

Einsatz von NSAR und Basistherapeutika bei eingeschränkter Nierenfunktion und Dialyse

20. Internistisch-Rheumatologisches Kolloquium, Hannover 01.02.2003
Priv.-Doz. Dr. med. Dirk O. Stichtenoth, Klinische Pharmakologie, MHH

Rechtliche Vorgaben

- Anakinra: Vorsicht bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min)¹
- Auranofin: Kontraindiziert bei schweren, fortschreitenden Nierenerkrankungen¹
- Azathioprin: Bei Niereninsuffizienz nur unter sorgfältiger Kontrolle¹
- Chlorambucil: Keine Zulassung zur Basistherapie¹
- Chloroquin, Hydroxychloroquin: Relativ kontraindiziert bei ausgeprägten Nierenerkrankungen¹
- Ciclosporin: Als Basistherapeutikum kontraindiziert bei Nierenfunktionsstörungen¹
- Cyclophosphamid: Besondere Vorsicht bei chronischen Nierenerkrankungen¹
- D-Penicillamin: Kontraindiziert bei Nierenschädigung¹
- Etanercept, Infliximab: Keine Anwendungsbeschränkung bzgl. Nierenfunktionsstörungen aufgeführt¹
- Leflunomid: Kontraindiziert bei mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz (unzureichende Erfahrungen)¹
- Methotrexat: Kontraindiziert bei Kreatinin-Clearance <60 ml/min¹
- Mycophenolatmofetil: Keine Zulassung zur Basistherapie¹
- Natriumaurothiomalat: Kontraindiziert bei Nierenfunktionsstörungen¹
- NSAR: Besondere Vorsicht bei eingeschränkter Nierenfunktion, kontraindiziert bei schwerer Nierenfunktionsstörung¹
- Sirolimus: Keine Zulassung zur Basistherapie¹
- Sulfasalazin: Kontraindiziert bei höhergradiger Niereninsuffizienz¹
- Tacrolimus: Keine Zulassung zur Basistherapie¹

NSAR und Niere

Renale Nebenwirkungen von NSAR

1. Hemmung der renalen Prostanoidsynthese: Reduktion von renalem Blutfluss und glomerulärer Filtrationsrate, akutes Nierenversagen, Natriumretention, Wasserretention, Hyperkaliämie⁶
2. Analgetika-Nephropathie⁶
3. Akute interstitielle Nephritis⁶

Risikofaktoren: Vorbestehende Nierenfunktionsstörungen, Dehydratation, Natriumdepletion (diätetisch, Diuretika), Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Komedikation mit nephrotoxischen Medikamenten, Komedikation mit ACE-Hemmern, AT-Rezeptor-Antagonisten, K⁺-sparenden Diuretika, Status post OP, SLE⁶

Empfehlungen zur Therapie mit NSAR bei eingeschränkter Nierenfunktion und Dialyse

1. Wegen renaler Nebenwirkungen nur unter größter Vorsicht, einschleichend in niedrigster Dosis.⁶
Bei GFR <30 ml/min keine NSAR⁶
2. Bei Dialyse NSAR im unteren Dosisbereich¹
3. NSAR der ersten Wahl: Ibuprofen, Diclofenac, Salsalat, Meloxicam, Celecoxib, Rofecoxib⁶

Empfehlungen zur Therapie mit Basistherapeutika bei eingeschränkter Nierenfunktion und Dialyse

Medikament	Q ₀	Renale UAW	Empfehlung
Anakinra ¹⁻⁵	0,2	Keine	Vorsicht wenn GFR <70 ml/min. Wenn GFR <30 ml/min oder Dialyse kein Anakinra
Auranofin ¹⁻⁵	0,5	Glomerulonephritis, nephrot. Syndrom	Strengste Nutzen-Risiko-Abwägung! Wenn GFR <60 ml/min maximal 2x3 mg/d. Wenn GFR <10 ml/min oder Dialyse 1x3 mg/d
Azathioprin ¹⁻⁵	1,0	Keine	Wenn GFR <10 ml/min 50% der Normdosis. Dialyse: 50% der Normdosis bei HD
Chlorambucil ¹⁻⁵	1,0	Keine	Keine Dosisreduktion notwendig. Dialyse: Therapie unter Vorsicht
Chloroquin, Hydroxychloroquin ¹⁻⁵	0,3	Keine	Wenn GFR <70 ml/min Dosisanpassung nach Dettli ⁴ . Dialyse: Maximal 15% der Normdosis
Ciclosporin ¹⁻⁵	1,0	Nierenfunktions-einschränkung, Nierenversagen	Wegen renaler UAW nicht zur Basistherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion. Dialyse: Therapie unter Vorsicht
Cyclophosphamid ¹⁻⁵	0,5	Selten Nephrotoxizität (hohe Dosis)	Wenn GFR <10 ml/min 50% der Normdosis. Dialyse: Keine Dosisreduktion. Nach jeder HD/HP 50% der Dosis supplementieren
D-Penicillamin ¹⁻⁵	0,8	Proteinurie, Immunkomplexnephritis	Nur in Ausnahmefällen wenn GFR >50 ml/min. Dialyse: Kein D-Penicillamin zur Basistherapie
Etanercept, Infliximab ¹⁻⁵	1,0	Keine	Keine Dosisreduktion notwendig. Dialyse: Vorsicht, unterer Dosisbereich
Leflunomid ¹⁻⁵	0,6?	Keine	Wenn GFR <50 ml/min unterer Dosisbereich. Dialyse: Keine Dosisanpassung, aber Vorsicht
Methotrexat ¹⁻⁵	0,06	Sehr selten Nierenfunktionsstörungen	Dosisreduktion parallel zu GFR (z.B. bei GFR 25% der Norm 25% der Normdosis). Dialyse: Kein Methotrexat zur Basistherapie
Mycophenolatmofetil ¹⁻⁵	1,0	Keine	Vorsicht. Wenn GFR <25 ml/min maximal 2x1 g/d. Dialyse: Vorsicht, maximal 2x500 mg/d
Natriumaurothiomalat ¹⁻⁵	0,25	Glomerulonephritis, nephrot. Syndrom	Nur in Ausnahmefällen! Wenn GFR <70 ml/min 50% der Dosis. Wenn <40 ml/min oder Dialyse kein Natriumaurothiomalat
Sulfasalazin ¹⁻⁵	0,4 (Sulfapyridin)	Selten interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom	Vorsicht. Wenn GFR <60 ml/min maximal 2 g/d. Wenn GFR <10 ml/min oder Dialyse kein Sulfasalazin
Tacrolimus, Sirolimus ¹⁻⁵	1,0	Nierenfunktions-einschränkung, Nierenversagen	Wegen renaler UAW nicht zur Basistherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion. Dialyse: Therapie unter Vorsicht

Arzneimitteltherapieinformationssystem (ATIS) der Klinischen Pharmakologie Hannover

Telefon 0511/532-2722, Fax -2750, email: Klinische.Pharmakologie@mh-hannover.de

Internet: www.multimedica.de → Expertenrat „Klinische Pharmakologie und Arzneimittelinformation“

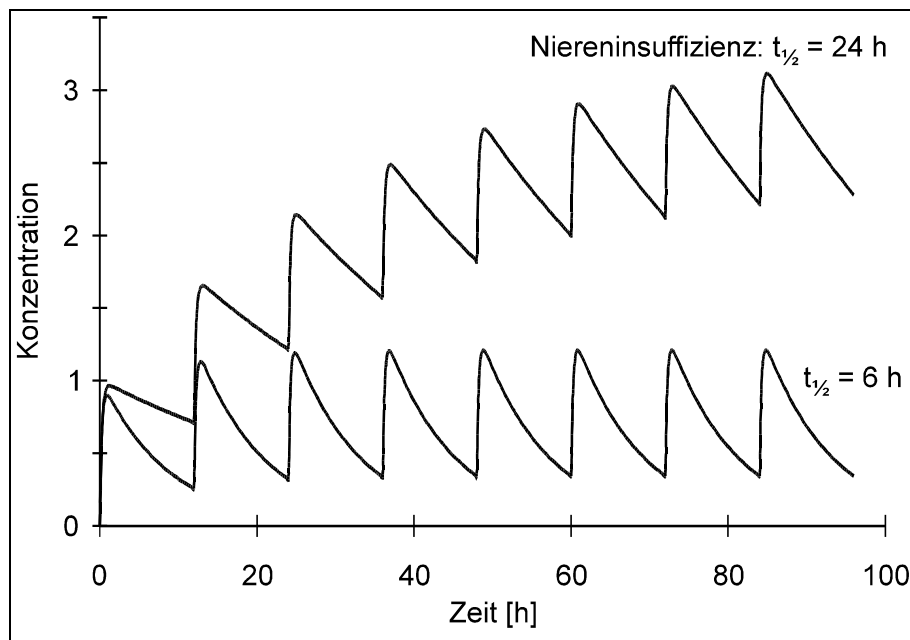
Literatur

1. Aktuelle Fachinformation. FachInfo CD, BPI GmbH, Berlin 2003
2. Aronoff GR et al. Drug prescribing in renal failure. American College of Physicians, Philadelphia 1999
3. Drugdex® database. Micromedex® Inc., Englewood, CO, USA 2003
4. Frölich JC, Kirch W (Hrsg.). Praktische Arzneitherapie. Springer Verlag, Berlin 2000
5. Koch K-M (Hrsg.). Klinische Nephrologie. Urban & Fischer, München 2000
6. Stichtenoth DO, Frölich JC. COX-2 and the kidneys. Curr Pharm Des 2000; 6: 1737-53



**Medizinische Hochschule
Hannover
Institut für Klinische Pharmakologie**

Arzneimitteldosierung bei Niereninsuffizienz



**Prof. Dr. med. J.C. Frölich
Apotheker J.U. Schnurrer
Priv.-Doz. Dr. med. D. O. Stichtenoth**

Bestimmung von Arzneimittelkonzentrationen und Dosisberatung unter

- Tel.: 4632, 2722
- Pieper 74-2834

Dosierungsanpassung bei Niereninsuffizienz

Halbwertszeit

Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) ist die Zeit, in der die Plasmakonzentration eines Pharmakons auf die Hälfte des Anfangswertes sinkt. Sie eignet sich wegen ihrer Anschaulichkeit besonders zur:

- Abschätzung der Zeit bis zum Erreichen von "steady state" Plasmakonzentrationen
- Schätzung der Zeit bis zur vollständigen Ausscheidung eines Pharmakons
- Wahl eines Dosierungsintervalls zur Erzielung vorgegebener Minimal- und Maximalspiegel

(siehe Abbildung Titelseite)

Ausscheidung von Arzneimitteln: Die extrarenale Dosisfraktion

Pharmaka werden zu unterschiedlichen Anteilen renal und extrarenal eliminiert (siehe Abb. 1). Verschlechtert sich die Nierenfunktion, so fällt die Elimination des renalen Anteils proportional zur Kreatinin-Clearance ab, während die extrarenale Elimination unverändert bleibt. Bei Anurie wird die renale Elimination = 0 und die verbleibende Elimination wird als **extrarenale Dosisfraktion Q_0** bezeichnet. Spielt die Niere für die Ausscheidung keine Rolle, so ist $Q_0 = 1$, spielt die Niere eine große Rolle, so ist Q_0 eine kleine Zahl (z.B. Gentamicin: $Q_0 = 0,02$). Die extrarenale Dosisfraktion Q_0 ist demnach der Bruchteil der Dosis, der extrarenal ausgeschieden wird. Q_0 wird als Basisparameter für die Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten verwendet. Die Werte für Q_0 finden Sie im Tabellenteil zusammen mit den Halbwertszeiten für normale Nierenfunktion.

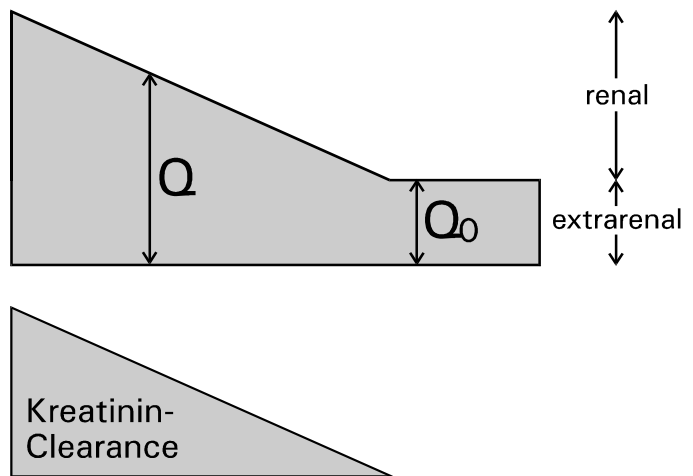


Abbildung 1

Die Ausscheidung eines Medikaments setzt sich zusammen aus renaler und extrarenaler Dosisfraktion. Erstere hängt ab von der Nierenfunktion des Patienten. Die individuelle Eliminationsfraktion Q gibt an, wie weit die Elimination eines Medikaments im Vergleich zum Nierengesunden reduziert ist. Sie kann nach untenstehender Formel aus der extrarenalen Dosisfraktion Q_0 und der Kreatinin-Clearance des Patienten berechnet oder mit Hilfe eines Nomogramms (siehe hintere Umschlagseite) graphisch bestimmt werden.

Berechnung der individuellen Eliminationsfraktion (Q) nach Dettli

$Q = Q_0 + (1 - Q_0) \cdot \frac{Cl_{Krea}}{100 \text{ ml/min}}$	Q_0 : nicht-renal eliminiertes Anteil 100 ml/min: normale Kreatinin-Clearance
--	--

Abschätzung der Creatinin-Clearance (Cl_{Krea}) nach Cockcroft und Gault

$Cl_{Krea} [\text{ml/min}] = \frac{(150 - \text{Alter [Jahre]}) \cdot \text{Körpergewicht [kg]}}{\text{S-Kreatinin } [\mu\text{mol/l}]}$
Frauen: - 15 %

Cave! Diese Methode darf nur bei stabiler Nierenfunktion angewandt werden.

Anpassung des Dosierungsschemas bei Niereninsuffizienz

Prinzipiell ist eine individuelle Anpassung des Dosierungsschemas bei einer Niereninsuffizienz wie folgt möglich:

1. Die Einzeldosis (D_N) wird reduziert, das Dosierungsintervall (τ_N) bleibt unverändert (Regel 1).
2. Das Dosierungsintervall (τ_N) wird verlängert, die Einzeldosis (D_N) bleibt unverändert (Regel 2).

Tabelle 1: Regeln zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Regel 1	Regel 2
$D^* = D_N^*$	$D^* = D_N^*$
$D = D_N \cdot Q$	$D = D_N$
$\tau = \tau_N$	$\tau = \tau_N / Q$

Der Index N gibt die Dosis (D_N) und das Dosierungsintervall (τ_N) bei Nierengesunden an. Die individuelle Dosis und das individuelle Dosierungsintervall haben keinen Index.

Für alle Grade der Niereninsuffizienz gilt, daß die Ladungsdosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz (D^*) identisch mit der von Nierengesunden (D_N^*) ist.

Beispiel: Dosisanpassung von Digoxin (Regel 1)

Die Kreatinin-Clearance betrage 30 ml/min. Bei einem nierengesunden Patienten sei eine Erhaltungsdosis von $D_N = 0,25$ mg mit einem Dosisintervall von 24 h adäquat.

Für Digoxin findet man in der Tabelle einen Q_0 Wert von 0,3 und eine $t_{1/2N}$ von 36 h.

Im Nomogramm wird eine Gerade vom Wert $Q_0 = 0,3$ auf der y-Achse zur rechten oberen Ecke gezogen. Die Senkrechte von der Kreatinin-Clearance 30 ml/min schneidet diese Gerade. Die y-Koordinate des Schnittpunktes ergibt die individuelle Eliminationsfraktion $Q = 0,51$.

Damit findet man die individuelle Halbwertszeit mit

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= t_{1/2N} / Q = 36 \text{ h} / 0,51 \\ &= 70,6 \approx 72 \text{ h.} \end{aligned}$$

Die angepaßte Erhaltungsdosis ergibt sich nach Regel 1 aus

$$\begin{aligned} D &= D_N \cdot Q = 0,25 \text{ mg} \cdot 0,51 \\ &= 0,1275 \text{ mg} \approx 0,125 \text{ mg.} \end{aligned}$$

Nach Regel 1 erhält der Patient also statt 0,25 mg Digoxin nur 0,125 mg Digoxin pro Tag!

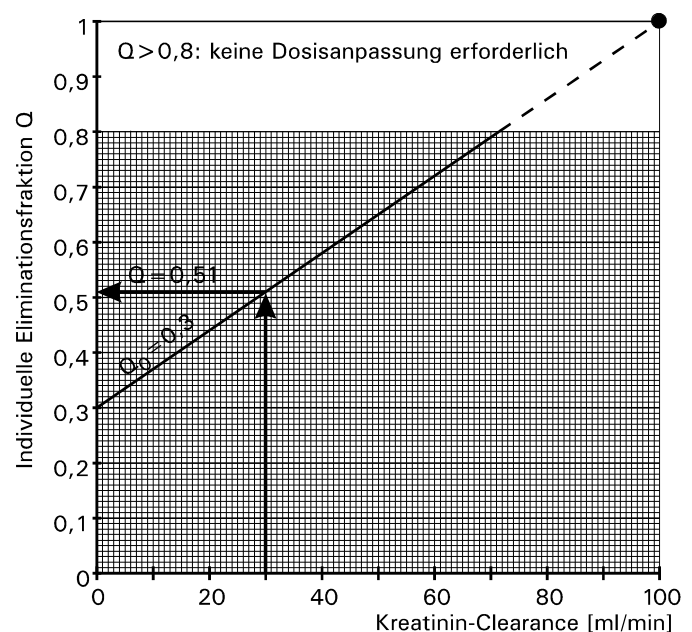


Abbildung 2

Beispiel: Dosisanpassung von Atenolol (Regel 2)

Die Kreatinin-Clearance betrage 47 ml/min. Bei einem nierengesunden Patienten sei eine Erhaltungsdosis von $D_N = 50$ mg mit einem Dosisintervall von 12 h adäquat.

Für Atenolol findet man in der Tabelle einen Q_0 Wert von 0,06 und eine $t_{1/2N}$ von 6,0 h.

Im Nomogramm wird eine Gerade vom Wert $Q_0 = 0,06$ auf der y-Achse zur rechten oberen Ecke gezogen. Die Senkrechte von der Kreatinin-Clearance 47 ml/min schneidet diese Gerade. Die y-Koordinate des Schnittpunktes ergibt die individuelle Eliminationsfraktion $Q = 0,50$.

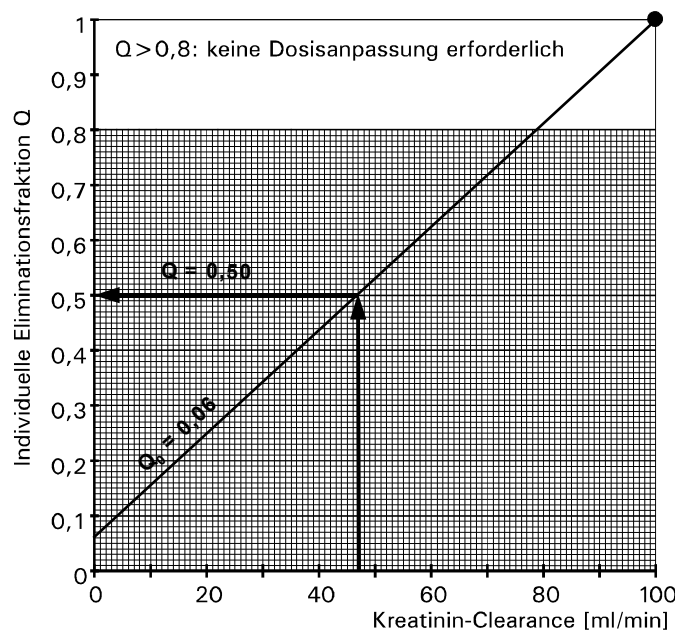
Damit findet man die individuelle Halbwertszeit mit

$$t_{1/2} = t_{1/2N} / Q = 6,0 \text{ h} / 0,50 \\ = 12,0 \text{ h.}$$

Das angepaßte Dosisintervall ergibt sich nach Regel 2 aus

$$\tau = \tau_N / Q = 12 \text{ h} / 0,50 \\ = 24,0 \text{ h}$$

Nach Regel 2 erhält der Patient erhält also statt 2x 50 mg Atenolol nur 1x 50 mg Atenolol pro Tag!



Antibiotika, bei denen Regel 1 oder 2 nicht angewendet werden darf

Für die meisten Arzneimittel führt eine Anpassung des Dosierungsschemas mit Regel 1 oder 2 zu einer therapeutisch wirksamen Konzentration. Für folgende Antibiotika darf die Dosisanpassung nach Dettli aber nicht angewendet werden:

Tabelle 3: Antibiotika, die bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz nicht nach Regel 1 oder 2 dosiert werden dürfen.

Amikacin	Ceftazidim	Latamoxef
Amoxicillin	Ceftizoxim	Netilmicin
Ampicillin	Cefuroxim	Spectinomycin
Bacampicillin	Cephalexin	Streptomycin
Benzylpenicillin	Cephazolin	Tobramycin
Cefadroxil	Fosfomycin	
Cefamandol	Gentamicin	

Hier führt die Anwendung von Regel 1 zu therapeutisch unwirksamen Konzentrationen. Die Anwendung von Regel 2 ergibt zu lange Dosierungsintervalle (siehe Abb. 4, Beispiel Gentamicin). Es ist daher notwendig, die Dosis für diese Medikamente nach Tabellen anzupassen, die z.B. in den Fachinformationen der entsprechenden Handelspräparate hinterlegt sind. Alternativ können die Dosierungen für diese Medikamente aber auch über den Arzneimitteltherapieinformationsdienst des Instituts für Klinische Pharmakologie der MHH erfragt werden (Tel: 2722, 3351; Pieper: 74-2834).

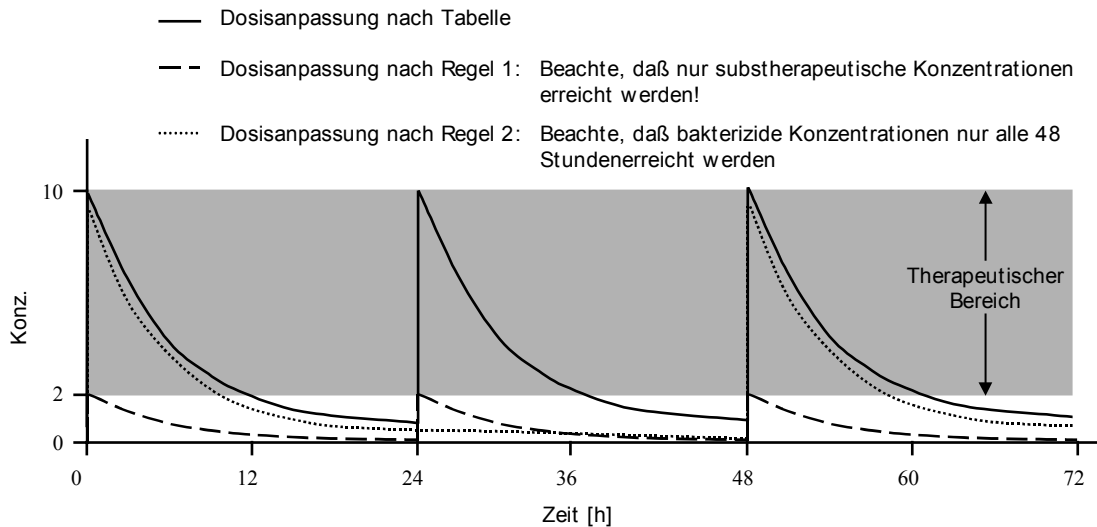


Abbildung 4: Die Abbildung zeigt, daß die Dosierung nach Tabelle so angepaßt werden kann, daß der Verlauf der Plasmakonzentration dem Gesunden am nächsten kommt, während Regel 1 zu niedrige und Regel 2 zu selten bakterizide Konzentrationen erzeugt.

Beispiel: Dosisanpassung von Gentamicin nach Tabelle

- Berechnung des idealen Körpergewichts (IKG) des Patienten (CAVE: Diese Methode darf bei stark übergewichtigen Patienten nicht angewendet werden!)

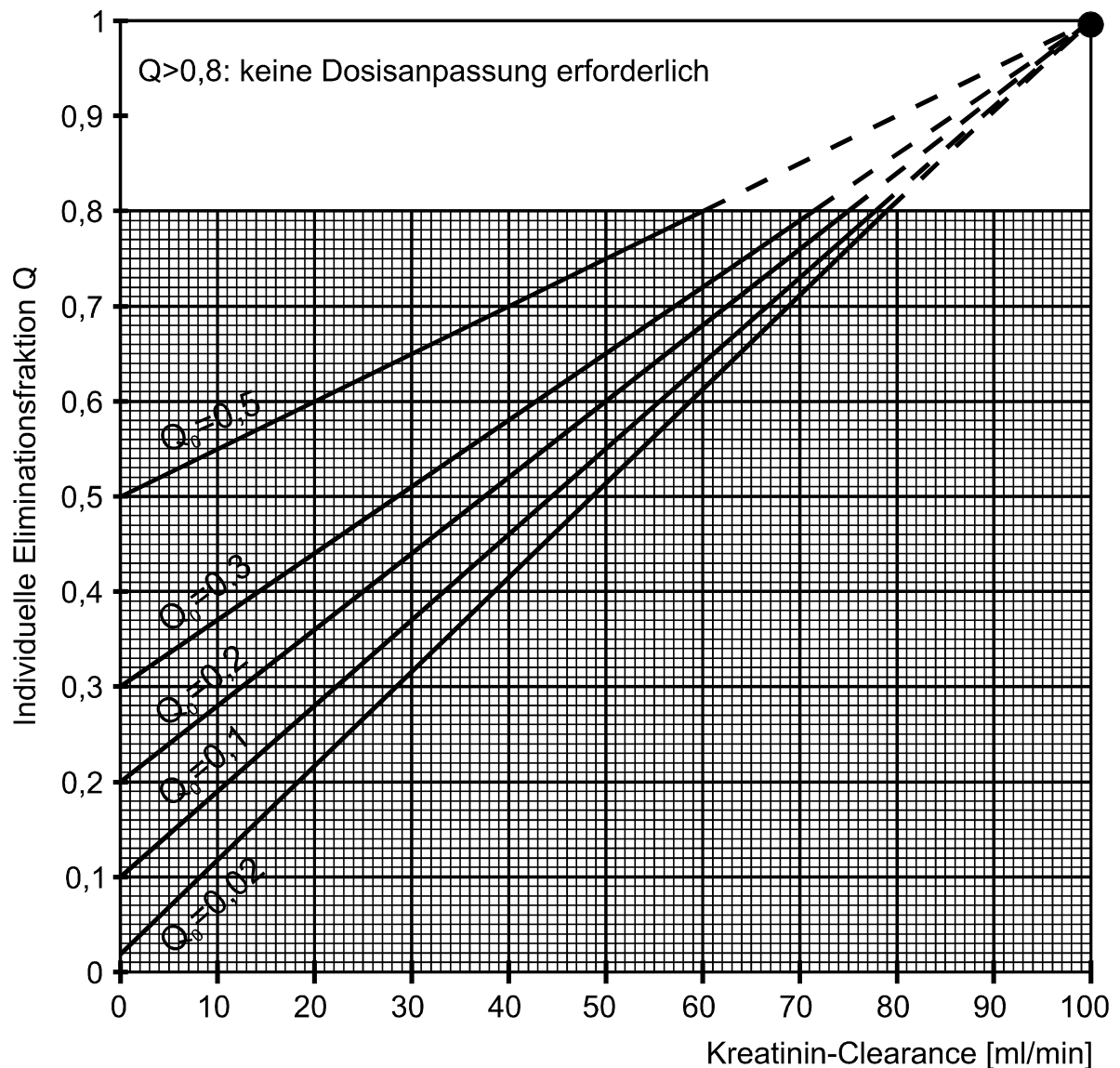
$$\text{IKG} = 50 + 0,9 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152) \text{ (Männer)}$$

$$\text{IKG} = 45,5 + 0,9 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152) \text{ (Frauen)}$$
z.B. Patientin, 170 cm: IKG = 61,7 kg
- Berechnung der Normtagesdosis
hier: 3 mg/ kg IKG: 3 mg x 61,7 kg = 185,1 mg
- Abschätzung der Creatinin-Clearance des Patienten nach Cockcroft/Gault (siehe Seite 3).
z.B. Creatinin-Clearance 20 ml/min
- Ermittlung des zu applizierenden Prozentsatzes der Normtagesdosis anhand der Tabelle und Berechnung der angepaßten zu applizierenden Dosis
*bei Creatinin-Clearance von 20 ml/min: 75%,
 d.h. zu applizierende Dosis = 185,1 mg * 0,75 = 138,8 mg alle 24 h*

Creatinin-Clearance [ml/min]	Prozent der Normtagesdosis (3mg/kg IKG)
> 70	100
60	98
50	97
40	94
30	88
20	75
>10	50

Tabelle 4: Gentamicin – Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz bei 1mal täglicher Gabe

Nomogramm zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz



Anleitung zum Gebrauch

1. Entnahme des Q_0 Wertes für das jeweilige Medikament aus der Tabelle im Anhang.
2. Auftragen dieses Q_0 Wertes auf der Ordinate des Nomogramms.
3. Gerade vom Punkt Q_0 zur rechten oberen Ecke des Nomogramms legen. Einige häufig verwendbare Geraden sind bereits eingetragen.
4. Senkrechte vom Wert der Kreatinin-Clearance des Patienten (Abszisse) errichten.
5. Schnittpunktverlängerung beider Geraden nach links ergibt die individuelle Eliminationsfraktion Q (siehe auch Beispiel S. 4, Abb. 2).

Der so gefundene Wert Q gibt an, auf welchen Bruchteil der Norm, die Eliminationsgeschwindigkeit bei dem betroffenen Patienten abgesunken ist. Die individuelle Halbwertszeit ergibt sich aus

$$t_{1/2} = t_{1/2N}/Q.$$

Die Kreatinin-Clearance kann mit der Formel auf S. 3 abgeschätzt werden:

Merke: 80% aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind durch unterlassene Dosisanpassung bedingt.