

# Bestimmung der Nierenleistung Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

PD Dr. Markus Lampert

Dr. Jean-Pierre Rothen

Pharmaceutical Care Research Group

Departement Pharmazeutische Wissenschaften

[markus.lampert@unibas.ch](mailto:markus.lampert@unibas.ch)



# Chronische Nierenerkrankung (CKD)

**eGFR [ml/Min]**

**Albuminurie [mg/mmol]**

**Ausmass des Nierenschadens**

Albumin im Urin

**Nierenleistung**

glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

# Chronische Nierenerkrankung (CKD)

|               |       | Albuminurie [mg/mmol] |      |     |
|---------------|-------|-----------------------|------|-----|
|               |       | <3                    | 3-30 | >30 |
| eGFR [ml/Min] |       |                       |      |     |
| 1             | ≥90   |                       |      |     |
| 2             | 89-60 |                       |      |     |
| 3a            | 59-45 |                       |      |     |
| 3b            | 44-30 |                       |      |     |
| 4             | 29-15 |                       |      |     |
| 5             | <15   |                       |      |     |

# CKD in der Schweiz

| eGFR [ml/Min] |       | Albuminurie [mg/mmol] |        |        |              |
|---------------|-------|-----------------------|--------|--------|--------------|
|               |       | <3                    | 3-30   | >30    |              |
| 1             | ≥90   | Green                 | Yellow | Orange |              |
| 2             | 89-60 | Green                 | Yellow | Orange |              |
| 3a            | 59-45 | Yellow                | Orange | Red    | <b>89.6%</b> |
| 3b            | 44-30 | Orange                | Red    | Red    | <b>8.4%</b>  |
| 4             | 29-15 | Red                   | Red    | Red    | <b>1.6%</b>  |
| 5             | <15   | Red                   | Red    | Red    | <b>0.5%</b>  |

# Chronische Niereninsuffizienz

| eGFR [ml/Min] |       | Albuminurie [mg/mmol] |        |        |
|---------------|-------|-----------------------|--------|--------|
|               |       | <3                    | 3-30   | >30    |
| 1             | ≥90   | Green                 | Yellow | Orange |
| 2             | 89-60 | Green                 | Yellow | Orange |
| 3a            | 59-45 | Yellow                | Orange | Red    |
| 3b            | 44-30 | Orange                | Red    | Red    |
| 4             | 29-15 | Red                   | Red    | Red    |
| 5             | <15   | Red                   | Red    | Red    |

|              |
|--------------|
| <b>89.6%</b> |
| <b>8.4%</b>  |
| <b>1.6%</b>  |
| <b>0.5%</b>  |

1 Nierenparameter

2 Berechnung der Clearance

---

3 Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

---



- 
- 1 Nierenparameter
  - 2 Berechnung der Clearance
  - 3 Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
- 



---

1 Nierenparameter

---

2 Berechnung der Clearance

---

3 Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

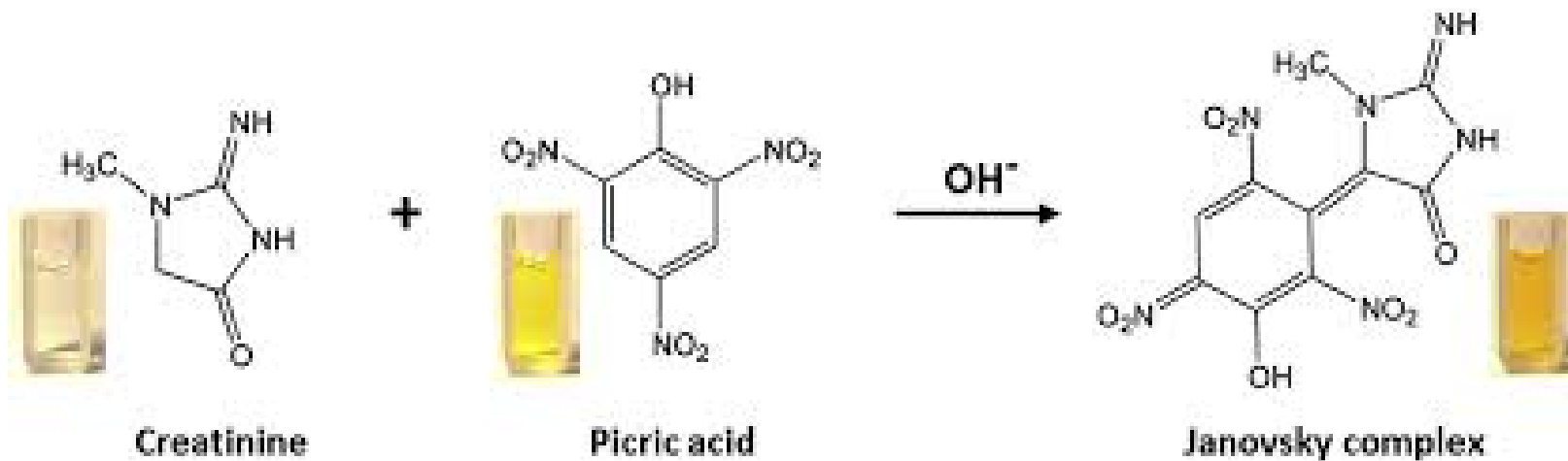




# Kreatinin



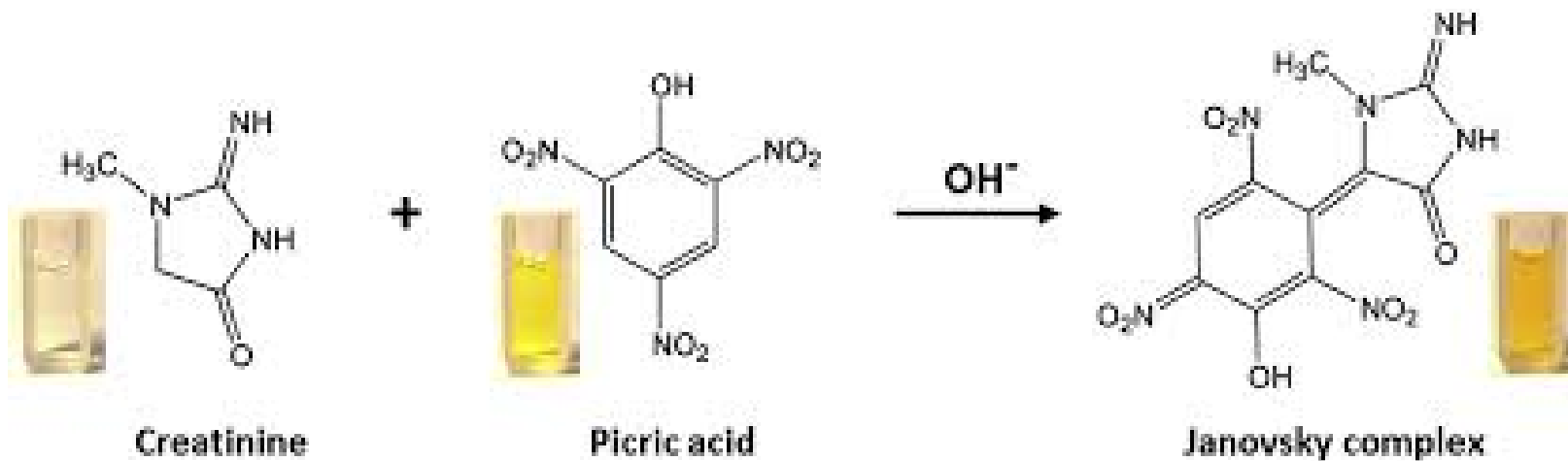
Abfallprodukt aus dem Muskelstoffwechsel



# Kreatinin



Abfallprodukt aus dem Muskelstoffwechsel

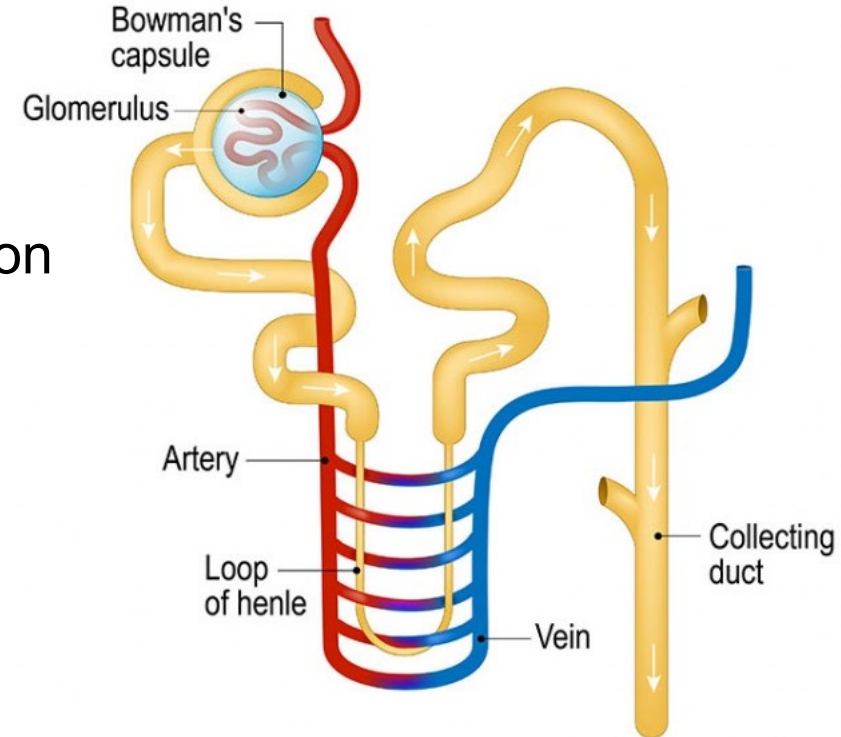


Routineparameter für die Nierenfunktion

# Idealer Nierenmarker



- konstante Verfügbarkeit
- uneingeschränkte glomeruläre Filtration
- keine tubuläre Sekretion
- keine tubuläre Rückresorption
- keine Plasmaproteinbindung
- keine Beeinflussung der Nierenfunktion
- keine extrarenale Ausscheidung
- metabolisch inert





# Kreatinin



- konstante Verfügbarkeit ++
- uneingeschränkte glomeruläre Filtration +++
- keine tubuläre Sekretion +
- keine tubuläre Rückresorption +++
- keine Plasmaproteinbindung +++
- keine Beeinflussung der Nierenfunktion +++
- keine extrarenale Ausscheidung ++
- metabolisch inert +++

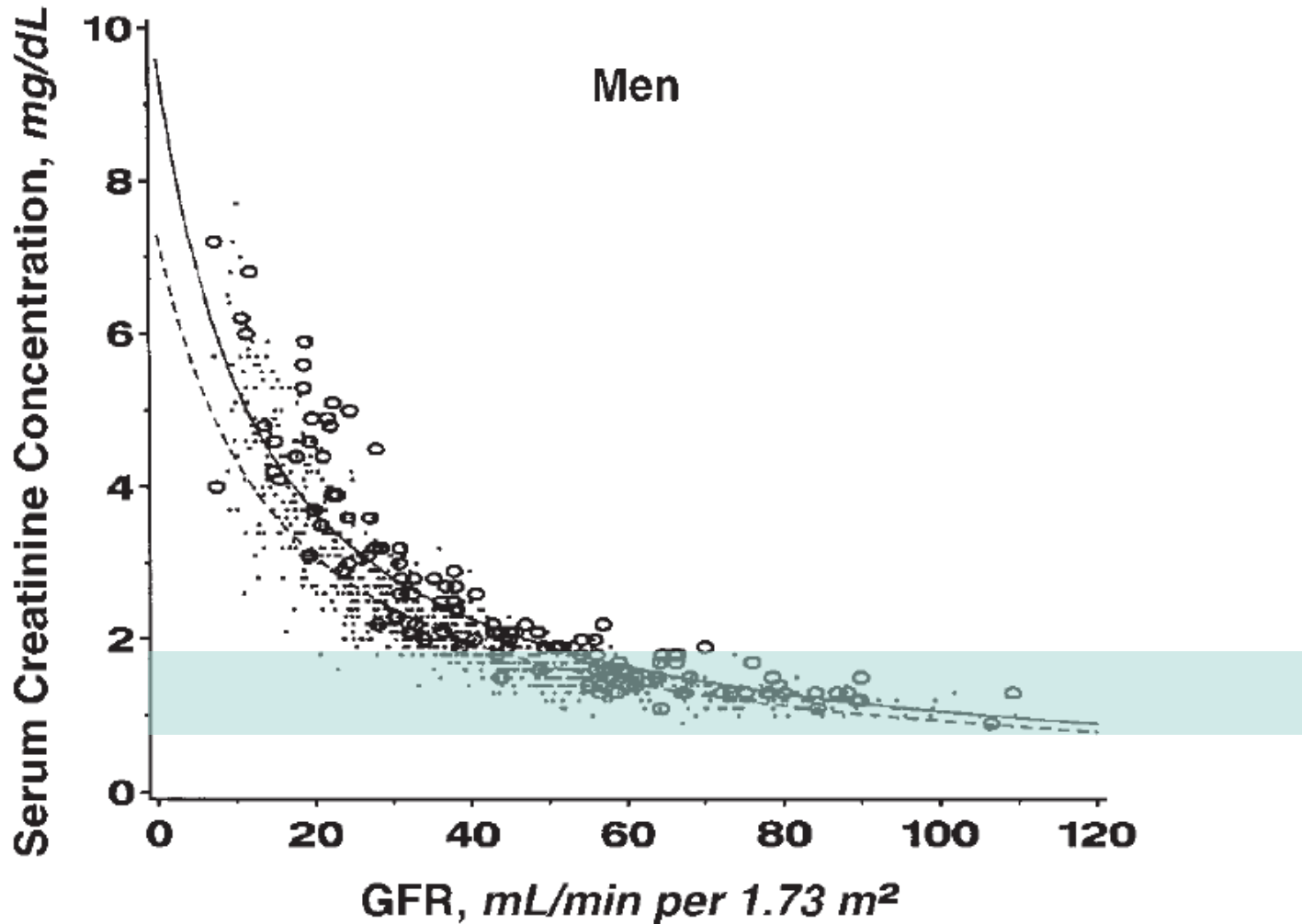


# Kreatinin



- konstante Verfügbarkeit ++
- uneingeschränkte glomeruläre Filtration +++
- keine tubuläre Sekretion +
- keine tubuläre Rückresorption +++
- keine Plasmaproteinbindung +++
- keine Beeinflussung der Nierenfunktion +++
- keine extrarenale Ausscheidung ++
- metabolisch inert +++
  
- Qualität der Analytik ++
- Routinetauglichkeit +++
- Kosten +++

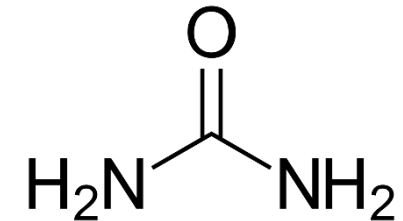
# Sensitivität der Kreatininmessung



# Harnstoff



- Hauptprodukt der Ammoniakentgiftung
- In der Leber gebildet
- glomerulär filtriert und tubulär rückresorbiert



unspezifischer und unsensitiver GFR-Marker

=> ergänzender Marker

# Cystatin C



- 1979 erstmals beschrieben
- endogener Proteaseinhibitor
- fast alle kernhalte Zellen
- unabh. von der Muskelmasse
- konstante Syntheserate
- 13 kD (122 Aminosäuren)  
=> glomeruläre Filtration
- unabh. von Fleischkonsum oder tubulärer Sekretion  
=> sensibler als Kreatinin



# Cystatin C



AL: CHF 18.90

Kreatinin: CHF 2.30

Methodik:

Nephelometrie oder Turbidimetrie

=> kein Routineparameter 24/7

Hochdosierte Glukokorticoid Therapie führt zu erhöhten Werten von Cystatin C (Induktion der Synthese).

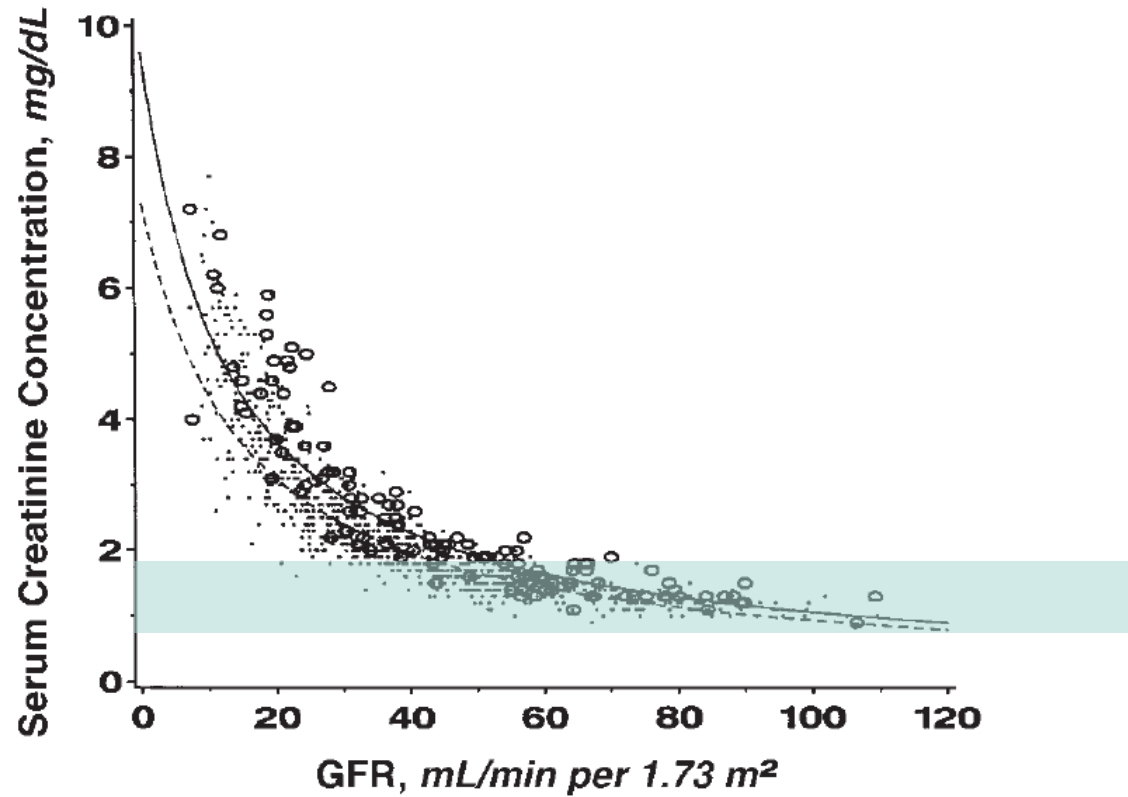


# Cystatin C



- konstante Verfügbarkeit +++
- uneingeschränkte glomeruläre Filtration +++
- keine tubuläre Sekretion +++
- keine tubuläre Rückresorption (+++)
- keine Plasmaproteinbindung +++
- keine Beeinflussung der Nierenfunktion +++
- keine extrarenale Ausscheidung +++
- metabolisch inert +++
  
- Qualität der Analytik +++
- Routinetauglichkeit -
- Kosten -

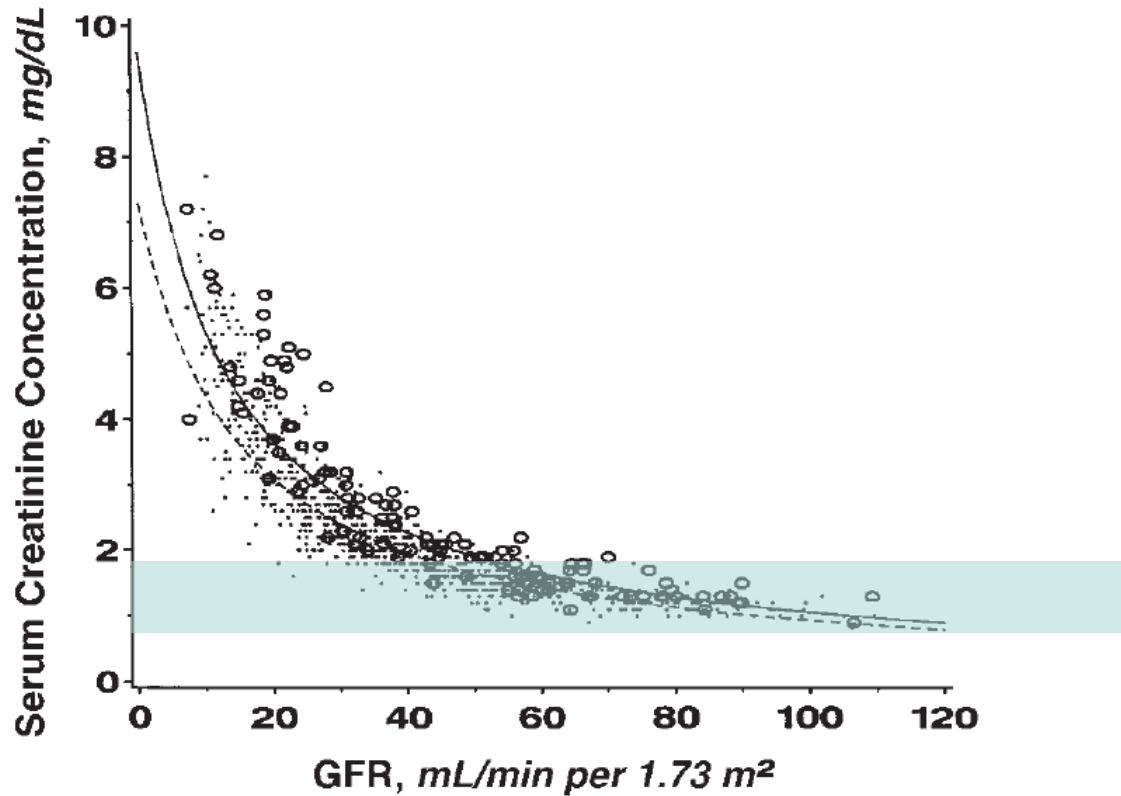
# Clearance



# Clearance



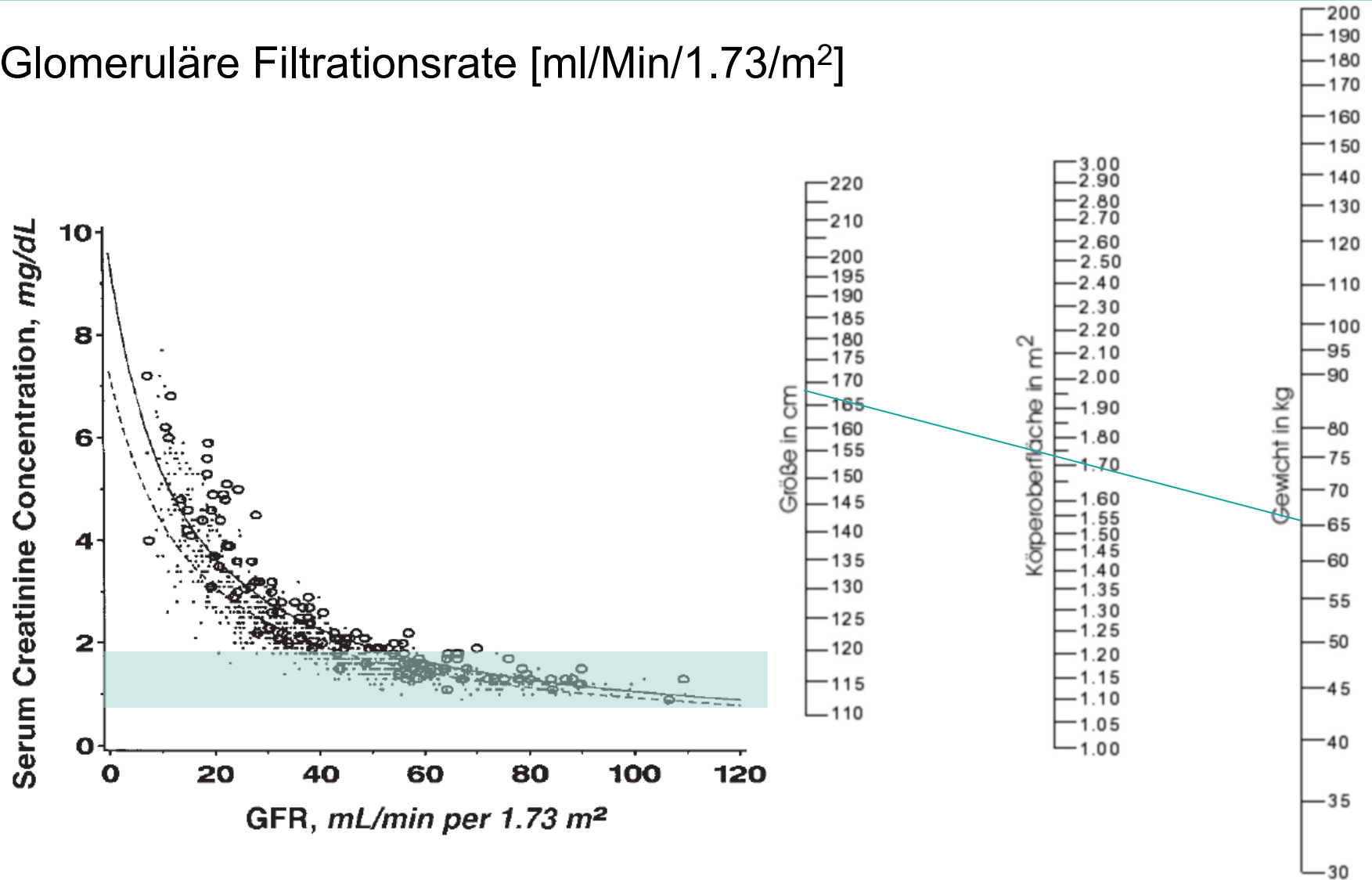
Glomeruläre Filtrationsrate [ml/Min/1.73/m<sup>2</sup>]



# Clearance



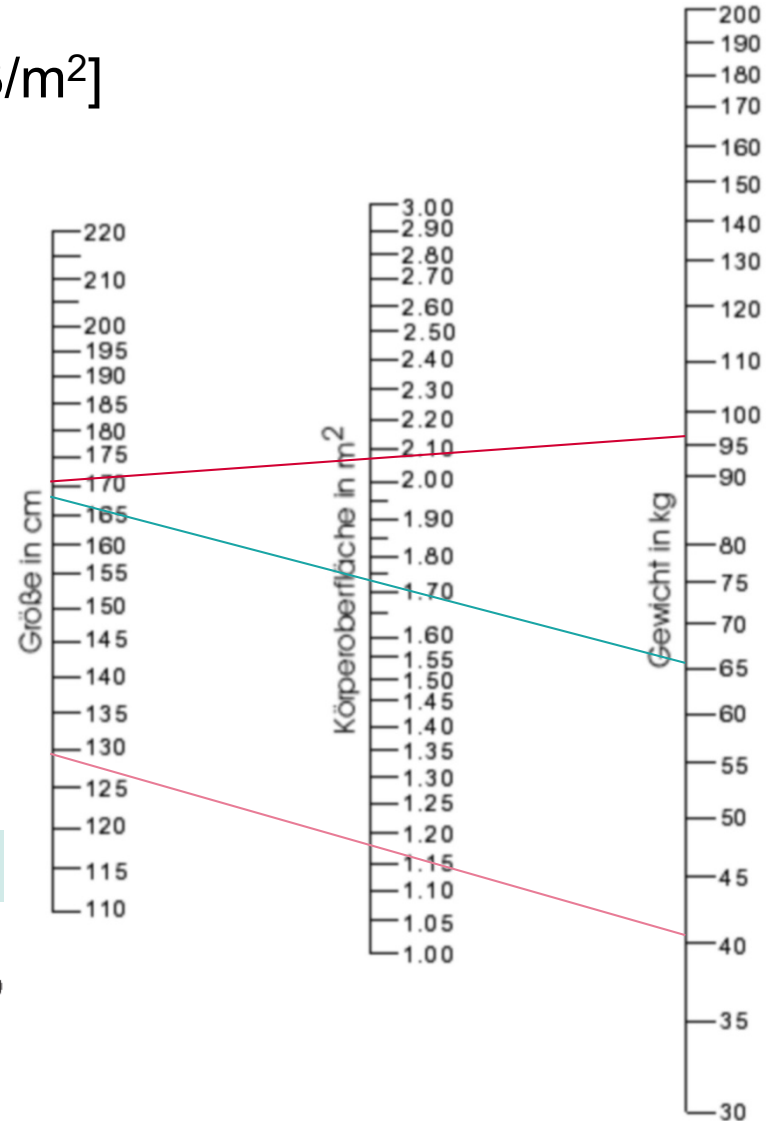
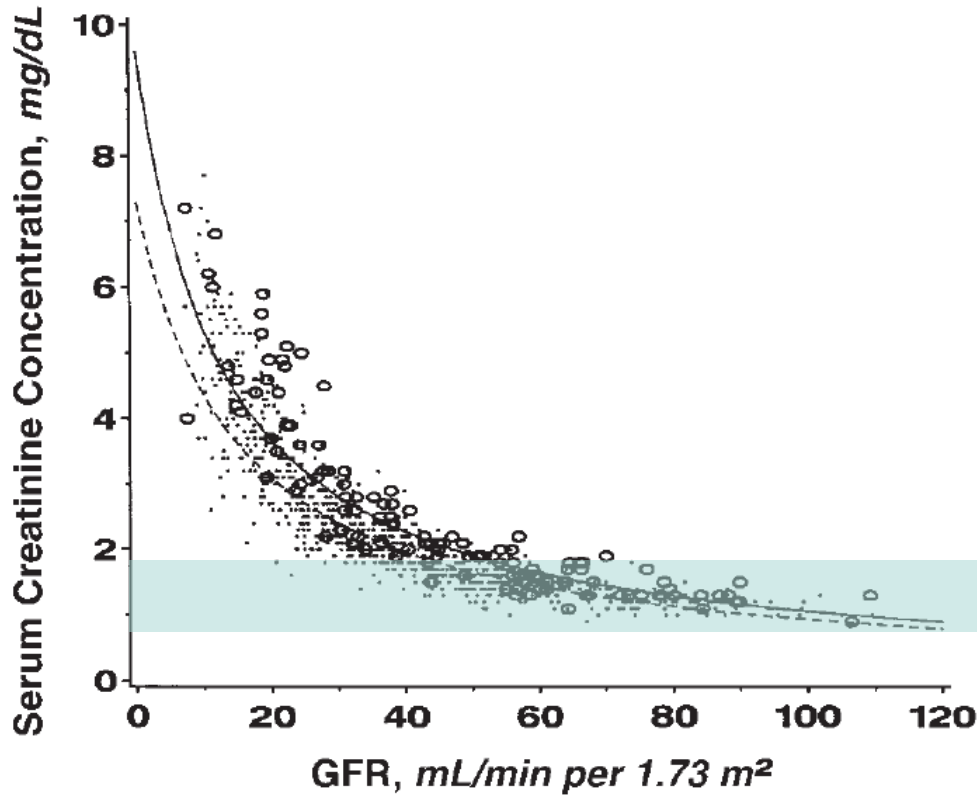
Glomeruläre Filtrationsrate [ml/Min/1.73/m<sup>2</sup>]



# Clearance



Glomeruläre Filtrationsrate [ml/Min/1.73/m<sup>2</sup>]





# Kreatinin-Clearance



$$= \frac{\text{Kreatinin}_u * \text{Sammelvolumen [ml]}}{\text{Kreatinin}_s * \text{Sammeldauer [Min]}}$$

## Vorteile

- tiefe Laborkosten
- erprobte Kenngrösse

## Nachteile

- Urinsammlung
  - aufwändig für Pat
  - fehlerträchtig
- Bezug auf Körperoberfläche 1.73 m<sup>2</sup>
- Analytische Nachteile der Kreatininbestimmung



# Kreatinin-Clearance



$$= \frac{\text{Kreatinin}_u * \text{Sammelvolumen [ml]}}{\text{Kreatinin}_s * \text{Sammeldauer [Min]}}$$

## Vorteile

- tiefe Laborkosten
- erprobte Kenngrösse

## Nachteile

- Urinsammlung
  - aufwändig für Pat
  - fehlerträchtig
- Bezug auf Körperoberfläche 1.73 m<sup>2</sup>
- Analytische Nachteile der Kreatininbestimmung

**Goldstandard =>**  
Varianten:

**Inulin Clearance**  
<sup>125</sup>I Iothalamat

# eGFR Schätzformeln



## Ältere Formeln (Korrektur mittels Alter und Körpergewicht)

- Cockcroft-Gault
- Dettli

## Neuere Formeln (komplexer, ohne Körpergewicht)

- MDRD                                      Modification of Diet in Renal Disease
- CKD-EPI                                    Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

# Cockcroft-Gault und Dettli



## Cockcroft-Gault <sup>1</sup>

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) * \text{Körpergewicht [kg]} * 1.2 * \text{Geschlecht}}{\text{Kreatinin Serum } [\mu\text{mol/l}]}$$

weiblich 0.85, männlich 1.0

## Dettli <sup>2</sup>

$$\text{GFR} = \frac{(150 - \text{Alter [Jahre]}) * \text{Körpergewicht [kg]} * \text{Geschlecht}}{\text{Kreatinin Serum } [\mu\text{mol/l}]}$$

weiblich 0.9, männlich 1.1

---

<sup>1</sup> Cockcroft DW, Gault MH. Nephron 1976;16:31-41

<sup>2</sup> Dettli L. Jap J Clin Pharmacol Ther 1984;15:241-54



# MDRD und CKD-Epi



## MDRD<sup>1</sup>

$$\text{GFR} = 186 * \text{Kreatinin}_{\text{Serum}}^{-1.154} * \text{Alter}^{-0.203}$$

\* 0.742 (weiblich)

\* 1.21 (schwarz)

## CKD-Epi<sup>2</sup>

$$f, \leq 62 \quad \text{GFR} = 144 * (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} * 0.993^{\text{Age}}$$

$$f, > 62 \quad \text{GFR} = 144 * (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} * 0.993^{\text{Age}}$$

$$m, \leq 80 \quad \text{GFR} = 141 * (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} * 0.993^{\text{Age}}$$

$$m, > 80 \quad \text{GFR} = 141 * (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} * 0.993^{\text{Age}}$$

if black: 166 (f) resp. 163 (m)

<sup>1</sup> MDRD Study Group. J Am Soc Nephrol 2000;11: A0828

<sup>2</sup> Levey AS. Ann Intern Med 2009;150:604-612, National Kidney Foundation. Clin Chem 2022;68:511–20

# Rechner im Internet

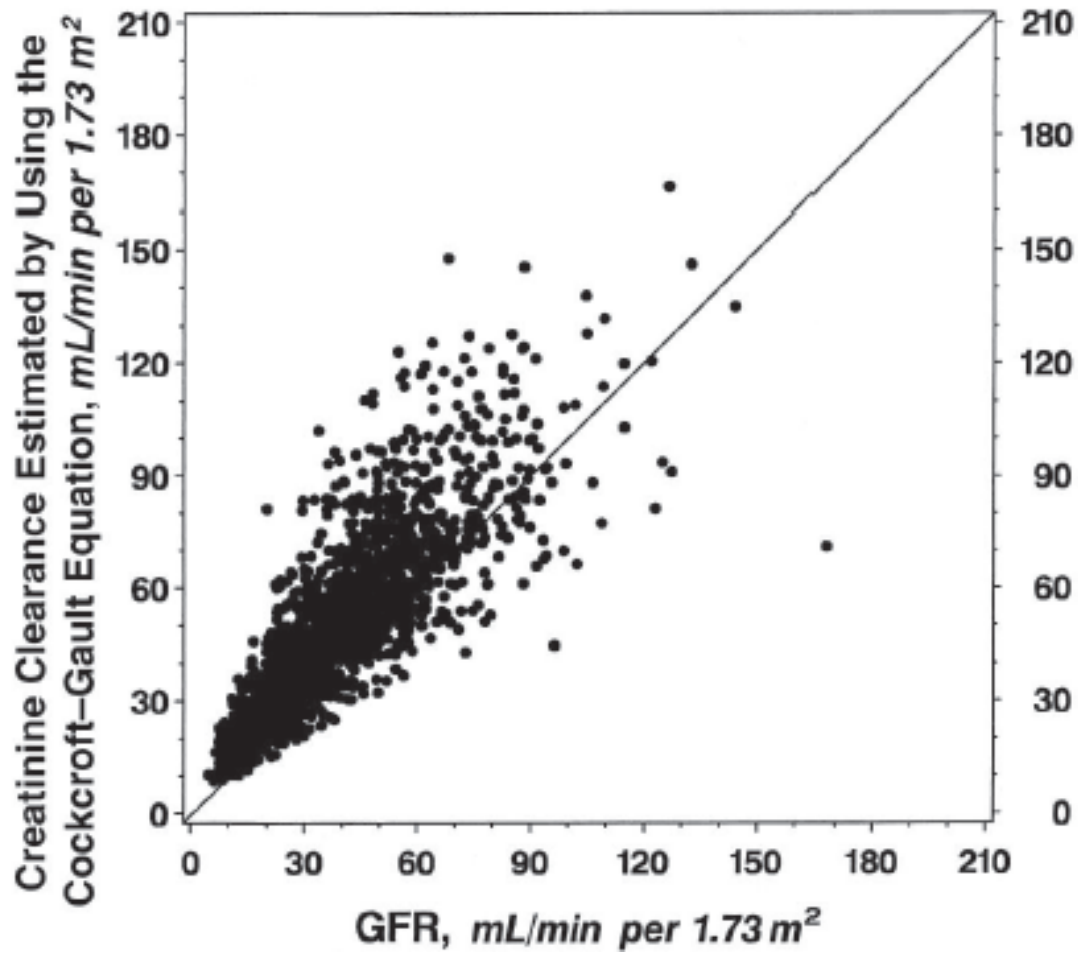


[www.kidney.org](http://www.kidney.org)

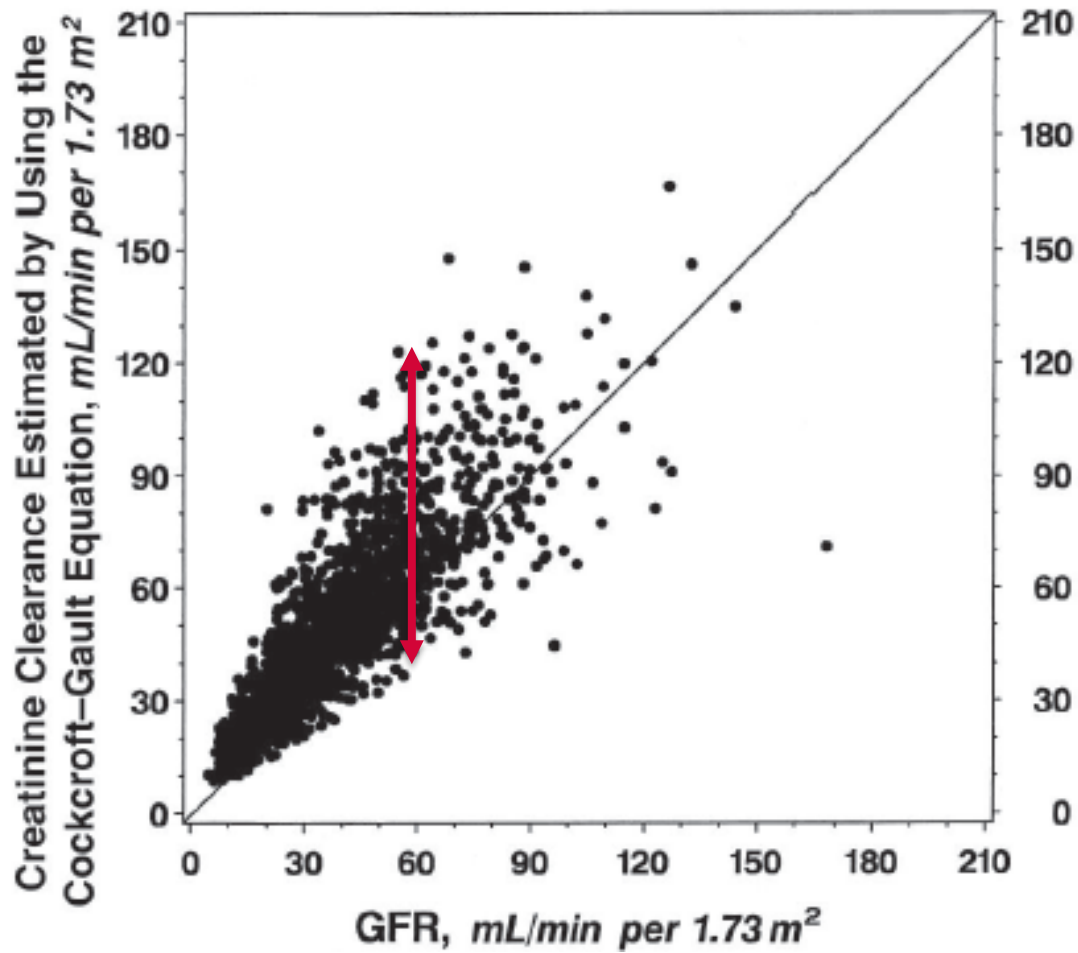
## CKD-Epi

- Kreatinin
- Kreatinin + Cystatin C
- Cystatin C
- Einheiten ( $\mu\text{mol/l}$ )
- Alter
- Geschlecht
- ~~Hautfarbe~~
- Standardisierung Methode
- Korrektur Körperoberfläche

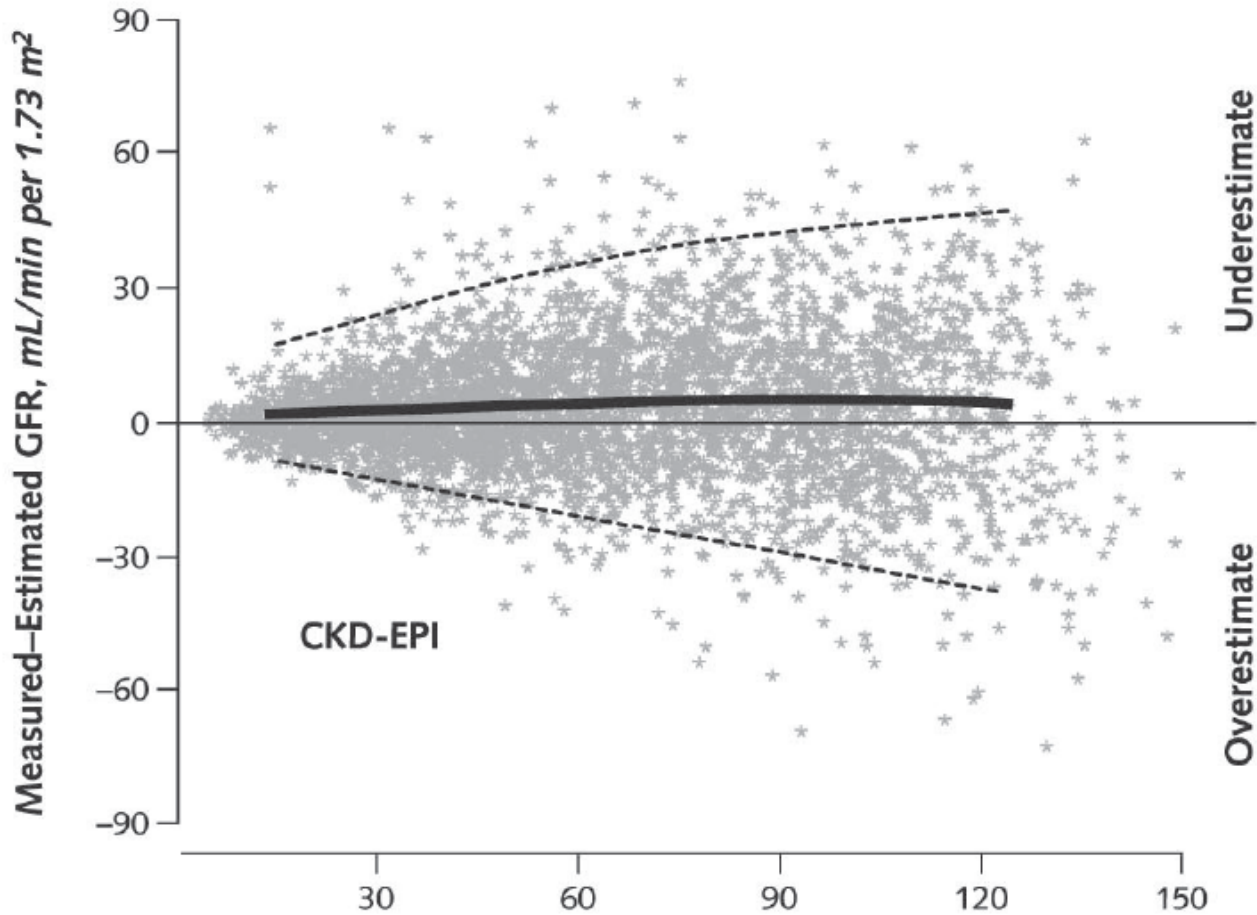
# Cockcroft-Gault vs $^{125}\text{I}$ -Iothalamat



# Cockcroft-Gault vs $^{125}\text{I}$ -Iothalamat



# Leistung CKD-Epi eGFR







# eGFR Beispiel



**25-jähriger Mann**

**90-jährige Frau**

Kreatinin im Serum 80  $\mu\text{mol/l}$

80  $\mu\text{mol/l}$

**eGFR (Dettli)**

**eGFR (CKD-Epi)**



# eGFR Beispiel



## 25-jähriger Mann

## 90-jährige Frau

|                       |                      |                      |
|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Kreatinin im Serum    | 80 $\mu\text{mol/l}$ | 80 $\mu\text{mol/l}$ |
| Körpergewicht         | 80 kg                | 50 kg                |
| Alter                 | 25 Jahre             | 90 Jahre             |
| <b>eGFR (Dettli)</b>  | >120 ml/Min          | 34 ml/Min            |
| <b>eGFR (CKD-Epi)</b> | 118 ml/Min           | 56 ml/Min            |



## Niereninsuffizienz

### EINLEITUNG

Dieser Artikel soll helfen, eine Niereninsuffizienz in der Offizin zu erkennen, sodass bei Bedarf die Dosis von Arzneimitteln angepasst, eine Kontraindikation vermieden oder eine geeignetere Alternative ausgewählt werden kann. Eine chronische Niereninsuffizienz besteht bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR)  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  für  $> 3$  Monate. Sie ist von einer chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) abzugrenzen, welche nicht zwingend mit einer Niereninsuffizienz einhergeht. CKD ist durch eine über längere Zeit ( $> 3$  Monate) bestehende Veränderung der Nieren-

Clearance überwiegend durch glomeruläre Filtration erfolgt. Die meisten Laboratorien liefern mit jedem Messwert für Kreatinin die Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach CKD-EPI,<sup>4</sup> der am besten validierten Schätzformel für die GFR. Ansonsten stehen online Rechner zur Verfügung,<sup>5</sup> von welchen einige jedoch nicht validiert sind und falsche Werte produzieren können.<sup>6</sup> Bei der Verwendung von Schätzformeln müssen einige Limitationen berücksichtigt werden:

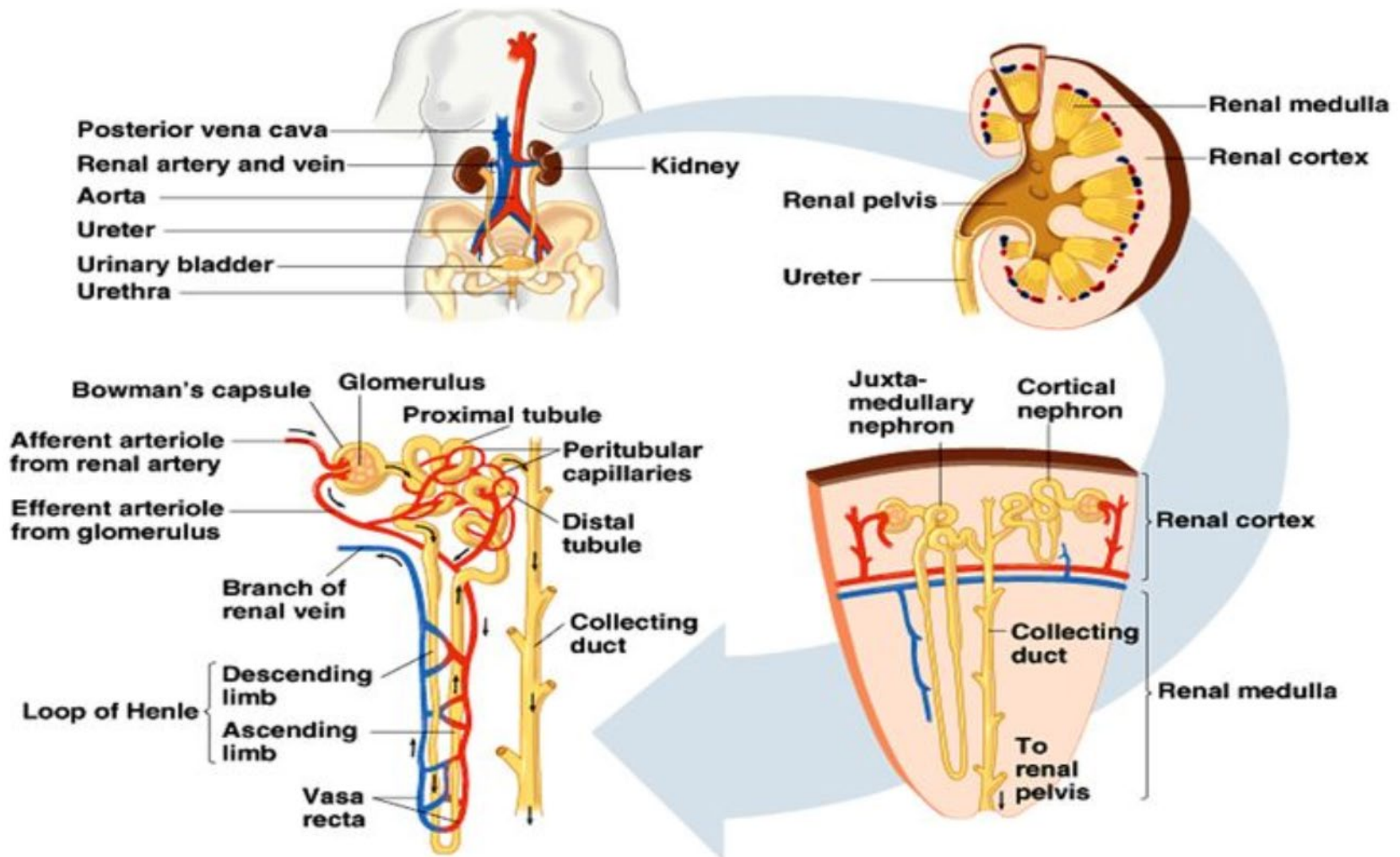
- **Standard-Schätzformeln** wie die CKD-EPI Formel (s. **Box 1**) schätzen die Nierenfunktion ( $\pm 30\%$ ). Da jedoch auch in die direkte Messung der Krea-

**Tabelle 1: GFR-Stadien der Nierenfunktion nach KDIGO 2012<sup>3</sup>**

| Stadium | GFR [ml/min] | Bewertung der GFR                  |
|---------|--------------|------------------------------------|
| 1       | 120–90       | normal oder erhöht                 |
| 2       | 89–60        | leicht vermindert                  |
| 3a      | 59–45        | mässig bis mittelgradig vermindert |
| 3b      | 44–30        | mittel- bis hochgradig vermindert  |
| 4       | 29–15        | hochgradig vermindert              |
| 5       | $< 15$       | terminales Nierenversagen          |

Formel von **Cockcroft & Gault** oder **Dettli** geschätzt werden (Kreatinin-Schätzcarence; s. **Box 1**).

# Funktion der Niere.



# Tubuläre Sekretion.

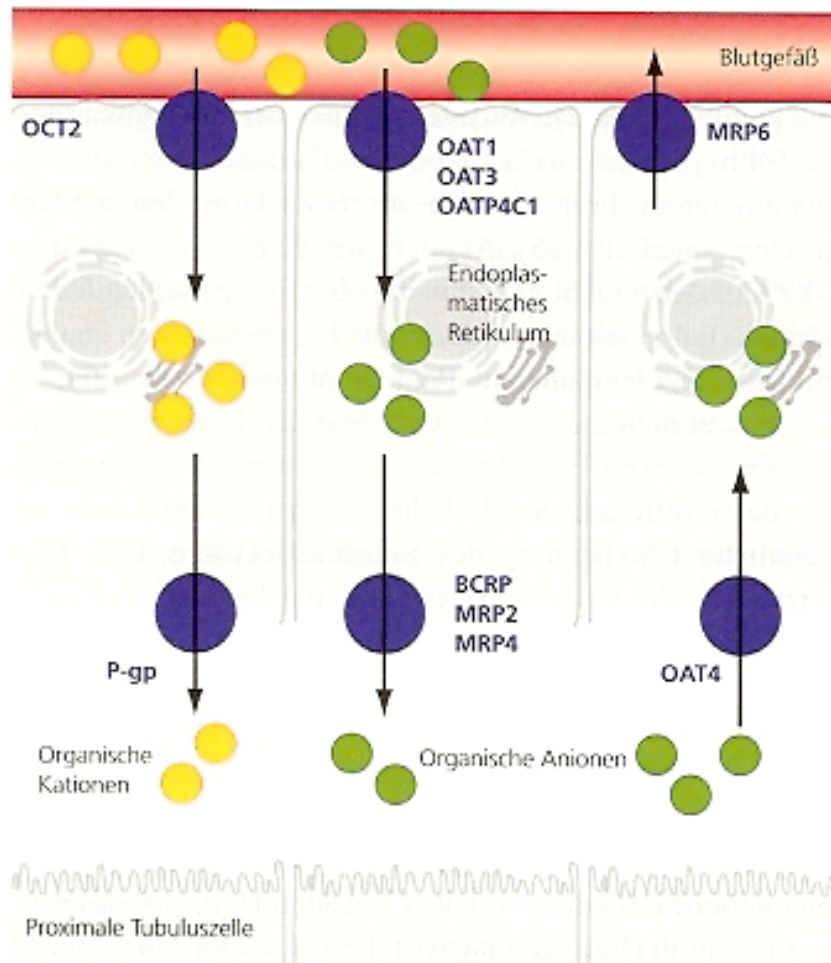
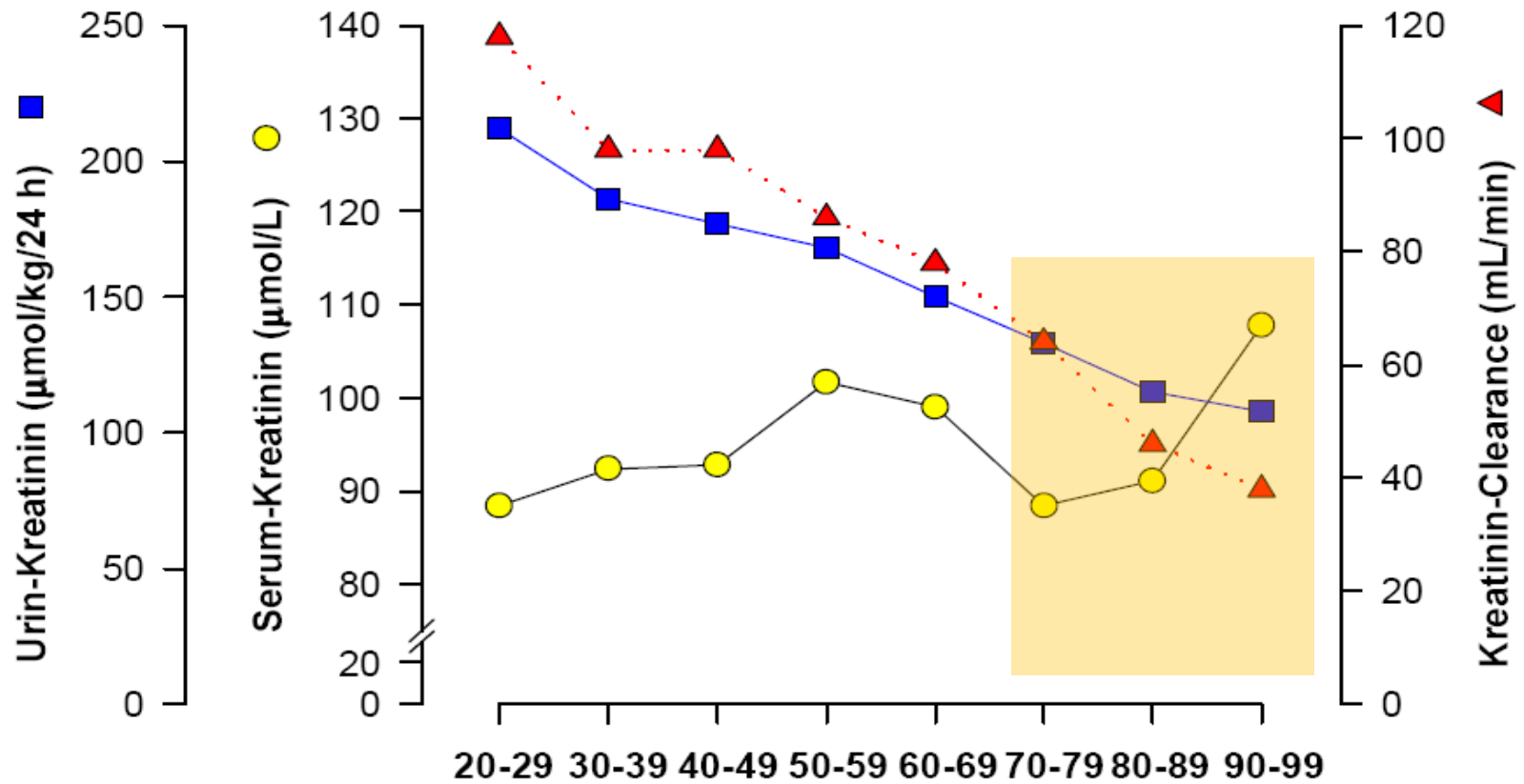


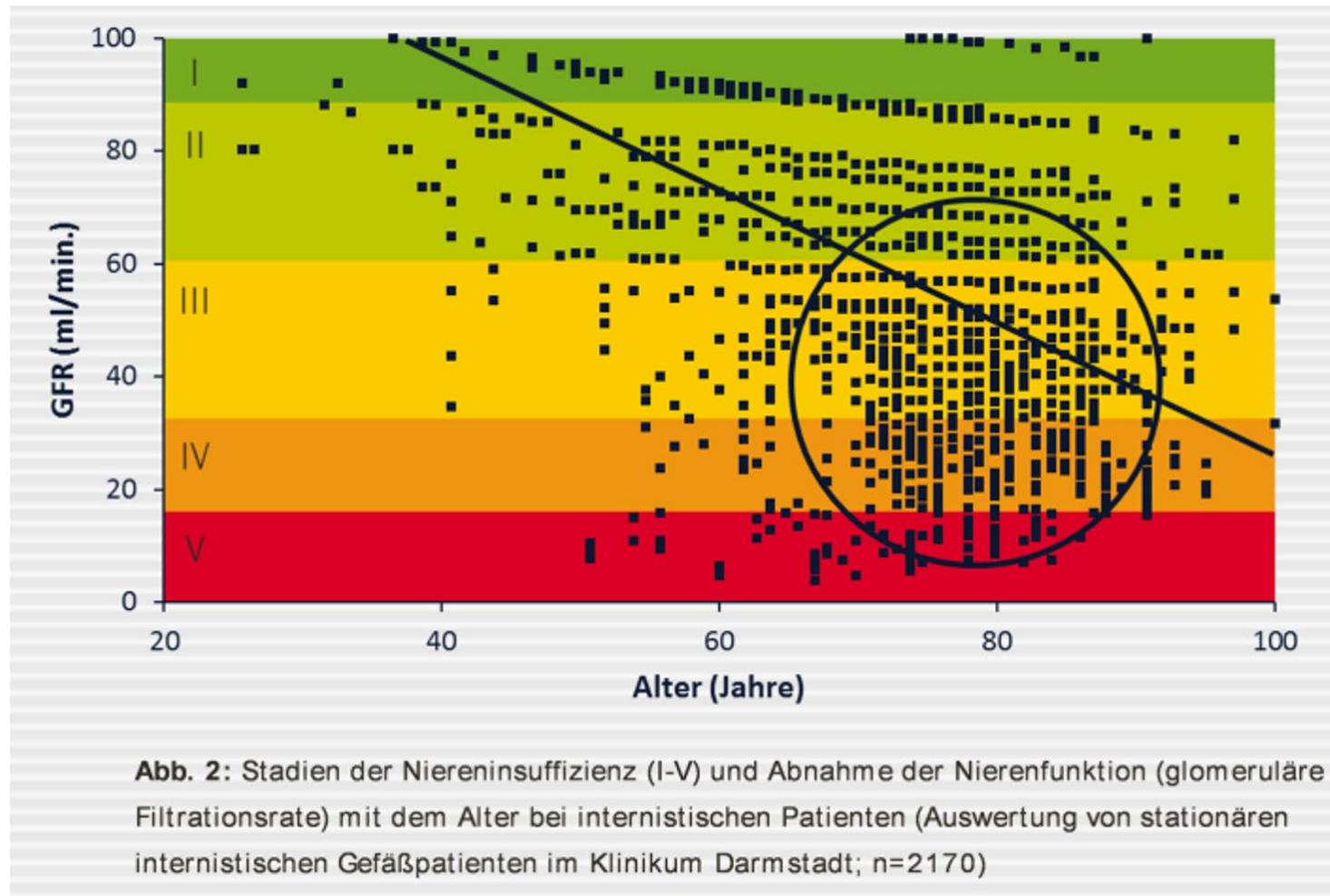
Abb. 3. Transport von Arzneistoffen durch die proximale Tubuluszelle im Rahmen der renalen Sekretion

# Einfluss des Alters.



*Federation Proceedings 1979;38:168-72*

# Einfluss des Alters.



# Clearanceberechnung = Funktionsschätzung



How do measured glomerular filtration rate (mGFR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) compare for an individual patient?

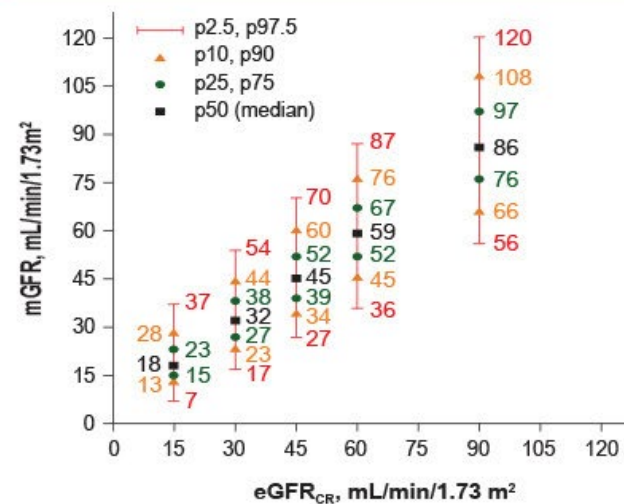
3223 participants  
4 community-based  
cohort studies



mGFR (urinary  
iothalamate and  
plasma iothexol  
clearance)

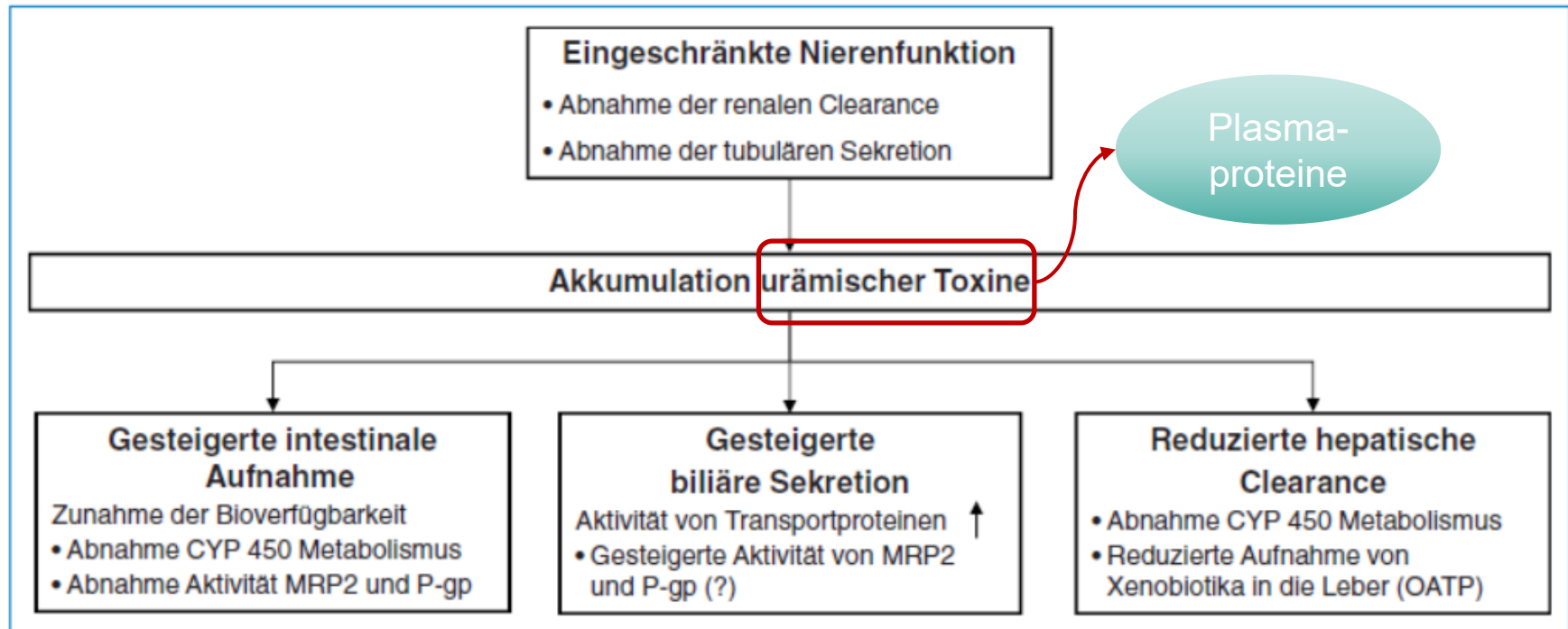
eGFR (using  
creatinine alone  
[eGFR<sub>CR</sub>] and with  
cystatin C)

Percentile distribution of mGFR values for a given eGFR

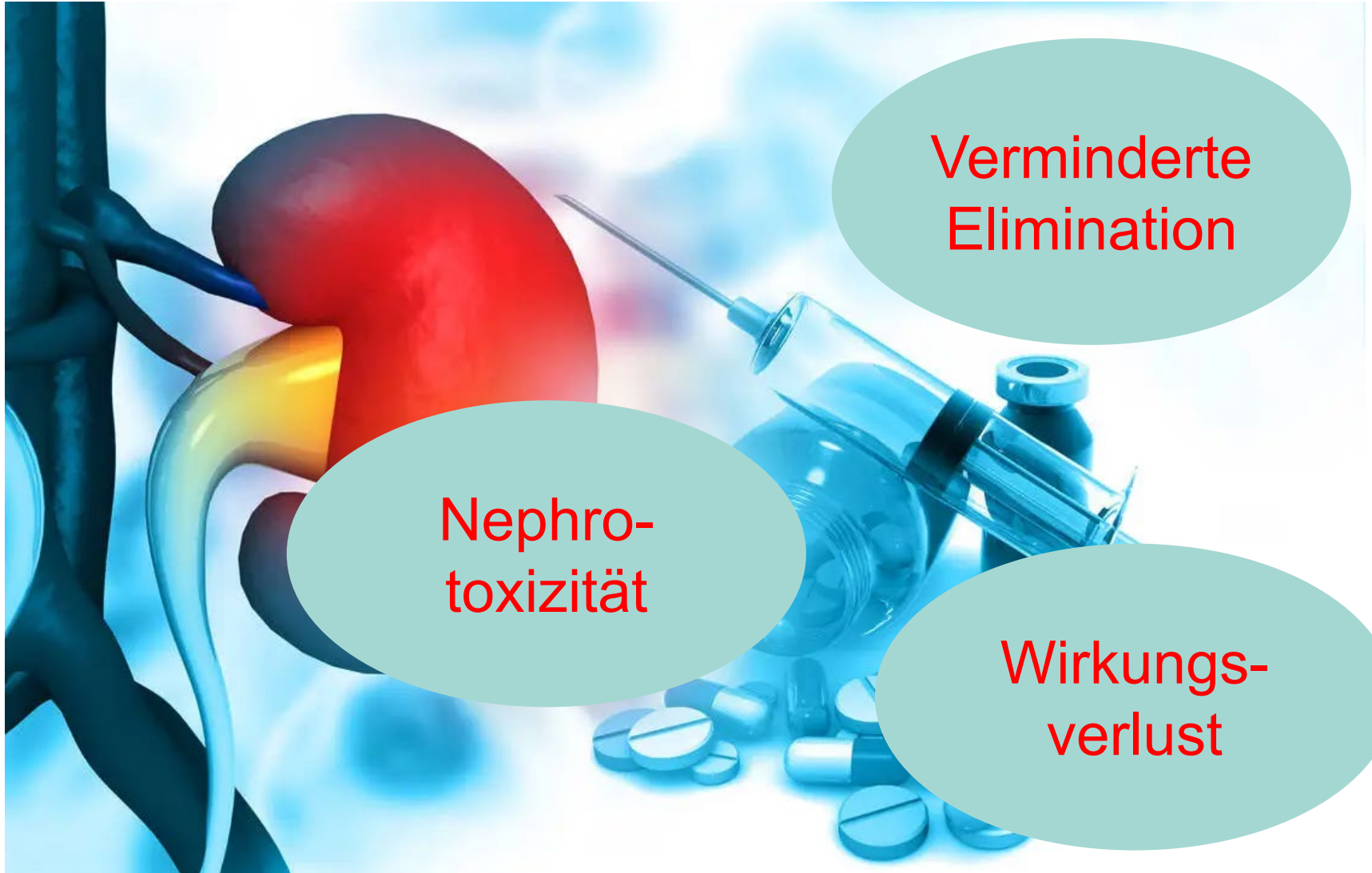




# Einfluss der Niereninsuffizienz auf extrarenale Prozesse.



# Therapieanpassung bei Niereninsuffizienz



Verminderte  
Elimination

Nephro-  
toxizität

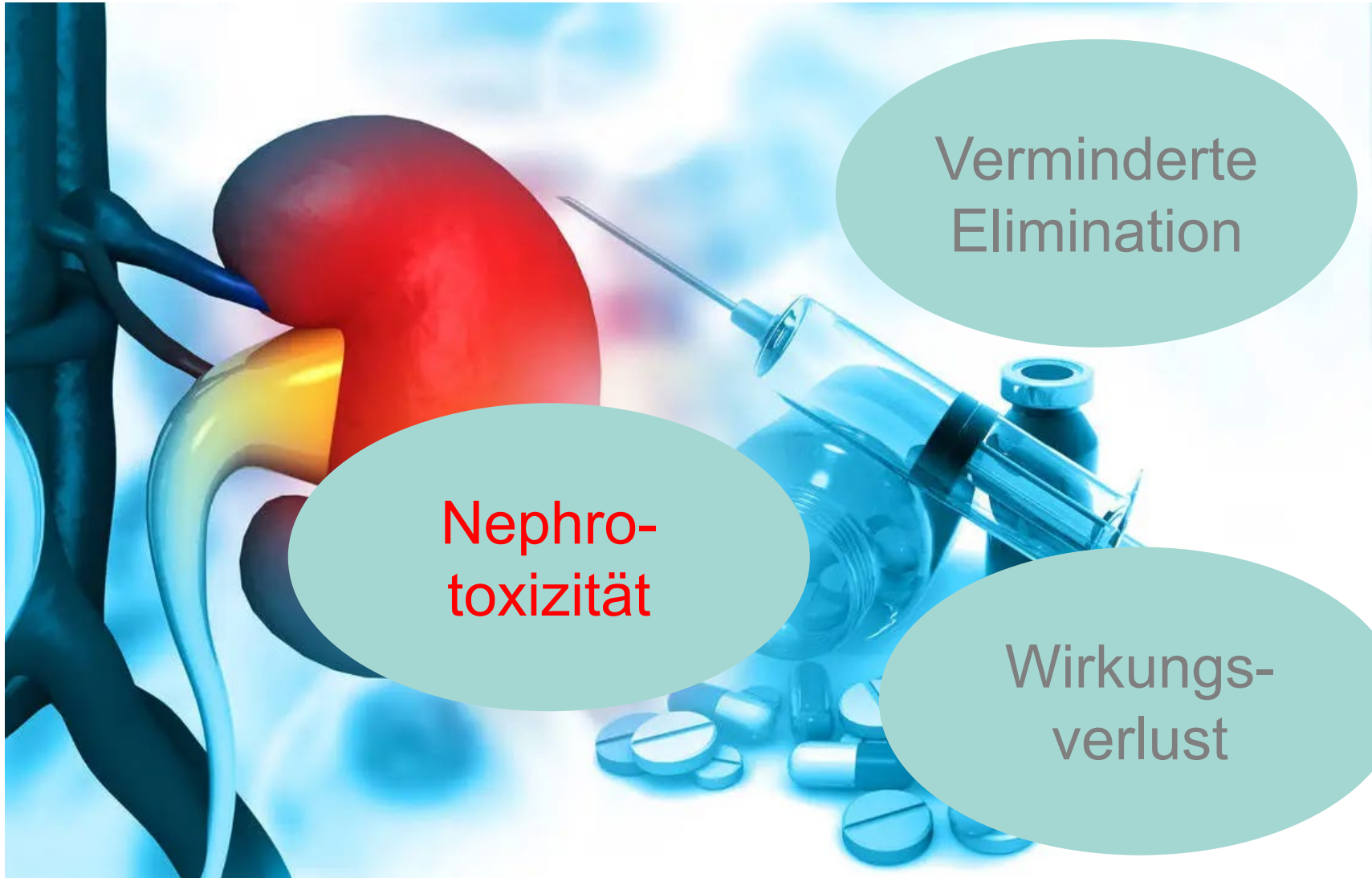
Wirkungs-  
verlust

# Therapieanpassung bei Niereninsuffizienz



- Wie ist die Nierenfunktion des Patienten?
- Hat das Arzneimittel Risiken bei Niereninsuffizienz?
  - Übermäßige Akkumulation (Muttersubstanz, aktive Metaboliten)
  - Nephrotoxizität
  - Elektrolytentgleisung
- Sollte das Arzneimittel überhaupt gegeben werden?
- Wie sollte die Dosierung angepasst werden?
  - Erhaltungsdosis und Intervall festlegen/berechnen
  - Weitere Faktoren
    - Arzneimittel-Interaktionen
    - Leberfunktion
  - Startdosis festlegen/berechnen
  - Bei intermittierender Nierenersatzbehandlung
    - Timing der Arzneimittelgabe festlegen
    - Zusatzdosis nach Behandlung erwägen
  - Therapeutisches Drug Monitoring sinnvoll/möglich?

# Therapieanpassung bei Niereninsuffizienz



Verminderte  
Elimination

**Nephro-  
toxizität**

Wirkungs-  
verlust

# Nephrotoxizität



| Mechanismus   | Medikamente   | Kommentare                                       |
|---|---|--|
| ECF-Volumenmangel   | Diuretika   | Dehydratation                                    |
| Geringer systemischer Widerstand                            | Antihypertensiva  | Hypotonieç                                       |
| Vasokonstriktion von afferenten und glomerulären Arteriolen | Calcineurininhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus)<br>NSAR, Rö-Kontrastmittel           | Verminderte Nierendurchblutung                   |
| Verminderter efferenter arteriolärer Tonus                  | ACE-Hemmer, ARBs  | Bei Dehydratation zu geringer Druck              |
| Ischämie  | Amphotericin B  | Auch verlängerter oder schwerer prärenal Zustand |
| Akute tubuläre Schädigung                                   | Aminoglykoside<br>Methotrexat<br>Rö-Kontrastmittel                                    | Strukturelle Läsionen                            |
| Akute tubulointerstitielle Nephritis                        | Betalaktame, Sulfonamide,<br>NSAR, Ciprofloxacin, Thiazide,<br>Furosemid, Allopurinol | Akute Entzündung von Tubuli und Interstitium     |

Tab. 2: Medikamente, die akut die Niere schädigen können

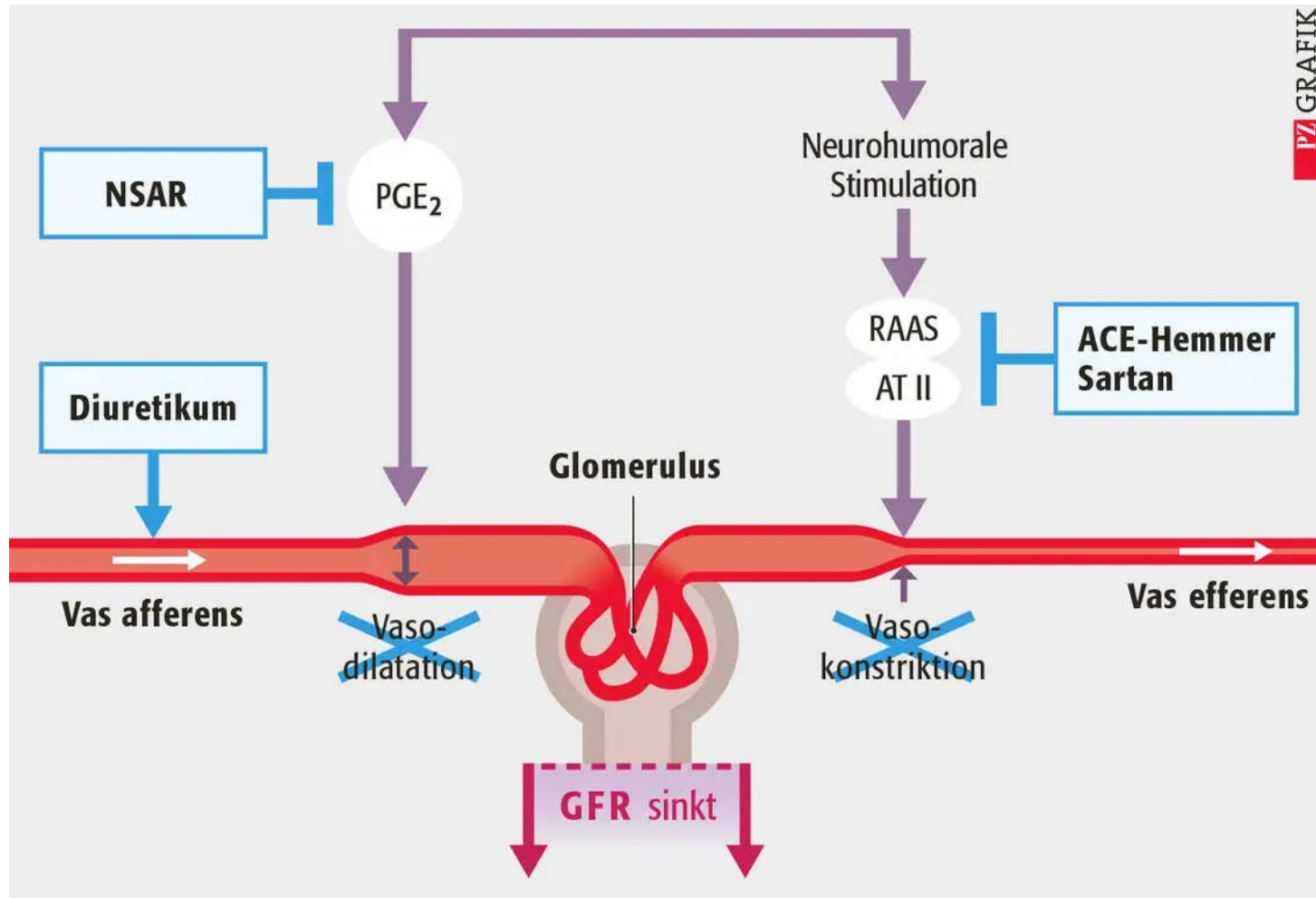
# Nephrotoxizität.



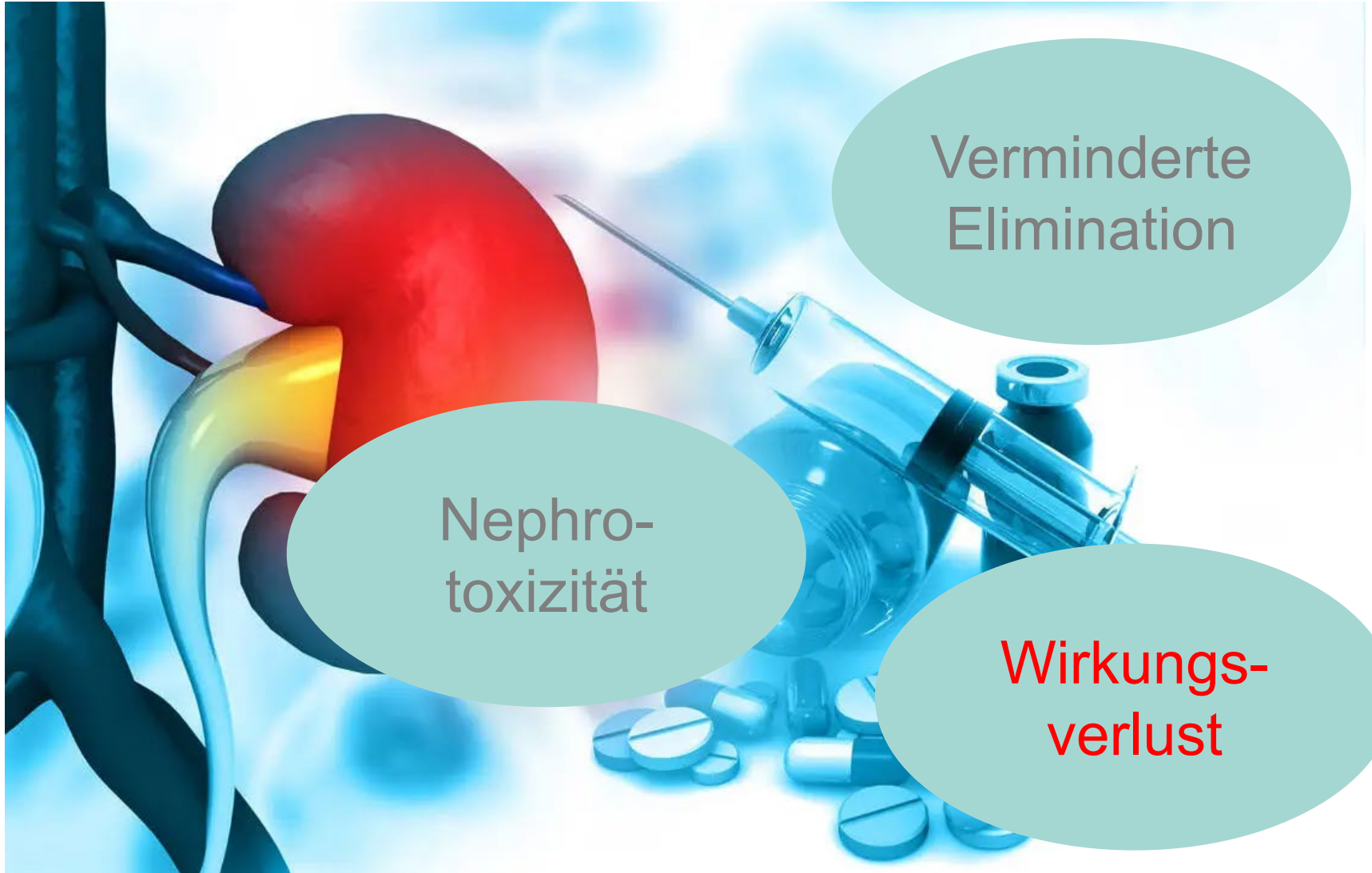
| Arzneistoff   | Mechanismus der Nephrotoxizität   | Kommentar   |
|---|---|---|
| <b>Allopurinol</b>  | Interstitielle Nephritis, Hypersensitivitätsreaktion                                  | Systemische Hypersensitivität gehäuft bei vorbestehender NI         |
| <b>Antibiotika: Betalaktame, Chinolone, Rifampicin, Sulfonamide</b>                                   | Interstitielle Nephritis  | Stopp Agens, bei schwerem Verlauf allenfalls Steroide               |
| <b>Antibiotika: Aminoglykoside, Vancomycin</b>  | Tubulustoxizität  | Risikofaktoren: hohe Dosis, Alter, Hypovolämie, lange Therapiedauer |
| <b>Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin, Valproat</b>  | Interstitielle Nephritis  | Stopp Agens, bei schwerem Verlauf allenfalls Steroide               |
| <b>Bisphosphonate [34, 35]: Alendronat, Pamidronat, Zoledronat und andere</b>                         | Glomerulosklerose, interstitielle Nephritis, Tubulustoxizität                         | Kontraindikation bei eGFR <30 ml/min                                |
| <b>Calcineurininhibitoren, Clopidogrel, Gemcitabin, Mitomycin</b>                                     | Hämolytisch-urämisches Syndrom, Vasokonstriktion                                      |   |
| <b>Diuretika: Schleifendiuretika, Thiazide</b>  | Prärenale Genese vor allem bei Schleifendiuretika, interstitielle Nephritis (selten!) |   |
| <b>Hydroxyethylstärke (HES) [36]</b>  | Erniedrigter glomerulärer Filtrationsdruck, Tubulustoxizität (osmotische Nephrose)    |   |
| <b>NSAR</b>   | Prärenale Genese (häufig!), interstitielle Nephritis (selten!)                        | Vorsicht bei älteren Patienten, Hypovolämie und vorbestehender NI   |
| <b>Mesalazin, 5-Aminosalicylsäure</b>   | Interstitielle Nephritis  |   |
| <b>Tenofovir [37]</b>   | Tubulustoxizität, mitochondriales Toxin   |   |
| <b>Zytostatika: Angiogenesehemmer, Ifosfamid, Methotrexat, Platinderivate und andere (siehe [38])</b> | Verschiedene Mechanismen  |   |

NI: Niereninsuffizienz

# Nephrotoxizität: “triple whammy”



# Therapieanpassung bei Niereninsuffizienz



Verminderte  
Elimination

Nephro-  
toxizität

Wirkungs-  
verlust



# Verminderte Wirkung bei Niereninsuffizienz

- Diuretika
- SGLT2-Inhibitoren
- Nitrofurantoin

# Spezialfall Diuretika.

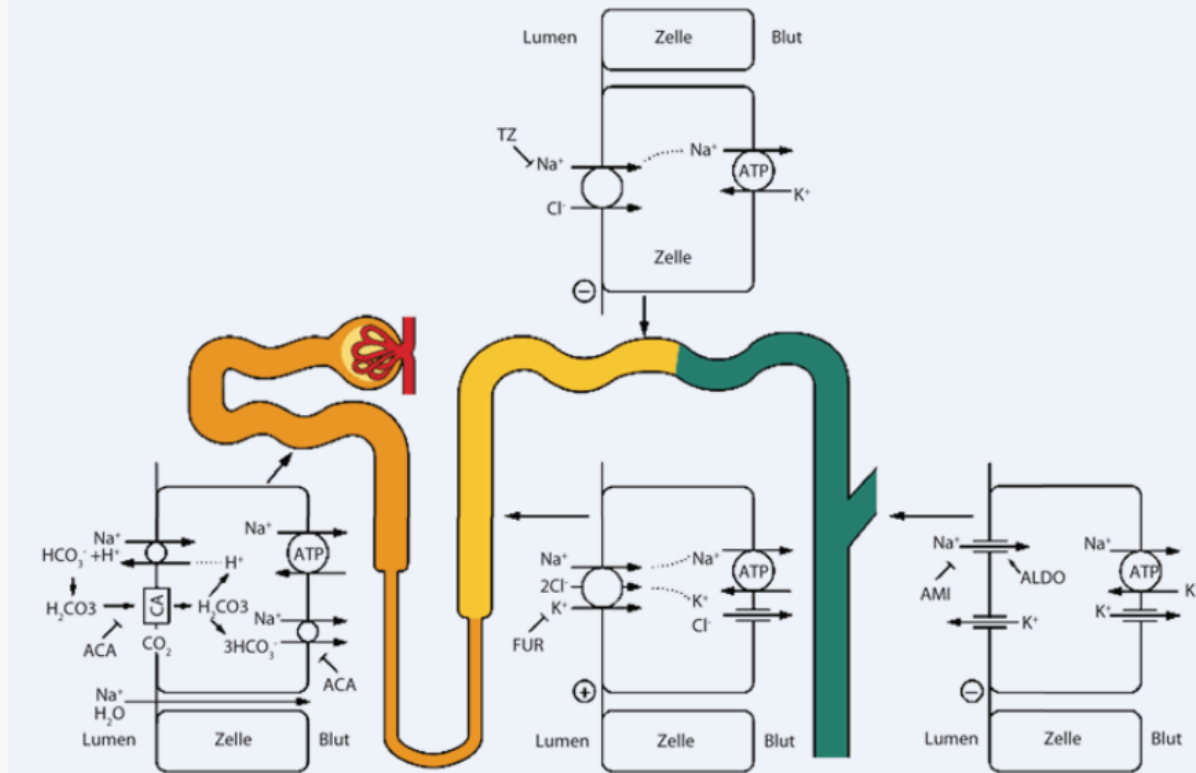
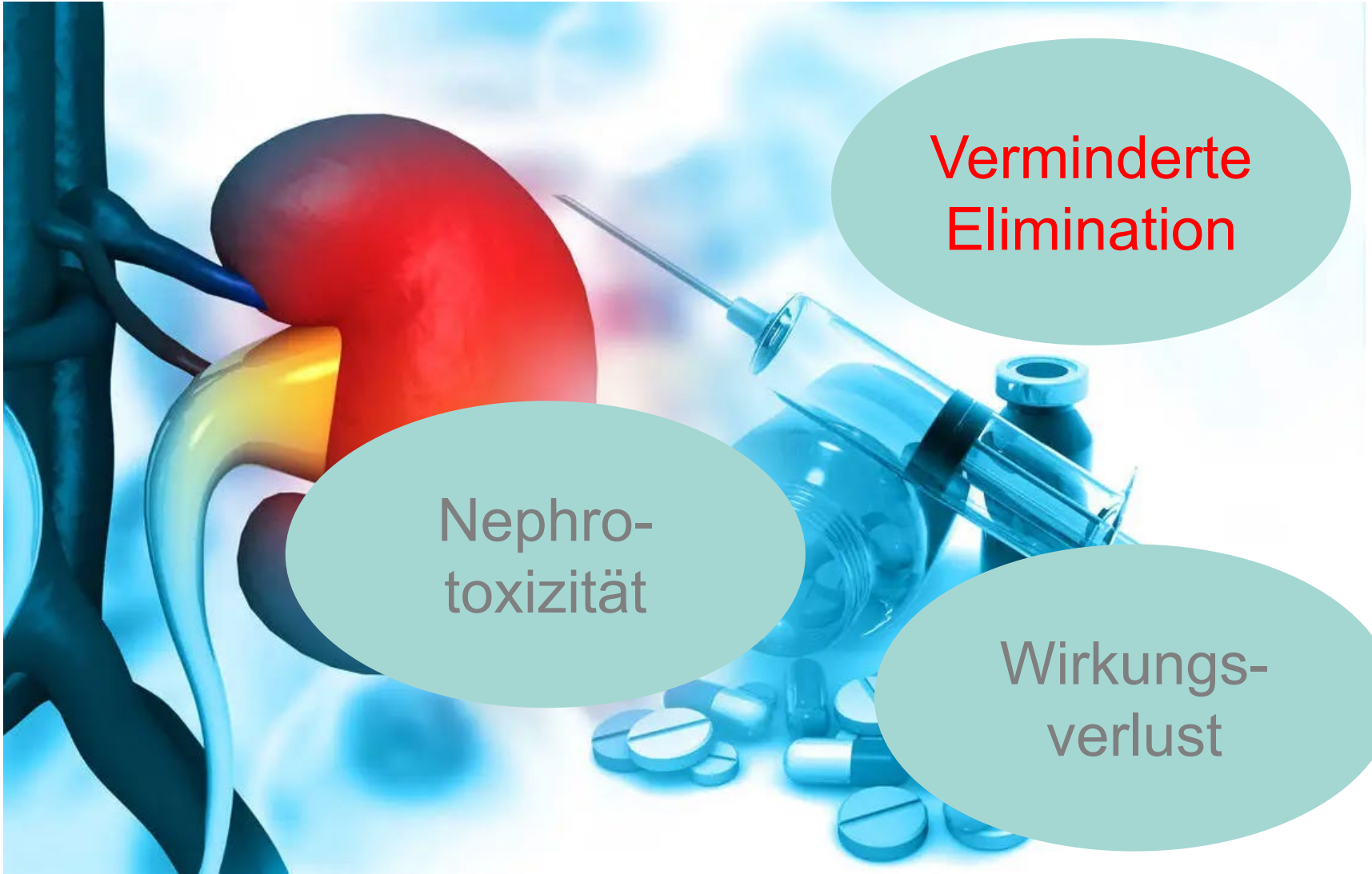


Abb. 1

Natriumtransportsysteme und Angriffsorte der verschiedenen Diuretikaklassen im Nephron ([34]; CA Carboanhydrase, ACA Acetazolamid, Fur Furosemid, TZ Thiazide, AMI Amilorid, ALDO Aldosteron)

# Therapieanpassung bei Niereninsuffizienz

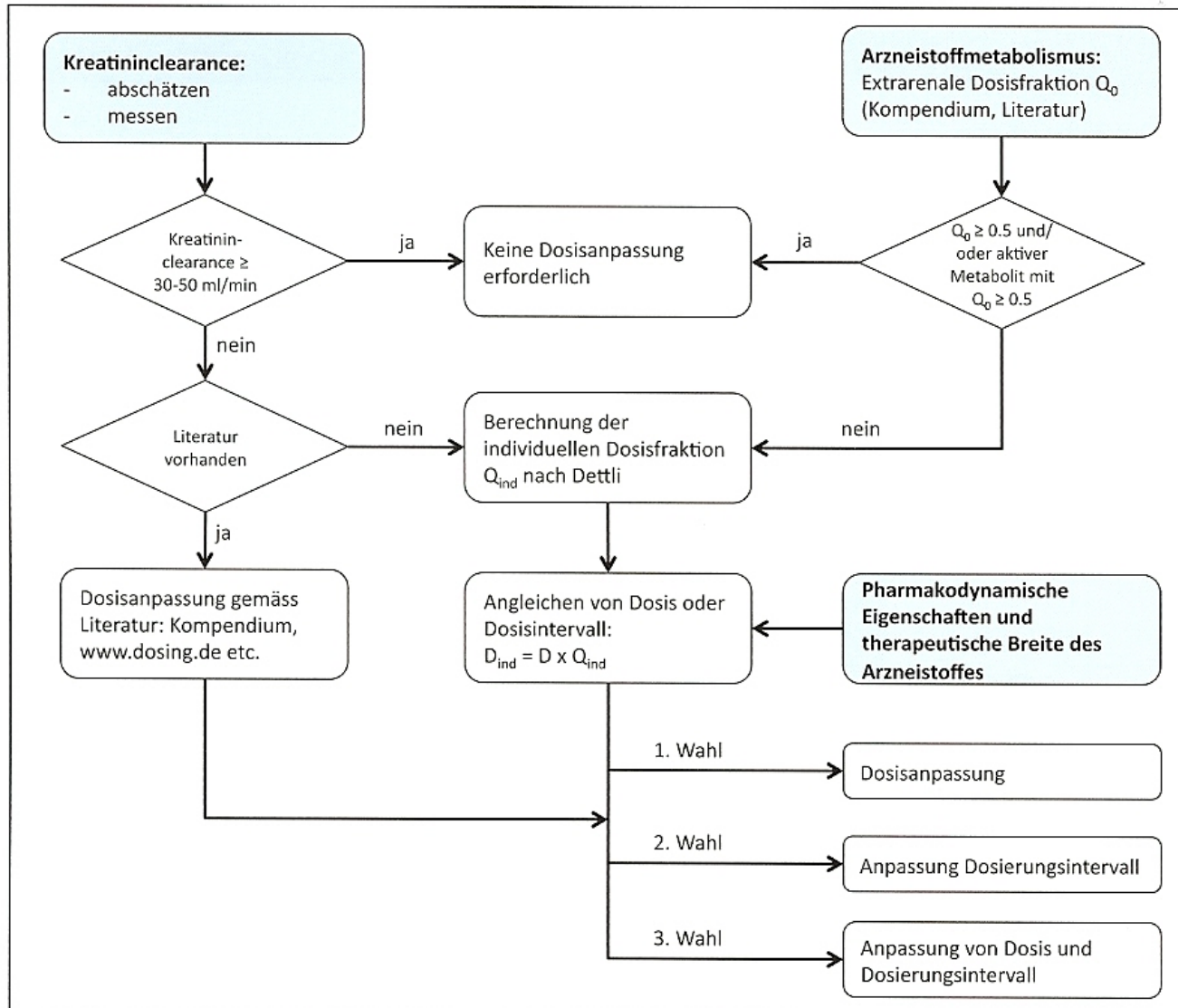


Verminderte  
Elimination

Nephro-  
toxizität

Wirkungs-  
verlust

# Dosisanpassung



# Dosisanpassung: wichtige Arzneimittelgruppen



| Arzneimittel                 | Qo   | Gründe für Anpassung |
|------------------------------|------|----------------------|
| ACE-Hemmer (z.B. Enalapril)  | 0.1  | Wirkung ↑            |
| Antiviralia (z.B. Acyclovir) | 0.1  | Toxizität            |
| Antibiotika                  |      |                      |
| Aminoglykoside               | 0.02 | Nephro-/Ototoxizität |
| Penicilline                  | 0.06 | Kosten               |
| Cephalosporine               | 0.04 | Kosten; Krämpfe      |
| Vancomycin                   | 0.05 | Nephrotoxizität      |
| Digoxin                      | 0.3  | Toxizität            |
| Ethambutol                   | 0.2  | Toxizität            |
| Fibrate (z.B. Clofibrat)     | 0.1  |                      |
| Gabapentin                   | 0.02 | Toxizität, Wirkung ↑ |
| Lithium                      | 0.02 | Toxizität            |
| Methotrexat                  | 0.06 | Toxizität            |
| Metformin                    | 0.1  | Laktatazidose!       |
| Thiazide                     | 0.05 | Wirkungsverlust      |

# Dosisanpassung trotz hohem Qo-Wert

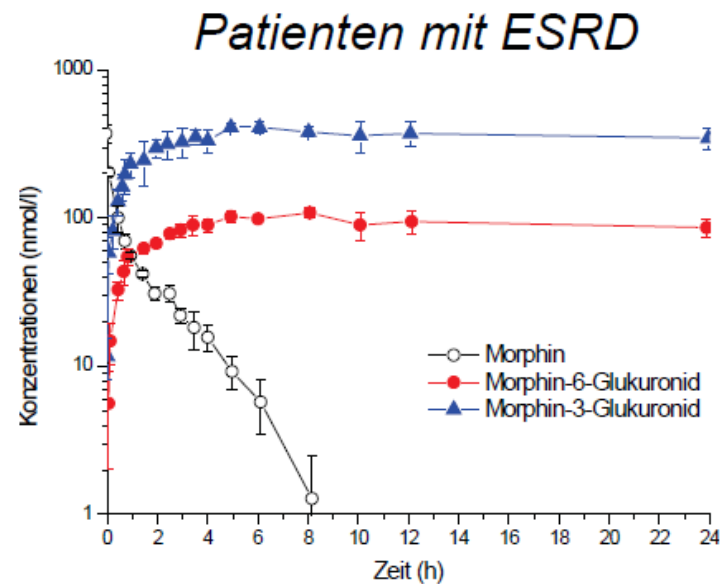
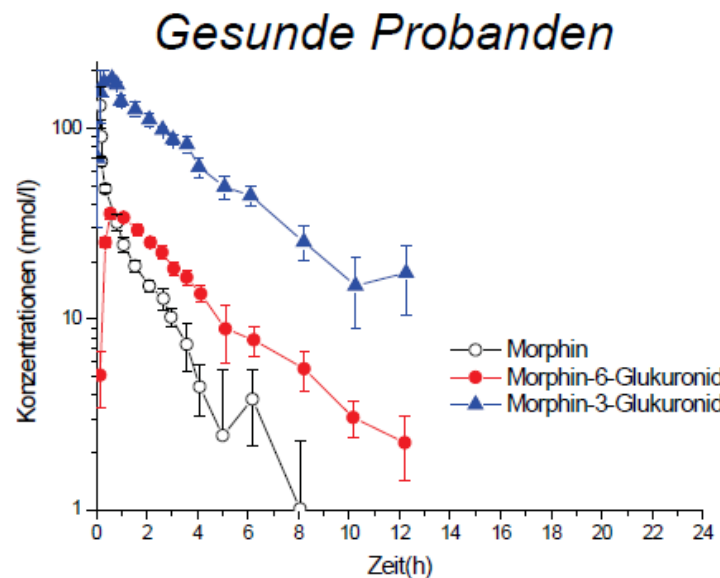
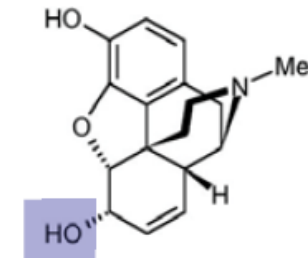


| Arzneimittel  | Qo   | Gründe  |
|---------------|------|---|
| Allopurinol   | 0.85 | Toxischer Metabolit<br>Oxypurinol (Qo=0.1)                          |
| Midazolam     | 1    | Aktiver Metabolit: Akkumulation<br>alpha-Hydroxymidazolam           |
| Morphin       | 0.9  | Aktiver Metabolit: Akkumulation!<br>Morphin-6-glucuronid            |
| Pethidin      | 0.9  | Toxischer Metabolit : zentrale Krämpfe<br>Norpethidin               |
| Spironolacton | 1    | Aktiver Metabolit: Hyperkaliämie!<br>Canrenon                       |
| Triamteren    | 0.95 | Aktiver Metabolit: Hyperkaliämie!<br>p-Hydroxytriamterensulfatester |



## Morphin bei Niereninsuffizienz

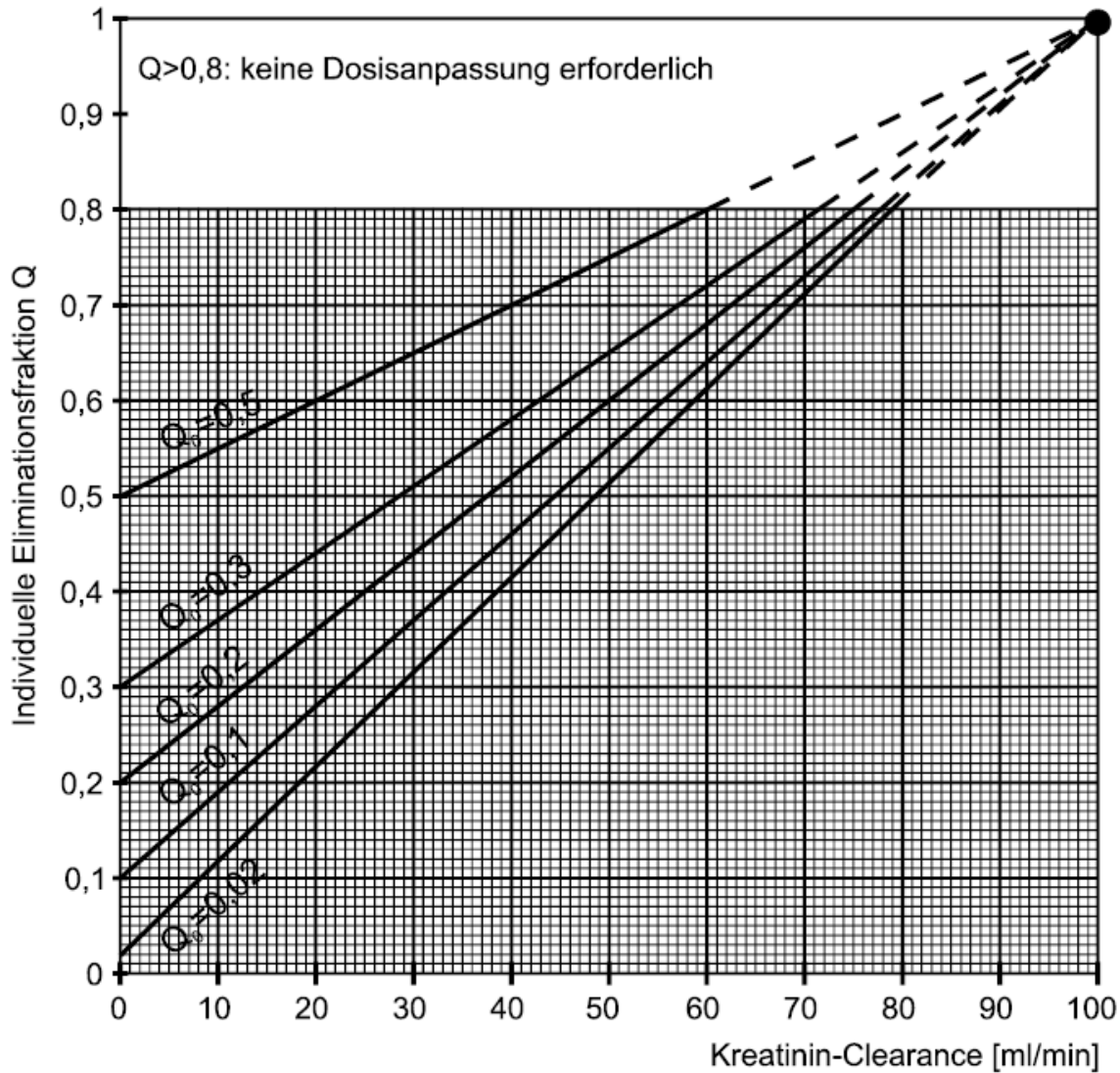
(Mo:  $Q_0$  0.9,  $Q_0$  **M-6-G**: <0.3)



ESRD: end stage renal disease

*Br J Anaesth 1989;62:28-32*

# Dettli-Nomogramm





# On line-Hilfsmittel: www.dosing.de



Wirkstoffliste Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz - Windows Internet Explorer

http://www.dosing.de/Niere/nierelst.htm#P

Datei Bearbeiten Ansicht Favoriten Extras ? X Convert Select

Favoriten Vorgeschlagene Sites Kostenlose Hotmail Web Slice-Katalog

Mail :: Welcome to Horde ub Universitätsbibliothek Basel: ... Arzneimittel-Komp... Wirkstoffliste Dosisanpas...

## Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

### Wirkstoffliste

Bitte wählen Sie aus der Liste das gewünschte Arzneimittel (Wirkstoff) 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

**A** [Abacavir](#) [Abciximab](#) [Acarbose](#) [Acebutolol](#) [Aceclofenac](#) [Acemetacin](#) [Acenocoumarol](#) [Acetazolamid](#) [Acetylcystein](#) [Acetylsalicylsäure](#) [Aciclovir](#) [Acipimox](#) [Acitretin](#) [Adenosin](#) [Agomelatin](#) [Alemtuzumab](#) [Alfacalcidol](#) [Alfentanil](#) [Alfuzosin](#) [Aliskiren](#) [Alizaprid](#) [Allopurinol](#) [Alprazolam](#) [Amantadin](#) [Ambrisentan](#) [Ambroxol](#) [Amifostin](#) [Amikacin](#) [Amlorid](#) [Aminoglutethimid](#) [Aminophyllin](#) [Aminosalicylsäure](#) [Amiodaron](#) [Amisulprid](#) [Amitriptylin](#) [Amlodipin](#) [Amoxicillin](#) [Amphotericin B](#) [Ampicillin](#) [Amprenavar](#) [Anagrelid](#) [Anidulafungin](#) [Apomorphin](#) [Aprotinin](#) [Argatroban](#) [Aripiprazol](#) [Astemizol](#) [Atazanavir](#) [Atenolol](#) [Atomoxetin](#) [Atorvastatin](#) [Atracurium](#) [Atropin](#) [Auranofin](#) [Azacitidin](#) [Azapropazon](#) [Azathioprin](#) [Azelasin](#) [Azithromycin](#) [Aztreonam](#)

**B** [Bacampicillin](#) [Baclofen](#) [Bambuterol](#) [Beclometason](#) [Bemetizid](#) [Benazepril](#) [Bencyclan](#) [Bendamustin](#) [Bendroflumethiazid](#) [Benserazid](#) [Benzbromaron](#) [Benzylpenicillin](#) [Beta-Acetyldigoxin](#) [Betamethason](#) [Betaxolol](#) [Bezafibrat](#) [Biperiden](#) [Bisoprolol](#) [Bivalirudin](#) [Bleomycin](#) [Bopindolol](#) [Bortezomib](#) [Bosentan](#) [Brivudin](#) [Bromazepam](#) [Bromocriptin](#) [Brompheniramin](#) [Brotizolam](#) [Budesonid](#) [Buflomedil](#) [Bufornin](#) [Bumetanid](#) [Bunazosin](#) [Bupivacain](#) [Buprenorphin](#) [Bupropion](#) [Buspiron](#) [Busulfan](#) [Butalbital](#) [Butylscopolamin](#)

**C** [Cabergolin](#) [Calcitonin](#) [Candesartan](#) [Canrenoat](#) [Capecitabin](#) [Captopril](#) [Carbamazepin](#) [Carbidopa](#) [Carbimazol](#) [Carboplatin](#) [Carmustin](#) [Carnitin](#) [Carteolol](#) [Carvedilol](#) [Caspofungin](#) [Cefaclor](#) [Cefadroxil](#) [Cefalexin](#) [Cefamandol](#) [Cefazolin](#) [Cefepim](#) [Cefetamet](#) [Cefixim](#) [Cefotaxim](#) [Cefotiam](#) [Cefoxitin](#) [Cefpirom](#) [Cefpodoxim](#) [Cefprozil](#) [Ceftazidim](#) [Ceftibuten](#) [Ceftriaxon](#) [Cefuroxim](#) [Celecoxib](#) [Celiprolol](#) [Cetirizin](#) [Certolizumab Pegol](#) [Certoparin-Na](#) [Chinidin](#) [Chinin](#) [Chlorambucil](#) [Chloramphenicol](#) [Chlordiazepoxid](#) [Chloroquin](#) [Chlorphenamin](#) [Chlorpromazin](#) [Chlorpropamid](#) [Chlorprothixen](#) [Chlortalidon](#) [Chlortetracyclin](#) [Ciclesonid](#) [Ciclosporin](#) [Cidofovir](#) [Cilastatin](#) [Cilazapril](#) [Cilostazol](#) [Cimetidin](#) [Cinacalcet](#) [Cinnarizin](#) [Ciprofibrat](#) [Ciprofloxacin](#) [Cisaprid](#) [Cisatracurium](#) [Cisplatin](#) [Citalopram](#) [Clarithromycin](#) [Clavulansäure](#) [Clemastin](#) [Clindamycin](#) [Clobazam](#) [Clofazimin](#) [Clofibrat](#) [Clomethiazol](#) [Clomipramin](#) [Clonazepam](#) [Clonidin](#) [Clopamid](#) [Clopidogrel](#) [Cloprednol](#) [Clorzepat](#) [Cloxazolam](#) [Clozapin](#) [Codein](#) [Coffein](#) [Conestat alfa \(Kaninchen\)](#) [Colecalciferol](#) [Colchicin](#) [Colistin](#) [Cromoglicinsäure](#) [Cumarin](#) [Cyclophosphamid](#) [Cyproteron](#) [Cytarabin](#)

**D** [Dabigatranetexilat](#) [Dacarbazin](#) [Dactinomycin](#) [Dalfopristin](#) [Dalteparin](#) [Danaparoid](#) [Dantrolen](#) [Dapoxetin](#) [Dapson](#) [Daptomycin](#) [Darbeoetin alfa](#) [Daranavir](#) [Dasatinib](#) [Daunorubicin](#) [Deflazacort](#) [Degarelix](#) [Demeclocyclin](#) [Desmopressin](#) [Dexamethason](#) [Dextenfluramin](#) [Dexibuprofen](#) [Dexrazoxan](#) [Dextran 1](#) [Dextran 40](#) [Dextran 60](#) [Dextromethorphan](#) [Diazepam](#) [Diazoxid](#) [Diclofenac](#) [Didanosin](#) [Diflunisal](#) [Digitoxin](#) [Digoxin](#) [Dihydroergocristin](#) [Dihydroergotamin](#) [Diltiazem](#) [Dimenhydrinat](#) [Dimetinden](#) [Dinoproston](#) [Diosmin](#) [Diphenhydramin](#) [Diphenoxylat](#) [Diphenylpyralin](#) [Diprophyllin](#) [Disopyramid](#) [Distigmin](#) [Disulfiram](#) [Dobutamin](#) [Docetaxel](#) [Domperidon](#) [Donepezil](#) [Dopamin](#) [Dopexamin](#) [Doxazosin](#) [Doxapram](#) [Doxepin](#) [Doxorubicin](#) [Doxycyclin](#) [Dronedaron](#) [Droperidol](#)

**E** [Efavirenz](#) [Eletriptan](#) [Eltrombopag](#) [Emepronium](#) [Enalapril](#) [Enalaprilat](#) [Enoxaparin](#) [Enoximon](#) [Entacapon](#) [Entecavir](#) [Ephedrin](#) [Epinephrin](#) [Epirubicin](#) [Eplerenon](#) [Epoetin alfa](#) [Epoetin beta](#) [Epoetin delta](#) [Eptifibatid](#) [Erlotinib](#) [Ergotamin](#) [Ertapenem](#) [Erythromycin](#) [Eslicarbazepin](#) [Esmolol](#) [Esomeprazol](#) [Estramustin](#) [Ethambutol](#) [Ethosuximid](#) [Etilefrin](#) [Etodolac](#) [Etofyllin](#) [Etomidat](#) [Etoposid](#) [Etoricoxib](#) [Everolimus](#) [Exenatid](#) [Ezetimib](#)

**F** [Famciclovir](#) [Famotidin](#) [Felbamat](#) [Felodipin](#) [Fendilin](#) [Fenfluramin](#) [Fenofibrat](#) [Fenoterol](#) [Fentanyl](#) [Finasterid](#) [Fingolimod](#) [Flecainid](#) [Fleroxacin](#) [Flucloxacillin](#) [Fluconazol](#) [Flucytosin](#) [Flufenaminsäure](#) [Flumazenil](#) [Flunarizin](#) [Flunisolid](#) [Flunitrazepam](#) [Fluocortolon](#) [Fluorescein](#) [Fluorouracil](#) [Fluoxetin](#) [Fluphenazin](#) [Flurazepam](#) [Flurbiprofen](#) [Flutamid](#) [Fluticason](#) [Fluvoxamin](#) [Folsäure](#) [Fondaparinux](#) [Fosamprenavir](#) [Foscarnet](#) [Fosfomycin](#) [Fosinopril](#) [Fulvestrant](#) [Furosemid](#) [Fusidinsäure](#)

Internet 100%

Start FALLBEISPIEL B\_20... Laborwerte MC (ko... Microsoft PowerPoin... McAfee Security Sca... Wirkstoffliste Dosisa... Dosisanpassung Ena... Digoxin Kompendum... 11:12



## Dosierung bei Niereninsuffizienz

### Enalapril

|                  |      |       |
|------------------|------|-------|
| Q <sub>0</sub> * | 0.2  | [6,8] |
| HWZ **           | 11 h | [6,8] |

**Allgemeines**  
Viele ACE-Hemmer werden überwiegend renal eliminiert. Bei der Entscheidung ob eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt werden sollte, ist die jeweilige Indikation zu berücksichtigen.  
Arterielle Hypertonie: Dosisanpassung sinnvoll.  
Nephroprotektion: evtl. keine Dosisanpassung, da hohe Konzentrationen für eine maximale Wirkung sinnvoll sein können. [3]

**Aktive Metaboliten**  
Enalapril ist ein Prodrug, das zur aktiven Substanz Enalaprilat hydrolysiert wird. [6]

**UAW an der Niere und Harnwegen**  
ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten und Renin-Hemmer können im Glomerulum zu einem Filtratabfall (durch Dilatation des Vas efferens) und damit zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen führen. Dies betrifft insbesondere Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems sowie Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose.

**UAW bei niereninsuffizienten Patienten**  
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz- mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz - wurden symptomatische Hypotonien beobachtet [6].  
Bei Anwendung von Polyacrylnitril-Membranen (AN69) im Rahmen einer Dialyse und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet [4-6].  
Bei Niereninsuffizienz scheint das Risiko für eine ACE-Hemmer assoziierte Neutropenie / Agranulozytose erhöht zu sein [9,10]. Die meisten Fälle sind unter Captopril beschrieben, aber auch für andere ACE-Hemmer liegen vereinzelte Fallberichte vor [12,11,13].

**Studien bei Niereninsuffizienz**  
Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) war die AUC etwa achtmal größer [6].

**Renale Kontraindikation**  
Keine angegeben [6].  
Bei Fix-Kombination mit Nitrendipin [14]

- Kreatinin-Clearance < 10 ml/min
- Hämodialyse-Patienten

Bei Fix-Kombination mit Lercanidipin [15]

- Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
- Hämodialyse-Patienten

Bei Fix-Kombination mit Thiazid-Diuretikum [16]

- Kreatinin-Clearance < 30 ml/min

**Prodrug**  
Enalapril ist unwirksam (Prodrug), die angegebenen Werte beziehen sich auf den aktiven Metaboliten Enalaprilat.

\* Q<sub>0</sub> = Extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion

\*\* HWZ = Dominante Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion

### Klinisches Management

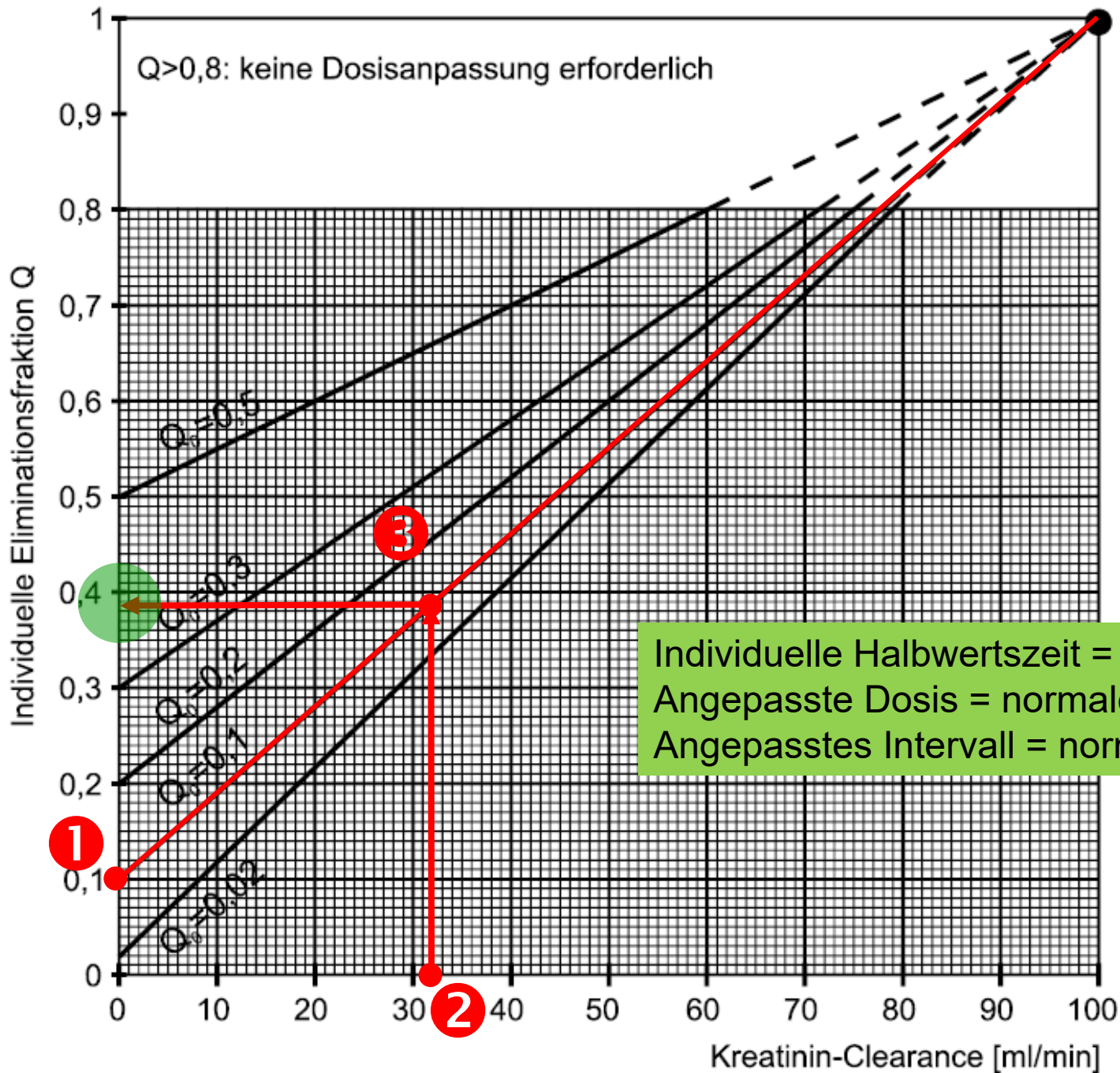
Für diesen Arzneistoff kann eine Dosisreduktion (bzw. eine Verlängerung des Dosisintervalls) bei eingeschränkter Nierenfunktion nach dem Q<sub>0</sub>-Konzept berechnet werden.

Dosisempfehlungen des Herstellers [6]

GFR 30-80 ml/min: Anfangsdosis 5-10 mg pro Tag

GFR 10-30 ml/min: Anfangsdosis 2,5 mg pro Tag

GFR < 10 ml/min: An Dialysetagen beträgt die Dosis 2,5 mg. An dialysefreien Tagen je nach Blutdrucksenkung.

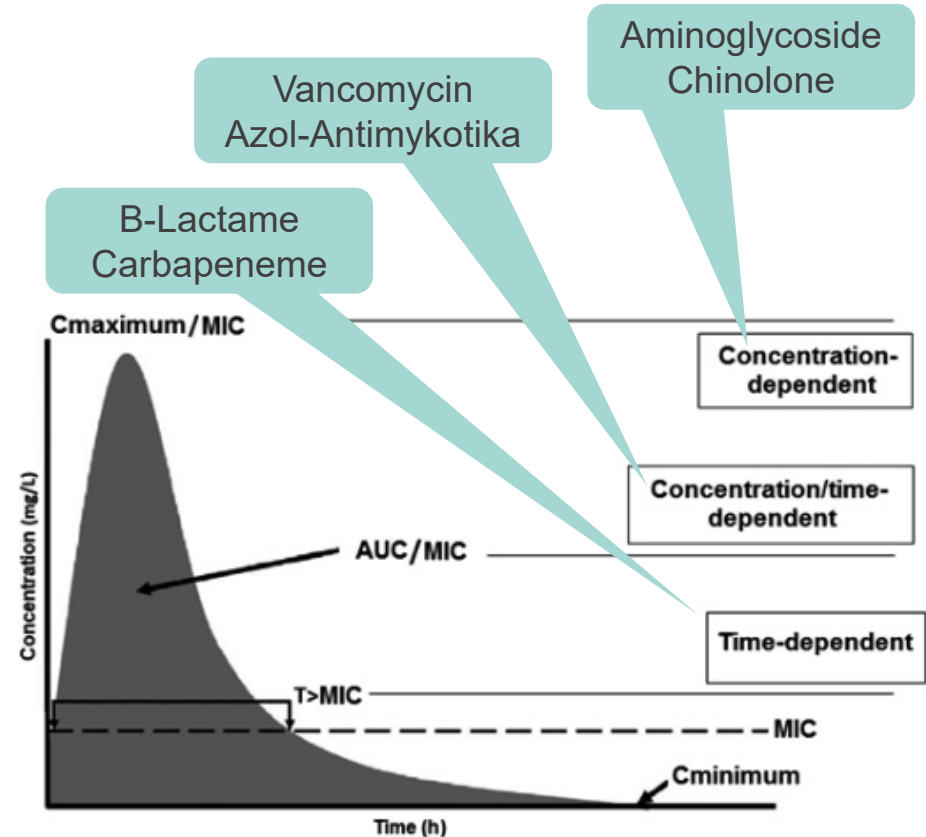
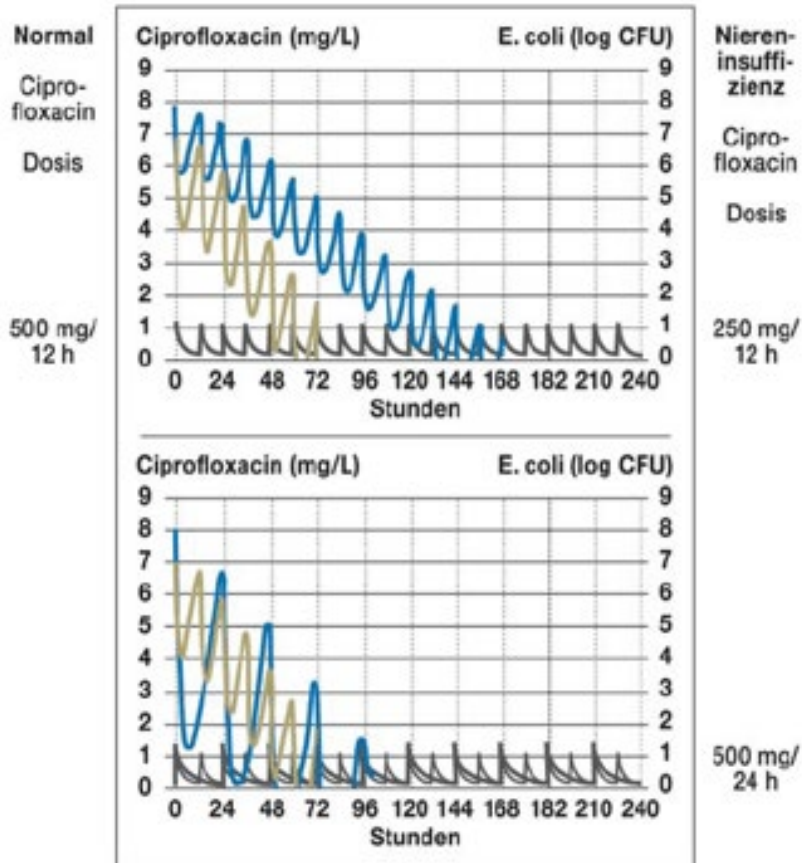


Enalapril  
 $Q_0 = 0.1$

$Cl_{crea} = 32 \text{ ml/min}$

Aktuelle Dosis:  
 20 mg/d

# Dosis vs. Intervall



Hartmann, Bertram; Czock, David; Keller, Frieder  
 Arzneimitteltherapie bei Patienten mit chronischem  
 Nierenversagen; Dtsch Arztebl Int 2010; 107(37): 647-55


Zamoner W, de Freitas FM, Garms DS, de Oliveira MG, Balbi AL, Ponce D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients. Pharmacol Res Perspect. 2016 Nov 24;4(6):e00280.




**INDIKATION** ▶

 Vorhofflimmern, nicht-valvulär (VHFli)

**KREATININ-CLEARANCE** ▶

 ≥ 50 ml/min


**ALTER** ▶

 ≥ 80 Jahre

**GEWICHT** ▶

 ≤ 60 kg

**KOMEDIKATION** ▶

 Johanniskraut (Hypericum perforatum)

 ALLE FILTER ENTFERNEN

**ELIQUIS** (Apixaban)

  
Fachinfo

**Dosierungsvorschläge** ▶

**Kontraindikationen** ▶

**PRADAXA** (Dabigatran)

  
Fachinfo

**Vermeiden** ▶

**Kontraindikationen** ▶

**LIXIANA** (Edoxaban)

  
Fachinfo

**Dosierungsvorschläge** ▶

**Kontraindikationen** ▶

**XARELTO** (Rivaroxaban)

  
Fachinfo

**Vermeiden** ▶

**Kontraindikationen** ▶



**Allgemeine Übersicht über Therapiekosten / Zusatznutzen** ▶

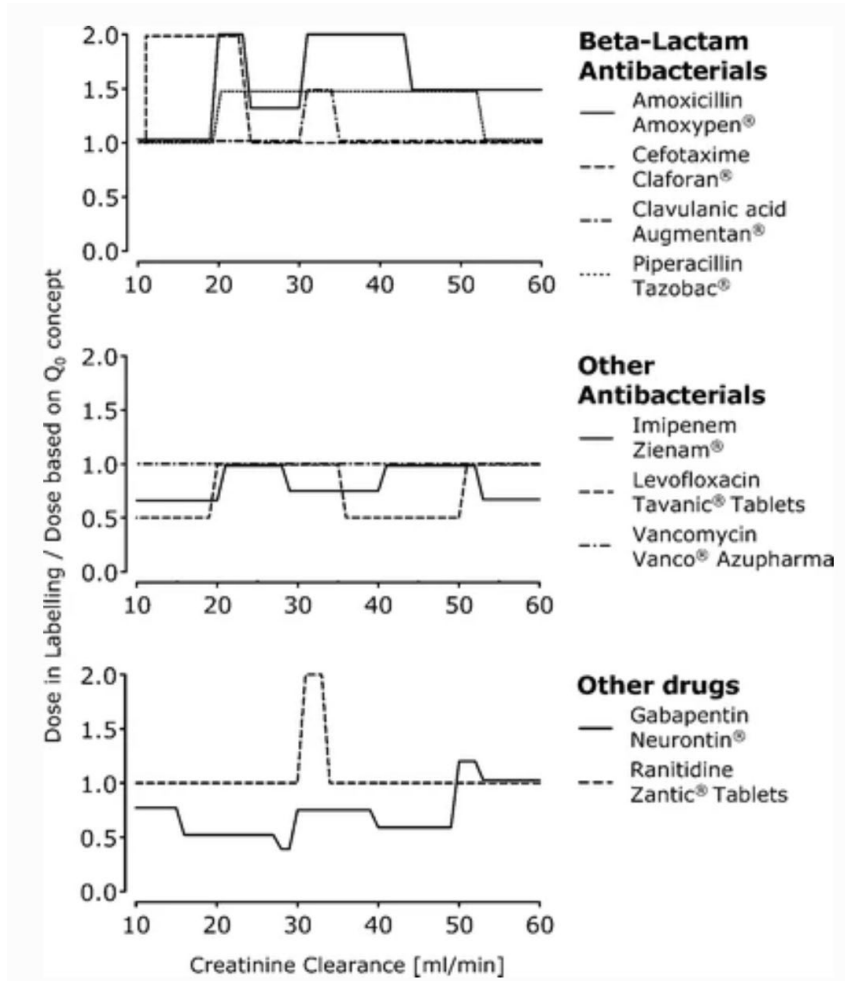
# Fachinformationen



**Methods:** From the 120 drugs with the highest turnover in a large university hospital, all drugs with pharmacokinetics independent of renal function (n=48) and those with substantial accumulation in renal failure (n=28) were identified. For both groups of compounds, pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects relevant for dose individualisation in those with renal insufficiency were extracted from the literature and compared with the information given in the German drug labelling.

**Results:** Over half of the labellings (15 of 26) of non-accumulating drugs without renal adverse drug reactions contained no dose recommendation for patients with renal insufficiency. The labelling of nephrotoxic compounds that do not accumulate included more frequently a recommendation to adapt the dose or to monitor than the labelling of drugs without nephrotoxic potential (15 of 22 versus 5 of 26,  $P=0.002$ ). For over half of accumulating drugs (16 of 28), the dose given in the labelling depends primarily on creatinine clearance. The ratio between the labelling dose and the dose based on the pharmacokinetic concept to achieve identical plasma concentrations (Q0 concept) differed widely (0.4-2).

# Fachinformationen vs. Berechnung



Martin-Facklam M, Rengelshausen J, Tayrouz Y, Ketabi-Kiyanvash N, Lindenmaier H, Schneider V, Bergk V, Haefeli WE. Dose individualisation in patients with renal insufficiency: does drug labelling support optimal management? Eur J Clin Pharmacol. 2005 Jan;60(11):807-11.

# Take home message







Universität  
Basel

**Vielen Dank**  
für Ihre Aufmerksamkeit.