

UniversitätsKlinikum Heidelberg



# Arzneimitteltherapie bei Niereninsuffizienz

**Walter E. Haefeli**

Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie  
Universität Heidelberg

[walter.emil.haefeli@med.uni-heidelberg.de](mailto:walter.emil.haefeli@med.uni-heidelberg.de)



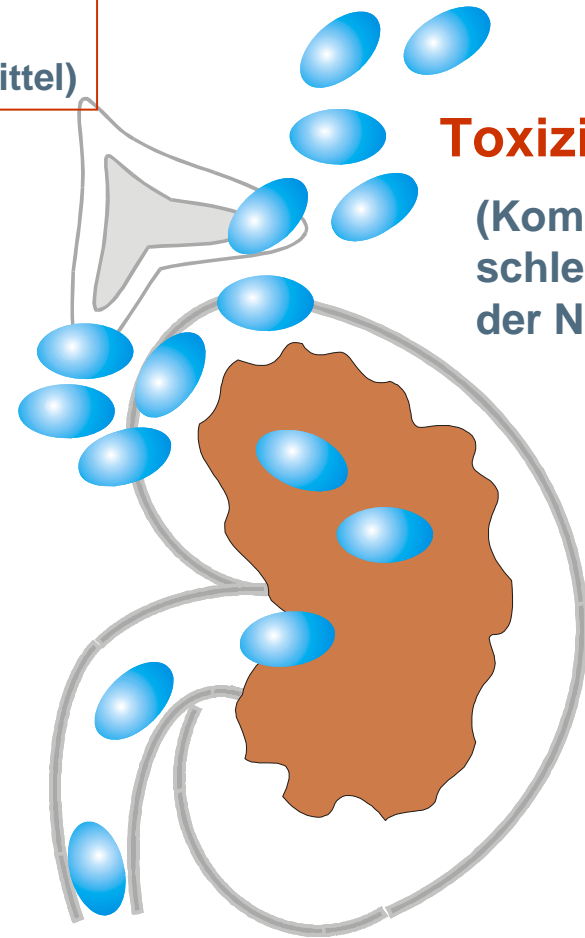
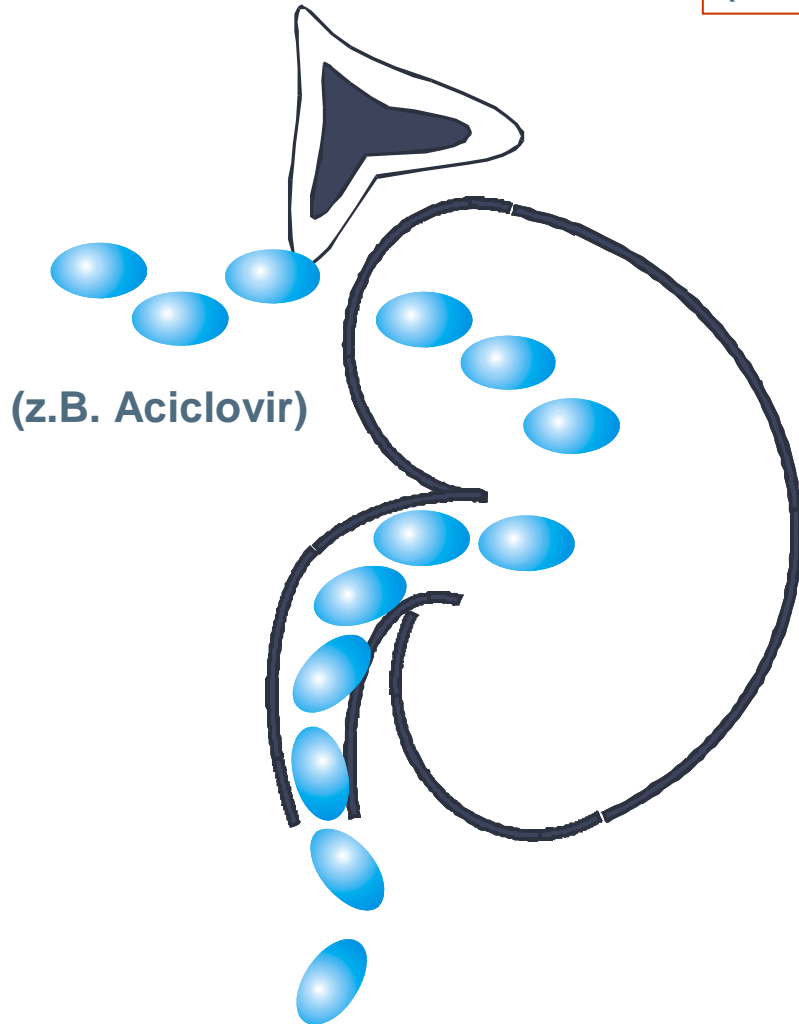
<b>Anteil der niereninsuffizienten Frühgeborenen</b>	<b>100 %</b>
<b>Prävalenz Niereninsuffizienz mit 40-49 Jahren</b>	<b>4 %</b>
<b>Prävalenz Niereninsuffizienz mit &gt;80 Jahren</b>	<b>70 %</b>
<b>Niereninsuffiziente Patienten im Krankenhaus</b>	<b>14 %</b>
<b>Niereninsuffiziente Patienten auf Intensivstation</b>	<b>50 %</b>
<b>Verkürzung der Hospitalisation bei angepasster Dosierung</b>	<b>5 %</b>
<b>Anteil der <u>nicht</u> an die Nierenfunktion angepassten AM</b>	
<b>internistische Normalstation</b>	<b>67 %</b>
<b>Intensivstation</b>	<b>48 %</b>
<b>AM als Ursache von akutem Nierenversagen</b>	<b>35 %</b>
<b>infolge davon: chronische Dialyse</b>	<b>21 %</b>
<b>Tod</b>	<b>18 %</b>



# **Konsequenzen der Niereninsuffizienz für AM-Dosierung**

**1. Fall**  
(15 % aller Arzneimittel)

(vorwiegend) renal eliminierte Stoffe

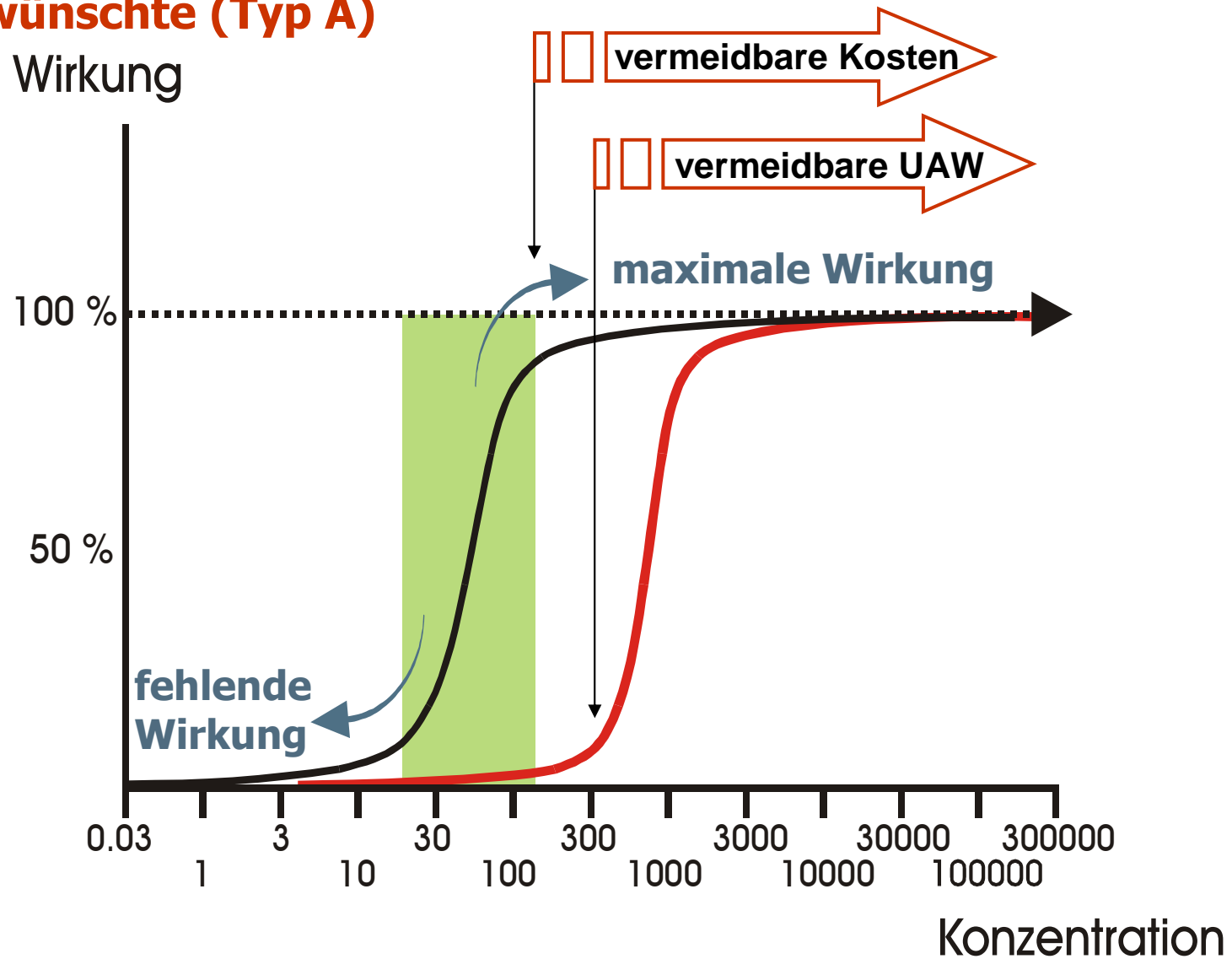


**Toxizität**

(Koma, Verschlechterung der Nierenfkt.)

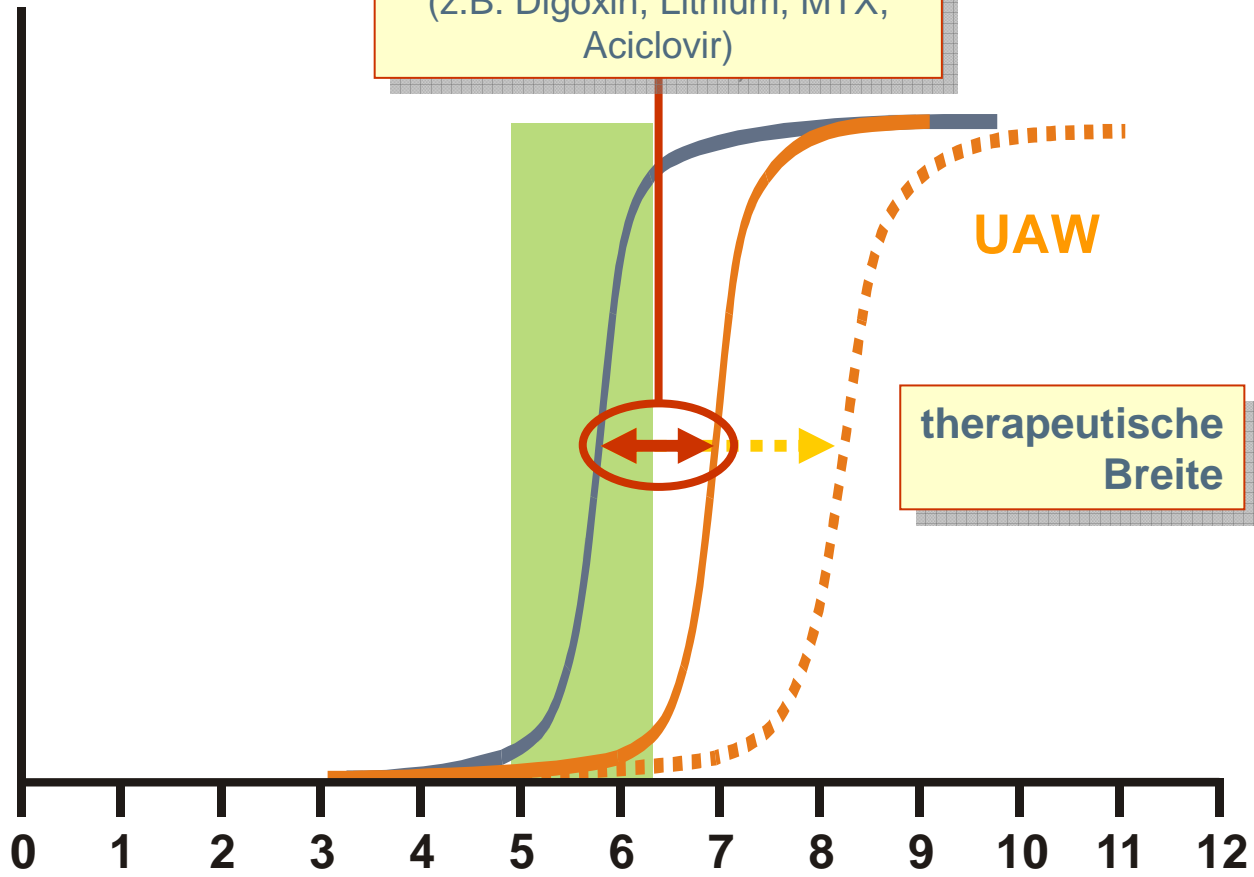
**15% aller verabreichten Arzneimittel**  
akkumulieren bei eingeschränkter Nierenfunktion  
(und benötigen eine Dosisreduktion)

### unerwünschte (Typ A)





Wirkung

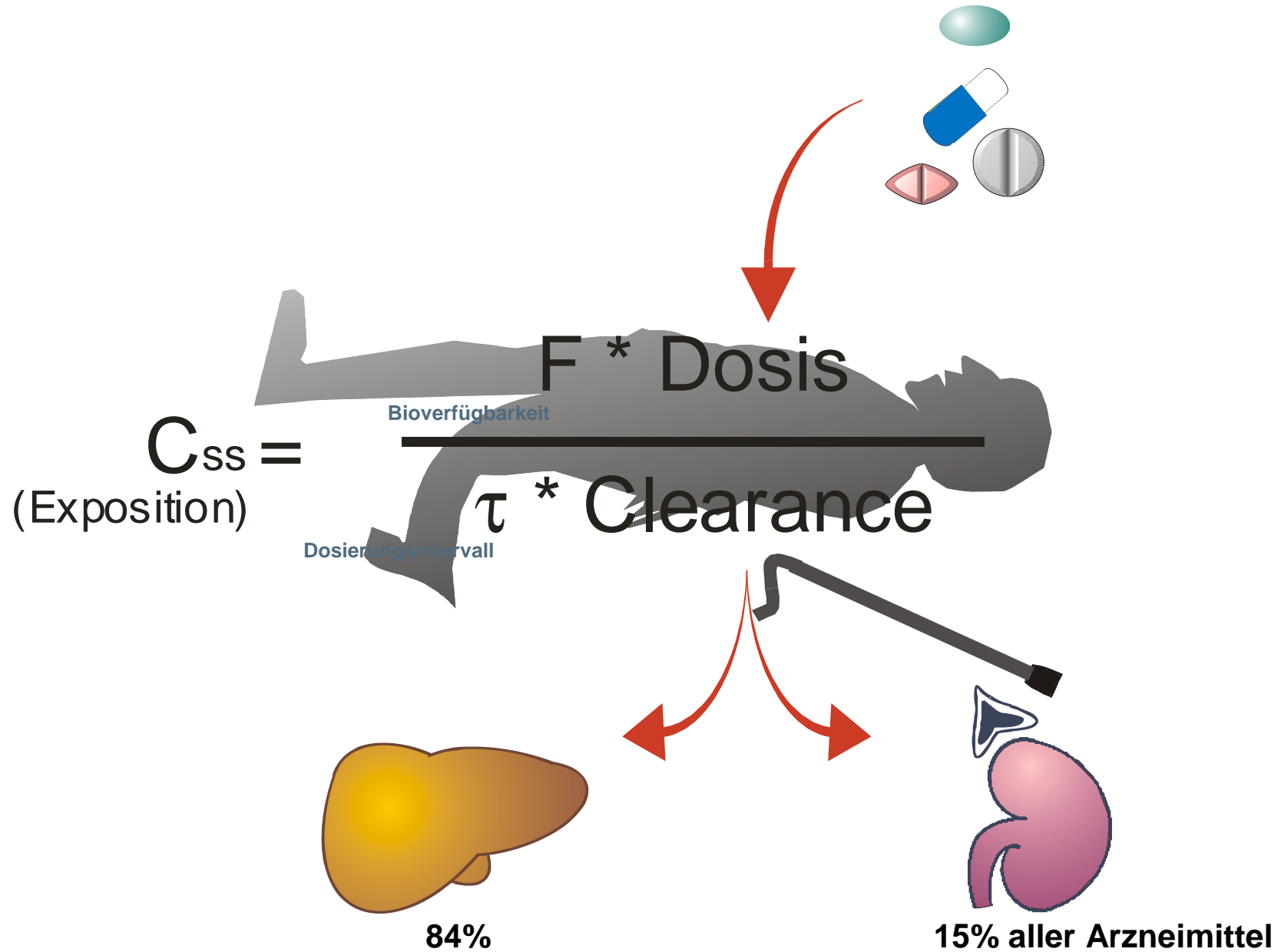


**Critical Dose Drugs**  
(z.B. Digoxin, Lithium, MTX, Aciclovir)

**Dosierung anpassen!**  
(umso zwingender, je eingeschränkter Nierenfkt)

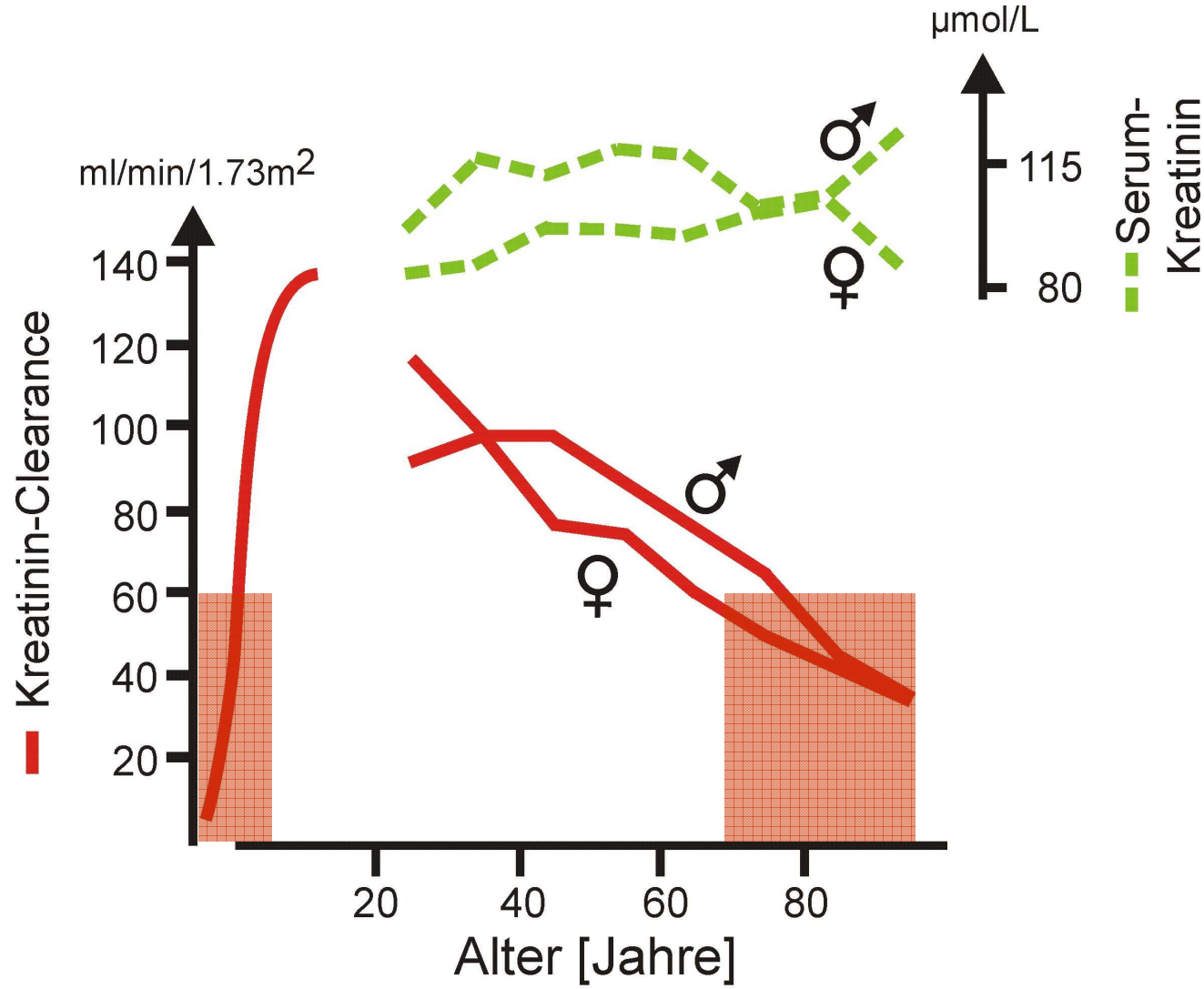
therapeutische Breite

log Konzentration





# Altersabhängigkeit der Niereninsuffizienz





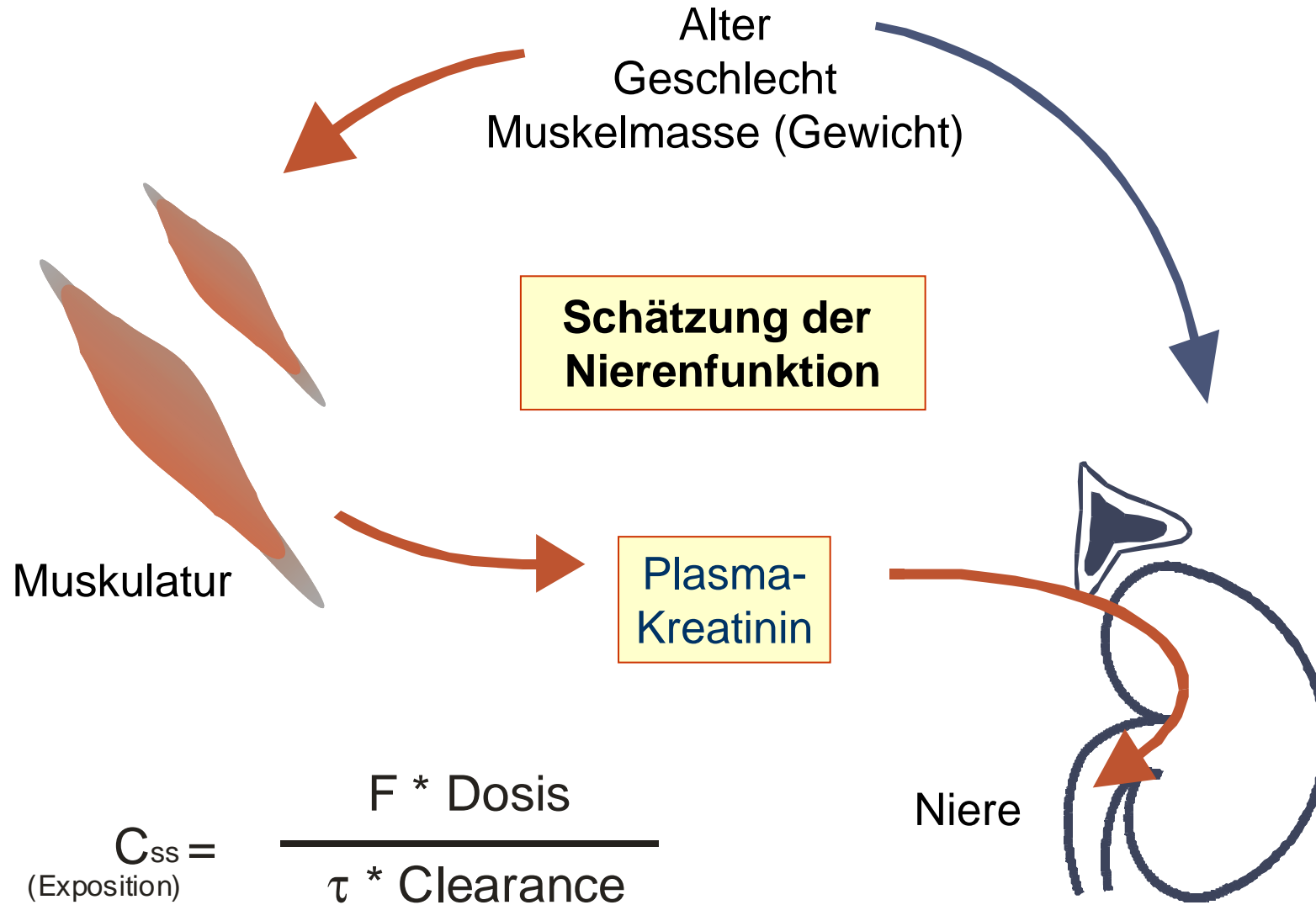


Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Einteilung der Niereninsuffizienz
1	Nierenschaden mit normaler o. erhöhter GFR	<b>≥ 90</b>	Nierenschädigung ohne Niereninsuffizienz
2	Nierenschaden mit gering erniedrigter GFR	<b>60 - 89</b>	Kompensierte Niereninsuffizienz
3	Moderat erniedrigte GFR	<b>30 - 59</b>	Kompensierte Niereninsuffizienz
4	Stark erniedrigte GFR	<b>15 - 29</b>	Präterminale Niereninsuffizienz
5	Nierenversagen	<b>&lt; 15</b>	Terminale Niereninsuffizienz

Niereninsuffizienz

Niereninsuffizienz

→ Dosisanpassung und Kontraindikationen prüfen

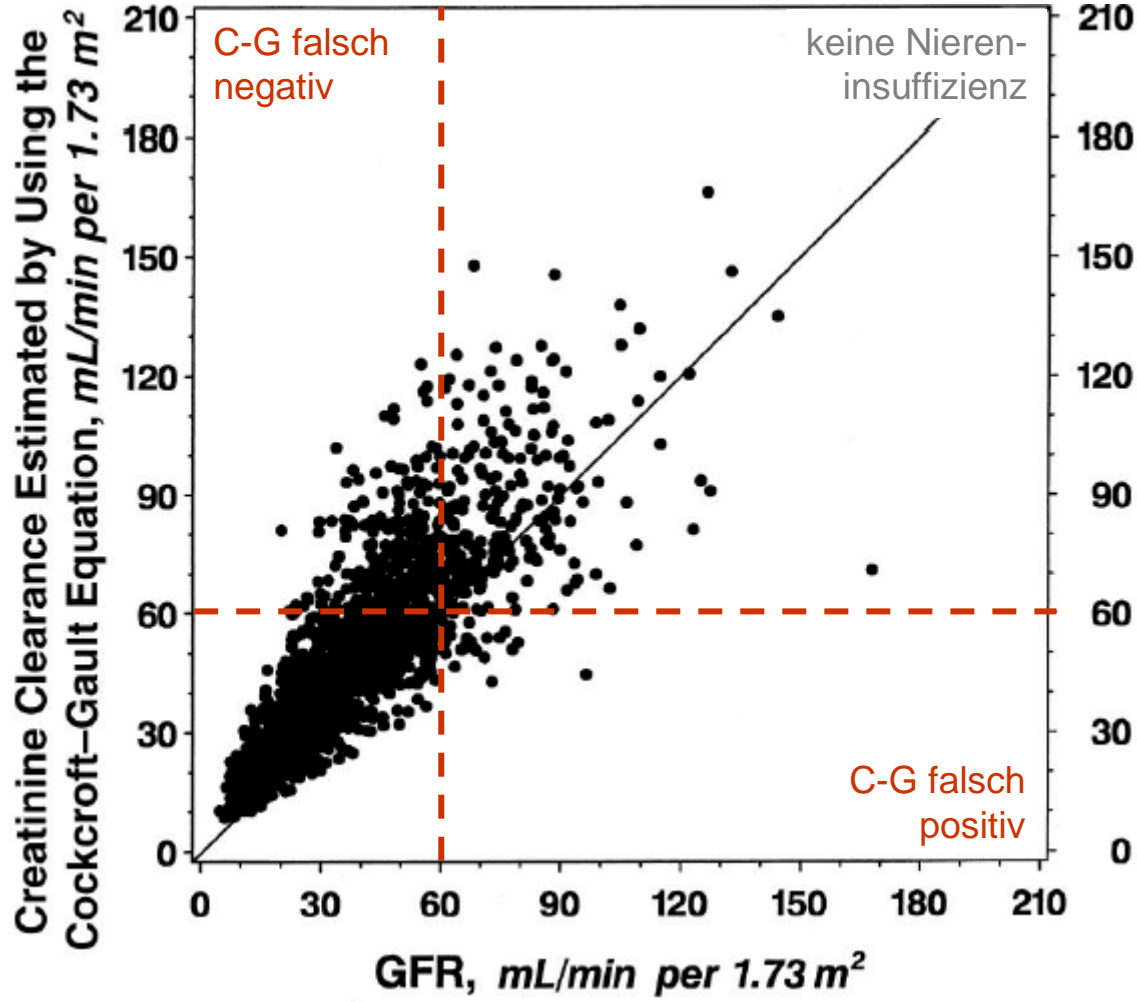




Korrekturfaktoren

$$CL_{\text{crea}} \{ \text{ml/min} \} = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{Gewicht} \cdot k}{\text{Serumkreatinin}} \cdot 72$$

**k = 1 für Männer, 0,85 für Frauen**





$$\text{GFR}_{\text{MDRD}} \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} =$$

$$170 * \text{Serumkreatinin [mg/dl]}^{-0,999} *$$

$$\text{Alter [Jahre]}^{-0,176} *$$

$$\text{Serum-Harnstoff-Stickstoff [mg/dl]}^{-0,170} *$$

$$\text{Albumin [g/dl]}^{+0,318} *$$

$$k_1 *$$

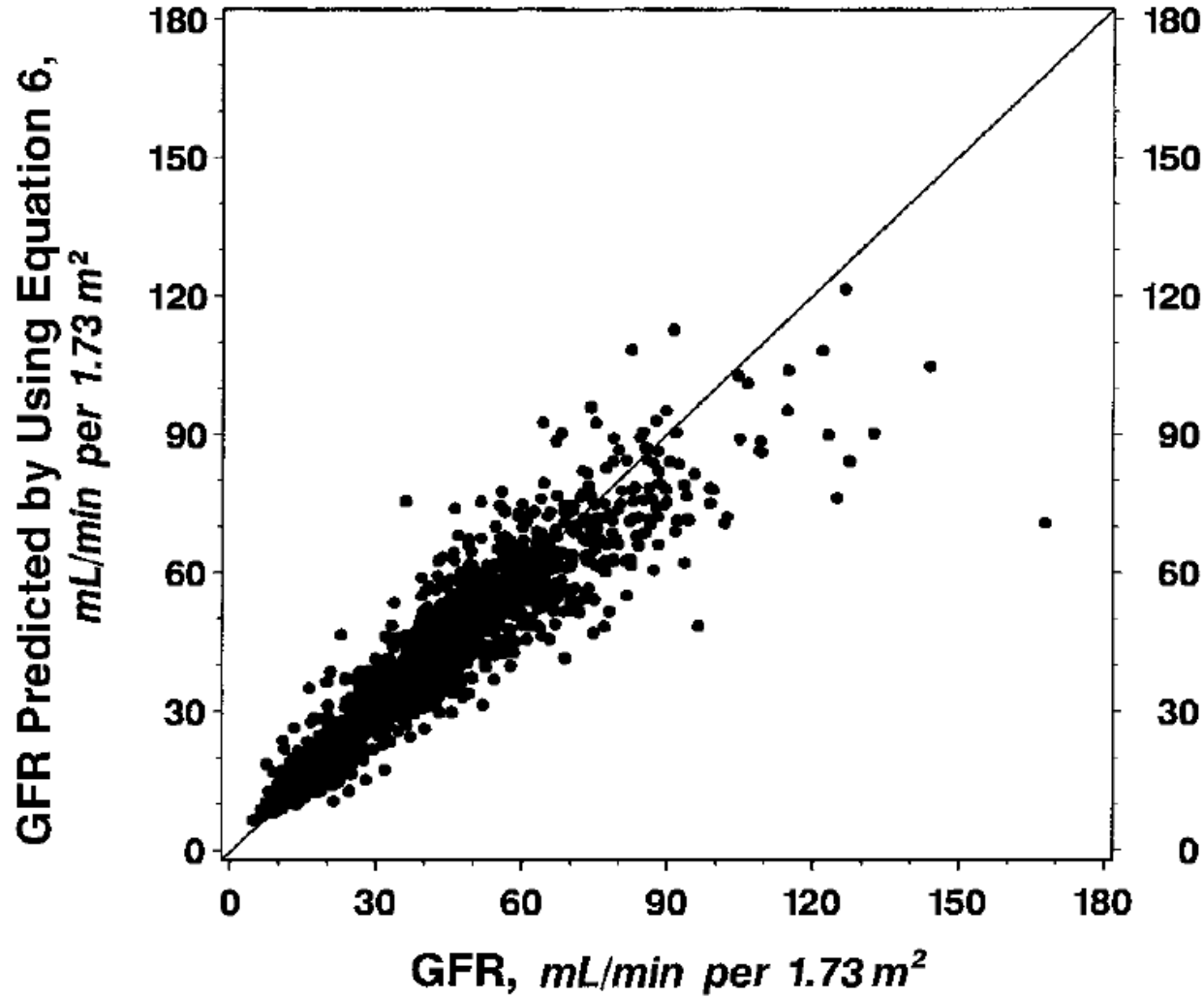
$$k_2$$

$$k_1 = 0,762 \text{ für Frauen}$$

$$k_2 = 1.180 \text{ für Schwarze}$$



Population: alle mit Nierenkrankheit ohne nephrot. Syndrom,  
keine SS, kein D.m., keine Transplantation,  
<70 Jahre





$$\text{GFR}_{\text{MDRD}} \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} =$$

$$175 * \text{Serumkreatinin [mg/dl]}^{-1.154} * \\ (\text{Alter [Jahre]})^{-0.203} *$$

k

k = 1 für Männer; 0.742 für Frauen



## Body Surface Area (BSA)

### Du Bois and Du Bois equation

$$BSA \{m^2\} = Weight \{kg\}^{0.425} \cdot Height \{cm\}^{0.725} \cdot 0.007184$$

### Gehan and George equation

$$BSA \{m^2\} = Weight \{kg\}^{0.51456} \cdot Height \{cm\}^{0.42246} \cdot 0.02350$$

### Haycock equation

$$BSA \{m^2\} = Weight \{kg\}^{0.5378} \cdot Height \{cm\}^{0.3964} \cdot 0.024265$$

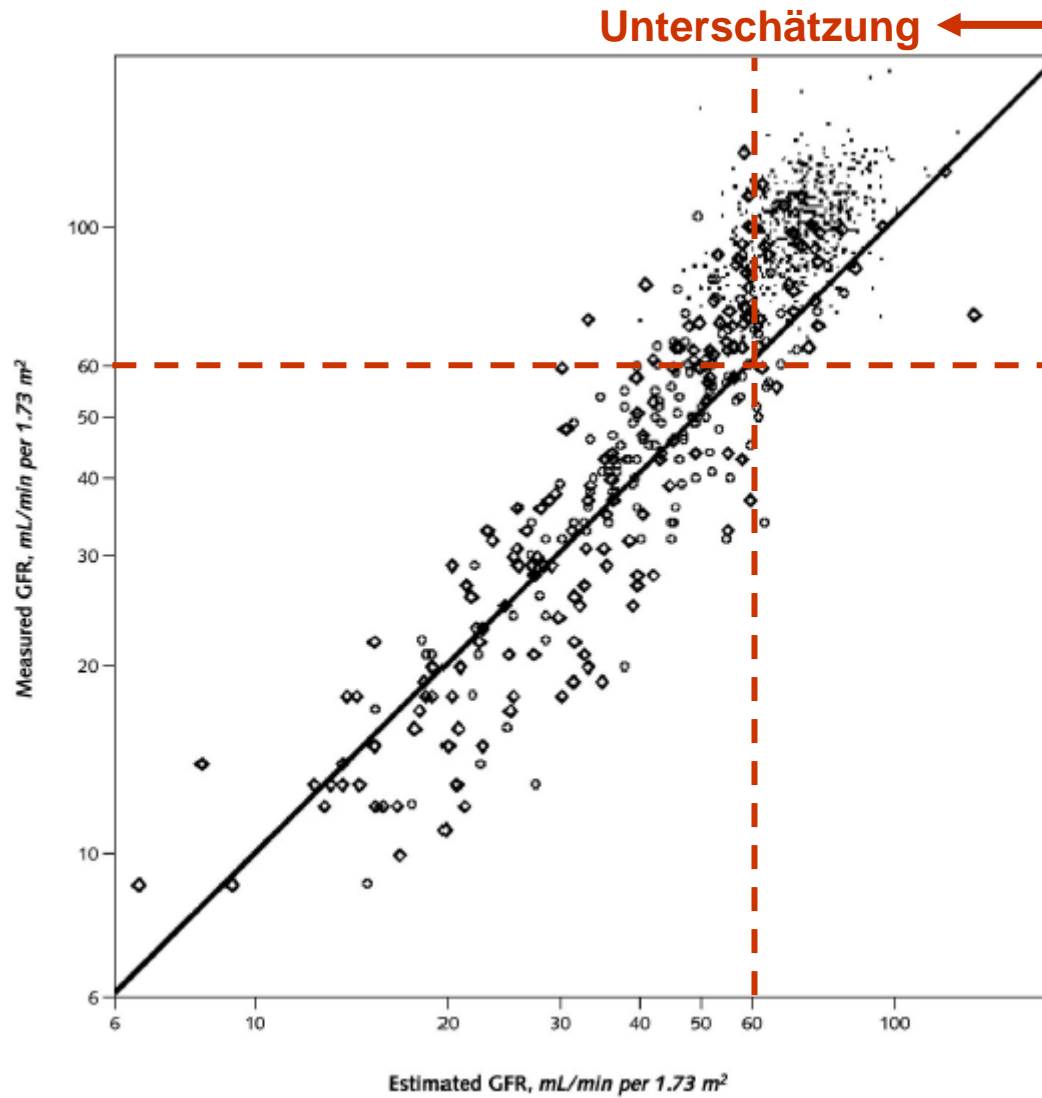
### Mosteller equation

$$BSA \{m^2\} = \sqrt{\frac{Weight \{kg\} \cdot Height \{cm\}}{3600}}$$

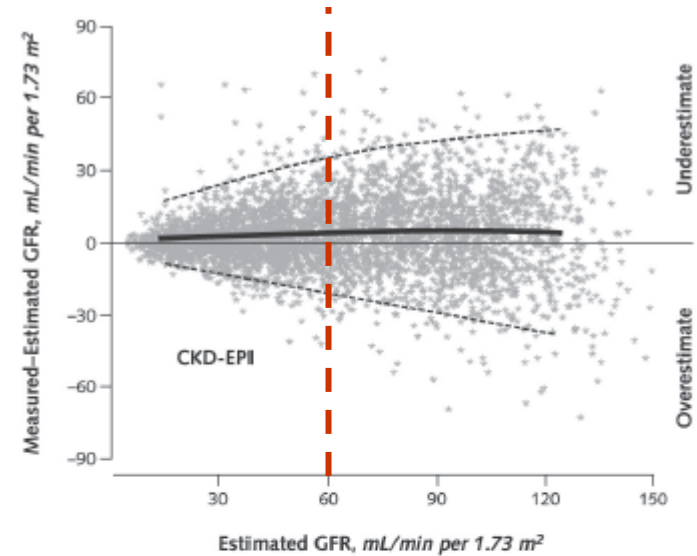




ungeeignet

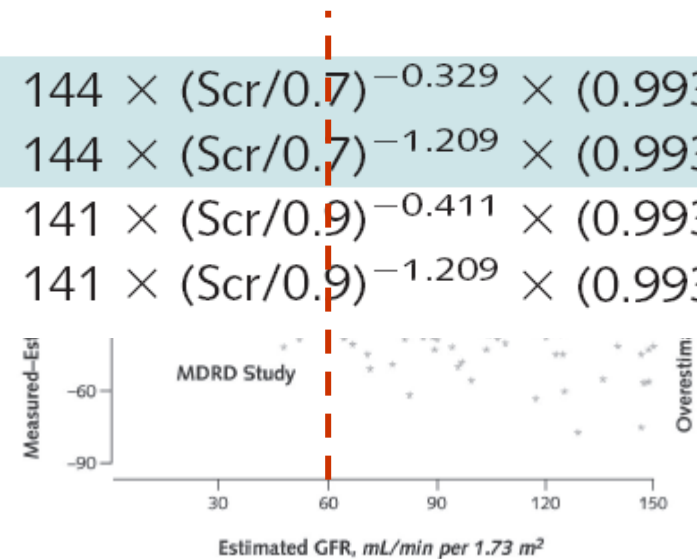


Bei gleichem KG, Alter und Kreatinin unterschätzt MDRD die GFR um 26%



White or other

Female	$\leq 62$ ( $\leq 0.7$ )	$GFR = 144 \times (Scr/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{Age}$
	$> 62$ ( $> 0.7$ )	$GFR = 144 \times (Scr/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$
Male	$\leq 80$ ( $\leq 0.9$ )	$GFR = 141 \times (Scr/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{Age}$
	$> 80$ ( $> 0.9$ )	$GFR = 141 \times (Scr/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$





## Konklusion

- Nierenfunktion sinkt mit zunehmendem Alter  
⇒ 50% der 80-Jährigen mit relevanter N-Insuffizienz
- 15% aller AM werden hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden ⇒ Dosisanpassung häufig notwendig
- Nierenfunktion wird anhand Kreatinin abgeschätzt (Cockcroft-Gault- oder MDRD-Formel)
- CKD-EPI hat Vorteile bei fast normaler Nierenfkt (irrelevant für Dosisindividualisierung)



**Patientin mit Herpes zoster:**

**80 Jahre,  
66 kg,  
Kreatinin 1,4 mg/dl**



## 1. Schritt: Schätzung der GFR

$$\text{GFR}_{\text{Cockcroft-Gault}} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - 80 \text{ [Jahre]}) * 66 \text{ [kg]} * 0,85}{1,4 \text{ [mg/dl]} * 72} = \mathbf{33 \text{ ml/min}}$$

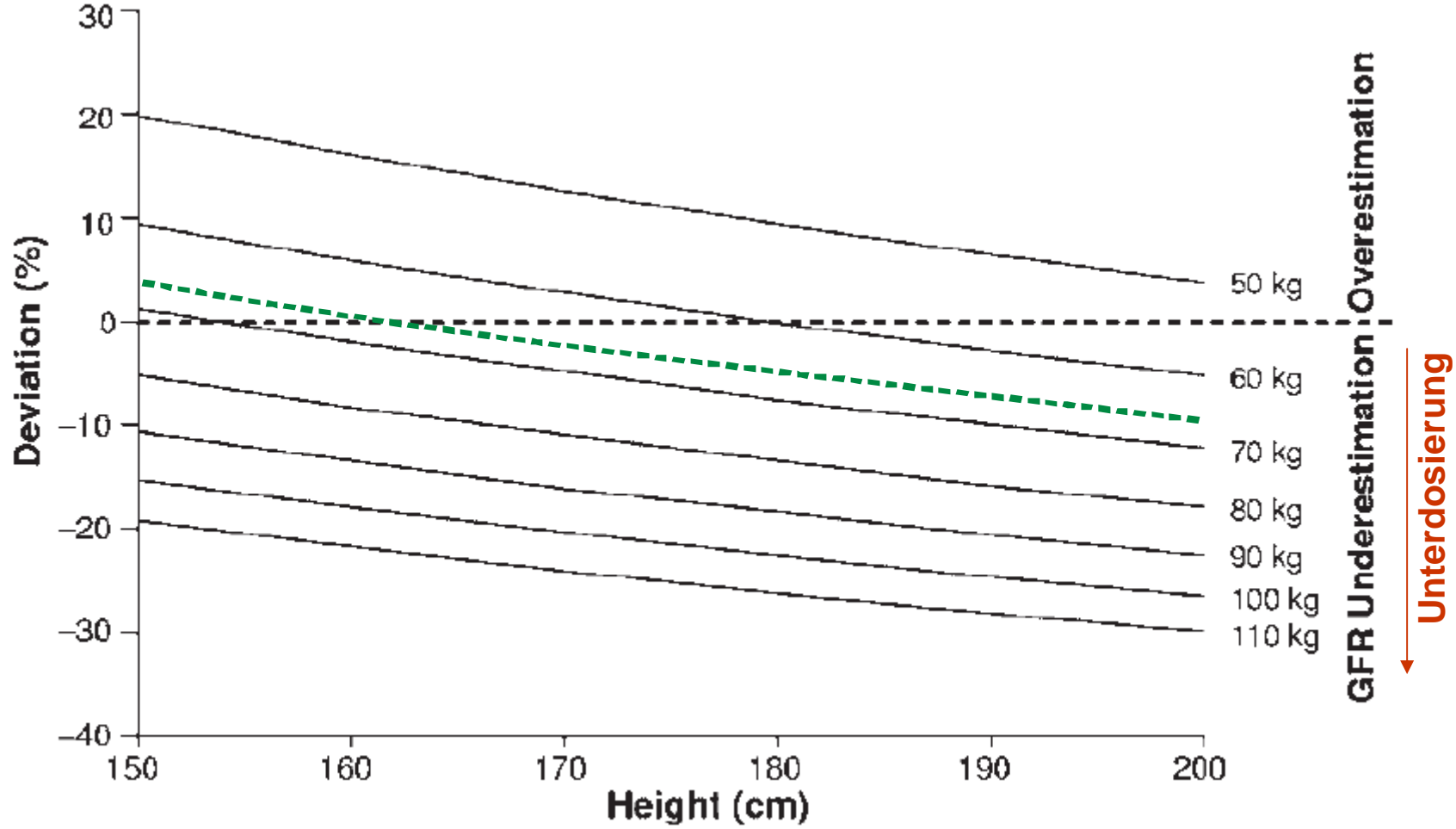
k = 1 für Männer; 0.85 für Frauen

MDRD: 36 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

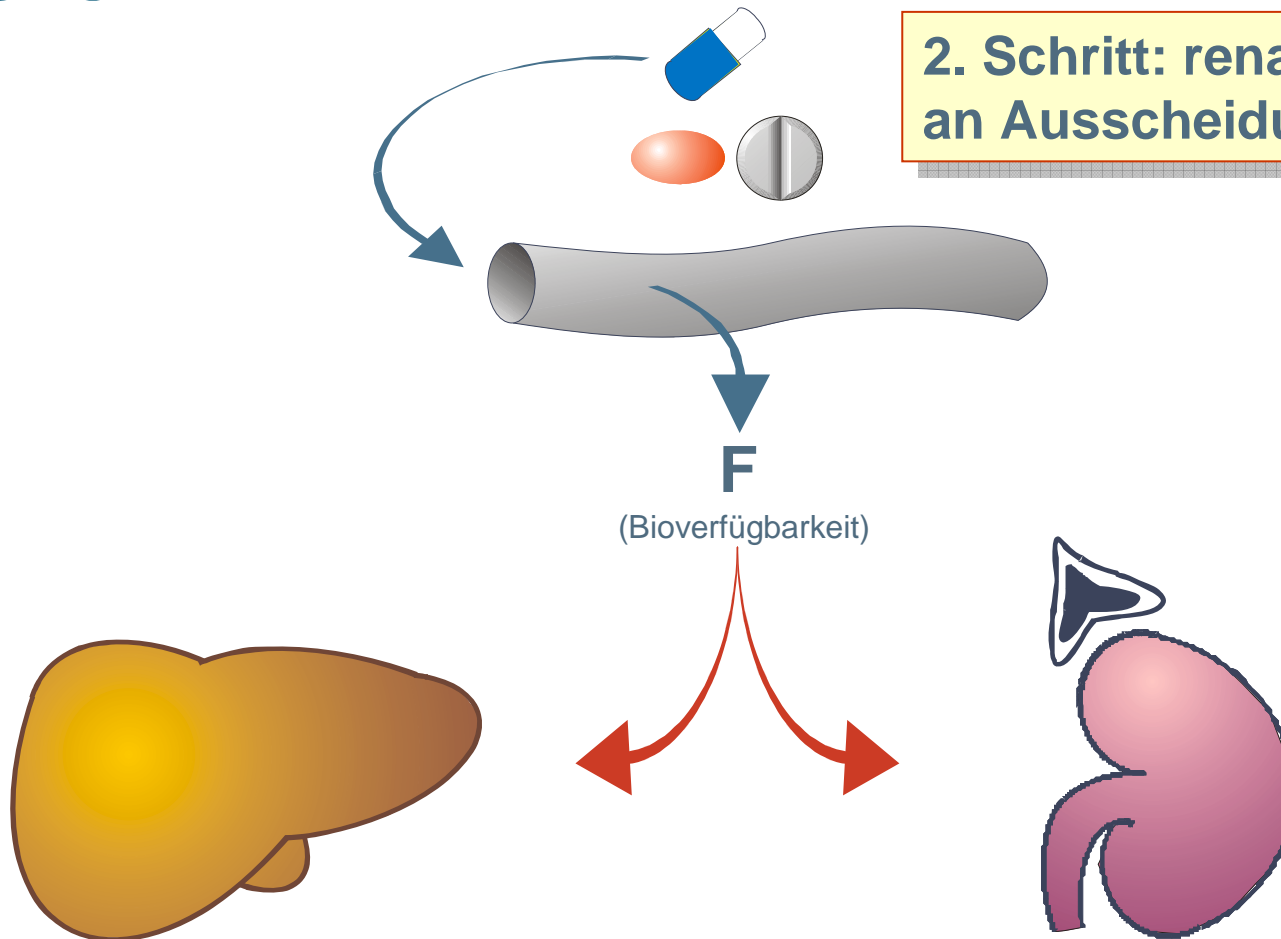


## MDRD ohne Berücksichtigung der Körperoberfläche

Was zählt ist die absolute Clearance, d.h. die MDRD-Werte müssen auf tatsächliche KOF umgerechnet werden.



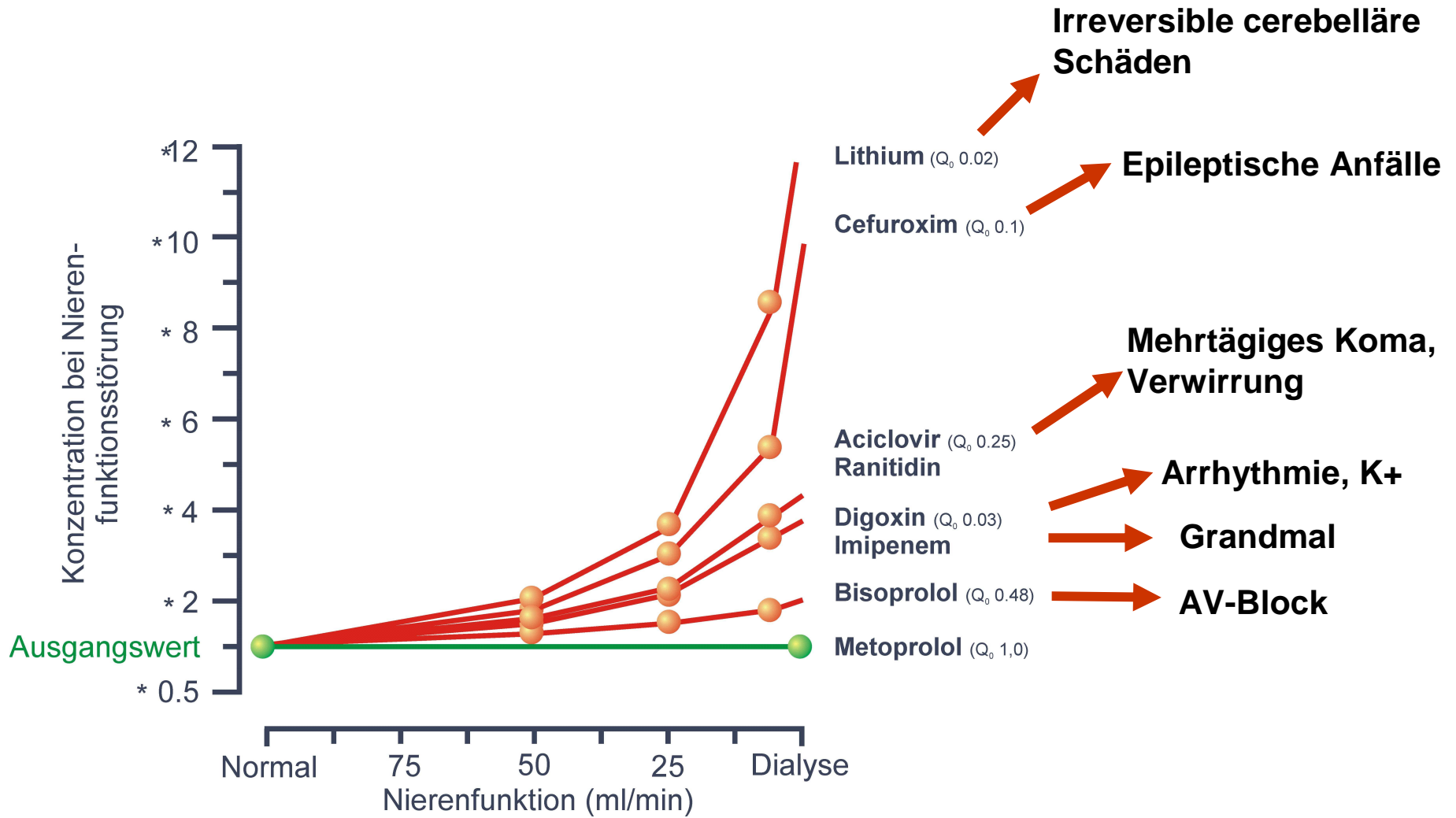
2. Schritt: renale Beteiligung an Ausscheidung klären ( $Q_0$ )



$Q_0$   
(extrarenale Dosisfraktion)

$1-Q_0$   
(renale Dosisfraktion)

→  $Q_0 < 0.5$ : bei Niereninsuffizienz anpassen





**3. Schritt: verbliebene Ausscheidungsleistung berechnen**

$Q_0$  von Aciclovir: 0.25

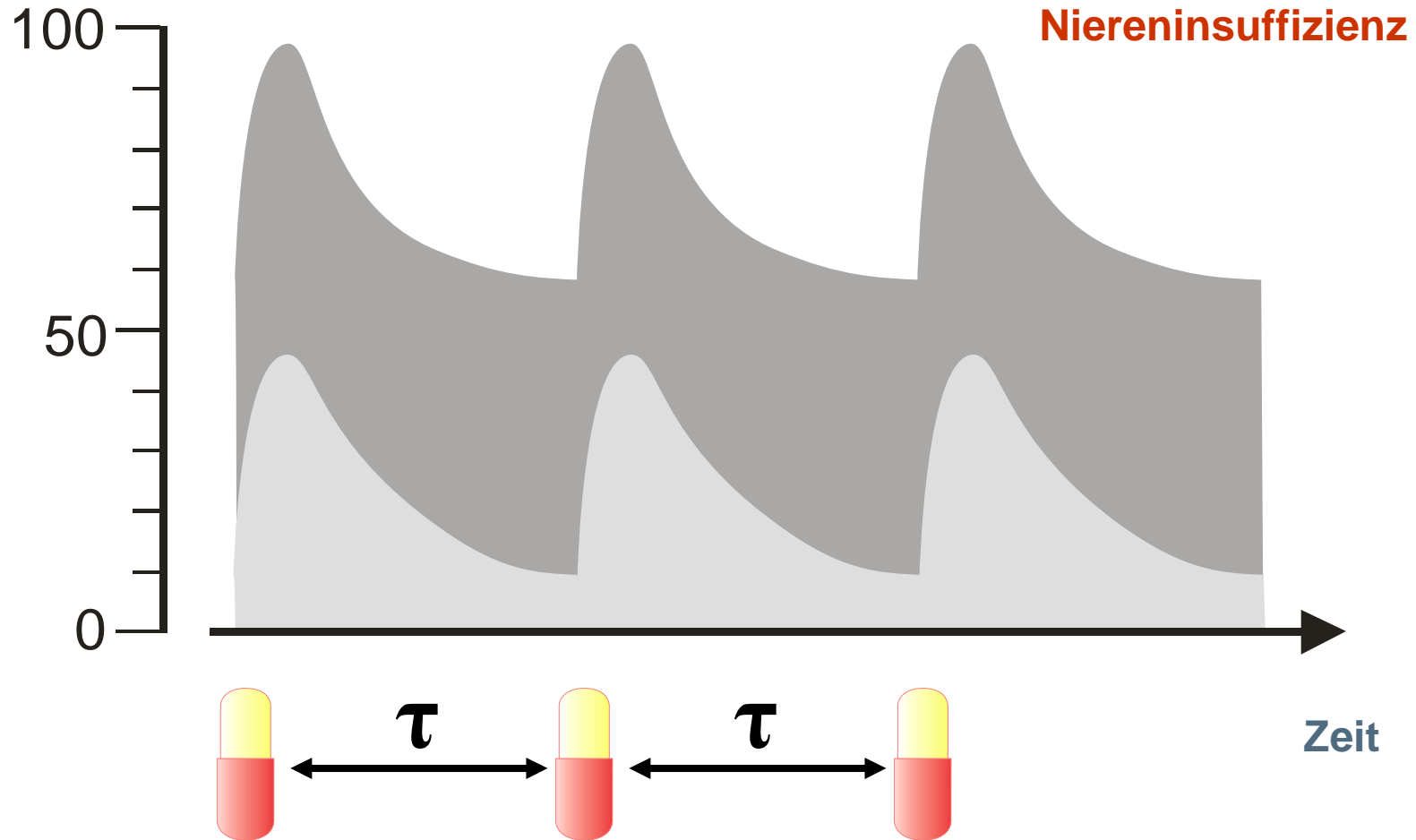
$$Q = \underbrace{Q_0}_{\text{extrarenal}} + \underbrace{(1-Q_0)}_{\text{renal}} * \frac{\text{Kreatinin-Schätzcarence}}{\text{normale Clearance}}$$

$$= 0.25 + (0.75 * \frac{33}{100}) = \mathbf{0.5}$$



### 4. Schritt: Dosisanpassung

Plasma-  
konzentration

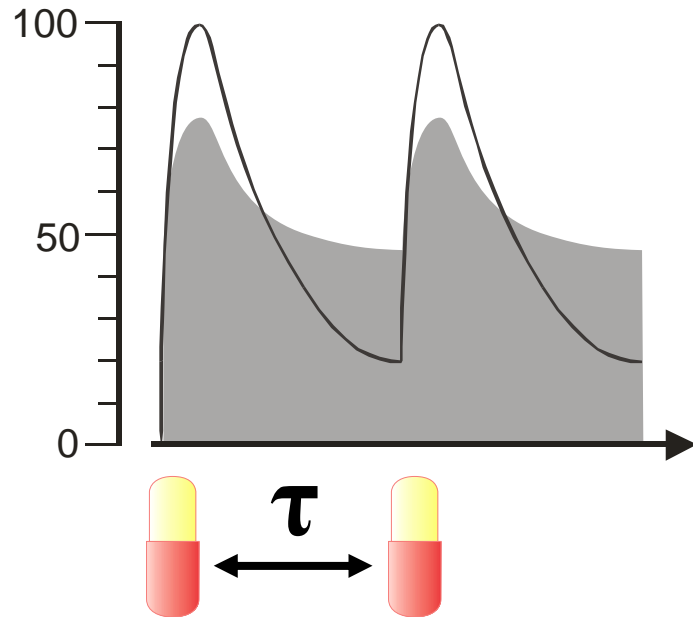


Zeit

### Dosierungsregel 1

$$\text{Dosis} = \text{Dosis}_{\text{normal}} * Q$$

$$\tau = \tau_{\text{normal}}$$

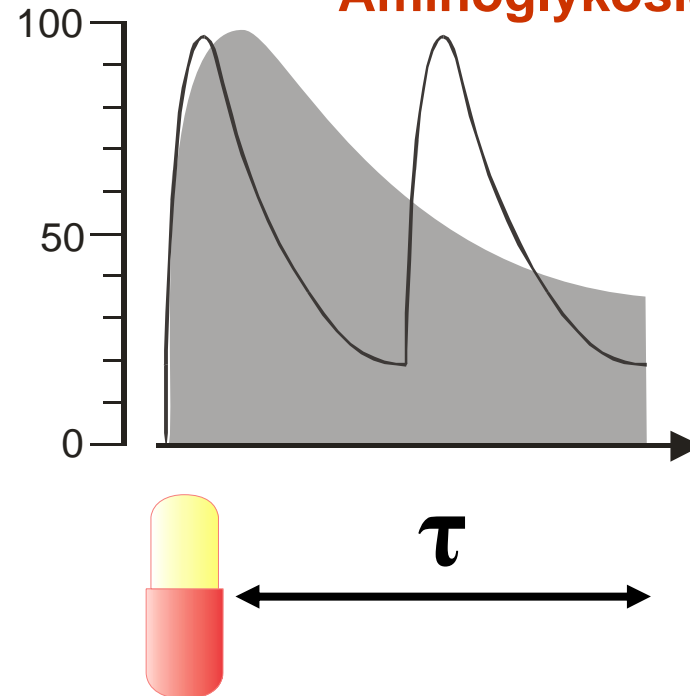


### Dosierungsregel 2

$$\text{Dosis} = \text{Dosis}_{\text{normal}}$$

$$\tau = \tau_{\text{normal}} / Q$$

**Chinolone,  
Aminoglykoside !**

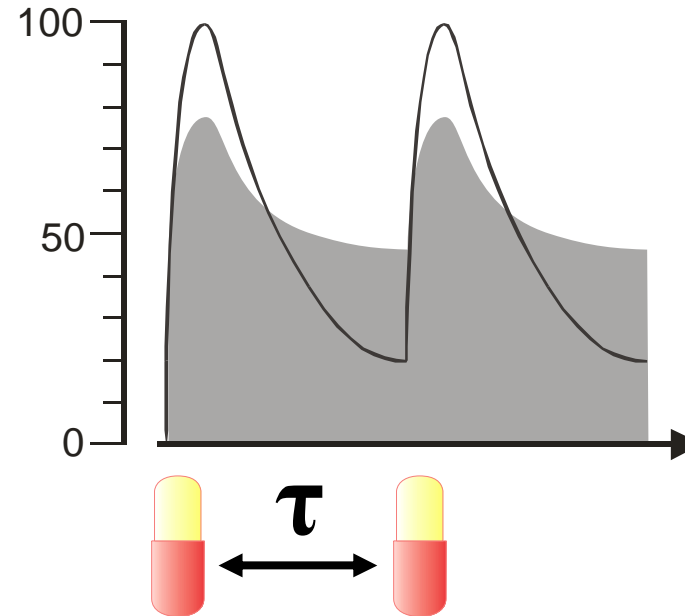




## Dosierungsregel 1

$$\text{Dosis} = \text{Dosis}_{\text{normal}} * Q$$

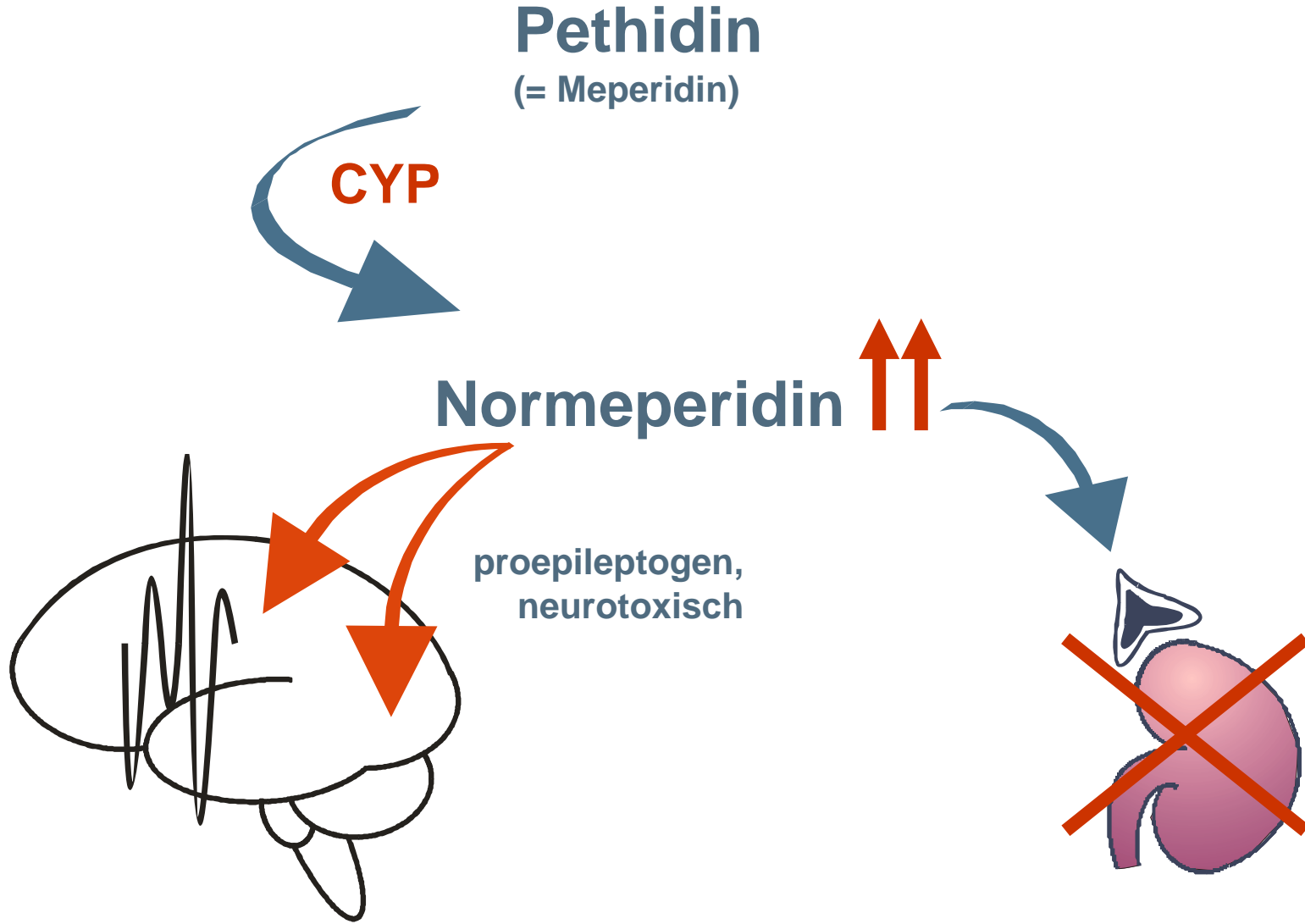
$$\tau = \tau_{\text{normal}}$$



66 kg

Geplante Therapie: 5mg/kg/d Aciclovir  
(3 x tgl.)

$66 \text{ kg} * 5\text{mg/kg/d} * 0.5 (Q) = 165 \text{ mg Aciclovir}$   
(3 x tgl.)





[www.dosing.de](http://www.dosing.de)

# DOSING

Hilfsmittel zur Arzneimittel-Anwendung & -Sicherheit

Diese Dienstleistung richtet sich ausschließlich an Fachleute aus dem Gesundheitswesen, wie Ärzte, Apotheker oder Pflegepersonal.

Diese Dienstleistung wird ausschließlich durch die Universität Heidelberg und damit aus Mitteln des Landes Baden-Württemberg finanziert.

Die Webseite [www.dosing.de](http://www.dosing.de) nimmt keine Werbung an.

## Dosierung bei Niereninsuffizienz

Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli  
Abt. Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie  
Universitätsklinikum  
Im Neuenheimer Feld 410  
69120 Heidelberg  
Deutschland  
Tel.: +49 6221 56 8740  
Fax: +49 6221 56 4642

Alle Rechte vorbehalten. Copyright © 1998 - 2010 Abt. Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinikum Heidelberg.  
Bitte beachten Sie unseren [Haftungsausschluss \(Disclaimer\)](#).

Letzte Aktualisierung: 04.11.2010



[Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie](#)

[Universitätsklinikum](#)

[D - Heidelberg](#)

[Haftungsausschluss](#)

[Datenschutz](#)

[Impressum](#)



Wir befolgen den [HONcode Standard für vertrauenswürdige Gesundheitsinformationen](#).  
Kontrollieren Sie dies hier.



## Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

### Arzneimittelliste

Bitte wählen Sie aus der Liste das gewünschte Arzneimittel aus:

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

- ↑ [Abacavir](#) • [Acebutolol](#) • [Acemetacin](#) • [Acenocoumarol](#) • [Acetaminop](#)
- [Acetazolamid](#) • [Acetylcystein](#) • [Acetyldigoxin \(= Beta-Acetyldigoxin\)](#)
- [Aciclovir](#) • [Acipimox](#) • [Acitretin](#) • [Adenosin](#) • [Alfentanil](#) • [Alfuzosin](#) • [Allog](#)
- [Amantadin](#) • [Ambroxol](#) • [Amifostin](#) • [Amikacin](#) • [Amilorid](#) • [Aminogluteth](#)
- [Aminosalicylsäure](#) • [Amiodaron](#) • [Amitriptylin](#) • [Amlodipin](#) • [Amoxicilli](#)
- [Ampicillin](#) • [Aprotinin](#) • [Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz](#)
- [Azapropazon](#) • [Azathiop](#)

- ↑ [Bacampicillin](#) • [B](#)
- [Bendroflumethiazid](#) • [P](#)

#### Aciclovir

Qo *	0.25	Die vorhandenen Daten lassen eine genaue Berechnung des Qo-Wertes nicht zu. Der angegebene Wert ist eine Schätzung basierend auf Daten in Nierengesunden.
HWZ **	3 h	
Allgemeines	Der Hersteller empfiehlt bei Herpes-simplex-Infektionen die orale Dosis wie folgt zu reduzieren: Kreatinin-Clearance < 10 mL/(min × 1.73 m <sup>2</sup> ): 200 mg 2 mal täglich (alle 12 h). Bei der intravenösen Applikation wird folgende Dosierung empfohlen: Kreatinin-Clearance > 50 ml/min: Dosis = 100 %, Dosierungsintervall = 8 h, Kreatinin-Clearance 25 - 50 ml/min: Dosis = 100 %, Dosierungsintervall = 12 h, Kreatinin-Clearance 10 - 25 ml/min: Dosis = 100 %, Dosierungsintervall = 24 h.	
Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Aciclovir kann selten vorübergehende Erhöhungen des Serumharnstoffs und Kreatinins, sowie Nierenfunktionsstörungen verursachen. Selten und unter anderem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die höhere Dosen als empfohlen erhielten, wurde über reversible neurologische Reaktionen, besonders Schwindel, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Schläfrigkeit und Krampfanfälle berichtet. Ebenfalls überwiegend bei diesen Patienten wurde in Einzelfällen über Symptome von Psychosen und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma berichtet.	

\* Qo = Extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion

\*\* HWZ = Dominante Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion



### Aktuelle Nierenfunktion

Bitte Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Serumkreatinin Ihres Patienten eingeben:

$$\text{Kreatinin-Schätzclearance} = \frac{(150 - \text{Alter } [74] \text{ Jahre}) \times \text{Gewicht } [65] \text{ kg} \times k \text{ [Frau 0.9]}}{\text{Serumkreatinin } [1.3] \text{ [mg/100ml]}} = 39 \text{ ml/min}$$

k = Geschlechtskonstante

Berechnen



### Individuelle Aciclovir-Elimination

Der Berechnung liegt eine Kreatinin-Schätzclearance von 39 ml/min zugrunde.

Die geschätzte Ausscheidungskapazität Ihres Patienten beträgt 54 % der Ausscheidungskapazität eines Nierengesunden.

Damit beträgt die geschätzte Eliminations-Halbwertszeit etwa 5.5 h.

### Dosisoptimierung

- 1) Erniedrigung der Erhaltungsdosis auf 54 % der Dosis eines Nierengesunden (Dosierungsintervall unverändert) oder
- 2) Verlängerung des Dosierungsintervalls um den Faktor 1.8 (Erhaltungsdosis unverändert) oder
- 3) Kombination von 1) und 2), damit Therapieschema praktikabel ist.

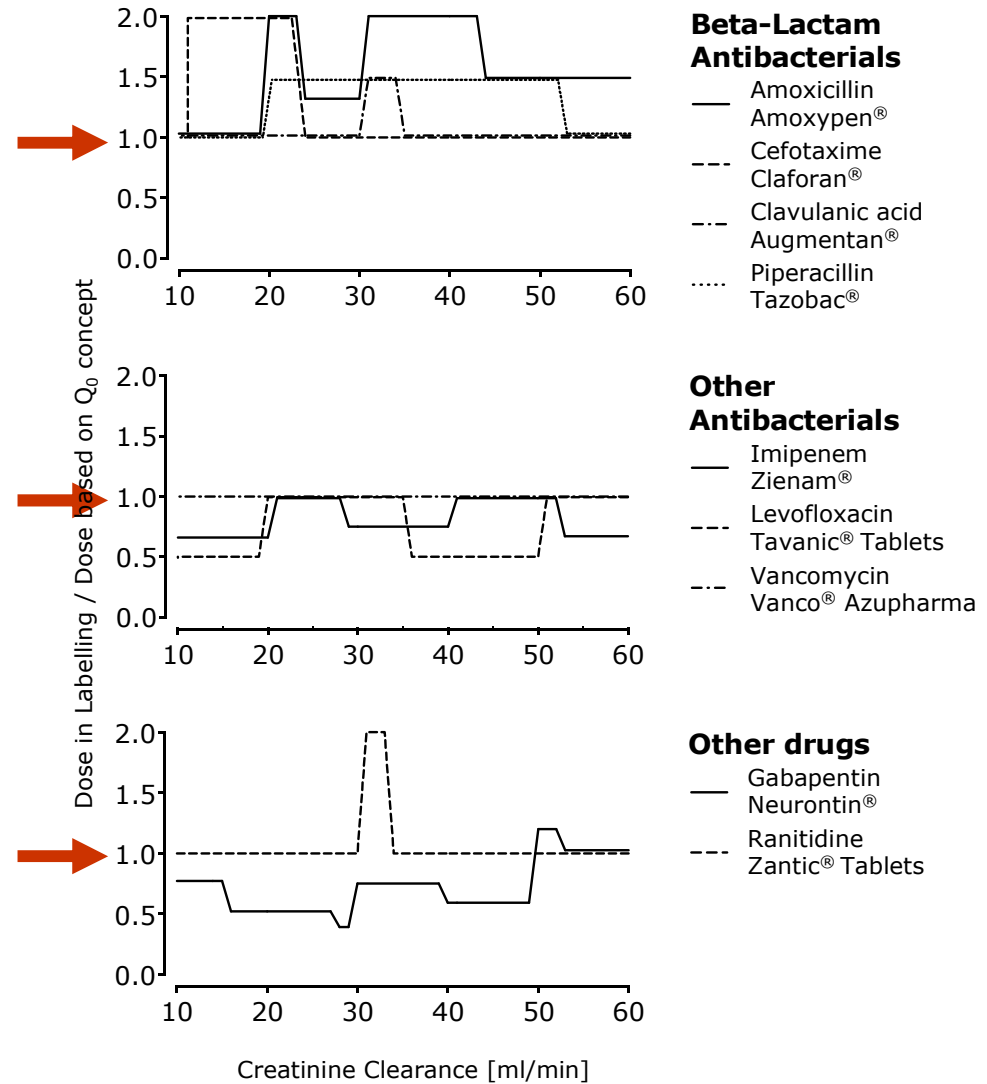
### Referenzen





### Informationsdefizite der deutschen Fachinformation

- 35% ohne Angabe zur Dosierung bei Niereninsuffizienz
- 4% der Dosisempfehlungen beziehen sich auf Kreatinin (statt Clearance)
- Empfohlene Dosierungsschemata stimmen nicht mit kinetischen Prinzipien überein



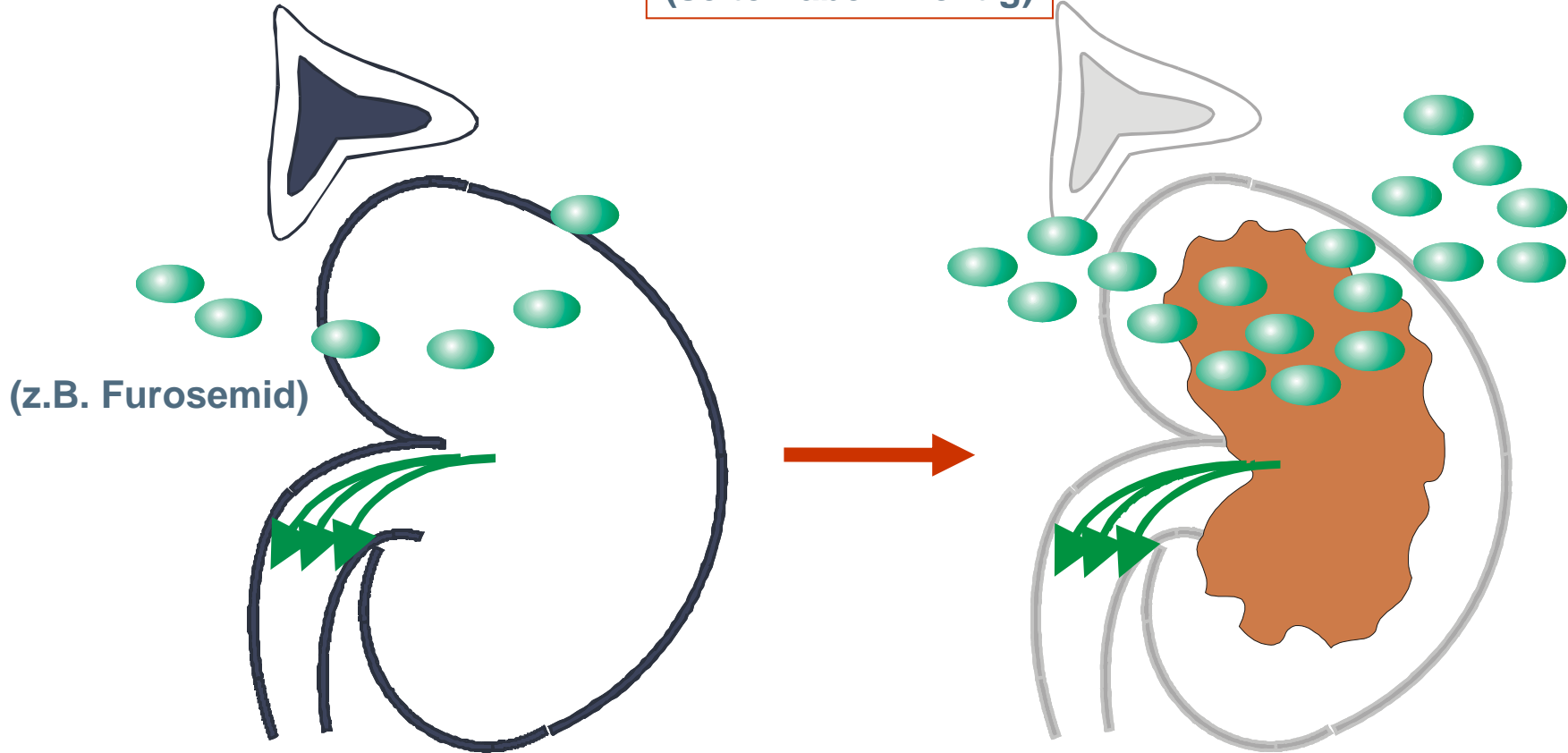


## Konklusion

- Niereninsuffizienz nicht verpassen (Schätzformel statt Kreatininwert verwenden)
- Je kleiner der  $Q_0$ -Wert (s. [www.dosing.de](http://www.dosing.de)) und je enger die therap. Breite, desto eher muss ein AM an die Nierenfkt. angepasst werden.
- Dosisanpassung erfordert absolute Clearance (Vorteil von Cockcroft-Gault).
- Es ist meist egal, ob Einzeldosis oder Dosierungsintervall angepasst wird (Ausnahmen: Aminoglykoside, Chinolone)
- Konsequente Dosisanpassung = Verkürzung der Hospitalisation

Niere = Wirkort

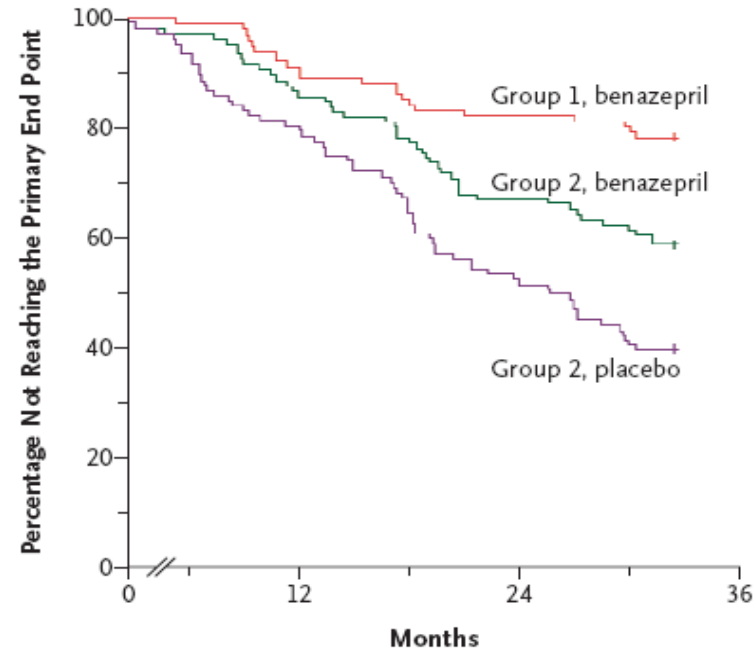
**2. Fall**  
(selten aber wichtig)



**Erhöhter Dosisbedarf bei Niereninsuffizienz**  
(bei Arzneimitteln mit Wirkort Niere  
wie z.B. Diuretika, ev. auch ACE-Hemmer)



**Besseres Outcome unter hochdosierter ACE-Hemmer-Therapie**  
(trotz Akkumulation des aktiven Metaboliten)



No. at Risk				
Group 1, benazepril	102	96	84	40
Group 2, benazepril	107	96	73	32
Group 2, placebo	108	88	59	22

**Figure 2.** Kaplan–Meier Estimates of the Percentage of Patients Not Reaching the Primary Composite End Point of a Doubling of the Serum Creatinine Level, End-Stage Renal Disease, or Death.

Group 1 had a serum creatinine level of 1.5 to 3.0 mg per deciliter, and group 2 had a serum creatinine level of 3.1 to 5.0 mg per deciliter at baseline.



Nephrotoxische Substanzen

## 3. Fall (selten aber wichtig)

**andere Toxizität**  
(bei Niereninsuffizienz kontra-  
indiziert wegen erheblicher  
systemischer Risiken)

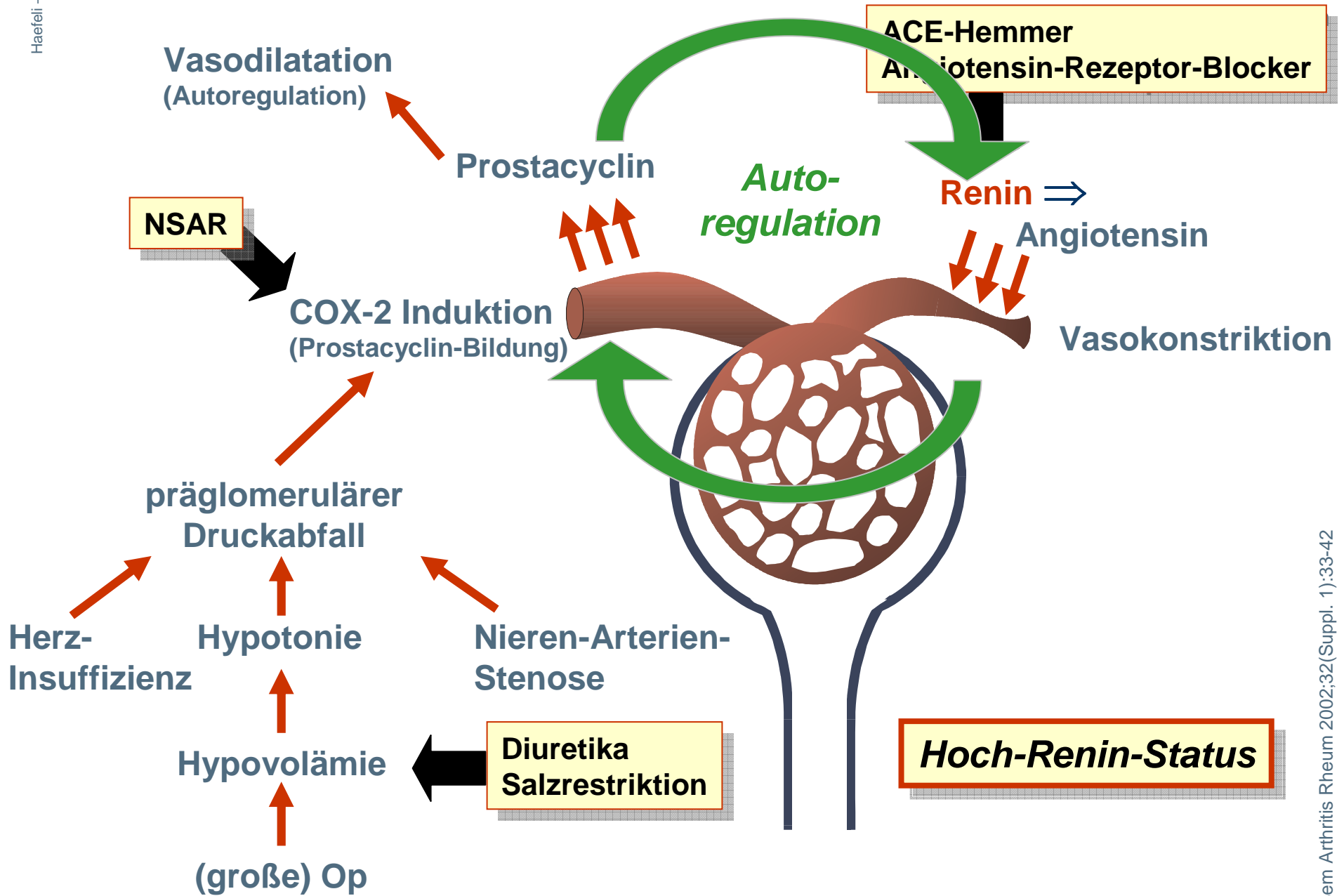
(z.B. Gd-haltige KM  
Metformin,  
NSAR)

(z.B. Röntgen-KM)

**Nephrotoxizität**  
(bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion  
zu vermeiden, da kritische Verschlechterung  
der Funktion dadurch möglich wird)

**Risikofaktoren**  
vorbestehende NI, D.m.,  
Hypovolämie, hyperosmolares KM,  
hohe KM-Menge

**Kontraindikation bei  
Niereninsuffizienz**



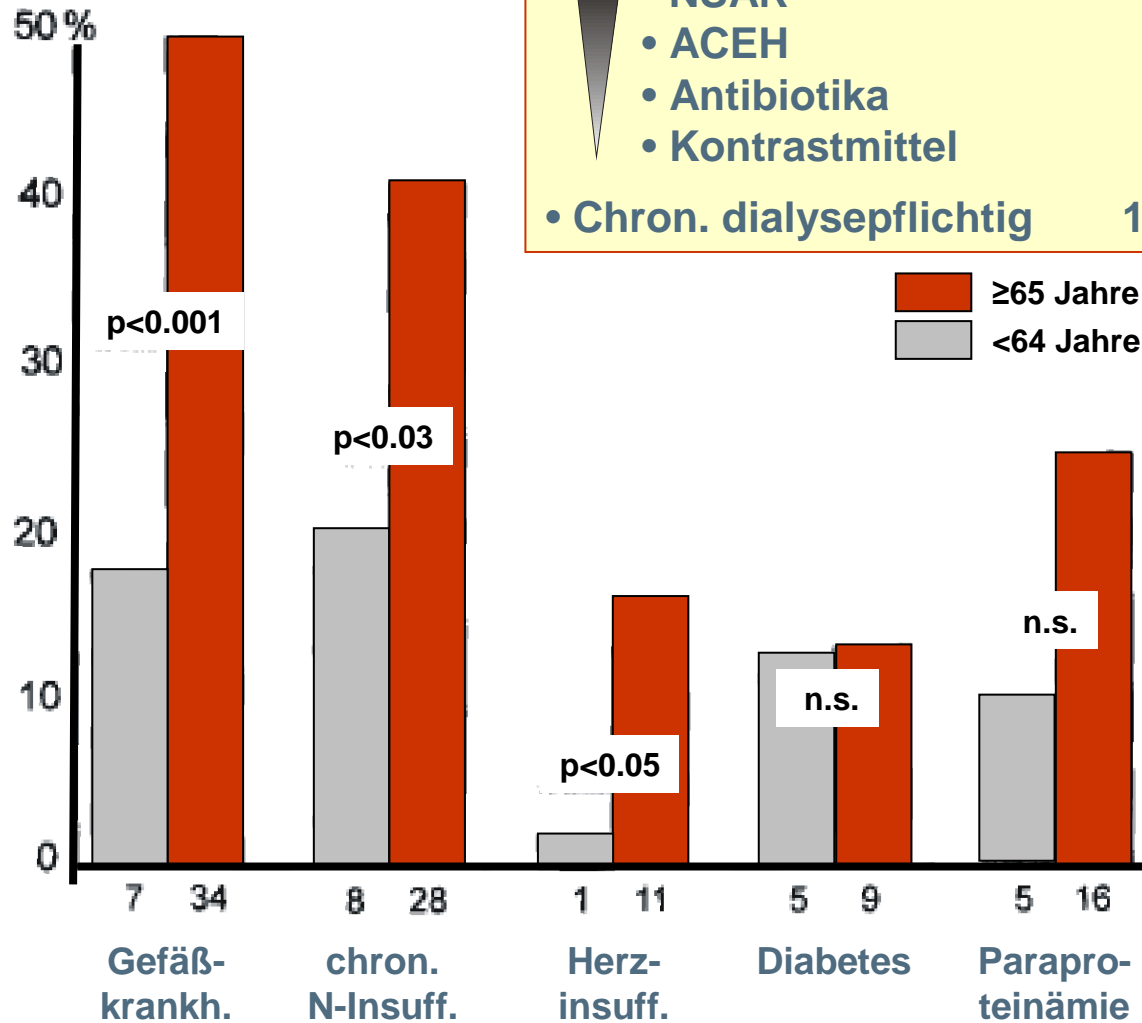


# Komorbidität bei akutem Nierenversagen

Risikopopulationen

## Akutes Nierenversagen

- Mortalität 25%
- Arzneimittelbedingt 36%
  - NSAR
  - ACEH
  - Antibiotika
  - Kontrastmittel
- Chron. dialysepflichtig 14%





## Take-home-Messages I

- Gewisse Arzneistoffe müssen bei Niereninsuffizienz höher dosiert werden  
⇒ z.B. Schleifendiuretika,  
wahrscheinlich auch ACEH
- Andere Arzneimittel können Nierenfunktion zum Erliegen bringen  
⇒ z.B. NSAR, ACEH, Kontrastmittel
- **Risikopatienten erkennen!**  
Risiko ist abhängig von Komorbidität (D.m., Hypovolämie, Herzinsuffizienz)
- Gewisse Arzneistoffe können bei Niereninsuffizienz zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen  
⇒ z.B. Metformin (Laktazidose),  
Spironolacton (Hyperkaliämie)





## Take-home-Messages II

- Cockcroft-Gault und MDRD sind beide geeignet für Dosisanpassung (aber nur als absolute Clearances  $\Rightarrow$  Umrechnung der MDRD)
- C-G und MDRD überschätzen Clearance bei Lebercirrhose ( $\Rightarrow$  Messung der GFR)
- Neue Schwartz-Formel bei Kindern geeignet und praktikabel (J Am Soc Nephrol 2009;20:629)
- C-G und MDRD überschätzen Clearance bei Schwangerschaft ( $\Rightarrow$  Messung der GFR, CAVE: „verdünnte“ Kreatininwerte)

## Take-home-Message III

- Konsequente Dosisanpassung ist gute Behandlungspraxis und verkürzt die Hospitalisationsdauer