941 und 1950 bis zu 49% (46,47). Diese Komplikation trat in der Zwischenzeit aufgrund der Verwendung von neu entwickelten Antibiotika in den Hintergrund. Ende der Achtziger Jahre tauchten erste neue Berichte auf, vorwiegend aus Studiengruppen, die sich mit der Behandlung AIDS-Kranker befassten (32,48,49,50,51). In der Folge rückte diese spezifische Problematik wieder in den Blickpunkt und es erschienen seither zahlreiche Fallberichte hierzu (52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64).

Die schwachen Säuren SDZ und vor allem Ac-SDZ besitzen eine niedrige Löslichkeit im Urin. Bei einer Tagesdosis von 4g SDZ wären rechnerisch 16l Urin/24h des pH 5,5 zur Lösung notwendig (65). Bei Alkalisierung des Urins auf pH 7,5 erhöht sich die Löslichkeit des SDZ um den Faktor 20 (66).

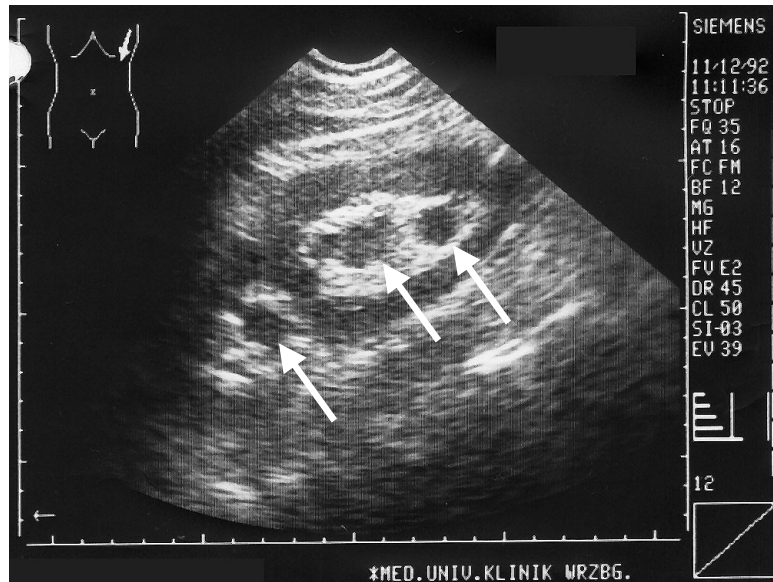
Reicht die Urinmenge nicht aus, um SDZ und Ac-SDZ in Lösung zu halten, so können sich aus beiden Substanzen zunächst Kristalle und nachfolgend daraus größere Konkreme in jedem Abschnitt des Urogenitaltraktes bis in die Sammelrohre der Niere formieren und zur Epithelschädigung und Obstruktion führen. Die mögliche Symptomatik reicht von asymptomatischer Kristallurie über Hämaturie, symptomatischer Uro- und Nephrolithiasis, Oligurie bis hin zum akuten Nierenversagen (39,65) und kann bereits nach zwei bis drei Tagen Therapie beginnen (50,67,68).

Die im Urinsediment mikroskopisch sichtbaren Kristalle haben charakteristische Formen: SZD bildet im Urin fliegen- oder hantelartige Formen aus, während Ac-SDZ deutlich größere, exzentrisch geschnürte, weizengartenartige Kristallformen ausbildet (Abb. 5) (58).



**Abb. 5:** Charakteristische Kristallformen von Sulfadiazin (a) und Acetyl-Sulfadiazin (b) im Urinsediment.  
(Größenverhältnisse nicht wirklichkeitsgetreu)

In der Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege sind mitunter echogebende, konkrementtypische Strukturen oder auch Zeichen des Harnstaus nachweisbar (Abb. 6).



**Abb. 6:** Sonographisches Bild des gestauten Nierenbeckenkelchsystems links (*Pfeile*) eines AIDS-Patienten der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg als Komplikation der Akuttherapie einer cerebralen Toxoplasmose mit Sulfadiazin. Vorbekannte Doppelanlage der linken Niere.

Die Röntgendiagnostik des Abdomens zeigt typischerweise keine röntgendichten Verschattungen (69,70).

Die empfohlene Vorgehensweise bei Kristallurie während einer SDZ-Therapie besteht in Volumenersatz, forcierter Diurese, Urinalkalisierung auf pH-Werte >7,15, gegebenenfalls Katheterisierung der Ureteren und Spülung mit bikarbonathaltigen Lösungen. Auch Hämodialyse oder eine chirurgische Intervention als ultima ratio sind beschrieben. Die Notwendigkeit einer zeitweisen Unterbrechung oder des Abbruchs der SDZ-Therapie bei akutem Nierenversagen wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich bewertet (47,50,52,54,56,71,72,73).

An der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg wurden unter Akuttherapie von AIDS-Patienten mit Pyrimethamin und SDZ in den Jahren 1987 bis 1996 bei insgesamt 39 Behandlungsepisoden drei nephrotoxische Verläufe beobachtet. In zwei Fällen entwickelte sich bei Kristallurie eine symptomatische Nephrolithiasis, ein Patient erlitt ein akutes Nierenversagen. Es wurden zu diesen Zeitpunkten jeweils hohe Serumkonzentrationen von SDZ gemessen (38). Diese Behandlungsverläufe gaben unter anderem Anlass zur vorliegenden Untersuchung.

## 1.6 Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen der in dieser Arbeit an der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg untersuchten Probanden und Patienten bestanden folgende Ziele:

- Erhebung der wichtigsten pharmakokinetischen Parameter von SDZ und Ac-SDZ bei saurem und alkalischem Urin in vivo
- Vergleich des Einflusses von saurem und alkalischem Urin-pH auf die erhobenen Parameter
- Vergleich der in den Probandenversuchen mittels einmaliger Gabe, mit und ohne Urinalkalisierung gewonnenen pharmakokinetischen Daten mit den Serumspiegeln von AIDS-Patienten, welche sich bezüglich SDZ und Ac-SDZ in einem steady-state befinden, jeweils ohne und mit begleitender Urinalkalisierung.
- Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich möglicher Auswirkungen einer Urinalkalisierung auf die Sicherheit einer SDZ-Therapie.
- Interpretation der Serumspiegel und renal eliminierten Mengen hinsichtlich der Auswirkung der Urinalkalisierung auf die Gleichgewichtsreaktion zwischen Acetylierung von SDZ und Deacetylierung von Ac-SDZ.
- Entwicklung von Empfehlungen für die klinische Praxis, in welchen Situationen unter SDZ-Therapie der Beginn einer Urinalkalisierung erforderlich ist und wann Spiegelbestimmungen von SDZ bzw. Ac-SDZ in Serum und Urin als Instrument der Therapiekontrolle und –steuerung sinnvoll sind.

## 2 Abkürzungen

Ac-SDZ	Acetyl-Sulfadiazin
AIDS	Aquired Immunodeficiency Syndrome
AUC	Area under the Curve
CDC	Centers for Disease Control
Cl	Gesamtclearance
$C_{max}$	maximale Serumkonzentration
CTX	cerebrale Toxoplasmose
FKS	fötales Kälberserum
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HPLC	High-Pressure Liquid Chromatography
ISTD	interner Standard
m	männlich
M	Mol
MW	arithmetischer Mittelwert
n.a.	nicht anwendbar
n.n.	nicht nachweisbar
p	Signifikanzniveau
SD	Standardabweichung
SDZ	Sulfadiazin
SMD	Sulfadimidin
$t_{50\%el}$	Eliminationshalbwertszeit
$T_{max}$	Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration nach
$V_c$	Verteilungsvolumen
vs.	gegenüber
w	weiblich
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach

### 3 Material und Geräte

#### Chemische Substanzen:

Sulfadiazin	Sigma-Aldrich-Chemie GmbH, Taufkirchen
Acetyl-Sulfadiazin	eigene Herstellung
Sulfadimidin (ISTD)	Sigma-Aldrich-Chemie GmbH, Taufkirchen
Essigsäureanhydrid	Fa. Merck, Darmstadt
Acetonitril	Fa. Merck, Darmstadt
Methanol	Fa. Merck, Darmstadt
Kaliumdihydrogenphosphat	Fa. Merck, Darmstadt
Tetrabutylammonium Dihydro- genphosphat 1.0M (PIC A)	Sigma-Aldrich-Chemie GmbH, Taufkirchen
Fötales Kälberserum (FKS)	Fa. Life Technologies, Karlsruhe
Aqua dest.	Delta-Pharma GmbH, Pfullingen

#### Geräte:

HPLC System Gold	
167 Detektor, 126 Pumpenmodul	
502 e automatischer Probengeber	
System Gold Software	
Version 5.10	Beckmann-Coulter GmbH Bioanalytik, Krefeld
Trennsäule: CC125/2.0	
Nucleosil 120-3C18	Macherey-Nagel GmbH, Düren
Zentrifuge	Fa. Eppendorf, Hamburg
Schüttelmixer	Fa. Hartenstein, Würzburg
Feinwaage	Fa. Sauter, Ebingen
pH-Meter	Fa. WTW, Weilheim

Sonstiges:

Sulfadiazin Tabletten	HEYL Chem.-pharm. Fabrik, Berlin
Uralyt U® (Kalium-Natrium-Hydrogencitrat)	MADAUS AG, Köln
Venenverweilkanülen 18G(Vasofix® Braunüle®)	B. Braun Melsungen AG
Discofix® Dreiwegehähne	B. Braun Melsungen AG
Isotone Natriumchloridlösung 0,9%	B. Braun Melsungen AG
Verschlusskronen COMBI blau	B. Braun Melsungen AG
Multi-Adapter	Fa. Sarstedt, Nümbrecht
Einmalspritzen 2ml, 5ml, 10ml	B. Braun Melsungen AG
S-Monovetten 7,5ml für Serum	Fa. Sarstedt, Nümbrecht
S-Monovetten 10ml für Urin	Fa. Sarstedt, Nümbrecht
Monovette®-Kanülen	Fa. Sarstedt, Nümbrecht
Einmalkanülen 20G MICROLANCE 2	Fa. Becton Dickinson, Spanien
Neo-Kodan farblos Desinfektionsspray	Schülke & Mayr, Norderstedt
Mullkompressen unsteril	NOBA GmbH, Wetter
Gazin® 7,5x7,5cm sterile Kompressen	Lohmann GmbH, Neuwied
Tegaderm® Kanülenpflaster	Fa. 3M, Borken
Leukosilk S® Heftpflaster	Fa. Beiersdorf, Hamburg
Urinsammelbehälter mit Maßeinheiten in ml	
pH-Indikatorpapier	Fa. Merck, Darmstadt
SPSS für Windows, Version 11.0	SPSS GmbH, München
TOPFIT 2.0 Software	Dr. Karl Thomae GmbH, Schering AG, Gödecke AG
Ambulante und stationäre Krankenakten der Patienten	



## 4 Probanden und Methodik

### 4.1 Untersuchungen an 15 gesunden Probanden

#### 4.1.1 Versuchsdesign

Es erfolgte im Probandenversuch 1 die Gabe einer oralen Einzeldosis von 2g SDZ in Tablettenform nüchtern am Morgen bei 15 gesunden Probanden.

Die SDZ- und Ac-SDZ-Konzentrationen im Serum wurden im venösen Blut vor, sowie 30 Minuten, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 und 32 Stunden nach Einnahme des Medikamentes bestimmt. Die Serumröhrchen wurden nach vollständiger Gerinnung zentrifugiert und das Serum abpipettiert.

Urin der Versuchspersonen wurde über die Intervalle null bis vier Stunden, vier bis acht Stunden, acht bis zwölf Stunden sowie zwölf bis 24 Stunden nach Einnahme des SDZ gesammelt, für die einzelnen Intervalle quantifiziert und jeweils eine Probe daraus asserviert. Der pH-Wert der jeweiligen Urinproben wurde vor Bestimmung der SDZ- und Ac-SDZ-Konzentrationen des Urins durch pH-Metrie ermittelt. Die Probanden sollten sich während des Versuches wie gewohnt ernähren.

Probandenversuch 2 folgte dem gleichen Schema bezüglich der Blutentnahmen und Urinsammelzeiten, jedoch wurde zusätzlich eine Urinalkalisierung mit Uralyt U<sup>®</sup> (Kalium-Natrium-Hydrogencitrat) durchgeführt. Die Probanden kontrollierten die Urinalkalisierung selbständig nach jeder Miktion mittels Indikatorpapier mit der Maßgabe, durch entsprechende Dosierung des Uralyt U<sup>®</sup> einen Urin-pH >7 zu erzielen.

Zusätzlich wurden die Probanden in beiden Versuchen hinsichtlich SDZ-bedingter Nebenwirkungen überwacht.

Die Versuche fanden im Zeitraum zwischen März 1996 und Dezember 1997 statt.

#### 4.1.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Teilnehmer der Probandenversuche waren gesundheitliches Wohlbefinden, es sollten keine bekannte nephrologische oder urologische Erkrankung, keine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden, keine Schwangerschaft, keine Enteritis oder sonstige enterale Resorptionsstörung sowie Normalwerte für Serumkreatinin, Serumharnstoff-N und Serumalbumin vorliegen. Drei Tage vor und während des Untersuchungszeitraumes durfte keine Komedikation eingenommen werden.

Alle Probanden wurden vor Versuchsbeginn ausführlich und umfassend über die Untersuchung aufgeklärt und erklärten sich daraufhin mit ihrer freiwilligen Teilnahme einverstanden.

#### 4.2 Untersuchung an AIDS-Patienten

Im August und September 1996 wurde eine dreimalige Bestimmung der SDZ- und Ac-SDZ-Spiegel in Serum und Urin von zwei AIDS-Patienten des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg durchgeführt. Die Patienten erhielten bereits eine Sekundärprophylaxe gegen Toxoplasmose mit Pyrimethamin und hatten sich vor Beginn der Untersuchung nach ausführlicher und umfassender Aufklärung mit ihrer freiwilligen Teilnahme einverstanden erklärt.

Der Ablauf des Versuchs gliederte sich in die folgenden Phasen:

Zunächst erhielten die Patienten unter ambulanten Bedingungen über sechs Tage eine zusätzliche orale SDZ-Dosis von zweimal täglich 1g. An Tag 7 erfolgte am Morgen vor Einnahme der nächsten Dosis die Bestimmung der SDZ- und Ac-SDZ-Talspiegel sowie die Messung der Konzentrationen beider Stoffe im Urin. Nach der Blutentnahme alkalisierten die Patienten unter Fortführung der SDZ-Einnahme über 7 Tage den Urin mit Uralyt U®. Die Kontrolle des Urin-pH mit Indikatorpapier erfolgte selbständig nach jeder Miktion. Die Patienten wurden angewiesen, durch entsprechende Dosierung

des Uralyt U<sup>®</sup> einen pH >7 einzustellen. Am Tag 14 erfolgte analog zu Tag 7 die erneute Bestimmung im Serum und Urin unter den genannten Bedingungen. Danach wurde die Urinalkalisierung gestoppt und lediglich die SDZ-Einnahme fortgeführt. Die Bestimmung der Serum-Talspiegel und der Urinkonzentrationen erfolgte abschließend am 21. Versuchstag.

An den Tagen der Blutentnahmen wurden die Patienten hinsichtlich SDZ-bedingter Nebenwirkungen und der Compliance befragt sowie klinisch untersucht. Weiterhin wurde an diesen Versuchstagen eine Untersuchung des Urins mittels Teststreifen und Mikroskopie des Urinsediments durch den Bereich Zentrallabor des Instituts für Klinische Biochemie und Pathobiochemie der Universitätsklinik Würzburg (Leiter: Prof. Dr. med. U. Walter) durchgeführt.

#### 4.3 Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen in Serum und Urin mittels High-Pressure Liquid Chromatography (HPLC)

Die chromatographischen Bestimmungen und die Messung der pH-Werte des Urins wurden im wissenschaftlichen Labor des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie (Leiter: Prof. Dr. med. H. Klinker) der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg durchgeführt.

Die Bestimmungen aus Serum und Urin wurden mit der HPLC-Anlage System Gold, bestehend aus einem 167er Detektor, 126 Pumpenmodul und System Gold Software Version 5.10 der Firma Beckmann-Coulter durchgeführt. Als analytische Trennsäule wurde eine CC125/2.0 Nucleosil 120-3C18-Säule der Firma Machery-Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-A-Detektion bei 270nm. Als Laufmittel wurde 15% Acetonitril/85% 1/15M Kaliumdihydrogenphosphat/0,005M PIC A (End-pH 4,6) im isokratischen Lauf mit einem Säulenfluss von 0,2ml/min verwendet.

Die quantitative Auswertung der Chromatogramme erfolgte durch Peakflächenintegration. Die Eichgeraden wurden aus dem Quotienten Substanz zu internem Standard mittels linearer Geradengleichung errechnet. Für SDZ

wurde die Eichung im Konzentrationsbereich 2,5 bis 100µg/ml, für Ac-SDZ im Konzentrationsbereich von 0,5 bis 20µg/ml durchgeführt.

Die Berechnung der inter-day Variabilität erfolgte durch den Vergleich von jeweils drei Eichproben unterschiedlicher Konzentration an acht aufeinander folgenden Tagen.

Für die Herstellung der SDZ-Eichproben wurden drei Stammlösungen mit SDZ in Reinsubstanz verwendet (Tab. 3).

<b>SDZ-Stammlösung</b>	<b>Ansatz</b>
I	10mg SDZ/20ml Methanol/Wasser 50:50
II	2,0mg SDZ/20ml Methanol/Wasser 70:30
III	0,2mg SDZ/20ml Methanol/Wasser 70:30

**Tab. 3:** Ansatz der Stammlösungen für die Sulfadiazin-Eichproben (SDZ=Sulfadiazin)

Für den Ansatz der Ac-SDZ-Stammlösungen musste zunächst die Herstellung von Ac-SDZ erfolgen. Die Acetylierung von SDZ erfolgte mit Essigsäureanhydrid bei 70°C bis zur vollständigen Umsetzung zu Ac-SDZ.

Für den Eichbereich von 0,5 bis 20µg/ml Ac-SDZ wurden drei Stammlösungen eingewogen (Tab. 4).

<b>Ac-SDZ-Stammlösung</b>	<b>Ansatz</b>
I	2mg Ac-SDZ/20ml Methanol/Wasser 50:50
II	0,4mg Ac-SDZ/20ml Methanol/Wasser 70:30
III	0,04mg Ac-SDZ/20ml Methanol/Wasser 70:30

**Tab. 4:** Ansatz der Stammlösungen für die Acetyl-Sulfadiazin-Eichproben (Ac-SDZ=Acetyl-Sulfadiazin)

Die Herstellung der Eichproben aus den jeweiligen Stammlösungen für SDZ und Ac-SDZ erfolgte gemäß dem Pipettierschema der Tabelle 5. Als Plasmaersatzmedium wurde fötales Kälberserum (FKS) verwendet.

Nr.	Konzentration Eichprobe [µg/ml]		zu pipettieren bei 200µl Serumansatz [µl]	Ausgleichsvolumen FKS [µl]
	SDZ	Ac-SDZ		
1	2,5	0,5	50 Lsg. III	150
2	5,0	1,0	10 Lsg. II	190
3	10,0	2,0	20 Lsg. II	180
4	50,0	10,0	20 Lsg. I	180
5	100,0	20,0	40 Lsg. I	160

**Tab. 5:** Pipettierschema zur Herstellung der Eichproben aus den Stammlösungen von Sulfadiazin (SDZ) und Acetyl-Sulfadiazin (Ac-SDZ) (FKS = fötales Kälberserum, Lsg. = Stammlösung SDZ/Ac-SDZ)

Als interner Standard (ISTD) wurde 50µl Sulfadimidin (SMD) (10mg SMD/50ml Aqua dest.) beigegeben.

Die weitere Aufbereitung erfolgte durch Zugabe von eiskaltem (-20°C) Acetonitril zur Präzipitation, nachfolgendem Mischen und Inkubation über 30min bei 4°C. Nach fünf Minuten scharfer Zentrifugation bei 12.000U/min in der Eppendorf-Zentrifuge wurden 500µl vom Überstand dekantiert und bei 37°C im Stickstoffstrom zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde mit 300µl des Laufmittels aufgenommen. Hiervon wurden 20µl direkt injiziert.

Die Aufarbeitung der Serum- und Urinproben aus den Probanden- und Patientenversuchen erfolgte wie für die Eichproben ab dem Präzipitationsschritt beschrieben aus 200µl Serum beziehungsweise 20µl Urin.

#### 4.4 Pharmakokinetische Berechnungen

Die pharmakokinetische Auswertung der Probandenversuche erfolgte mit der Standard-Analysesoftware „TOPFIT 2.0, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis System for the PC“ der Firmen Dr. Karl Thomae GmbH, Schering AG und Gödecke AG.

Die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter für SDZ und Ac-SDZ wurde mit dem linearen Ein-Kompartiment-Standardmodell der Software durchgeführt. Dieses geht von nicht sättigbaren Verteilungs- und Transportprozessen im Körper aus. Es wird hierbei eine einsegmentale Resorption des Medikaments angenommen mit Verteilung lediglich im zentralen Kompartiment „Blut“ vor Ausscheidung im Urin.

Als Ausgangsdaten zur Berechnung der Verteilungsfunktionen dienten die gemessenen Serumspiegel und die ausgeschiedenen Mengen im Urin, jeweils getrennt berechnet für SDZ und den Metaboliten Ac-SDZ. Die Gewichtung der einzelnen Messdaten erfolgte jeweils mit dem Faktor 1 aufgrund des über den gesamten Messbereich stabilen Variationskoeffizienten der HPLC-Methode. Nach Berechnung der Verteilungsfunktion von SDZ und Ac-SDZ jedes einzelnen Probanden wurden hieraus die sekundären Parameter Eliminationshalbwertszeit ( $t_{50\%_{el}}$ ), extrapolierte Area under the Curve (AUC), Verteilungsvolumen ( $V_c$ ), Gesamtclearance (CI), maximale Serumkonzentration ( $C_{max}$ ) sowie Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration nach Einnahme ( $T_{max}$ ) errechnet.

Durch Zugrundelegen der aus der Einzeldosisgabe gewonnenen Verteilungsfunktion erfolgte schlussendlich für jeden Probanden die Simulation des sich einstellenden steady-states von SDZ und Ac-SDZ bei dauerhafter, zweimal täglicher Verabreichung der Medikamentendosis. Aus dieser Simulation sind die jeweiligen Serumtal- („trough-“) und -spitzenpiegel („peak-level“) im steady-state zu entnehmen.

#### 4.5 Statistische Auswertung

Die Messergebnisse und die daraus errechneten pharmakokinetischen Parameter der Probandenversuche 1 und 2 wurden mittels deskriptiver Statistik mit arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Nach Bestätigung der Normalverteilung mit dem Kolgomoroff-Smirnov-Test erfolgte der Vergleich der jeweiligen Mittelwerte aus Versuch 1 und 2 mit dem T-Test für gepaarte Stichproben. Die Größe der Stichprobe betrug jeweils 15 Wertepaare. Als Signifikanzschwelle wurde  $p < 0,05$  verwendet.

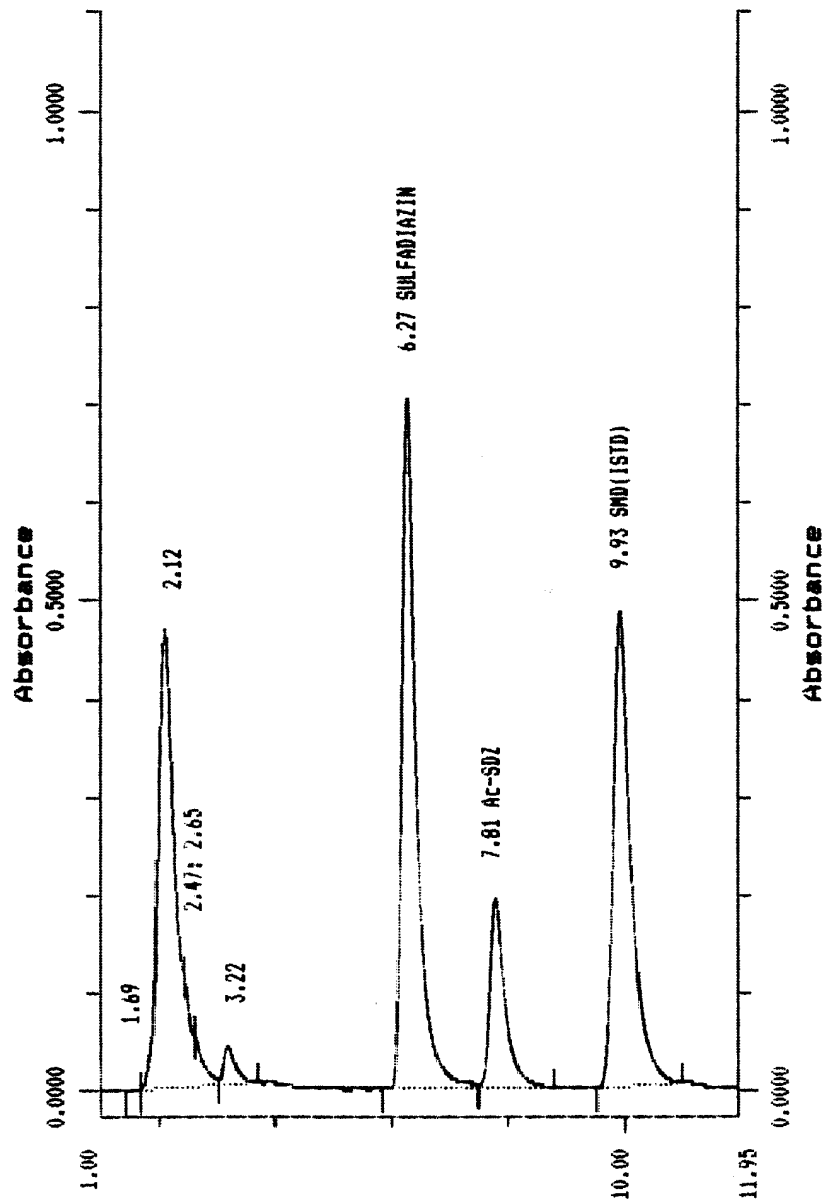
Die Ergebnisse des Patientenversuchs wurden aufgrund der niedrigen Fallzahl von zwei lediglich deskriptiv mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Die Datenerfassung und statistische Analyse wurde mit der Software SPSS für Windows, Version 11.0, durchgeführt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Methodische Ergebnisse

Abbildung 7 zeigt exemplarisch den Ergebnisausdruck eines HPLC-Laufs der Eichproben von SDZ der Konzentration 50µg/ml und Ac-SDZ der Konzentration 10µg/ml.



**Abb. 7:** Originalchromatogramm zweier Eichproben für Sulfadiazin (50µg/ml) und Acetyl-Sulfadiazin (Ac-SDZ) (10µg/ml).  
(SMD(ISTD) = Sulfadimidin = Interner Standard)



Die Eichkurven zeigten einen linearen Verlauf von 2,5µg/ml bis 100µg/ml für SDZ (Abb. 8) sowie von 0,5µg/ml bis 20µg/ml für Ac-SDZ (Abb. 9).

Der Korrelationskoeffizient betrug 0,996 für SDZ und 0,998 für Ac-SDZ.

Die sich ergebende Geradengleichung für SDZ lautete:

$$y=39,31091 * x - 0,40867$$

Die sich ergebende Geradengleichung für Ac-SDZ lautete:

$$y=28,09519 * x + 0,396589$$

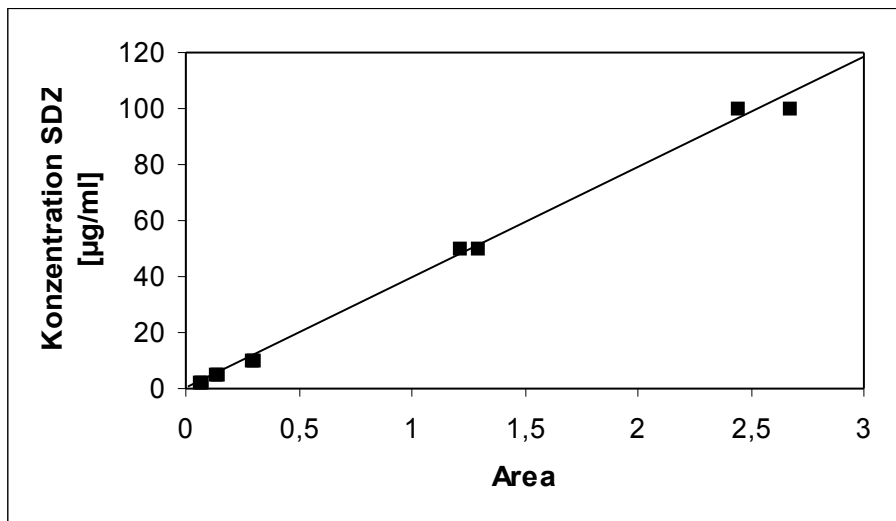


Abb. 8: Eichgerade für Sulfadiazin (SDZ)

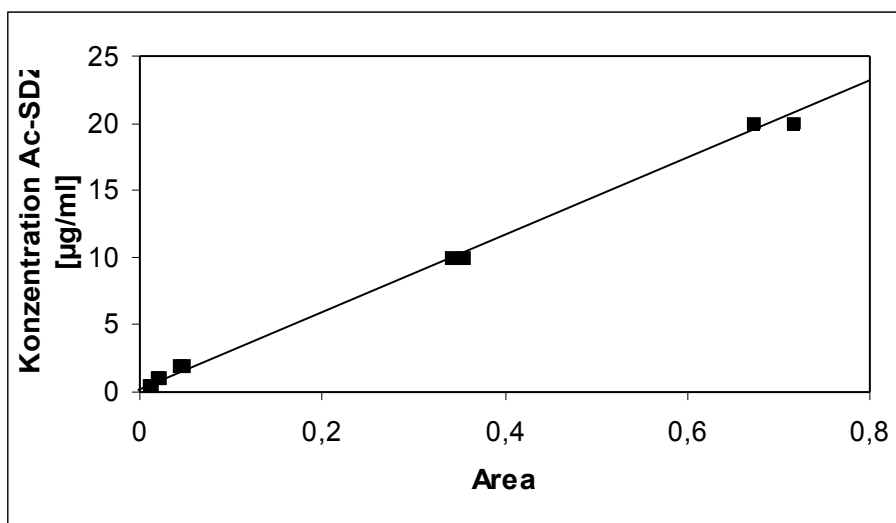


Abb. 9: Eichgerade für Acetyl-Sulfadiazin (Ac-SDZ)

Die inter-day Variabilität der HPLC-Bestimmungsmethode für SDZ und Ac-SDZ lag <15% (Tab. 6 und 7).

Labortag	Konzentration Eichlösung Sulfadiazin [ $\mu\text{g/ml}$ ]		
	5,00	50,00	100,00
	gemessen [ $\mu\text{g/ml}$ ]		
1	5,93	43,03	88,62
2	4,89	46,12	89,10
3	5,94	41,45	97,39
4	5,31	42,34	112,18
5	5,96	51,94	89,55
6	5,34	42,25	103,25
7	6,44	51,34	97,33
8	6,24	43,65	116,07
<b>Mittelwert</b>	<b>5,76</b>	<b>45,27</b>	<b>99,19</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>0,52</b>	<b>4,17</b>	<b>10,58</b>
<b>Variationskoeffizient [%]</b>	<b>9,1%</b>	<b>9,2%</b>	<b>10,7%</b>

**Tab. 6:** Inter-day Variabilität (Variationskoeffizient) der Eichprobenmessungen von Sulfadiazin

Labortag	Konzentration Eichlösung Acetyl-Sulfadiazin [ $\mu\text{g/ml}$ ]		
	1,00	10,00	20,00
	gemessen [ $\mu\text{g/ml}$ ]		
1	1,15	9,96	22,04
2	1,04	9,69	21,31
3	1,05	10,19	22,44
4	1,05	9,63	22,45
5	1,07	10,27	21,88
6	1,05	10,41	21,04
7	1,17	10,02	25,10
8	1,17	10,64	25,08
<b>Mittelwert</b>	<b>1,09</b>	<b>10,10</b>	<b>22,67</b>
<b>Standardabweichung</b>	<b>0,06</b>	<b>0,35</b>	<b>1,57</b>
<b>Variationskoeffizient [%]</b>	<b>5,5%</b>	<b>3,4%</b>	<b>6,9%</b>

**Tab. 7:** Inter-day Variabilität (Variationskoeffizient) der Eichprobenmessungen von Acetyl-Sulfadiazin

## 5.2 Ergebnisse der Probandenversuche

### 5.2.1 Ausgangsdaten und Urin-pH

Die baseline-Charakteristika der 15 Probanden sind aus Tabelle 8 ersichtlich. Bei keiner der Versuchspersonen trat eine SDZ-assoziierte Nebenwirkung während oder nach den Versuchen auf.

Proband	Geschlecht	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	BUN [mg/dl]	S-Kreatinin [mg/dl]	S-Albumin [g/dl]
1	m	25	110	17,0	0,98	5,1
2	m	24	80	12,2	0,80	4,8
3	w	23	62	10,2	0,87	5,2
4	m	25	87	11,3	1,01	5,3
5	m	24	70	14,8	1,10	5,1
6	m	26	66	14,5	0,94	5,1
7	m	24	85	13,6	1,02	5,1
8	m	23	76	12,6	0,95	5,1
9	m	25	87	13,8	0,99	5,2
10	m	26	77	15,0	0,84	5,1
11	m	22	73	8,9	0,80	5,5
12	w	24	55	11,6	0,75	5,0
13	w	21	65	16,0	0,93	5,0
14	m	22	70	15,3	1,05	5,0
15	m	22	80	12,5	1,00	4,6

**Tab. 8:** Ausgangsdaten der 15 Probanden  
(BUN=Harnstoff-N, S-Kreatinin=Serumkreatinin, S-Albumin=Serumalbumin)

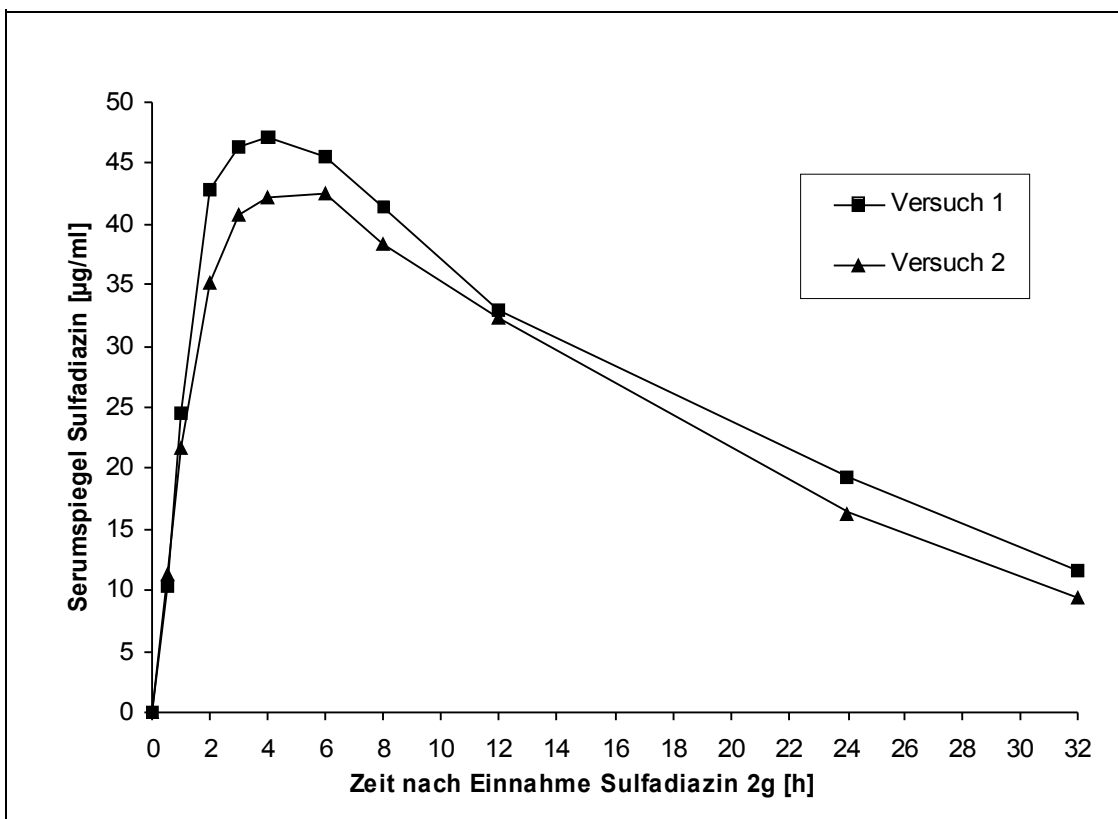
Die Mittelwerte der pH-Metrie des Urins stiegen über den gesamten Sammelzeitraum von 24 Stunden von  $6,26 \pm 0,45$  in Versuch 1 auf  $7,47 \pm 0,14$  in Versuch 2 (jeweils Mittelwert  $\pm$ Standardabweichung) an.

### 5.2.2 Serumspiegel von Sulfadiazin

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen SDZ-Konzentrationen der 15 Probanden zu den einzelnen Bestimmungszeitpunkten sowie die Ergebnisse des statistischen Vergleichs sind in Tabelle 9 dargestellt. Abbildung 10 zeigt grafisch die Verläufe der Mittelwerte in Versuch 1 und 2.

Zeit nach Einnahme [h]	Serumkonzentration Sulfadiazin				p=
	Versuch 1 MW [ $\mu\text{g/ml}$ ] $\pm$ SD		Versuch 2 MW [ $\mu\text{g/ml}$ ] $\pm$ SD		
0	n.n.		n.n.		n.a.
0,5	10,34	$\pm$ 9,67	11,25	$\pm$ 5,94	0,759
1	24,48	$\pm$ 12,23	21,70	$\pm$ 9,18	0,423
2	42,81	$\pm$ 13,11	35,15	$\pm$ 10,28	0,050
3	46,36	$\pm$ 10,76	40,79	$\pm$ 10,15	<b>0,021</b>
4	47,17	$\pm$ 9,38	42,26	$\pm$ 12,28	<b>0,046</b>
6	45,51	$\pm$ 9,60	42,46	$\pm$ 11,13	0,238
8	41,38	$\pm$ 10,04	38,45	$\pm$ 11,79	0,327
12	33,00	$\pm$ 9,78	32,33	$\pm$ 13,39	0,838
24	19,29	$\pm$ 8,06	16,17	$\pm$ 7,56	0,147
32	11,58	$\pm$ 5,58	9,35	$\pm$ 4,21	0,120

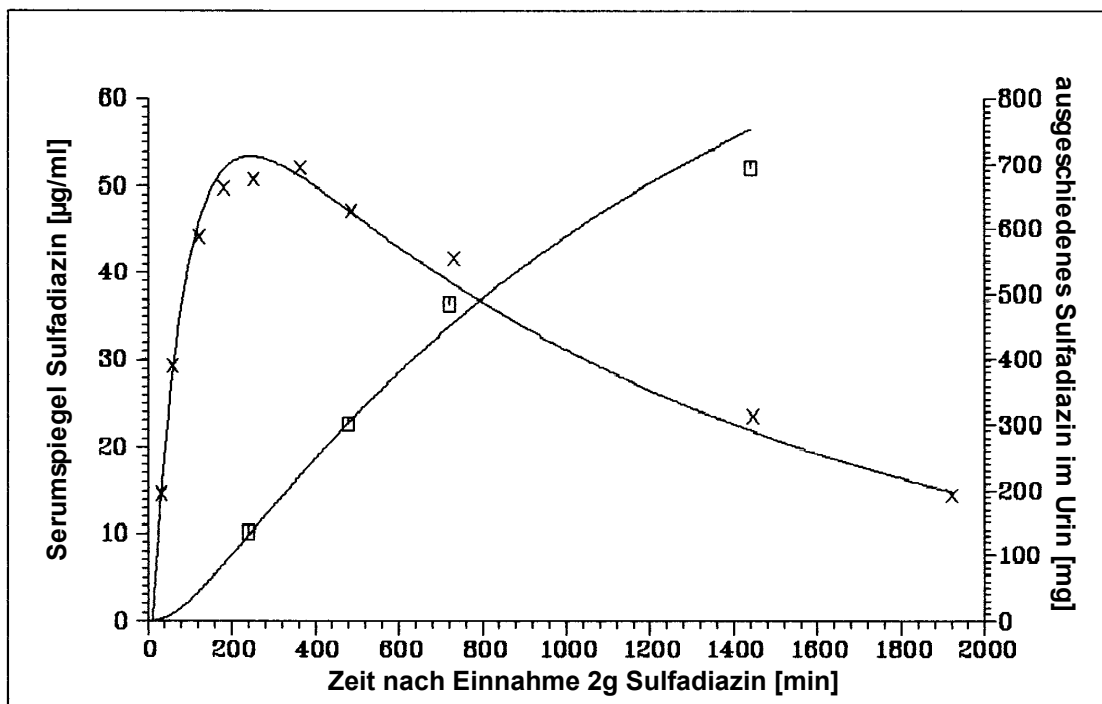
**Tab. 9:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Sulfadiazin-Konzentrationen im Serum nach Einnahme von 2g Sulfadiazin und statistischer Vergleich (MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, n.n.=nicht nachweisbar; n.a =nicht anwendbar, p=Signifikanzniveau)



**Abb. 10:** Verlauf der Sulfadiazin-Mittelwerte in Versuch 1 und 2 (n = 15 Probanden)

Vor Einnahme des SDZ waren bei keinem der Probanden messbare Spiegel in der HPLC nachweisbar. Die Standardabweichungen der Mittelwerte bis Stunde drei zeigten hohe interindividuelle Schwankungen der Serumkonzentrationen in der Resorptionsphase des SDZ. Unter Urinalkalisierung ergab sich ein Trend zu niedrigeren Serumspiegeln ab einer Stunde nach Einnahme des SDZ. Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich im Bereich der gemessenen Spitzenspiegel drei und vier Stunden nach Einnahme. Der Unterschied zwei Stunden nach Einnahme erwies sich mit  $p=0,05$  als nicht signifikant.

Die Errechnung der pharmakokinetischen Daten im Ein-Kompartiment-Modell mit der Software TOPFIT 2.0 erfolgte durch die Auswertung der gemessenen Serumspiegel von SDZ und der im Urin ausgeschiedenen SDZ-Menge in Milligramm für jeden der Probanden einzeln (Abb. 11). Die gewonnenen pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 10 für alle Probanden vergleichend dargestellt und statistisch überprüft.



**Abb. 11:** Exemplarische Darstellung des Serumspiegelverlaufs und der ausgeschiedenen Gesamtmenge von Sulfadiazin eines Probanden in der pharmakokinetischen Ein-Kompartiment-Analyse mit TOPFIT ( $x$ =Sulfadiazin-Serumspiegel;  $\square$ =ausgeschiedenes Sulfadiazin im Urin)

Pharmakokinetischer Parameter	Versuch 1		Versuch 2		p=
	MW	±SD	MW	±SD	
t <sub>50%<sub>el</sub></sub> [min]	809,6	±268,0	638,9	±137,8	<b>0,009</b>
V <sub>c</sub> [l]	36,0	±8,5	37,2	±12,9	0,675
Cl [ml/min]	32,7	±10,9	41,0	±14,2	<b>0,008</b>
T <sub>max</sub> [min]	225,6	±63,6	265,8	±126,1	0,306
C <sub>max</sub> [µg/ml]	49,1	±11,0	43,6	±10,6	0,055
AUC [µg/ml*min]	68020	±23109	54200	±17147	<b>0,011</b>

**Tab. 10:** Mittelwerte und Standardabweichungen der errechneten pharmakokinetischen Parameter von Sulfadiazin (n = 15 Probanden)  
*(t<sub>50%<sub>el</sub></sub>=Eliminationshalbwertszeit, V<sub>c</sub>=Verteilungsvolumen, Cl=Gesamtclearance, T<sub>max</sub>=Zeitpunkt der maximalen SDZ-Konzentration, C<sub>max</sub>=maximale SDZ-Konzentration, AUC=Area under the Curve, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau)*

Bei Vergleich der beiden Versuche zeigten sich gleichsinnige Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von SDZ im Sinne einer schnelleren Elimination bei alkalisiertem Urin.

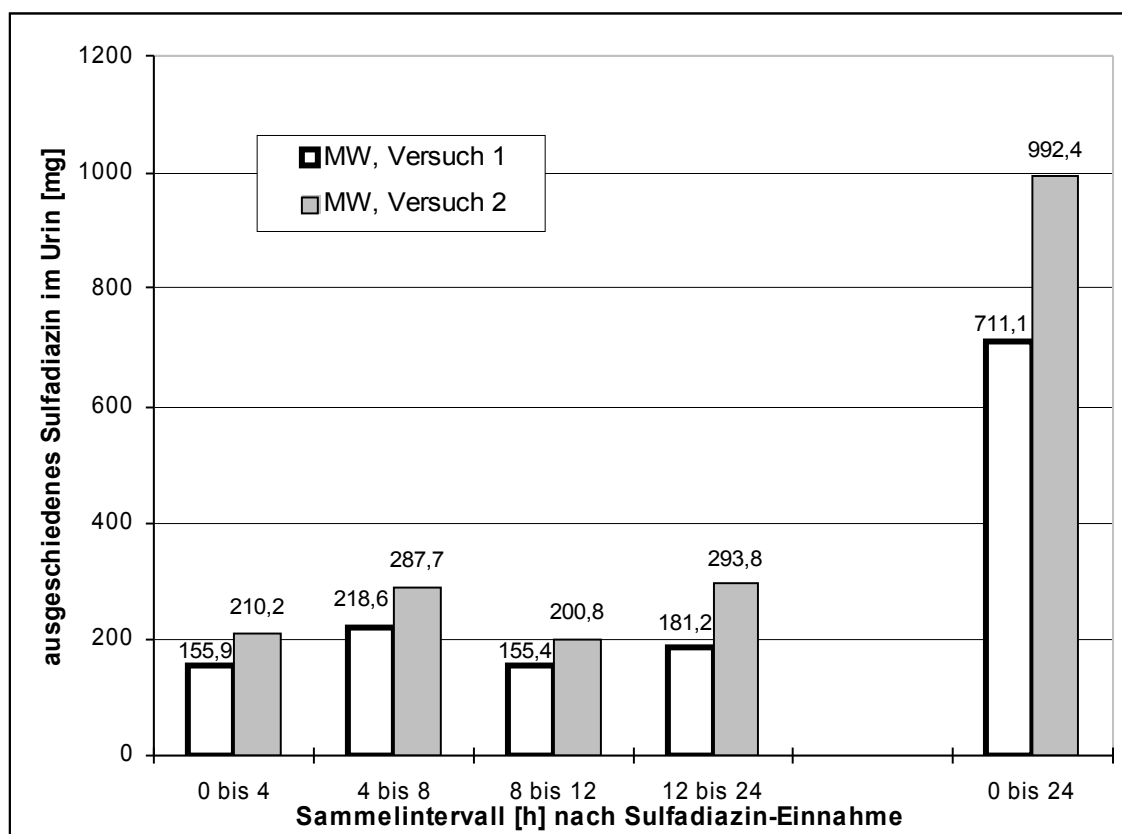
Signifikante Unterschiede ergaben sich in der Eliminationshalbwertszeit des SDZ (809,6min ±268,0 vs. 638,9min ±137,8; p=0,009), der Gesamtclearance (32,7ml/min ±10,9 vs. 41,0ml/min ±14,2; p=0,008) sowie der Area under the Curve (68020mg/µl\*min ±23109 vs. 54200mg/µl\*min ±17147; p=0,011).

Die Spitzenspiegel waren grenzwertig, das Verteilungsvolumen sowie der Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration nicht signifikant unterschiedlich.

### 5.2.3 Ausscheidung von Sulfadiazin im Urin

Die Gesamtausscheidung von SDZ im Urin war unter Urinalkalisierung bei gemeinsamer Betrachtung aller Probanden erhöht (Abb. 12).

Die Unterschiede der einzelnen Sammelintervalle zwischen Versuch 1 und 2 betragen im Einzelnen: 155,9mg  $\pm$ 52,5 vs. 210,2mg  $\pm$ 81,9 (p=0,034) von Stunde null bis vier, 218,6mg  $\pm$ 67,1 vs. 287,7mg  $\pm$ 112,7 (p=0,01) von Stunde vier bis acht, 155,4mg  $\pm$ 56,5 vs. 200,8mg  $\pm$ 59,3 (p=0,001) von Stunde acht bis zwölf sowie 181,2mg  $\pm$ 59,4 vs. 293,8mg  $\pm$ 143,6 (p=0,02) in den Stunden zwölf bis 24. Der Vergleich der ausgeschiedenen Gesamtmenge von SDZ im Urin über 24 Stunden nach Einnahme ergab mit 711,1 mg  $\pm$ 172,4 vs. 992,4 mg  $\pm$  241,5 (p=0,001) ebenfalls eine signifikant vermehrte Ausscheidung unter Urinalkalisierung.

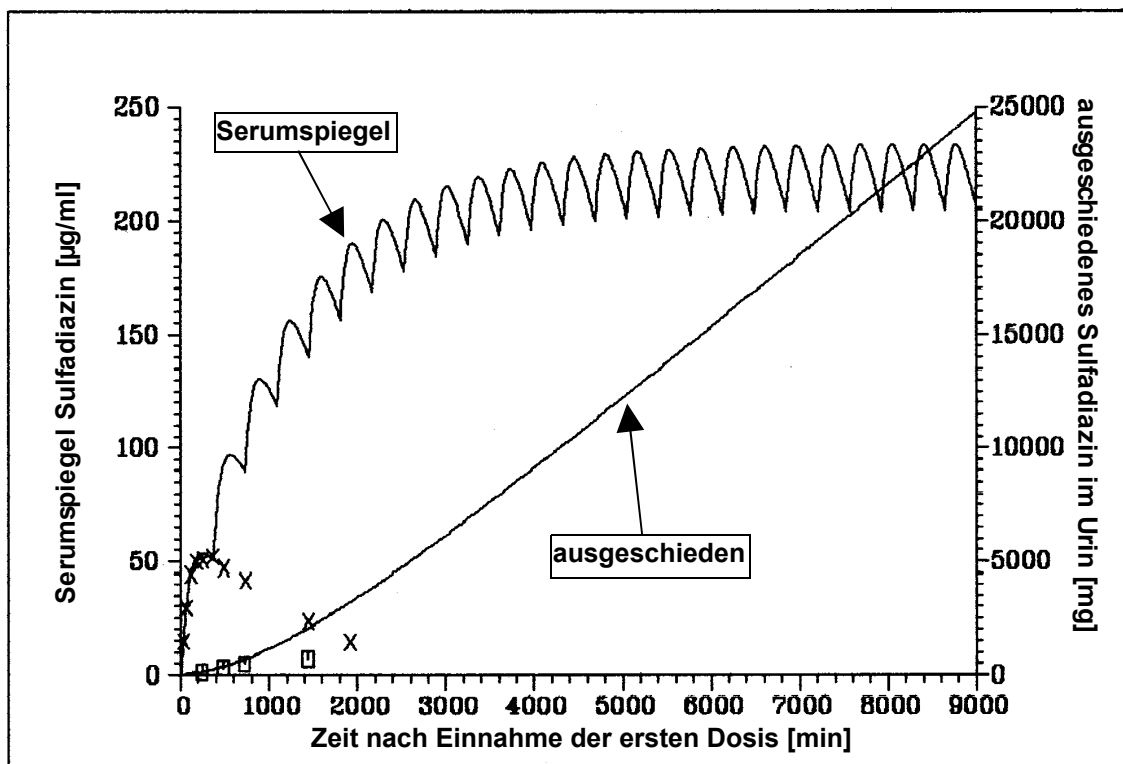


**Abb. 12:** Gesamtausscheidung Sulfadiazin im Urin in Versuch 1 und 2, gegliedert nach Urinsammelintervallen (n = 15 Probanden) (MW=Mittelwert)



#### 5.2.4 Steady-state-Simulation für Sulfadiazin

Aus den Messungen nach einmaliger Einnahme ließ sich der Verlauf unter steady-state-Bedingungen simulieren. In Abbildung 13 ist beispielhaft eine original TOPFIT steady-state-Simulation in der grafischen Darstellung für einen Probanden abgebildet.



**Abb. 13:** Simulation des sich nach langfristig zweimal täglicher Gabe von 2g Sulfadiazin einstellenden steady-states, basierend auf aus einer Einmalgabe gewonnenen pharmakokinetischen Daten für Sulfadiazin eines Probanden.  
(x=Serumspiegelverlauf Sulfadiazin nach Einmalgabe,  
□=ausgeschiedenes Sulfadiazin im Urin nach Einmalgabe)

Unter Urinalkalisierung lagen die Mittelwerte von Tal- und Spitzenspiegeln aller Probanden signifikant niedriger (Tab. 11).

Parameter	Serumspiegel Sulfadiazin				p=
	Versuch 1		Versuch 2		
	MW	±SD	MW	±SD	
trough-level [µg/ml]	170,0	±62,0	136,5	±47,7	<b>0,026</b>
peak-level [µg/ml]	199,8	±64,5	159,3	±47,3	<b>0,006</b>

**Tab. 11:** Mittlere Sulfadiazin-Tal- (*trough-level*) und –Spitzenspiegel (*peak-level*) in der steady-state-Simulation (n = 15 Probanden)  
(MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau)

#### 5.2.5 Serumspiegel von Acetyl-Sulfadiazin

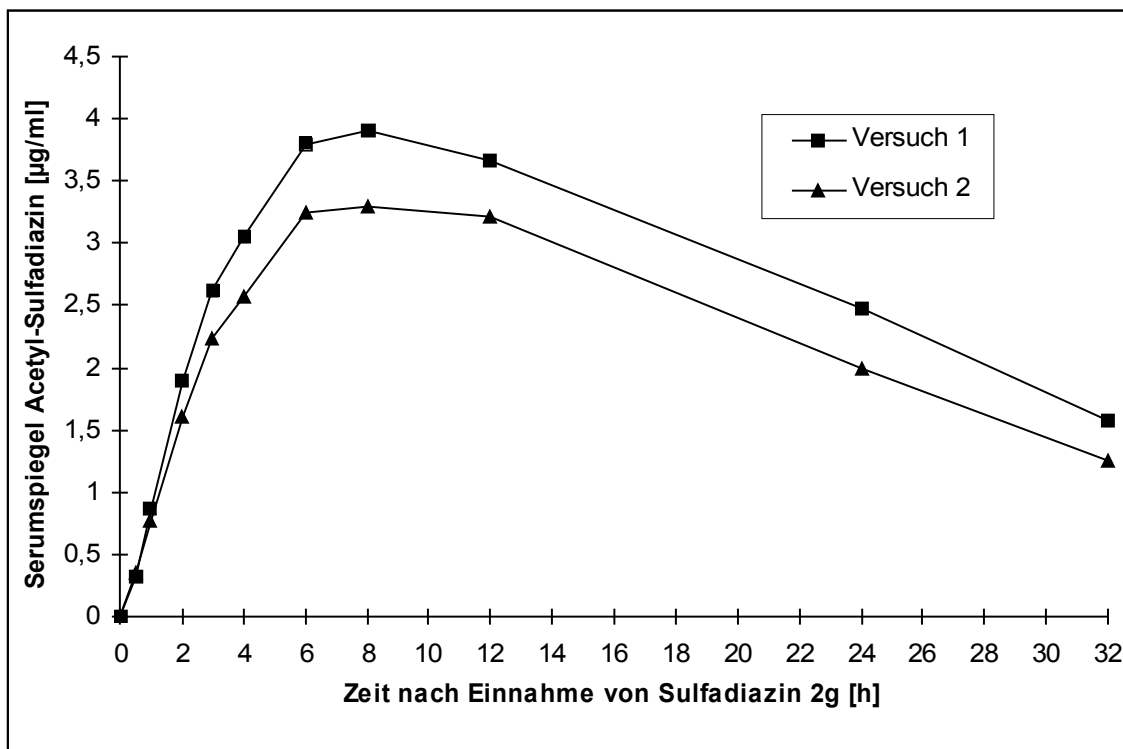
In Tabelle 12 sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen des Ac-SDZ beider Versuche der 15 Probanden mit vergleichender Statistik dargestellt.

Zeit nach Einnahme [h]	Serumkonzentration Acetyl-Sulfadiazin				p=
	Versuch 1		Versuch 2		
	MW [µg/ml]	±SD	MW [µg/ml]	±SD	
0	n.n.		n.n.		n.a.
0,5	0,32	±0,33	0,35	±0,32	0,803
1	0,87	±0,57	0,77	±0,45	0,519
2	1,90	±0,83	1,61	±0,64	0,085
3	2,62	±1,09	2,23	±0,84	<b>0,023</b>
4	3,06	±1,23	2,57	±1,03	<b>0,004</b>
6	3,80	±1,59	3,24	±1,14	<b>0,038</b>
8	3,90	±1,70	3,30	±1,04	0,065
12	3,67	±1,44	3,21	±1,05	0,130
24	2,47	±0,90	1,99	±0,71	<b>0,048</b>
32	1,57	±0,53	1,26	±0,41	0,058

**Tab. 12:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Acetyl-Sulfadiazin-Serumkonzentrationen nach Einnahme von 2g Sulfadiazin und statistischer Vergleich (n=15 Probanden)  
(MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, n.n.=nicht nachweisbar, n.a.=nicht anwendbar, p=Signifikanzniveau)

Vor Einnahme der SDZ-Dosis konnte bei keinem Probanden ein messbarer Ac-SDZ-Spiegel festgestellt werden. Bei relativ großer Streubreite zwischen den einzelnen Probanden konnten zu den Zeitpunkten drei, vier, sechs und 24 Stunden nach Einnahme des SDZ signifikant niedrigere Ac-SDZ-Konzentrationen im Serum in Versuch 2 festgestellt werden.

In Abbildung 14 sind die Mittelwerte der Konzentrationen im zeitlichen Verlauf dargestellt.



**Abb. 14:** Verlauf der Acetyl-Sulfadiazin-Mittelwerte in Versuch 1 und 2 (n = 15 Probanden)

Die mittels TOPFIT 2.0 aus Serumspiegeln und Urinausscheidung von Ac-SDZ im Ein-Kompartiment-Modell errechneten pharmakokinetischen Parameter zeigten nach Urinalkalisierung einen signifikanten Unterschied der Gesamtclearance ( $292,4\text{ml/min} \pm 80,3$  vs.  $364,3\text{ml/min} \pm 123,0$ ;  $p=0,012$ ) sowie der Area under the Curve des Ac-SDZ ( $7413,3\mu\text{g/ml}\cdot\text{min} \pm 2299$  vs.  $5970\mu\text{g/ml}\cdot\text{min} \pm 1592$ ;  $p=0,009$ ) mit Veränderung der Parameter in Richtung einer beschleunigten Clearance und verminderten AUC. Die maximale

Serumkonzentration lag in Versuch 2 tendenziell niedriger, die Eliminationshalbwertszeit zeigte ebenfalls einen leichten Trend zur Verringerung. Das Verteilungsvolumen und der Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration änderten sich nicht (Tab. 13).

Pharmakokinetischer Parameter	Versuch 1		Versuch 2		p=
	MW	±SD	MW	±SD	
$t_{50\%_{el}}$ [min]	926,7	±375	764,9	±302	0,119
$V_c$ [l]	397	±216	403	±192	0,929
Cl [ml/min]	292,4	±80,3	364,3	±123,0	<b>0,012</b>
$T_{max}$ [min]	509,7	±136	507,8	±144	0,961
$C_{max}$ [µg/ml]	3,99	±1,6	3,44	±1,1	0,080
AUC [µg/ml*min]	7413,3	±2299	5970	±1592	<b>0,009</b>

**Tab. 13:** Mittelwerte und Standardabweichungen der errechneten pharmakokinetischen Parameter von Acetyl-Sulfadiazin (n = 15 Probanden)  
*( $t_{50\%_{el}}$ =Eliminationshalbwertszeit,  $V_c$ =Verteilungsvolumen, Cl=Gesamtclearance,  $T_{max}$ =Zeitpunkt der maximalen Acetyl-Sulfadiazin-Konzentration,  $C_{max}$ =maximale Acetyl-Sulfadiazin-Konzentration, AUC=Area under the Curve, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau)*

### 5.2.6 Ausscheidung von Acetyl-Sulfadiazin im Urin

Die in den Sammelintervallen ausgeschiedenen Mengen an Ac-SDZ waren in Versuch 1 und 2 nicht signifikant verschieden (Tab. 14).

Sammelintervall nach Einnahme [h]	ausgeschiedenes Acetyl-Sulfadiazin				p=
	Versuch 1		Versuch 2		
	MW [mg]	±SD	MW [mg]	±SD	
0 bis 4	29,4	±10,3	25,3	±12,4	0,134
4 bis 8	62,7	±28,5	56,8	±23,4	0,290
8 bis 12	65,5	±31,8	56,4	±18,1	0,158
12 bis 24	130,2	±52,7	116,1	±45,1	0,386
0 bis 24	287,7	±112,3	254,6	±80,1	0,203

**Tab. 14:** Gesamtausscheidung Acetyl-Sulfadiazin im Urin in Versuch 1 und 2, gegliedert nach Urinsammelintervallen (n = 15 Probanden)  
*(MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung)*

### 5.2.7 Steady-state-Simulation für Acetyl-Sulfadiazin

Aus den für jeden Probanden gewonnenen pharmakokinetischen Parametern zu Ac-SDZ wurde analog zum SDZ eine steady-state-Simulation mittels TOPFIT 2.0 durchgeführt. Hierbei zeigten sich im Mittel aller Probanden ebenfalls signifikant erniedrigte Tal- und Spitzenspiegel für Ac-SDZ (Tab. 15).

Parameter	Serumspiegel Acetyl-Sulfadiazin				p=
	Versuch 1 MW $\pm$ SD		Versuch 2 MW $\pm$ SD		
trough-level [ $\mu$ g/ml]	19,8	$\pm$ 6,2	15,9	$\pm$ 4,4	<b>0,012</b>
peak-level [ $\mu$ g/ml]	20,9	$\pm$ 6,5	16,9	$\pm$ 4,5	<b>0,009</b>

**Tab. 15:** Mittlere Acetyl-Sulfadiazin-Tal- (*trough-level*) und –Spitzenspiegel (*peak-level*) in der steady-state-Simulation (n = 15 Probanden)  
(MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau)

### 5.2.8 Relative Größe der Acetyl-Sulfadiazin- zu den Sulfadiazin-Serumkonzentrationen

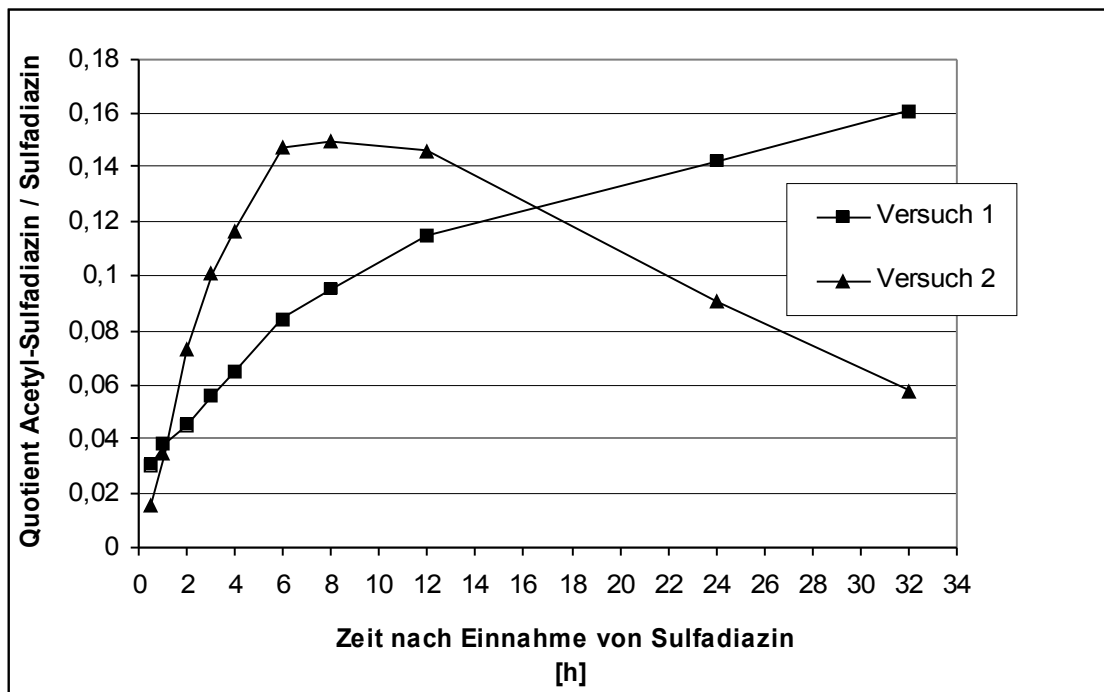
Die relative Größe der Ac-SDZ-Serumkonzentrationen verglichen mit den SDZ-Serumkonzentrationen der jeweiligen Messzeitpunkte zeigte bei den einzelnen Probanden eine große Variationsbreite.

Auffällig in der Betrachtung der relativen Größe zu den einzelnen Bestimmungszeitpunkten in Versuch 1 und 2 war, dass sie im Versuch 1 kontinuierlich bis zur letzten Messung zunahm, während hingegen unter Urinalkalisierung ein Maximum nach sechs bis zwölf Stunden erreicht wurde. Im weiteren Verlauf des Versuchs 2 fiel sie danach wieder ab.

Zur Verdeutlichung ist die relative Größe der Ac-SDZ-Serumkonzentration verglichen mit der SDZ-Serumkonzentration sowohl tabellarisch als auch grafisch im zeitlichen Verlauf dargestellt (Tab. 16, Abb. 15).

Zeit nach Einnahme Sulfadiazin [h]	Relative Größe Acetyl-Sulfadiazin zu Sulfadiazin			
	Versuch 1 MW [%] $\pm$ SD		Versuch 2 MW [%] $\pm$ SD	
0,5	3,0	$\pm$ 3,64	1,6	$\pm$ 1,44
1	3,8	$\pm$ 2,30	3,5	$\pm$ 2,04
2	4,5	$\pm$ 1,64	7,3	$\pm$ 2,90
3	5,6	$\pm$ 1,93	10,1	$\pm$ 3,80
4	6,5	$\pm$ 2,19	11,7	$\pm$ 4,66
6	8,4	$\pm$ 3,24	14,7	$\pm$ 5,19
8	9,6	$\pm$ 3,85	15,0	$\pm$ 4,72
12	11,5	$\pm$ 4,66	14,6	$\pm$ 4,78
24	14,2	$\pm$ 7,48	9,0	$\pm$ 3,24
32	16,1	$\pm$ 9,60	5,7	$\pm$ 1,85

**Tab. 16:** Relative Größe der Serumkonzentration von Acetyl-Sulfadiazin verglichen mit der Serumkonzentration von Sulfadiazin in Prozent an den einzelnen Messzeitpunkten nach Einnahme von Sulfadiazin ohne (Versuch 1) und mit (Versuch 2) Urinalkalisierung (n = 15 Probanden) (MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung)



**Abb. 15:** Zeitlicher Verlauf der Mittelwerte des Quotienten Acetyl-Sulfadiazin geteilt durch Sulfadiazin im Serum ohne (Versuch 1) und mit (Versuch 2) Urinalkalisierung (n = 15 Probanden)

### 5.3 Ergebnisse des Patientenversuchs

Zunächst sind die Ausgangsdaten der beiden untersuchten Patienten vor Beginn des Versuchs beschrieben.

Patient 1: Alter 55 Jahre, männlich, HIV-Erstdiagnose 01/1995, Erkrankungsstadium CDC C3, Gewicht 72kg, Körpergröße 178cm, Serumkreatinin 1,1mg/dl, Serum-Harnstoff-N 15,9mg/dl, Serum-Albumin 4,5g/dl. Vorerkrankungen: Herpes zoster 12/1992, Pneumocystis carinii-Pneumonie 01/1995, Soorösophagitis 08/1995, hochmalignes B-Zell-Lymphom des Colons (Erstdiagnose 02/1996), komplette Remission nach drei Zyklen Chemotherapie, cerebrale Toxoplasmose 02/1996, HIV-Enzephalopathie, arterielle Hypertonie. Systemische Komedikation: Stavudin, Pyrimethamin, Folsäure, Ranitidin, Methylprednisolon, Doxazosin, Triflupromazin, Kalium.

Patient 2: Alter 36 Jahre, männlich, HIV-Erstdiagnose 08/1995, Erkrankungsstadium CDC C3, Gewicht 80kg, Körpergröße 178cm, Serumkreatinin 1,0mg/dl, Serum-Harnstoff-N 14,1mg/dl, Serum-Albumin 5,0g/dl. Vorerkrankungen: cerebrale Toxoplasmose 08/1995, Soorösophagitis, HIV-assoziierte seborrhoische Dermatitis, HIV-Enzephalopathie, Z.n. Nephrektomie rechts 1980 bei Schrumpfniere. Systemische Komedikation: Azidothymidin, Lamivudin, Indinavir, Pyrimethamin, Folsäure, Fluconazol.

Es zeigte sich bei beiden Patienten unter Urinalkalisierung ein niedrigerer SDZ- und Ac-SDZ-Talspiegel im Serum mit nachfolgendem Wiederanstieg nach Beendigung der Urinalkalisierung. Die Urinkonzentrationen von SDZ waren unter Urinalkalisierung ebenfalls erhöht. Die Konzentration des Ac-SDZ im Urin des Patienten 1 war unter Urinalkalisierung erhöht, nicht jedoch bei Patient 2, bei dem sich die Konzentration von Ac-SDZ im Laufe des Versuches verminderte. Die Diurese von Patient 2 war jedoch im Gegensatz zu Patient 1, seinen eigenen Angaben zufolge, deutlich erhöht. Der Urin-pH war zum Zeitpunkt der Bestimmung 2 um jeweils mehr als eine pH-Stufe erhöht im Vergleich zu Bestimmung 1 und 3 (Tab. 17).

Bei Patient 1 war in der mikroskopischen Untersuchung des Urins zum Zeitpunkt der Bestimmung 1 eine mäßiggradige Kristallurie nachweisbar, welche bei Bestimmung 2 und 3 nicht mehr vorhanden war. Ansonsten traten keine SDZ-assoziierten Nebenwirkungen auf.

Die Compliance hinsichtlich der Medikamenteneinnahme wurde nach Befragung als vollständig gewertet. Das heißt, dass keine vorgesehene Einnahme des Versuchsmedikamentes ausgelassen wurde.

gemessener Parameter	Patient 1 Messzeitpunkt			Patient 2 Messzeitpunkt		
	1	2	3	1	2	3
<b>Sulfadiazin Serum [µg/ml]</b>	73,19	41,64	77,56	52,44	44,71	52,14
<b>Acetyl-Sulfadiazin Serum [µg/ml]</b>	15,20	9,28	12,84	11,96	10,43	11,86
<b>Sulfadiazin Urin [µg/ml]</b>	250,03	592,56	502,16	149,99	304,09	204,53
<b>Acetyl-Sulfadiazin Urin [µg/ml]</b>	238,01	576,12	427,86	235,67	171,77	161,98
<b>Urin-pH</b>	5,43	7,14	6,11	5,75	7,43	5,75

**Tab. 17:** Spiegel von Sulfadiazin und Acetyl-Sulfadiazin in Serum und Urin zweier AIDS-Patienten der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg vor (Messzeitpunkt 1), unter (Messzeitpunkt 2) und nach (Messzeitpunkt 3) zusätzlicher Urinalkalisierung über eine Woche. Sieben Tage vor Bestimmung 1 Beginn der Einnahme von 2g Sulfadiazin täglich, fortgeführt bis Tag 21 (Messzeitpunkt 3)



## 6 Diskussion

Das Versuchsdesign im Probandenversuch folgte dem Schema einer oralen Einzeldosisgabe von SDZ an gesunde Probanden mit der nachfolgenden Quantifizierung der an verschiedenen Zeitpunkten erreichten Serumspiegel der Ausgangssubstanz, des Hauptmetaboliten Ac-SDZ sowie deren renal ausgeschiedener Mengen. Dies erfolgte einmal unter der Bedingung von saurem Urin-pH und einmal unter der Bedingung eines alkalisierten Harns.

Die Messung der Serum- und Urinkonzentrationen erfolgte durch eine validierte HPLC-Methode, was die Methode der Wahl darstellt (74).

Die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter mittels eines Ein-Kompartiment-Modells darf als Standardmethode angesehen werden (75), der in die pharmakokinetische Analysesoftware integrierte mathematische Vergleich mit der Anwendung von Zwei- und Mehr-Kompartiment-Modellen erbrachte bei keinem der Probanden eine bessere Näherung als das Standardmodell.

Keiner der Probanden zeigte Auffälligkeiten bezüglich Anamnese und klinischer Chemie. Insbesondere die Nierenretentionswerte, welche als bedeutender Störfaktor für die Ergebnisse der pharmakokinetischen Berechnungen zu werten gewesen wären, lagen im Normbereich. Weitere mögliche Störgrößen im Hinblick auf die Studienergebnisse wurden durch Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien eliminiert.

Die Anhebung des mittleren Urin-pH im Probandenversuch 2 um größer als eine Stufe kann als ausreichend für die Untersuchung gewertet werden.

Die im Probandenversuch 1 erreichte mittlere Maximalkonzentration für SDZ von 49,1µg/ml und Eliminationshalbwertszeit von 13,5h entsprechen weitgehend bisher vorliegenden Literaturangaben. Petri beschreibt in seiner Übersichtsarbeit zur Substanzklasse der Sulfonamide einen Maximalspiegel von 50µg/ml nach einer oralen Einzeldosis von 3g SDZ (41).

Für die Halbwertszeit von SDZ existieren in der Literatur Angaben von acht bis 15 Stunden. Der Grund für diese relativ breite Zeitspanne liegt zum einen im stark unterschiedlichen Lösungsverhalten der Präparate unterschiedlicher

Hersteller, welche in den zugrundeliegenden pharmakokinetischen Studien verwendet wurden (76) und zum anderen in unterschiedlichen Eliminationshalbwertszeiten, abhängig vom Acetyliererstatus des Probanden. Die Eliminationshalbwertszeit eines „schnellen“ Acetylierers liegt bei etwa zehn Stunden, die eines „langsamen“ bei etwa 15 Stunden (77). In der vorliegenden Untersuchung wurden die Probanden nicht hinsichtlich ihres Acetyliererstatus differenziert, da in beiden Versuchsteilen die gleichen Probanden teilnahmen und dies daher keine Störgröße darstellte.

Der Urin-pH als weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die wesentlichen pharmakokinetischen Parameter wurde in bisher keiner pharmakokinetischen Untersuchung betrachtet.

Die verfügbaren Angaben über die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration des SDZ reichen von zwei bis sechs Stunden nach Einnahme. Sie fanden sich in der hier vorliegenden Untersuchung mit der durchschnittlichen  $T_{max}$  von 225,6 Minuten in Versuch 1 bestätigt (40,78,79,80).

In den Ergebnissen unterschieden sich erwartungsgemäß die Verteilungsvolumina sowie die  $T_{max}$  für SDZ unter den sauren und alkalischen Bedingungen nicht.

Die errechneten maximalen Serumkonzentrationen zeigten unter Alkalisierung einen deutlichen Trend zu einem niedrigeren Spiegel, im statistischen Vergleich wird ein signifikanter Unterschied mit  $p=0,055$  jedoch knapp verfehlt.

Signifikante Veränderungen hin zur schnelleren Elimination von SDZ unter alkalischen Bedingungen erbrachten der Vergleich der wichtigen pharmakokinetischen Parameter Eliminationshalbwertszeit, Gesamtclearance und der Area under the Curve.

Diese Beschleunigung der Eliminationskinetik spiegelte sich über den gesamten Versuch hinweg in der renal ausgeschiedenen Menge an SDZ, welche unter Urinalkalisierung über 24 Stunden Urinsammelzeit hinweg hochsignifikant anstieg.

Diese Veränderungen in der Pharmakokinetik machten sich letztlich auch bei der Betrachtung der mittleren Tal- und Spitzenspiegel von SDZ aller Probanden im simulierten steady-state signifikant bemerkbar. Der für die Therapiesicherheit

im Hinblick auf eine mögliche Unterdosierung des Pharmakons relevante Talspiegel am Ende eines Dosierungsintervalls sank um nahezu 20 Prozent auf 136,5µg/ml ab, der für Medikamententoxizität wichtigere Spitzenspiegel erniedrigte sich ebenfalls um 20 Prozent auf 159,3µg/ml.

Eine neuere in-vitro-Untersuchung zur Wirksamkeit von SDZ erbrachte eine 50%-Hemmkonzentration von 0,5µg/ml  $\pm$ 0,25 in Anwesenheit von 0,05µg/ml Pyrimethamin (81), andere Autoren berichten von 25µg/ml SDZ in Kombination mit Pyrimethamin 0,1µg/ml als eine in vitro wirksame Konzentration (82,83). Empfehlungen zu therapeutischen Zielkonzentrationen von SDZ im Serum finden sich in der Literatur aufgrund fehlender in-vivo-Untersuchungen am Menschen keine. Somit fehlen bislang Informationen über einen minimal notwendigen Serumspiegel. Ausgehend von den Daten dieser Untersuchung und den in-vitro-Ergebnissen lässt sich jedoch vermuten, dass sich bei Patienten ohne besondere Complianceprobleme unter Standarddosierung von SDZ Serumspiegel aufbauen, welche deutlich oberhalb dieser bislang unbekannt, minimal notwendigen Serumkonzentration liegen.

Insgesamt lässt sich hier schlussfolgern, dass unter Urinalkalisierung die SDZ-Therapie zwar rein von den pharmokokinetischen Daten her betrachtet unsicherer wird in Hinblick auf die Gewährleistung einer suffizienten Therapie, die etwa zwanzigprozentige Reduktion der Talspiegel aber vermutlich keine ernsthafte Gefährdung der klinischen Wirksamkeit von SDZ darstellt.

Des Weiteren sind weniger direkte toxische Wirkungen des SDZ aufgrund der erniedrigten Spitzen- und Talspiegel zu erwarten.

Ein Anstieg der Halbwertszeit von SDZ durch verminderte glomeruläre Filtration kann bereits ab einer Kreatininclearance von unter 30ml/min beobachtet werden (84,85). Es ist bekannt, dass bei den renalen Eliminationsmechanismen von SDZ neben der glomerulären Filtration auch die aktive Sekretion durch tubuläre Anionentransporter eine, wenn auch geringe, Rolle spielt (86). Dieser Mechanismus ist wesentlich ausgeprägter bei Ac-SDZ und trägt hauptsächlich zu dessen Elimination bei (87). Fällt die Kreatininclearance eines Patienten

unter die Schwelle von 18ml/min, so wirkt die dann gestörte Sekretion von SDZ und Ac-SDZ zusätzlich in Richtung Erhöhung der Serumspiegel und Eliminationshalbwertszeit (88).

Ein weiterer hierzu signifikant beitragender Faktor ist die in dieser Situation stattfindende Verschiebung der Gleichgewichtsreaktionen von Acetylierung des SDZ und Deacetylierung des Ac-SDZ hin zur Letzteren (42).

Hieraus lässt sich fordern, dass bei gestörter Nierenfunktion gleich welcher Genese mit Absinken der glomerulären Filtrationsrate eine Therapie mit SDZ durch ein regelmäßiges therapeutisches Drugmonitoring überwacht werden sollte. In dieser Situation besteht die große Gefahr einer Kumulation von SDZ und Ac-SDZ mit anschließender Kristallisation in den Nieren und im Harntrakt.

Die Elimination von Ac-SDZ zeigte sich unter Urinalkalisierung beschleunigt mit signifikant erniedrigten Werten für Gesamtclearance und AUC. Dies drückt sich auch in der steady-state-Simulation in Form eines deutlich erniedrigten Talspiegels aus. Die Beobachtung entspricht der Angabe von Petri (41) und widerspricht der Aussage von Vree et al., dass der pH-Wert sich nicht auf die Elimination der N<sup>4</sup>-acetylierten Metaboliten von Sulfonamiden auswirke. Diese stützt sich jedoch auf eine Untersuchung zur Pharmakokinetik des Sulfonamids Sulfamethoxazol und ist offensichtlich nicht direkt auf Sulfadiazin übertragbar (89). Die ausgeschiedenen Gesamtmengen an Ac-SDZ unterschieden sich jedoch nicht in den beiden Versuchen.

Dies lässt in der Zusammenschau auf eine niedrigere Acetylierungsquote von SDZ unter alkalischen Bedingungen schließen, da unter der Voraussetzung einer schnelleren Elimination nur bei einem geringeren Umsatz von SDZ zu Ac-SDZ eine gleiche Gesamtausscheidung innerhalb von 24 Stunden resultieren kann.

Durch die Acetylierung verliert das SDZ seine antibakterielle Wirkung, die toxischen Effekte der Ausgangssubstanz einschließlich der Gefahr der Kristallurie sind jedoch erhalten. Der in der steady-state-Simulation errechnete und für die Entstehung von toxischen Effekten besonders wichtige

Spitzenspiegel von Ac-SDZ sank aufgrund der oben beschriebenen beschleunigten Elimination unter alkalischen Bedingungen ebenfalls signifikant.

Der Anteil des Ac-SDZ innerhalb der im Urin ausgeschiedenen Gesamtmenge an Sulfonamid lag in der hier vorliegenden Untersuchung in beiden Versuchsteilen im Bereich von 15 bis 40 Prozent, was den Angaben im Übersichtsartikel von Petri entspricht. Er war jedoch im Probandenversuch 2 deutlich geringer als in Versuch 1 zu beobachten.

Auch über den gesamten Messzeitraum betrachtet wies das Verhältnis der Serumkonzentrationen von SDZ und des Metaboliten Unterschiede zwischen beiden Probandenversuchen auf. Im Gegensatz zum Versuch 1, in dem der Quotient zwischen Ac-SDZ und SDZ im Serum bis zum Ende der Beobachtung stetig anstieg, sank dieser im Versuch 2 unter Urinalkalisierung nach etwa acht bis zwölf Stunden wieder. Als Erklärung für diese Beobachtung kann das Zusammenwirken der niedrigeren Acetylierungsquote mit beschleunigter Elimination unter Alkalisierung dienen. Der Umsatz zum Metaboliten unter Alkalisierung verringert sich, gleichzeitig wird dieser jedoch schneller eliminiert, was dazu führt, dass der Quotient Serum-Ac-SDZ/Serum-SDZ ein früheres Maximum sechs bis acht Stunden nach Einnahme erreicht und in der Folge wieder sinkt. Da sich die renale Elimination von SDZ gleichsinnig wie die des Ac-SDZ unter Alkalisierung in Richtung einer schnelleren Elimination verändert, sinkt folglich auch der Quotient

$$\frac{\text{Gesamtmenge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Ac-SDZ}}{\text{Gesamtmenge des in 24 Stunden ausgeschiedenen SDZ}}$$

Gleichsinnige Beobachtungen machten Vree et al. an zwei Personen mit langsamen Acetyliererstatus. Dort konnte unter alkalischen Bedingungen im Vergleich zu normalem Urin-pH ein deutlich geringerer Anteil von ausgeschiedenem Ac-SDZ im Urin beobachtet werden (90).

Ein wichtiger Faktor für die Entstehung von Sulfonamidkristallen im Harntrakt stellt die Löslichkeit dar (91). Bei pH 7,0 ist die Löslichkeit des Ac-SDZ im

Vergleich zu pH 5,5 analog zu der des SDZ nahezu um den Faktor vier erhöht (74), sodass eine Kristallisation im Urin deutlich unwahrscheinlicher wird.

Zusammenfassend betrachtet lässt eine Urinalkalisierung bei verringerten Tal- und Spitzenspiegeln im Serum und einer stark verbesserten Löslichkeit im Urin verminderte toxische Effekte durch Ac-SDZ erwarten.

Die Ergebnisse der Patientenversuche besitzen aufgrund der niedrigen Fallzahl von zwei lediglich deskriptiven Charakter.

Zu den Messzeitpunkten jeweils nach einer Woche gleichbleibender Versuchsparameter befanden sich die Serumspiegel von SDZ und Ac-SDZ bei oraler Verabreichung von 2g SDZ pro Tag in einem sicheren steady-state. Dieser ist bei konstanten Dosierungsintervallen nach der vierfachen Dauer der terminalen Halbwertszeit eines Pharmakons erreicht (75). Die Nierenfunktion sowie das Serumalbumin lagen vor Versuchsbeginn bei beiden Patienten im Normalbereich, somit waren die wesentlichen Störfaktoren ausgeschlossen.

Die Serumtalspiegel von SDZ sanken unter der zwischenzeitlichen Harnalkalisierung bei beiden Patienten deutlich, um in der Folge nach Beendigung der Alkalisierung wieder annähernd das Ausgangsniveau zu erreichen. Die Serumtalspiegel des Ac-SDZ änderten sich gleichermaßen nach Beginn und Ende der Alkalisierung, waren jedoch bei Patient 1 deutlich ausgeprägter. Die Ergebnisse des Patientenversuchs spiegeln somit die Änderungen der Pharmakokinetik unter alkalisierten Bedingungen, welche im Probandenversuch ermittelt wurden, im steady-state wider.

Die Urinkonzentrationen des SDZ und Ac-SDZ im Patientenversuch sind mit Vorsicht zu interpretieren, da sie stark von der Flüssigkeitszufuhr und damit vom Ausmaß der Diurese abhängen.

Bei Patient 1 erhöhte sich die Konzentration von Ac-SDZ im Urin unter Harnalkalisierung sehr stark während sich diese bei Patient 2 unter dieser Bedingung deutlich verringerte. Zu erklären ist dieses Ergebnis mit der deutlich stärkeren Diurese während dieser Zeit, von welcher Patient 2 berichtete, und dem damit einhergehenden Verdünnungseffekt. Im Gegensatz dazu erhöhte

sich aber auch bei Patient 2, wie bei Patient 1, unter alkalisiertem Urin die Konzentration von SDZ im Urin. Sichere Rückschlüsse auf pharmakokinetische Veränderungen lassen sich aber aus gemessenen Konzentrationen von SDZ und Ac-SDZ im Urin nicht ziehen.

Bemerkenswert erscheint die bei der mikroskopischen Urinuntersuchung zum ersten Messzeitpunkt bei Patient 1 aufgefallene mäßiggradige Kristallurie. Der SDZ-Urinspiegel von 250µg/ml sowie der pH-Wert des Urins von 5,43 lagen im Bereich der in der Literatur beschriebenen Löslichkeitsgrenze von 265µg/ml bei pH 5,5 (74,92), sodass sich hier eine gute Annäherung der physikalischen zur physiologischen Löslichkeit zeigte.

Aus dem Patientenversuch kann zumindest die bereits vielfach erhobene Forderung bekräftigt werden, unter einer SDZ-Therapie Normovolämie und eine ausreichende bis hohe Diurese sicherzustellen, gegebenenfalls sogar durch Einsatz eines Schleifendiuretikums, da sich in dieser Untersuchung bereits bei einer subtherapeutischen Dosierung von SDZ eine mäßiggradige Kristallurie nach einer Woche Therapie nachweisen ließ (47,71,93).

Aus den durchgeführten Untersuchungen lassen sich einige Hinweise für die klinische Betreuung von SDZ-therapierten HIV-Patienten ableiten.

Eine prophylaktische Harnalkalisierung unter SDZ-Therapie sollte grundsätzlich immer bei Problempatienten vorgenommen werden, bei denen keine Normovolämie mit hoher Diurese garantiert werden kann. Dies umfasst beispielsweise Patienten, die gleichzeitig unter Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Erbrechen oder Soorösophagitis leiden oder sich bezüglich der Flüssigkeitsaufnahme nicht compliant verhalten. All diese Bedingungen sind bei AIDS-Patienten relativ häufig anzutreffen. Diese Patienten haben aufgrund der Komorbiditäten ein hohes Risiko der Entwicklung einer Kristallurie und deren Komplikationen (71). Ebenfalls in diese Gruppe fallen aufgrund des weiter oben beschriebenen erhöhten Risikos für eine SDZ-induzierte Kristallurie Patienten, die eine Kreatininclearance von kleiner als 30ml/min haben.

Differenzierter ist die Frage zu diskutieren, ob bei Patienten, bei denen oben genannte Umstände nicht vorliegen, ebenfalls eine obligate Harnalkalisierung unter SDZ anzustreben ist. Fillipin und Reinhold empfahlen 1946, grundsätzlich jedem Patienten unter SDZ-Therapie zusätzlich 12g Natriumbicarbonat täglich zu verabreichen, Simon et al. halten obligat sechs bis 12g für notwendig (47,94). Diese Empfehlungen kamen jedoch ohne eine gleichzeitige Betrachtung der daraus resultierenden pharmakokinetischen Veränderungen zustande.

Einerseits kann, wie weiter oben dargestellt, davon ausgegangen werden, dass mit der Standarddosierung von SDZ ausreichende Hemmkonzentrationen in vivo erreicht werden und diese durch die Beschleunigung der Elimination mit Absenkung der Talspiegel um etwa 20% unter Urinalkalisierung nicht relevant gefährdet werden. Einschränkend wirkt hier jedoch, dass Angaben über mindestens notwendige therapeutische Serumspiegel bislang nicht existieren. Weiterhin erhöht sich die Löslichkeit von SDZ und Ac-SDZ durch Harnalkalisierung massiv, eine Erhöhung des Urin-pH von 5,5 auf 7,0 steigert die Löslichkeit um das Vierfache, bei Erhöhung auf pH 7,5 sogar um das Zwanzigfache, sodass eine Kristallurie unter dieser Bedingung sicher auszuschließen ist.

Auf der anderen Seite handelt es sich bei der CTX um eine nicht selten letal endende, akute Erkrankung mit einer hohen Rate an bleibenden neurologischen Defiziten. Bei dieser Art von Erkrankungen besitzt die Gewährleistung der Wirksamkeit einer Therapie eine sehr hohe Priorität. Reduktionen von Wirkstoffkonzentrationen, wie beispielsweise durch Urinalkalisierung, sind bei dieser Zielsetzung eher unerwünscht. Weiterhin ist die SDZ-Therapie der CTX eine Behandlung mit akzeptablem Sicherheitsprofil im Hinblick auf eine möglicherweise entstehende Kristallurie. Lässt man die Angaben zur Inzidenz aus der Frühzeit der SDZ-Therapie außer Acht und betrachtet die verfügbaren Daten aus Studiengruppen, die sich mit der Therapie von AIDS-Patienten mit CTX befassen, so findet sich in der einleitend erwähnten retrospektiven Untersuchung von Klinker eine Rate für nephrotoxische Nebenwirkungen von 7,7% bei insgesamt 39



Behandlungsepisoden. Die einzige weitere verfügbare Arbeit mit einem grösseren Patientenkollektiv stammt aus dem Jahr 1987 und erbrachte eine fünfprozentige Rate an nephrotoxischen Nebenwirkungen bei insgesamt 57 Behandelten (32). Als letzten Punkt, der gegen eine rigorose Alkalisierung des Urins bei jedem mit SDZ therapierten Patienten spricht, lässt sich aus Patientensicht die ohnehin große Zahl an Medikamenten, die in einer solchen Situation verabreicht werden, sowie beispielsweise der als unangenehm empfundene, salzartige Geschmack des Kalium-Natrium-Hydrogencitrats als Agens zur Harnalkalisierung anführen.

In Abwägung all dessen lässt sich feststellen, dass bei unkompliziert therapierbaren Patienten mit Normovolämie und hoher Diurese eine begleitende Harnalkalisierung unter SDZ nicht obligat ist. In diesem Fall sollten jedoch engmaschige Kontrollen von Klinik, Nierenretentionswerten und Urinlabor erfolgen. Möchte der Therapierende die Harnalkalisierung jedoch trotzdem prophylaktisch gegen eine mögliche Kristallurie beginnen, so stellt dies mit grosser Wahrscheinlichkeit keine Gefährdung des Therapiezieles bei gleichzeitig drastischer Reduktion des Risikos für nephrotoxische Nebenwirkungen dar.

Abgesehen davon bleibt festzuhalten, dass bereits bei geringsten Anzeichen einer Nephrotoxizität und Symptomen wie Kristallurie, Hämaturie, Pyurie, Flanken- und Abdominalschmerz unter Therapie mit SDZ immer sofort eine Harnalkalisierung einzuleiten ist (47).

In diesem Zusammenhang sei aber ergänzend darauf hingewiesen, dass der zur HIV-Therapie eingesetzte Proteasehemmer Indinavir, der bei eingeschränkter Diurese ebenfalls häufig eine Kristallurie verursacht, in alkalischem Urin stärker präzipitiert (71,95).

Die Notwendigkeit eines Monitorings der Serum- und Urinkonzentrationen von SDZ und Ac-SDZ zur Beobachtung der Löslichkeit kann für die Betreuung des komplikationslos zu therapierenden Patienten aus den Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Es erscheint kostengünstiger und praktikabler, regelmäßige

Kontrollen von Klinik des Patienten, Serumkreatinin und -harnstoff sowie des Urins mittels Teststreifen und Mikroskopie durchzuführen.

Anders zu bewerten ist die Möglichkeit eines therapeutischen Drugmonitorings von SDZ und Ac-SDZ bei den bereits erwähnten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit Erkrankungen und Zuständen, welche eine absolute oder relative Hypovolämie bedingen können und somit eine prophylaktische Harnalkalisierung erfordern, sowie bei Patienten die unter medikamententoxischen Nebenwirkungen von SDZ wie beispielsweise einer Kristallurie leiden.

Neben den bereits in der Einleitung dargestellten Verfahren und Maßnahmen empfiehlt sich in dieser Situation eine regelmäßige Überwachung der Serumspiegel. Hierdurch lässt sich eine mögliche Überdosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion, welche ihrerseits wiederum auch auf dem Boden einer SDZ-bedingten Kristallurie im Sinne eines Circulus vitiosus gründen kann, erkennen. Hier kann die Serumspiegelmessung als Instrument zur Anpassung und Kontrolle der Dosierung dienen. In der verfügbaren Literatur existieren zwar Empfehlungen, die Dosierung des SDZ an die GFR anzupassen, ein konkretes Schema fehlt jedoch (47).

Die bisherigen Angaben zu einer Serumspiegelgrenze, unter der die Anwendung von SDZ im Hinblick auf nephrotoxische Nebenwirkungen sicher ist, divergieren. In einer frühen Untersuchung konnte Satterthwaite eine niedrige Inzidenz unterhalb der Schwelle von 150µg/ml erreichen (96). Weitere Autoren empfahlen eine Sicherheitsgrenze von 80µg/ml, während in anderen Untersuchungen nephrotoxische Nebenwirkungen bereits bei Serumspiegeln zwischen 30 und 80µg/ml auftraten (97,98). Zu dieser Frage wären weitere prospektive Studien wünschenswert.

Unbestritten ist allerdings der Wert der Spiegelbestimmung, um bei Verdacht eine beginnende Akkumulation der Substanzen zu erkennen, sowie bei Therapieinterventionen, wie beispielsweise dem Auslassen und Anpassen der Dosierung bei Nierenversagen, um diese besser steuerbar oder gar vermeidbar

zu machen. Dies könnte möglicherweise auch die Häufigkeit eines Wechsels auf andere, weniger effektive Therapeutika verringern (47).

Aus den dargestellten signifikanten Änderungen der pharmakokinetischen Parameter von SDZ und Ac-SDZ unter Urinalkalisierung kann theoretisch ein Absinken der Serumspiegel unter die therapeutisch minimal notwendige Serumkonzentration resultieren. Da eine solche, wie bereits weiter oben dargelegt, bislang nicht definiert ist, kann die Bestimmung der Serumspiegel unter Urinalkalisierung zum Zwecke des Erkennens einer möglichen Unterdosierung lediglich eine adjuvante Methode sein, deren kritische Bewertung bis auf weiteres allein dem Therapeuten und seiner Erfahrung überlassen bleibt.

Generell sollten diese Bestimmungen als Talspiegel, das heißt am Ende eines Dosierungsintervalls, durchgeführt werden. Da eine Kinetik erster Ordnung die Elimination von SDZ am besten beschreibt und die mittlere, minimale und maximale Konzentration linear von Dosis und Dosierungshäufigkeit abhängig sind, kann folgende Gleichung als Hilfsmittel zur Dosierungsanpassung im steady-state verwendet werden (75):

$$\frac{\text{Konzentration}(\text{gemessen})}{\text{Konzentration}(\text{erwünscht})} = \frac{\text{Dosis}(\text{bisher})}{\text{Dosis}(\text{neu})} .$$

Das Monitoring der Urinkonzentrationen von SDZ und Ac-SDZ findet seine Berechtigung wiederum bei Patienten ohne ausreichend gesicherte Diurese. Hier ist neben den bereits genannten Methoden wie Klinik und Urinstatus die Konzentrationsbestimmung als additives Verfahren zu werten, um in Abhängigkeit vom Urin-pH zu überprüfen, ob die Löslichkeitsschwelle der beiden Substanzen überschritten wird. Bei Patienten, deren Urin bereits alkalisiert wird, ergibt sich aufgrund der starken Steigerung der Löslichkeit keine Notwendigkeit zu dieser Art der Konzentrationsmessung.

In neueren Kohortenstudien wurde festgestellt, dass die Inzidenz der CTX seit der Verfügbarkeit einer HAART verglichen mit der prä-HAART-Ära auf etwa ein Viertel gesunken ist (99,100). Trotzdem darf darüber nicht vergessen werden, dass eine CTX erstens einen bereits stark reduzierten Immunstatus widerspiegelt, zweitens auch heute noch mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist (101) und drittens in Regionen mit hoher Toxoplasmosedurchseuchung und ohne verfügbare HAART, zu denen auch die afrikanischen Länder mit Millionen infizierter Menschen zählen, weiterhin eine der Haupttodesursachen bei der fortgeschrittenen HIV-Infektion ist (102,103).

Auch die HAART ist nicht unproblematisch: eine Eradikation des Virus scheint durch sie nicht erreichbar, ausgeprägte Nebenwirkungen zwingen unter Umständen zu Therapiewechseln oder -pausen und zahlreiche Resistenzmutationen lassen hochpotente Wirkstoffe unwirksam werden. Wohin diese Entwicklung langfristig führt, ist bislang noch nicht in vollem Umfang abschätzbar. Denkbar ist aber, wie bereits im Jahr 2002 in einem Editorial gemutmaßt wurde, dass die opportunistischen Infektionen in der Zukunft auch in Industrieländern mit verfügbarer HAART wieder eine größere Rolle spielen könnten (104). Eine neue Untersuchung aus Frankreich an Gehirnen verstorbener AIDS-Patienten gibt einen ersten Hinweis auf einen möglichen Anstieg der Toxoplasloseinzidenz innerhalb des Zeitraums von 1999 bis 2002 trotz HAART (105).

Die weitere Erforschung der Toxoplasrose, die Optimierung ihrer Diagnostik und Therapie und die Entwicklung neuer, verträglicherer Therapieansätze und Medikamente erscheint vor diesem Hintergrund als dringlich.

## 7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen einer Urinalkalisierung auf die Serum- und Urinkonzentrationen von Sulfadiazin und Acetyl-Sulfadiazin untersucht.

Es erfolgten zwei Versuche am gleichen Kollektiv von gesunden Probanden nach jeweils einer oralen Einzeldosis von Sulfadiazin ohne und mit begleitender Urinalkalisierung. Ein weiterer Versuch wurde an zwei AIDS-Patienten unter steady-state-Bedingungen mit intermittierender Urinalkalisierung durchgeführt.

Die vergleichende Statistik der Probandenversuche zeigte unter Urinalkalisierung eine beschleunigte Elimination für Sulfadiazin mit kürzerer Eliminationshalbwertszeit und erniedrigter Area under the Curve sowie erhöhter Gesamtclearance und renal ausgeschiedener Menge. Für Acetyl-Sulfadiazin wurden eine erniedrigte Area under the Curve und eine höhere Gesamtclearance nachgewiesen.

In einem aus den gewonnen pharmakokinetischen Daten der Probandenversuche errechneten steady-state ergaben sich signifikante Verringerungen des Tal- und Spitzenspiegels von Sulfadiazin sowie des Spitzenspiegels von Acetyl-Sulfadiazin unter alkalischen Bedingungen.

Die Ergebnisse des Patientenversuchs besitzen aufgrund der sehr niedrigen Fallzahl von zwei nur deskriptiven Charakter. Sie spiegelten jedoch zumindest in einem deutlichen Absinken der Serumtalspiegel von Sulfadiazin und Acetyl-Sulfadiazin im steady-state unter Urinalkalisierung die im Probandenversuch festgestellten Änderungen der Eliminationskinetik wider.

Die Therapiesicherheit verändert sich unter Urinalkalisierung in Richtung einer wahrscheinlich vernachlässigbaren Gefahr der Unterdosierung bei gleichzeitig weniger zu erwartenden toxischen Effekten durch Sulfadiazin und Acetyl-Sulfadiazin.

Die Gleichgewichtsreaktion zwischen Acetylierung von Sulfadiazin und Deacetylierung von Acetyl-Sulfadiazin verschiebt sich bei Urinalkalisierung hin zu einer vermehrten Deacetylierung.

Eine Harnalkalisierung unter Sulfadiazintherapie muss bei unkompliziert therapierbaren Patienten nicht unbedingt erfolgen, sofern engmaschig Kontrollen von Klinik, Nierenretentionswerten und Urinlabor durchgeführt werden. Sie kann aber vermutlich ohne Gefährdung des Therapiezieles auch prophylaktisch eingeleitet werden.

Obligat wird sie, wenn Normovolämie und hohe Diurese nicht gewährleistet werden können oder bereits Symptome bzw. Befunde der Nephrotoxizität bestehen.

In dieser Situation ist auch die Bestimmung der Serumspiegel von Sulfadiazin und Acetyl-Sulfadiazin als Methode zur Therapiesteuerung, hauptsächlich zum frühen Erkennen einer Akkumulation der Substanzen, indiziert. Die Bestimmung der Urinspiegel ist hier ein additives Verfahren zur Löslichkeitskontrolle, falls noch keine Harnalkalisierung erfolgt ist.

## 8 Literatur

1. WHO  
HIV/AIDS: The global epidemic  
Wkly Epidemiol Rec 1997; 72: 17-21
2. UNAIDS  
2004 report on the global HIV/AIDS epidemic: 4<sup>th</sup> global report
3. Fielder JF  
The AIDS pandemic  
N Engl J Med 2003; 349(8): 814
4. Barre-Sinoussi F et al.  
Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS  
Science 1983; 220: 868-871
5. Clavel F et al.  
Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS  
Science 1986; 233: 343
6. Centers for Disease Control, Atlanta (USA)  
1993 revised classification system of HIV-infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults  
MMWR 1992a; 41: RR-17, 1-19
7. Hoffmann C, Kamps BS  
HIV.NET 2003  
Wuppertal, Steinhäuser Verlag 2003

8. Belanger F et al.  
Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995  
Clin Infect Dis 1999; 28: 575-81
9. Richard FO et al.  
Preventing toxoplasmic encephalitis in persons infected with human immunodeficiency virus  
Clin Infect Dis 1995; 21(suppl I): 49-56
10. Dannemann B et al.  
Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfonamides  
Ann Intern Med 1992; 116: 33-43
11. Partisani M et al.  
Seroprevalence of latent *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected individuals and long-term follow up of *Toxoplasma* seronegative subjects  
Program and abstracts of the VII International Conference on AIDS, Florenz, 1991  
Abstract WB 2294
12. Jones JL et al.  
Toxoplasmic encephalitis in HIV-infected persons: risk factors and trends  
AIDS 1996; 10: 1393-1399
13. Zangerle R et al.  
High risk of developing toxoplasmic encephalitis in AIDS patients seropositive for *Toxoplasma gondii*  
Med Microbiol Immunol 1991; 180: 59-66



14. Clumeck M et al.  
Acquired immunodeficiency syndrome in african patients  
N Engl J Med 1984; 310: 492-497
15. Groß U  
Prävalenz und Public-Health-Aspekte der Toxoplasmose  
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz  
2004; 47(7): 692-697
16. Nath A, Sinai AP  
Cerebral toxoplasmosis  
Curr Treat Options Neurol 2003; 5: 3-12
17. Rabaud C et al.  
Pulmonary toxoplasmosis in patients infected with human  
immunodeficiency virus: a french national survey  
Clin Infect Dis 1996; 23: 1249-1254
18. Chemlal K et al.  
Toxoplasmosis localized to the bladder is diagnostic of human  
immunodeficiency virus infection: case report  
Clin Infect Dis 1996; 22: 740-741
19. Luft BJ, Chua A  
Central nervous system toxoplasmosis in HIV pathogenesis, diagnosis,  
and therapy  
Curr Infect Dis Rep 2000; 2: 358-362
20. Brinkmann K et al.  
Toxoplasma retinitis/encephalitis 9 months after allogenic bone marrow  
transplantation  
Bone Marrow Transplant 1998; 21(6): 635-636

21. Martino R et al.  
Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation  
Clin Infect Dis 2000; 31(5): 1188-1195
22. Gallino A et al.  
Toxoplasmosis in heart transplant recipients  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 389-393
23. Luft BJ, Remington JS  
Toxoplasmic encephalitis in AIDS  
Clin Infect Dis 1992; 15: 211-222
24. Montoya JG, Liesenfeld O  
Toxoplasmosis  
Lancet 2004; 363(9425): 1965-1976
25. Benson CA et al.  
Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the national institutes of health, and the HIV medicine association/infectious diseases society of america  
MMWR Recomm Rep 2004; 53(RR15): 1-112
26. Wong B et al.  
Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers  
Ann Intern Med 1984; 100: 36-42
27. Porter SB, Sande MA  
Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome  
N Engl J Med 1992; 327: 1643-1648

28. Derouin F et al.  
Predictive value of toxoplasma gondii antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group  
AIDS 1996; 10: 1521-1527
29. Happe S et al.  
HIV-assoziierte cerebrale Toxoplasmose  
Nervenarzt 2002; 73: 1174-1178
30. Eggers C, Groß U, Klinker H et al.  
Limited value of cerebrospinal fluid for direct detection of Toxoplasma gondii in toxoplasmic encephalitis associated with AIDS  
J Neurol 1995; 242: 644-649
31. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG  
Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis  
J Clin Microbiol 2004; 42(3): 941-945
32. Haverkos HW  
Assessment of therapy of toxoplasma encephalitis. The TE study group.  
Am J Med 1987; 82: 907-914
33. Chirgwin K et al.  
Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: ACTG 237/ANRS 039 Study  
Clin Infect Dis 2002; 34: 1243-1250

34. Podzamczar D et al.  
Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 89-95
35. Klinker H et al.  
Pyrimethamine alone as prophylaxis for cerebral toxoplasmosis in patients with advanced HIV infection  
Infection 1996; 24(4): 324-327
36. Kirk O et al.  
Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy  
Ann Intern Med 2002; 137: 239-250
37. Bossi P et al.  
Epidemiologic characteristics of cerebral toxoplasmosis in 399 HIV-infected patients followed between 1983-1994  
Rev Med Interne 1998; 19: 313-317
38. Klinker H  
Untersuchungen zur Epidemiologie und individualisierten Therapie der HIV-Erkrankung  
Habilitationsschrift, Universität Würzburg 1997; 106-107
39. Weinstein L et al.  
The sulfonamides, II.  
N Engl J Med 1960; 263: 952-957

40. Forth W et al.  
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie  
München, Urban & Fischer 2001: 798-804
41. Petri, WA Jr.  
Sulfonamides, Trimethoprim-Sulfmethoxazole, Quinolones, and Agents  
for Urinary Tract Infections  
in: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics,  
10<sup>th</sup> ed.  
New York, McGraw-Hill 2001: 1171-1188
42. Vree TB  
Clinical pharmacokinetics of sulfonamides and their metabolites. An  
encyclopedia.  
Antibiotics Chemother 1987; 37: 17-24
43. Renold C et al.  
Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency  
syndrome  
Medicine 1992; 71: 224-239
44. Krüger-Thiemer E, Bünger P  
Evaluation of the risk of crystalluria with sulpha drugs  
Proc Eur Soc Study Drug Tox 1965; 6: 185-207
45. Lehr D  
Clinical toxicity of sulfonamides  
Ann N.Y. Acad Sci 1957; 69: 417-447
46. Fox CL, Jensen OJ  
The prevention of renal obstruction during sulfadiazine therapy  
JAMA 1943; 121: 1147-1150

47. Simon DI et al.  
Sulfadiazine-induced crystalluria revisited. The treatment of Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome  
Arch Intern Med 1990; 150: 2379-2384
48. Goadsby PJ et al.  
AIDS and sulfadiazine associated acute renal failure  
Ann Intern Med 1987; 107: 783-784
49. Sahai J, et al.  
Sulfadiazine induced crystalluria in a patient with AIDS: a reminder  
Am J Med 1988; 84: 791-792
50. Carbone LG et al.  
Sulfadiazine-associated obstructive nephropathy occurring in a patient with the Acquired Immunodeficiency Syndrome  
Am J Kidney Dis 1988; 12: 72-75
51. Ventura MG et al.  
Sulfadiazine revisited  
J Infect Dis 1989; 160: 556-557
52. Christin S et al.  
Acute renal failure due to sulfadiazine in patients with AIDS  
Nephron 1990; 55: 233-234
53. Molina JM  
Sulfadiazine induced crystalluria in AIDS patients with toxoplasma encephalitis  
AIDS 1991; 5(5): 587-589

54. Marques LPJ et al.  
Obstructive renal failure due to therapy with sulfadiazine in an AIDS patient  
Nephron 1992; 62: 361
55. Fariñas MC et al.  
Renal failure due to sulphadiazine in AIDS patients with cerebral toxoplasmosis  
J Intern Med 1993; 233: 365-367
56. Hein R et al.  
Symptomatic sulfadiazine crystalluria in AIDS patients: a report of two cases  
Clin Nephro 1993; 39: 254-256
57. Kronawitter U et al.  
Akute Niereninsuffizienz durch Sulfadiazinsteine. Komplikationen der Therapie einer Toxoplasmose bei AIDS  
Dtsch med Wschr 1993; 118: 1683-1686
58. Potter JL, Kofron WG  
Sulfadiazine/N4-acetylsulfadiazine crystalluria in a patient with AIDS  
Clin Chim Acta 1994; 230: 221-224
59. Peh CA et al.  
Acute renal failure due to sulphadiazine in a patient with AIDS  
Aust NZ J Med 1995; 25: 58
60. Fariña LA et al.  
Reversible acute renal failure due to sulfonamide-induced lithiasis in an AIDS patient  
Arch Esp de Urol 1995; 48: 418-419

61. Colebunders R et al.  
Obstructive nephropathy due to sulfa crystals in two HIV seropositive patients treated with sulfadiazine  
JBR-BTR 1999; 82(4): 153-154
62. Dong BJ et al.  
Sulfadiazine-induced crystalluria an renal failure in a patient with AIDS  
J Am Board Fam Pract 1999; 12(3): 243-248
63. Smith JM et al.  
Crystalluria with sulfadiazine  
Br J Ophthalmol 2001; 85(10): 1265
64. Catalano-Pons C et al.  
Sulfadiazine-induced nephrolithiasis in children  
Pediatr Nephrol 2004; 19(8): 928-931
65. Dorfman LE, Smith JP  
Sulfonamide crystalluria: a forgotten disease  
J Urol 1970; 104: 482-483
66. Abeshouse BS, Tankin LH  
Renal complications of sulfonamide therapy  
J Urol 1946; 56: 658-687
67. Furrer HJ et al.  
Sulfadiazin-Nephrolithiasis und –Nephropathie  
Schweiz Med Wochenschr 1994; 124: 2100-2105
68. Jeck HS  
Toxic renal reactions following the use of sulfadiazine  
Urology 1943; 49: 290-301



69. Sassoon JP et al.  
Renal US findings in sulphadiazine-induced crystalluria  
Radiology 1992; 185: 739-740
70. Kane D et al.  
Renal ultrasonic findings in sulphadiazine-induced renal failure  
Br J Radiol 1996; 69: 925-928
71. Perazella M  
Drug-induced renal failure: Update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity  
Am J Med Sci 2003; 325(6): 349-362
72. Oster S  
Resolution of acute renal failure in toxoplasmic encephalitis despite continuance of sulfadiazine  
Rev Infect Dis 1990; 12: 618-620
73. Craft AW et al.  
Acute renal failure and hypoglycaemia due to sulphadiazine poisoning  
Postgrad Med J 1977; 53: 103-104
74. Hekster CA, Vree TB  
Clinical Pharmacokinetics of sulphonamides and their N<sub>4</sub>-Acetyl Derivatives  
Antibiotics Chemother 1982; 31: 22-118

75. Wilkinson GR  
Pharmacokinetics. The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination  
in: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 10<sup>th</sup> ed.  
New York, McGraw-Hill 2001: 3-29
76. Petten GR van et al.  
Studies on the physiological availability and metabolism of sulfonamides.  
I. Sulfadiazine  
J Clin Pharm 1971; 11: 27-34
77. Vree TB et al.  
The effect of the molecular structure of closely related N<sub>1</sub>-substituents of sulfonamides on the pathways of elimination in man. The acetylation-deacetylation equilibrium and renal clearance related to the structure of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfadimidine  
Pharm Weekbl sci Ed 1983; 5: 49-56
78. Graber H, Ludwig E  
Synthetic chemotherapeutic Agents  
in: Pharmacokinetics of Antimicrobial Agents  
Landsberg/Lech, ecomed 1993: 126
79. Andreasen F et al.  
Pharmacokinetics of sulfadiazine and trimethoprim in man  
Eur J Clin Pharmacol 1978; 14: 57-67
80. Brühl P et al.  
Experimentelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Sulfadiazin-Nitrofurantoin bei normaler Nierenfunktion  
Int J Clin Pharm Ther Tox 1973; 8: 69-84

81. Schoondermark-van de Ven E et al.  
In vitro effects of sulfadiazine and its metabolites alone and in combination with pyrimethamine on toxoplasma gondii  
Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 763-765
82. Harris C et al.  
In vitro assessment of antimicrobial agents against toxoplasma gondii  
J Infect Dis 1988; 157: 14-22
83. Mack D, McLeod R  
New micromethod to study the effect of antimicrobial agents on toxoplasma gondii: comparison of sulfadoxine and sulfadiazine individually and in combination with pyrimethamine and study of clindamycin, metronidazole, and cyclosporin A  
Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 26-30
84. Bergan T et al.  
Kinetics of a sulfadiazine-trimethoprim combination  
Clin Pharmacol Ther 1977; 22: 211-224
85. Vergin H et al.  
Renale Eliminationskinetik von Tetroxoprim und Sulfadiazin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion  
Arzneimittel-Forsch 1980; 30: 313-317
86. Despopoulos A  
A definition of substrate specificity in renal transport of organic anions  
J Theor Biol 1965; 8: 163-192

87. Vree TB et al.  
Clinical pharmacokinetics of sulphonamides,  
in: Merkus, The serum concentration of drugs. Clinical relevance, theory  
and practice.  
Amsterdam, Excerpta Medica 1980: 205-214
  
88. Ohnhaus EE, Spring P  
Elimination kinetics of sulphadiazine in patients with normal and impaired  
renal function  
J Pharmacokinet Biopharm 1975; 3: 171-179
  
89. Vree TB et al.  
Pharmacokinetics of sulphamethoxazole in man  
Clin Pharmacokinet 1978; 3: 319-329
  
90. Vree TB et al.  
Determination of the acetylator phenotype and pharmacokinetics of some  
sulphonamides in man  
Clin Pharmacokinet 1980; 5: 274-294
  
91. Barnes RW, Kawaichi GK  
Factors influencing the formation of sulfonamide urinary concretions  
J Urol 1943; 49: 324-330
  
92. Vree TB et al.  
Pharmacokinetics and mechanism of renal excretion of short acting  
sulphonamides and N<sub>4</sub>-acetylsulphonamide derivatives in man  
Eur J Clin Pharmacol 1981; 20: 283-292

93. Becker K et al.  
Sulfadiazine-associated nephrotoxicity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome  
Medicine 1996; 75(4): 185-194
94. Fillipin HF, Reinbold JG  
An evaluation of sulfonamide mixtures and adjuvants for control of sulfonamide crystalluria  
Ann Intern Med 1946; 25: 433-442
95. Daudon M et al.  
Urinary stones in HIV-1 positive patients treated with indinavir  
Lancet 1997; 349: 1294-1305
96. Satterthwaite RW  
Sulfadiazine reactions: their frequency and treatment in urological cases  
J Urol 1943; 121: 1190
97. Keitzer WA, Campbell JA  
Renal complications of sulfadiazine  
JAMA 1942; 119: 701-703
98. Wright DO, Kinsey RE  
Renal complications due to sulfadiazine  
JAMA 1942; 120: 1357-1358
99. Abgrall S et al.  
Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era  
Clin Infect Dis 2001; 33: 1747-1755

100. Sacktor et al. and the Multicenter AIDS Cohort Study  
HIV-associated neurologic disease incidence changes, Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998  
Neurology 2001; 56: 257-260
101. Chaisson RE et al.  
Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection  
AIDS 1998; 12: 29-33
102. Winstanley P  
Drug treatment of toxoplasmic encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome  
Post Grad Med Jr 1995; 71: 404-408
103. McCabe-R, Chirirgi V  
Issues in toxoplasmosis  
Infect Dis Clin North Am 1993; 7(3): 587-604
104. Kaplan JE et al.  
Discontinuing prophylaxis against recurrent opportunistic infections in HIV-infected persons: a victory in the era of HAART  
Ann Intern Med 2002; 137: 285-287
105. Gray F et al.  
The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era  
J Neuropathol Exp Neurol 2003; 62: 429-440

## Danksagung

Herrn Professor Dr. med. H. Klinker danke ich für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung, seine Ausbildungstätigkeit als mein erster klinischer Lehrer und nicht zuletzt die offene und unterstützende Zugewandtheit in der Mitarbeiterführung und bei privaten Anliegen.

Herrn Professor Dr. K. Brehm danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Privatdozent Dr. med. P. Langmann danke ich ganz herzlich für die jahrelange freundschaftliche Zusammenarbeit und Hilfe in wissenschaftlichen und klinischen Fragen.

Frau D. Schirmer und U. Lenker vom wissenschaftlichen Labor des Schwerpunktes Hepatologie/Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II möchte ich für die Durchführung der analytischen Labortätigkeiten danken.

Mein besonderer Dank gilt all meinen Freunden und Bekannten, welche bereit waren, sich als freiwillige Probanden für die Untersuchungen zur Verfügung zu stellen.

## LEBENS LAUF

### Angaben zur Person:

Name: Thomas V äth  
Geburtstag und -ort: 11.06.1973, Aschaffenburg  
Familienstand: verheiratet, ein Kind  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung:

09/79 – 07/83 Grundschule Goldbach  
09/83 – 07/92 Hanns-Seidel-Gymnasium, Hösbach  
07/1992 Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife

### Berufsausbildung:

11/92 – 09/94 vorklinisches Studium an der Universität Würzburg  
12.09.1994 Ärztliche Vorprüfung  
11/94 – 03/98 klinisches Studium an der Universität Würzburg  
29.08.1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
24.03.1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04/98 – 08/98 Erster Abschnitt des Praktischen Jahres, Fachgebiet Innere  
Medizin an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg  
08/98 – 11/98 Zweiter Abschnitt des Praktischen Jahres, Fachgebiet  
Anästhesiologie am Regionalspital Lachen, Schweiz  
11/98 – 02/99 Dritter Abschnitt des Praktischen Jahres, Fachgebiet  
Chirurgie am Christian Medical College and Hospital  
Vellore, Indien  
27.05.1999 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Berufliche Tätigkeit:

07/99 – 12/00 Arzt im Praktikum, Medizinische Klinik und Poliklinik II der  
Universität Würzburg  
01.01.2001 Approbation als Arzt  
01/01 – 08/02 Assistenzarzt und wissenschaftlicher Assistent,  
Medizinische Klinik und Poliklinik II der Universität  
Würzburg  
11/02 – 04/03 Assistenzarzt, Chirurgische Abteilung des Krankenhaus St.  
Josef, Schweinfurt  
05/03 – 04/05 Erziehungszeit  
ab 01.05.2005 Assistenzarzt, Praxis Dres. Thiel, Lisberg-Trabelsdorf