

Arzneimitteldosierung bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz, kontinuierlichen Nierenersatzverfahren und intermittierender Hämodialyse

Otto Frey

3. Juli 2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Kontinuierliche Hämofiltration und kontinuierliche/intermittierende Dialyse	1
3	Welche Dosierung des Arzneimittels ist für den individuellen Patienten adäquat?	2
4	Wann sollte eine Überprüfung auf eine möglicherweise notwendige Dosisadaptation erfolgen?	3
5	Wie sollte die Dosisadaptation erfolgen?	3
6	Wann und wie sollte bei intermittierender Dialyse die Gabe der Zusatzdosis erfolgen?	4
7	Sonderfall Aminoglykoside	4
8	Grenzen der Berechnung	4
9	Weiterführende Literatur	5

1 Einleitung

Die intermittierende Dialyse ist Standard bei chronischer Niereninsuffizienz, kontinuierliche Nierenersatzverfahren kommen in der Regel bei kritisch kranken Patienten und akuter Einschränkung der Nierenfunktion zum Einsatz. Sowohl eine Unter- als auch eine Überdosierung der Arzneimittel können in diesem Fall schwerwiegende Folgen haben. Eine individuelle Dosisanpassung ist bei vielen Arzneistoffen notwendig um den Therapieerfolg bei vertretbarer Nebenwirkungsrate zu sichern.

2 Kontinuierliche Hämofiltration und kontinuierliche/intermittierende Dialyse

Grundsätzlich kann zwischen der kontinuierlichen Hämofiltration (zusätzliche Ausscheidung über ein Ultrafiltrat) und der Hämodialyse (zusätzliche Ausscheidung über ein Hämodialysat) unterschieden werden. Beim Einsatz moderner Nierenersatzverfahren spielt in beiden Fällen im Gegensatz zu älteren Methoden die Molekülgröße der meisten Arzneistoffe eine untergeordnete Rolle. Selbst relativ große Moleküle wie *Vancomycin*

werden in der Zwischenzeit in erheblichem Ausmaß über das Hämodialysat/filtrat eliminiert. Bei kontinuierlicher Hämodialyse (CVVHD) passieren in der Regel alle Arzneistoffmoleküle ungehindert die Membran (Diffusion) und es stellt sich im Dialysat annähernd die Konzentration des freien Arzneistoffanteils im Plasma ein. Eine Verdopplung des Dialysatflusses führt in diesem Fall beinahe zur Verdopplung der über das Dialysat eliminierten Arzneistoffmenge. Bei der intermittierenden Dialyse werden geringere Konzentrationen im Dialysat durch höhere Dialysatmengen kompensiert. Häufig wird auch der Effekt der Hämofiltration (Konvektion) auf die Arzneimittel elimination unterschätzt. Mit der Hämofiltration (CVVH) bzw. der Kombination Hämodialyse/Hämofiltration (CVVHDF) werden heute Ultrafiltrationsleistungen von 2000 ml/h oder mehr erreicht. Bei dieser Methode bleiben ebenfalls die proteingebundenen Arzneistoff-Moleküle im Plasma zurück während der freie Anteil mit der Flüssigkeit den Filter passiert. Bei intermittierender Dialyse haben zusätzlich Dialysedauer und der gewählte Blutfluss einen signifikanten Einfluss auf die über das Dialysat ausgeschiedene Arzneistoffmenge.

3 Welche Dosierung des Arzneimittels ist für den individuellen Patienten adäquat?

Folgende Fragen sind vor einer möglichen Dosisanpassung zu beantworten:

1. Ist akut eine maximale Wirkung, evtl. sogar unter Inkaufnahme unerwünschter Nebenwirkungen notwendig (z.B. antimikrobielle Therapie bei Sepsis)? Hier sollte als Basis eher die Maximaldosis des Arzneimittels verwendet werden und die Dosis aufgerundet werden.
2. Kann unter Beobachtung/Messung der gewünschten Wirkung eine Therapie langsam eingeschlichen werden? Hier kann als Basis die Minimaldosis des Arzneimittels verwendet werden und die Dosis abgerundet werden.
3. Welches Verfahren kommt zur Anwendung, insbesondere welcher gewählte Dialysatfluss bzw. welche Ultrafiltrationsleistung? Blutfluss und Dialysedauer sind bei der intermittierenden Dialyse entscheidende Einflussgrößen.
4. Wie ist die aktuell geschätzte Rest-Nierenfunktion (KreaCl)?
5. Wie ist die aktuelle Situation?
 - Hat der Patient bereits eine stark eingeschränkte Nierenfunktion und ist der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens unter Umständen geplant (Dosis ohne Nierenersatzverfahren)?
 - Wird der Patient aktuell dialysiert (Dosis mit Nierenersatzverfahren)?
 - Soll die laufende Dialyse beendet werden (wieder Dosis ohne Nierenersatzverfahren)?
 - Ist bei intermittierender Dialyse zusätzlich zur berechneten Erhaltungsdosis an Dialysatagen eine Zusatzdosis zu applizieren?

Für nicht in der Datenbank enthaltene Arzneistoffe:

6. Wie ist der Anteil des Arzneimittels, das bei normaler Nierenfunktion nichtrenal eliminiert wird (Q0-Wert, 100% = 1,0)?
7. Wie ist die Plasmaeiweißbindung (100% = 1,0)?
8. Wie ist das Verteilungsvolumen (Vd in l/kg)?
9. Wie ist die Halbwertszeit (in Stunden) bei normaler Nierenfunktion?

Die Fachinformationen und Beipackzettel der Präparate enthalten meist keine oder spärliche Informationen zur optimalen Dosierung bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Häufiger finden sich Hinweise zur Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion und intermittierender Dialyse. Eine Dosierung auf Basis von Listen (z.B. „Ulmer Liste“, „Freiburger Liste“) ist weit verbreitet und im klinischen Alltag integriert. Nachteile sind aber, dass z.B. der Dialysatfluss, Blutfluss, Dialysedauer oder die Restnierenfunktion in der Regel nicht berücksichtigt werden, oder dass einzelne Arzneistoffe nicht aufgeführt sind. Auch die einfache Annahme, Patienten mit kontinuierlicher Dialyse mit einer Dosisanpassung entsprechend einer Kreatininclearance von ca. 30 ml/min zu dosieren, ist bei zahlreichen Arzneistoffen nicht zielführend. Ebenso ist die Verallgemeinerung, dass nur bei überwiegend nierenpflichtigen Arzneistoffen eine Dosisanpassung notwendig ist, unzulässig. Sonstige vorgeschlagene Berechnungsmodelle sind meist kompliziert und in den klinischen Alltag nur sehr schwer zu integrieren. Der von uns entwickelte Algorithmus berücksichtigt im Gegensatz dazu die bekannten Einflussfaktoren und empfiehlt eine für den Patienten wahrscheinlich optimale, rationale Dosis. Mit dieser individuellen Dosierung (unverändert, niedriger aber auch höher) werden in der Regel Plasmaspiegel erreicht, die der gewählten Basis-Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion entsprechen. Ein weiterer großer Vorteil der Methode ist, dass auch für nicht in der Datenbank enthaltene Arzneistoffe problemlos Dosisberechnungen durchgeführt werden können.

4 Wann sollte eine Überprüfung auf eine möglicherweise notwendige Dosisadaptation erfolgen?

Nicht nur während der Therapie mit einem Nierenersatzverfahren sondern auch vor Beginn und vor Beendigung sollte immer unter bestmöglicher Abschätzung der aktuellen Rest-Nierenfunktion überprüft werden, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist. Das Programm schlägt für die aktuelle Situation eine Dosierung mit und ohne Hämodialyse vor. Die effektive intermittierende Dialyse entfernt im Mittel in ca. 4-5h die gleiche Arzneistoffmenge, die bei kontinuierlichen Verfahren über 24h dialysiert wird. Diese Dosis wird bei intermittierender Dialyse in der Regel als Zusatzdosis vor, während oder nach der Dialyse verabreicht. Die berechneten Parameter können auch bei Intoxikationen gute Hinweise geben. Bei akuten Überdosierungen kann aus der Differenz der Ausscheidung (entsprechend der aktuellen Nierenfunktion) und der zusätzlichen durch das Dialysat ausgeschiedenen Arzneistoffmenge abgeschätzt werden, ob die Dialyse eine erfolgsversprechende Therapiemaßnahme sein kann.

5 Wie sollte die Dosisadaptation erfolgen?

Grundsätzlich werden bei den meisten Arzneimitteltherapien möglichst gleichmäßige Serumspiegelverläufe angestrebt. Ist eine Dosisreduktion erforderlich, kann in diesem Fall die Reduktion der Einzeldosis bei unverändertem Dosisintervall erfolgen werden. Werden die Grenzen der Arzneiform erreicht (z.B. Tabletten sind nicht weiter teilbar, entsprechende Ampullenstärken sind nicht verfügbar), kann auch bei gleichbleibender Einzeldosis das Dosisintervall verlängert werden. In der (oralen) Dauertherapie sollte nach Möglichkeit ein 24h oder ein 12h-Dosisintervall angestrebt werden. Bei (in seltenen Fällen) notwendigen Dosissteigerungen empfiehlt es sich bei unveränderter Einzeldosis das Dosisintervall zu verkürzen. Bei intermittierender Dialyse bietet es sich an, bei 2mal-täglicher Gabe je eine Dosis am Morgen und am Abend zu verabreichen. Bei 1mal-täglicher Gabe bevorzugen wir die Gabe ca. 12h vor der Dialyse (Dialyse am Morgen, abendliche Gabe; Dialyse am Nachmittag oder Abend, morgendliche Gabe). Zum Zeitpunkt der Dialyse sind dann mittlere Serumspiegel zu erwarten, und damit wird die Gefahr, einer Über- bzw. Unterschätzung der dialysierten Arzneistoffmenge minimiert und ein Abfall der Serumspiegel in subtherapeutische Bereiche verhindert. In einigen Fällen (z.B. bei konzentrationsabhängig wirkenden Antiinfektiva) kann es sinnvoll sein die Einzeldosis nicht zu reduzieren und die Dosisintervalle auf weit über 24h (36-96h) zu verlängern. Bei intermittierender Dialyse ist es teilweise möglich die Applikation der Arzneistoffe grundsätzlich auf die Dialysetage zu beschränken. Bei Unsicherheiten ist in diesen speziellen Fällen eine pharmakokinetische Beratung durch einen Spezialisten dringend anzuraten.

6 Wann und wie sollte bei intermittierender Dialyse die Gabe der Zusatzdosis erfolgen?

Die optimale Form der Zusatzdosis ist die kontinuierliche Infusion der berechneten Arzneistoffmenge während der Dialyse. Dadurch wird der Dialysatverlust gleichmäßig ausgeglichen und der Serumspiegelverlauf nicht durch die Dialyse beeinflusst. Bei Gabe schnell freisetzender Arzneiformen (i.v. Bolus, orale Gabe) ist es eine gute Option, die halbe Dosis zu Beginn und die andere Hälfte ca. zur Mitte der Dialyse zu verabreichen. Die Zusatzdosis retardierter Arzneiformen kann zu Beginn der Dialyse verabreicht werden, um einen Abfall des Serumspiegels in subtherapeutische Bereiche während der Dialyse zu vermeiden. Alternativ kann aber auch in vielen Fällen, insbesondere wenn die Dosis einmal täglich gegeben wird und die berechnete Zusatzdosis relativ gering ist, die Arzneimittelgabe auf den Zeitpunkt direkt nach der Dialyse gelegt werden und unter Umständen sogar auf die Zusatzdosis verzichtet werden.

7 Sonderfall Aminoglykoside

Im Gegensatz zu den meisten anderen Arzneistoffen werden bei der Therapie mit Aminoglykosiden (Gentamicin, Amikacin, Tobramycin, Netilmicin) keine gleichmäßigen Serumspiegel sondern hohe Spitzenwerte nach Gabe und eine vollständige Ausscheidung vor der nächsten Gabe angestrebt. Die berechnete Tagesdosis und Zusatzdosis gibt hier lediglich einen groben Anhaltspunkt, welcher Anteil der applizierten Dosis in 24h bzw. durch eine einmalige Dialyse eliminiert wird. Insbesondere bei hohen Dosen (Sepsis-Dosierung) wird weder durch ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren noch durch eine einmalige intermittierende Dialyse innerhalb von 24h die gewünschte vollständige Elimination des Arzneistoff erreicht. Zieltalwerte sind auch bei täglicher Dialyse in Abhängigkeit von der Restnierenfunktion erst 48-72h nach Gabe zu erwarten. Eine Anpassung der Dosierung auf der Basis von Serumspiegeln und eine pharmakokinetische Beratung (TDM) ist dringlichst zu empfehlen. In der Therapie der Endokarditis (niedrige Dosis) ist bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren die Gabe einer Einzeldosis (z.B. Gentamicin 1mg/kg) alle 24h, bei intermittierender Dialyse die Gabe einer Einzeldosis (z.B. Gentamicin 1mg/kg) nach jeder Dialyse in den meisten Fällen adäquat. Auch hier muss die Therapie engmaschig über gemessene Serumspiegel überwacht werden.

8 Grenzen der Berechnung

In dem gewählten Algorithmus sind verschiedene Unwägbarkeiten enthalten. Zusätzlich muss deshalb immer individuell berücksichtigt werden:

- Liegen grundsätzliche Kontraindikationen, Vorsichtsmaßnahmen oder Anwendungsbeschränkungen vor?
- Entspricht die nichtrenale Ausscheidung des Patienten der von „Normpatienten“ oder liegt z.B. zusätzlich eine Leberfunktionsstörung oder eine relevante Interaktion mit einem anderen Arzneimittel vor?
- Gibt es pharmakologisch aktive Metabolite, die unter Umständen andere pharmakokinetische Eigenschaften haben (z.B. Midazolam, Carbamazepin, Morphin ...)?
- Ist zusätzlich eine irreversible Adsorption des Arzneistoffs an das Filtermaterial möglich/denkbar?
- Ist das individuelle Ansprechen des Patienten trotz Plasmakonzentrationen im „Zielbereich“ nicht adäquat?
- Ist eine Initialdosis sinnvoll?
- Ist eine Dosisanpassung durch Variation der Einzeldosis (z.B. zeitabhängig wirkende Antiinfektiva) oder besser durch Veränderung des Dosisintervalls (z.B. konzentrationsabhängig wirkende Antiinfektiva) sinnvoll?

- Wird ein möglichst gleichmäßiger Serumspiegelverlauf angestrebt, oder ist eine (nahezu) vollständige Elimination des Arzneistoffs vor der nächsten Gabe erwünscht (z.B. Aminoglykoside)?

Ein engmaschiges klinisches Monitoring hinsichtlich Wirkung und möglicher unerwünschter Nebenwirkungen ist unverzichtbar. Ist eine Bestimmung der Konzentration des Arzneistoffs im Plasma möglich kann diese zur Steigerung der Therapiesicherheit und Optimierung der individuellen Dosierung beitragen. Insbesondere bei Arzneistoffen mit enger therapeutischer Breite ist ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) sehr empfehlenswert. Eine einfache, nichtinvasive Methode, den Verlust über das Hämofiltrat/Hämodialysat zu quantifizieren, kann die Bestimmung der Konzentration der Arzneistoffe in den Filtraten/Dialysaten sein. Aus dieser Konzentration kann unter Berücksichtigung des Blutflusses und des Dialysatflusses der freie, und damit pharmakologisch wirksame, Arzneistoffanteil im Plasma abgeschätzt werden. Die berechnete Dosis für die intermittierende Dialyse geht von einem mittleren Serumspiegel zum Zeitpunkt der Dialyse aus. Bei intermittierender Dosierung und großen Schwankungen der Serumspiegel im Tagesverlauf wird daher bei Dialyse direkt nach Gabe des Arzneimittels der über die Dialyse zusätzlich ausgeschiedene Anteil eher unterschätzt, bei Dialyse direkt vor der nächsten Gabe eher überschätzt.

Alles in allem ist man bei der Dosierung von Arzneimitteln bei Patienten, die mit einem Nierenersatzverfahren therapiert werden, in der glücklichen Lage zumindest einen definierten Parameter, der für die Elimination von Arzneistoffen mit verantwortlich ist, quantifizieren zu können. Während, insbesondere bei intensivpflichtigen Patienten, die Metabolisierung und renale Ausscheidung von Arzneistoffen eine sehr hohen inter- und intraindividuelle Variation aufweist, haben wir mit dem gewählten Verfahren eine definierte, reproduzierbare, berechenbare und steuerbare Einflussgröße. Es ist daher zu erwarten, dass mit der rationalen Dosierung der Arzneistoffe in dieser Situation sogar eine geringere Variation der tatsächlich erreichten Serumspiegel und damit Wirkung oder Nebenwirkungsrate erreicht werden kann.

9 Weiterführende Literatur

- HÖRL, WALTER H. (Hg.): Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Thieme Stuttgart 2004. [ISBN: 3-13-497706-0]
- ASHLEY, C./CURRIE, A.(ed.): The Renal Drug Handbook. 3rd ed. Radcliffe Medical Press Oxford 2009. [ISBN: 1-84619-298-6]
- BRIER, MICHAEL E./ARONOFF, GEORGE R./ et al. (ed.): Drug Prescribing in Renal Failure. 2007. [ISBN: 1-93-051376-3]
- GOLPER, THOMAS A.: Drug removal during continuous renal replacement therapy, in: UpToDate 2011 [Link: <http://www.uptodate.com/contents/drug-removal-during-continuous-renal-replacement-therapy>]
- http://www.kardiolab.ch/PhTh_NI.doc
- HARTMANN, B., CZOCK, D., KELLER, F.: Arzneimitteltherapie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen, in: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(37): 647–56.