

UniversitätsKlinikum Heidelberg




## Arzneimittel-Dosierung bei Niereninsuffizienz

Walter E. Haefeli, MD

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

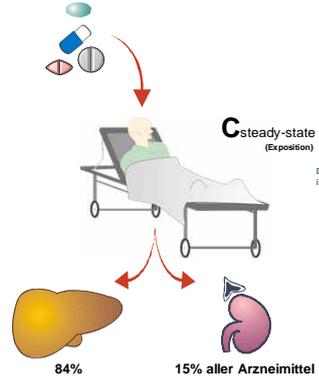
Schritt 14  
Haupt-Übersicht

### Übersicht

1. **Clearance-Konzept**, klinisch relevante Clearance-Änderungen
2. Einfluss der **Niereninsuffizienz auf die Arzneistoff-Clearance**
  - renal ausgeschiedene Arzneistoffmenge
  - extrarenale Ausscheidung
3. **Dosisanpassung**
  - Nierenfunktionsmessung
  - AUC- vs. C<sub>max</sub>-orientiert
4. **Besonderheiten** der Dosisanpassung
  - Aktive/toxische Metaboliten
  - Änderung der Konzentrations-Wirkungskurve
5. **Konsequenzen (fehlender) Anpassung**, klinische Relevanz
6. Herausforderung: **Umfassende Beurteilung der Arzneistoff-Clearance**

Schritt 15  
Haupt-Übersicht

### Arzneimittel-Exposition: Clearance



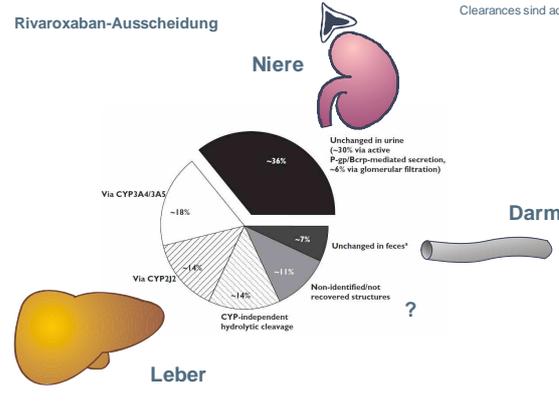
$$C_{\text{steady-state (Exposition)}} = \frac{F \cdot \text{Dosis}}{\tau \cdot \text{Clearance}}$$

Bioverfügbarkeit  
Dosisierungsintervall

Schritt 16  
Haupt-Übersicht

### Rivaroxaban-Ausscheidung

Clearance-Konzept  
Clearances sind additiv



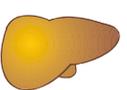
Niere  
Darm  
Leber

Br J Clin Pharmacol 2013; 76: 455

Schritt 18  
Haupt-Übersicht

### Rivaroxaban-Ausscheidung

Clearance-Konzept  
Clearances sind additiv

Clearance =  +  +  + ?

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

Exposition bei Ausfall des entsprechenden Clearance-Mechanismus

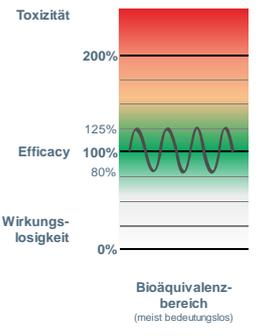
Exposition = ~~(C<sub>steady-state</sub>)~~

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

Schritt 19  
Haupt-Übersicht

### Steady-state bei unterschiedlicher Clearance

Relevanz von Clearance-Änderungen abhängig von therapeutischer Breite



Toxizität  
Efficacy  
Wirkungslosigkeit

Bioäquivalenzbereich  
(meist bedeutungslos)

7. Take-Home-Messages

### Take-Home-Messages

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



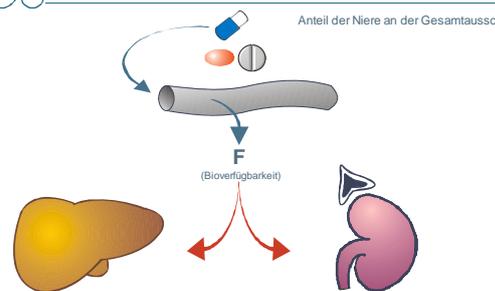
8. Übersicht

### Übersicht

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

9.  $Q_e$ -Konzept

### Anteil der Niere an der Gesamtausscheidung



$Q_0$  (extrarenal eliminierte Dosisfraktion)

$1-Q_0$  (renal eliminierte Dosisfraktion, unter Berücksichtigung von F)

$\rightarrow Q_0 < 0.5$ : bei Niereninsuffizienz anpassen

10. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz  $\rightarrow$  75% wird renal eliminiert

www.dosing.de

**Aciclovir**

|       |       |     |
|-------|-------|-----|
| $Q_e$ | 0.25  | [1] |
| HWZ   | 3.0 h | [1] |

Active Metaboliten: 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 reversibel waren [1, 2, 6].

Studien bei Niereninsuffizienz: Aciclovir ist dialysierbar; dabei wird die Plasmaplasmaabwertzeit von 19.5 h bei chronischer Niereninsuffizienz auf 5.7 h gesenkt; gleichzeitig fallen die Plasmaspiegel um 62% [1, 4]. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind die Plasmaspiegel von Aciclovir und dessen Metaboliten CMMG erhöht; dabei treten vermehrt neurologische Nebenwirkungen auf [5].

Renale Kontraindikation: Keine angegeben [1, 3].

\*  $Q_e$  = Extrarenal ausgeschiedener bioverfügbare 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  $\rightarrow$  Abnahme der renalen Clearance-mechanismen
- Inflammation (Zytokin-Freisetzung)  $\rightarrow$  Änderung der EW-Bindung  $\rightarrow$  Wirkungsänderung von high extraction-ratio drugs
- Akkumulation von Urämietoxinen  $\rightarrow$  Verminderte Expression von CYP  $\rightarrow$  Reduktion der CYP-Aktivität  $\rightarrow$  Abnahme der hepatischen Clearance-mechanismen
- $\rightarrow$  Hemmung von Trsp-Aktivität  $\rightarrow$  Reduktion der Trsp-Aktivität  $\rightarrow$  Abnahme der hepatischen Clearance-mechanismen

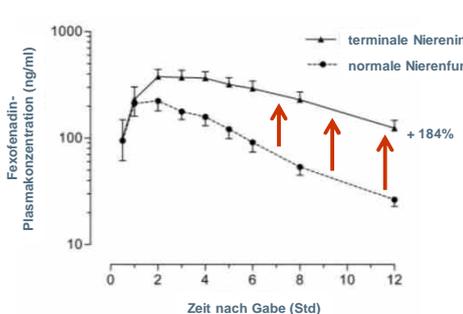
CYP: Cytochrom P450 Isoenzyme  
 EW: Eiweiß

Ein J. Clin. Pharmacol. 2019;65:767. Clin. Pharmacokinet. 2014;53:271.

12. OATP1B-Aktivität bei terminaler Niereninsuffizienz

Fexofenadin-kinetik bei Hämodialyse-Patienten

### OATP1B-Aktivität



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

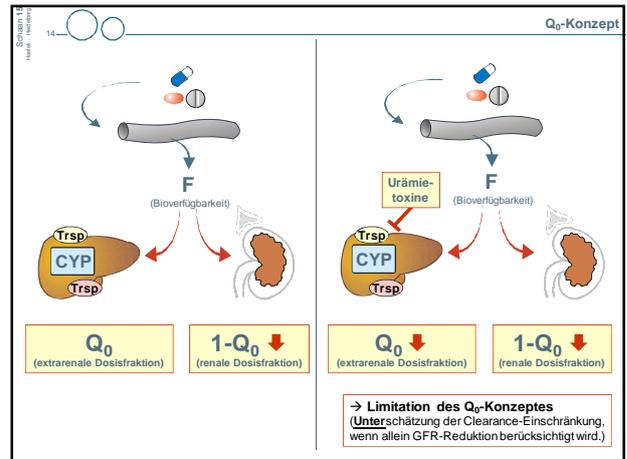
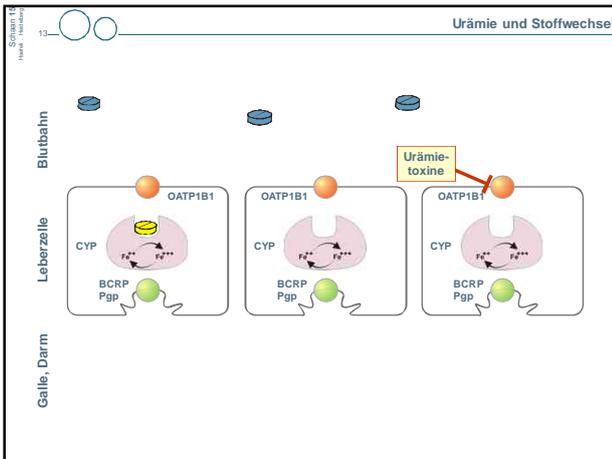
X-axis: Zeit nach Gabe (Std)

Legend:
 

- terminaler Niereninsuffizienz (open circles)
- normale Nierenfunktion (filled circles)

At 12h, the concentration in terminal renal insufficiency is 184% higher than in normal renal function.

J. Clin. Pharm. Ther. 2009;34:239



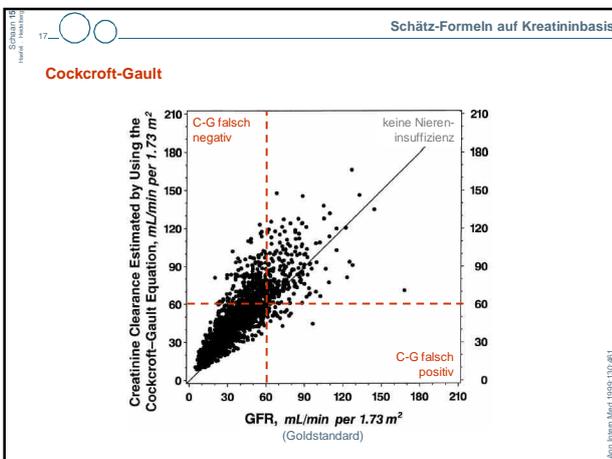
15 **Take-Home-Messages**

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

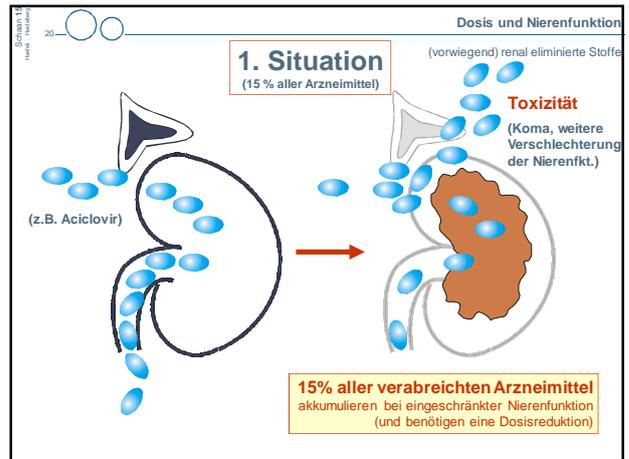
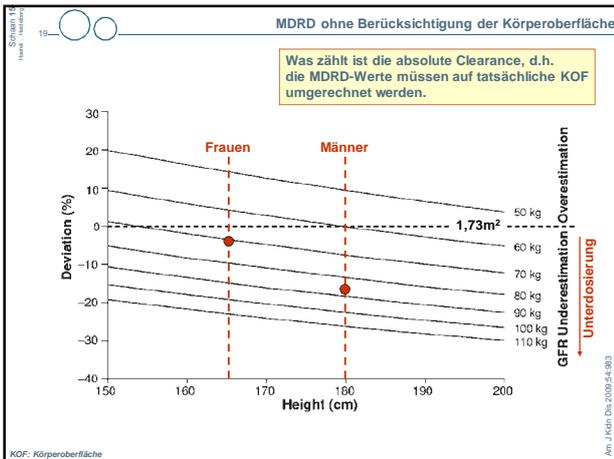
- Nierenfunktionsmessung
- AUC- vs. C<sub>max</sub>-orientiert



18 **Einheiten von Schätzformeln**

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

IDMS: Isotopen-Dilutions-Massen-spektrometrie



Individuelle Eliminationsfraktion Q<sub>0</sub>

Q<sub>0</sub> von Aciclovir: 0.25

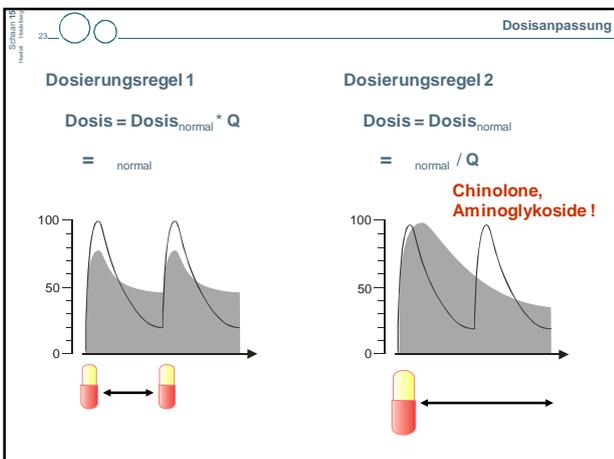
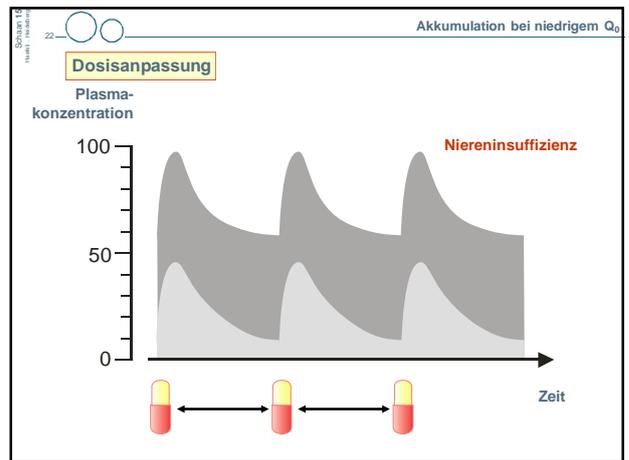
$$Q = Q_0 + (1 - Q_0) \cdot \frac{\text{Kreatinin-Schätzcarence}}{\text{normale Clearance}}$$

extrarenal renal

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

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

Q<sub>0</sub>: 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 → 35 ml/min

Salz: → 35 ml/min

clearance: Serumkreatinin 1.3 mg/100ml

k = Geschlechtskonstante

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. Chubb PJ, Wolfe G, Johnson B, Horton J, Luffel RL, Wink DA: 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, Rocco 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, Baskin L, Huet C, Goussard G, Stey J, Spahr L: High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 8-acetyloxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neurotoxicity: side effects in an observational study. Hepatol Dis Treatment 2003;18:1155-61.
6. Huet W, Schaeferberger RA, Wink P, Ritz PC: Acyclovir-induced neurotoxicity: concentration-effect relationship in acyclovir overdose. Am J Med 1985;54:212-5.

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

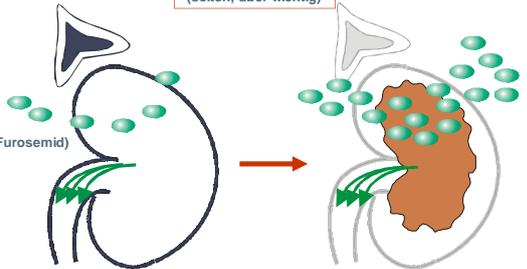
4. Besonderheiten der Dosisanpassung

- Änderung der Konzentrations-Wirkungskurve
- Aktive/toxische Metaboliten

27 Dosis und Nierenfunktion

Niere = Wirkort

**2. Situation**  
(selten, aber wichtig)



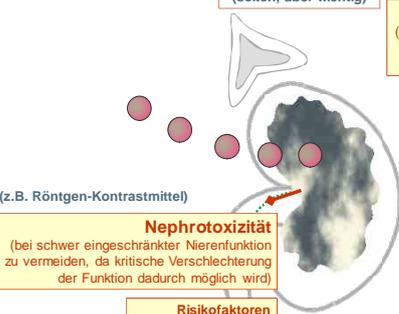
(z.B. Furosemid)

**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

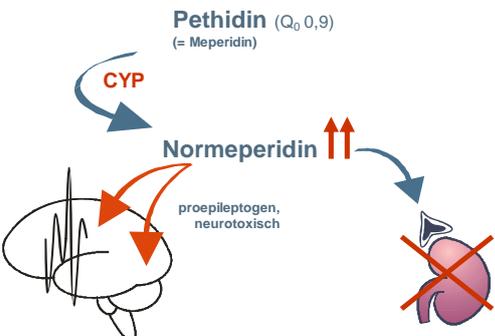
**Kontraindikation bei Niereninsuffizienz**

29 Ausnahmen vom  $Q_0$ -Konzept: Pethidin

**Pethidin** ( $Q_0$  0,9)  
(= Meperidin)

**CYP**

**Normeperidin** ↑↑



proepileptogen, neurotoxisch

30 Take-Home-Messages

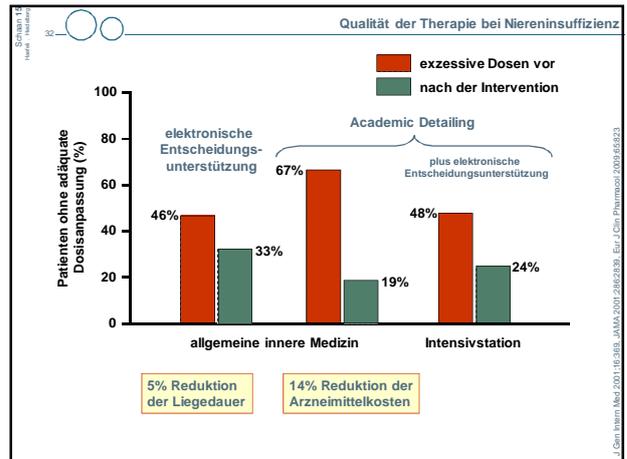


- Schleifendiuretika und wahrscheinlich auch ACE-Hemmer benötigen höhere Dosen als das  $Q_0$ -Konzept erwarten ließe.
- Toxische Metaboliten von Substanzen mit hohem  $Q_0$  können den Einsatz dieser Substanzen ausschließen.

31

## Übersicht

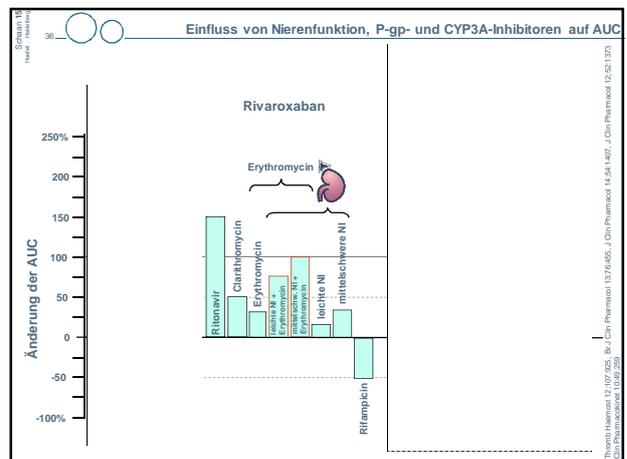
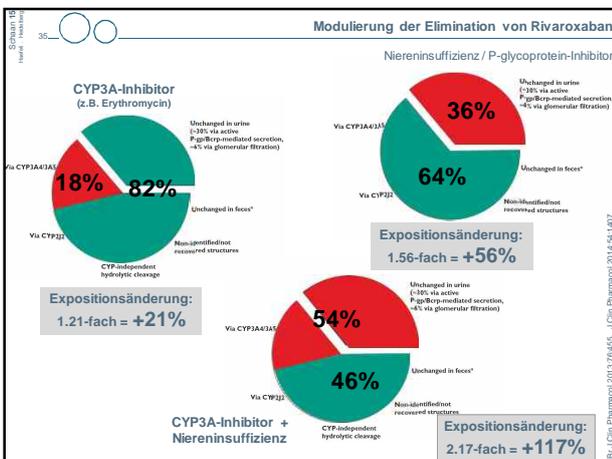
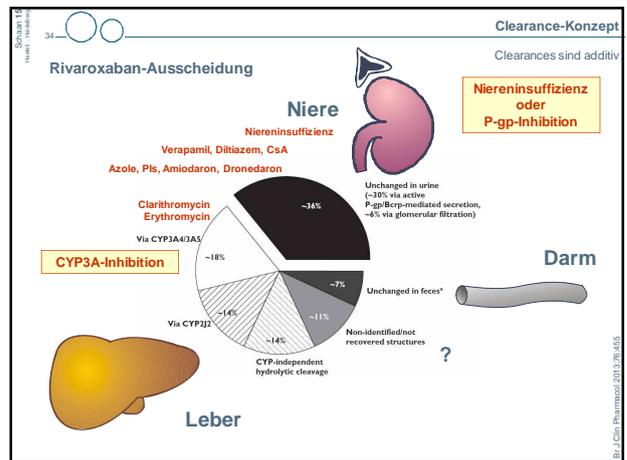
5. Konsequenzen (fehlender) Anpassung, klinische Relevanz



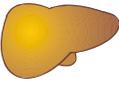
33

## Übersicht

6. Herausforderung: Umfassende Beurteilung der Arzneistoff-Clearance



37

Clearance =  +  +  + ?

therapeutische Breite?

Q<sub>0</sub> Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

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

