

Messgröße:

Tobramycin

Beschreibung, Pathophysiologie:

Tobramycin gehört zur Gruppe der Aminoglykoside. Die bakterizide Wirkung beruht auf Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Durch Bindung an die 30S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen wird die Initiation und so die Translation unterbunden. In der Folge bilden vor allem gramnegative Bakterien defekte Zellwände aus, welche letztlich zum Untergang der Erreger führen.

Aminoglykoside sind im gramnegativen Bereich wirksam, vor allem gegen Enterobacteriaceae. Unter anderem zeigt Tobramycin auch eine gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Die Wirkung gegen grampositive Erreger ist wenig ausgeprägt. Bei einer Infektion mit grampositiven Keimen, beispielsweise bei einer Enterokokken Infektion, wird Tobramycin häufig in Kombination mit Beta-Lactam-Antibiotika eingesetzt um deren Wirkung zu verstärken.

Tobramycin hat ein ausgeprägtes oto- und nephrotoxisches Potenzial und wird nur nach strenger Indikationsstellung und wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind eingesetzt. Zugelassene Indikationen sind schwere nosokomiale Infektionen der unteren Atemwege, einschließlich schwerer Pneumonien, Haut und Weichteilinfektionen, rezidivierende Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege, intraabdominelle Infektionen sowie Pseudomonas-Infektionen bei zystischer Fibrose (Mukoviszidose).

Tobramycin wird wie alle Aminoglykosid Antibiotika nach oraler Gabe von der gesunden Darmschleimhaut praktisch nicht resorbiert. Daher muss die therapeutische Anwendung parenteral, d.h. intravenös, intramuskulär oder inhalativ, erfolgen. Tobramycin verteilt sich extrazellulär, wobei die höchste Konzentration im Nierengewebe vorliegt. Eine selektive Aufnahme und/oder verzögerte Freigabe führt insbesondere in den Tubuluszellen und in der Lympflüssigkeit des Innenohrs zur Akkumulation. Die Bindung an Plasmaproteine ist vernachlässigbar. Tobramycin wird nicht metabolisiert und renal eliminiert. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei Nierengesunden bei ca. 2 bis 3 Stunden, doch können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion deutlich längere Zeiten erreicht werden. Bei Risikopatienten (beispielsweise Patienten mit Sepsis oder mit Niereninsuffizienz) sollte daher die Kreatinin-Clearance berücksichtigt werden; ein TDM ist erforderlich.

Indikation:

Aminoglykoside sind Antibiotika mit einem ausgeprägten oto- und nephrotoxischen Potenzial, die nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden sollen. Für den sicheren Einsatz wird ein Therapeutisches Drug Monitoring dringend empfohlen. Dies gilt vor Allem für besondere Patientengruppen (solche mit Mukoviszidose, Sepsis, Neutropenie, Verbrennungen oder hohem Körpergewicht).

Bei der Therapie mit Aminoglykosiden wird die antibakterielle Wirkung durch hohe Spitzenspiegel verbessert, gefolgt von ausgeprägten postantibiotischen Effekten, die es erlauben die Plasmaspiegel viele Stunden unter die MHK (minimale Hemmkonzentration) absinken zu lassen.

Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Probenmaterial:

Li-Heparin-Plasma

Einflussfaktoren:

Abnahmezeitpunkt, Nierenfunktion.

Störfaktoren:

Der Analyt unterliegt der Serum-Index-Bestimmung (HIL-Check) der Roche Cobas-Systeme (c).
Hier gelten folgende Grenzen des Herstellers:

Hämolyse		Ikterus			Lipämie
Index H	≈ Hämoglobin (mg/dl)	Index I ggf. unkonj.	konj. ≈ konj. Bilirubin (µmol/l)	≈ unkonj. Bilirubin (µmol/l)	Index L
800	800	30	513	513	750

Bei Serum Indizes, welche die aufgeführten Grenzen nicht verletzen, wird die Methode laut Hersteller um weniger als + / - 10 % vom Ausgangswert gestört.

Keine wesentliche Beeinflussung durch Rheumafaktoren bis zu einer Konzentration von 100 IU/ml. Keine wesentliche Beeinflussung durch Gesamtprotein bis zu einer Konzentration von 2 bis 12 g/dl. In sehr seltenen Fällen kann eine Gammopathie, insbesondere vom Typ IgM (Waldenström-Makroglobulinämie), zu unzuverlässigen Ergebnissen führen. Amikacin führt zu Kreuzreaktionen mit diesem Test. Bei Kanamycin treten signifikante Kreuzreaktionen auf; dennoch wurde der Test nicht zur Quantifizierung dieses Aminoglykosids optimiert. In der klinischen Praxis werden Aminoglykoside normalerweise nicht gemeinsam verabreicht. Bei einer Therapieumstellung von einem Aminoglykosid zu einem anderen kann allerdings mehr als ein Aminoglykosid nachweisbar sein. Proben, die neben Tobramycin noch Amikacin oder Kanamycin enthalten, können mit diesem Test nicht verlässlich quantifiziert werden.

Einheit:

mg/l

Referenzbereiche/Zielbereiche:

Die therapeutischen Zielbereiche sind abhängig von der MHK des Erregers sowie vom angewandten Dosierungsintervall bzw. -schema. Das herkömmliche Dosierungsschema von Tobramycin besteht in einer Aufteilung der Tagesdosis in mehrere tägliche Einzeldosen, z.B. alle 8 Stunden. Demgegenüber hat sich jedoch eine tägliche Einzeldosis in experimentellen und klinischen Studien als vorteilhaft hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit erwiesen. So ist nach derzeitigem Stand die Einmalgabe der gesamten Tagesdosis der Mehrfachgabe vorzuziehen, da sie sich als gleich effektiv aber weniger toxisch gezeigt hat. Auch bei einer Kombinationstherapie (z.B. mit einem Betalaktam-Antibiotikum in normaler Dosierung) ist es möglich bzw. wird empfohlen die gesamte Dosis als Einzeldosis zu verabreichen um möglichst hohe Spitzenkonzentrationen zu erreichen.

Orientierend gelten folgende therapeutische Zielkonzentrationen:

Talkonzentration (Serumkonzentration am Ende des Dosierungsintervalls)	< 2 mg/l (mehrfache tägliche Gabe) [1][4]
	< 1 mg/l (tägliche Einmalgabe) [2][4]
Spitzenkonzentration (Serumkonzentration zum Zeitpunkt unmittelbar nach Infusionsende)	5-10 mg/l (mehrfache tägliche Gabe) [1]
	15-25 mg/l (tägliche Einmalgabe) [2]
	20-40 mg/l (tägliche Einmalgabe) [3]

Leistungsverzeichnis Tobramycin FB-PÄ 6 TOBRA OE

- [1] Thomas L. Labor und Diagnose 2020. <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/>. Abruf am 12.01.2022 erfolgt.
- [2] AWMF-Leitlinie S2k: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018; letzte Aktualisierung 19.08.2019; AWMF-Registernummer o82-006
- [3] AWMF-Leitlinie S3: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit Pseudomonas aeruginosa. Stand: 01.07.2017 (in Überarbeitung); AWMF Registriernummer: 020 – 018
- [4] Fachinformation zu Tobrazid® (Infectopharm). Stand der Information Juli 2020.

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) für Tobramycin wird in der ZEKCh mittels homogenem Enzymimmunoassay von der Firma Roche durchgeführt. Eine Anpassung des Assays an die aktuelle Empfehlung der täglichen Einmalgabe ist bislang durch den Hersteller noch nicht erfolgt. So können mit dem Assay Konzentrationen bis zu 20 mg/l bestimmt werden, der gesamte therapeutische Zielbereich für Spitzenkonzentrationen (siehe oben) kann jedoch noch nicht abgedeckt werden. Eine Erweiterung des Messbereichs wird in der ZEKCh eingeführt, sobald eine Anpassung des Tests durch den Hersteller etabliert wurde. Bei Rückfragen können Sie sich gerne an uns wenden.

Methode/Messverfahren/Gerät:

Homogener Enzymimmuno Assay auf dem **c 503- Modul**

Akkreditiert: ja

Kalibration/Rückführbarkeit: Diese Methode wurde gegen USP-Referenzstandards standardisiert. Die Kalibratoren enthalten bekannte Mengen Tobramycin in normalem Humanserum.

Analysenfrequenz:

Täglich, i. d. R. innerhalb 4 Stunden

Literatur:

Fachinformation zu Tobrazid® (Infectopharm). Stand der Information Juli 2020.

AWMF-Leitlinie S2k: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018; letzte Aktualisierung 19.08.2019; AWMF-Registernummer o82-006

Gressner, AM, Arndt, T. (2019). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 3. Auflage. Springer-Verlag GmbH Deutschland

AWMF-Leitlinie S3: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit Pseudomonas aeruginosa. Stand: 01.07.2017 (in Überarbeitung); AWMF Registriernummer: 020 – 018

Thomas L. Labor und Diagnose 2020. <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/>. Abruf am 12.01.2022 erfolgt.

Tobramycin Packungsbeilage Roche 2022-02, V 4.0

Neueinführung ab:

05.04.2022

Haftungsausschluss

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AöR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.