

UniversitätsKlinikum Heidelberg




Arzneimittel-Dosierung bei Niereninsuffizienz

Walter E. Haefeli, MD

Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie
Universität Heidelberg
walter.emil.haefeli@med.uni-heidelberg.de

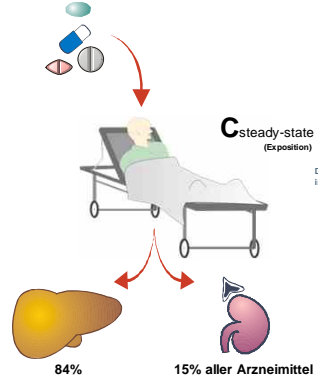
Schritt 14
Haupt-Übersicht

Übersicht

- Clearance-Konzept**, klinisch relevante Clearance-Änderungen
- Einfluss der **Niereninsuffizienz** auf die **Arzneistoff-Clearance**
 - renal ausgeschiedene Arzneistoffmenge
 - extrarenale Ausscheidung
- Dosisanpassung**
 - Nierenfunktionsmessung
 - AUC- vs. C_{max}-orientiert
- Besonderheiten** der Dosisanpassung
 - Aktive/toxische Metaboliten
 - Änderung der Konzentrations-Wirkungskurve
- Konsequenzen (fehlender) Anpassung**, klinische Relevanz
- Herausforderung: **Umfassende Beurteilung der Arzneistoff-Clearance**

Schritt 13
Haupt-Übersicht

Arzneimittel-Exposition: Clearance



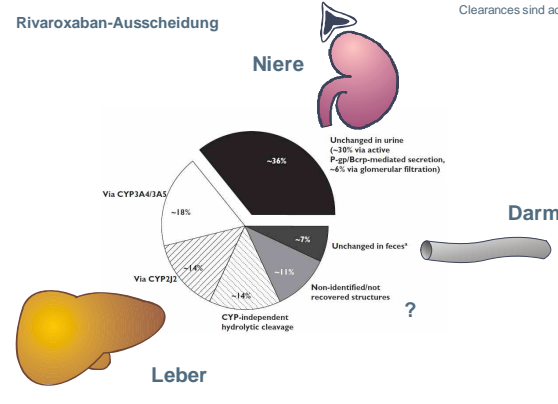
$$C_{\text{steady-state (Exposition)}} = \frac{F \cdot \text{Dosis}}{\tau \cdot \text{Clearance}}$$

Bioverfügbarkeit
Dosisierungsintervall

Schritt 14
Haupt-Übersicht

Rivaroxaban-Ausscheidung

Clearances sind additiv



Niere
Darm
Leber

Unchanged in urine (~34% via active P-gp/Bcrp-mediated secretion, ~4% via glomerular filtration)

Via CYP3A4/3A5 ~18%

Via CYP2J2 ~14%

CYP-independent hydrolytic cleavage ~11%

Unchanged in feces* ~7%

Non-identified recovered structures ~4%

Br J Clin Pharmacol 2013; 76: 455

Schritt 15
Haupt-Übersicht

Rivaroxaban-Ausscheidung

Clearances sind additiv

Clearance = Leber + Niere + Darm + ?

100% = ~~4%~~ + ~~3%~~ + ~~7%~~ + ~~1%~~

Exposition bei Ausfall des entsprechenden Clearance-Mechanismus

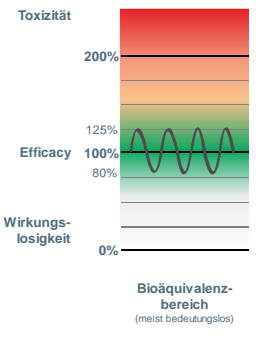
Exposition = (C_{steady-state})

Leber	Niere	Darm	?
192% (Child-Pugh B 160%)	156% (mittelschw. NI 130%)	108%	112%

Schritt 16
Haupt-Übersicht

Steady-state bei unterschiedlicher Clearance

Relevanz von Clearance-Änderungen abhängig von therapeutischer Breite



Toxizität: 0%, 125%, 200%

Efficacy: 0%, 80%, 100%, 125%


Wirkungslosigkeit: 0%

Bioäquivalenzbereich (meist bedeutungslos)

7. **Take-Home-Messages**

Take-Home-Messages

- Clearances sind additiv.
- Konzentrationsanstiege um 100% bzw. Halbierung der Exposition sind häufig klinisch relevant

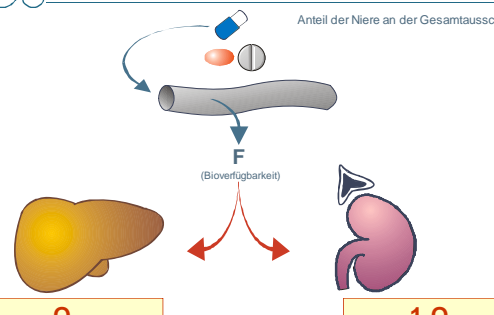


8. **Übersicht**

2. Einfluss der Niereninsuffizienz auf die Arzneistoff-Clearance renal ausgeschiedene Arzneistoffmenge extrarenale Ausscheidung

9. **Q_e-Konzept**

Anteil der Niere an der Gesamtausscheidung



Q₀ (extrarenal eliminierte Dosisfraktion)

1-Q₀ (renal eliminierte Dosisfraktion, unter Berücksichtigung von F)

→ Q₀ < 0.5: bei Niereninsuffizienz anpassen

10. **Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz → 75% wird renal eliminiert**

Aciclovir

Q _e *	0.25	[1]
HWZ**	3.0 h	[1]

Weniger als 15% der Aciclovir-Dosis wird als 9-Carboxymethoxymethylguanin (CMMG), 1% der Dosis wird als 8-Hydroxy-Aciclovir (8-OH-ACV) ausgeschieden [2].

UAW an der Niere und Harnwegen: Aciclovir ist nephrotoxisch und kann ein akutes Nierenversagen verursachen. Dieses ist in der Regel reversibel [1].

UAW bei Niereninsuffizienten Patienten: Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko für neurologische Nebenwirkungen (z.B. Ataxie, Dysarthrie, Verwirrtheit, Halluzinationen, Koma), die verzögert auftreten und nach Absetzen meist irreversibel waren [1, 2, 6].

Studien bei Niereninsuffizienz: Aciclovir ist dialysierbar; dabei wird die Plasmaplasmaabwertzeit von 15.5 h bei chronischer Niereninsuffizienz auf 5.7 h gesenkt; gleichzeitig fallen die Plasmaspiegel um 62% [1, 4]. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind die Plasmapkonzentrationen von Aciclovir und dessen Metaboliten CMMG erhöht; dabei treten vermehrt neurologische Nebenwirkungen auf [5].

Renale Kontraindikation: Keine angegeben [1, 3].

* Q_e = Extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion
** HWZ = Dominante Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion

Klinisches Management

Für diesen Arzneistoff kann eine Dosisreduktion (bzw. eine Verlängerung des Dosisintervalls) bei eingeschränkter Nierenfunktion nach dem Q_e-Konzept berechnet werden. Bei einer möglichen Therapieanpassung muss jedoch unbedingt auch die klinische Situation des Patienten im Einzelfall berücksichtigt werden. Zusätzlich sind die Angaben in den Fachinformationen der jeweiligen Fertigungsmittel zu beachten.

Der Hersteller empfiehlt die Dosis wie folgt zu reduzieren [1, 3]:

Orale Applikation:

- Herpes-simplex-Infektion
- Kreatinin-Clearance < 10 ml/min: 200 mg 2 mal täglich (alle 12 h).
- Herpes-zoster-Infektion
- Kreatinin-Clearance < 10 ml/min: 800 mg 2 mal täglich (alle 12 h).
- Kreatinin-Clearance 10-25 ml/min: 800 mg 3 mal täglich (alle 8 h).

Intravenöse Applikation:

- Kreatinin-Clearance < 10 ml/min: Dosis = 100 %, Dosierungsintervall = 8 h.
- Kreatinin-Clearance 10-25 ml/min: Dosis = 100 %, Dosierungsintervall = 12 h.
- Kreatinin-Clearance 25-50 ml/min: Dosis = 100 %, Dosierungsintervall = 24 h.
- Kreatinin-Clearance < 10 ml/min: Dosis = 50 %, Dosierungsintervall = 24 h bei Peritonealdialyse und nach jeder Hämodialyse.

11. **Extrarenale Clearancebeeinflussung**

durch Niereninsuffizienz: Grenzen des Q_e-Konzeptes

chronische Niereninsuffizienz

- Untergang von Nephronen → Abnahme der renalen Clearance-mechanismen
- Inflammation (Zytokin-Freisetzung) → Änderung der EW-Bindung → Wirkungsänderung von high extraction-ratio drugs
- Akkumulation von Urämietoxinen → Hemmung von CYP (und) Transportern → Reduktion der CYP-Aktivität → Abnahme der hepatischen Clearance-mechanismen
- Reduktion der Trsp-Aktivität → Abnahme der hepatischen Clearance-mechanismen

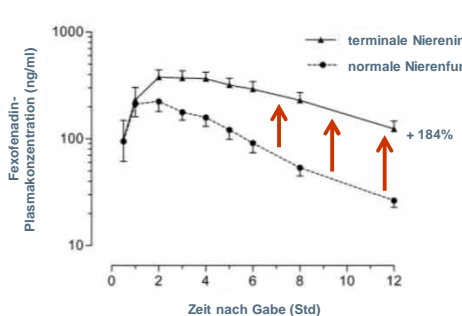
CYP: Cytochrom P450 Isoenzyme
EW: Eiweiß

Einl. Chem. Pharmazie 2019;65:767. Chem. Pharmazie 2014;53:271

12. **OATP1B-Aktivität bei terminaler Niereninsuffizienz**

Fexofenadin-kinetik bei Hämodialyse-Patienten

OATP1B-Aktivität



Y-axis: Fexofenadin-Plasmakonzentration (ng/ml)

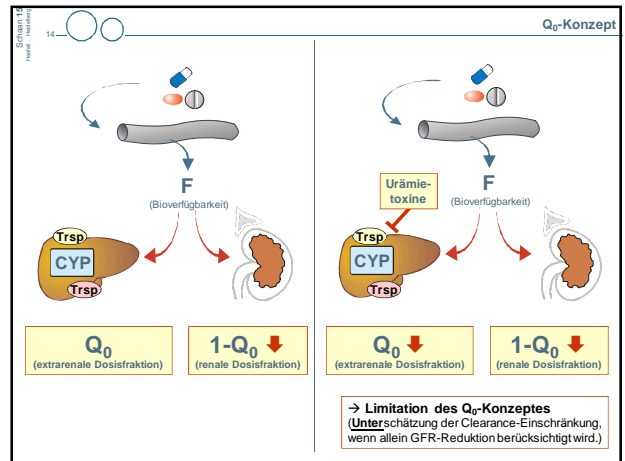
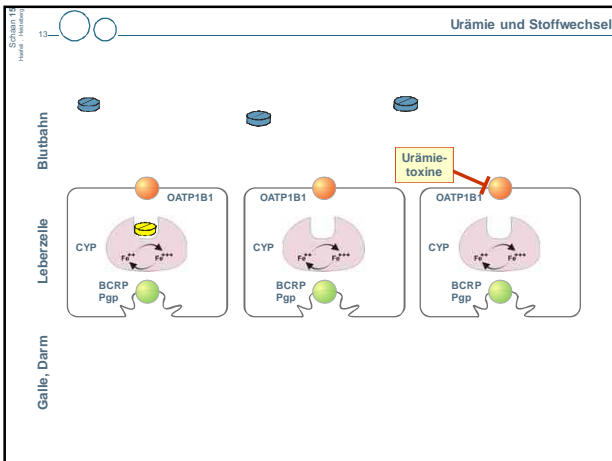
X-axis: Zeit nach Gabe (Std)

Legend:

- terminale Niereninsuffizienz
- normale Nierenfunktion

+184%

Jan. Sem. Neurolog. 2009;9:2268

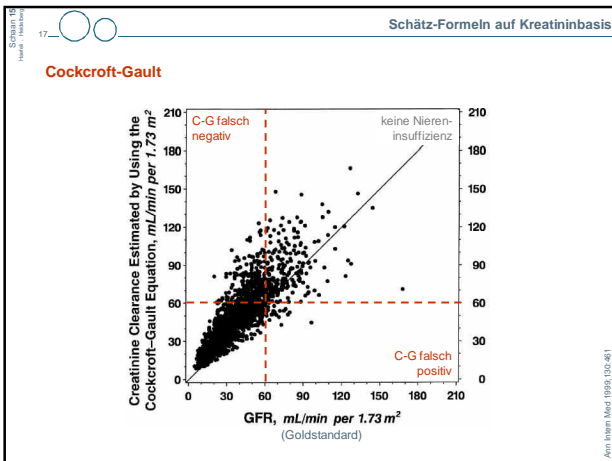


15 **Take-Home-Messages**

Alle renal eliminierten Arzneistoffe akkumulieren bei Niereninsuffizienz.
Auch nicht renal eliminierte Arzneistoffe können akkumulieren und müssen ggf. angepasst werden (z.B. durch Änderung der extrarenalen Transporter-Clearance).

16 **Übersicht**

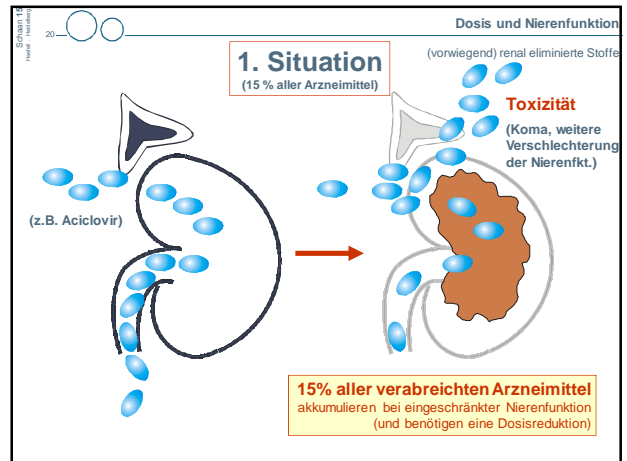
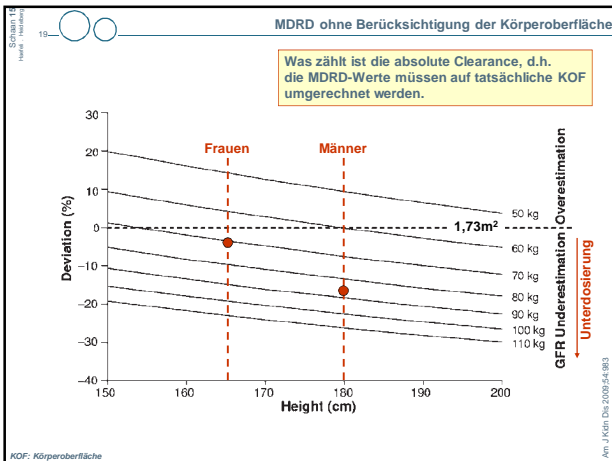
3. Dosisanpassung
- Nierenfunktionsmessung
- AUC- vs. C_{max}-orientiert



18 **Einheiten von Schätzformeln**

Cockcroft-Gault	ml/min	→ renale Gesamt-Clearance
MDRD	ml/min/1,73m ²	→ normalisierte renale Clearance
MDRD (IDMS-validierte Kreatininmethode)	ml/min/1,73m ²	→ normalisierte renale Clearance
CKD-EPI	ml/min/1,73m ²	→ normalisierte renale Clearance
BIS1	ml/min/1,73m ²	→ normalisierte renale Clearance

IDMS: Isotopen-Dilutions-Massen-spektrometrie



Individuelle Eliminationsfraktion Q₀

Q₀ von Aciclovir: 0.25

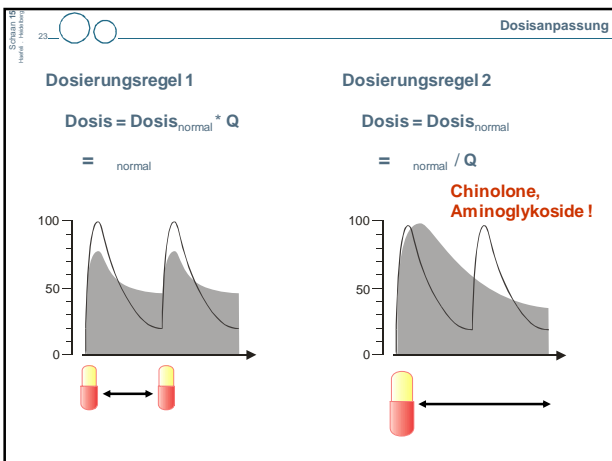
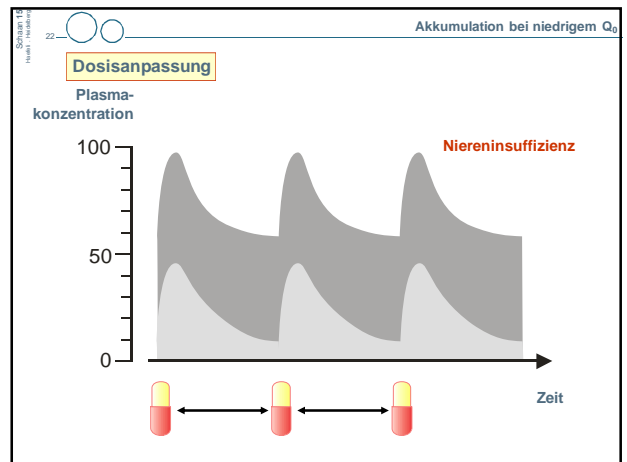
$$Q = Q_0 + (1 - Q_0) \cdot \frac{\text{Kreatinin-Schätzcarence}}{\text{normale Clearance}}$$

extrarenal renal

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

= Faktor, um den Dosis reduziert werden muss, um Exposition konstant zu halten

Q₀: extrarenal eliminierte, bioverfügbare Dosisfraktion



www.dosing.de

Aktuelle Nierenfunktion

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

Insulin: (150 - Alter 52 Jahre) + Gewicht 65 kg + k + Frau 0.9

Salz: 35

clearance: Serumkreatinin 1.3 (mg/100ml)

k = Geschlechtskonstante

Berechnen

Die Schätzgleichung darf nicht angewendet werden:

- Bei instabiler Nierenfunktion (Kreatinin nicht im Steady State)
- Bei Dialyse-Patienten

Individuelle Aciclovir-Elimination

Der Berechnung liegt eine Kreatinin-Schätzcarence von 35 ml/min zugrunde.

Die geschätzte Ausscheidungskapazität Ihres Patienten beträgt 51 % der Ausscheidungskapazität eines Nierengesunden. Damit beträgt die geschätzte Eliminationshalbwertszeit etwa 5.9 h.

Dosisoptimierung


- 1) Erhaltung der Erhaltungsdosis auf 51 % der Dosis eines Nierengesunden (Dosisintervall unverändert) oder
- 2) Verringerung des Dosisintervalls um den Faktor 2 (Erhaltungsdosis unverändert) oder
- 3) Kombination von 1) und 2), damit Therapieschema praktikabel ist.

Referenzen

1. Fachinformation Aciclovir-tabletten (Tabletten), Stand März 2010.
2. Orloff JH, Wolfe G, Johnson B, Horton J, Luffel RL, Witek DJ. Pharmacokinetics of Acyclovir and Its Metabolites in Cerebrospinal Fluid and Systemic Circulation after Administration of High-Dose Valacyclovir in Subjects with Normal and Impaired Renal Function. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1140-51.
3. Fachinformation Aciclovir-tabletten (Tabletten), Stand März 2010.
4. Laakkio O, Longstaffe JK, Whitton A, Kravitz HC, Kaley PE, Rocca L, Lamm PE. Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. Am J Med 1982;73:197-201.
5. Imhoff A, Cohn-Cabelot J, Chene P, Bockholt L, Heide C, Overmann J-C, Steig J, Spahn U. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 8-acetyloxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neurotoxicity: side effects in an observational study. Neurol Sci Therapeut 2003;18:1155-61.
6. Harkati ME, Schaeferberger RA, Witek P, Ritz DT. Acyclovir-induced neurotoxicity: concentration-effect relationship in acyclovir overdose. Am J Med 1995;94:212-5.

25 Take-Home-Messages

Take-Home-Messages



- Cockcroft-Gault und MDRD sind die bisher am besten geeigneten Formeln für die Dosisindividualisierung.
- MDRD, CKD-EPI und BIS brauchen Anpassung an Körperoberfläche.

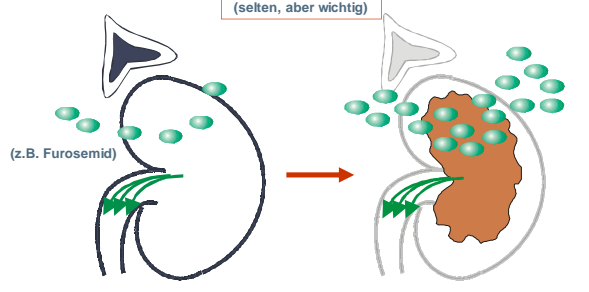
26 Übersicht

4. Besonderheiten der Dosisanpassung

- Änderung der Konzentrations-Wirkungskurve
- Aktive/toxische Metaboliten

27 Dosis und Nierenfunktion Niere = Wirkort

2. Situation
(selten, aber wichtig)

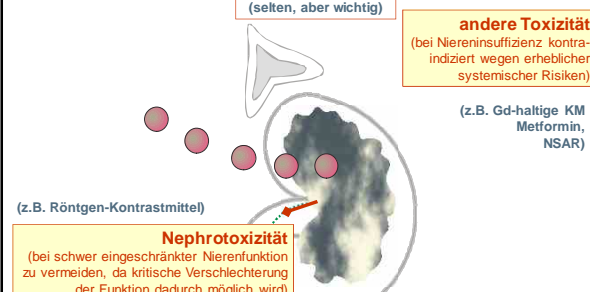


(z.B. Furosemid)

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

28 Dosis und Nierenfunktion Nephrotoxische Substanzen

3. Situation
(selten, aber wichtig)



(z.B. Röntgen-Kontrastmittel)

andere Toxizität
(bei Niereninsuffizienz kontraindiziert wegen erheblicher systemischer Risiken)
(z.B. Gd-haltige KM, Metformin, NSAR)

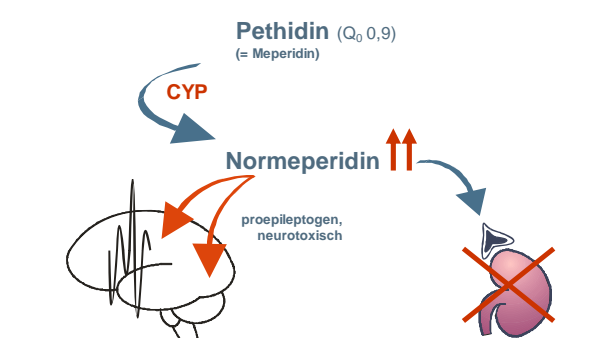
Nephrotoxizität
(bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion zu vermeiden, da kritische Verschlechterung der Funktion dadurch möglich wird)

Risikofaktoren
vorbestehende N. D.m., Hypovolämie, hyperosmolares Kontrastmittel (KM), hohe KM-Menge

Kontraindikation bei Niereninsuffizienz

29 Ausnahmen vom Q_0 -Konzept: Pethidin

Pethidin (Q_0 0,9)
(= Meperidin)




CYP

Normeperidin ↑↑

proepileptogen, neurotoxisch

30 Take-Home-Messages

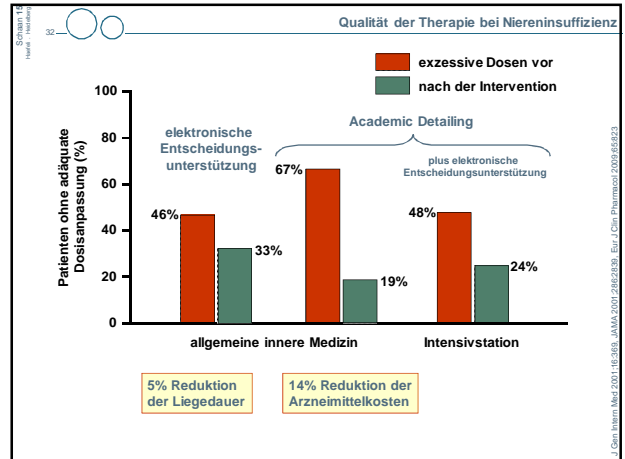


- Schleifendiuretika und wahrscheinlich auch ACE-Hemmer benötigen höhere Dosen als das Q_0 -Konzept erwarten ließe.
- Toxische Metaboliten von Substanzen mit hohem Q_0 können den Einsatz dieser Substanzen ausschließen.

31

Übersicht

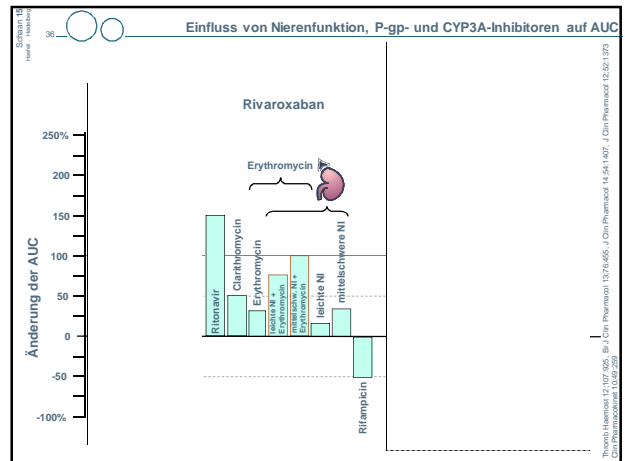
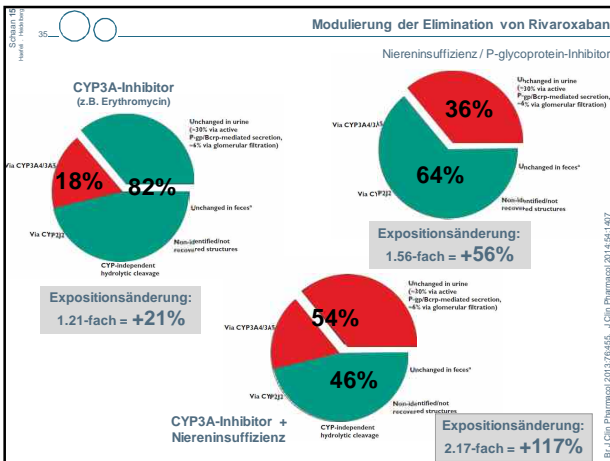
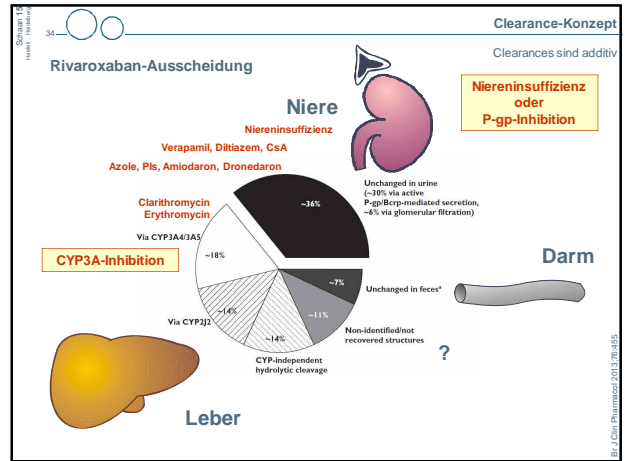
5. Konsequenzen (fehlender) Anpassung, klinische Relevanz



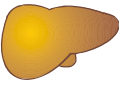


33

Übersicht

6. Herausforderung: Umfassende Beurteilung der Arzneistoff-Clearance



37

Clearance =  +  +  + ?

therapeutische Breite?

Q₀ Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

www.dosing.de

