

# Medikamente auf dem Notfall & Niereninsuffizienz: Worauf muss man achten?

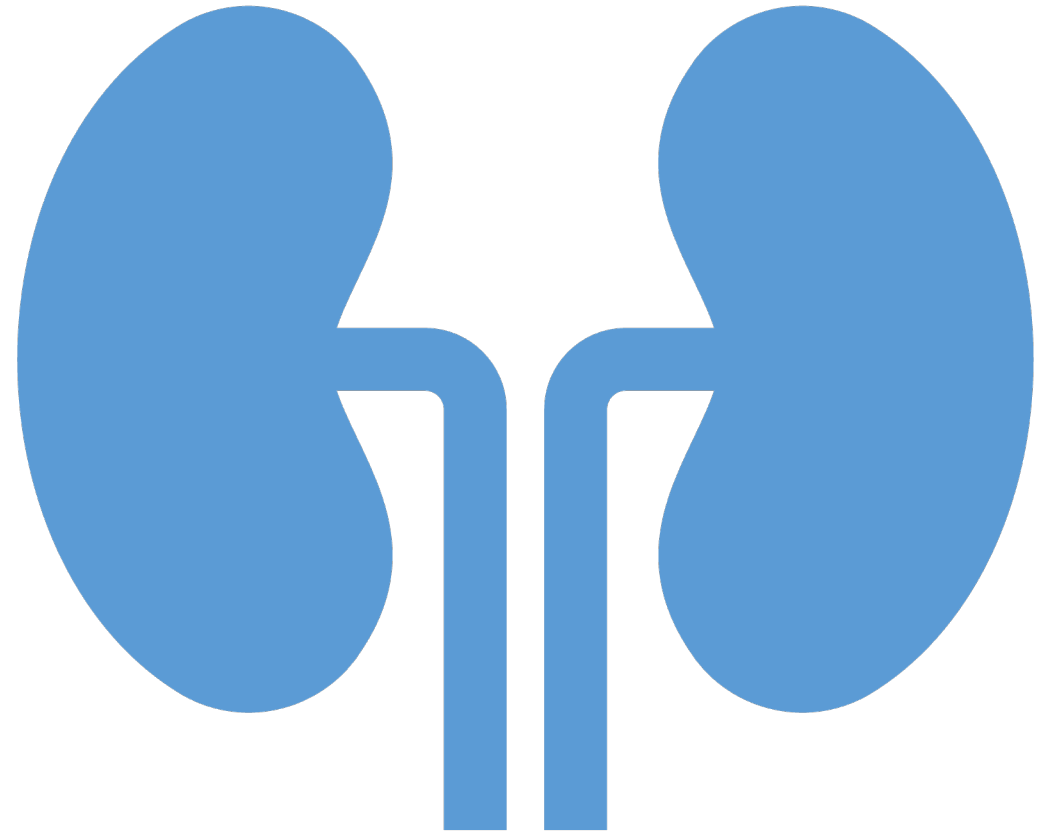
Herbstsymposium Notfallpflege  
04.11.2022

Dr. med. Ioanna Istampoulouglou  
Oberärztin Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
Leiterin Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Basel

# Übersicht - Inhalt

---

- Pharmakokinetische Prozesse – Elimination - Renale Exkretion
- Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz
- Arzneistoffelimination ( $Q_0$  Konzept)
- Medikamentenanpassung bei Niereninsuffizienz: Was, wie und wann?
- Wichtige renal eliminierte Arzneistoffe und Metabolite
- Ausgewählte notfallrelevante Medikamente bei Niereninsuffizienz
- Potentiell nephrotoxische Medikamente
- Geriatrische Patienten
- Pädiatrische Patienten



# Pharmakokinetische Prozesse - Elimination

- 1) **Absorption (Resorption)**
- 2) **Distribution (Verteilung)**
- 3) **Metabolisierung (Biotransformation, Leber)**  
Phase I – Reaktion (Cytochrom P450)  
Phase II – Reaktion (Glucuronidierung, etc.)
- 4) **Exkretion (Ausscheidung)**  
Renal  
Biliär

## Elimination

(= Gesamtkörper-Clearance)  
→ Halbwertszeit (HWZ)

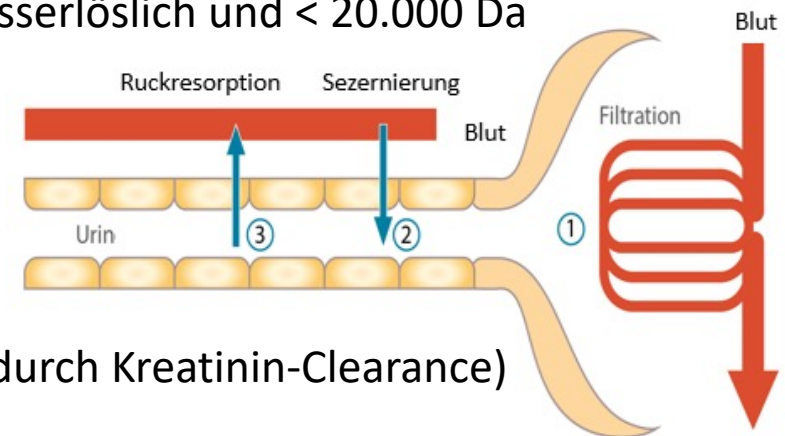
- Definition: der irreversible Verlust der Wirksubstanz aus dem Plasma
- Beinhaltet die pharmakokinetischen Prozesse der meist hepatischen Metabolisierung & der meist renalen Exkretion

# Renale Exkretion

- = Irreversibler Transfer des Arzneimittels oder seiner Metaboliten vom Plasma zum Urin

Exkretion = (glomeruläre Filtration + tubuläre Sekretion) - Reabsorption

- Bedingungen: Das Medikament oder seine Metaboliten müssen wasserlöslich und  $< 20.000$  Da sein, um im Urin ausgeschieden zu werden
- Faktoren, die die renale Exkretion beeinflussen:
  - die Plasmaprotein-Bindung
  - die Konzentration des Medikamentes im Plasma
  - die Nierenfunktion (Grad der Niereninsuffizienz gemessen durch Kreatinin-Clearance)



# Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz

**Absorption und Bioverfügbarkeit:** Meist unverändert

## **Distribution:**

- $V_d \downarrow$  bei Muskelmasse  $\downarrow$  und/oder Hypovolämie
- $V_d \uparrow$  bei Ödemen
- Proteinbindung  $\downarrow$ : freie Konzentration von Substanzen mit hoher Pb  $\uparrow$   
(z.B. Phenytoin, Valproat)

**Metabolismus:** Enzymaktivität Cytochrom P<sub>450</sub> evtl.  $\downarrow$

## **Exkretion**

- **Renale Exkretion**  $\downarrow$
- Biliäre Exkretion evtl.  $\uparrow$

# Arzneistoffelimination: $Q_0$ Konzept

Arzneistoffe (AS) werden meist renal und / oder nach hepatischer Metabolisierung eliminiert

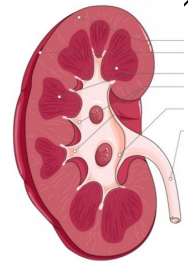


$Q_0$  = Dosisanteil, welches nicht als intakter Wirkstoff renal ausgeschieden wird

$Q_{\text{renal}}$  = Dosisanteil, welches als unveränderte Substanz renal eliminiert wird

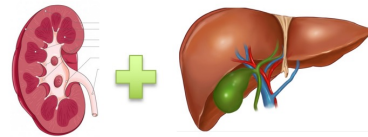
**Hydrophile Medikamente**  
(z.B. Gentamicin, Lithium):  
Nierenfunktion entscheidend  
(Dosisanpassung bei NI)

$Q_0 \approx 0$



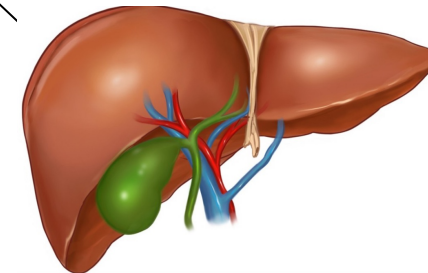
$$1 = Q_{\text{renal}} + Q_0$$

$0 < Q_0 < 1$



$Q_0 \approx 1$

**Lipophile Medikamente**  
(z.B. Paracetamol)  
Leberfunktion entscheidend  
(Dosisanpassung bei LI)



$Q_0 < 0.5$

$Q_0 > 0.5$

z.B. Digoxin

# Fragenquiz

<https://pingo.coactum.de/>

Als Zugangsnummer 057449

eingeben

# Welche Dosis muss bei Niereninsuffizienz angepasst werden?

## Dosis $\neq$ Dosis

- Ladedosis

= **Aufsättigungsdosis**

Beispiel Digoxin

Fachinformation = FI CH: “ Die übliche totale Sättigungsdosis beträgt je nach Alter und Körpergewicht 0.75 bis 1.25 mg **an Tag 1**. Die totale Sättigungsdosis sollte in drei Teildosen in Abständen von 6-8 Stunden unter sorgfältiger Beurteilung der klinischen Antwort vor jeder weiteren Gabe verabreicht werden. “

→ Aufsättigungsdosis = Zielkonzentration  $\times$  Verteilungsvolumen

→ **von der Kreatinin-Clearance ( $Cl_{\text{Crea}}$ ) unabhängig**

→ Anpassung der Aufsättigungsdosis nur bei Veränderungen des Verteilungsvolumens (z.B. Hypovolämie, reduzierte Muskelmasse oder Ödeme) indiziert

# Welche Dosis muss bei Niereninsuffizienz angepasst werden?

## Dosis $\neq$ Dosis

- **Erhaltungsdosis**

→ die **standard zugelassene** (normale) **fortführende Dosis nach Therapiebeginn**

Beispiel Digoxin

FI CH: “**Von Tag 2** an sollte die Erhaltungsdosis verabreicht werden (mittlere Dosis: 0.25 mg einmal täglich, Spannweite 0.125–0.5 mg/Tag. “

→ **von der Kreatinin-Clearance ( $Cl_{Crea}$ ) abhängig**

→ **Anpassung der Erhaltungsdosis bei Niereninsuffizienz notwendig**

# Wie erfolgt eine Medikamentenapassung bei Niereninsuffizienz?

Anhand der **Kreatinin-Clearance bzw. GFR** des Patienten

- Dosierungsempfehlungen gemäss FI CH bzw. [www.dosing.de](http://www.dosing.de)
- Bei praktisch vollständig renal eliminierten Medikamenten (also  $Q_0 = 0$ , z.B. Aminoglykoside): renale Clearance der Substanz direkt proportional zur Kreatinin-Clearance → Dosisanpassung proportional zum Schweregrad der Niereninsuffizienz → 50%-ige Dosisreduktion bei 50%-iger GFR-Abnahme

1. Erhaltungsdosis reduzieren oder
2. Dosierintervall verlängern oder
3. Sowohl Dosisreduktion als auch Verlängerung des Dosierintervalls

Auswahl je nach Eigenschaften des Arzneistoffes und klinischer Situation abhängig

- ✓ Für Medikamente mit konzentrationsabhängiger Wirkung (z.B. Aminoglykoside) Verlängerung des Zeitintervalls vorziehen (da Dosisreduktion ggf. zu subtherapeutischen Konzentrationen führen kann)
- ✓ Für Medikamente mit engem therapeutischem Bereich (z.B. Digoxin) Dosisreduktion sinnvoller (da grosse Schwankungen zwischen Spitzen- und Talspiegel vermieden werden sollten)

**Generell: Wenn immer möglich, anschliessende Therapie-Überwachung mittels TDM (therapeutic drug monitoring)**

# Wann muss ein Medikament bei Niereninsuffizienz angepasst werden?

In der Regel wenn

$$Cl_{\text{Crea}} < 50 \text{ mL/min}$$

**und**

- $Q_0 < 0.5$  insb. für Arzneistoffe mit einem engen therapeutischen Bereich, ansonsten vor allem falls  $Q_0 < 0.3$

**Oder**

- $Q_0 < 0.5$  eines aktiven oder toxischen Metaboliten (z.B. Morphin)

# Wichtige renal eliminierte Arzneimittel

## Auswahl von Wirkstoffen, die zu > 50-70% renal eliminiert werden ( $Q_0 < 0.3-0.5$ )

### Infektiologie

- Antibiotika: Penicilline, Cephalosporine (Ausnahme Ceftriaxon), andere Betalaktam-Antibiotika (Carbapeneme, z.B. Imipenem), **Aminoglykoside\***, **Vancomycin\***, Ciprofloxacin
- Antimykotika: **Fluconazol\***, Flucytosin
- Virostatika: Aciclovir, Cidofovir, Famciclovir, Ganciclovir, Lamivudin, Valaciclovir
- Tuberkulostatikum: Ethambutol

### Herz-Kreislauf-System

- ACE-Inhibitoren (klein. Kaum Konsequenz)
- Betablocker: Atenolol, Bisoprolol, Sotalol
- Diuretika: Thiazide, Schleifendiuretika
- Statine: Rosuvastatin
- **Digoxin\***

### Andere

- Fibrate: Fenofibrat, Bezafibrat
  - Biguanide: Metformin
  - Niedermolekulare Heparine
  - **Antikonvulsiva\***: Levetiracetam, Gabapentin, Pregabalin, Vigabatrin
  - Zytostatika: Methotrexat, Platin-Derivate (Carboplatin)
  - **Lithium\***
- 
- Antihistaminika (Levocetirizin/Cetirizin)
  - Kontrastmittel: iod-/gadoliniumhaltig

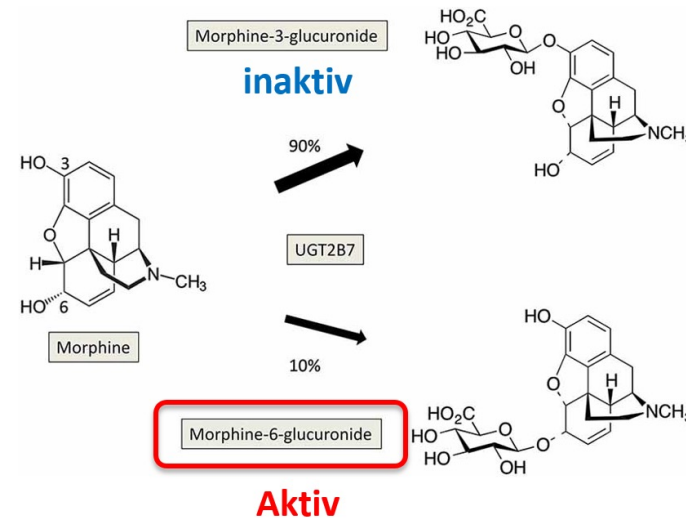
\* TDM-Empfehlung!

# Wichtige renal eliminierte Metabolite

- **Morphin ( $Q_0 = 0.9$ ):** Morphin-6-Glucuronid (aktiver Metabolit)

## Morphin

$Q_0$ *	0.9
HWZ **	2.4 h
Aktive Metaboliten	Morphin-6-Glucuronid $Q_0$ : Niedrig ( $\leq 0.3$ )



**Akkumulationsgefahr bei NI  
→ UAW-Risiko ↑**

- **Pethidin ( $Q_0 = 0.9$ ):** Norpethidin (toxischer Metabolit)
- **Allopurinol ( $Q_0 = 0.85$ ):** Oxypurinol (aktiver Metabolit)
- **Midazolam ( $Q_0 = 1.0$ ):**  $\alpha$ -Hydroxymidazolam (aktiver Metabolit)

# Fragenquiz

<https://pingo.coactum.de/>

Als Zugangsnummer 057449  
eingeben

# Opioide: Metabolismus & Anwendung bei Niereninsuffizienz

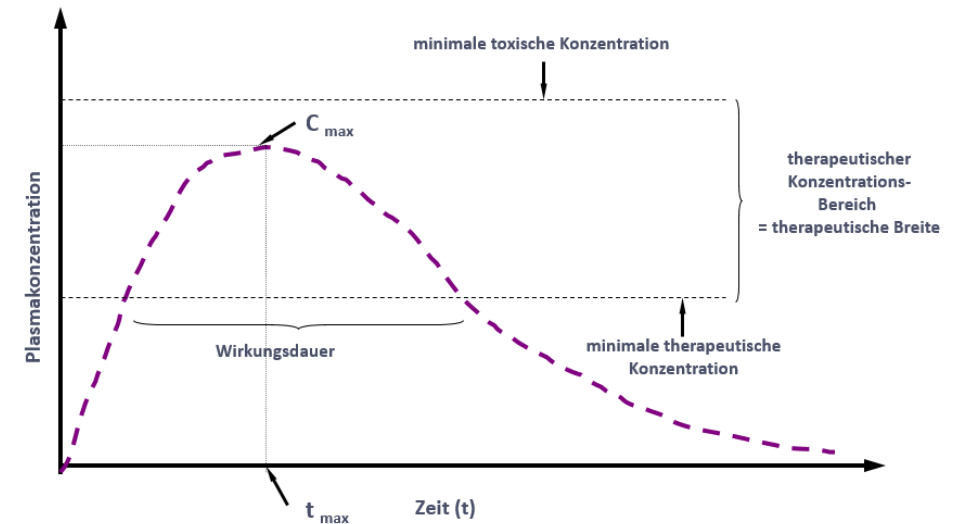
Opioid	Metabolismus	Bei Niereninsuffizienz (NI, GFR < 60 ml/min)	Weitere Merkmale
Hydromorphon*	Glucuronidierung	ja (reduzierte Dosis um 25-75% je nach GFR).	→ <b>Hydromorphon-3-Gluc: neurotoxisch</b> Bei GFR < 30 ml/min: Hydromorphon AUC und HWZ ↑ 2-4fach → Hydromorphon-3-Gluc ↑
Buprenorphin	3A4	ja (normale Dosis, auch bei GFR < 30 ml/min)	→ Elimination v.a. biliär
Oxycodon*	2D6, 3A4	ja (reduzierte Dosis bis um 50%)	
Methadon	3A4	ja (reduzierte Dosis um 25-50%)	
Fentanyl	3A4	ja (normale Dosis, vorsichtig titrieren)	→ $Q_0 = 0.9$ : 10% unverändert renal, evtl. Dosisreduktion
Tramadol	3A4/2D6	ja (reduzierte Dosis um 50%)	
Tapentadol	Glucuronidierung	ja (normale Dosis), <b>nein / vorsichtig (bei GFR &lt; 30 ml/min)</b>	
Morphin	Glucuronidierung	<b>vorsichtig (reduzierte Dosis um 25%),</b> <b>nein (bei GFR &lt; 30 ml/min)</b>	→ <b>Mo-6-Gluc: aktiv (<math>Q_0: \leq 0.3</math>)</b>
Codein	2D6 zu Morphin (= aktiver Metabolit)	<b>nein</b>	
Pethidin	3A4 zu <u>Norpethidin</u> (= toxischer Metabolit)	<b>nein</b>	→ <b>Norpethidin: proepileptogen (Krampfanfälle)</b>

\* Bei schwerer NI bevorzugen

# Antibiotika bei Niereninsuffizienz

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) für folgende Antibiotika:

- Aminoglykoside ( $Q_0 = 0$ ): Gentamicin, Amikacin, Tobramycin
  - Geringe therapeutische Breite
  - UAW: Nephrotoxizität (meist reversibel) und Ototoxizität
  - Nephrotoxizitätsrisiko:
    - Korrelation mit dem Talspiegel (Ziel:  $< 1\text{mg/l}$ ) sowie Therapiedauer
    - Risiko bei Gabe  $1\text{x}/24\text{h} < \text{Risiko bei Gabe } 3\text{x}/24\text{h}$
- Vancomycin ( $Q_0 = 0$ )
  - Geringe therapeutische Breite
  - UAW: Nephrotoxizität (interstitielle Nephritis und akutes Nierenversagen)
  - Nephrotoxizitätsrisiko:
    - Korrelation mit dem Talspiegel (Ziel  $10\text{-}20\text{ mg/l}$  je nach Schwere der Infektion) → insb.  $> 15\text{ mg/l}$  erhöht
    - Bei gleichzeitiger Gabe von Piperacillin / Tazobactam erhöht



Für  $\beta$ -Lactam-Antibiotika: TDM prinzipiell möglich und insb. bei schweren Infektionen bei schwerer Niereninsuffizienz bzw. Dialyse empfohlen

(cave: keine etablierten Richtlinien zur Festlegung von Zielwerten und Interpretation der TDM-Werte)

# Digoxin ( $Q_0 = 0.3$ ) bei Niereninsuffizienz

- Geringe therapeutische Breite
- TDM mit Talspiegelmessung:
  - Therapeutischer Zielbereich zwischen 0.7 - 1.1 nmol/l, potentiell toxischer Bereich > 1.6 nmol/l
  - Bei älteren Patienten sollten Konzentrationen im untersten Zielbereich angestrebt werden, bei höheren Konzentrationen ggf. negativer Effekt auf Outcome
  - Bei erhöhtem Digoxin-Spiegel > 1.1 nmol/l, Digoxin auch bei fehlender Symptomatik sofort pausieren, GFR & Kalium bestimmen und EKG!!!

Bei GFR < 100 ml/min TDM-Empfehlung plus:

Reduzierte mittlere Erhaltungsdosis ab Tag 2

- GFR 50-99 ml/min: 125 mg/d (↓ um 50%)
- GFR 20-49 ml/min: 75-125 mg/d (↓ um 50-70%)
- < 20 ml/min: max. 82.5 mg/d

→ Weitere Medikamentenanpassung gemäss TDM: Dosisreduktion bzw. Verlängerung des Dosierungsintervalls auf alle 48h bzw. 96h

UAW:

- Arrhythmien (HRST)
- Neurotoxizität mit Sehstörungen wie Farbsehen (Gelb- und/oder Grünstich) oder Farbenblindheit
- GI-Trakt: Dyspepsie, Nausea, Erbrechen
- ZNS: Schwäche, Halluzinationen, Depression

# Klinischer Fall: 80-jähriger Mann

- Notfallmässige Selbstzuweisung bei zunehmender AZ-Verschlechterung
- Austritt vom Spital vor 4 Wochen
- Neu seit ca. 2 Wochen
  - Appetitlosigkeit, Schwäche, Schwindel
  - 11kg Gewichtsverlust
- Polymorbidität und Polypharmazie
  - Digoxin 125 µg/d Montag bis Freitag
  - Amiodaron 600 mg/d (Beginn 1 Woche vor Spitalaustritt)
  - Pantoprazol, 40 mg/d
  - Vitamin D3 1`000 I.E./d
  - Apixaban 5 mg/d
  - Metolazon 5 mg/d
  - Torem 100 mg/d
  - Aldactone 25 mg/d
  - Beloc Zok 100 mg/d
  - Triatec 1.25 mg/d
  - Atorvastatin 40 mg/d

# Klinischer Fall: 80-jähriger Mann

## Status:

Reduzierter AZ

Afebril

GCS 14 – örtlich desorientiert

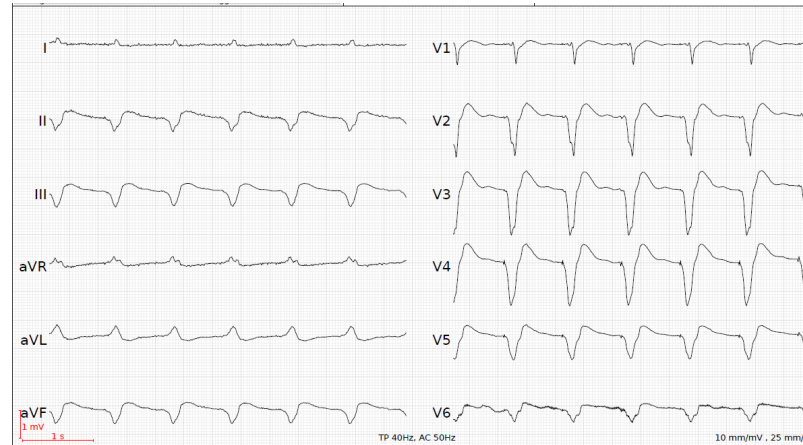
Puls 80/Minute, BD 95/50 mmHg

Schrittmacher in situ

## Labor:

eGFR 35 ml/min

Digoxin-Talspiegel:



Nach Beginn mit Amiodaron

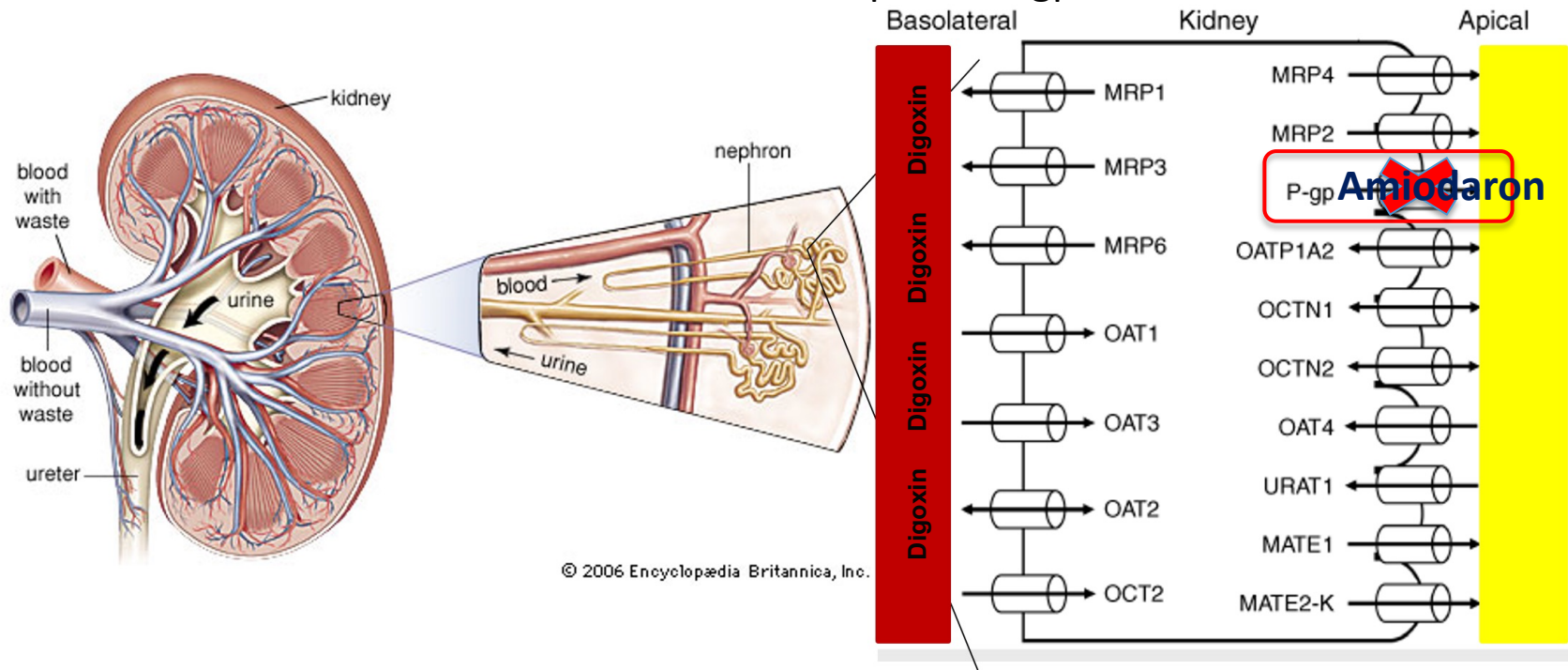
Vor Beginn mit Amiodaron

Entnahmedatum	Wert	Einheit	Range von/bis	Spec
16.01.17 08:22	4.20 +	nmol/l	0.70-1.10	02 Serum
15.01.17 08:16	3.90 +	nmol/l	0.70-1.10	02 Serum
telefoniert				
14.01.17 17:24	3.80 +	nmol/l	0.70-1.10	02 Serum
Liegt ein Talspiegel vor, ist er oberhalb des therapeutischen Zielbereiches (0.7 - 1.1 nmol/l, potentiell toxischer Bereich > 1.6 nmol/l). Wir empfehlen das Digoxin zu pausieren. Erneute Spiegelkontrolle nach 2 Tagen (Halbwertszeit bei Nierengesunden 1.3 - 2.2 Tage), Wiederbeginn mit einer reduzierten Dosis oder mit Verlängerung der Zeitintervalle zwischen den Gaben, erst wenn Spiegel wiederum Zielbereich. Telefoniert Klinische Pharmakologie A Toxikologie, AA Dr. Claudia Suenderhauf, Tel.86865				
13.12.16 16:21	0.70	nmol/l	0.70-1.10	02 Serum
Liegt ein Talspiegel im Steady-State vor, ist er im therapeutischen Referenzbereich (0.7 - 1.1 nmol/l). Klinische Pharmakologie A Toxikologie, AA Dr. Claudia Suenderhauf, Tel.86865				

# Digoxin bei Niereninsuffizienz: Hemmung der renalen Elimination

Digoxin und Amiodaron: P-gp-Substrate

Amiodaron: Inhibition vom renalen Effluxtransporter P-gp (u.a.)



Hemmung der renalen Exkretion

→ Digoxinplasmaspiegel ↑ → Intoxikationsgefahr ↑

# Lithium ( $Q_0 = 0$ ) bei Niereninsuffizienz

- Geringe therapeutische Breite
- TDM mit Talspiegelmessung (Ziel: 0.5-1.2 mmol/L je nach Indikation)
  - Bei älteren Patienten therapeutische Effekte ab 0.3-0.4 mmol/L und somit Ziel < 0.6 mmol/L
    - Beginn mit reduzierter Lithiumtagesdosis und weitere Medikamentenanpassung gemäss TDM-Werten
    - Dosisreduktion gemäss Alter bzw. Nierenfunktion (proportional zur GFR-Abnahme)
- UAW: Nephrotoxizität (nephrogener Diabetes insipidus, nephrotisches Syndrom, chronische Nierenerkrankung wie chronische tubulo-interstitielle Nephropathie teils mit irreversibler Fibrose) Tremor, Polyurie, Durst, Nausea, Struma,, Gewichtszunahme (Appetitsteigerung)
- Keine Gabe bei akutem Nierenversagen oder schwerer NI (GFR < 30 ml/min)

# Lithium-Intoxikation

- Risikofaktoren (für eine Reduktion der Lithiumelimination):
  - Niedrige Natriumspiegel (z.B. bedingt durch Erbrechen, Diarrhö, starkes Schwitzen)
  - Andere Medikamente: NSAR, Coxibe, Diuretika, ACE-Hemmer, Sartane, Metronidazol
- Symptome:
  - Gastrointestinal: Erbrechen, Diarrhö
  - Neurologisch: z.B. Ataxie, Tremor, Dysarthrie, Verwirrtheit, Nystagmus, Somnolenz, Krampfanfälle
  - Kardial: Herzrhythmusstörungen (inkl. QT-Verlängerung)
  - Akutes Nierenversagen

# Fragenquiz

<https://pingo.coactum.de/>

Als Zugangsnummer 057449  
eingeben

# Methotrexat ( $Q_0 = 0.1$ ) bei Niereninsuffizienz

- Geringe therapeutische Breite
- Niedrig dosierte immunsupprimierende Therapie zur Immunsuppression: **1x/Woche s.c.**
- UAW: Myelosuppression, Mukositis (Aphthen bzw. ulzerative Stomatitis bis 10%), interstitielle Pneumonitis, Nephrotoxizität, Hepatotoxizität
- Reduktion der MTX-Elimination durch Salicylate (ASS),  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Schleifendiuretika

1. Falls Gabe s.c. low dose 1x/Woche oder i.v. niedrigdosiert  $< 100 \text{ mg/m}^2$ :
  - GFR 30-59 ml/min: Dosisreduktion auf 50%
  - GFR  $< 30 \text{ ml/min}$ : kontraindiziert
2. Falls Gabe i.v. Hochdosiert  $> 100 \text{ mg/m}^2$ :
  - GFR  $\approx 80 \text{ ml/min}$ : Dosisreduktion auf 75%
  - GFR  $\approx 60 \text{ ml/min}$ : Dosisreduktion auf 63 %
  - GFR  $< 60 \text{ ml/min}$  bzw.  $< 30 \text{ ml/min}$ : nicht empfohlen (Dosis s. oben) bzw. kontraindiziert

# Klinischer Fall: 65-jähriger Mann

- Notfallmässige IPS Aufnahme mit a.e. pneumoniebedingter Sepsis
  - Diagnosen:
    - Psoriasis Arthritis unter Methotrexat-Therapie
    - Respiratorische Globalinsuffizienz: restriktive Ventilationsstörung bei M. Bechterew plus obstruktive Ventilationsstörung bei COPD
    - Arterielle Hypertonie
    - Dyslipidämie
  - Methotrexat 15 mg, s.c. 1x/Woche (Freitag, zuletzt 6 Tage vor Eintritt)
  - Folsäure 5mg, Tbl, 1x/Woche (Samstag)
  - Alendronsäure 70mg, Tbl 1x/Woche (Sonntag)
  - Cholecalciferol 10000IE (Mittwoch)
  - Fentanyl 125 ug/h transdermal alle 3 Tage
  - Atrovent 0.02mg, Inhal
  - Prednisolon 7.5mg/d
  - Pregabalin 400 mg/d
  - Torasemid 10mg/d
  - Spironolacton 25mg/d
  - Tamsulosin 0.4mg/d
  - Atorvastatin 40mg/d
  - Esomeprazol 80mg/d
- ⊕ Novalgin® 30 Tropfen ( = 750mg), circa 2x/d seit mind. 2 Wochen

- Schwerwiegende Panzytopenie
- eGFR 35 ml/min

# Komedikation: Methotrexat – Analgetika

**Tabelle 1: Anwendung von Analgetika bei Patienten unter niedrig dosiertem Methotrexat ( $\leq 30$  mg/Woche)**

Wirkstoff (-klasse)	Normale Nierenfunktion	Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $< 60$ ml/min)
Acetylsalicylsäure in analgetischer Dosierung ( $> 1$ g/Tag)	<b>X</b>	<b>X</b>
Nicht-Salicylat-NSAR und selektive COX-2-Hemmer	√ <sup>a</sup>	<b>X</b>
Paracetamol	√	√ <sup>b</sup>
Metamizol	<b>X</b>	<b>X</b>
Opioide	√	√ <sup>b,c</sup>

**Abkürzungen:** NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; COX: Cyclooxygenase

√: Kombination mit niedrig dosiertem Methotrexat möglich; **X**: Kombination mit niedrig dosiertem Methotrexat vermeiden

**a** Unter regelmässiger Kontrolle der Nierenfunktion

**b** Bei einer Kreatinin-Clearance  $< 20$  ml/min ist Methotrexat kontraindiziert

**c** Einige Opioide dürfen bei Niereninsuffizienz nur mit Vorsicht eingesetzt werden oder sind kontraindiziert. Diesbezüglich sind die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen zu beachten. Zu bevorzugen sind Hydromorphon, Oxycodon und Fentanyl.

# Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz

1. Bei allen KM: Erhöhtes Risiko für i.v.-KM induzierte akute Niereninsuffizienz (PC-AKI)
2. Bei Gadolinium-haltigen MR-KM (insb. Multihance<sup>®</sup>/Primovist<sup>®</sup>): zusätzlich erhöhtes Risiko für nephrogene systemische Fibrose (NSF) v.a. bei GFR < 15 ml/min

## Kontrastmittel

### a. Iodhaltig (CT)

### b. Gadolinium-haltig (MRT)

## Bei GFR < 45 ml/min:

KM-Gabe je nach Indikation/Protokoll mit Vorsicht und unter bestimmten Bedingungen (z.B. kritische Indikationsüberprüfung, Auswahl des geeigneten Gadolinium-haltigen KMs bzgl. NSF-Risiko, mit Vor-/Nachhydrierung mittels NaCl 0.9% i.v. 1 ml/kg KG/h über 12h oder 3-4 ml/kg KG/h über 3-4h) vertretbar

→ Falls GFR < 30 ml/min Metformin-Absetzen vor iodhaltigem KM und bis 48h danach (vor MR-Untersuchungen nicht nötig)

**Nephrotoxische Medikamente**

**≠**

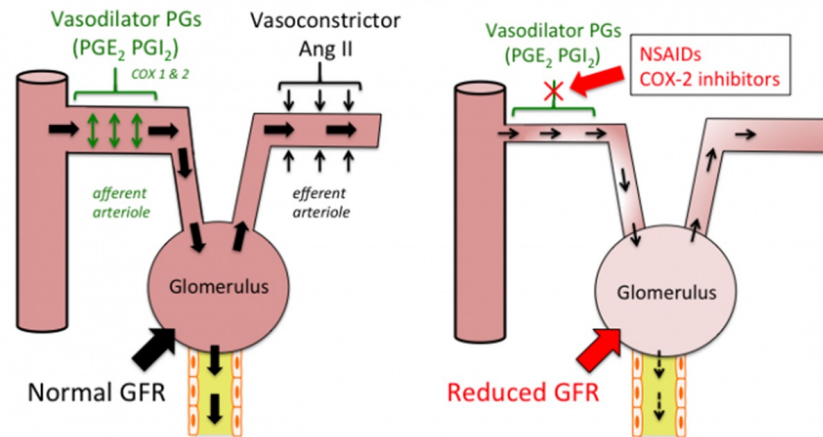
**Renal eliminierte Medikamente**

# Potentiell nephrotoxische Medikamente

Nephrotoxische Medikamente	Pathomechanismus
a. <u>NSAR, Coxibe</u> , Calcineurin-Inhibitoren, Amphotericin B, Vasopressoren, <u>iodhaltige KM, Diuretika</u> (Schleifendiuretika, Thiazide) b. ACE-Hemmer, Sartane	1. Veränderte glomeruläre Häodynamik a. Vasokonstriktion (Vas afferens) bzw. systemische Hypotonie b. Vasodilatation (Vas efferens)
<u>Aminoglykoside</u> , Amphotericin B, Foscarnet, Antiretrovirostatika (Cidofovir), Cisplatin, <u>Methotrexat, KM</u>	2. Direkte Tubulustoxizität (häufig im prox. Tubulus, typischerweise dosisabhängig)
Calcineurin-Inhibitoren, Interferon- $\alpha$ , <u>Lithium</u> , Bisphosphonate, NSAR	3. Glomeruläre Schädigung
<u>Antibiotika</u> (Beta-Laktame, Fluorchinolone, Rifampicin, Makrolide, Sulfonamide, Tetrazykline, Vancomycin), Virostatika (Aciclovir, Indinavir), <u>Allopurinol, NSAR, Diuretika</u> (Schleifendiuretika, Thiazide), Antikonvulsiva (Phenytoin, Valproat), <u>Protonenpumpenhemmer</u>	4. Akute interstitielle Nephritis (Typ-IV-Allergie, dosisunabhängig)
<u>Antibiotika</u> (Ampicillin, Ciprofloxacin, Sulfonamide), Virostatika (Indinavir, Aciclovir, Foscarnet, Ganciclovir), <u>Methotrexat</u>	5. Kristallablagerungen → Kristallnephropathie
Bestimmte osmotisch wirksame Lösungen, z.B. Mannitol, Dextran oder Saccharose als Stabilisator bei einzelnen i.v.-IVIG-Präparaten	6. Osmotische Nephrose

# NSAR & Coxibe bei Niereninsuffizienz

≠ NSAR-induzierte interstitielle Nephritis



NSAR/Coxibe vermindern die  
glomeruläre Filtration  
⇒ Natrium- & Wasserretention ↑  
⇒ Ödeme & RR ↑

Verlauf: reversibel beim Absetzen

## Risikosituationen

- ✓ v.a. in den ersten Tagen nach Therapiebeginn
- ✓ v.a. bei aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System  
(Erbrechen, Durchfall, Exsikkose, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose mit Aszites)
- ✓ bei bereits reduzierter Nierenfunktion: Alter, Diabetes

# Geriatrische Patienten

Mehrere Faktoren können bei älteren Patienten zu Änderung der Wirkung / **vermehrten UAW** führen

1. **Veränderung der Pharmakokinetik**
  - Zunahme des Fettanteils, Abnahme der hepatischen Metabolisierung / renalen Elimination
2. **Veränderung der Pharmadynamik**
  - Vermehrtes / paradoxes Ansprechen auf Arzneimittel (bspw. BZD)
3. **Interaktionen durch Polypharmazie!** ( $\geq 4$  oder 5 Medikamenten)
4. **Multimorbidität**
5. **Compliance!**



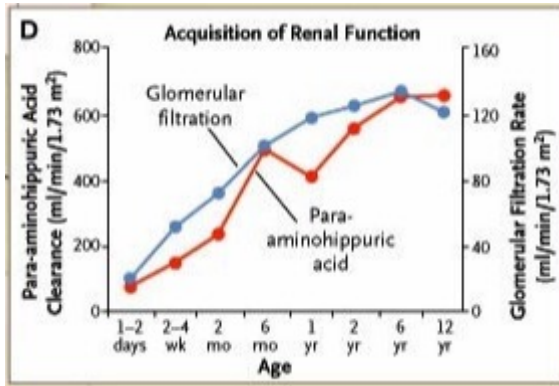
## ***Risikominderung:***

- Anfangsdosis so tief wie möglich («start low, go slow»)
- TDM bei Medikamenten mit enger therapeutischer Breite (wie Digoxin, Lithium, Aminoglykoside)
- Auf alle nicht dringend indizierten und ungünstige Therapien verzichten (Kompendium, BEERS-, PRISCUS-Liste)
  - Lipophile Medikamente mit langer HWZ vermeiden
  - NSAR, Coxibe, Opioide (Pethidin sowie s.c. Wirkstoffe bei Kachexie), Digoxin, Sotalol vermeiden
- Regelmässiger Abgleich der Medikamentenliste und Besprechen der richtigen Einnahme

# Pädiatrische Patienten

Optimale Dosierung - Dosierungsansätze:

1. Achten auf Genauigkeit (also nach kg KG / KOF + Alter) bei Medikamenten mit enger therapeutischer Breite (z.B. Phenytoin)
2. Bevorzugen von Praktikabilität (z.B. nach Altersgruppe) bei Medikamenten mit grosser therapeutischer Breite (z.B. Amoxicillin)



Kearns GL et al. NEJM 2003

- Cave: postnatale Entwicklung der GFR und aktiven tubulären Sekretion
- die reifen bzw. Erwachsenen-Werte dafür erst im Alter von 8-12 Monaten erreicht
  - Entwicklungsbedingte Veränderungen der Nierenfunktion verändern die Plasmaclearance von Substanzen mit extensiver renaler Elimination (z.B. Tobramycin) dramatisch
  - Wichtige Determinante für die altersgerechte Auswahl eines Dosierungsschemas
  - z.B. Tobramycin-Gabe alle 36-48 h bei Frühgeborenen vs. alle 24h bei Neugeborenen

- Gemäss Nationaler Schweizer Meinung - SwissPedDose (publizierte Daten)
- <https://db.swisspeddose.ch/de/search/>
  - meist nach kg KG ( $\pm$  Alter)
  - Empfehlungen dynamisch, NICHT in die Fachinformationen aufgenommen

Sulfamethoxazol und Trimethoprim (PO)	
ATC-Code: J01EE01	
Indikation: Allgemeine Anwendung	
<input type="button" value="Dosierungen ausblenden"/>	
<b>Dosierungsempfehlung</b>	
Alter	1 Monat(e) bis 18 Jahr(e)
Dosis	3 – 6 mg/kg/Dosis
Anzahl Repetitionen	2 x täglich
Applikationsweg	peroral
Maximale Einzeldosis	160 mg/Dosis
Maximale Tagesdosis	320 mg/Tag
Bemerkungen	Dosierungsempfehlung basierend auf Trimethoprim.
Referenz	SwissPedDose Harmonisierung

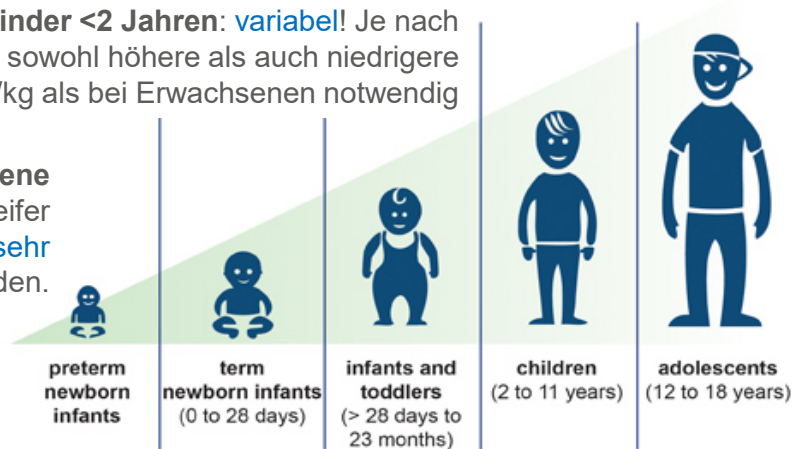
# Pädiatrische Patienten

**Jugendliche (>12-18 Jahre)** können bei zahlreichen Arzneimitteln mit **Erwachsenendosen** behandelt werden

Bei **Kindern (2-12) Jahre** können Arzneimittel deutlich schneller eliminiert werden als bei Erwachsenen: sie **brauchen häufig höhere Dosen in mg/kg KG**

**Säuglinge/Kleinkinder <2 Jahren:** variabel! Je nach Arzneimittel kann sowohl höhere als auch niedrigere Dosis in mg/kg als bei Erwachsenen notwendig

**Früh- und Neugeborene (<4 Wochen)** müssen wegen unreifer Nieren-/Leberfunktion i.d.R. **sehr vorsichtig dosiert** werden.



**Table 1. Examples of Age-Specific Usual Doses of Drugs Commonly Used in Pediatric Medicine.\***

Drug	Average Dose				Primary Determinants of Difference in Age-Related Doses
	Neonates	Infants	Children	Adults	
Gentamicin	2.5 mg/kg every 12 hr	2.5 mg/kg every 6–8 hr	2.5 mg/kg every 8 hr	1–2 mg/kg every 8 hr	Pharmacokinetic: apparent renal clearance and apparent volume of distribution
Ceftazidime	50 mg/kg every 12 hr	50 mg/kg every 8 hr	50 mg/kg every 8 hr	14–28 mg/kg every 8–12 hr	Pharmacokinetic: apparent renal clearance and apparent volume of distribution
Clindamycin	15 mg/kg every 8 hr	10 mg/kg every 6–8 hr	10 mg/kg every 6–8 hr	8–12 mg/kg every 8–12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Carbamazepine	Not established	3–10 mg/kg every 8 hr	3–10 mg/kg every 8 hr	5–8 mg/kg every 12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Phenytoin	2.5–4.0 mg/kg every 12 hr	2–3 mg/kg every 8 hr	2.3–2.6 mg/kg every 8 hr	2 mg/kg every 12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Phenobarbital	3–4 mg/kg every 24 hr	2.5–3.0 mg/kg every 12 hr	2–4 mg/kg every 12 hr	0.5–1.0 mg/kg every 12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance, followed by apparent volume of distribution
Theophylline	0.5 mg/kg/hr	0.6–0.7 mg/kg/hr	1.0–1.2 mg/kg/hr	0.5–0.7 mg/kg/hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Digoxin	4–8 µg/kg every 24 hr	7.5–12.0 µg/kg every 24 hr	3–8 µg/kg every 24 hr	1.4–4.0 µg/kg every 24 hr	Pharmacokinetic (apparent renal clearance followed by apparent volume of distribution) and pharmacodynamic
Captopril†	0.01–0.05 mg/kg every 8–12 hr	0.15–0.3 mg/kg every 8–12 hr	0.2–0.4 mg/kg every 12–24 hr	0.2–0.4 mg/kg every 8–12 hr	Pharmacokinetic: apparent hepatic clearance
Ranitidine	0.75–1.0 mg/kg every 12 hr	0.75–1.0 mg/kg every 12 hr	1 mg/kg every 6–12 hr	0.7 mg/kg every 6–8 hr	Pharmacokinetic: apparent renal clearance, followed by apparent volume of distribution

\* The usual doses in adults were adjusted for an average ideal adult body weight of 70 kg. All other doses reflected average ranges recommended in a widely used pediatric handbook.<sup>93</sup> Unless otherwise noted, all drugs are given intravenously. The information contained in this table is intended only to illustrate the influence of developmental differences in drug disposition and action on average dose requirements among the age groups and is not meant to convey specific dose recommendations.

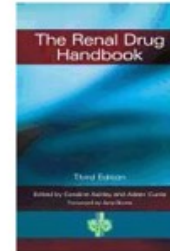
† The initial oral doses of captopril are given.

Kearns GL et al. NEJM 2003

# Literaturquellen für die Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

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

- The Renal Drug Handbook  
<https://renaldrugdatabase.com/>



- Aranoff, Drug prescribing in renal failure  
<https://kdpnet.kdp.louisville.edu/drugbook/adult/>



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

