

Arzneimitteltherapie bei Niereninsuffizienz

Den Weg zwischen Über- und Underdosierung finden

Die Häufigkeit chronischer Nierenerkrankungen wird je nach Region und Alter unterschiedlich angegeben. Für die Schweiz fand eine kürzlich im Swiss Medical Weekly veröffentlichte Studie eine Prävalenz von 10% in der Bevölkerung und von 25% bei den über 60 jährigen (1, 2). Viele Pharmaka werden primär renal ausgeschieden, oft aber auch vorgängig hepatisch biotransformiert. Die dabei entstehenden Zwischenprodukte können pharmakologisch aktiv sein oder toxisch wirken.

Auf der einen Seite besteht bei inadäquater Anpassung der Medikation an die Nierenfunktion die Gefahr einer Überdosierung mit entsprechend negativen Auswirkungen. Im Gegenzug kann eine zu tiefe Dosierung zu fehlendem Therapieerfolg führen. Letzteres kann zum Beispiel bei der Behandlung von schweren Infektionen mit gewissen Antibiotika zu lebensbedrohlichen Situationen führen (3).

Bestimmung der Nierenfunktion

Um eine Dosisanpassung vornehmen zu können ist die möglichst genaue Einschätzung der Nierenfunktion unumgänglich. Als bestes Mass der Nierenfunktion hat sich die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) etabliert. Eine einmalige Messung des Kreatinins erlaubt lediglich eine sehr grobe Einschätzung der Nierenfunktion, da neben der renalen Clearance unter anderem Muskelmasse, Alter, Geschlecht und der nutritive Status die Kreatininwerte im Plasma beeinflussen.

Da die Messung der Kreatinin-clearance durch die 24h Urinsammlung im ambulanten Bereich aufwendig und fehleranfällig ist, wurden mehrere Formeln zur Schätzung der Nierenfunktion («estimated» GFR, eGFR) in Abhängigkeit wichtiger Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht und je nach Formel Gewicht oder ethnische Zugehörigkeit) abgeleitet. Am bekanntesten ist die Formel von Cockcroft und Gault, welche jedoch aufgrund des einflussenden Gewichts fehleranfällig ist (4).

Heute gebräuchlich sind die Formeln gemäss «Modification of Diet in Renal Disease» (MDRD) und der «Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration» (CKD-EPI). Eine Schwäche der MDRD-Formel ist die systematische Unterschätzung der Nierenfunktion im Bereich >60 ml/min/1.73 m² während die CKD-EPI-Formel über den gesamten Bereich der GFR akkurate Schätzwerte liefert (5).

Die Funktion der Niere beziehungsweise die längerfristige Anpassung der Arzneistoffdosierung sollte immer erst im Gleichgewichtszustand beurteilt werden. In einer Akutsituation, z.B. im Rahmen einer vorübergehenden Hypovolämie, wird die Funktion zu diesem Zeitpunkt unterschätzt, bei akutem Nierenversagen überschätzt. Liegt bereits eine chronische Niereninsuffizienz vor ist eine regelmässige Kontrolle wichtig (6).



Dr. med.
Eliane Heusler
Baar

Dr. med.
Daniel Varga
Baar

PD Dr. med.
Michael Bodmer
Baar

Allgemeines zur Dosierung bei Niereninsuffizienz

Ab einer GFR <60 ml/min/1.73 m² muss die Dosierung vieler Pharmaka angepasst werden. Einige Arzneimittel sollten bei einer GFR <60 ml/min/1.73 m² nicht mehr verordnet werden. Die Notwendigkeit der präzisen Dosisanpassung hängt neben der Pharmakokinetik und -dynamik insbesondere von der therapeutischen Breite des Arzneimittels ab.

Bereits in den 1960er Jahren hat L. Dettli die Zusammenhänge zwischen der Clearance eines Arzneimittels und der Kreatinin-clearance als Mass für die Nierenfunktion beschrieben und Regeln für die Dosisanpassung aufgestellt. Dabei kann aus der individuellen Halbwertszeit beim Patienten (welche sich aus der verminderten Nierenfunktion ergibt) die notwendige Dosierung des Arzneimittels berechnet werden. Angepasst werden kann entweder die Erhaltungsdosis oder das Dosierungsintervall und auch Kombinationen sind möglich. Welche Methode verwendet wird hängt vom Arzneimittel und von praktischen Überlegungen ab. Hilfe beim Gebrauch bieten verschiedene Internetplattformen (www.dosing.de, www.doseadapt.unibas.ch) (3, 7, 8).

Dank strengerer Bedingungen der Zulassungsbehörden wurden während der letzten Jahre bei Neuzulassungen vermehrt pharmakokinetische Untersuchungen auch bei niereninsuffizienten Patienten durchgeführt mit entsprechenden Dosisempfehlungen.

Spezielle Arzneimittel

Medikamente mit Einfluss auf die tubuläre Kreatininsekretion

Einige Pharmaka (z.B. das Antibiotikum Trimethoprim) können durch kompetitive Hemmung der tubulären Kreatininsekretion zu einem reversiblen Anstieg des Serumspiegels führen. Die Nierenfunktion bleibt dabei unverändert (9).

Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Gabe von Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kann durch Senkung des glomerulären Filtrationsdrucks infolge Dilatation des Vas efferens zu einem Anstieg des Serum- Kreatinins führen. Therapeutisch nutzen wir die Senkung

des intraglomerulären Druckes bei der Behandlung der Proteinurie wodurch im Idealfall die Progression der Nierenkrankheit verzögert werden kann. Aufgrund dessen stellt die chronische Niereninsuffizienz eine wichtige Indikation für den Einsatz der ACE-Hemmer dar (10, 11).

Der Eingriff in das RAAS kann jedoch auch zu einem akuten Nierenversagen führen. Die Engstellung der Vasa efferentia gehört ebenso wie die über Prostaglandine vermittelte Dilatation der Vasa afferentia zur Autoregulation der glomerulären Durchblutung, welche bei verminderter renaler Perfusion den glomerulären Filtrationsdruck aufrecht erhält. Aufgrund dieser pathophysiologischen Mechanismen ist das Risiko eines akuten Nierenversagens unter RAAS-Hemmern besonders bei Abnahme der Nierendurchblutung erhöht, sei es durch Volumenmangel (Brechdurchfall, Fieber, Behandlung mit Diuretika) oder bei vorbestehender Nierenarterienstenose. Ein vermehrtes Risiko besteht auch bei Co-Medikation mit Substanzen welche die Autoregulation an weiteren Stellen beeinträchtigen. Am häufigsten ist die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch nicht steroidale Antirheumatika (NSAR). Besonders deutlich wirkt sich das Zusammentreffen mehrerer dieser Faktoren aus (12–15).

Analgetika

Bei einer eGFR von >60 ml/min/1.73 m² können prinzipiell alle Analgetikaklassen eingesetzt werden. Jedoch sollte insbesondere die Indikation für NSAR nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen/ Risiko Verhältnisses gestellt werden. NSAR können bei vorbestehender Nierenkrankheit und in Kombination mit bestimmten Arzneimitteln (RAAS-Hemmer, Diuretika, jodhaltige Kontrastmittel) bereits nach einmaliger oder kurzzeitiger Gabe zu einem akuten Nierenversagen führen (siehe oben). Bezüglich renaler Nebenwirkungen besteht kein Unterschied zwischen nicht-selektiven und COX-2-selektiven NSAR (16).

Als unbedenklich gilt Paracetamol welches auch bei schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden kann. Bei diesen Patienten sollte aufgrund der leicht verlängerten Eliminationshalbwertszeit das minimale Dosisintervall verlängert und bei terminaler Niereninsuffizienz eine Tageshöchstdosis von 3 g verschrieben werden.

Schwache Opioidanalgetika wie Tramadol und Codein können mit der notwendigen Vorsicht verwendet werden. Bei einer eGFR von <30 ml/min/1.73 m² sollte jedoch eine Dosisanpassung gemäss Richtlinien erfolgen.

Morphin und Opiate, deren Metabolismus über Morphin führt (Codein, Diamorphin), werden in Form von Morphin-Glukuroniden renal ausgeschieden. Etwa 10% einer Morphin-Dosis werden zu Morphin-6-Glukuronid (M6G) umgewandelt (17). M6G ist pharmakologisch aktiv und kann bei Akkumulation zu Sedation und Atemdepression führen. Morphin sollte bei einer eGFR <30 ml/min/1.73 m² nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

Nebenwirkungen durch harnpflichtige pharmakologisch wirksame Metabolite sind auch bei weiteren Opioiden bekannt. Klinisch bedeutsam erscheinen uns vor allem Oxycodon (Sedation whs. durch Noroxycodon) und Pethidin (Krampfanfälle durch Norpethidin, bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz deshalb kontraindiziert).

Hochpotente Opioide wie Fentanyl und Buprenorphin werden primär hepatisch zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und können auch bei schwerer Niereninsuffizienz verschrieben werden.

Antikoagulantien

Herkömmliche Vitamin K Antagonisten wie z. B. Phenprocoumon werden hepatisch metabolisiert und nach INR titriert.

Direkt wirksame orale Antikoagulantien (DOAC) werden teilweise (Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban) oder hauptsächlich (Dabigatran) renal eliminiert (18), weshalb durch eine fehlende Anpassung

TAB. 1 Pharmakokinetische Eigenschaften und Anwendungsbeschränkungen von DOAC bei chronischer Niereninsuffizienz				
Wirkstoff	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Handelsname	Pradaxa®	Eliquis®	Lixiana®	Xarelto®
Renale Elimination(%)	80	25	40	33
Bioverfügbarkeit (%) Halbwertszeit (h)	6.5 7–17	66 8–15	50 9–11	63–79 7–13
Mögliche Interaktionen	P-gp	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4	P-gp, CYP3A4
Prophylaxe bei VHFli	2 x 150mg	2 x 5mg	1 x 60mg	1 x 20mg
Behandlung VTE	initial LMWH dann 2 x 150mg	initial 2 x 10mg dann 2 x 5mg	initial LMWH dann 1 x 60mg	initial 2 x 15mg dann 1 x 20mg
Rezidivprophylaxe nach VTE	2 x 150mg	2 x 2.5mg	1 x 60mg	1 x 20mg
Dosisanpassung eGFR > 50 ml/min	keine Anpassung	keine Anpassung	keine Anpassung	keine Anpassung
eGFR >30–50 ml/min	2 x 110mg	keine Anpassung	1 x 30mg	1 x 15mg
eGFR >15–30 ml/min	kontraindiziert	Dosisanpassung je nach Situation	1 x 30mg	limitierte Erfahrung
eGFR <15 ml/min	kontraindiziert	nicht empfohlen	nicht empfohlen	kontraindiziert

VTE: venöse Thromboembolie; VHFli: Vorhofflimmern; LMWH Niedermolekulare Heparine; P-gp: P-Glykoprotein

sung an die Nierenfunktion ein erhöhtes Blutungsrisiko resultiert. Bei den DOAC besteht über verschiedene Mechanismen ein grosses Interaktionspotential, entsprechend ist bei Verschreibung eine fundierte Analyse möglicher Interaktionen unabdingbar (Tab. 1)(19). Eine immer noch sehr grosse Bedeutung in der Klinik haben die niedermolekularen Heparine. Häufig verwendet werden Dalteparin (Fragmin®) und Enoxaparin (Clexane®). Beide Substanzen werden zum grössten Teil primär hepatisch verstoffwechselt, die Metabolite dann teilweise renal ausgeschieden. Bei einer eGFR <30 ml/min/1.73 m² kann es insbesondere bei therapeutischer Gabe zur Kumulation kommen. Dank der Messung der Anti-Faktor Xa Aktivität ist eine Gabe der genannten Präparate auch bei stark eingeschränkter Nierenfunktion oder sogar bei dialysepflichtigen Patienten möglich.

Dr. med. Eliane Heusler

Dr. med. Daniel Varga

PD Dr. med. Michael Bodmer

Chefarzt Medizinische Klinik, Zuger Kantonsspital AG
Landhausstrasse 11, 6340 Baar
michael.bodmer@zgks.ch

Literatur:

1. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, Kastarinen M, Guesous I, Vinhas J, Stengel B. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol* , 2016 27(7): 2135–47.
2. Ogna VF, Ogna A, Ponte B, Gabutti L, Binet I, Conen D, Erne P, Gallino A, Hayoz D, Muggli F, Paccaud F, Suter PM, Bochud M, Burnier M. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in the Swiss population. *Swiss med Wkly* , 2016 146: 1–12.
3. Hartmann B, Czock D, Keller F. Drug Therapy in Patients With Chronic Renal Failure. *Dtsch Arztebl Int* , 2010 107: 647–56.
4. Cockcroft D, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* , 1976 16: 31–41.
5. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang L, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* , 2011 56: 486–495.
6. Tsalis D, Binet I. Beurteilung der Nierenfunktion : Plasmakreatinin , Harnstoff und glomeruläre Filtrationsrate (GFR). *Schweiz Med Forum* , 2006 414–419.
7. Brater DC. Drug Dosing in Patients With Impaired Renal Function. *Clin Pharmacol Ther* , 2009 86: 483–489.
8. Dettli L. Drug dosage in renal disease. *Clin Pharmacokinet* , 1976 1: 126–34.
9. Lepist E, Zhang X, Hao J, Huang J, Kosaka A, Birkus G, Murray BP, Bannister R, Cihlar T, Huang Y, Ray AS. Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney Int* , 2014 86: 350–357.
10. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perico N. Chronic Renal Diseases: Renoprotective Benefits of Renin–Angiotensin System Inhibition. *Ann Intern Med* , 2002 136: 604–615.
11. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A. Renal outcomes with telmisartan , ramipril , or both , in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre , randomised , double-blind , controlled trial. *Lancet* , 2008 372: 547–553.
12. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy J. Original Contribution Association of Selective and Conventional Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Acute Renal Failure : A Population-based , Nested Case-Control Analysis. *Am J Epidemiol* , 2006 164: 881–889.
13. Curriel R V, Katz JD, George T. Mitigating the Cardiovascular and Renal Effects of NSAIDs. *Pain Med* , 2013 14: 23–28.
14. Lapi F, Azoulay L, Yin H. Concurrent use of diuretics , angiotensin converting enzyme inhibitors , and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury : nested case-control study. *BMJ* , 2013 346: 1–11.
15. Chaumont M, Pourcelet A, van Nuffelen M, Racapé J, Leeman M, Hougardy J-M. Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease : Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Carry a Risk ? *J Clin Hypertens* , 2016 18: 514–21.
16. Martin P, Desmeules J. Unterscheidet sich die Nierentoxizität der selektiven Cyclooxygenase- 2-Hemmer von jener der klassischen. *Swiss Med Forum* , 2001 1: 868–874.
17. Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction, 1996 31: 410–22.
18. Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GYH, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol* , 2015 104: 418–429.
19. Bauersachs RM. Neue orale Antikoagulanzen und Niereninsuffizienz. *Internist* , 2012 53: 1431–1444.

Take-Home Message

- ◆ Die Abschätzung der Nierenfunktion ist essentiell vor jeder Pharmakotherapie mit renal eliminierten Substanzen und soll im «steady state» erfolgen
- ◆ Alle neuen, direkt wirksamen Antikoagulantien werden primär (Dabigatran) oder teilweise (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) über die Niere eliminiert
- ◆ Eine zu konservative Anpassung der Arzneimitteldosis an die Nierenfunktion kann auch zu einer ungenügend wirksamen Therapie führen. Dies gilt vor allem für Antibiotika

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.