

Arzneimitteldosierung bei Niereninsuffizienz

Meret Martin-Facklam, Walter E. Haefeli

Dieses Faltblatt bietet Hilfestellung bei der individuellen Dosierung von Arzneimitteln bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Durch Dosisanpassung können Akkumulation und damit unerwünschte Arzneimittelwirkungen und unnötige Kosten reduziert werden.

Besonders wichtig ist eine Dosisanpassung, sofern

- die Kreatinin-Clearance < 50 ml/min und
- der Q_0 -Wert des Arzneimittels (Fraktion, welche unabhängig von der Nierenfunktion ausgeschieden wird) < 0.5 ist.

Da einerseits die individuellen Streuungen der pharmakokinetischen Parameter groß sind und sich andererseits die Gefahr von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei niereninsuffizienten Patienten erhöht, ist jedoch trotz Anpassung des Dosierungsschemas eine genaue Therapiekontrolle notwendig.

Abkürzungen

Q_0 Fraktion, welche unabhängig von der Nierenfunktion ausgeschieden wird

$t_{1/2}$ Dominante Eliminations-Halbwertszeit bei normaler Nierenfunktion

A Die Muttersubstanz ist unwirksam (Prodrug), die angegebenen Werte beziehen sich auf den aktiven Metaboliten.

B Bei Aminoglykosiden gelten spezielle Dosierungsrichtlinien.

C Da Thiaziddiuretika aktiv in die Tubuli sezerniert werden müssen, muss die Dosierung bei Niereninsuffizienz erhöht werden. Entsprechend ist die Benutzung des Q_0 -Wertes zur Berechnung der Dosierung nicht sinnvoll, lässt aber das Ausmass der Akkumulation abschätzen. Bei wesentlicher Einschränkung der Nierenfunktion (< 30 ml/min) sind Thiaziddiuretika oft nicht mehr oder nur in Kombination mit Schleifendiuretika noch diuretisch wirksam.

D Der Einsatz von Biguaniden ist bei bereits leicht niereninsuffizienten Patienten kontraindiziert, da es zu Arzneimittelakkumulation und lebensbedrohlichen Lactacidose-Zuständen (Erstsymptome: Nausea, Erbrechen, Durchfall oder Bauchschmerzen) kommen kann.

E Da Schleifendiuretika aktiv in die Tubuli sezerniert werden müssen, muss die Dosierung bei Niereninsuffizienz erhöht werden. Entsprechend ist die Benutzung des Q_0 -Wertes zur Berechnung der Dosierung nicht sinnvoll, lässt aber das Ausmass der Akkumulation abschätzen.

F Die Kinetik ist nichtlinear, d.h. die $t_{1/2}$ nimmt mit steigender Dosis zu. Angegeben ist eine typische $t_{1/2}$.

G Die Dosierung sollte trotz hohem Q_0 -Wert bei Niereninsuffizienz reduziert werden.

H Akkumulation aktiver Metaboliten bei Niereninsuffizienz kann zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen.

I Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 10 ml/min ist i.A. keine Dosisanpassung notwendig. Bei einigen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 10 ml/min war allerdings die Ausscheidung stark verlangsamt.

Letzte Überarbeitung: April 2002

Adresse

Dr. phil. Meret Martin-Facklam
 Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli
 Innere Medizin VI, Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie
 Medizinische Klinik und Poliklinik
 Universitätsklinikum Heidelberg
 Bergheimer Str. 58
 D - 69115 Heidelberg
 Tel.: + 49 6221 56 87 40 / Fax: + 49 6221 56 46 42
 E-Mail: dosingmed@med.uni-heidelberg.de

Referenzen

- Dettli L: The kidney in pre-clinical and clinical pharmacokinetics. Jpn J Clin Pharmacol Ther; 15: 241-54 (1984)
- Dettli L: Pharmakokinetische Daten für die Dosisanpassung; in: Grundlagen der Arzneimitteltherapie (Documed, 1996) S. 13-21
- Taeschner W, Vozeh S: Pharmacokinetic Drug Data; in: Speight TM, Holford, NHG: Avery's Drug Treatment. 4. Aufl. (Adis, 1997), Appendix A, S. 1629-64
- Eine ausführliche Referenzliste und weitere Arzneimittel finden sich unter <http://www.dosing.de>

Für die gemachten Angaben wird keine Haftung übernommen.

Wirkstoff	Q_0	$t_{1/2}$ (h)	Aktiver Metabolit
Acebutolol	0.8	3	Diacetolol (Q_0 0.3, $t_{1/2}$ 12 h)
Acemetacin	0.6	4.5	Indometacin (Q_0 0.85, $t_{1/2}$ 6 h)
Acenocoumarol	1	10	
Acetazolamid	0.2	6	
Acetylsalicylsäure	1	0.25	Salicylsäure (Q_0 0.9, $t_{1/2}$ 3 h)
Aciclovir	0.1	3	
Acipimox	0.01	2	
Allopurinol	0.1	24	Oxypurinol
Amantadin	0.1	15	
Amifostin	> 0.9	?	Dephosphoryliertes Amifostin
Amikacin	0.02	2.3	
Amilorid	0.25	9.6	
Amiodaron	1	1000	N-Monodesethyl-Amiodaron ($t_{1/2}$ 700 h)
Amitriptylin	1	20	Nortriptylin (Q_0 1, $t_{1/2}$ 30 h)
Amoxicillin	0.06	1.1	
Ampicillin	0.06	0.9	
Atenolol	0.12	6	
Atorvastatin	> 0.85	14	ortho- und parahydroxylierte Derivate
Atropin	0.45	2	
Azapropazon	0.4	12	
Azathioprin	1	4.5	6-Mercaptopurin ($t_{1/2}$ 0.9 h)
Azithromycin	0.8	40	
Aztreonam	0.2	1.8	
Bacampicillin	0.06	0.9	Ampicillin
Baclofen	0.3	3.5	
Bambuterol	0.45	16	Terbutalin
Benazepril	0.05	6	Benazeprilat
Bendroflumethiazid	0.7	3.5	
Benzylpenicillin	0.4	0.8	
Bezafibrat	0.15	2.5	
Bisoprolol	0.5	10	
Bleomycin	0.45	3	
Bromazepam	1	16	
Buformin	0.1	6	
Bumetanid	0.35	1.5	
Buspiron	1	4	1-(2-Pyrimidinyl)-Piperazin ($t_{1/2}$ 2 h)
Candesartan cilexetil	0.4	10	Candesartan
Capecitabin	1	0.25	5-Fluorouracil
Captopril	0.4	2	aktiver Metabolit ($t_{1/2}$ 7 h)
Carbamazepin	1	20	C.-10,11-Epoxid (Q_0 0.7, $t_{1/2}$ 9 h)
Carbimazol	1	0.5	aktiver Metabolit (Q_0 0.9, $t_{1/2}$ 4 h)
Carteolol	0.3	7	8-OH-Carteolol ($t_{1/2}$ 17 h)
Carvedilol	1	5.8	aktiver Metabolit
Cefaclor	0.25	0.7	
Cefadroxil	0.1	1.4	
Cefalexin	0.04	1	
Cefamandol	0.04	0.9	
Cefazolin	0.06	2	
Cefepim	0.07	2.5	
Cefetamet pivoxil	0.12	2.2	Cefetamet
Cefotaxim	0.4	1.1	Desacetyl-Cefotaxim (Q_0 0.1, $t_{1/2}$ 1.5 h)
Cefoxitin	0.3	1.1	aktiver Metabolit (Q_0 0.1, $t_{1/2}$ 3 h)
Cefpirom	0.2	2	

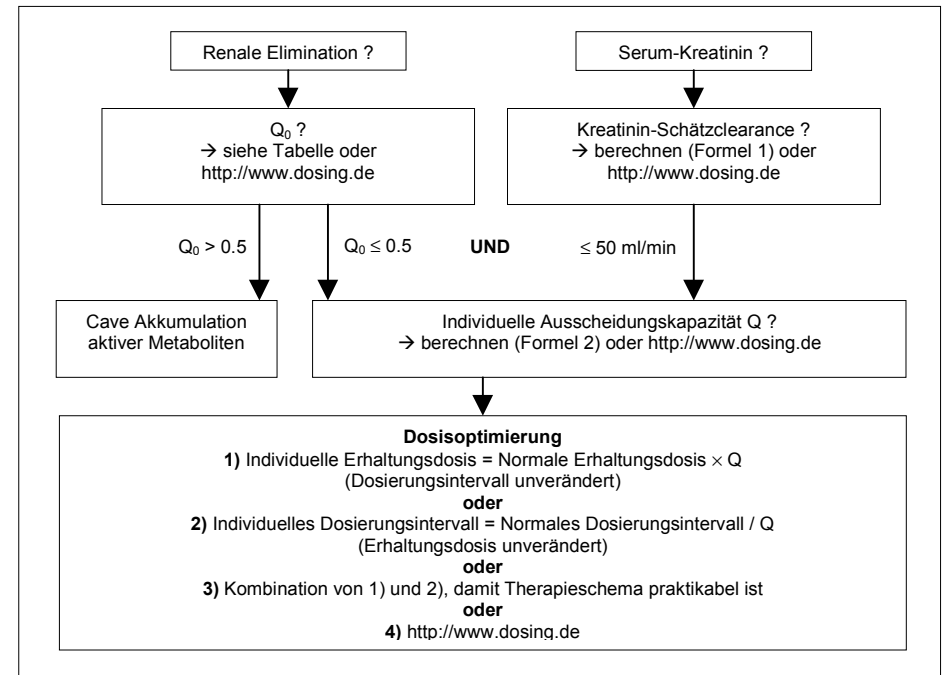
Wirkstoff	Q ₀	t _{1/2} (h)	Aktiver Metabolit	
Cefpodoxim proxetil	0.2	2.4	Cefpodoxim	A
Cefprozil	0.22	1.9		
Ceftazidim	0.05	1.8		
Ceftibuten	0.14	3		
Ceftriaxon	–	8		I
Cefuroxim	0.04	1.8		
Cerivastatin	1	2.5	3 aktive Metaboliten	
Cetirizin	0.4	7		
Chinidin	0.8	6	3-OH-Chinidin (Q ₀ < 0.7, t _{1/2} 12 h)	
Chloroquin	0.3	1220	Desethyl-Chloroquin (t _{1/2} 360 h)	
Chlorpromazin	1	30	7-OH-Chlorpromazin (t _{1/2} 25 h)	
Chlortalidon	0.5	48		C
Ciclosporin	1	5.6		
Cidofovir	0.13	2.6		
Cilastatin	0.2	0.8	aktiver Metabolit	
Cilazapril	0.2	1.5	Cilazaprilat	A
Cimetidin	0.3	2		
Ciprofloxacin	0.5	5	aktiver Metabolit	
Cisaprid	1	10		
Citalopram	0.85	36	Desmethylcitalopram (t _{1/2} 78 h), Didesmethylcitalopram	
Clarithromycin	0.65	3.5	14-OH-Clarithromycin (t _{1/2} 5 h)	F
Clavulansäure	0.55	1		
Clindamycin	0.9	2.5	N-Desmethyl-Clindamycin	
Clobazam	1	18	Desmethyl-Clobazam (t _{1/2} 50 h)	
Clofibrat	0.1	16	Clofibrinsäure	A
Clomipramin	1	24	Desmethyl-Clomipramin (t _{1/2} 50 h)	
Clonidin	0.4	8		
Clopidamol	0.6	6	aktive Metaboliten	C
Colistin	0.1	3		
Dacarbazin	0.3	0.7		
Dantrolen	0.95	9	5-OH-Dantrolen	
Deflazacort	0.8	1.5	aktiver Metabolit	A
Dextran 1000	0.25	2		
Dextran 40 000	0.35	10		
Dextran 60 000	0.5	40		
Diazepam	1	30	Nordazepam (Q ₀ 1, t _{1/2} 80 h), Oxazepam (Q ₀ 1, t _{1/2} 10 h)	
Diclofenac	1	1.5	aktiver Metabolit	
Didanosin	0.5	1.4	Dideoxyadenosin (t _{1/2} 12 h)	
Digitoxin	0.7	180	Digoxin (Q ₀ 0.3, t _{1/2} 36 h)	
Digoxin	0.3	36		
Diltiazem	1	6	N-Desacetyl-Diltiazem (Q ₀ 1, t _{1/2} 9 h)	
Dinoproston	1	< 0.015	11α-OH-9,15-dioxoprost-5-en-säure (t _{1/2} 0.13 h)	
Diprophyllin	0.04	2		
Disopyramid	0.4	6	Nor-Disopyramid (t _{1/2} 9 h)	
Disulfiram	0.5	7.3		
Donepezil	0.95	87	6-O-Desmethyldonepezil	
Enalapril	0.1	11	Enalaprilat	A
Ephedrin	0.3	6		
Eptifibatid	0.6	1.1		
Ergotamin	0.5	20	aktiver Metabolit	
Erythromycin	0.9	2.5	aktiver Metabolit	
Ethambutol	0.2	4		
Famciclovir	0.14	2.2	Penciclovir	A

Wirkstoff	Q ₀	t _{1/2} (h)	Aktiver Metabolit	
Famotidin	0.2	3		
Fenofibrat	0.2	22	Fenofibrinsäure	A
Fleroxacin	0.35	10	aktiver Metabolit	
Flucloxacillin	0.3	0.9	OH-Flucloxacillin	
Fluconazol	0.2	30		
Flucytosin	0.03	5		
Flunitrazepam	1	29	Desmethyl-Flunitrazepam (t _{1/2} 28 h)	
Fluorouracil	1	0.25	Dihydro-Fluorouracil (t _{1/2} 70 h)	
Fluoxetin	0.85	48	Norfluoxetin (t _{1/2} 7-15 Tage)	
Fluphenazin	1	30	7-OH-Fluphenazin	
Flurazepam	1	1.5	N-Desalkyl-Flurazepam (Q ₀ 1, t _{1/2} 50 h)	
Foscarnet	0.1	88		
Fosfomycin	0.1	3		
Fosinopril	0.5	12	Fosinoprilat	A
Furosemid	0.25	1.2		E
Gabapentin	0.02	9		
Gadodiamid	0.05	1.3		
Gadopentetsäure	0.1	1.5		
Gadoteridol	0.05	1.5		
Gadotersäure	0.05	1.5		
Ganciclovir	0.05	3		
Gemfibrozil	1	2	aktiver Metabolit	
Gentamicin	0.02	3		B
Glimepirid	1	6	aktiver Metabolit (Q ₀ 0.4, t _{1/2} 3 h)	
Goserelin	0.4	4		
Guanethidin	0.5	40	Guanethidin-N-Oxid	
Heparin	1	1.5		F
Hydrochlorothiazid	0.05	10		C
Hydroxycarbamid	0.5	6		
Ibuprofen	1	2		
Ifosfamid	0.5	6	aktiver Metabolit	
Imipenem	0.3	1		
Imipramin	1	12	Desipramin (Q ₀ 1, t _{1/2} 15 h)	
Indapamid	0.95	18	aktiver Metabolit	
Indinavir	0.8	1.8		
Iobitridol	0.01	1.8		
Iodamid	0.06	1.3		
Iodixanol	0.03	2		
Ioglicinsäure	0.15	1.5		
Iohexol	0.01	2.5		
Iopamidol	0.01	1.8		
Iopentol	0.02	2		
Iopromid	0.05	2		
Ioxitalaminsäure	0.05	1.1		
Irbesartan	1	15		
Irinotecan	0.8	14	SN-38-Met. (Q ₀ hoch)	
Isosorbiddinitrat	1	0.4	IS-2-MN (Q ₀ 1, t _{1/2} 2.5 h), IS-5-MN (Q ₀ 0.8, t _{1/2} 4.5 h)	
Isotretinoin	1	20	aktiver Metabolit	
Itraconazol	1	30	OH-Itraconazol (t _{1/2} 9 h)	
Lamivudin	0.03	12		
Lansoprazol	1	2	aktiver Metabolit (Q ₀ hoch)	
Levofloxacin	0.23	6.5		
Levothyroxin	1	130	Liothyronin (Q ₀ 1, t _{1/2} 22 h)	

Wirkstoff	Q ₀	t _{1/2} (h)	Aktiver Metabolit	
Lisinopril	0.2	12		
Lithium	0.02	20		
Lomefloxacin	0.2	7.5		
Lorazepam	1	15		
Losartan	0.95	1.6	aktiver Metabolit (t _{1/2} 5 h)	
Mannitol	0.05	1		
Maprotilin	1	45	aktiver Metabolit	
Mefenaminsäure	0.95	4		
Meropenem	0.12	1		
Metamizol	1	3.3	4-Methylaminoantipyrin, 4-Aminoantipyrin	A
Metformin	0.1	2.5		D
Methadon	0.25	30		
Methaqualon	0.9	24	aktiver Metabolit	
Methotrexat	0.06	10	7-OH-Methotrexat	
Methyl dopa	0.4	2	aktiver Metabolit	
Metildigoxin	0.35	40	Digoxin (Q ₀ 0.3, t _{1/2} 36 h)	
Metipranolol	0.9	2.5	aktiver Metabolit	A
Metoclopramid	0.7	2.7		G
Metolazon	0.2	9		
Metoprolol	0.95	3.5	α-OH-Metoprolol	
Metronidazol	0.85	7	OH-Metronidazol (t _{1/2} 10 h)	
Mezlocillin	0.4	0.8		
Mianserin	0.95	30	Desmethyl-Mianserin (t _{1/2} < 23 h), 8-OH-Mianserin	
Midazolam	1	2.5	α-OH-Midazolam (Q ₀ 1, t _{1/2} 2.5 h)	H
Midodrin	0.4	4	De-Glymidodrin	A
Milrinon	0.2	1		
Misoprostol	1	0.5	Misoprostolsäure	A
Moexipril	0.4	11	Moexiprilat	A
Morphin	0.9	2	Morphin-6-Glucuronid (Q ₀ 0.86, t _{1/2} 4 h)	
Moxonidin	0.4	2		
Mycophenolat mofetil	1	16	Mycophenolsäure	A
Nabumeton	0.6	24	6-MNA	A
Nadolol	0.25	17		
Naltrexon	1	2.7	6-Naltrexol (t _{1/2} 8.8 h)	
Natriumurothiomalat	0.3	600		
Nefazodon	1	4	OH-Nefazodon (Q ₀ 1, t _{1/2} 1.5 - 5 h), Meta-Chlorophenylpiperazin (Q ₀ hoch, t _{1/2} 4-6 h)	F
Neostigmin	0.45	1.3		
Netilmicin	0.01	3		B
Nicotinsäure	0.1	0.5		
Nitrofurantoin	0.7	0.3	aktiver Metabolit	H
Nitroglycerin	1	0.04	1,3-GDN (t _{1/2} 0.8 h), 1,2-GDN (t _{1/2} 0.8 h)	
Nizatidin	0.3	1.5	N2-Mono-Desmethyl-N. (Q ₀ 0.25, t _{1/2} 3.5 h)	
Nordazepam	1	80	Oxazepam (Q ₀ 1, t _{1/2} 10 h)	
Norfloroxacin	0.7	4.8		
Nortriptylin	1	30	10-OH-Nortriptylin (t _{1/2} > 27 h)	
Ofloxacin	0.1	6		
Omeprazol	1	0.7		
Ornidazol	0.95	14	aktive Metaboliten	
Oseltamivir	0.01	10	aktiver Metabolit	A
Oxazepam	1	10		
Oxytetracyclin	0.2	9		
Pancuronium	0.33	2.3	3-OH-Pancuronium (t _{1/2} 1.1 h)	

Wirkstoff	Q ₀	t _{1/2} (h)	Aktiver Metabolit	
Paracetamol	1	2.5	aktiver Metabolit	
Perindopril	0.27	5.8	Perindoprilat	A
Pethidin	0.9	6	Normeperidin	H
Phenprocoumon	1	150		
Phenylbutazon	1	70	Oxyphenbutazon (Q ₀ 1, t _{1/2} 48 h)	
Phenylpropanolamin	0.15	4		
Phenytoin	1	30		F
Pindolol	0.5	3.5		
Pipemidsäure	0.1	4		
Piperacillin	0.25	1.4		
Piracetam	0.02	5.5		
Piretanid	0.5	1		E
Pravastatin	0.5	2		
Prazepam	1	60	Desmethyldiazepam	A
Prednisolon	0.85	2.2	Prednison	
Prednison	1	3.5	Prednisolon	
Primidon	0.6	8	Phenobarbital (Q ₀ 0.7, t _{1/2} 80 h), PEMA (Q ₀ 0.21, t _{1/2} 16 h)	
Probenecid	0.9	5	aktive Metaboliten	F
Procainamid	0.2	3	NAPA (Q ₀ 0.15, t _{1/2} 6 h)	
Proguanil	0.7	18	aktiver Metabolit (t _{1/2} 12 h)	
Propafenon	1	6	5-OH-Propafenon (t _{1/2} 10 h)	F
Propranolol	1	3.5	4-OH-Propranolol	
Propyphenazon	0.9	12	N-Desmethyl-Propyphenazon	
Pyridostigmin	0.2	1.7		
Pyrimethamin	1	82	aktive Metaboliten	
Quinapril	0.2	2	Quinaprilat	A
Raltitrexed	0.15	140		
Ramipril	0.34	14	Ramiprilat	A
Ranitidin	0.2	2.5	N-Desmethyl-Ranitidin	
Rifabutin	0.9	36	25-O-Desacetylirifabutin	
Rifampicin	0.85	2.8	Desacetyl-Rifampicin	
Ritonavir	> 0.7	4	aktiver Metabolit	
Rivastigmin	1	1	aktiver Metabolit	
Saquinavir	> 0.95	7		
Sertralin	1	24	N-Desmethyl-Sertralin (t _{1/2} 80 h)	
Sildenafil	> 0.85	4	N-Desmethyl-Metabolit (t _{1/2} 4 h)	
Simvastatin	1	2	β-OH-Metabolit	A
Sotalol	0.15	7		
Spiramycin	0.85	5	aktiver Metabolit	
Spirapril	0.27	35	Spiraprilat	A
Spirolacton	1	1.6	Canrenon (t _{1/2} 17 h), 7-α-Thiomethyl-S.	
Stavudin	0.6	1.5		
Sulfadiazin	0.45	10		
Sulfafurazol	0.5	8		
Sulfamethoxazol	0.8	10		
Sulpirid	0.3	5.5		
Tacrolimus	1	9	aktive Metaboliten	
Tamoxifen	1	170	4-OH-T., 4-OH-N-Desmethyl-T. (t _{1/2} 310 h)	
Tazobactam	0.3	1.1		
Teicoplanin	0.3	50		
Terbutalin	0.45	16		
Tetracyclin	0.12	6		
Theophyllin	0.8	6	aktiver Metabolit	

Wirkstoff	Q ₀	t _{1/2} (h)	Aktiver Metabolit	
Thiampenicol	0.1	3		
Thioridazin	1	10	Mesoridazin	
Tiaprid	0.25	5		
Ticarcillin	0.14	1.2		
Ticlopidin	1	100	aktiver Metabolit (Q ₀ 1, t _{1/2} 40 h)	
Tilidin	0.95	3.3	(+)-Nortilidin	A
Tobramycin	0.02	3		B
Torasemid	0.75	5		E
Toremifen	0.85	149	N-Desmethyl-Toremifen (t _{1/2} 21 Tage)	
Tramadol	0.7	6	O-Desmethyl-Tramadol (t _{1/2} 9 h)	
Trandolapril	0.44	3.5	Trandolaprilat	A
Tranexamsäure	0.03	2.3		
Triamteren	0.95	4	OH-Triamteren (Q ₀ 0.04, t _{1/2} 3 h)	
Triazolam	1	2.5	schwach aktive Metaboliten	
Trimethoprim	0.45	10		
Trimipramin	0.9	24		
Trometamol	0.1	7		
Valaciclovir	0.1	3	Aciclovir	A
Valproinsäure	0.95	15	aktiver Metabolit	
Valsartan	0.7	7		
Vancomycin	0.05	6		
Verapamil	1	4	Nor-Verapamil (t _{1/2} 9 h)	
Vigabatrin	0.01	7		
Vinorelbin	0.15	45		
Zafirlukast	1	10		
Zalcitabin	0.3	2		
Zolmitriptan	0.7	2.2	N-Desmethyl-Zolmitriptan (Q ₀ 0.65, t _{1/2} 2.3 h)	
Zolpidem	1	2.5		
Zopiclon	0.95	4.9	Zopiclon-N-Oxid	



Formel 1

$$\text{Kreatinin-Schätzcarence [mL/min]} = \frac{(150 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]} \times \text{Konstante}}{\text{Serumkreatinin [micromol/L]}}$$

Konstante Frauen: 0.9, Männer: 1.1
 Serumkreatinin 1 mg/dL = 88 micromol/L

Diese Schätzgleichung darf nicht angewendet werden:

- bei instabiler Nierenfunktion (Kreatinin nicht im Steady State)
- bei Dialyse-Patienten (Unterschätzung der Arzneimittel-Elimination)

Formel 2

$$Q = (1 - Q_0) \times \frac{\text{Kreatinin-Schätzcarence [mL/min]}}{100} + Q_0$$

Q₀ Extrarenal ausgeschiedener bioverfügbarer Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion
 Q Individuelle Ausscheidungskapazität