

Arzneimitteltherapie bei Niereninsuffizienz

Michael Bodmer^{a, b, c}, Manuel Haschke^b, Michael Dickenmann^c

^a Notfallstation Kantonsspital Bruderholz, Medizinische Universitätsklinik Bruderholz

^b Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

^c Pharmacoepidemiology Unit, Institut für Spitalpharmazie, Universitätsspital Basel

^d Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Eine Niereninsuffizienz ist im Praxis- und Spitalalltag häufig. Bei Nichtbeachten einer eingeschränkten Nierenfunktion besteht die Gefahr der Überdosierung durch Arzneistoffe, die primär renal eliminiert werden.
- Das Serum-Kreatinin ist kein verlässlicher Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion. Es ist zwingend, dass die Kreatinin-Clearance als Marker der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) berechnet wird. Wir empfehlen hierzu die Formel der «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration», verfügbar unter www.kidney.org oder als App (Med Calc).
- Eine für die Arzneimitteltherapie relevante Nierenfunktionseinschränkung ist für die meisten Arzneistoffe eine eGFR <60 ml/min.
- Neben der eingeschränkten renalen Clearance können bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz auch ein verändertes Verteilungsvolumen, eine eingeschränkte hepatische Metabolisierung sowie eine veränderte Funktion von Transportvorgängen einen Einfluss auf die Arzneimittelexposition haben.

Einführung

Niereninsuffizienz ist ein häufiges Problem im klinischen Alltag. Während die Prävalenz einer Niereninsuffizienz bei hospitalisierten Patienten auf knapp 15% veranschlagt wird [1], steigt diese bei intensivmedizinischen Patienten auf bis zu 50% [2, 3]. Es ist zudem zu beachten, dass über 50% aller Patienten >65 Jahre aufgrund von altersbedingten Veränderungen eine Störung der Nierenfunktion aufweisen [4].

Eine Vielzahl von Medikamenten wird primär renal ausgeschieden. Entsprechend muss bei Niereninsuffizienz die Dosis angepasst werden, um eine Überdosierung und daraus resultierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu vermeiden. Einige Arzneistoffe werden allerdings auch primär in der Leber aktiviert (Allopurinol, Spironolacton), zu potenteren (Morphin) oder toxischen Metaboliten (Pethidin) verstoffwechselt und nachfolgend renal ausgeschieden [5]. Auch bei solchen Substanzen ist eine Dosisanpassung an eine Nierenfunktionseinschränkung notwendig.

Bei einigen Arzneistoffen werden durch eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz auch nichtrenale Eliminationswege relevant beeinflusst. Als Beispiele seien eine verminderte Aktivität gewisser hepatischer Zytochrome (CYP P450) wie CYP3A4 oder CYP2C9, Glukuronyltransferasen (UGT2B7) oder Transportproteine wie organische An-

ionentransporter (OAT) oder P-Glykoprotein (P-gp) genannt [6, 7]. Entsprechend kann, wie für Propranolol und andere Arzneistoffe dokumentiert, auch die Bioverfügbarkeit bei Niereninsuffizienz deutlich erhöht sein [8]. Eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz kann auch zu Veränderungen von Verteilungsvolumen (V_d) oder Proteinbindung führen [9].

Mit welcher Präzision die Dosisanpassung an eine Nierenfunktionsstörung erfolgen soll, hängt auch vom therapeutischen Bereich der jeweiligen Substanz ab. So sind Betalaktame wie Amoxicillin oder Penicillin auch bei relativ hohen Plasmakonzentrationen sichere Arzneistoffe, während sich die Blutkonzentrationen von Aminoglykosiden, Vancomycin, Digoxin oder Lithium in einem engen Konzentrationsbereich bewegen sollten. Entsprechend kommt der Bestimmung des Blutspiegels («therapeutic drug monitoring», TDM) bei letzteren Medikamenten eine wichtige Rolle zu.

Es soll auch nicht unerwähnt bleiben, dass eine übervorsichtige Dosierung von Medikamenten in klinisch bedrohlichen Situationen zu ungenügender Wirkung des Medikaments führen und somit den Therapieerfolg gefährden kann. Beispiele sind der Einsatz von Betalaktam-Antibiotika bei Sepsis mit begleitender akuter Niereninsuffizienz oder die Applikation von Schleifendiuretika (Furosemid, Torasemid), die aufgrund eingeschränkter tubulärer Sekretion bei Niereninsuffizienz höher dosiert werden müssen.

Definition und Bestimmung der Nierenfunktion

Die Bestimmung der Nierenfunktion erfolgt am häufigsten durch die Messung des Kreatinins im Serum. Das Serum-Kreatinin ohne weitere Berechnungen erlaubt nur eine grobe Orientierung und ist für eine genaue Beurteilung ungenügend, wie folgendes Beispiel zeigt: Ein 20 Jahre alter Mann, 70 kg schwer, und eine 60 Jahre alte Frau, 50 kg schwer, haben beide ein Serum-Kreatinin von 100 $\mu\text{mol/l}$. Schätzt man mit Hilfe der Formel von Cockcroft und Gault [10] bei beiden die Kreatinin-Clearance (CCL), so ergibt das eine normale CCL von ca. 100 ml/min beim jungen Mann; bei der 60 Jahre alte Frau, bei gleichem Serum-Kreatinin, besteht jedoch eine eingeschränkte CCL von ca. 40 ml/min. Es ist deshalb unumgänglich, zur Beurteilung der Nierenfunktion nicht das Serum-Kreatinin allein zu verwenden, sondern unter Berücksichtigung von Muskelmasse, Alter und Geschlecht die CCL bzw. die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) abzuschätzen. Diese Vorgehensweise ist im Ein-

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1

Ausgesuchte Arzneistoffe, die primär renal eliminiert werden, adaptiert nach [30, 31].

Substanzklasse	Beispiele von Arzneistoffen	Renale Exkretion (%)	Bemerkungen
ACE-Hemmer	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Quilapanril und andere	Bis >90%	Prodrugs, aktive Metabolite renal eliminiert
Aminoglykosid-Antibiotika Glykopeptide	Amikacin, Gentamicin, Tobramycin Vancomycin (V)	>90%	Nephrotoxisch und enger therapeutischer Bereich! Regelmässige Spiegelbestimmung. Anpassung bei eGFR <70 ml/min (V <80 ml/min)
Antidepressiva	Lithium	100%	Enger therapeutischer Bereich! Erhaltungsdosis halbieren bei eGFR <50 ml/min, Ladedosis um 50% reduzieren bei terminaler Niereninsuffizienz
Antiepiletika	Levetiracetam (L), Gabapentin (G), Pregabalin (P), Vigabatrin (V)	>60% 90% (P)	Dosisanpassung bei eGFR <60 ml/min (P, V), eGFR <80 ml/min (L, G)
Antikoagulantien	Dabigatran	90% (und aktiver Metabolit)	eGFR 30–50 ml/min oder Alter >80: 110 mg alle 12 h, bei eGFR <30 kontraindiziert
Antimykotika	Fluconazol	80%	Bei eGFR <50 ml/min Dosisreduktion um 50%
Betablocker	Atenolol, Nadolol, Sotalol	>85%	Dosisanpassung nach Effekt
Betalaktam-Antibiotika	Penicilline, Piperacillin, Cephalosporine, Carbapeneme	>80%	Anpassung bei eGFR <30–50 ml/min. Beachte mögliche Unterdosierung!
Fibrate	Bezafibrat (B), Fenofibrat (F)	50% (B) 60% (F)	Kontraindikation für F bei eGFR <20 ml/min
Kardioaktive Steroide	Digoxin	70%	Enger therapeutischer Bereich! TDM bei Niereninsuffizienz
Orale Antidiabetika	Metformin Sulfonylharnstoffe Gliptine: Saxagliptin (Sa), Sitagliptin (Si)	60% (Sa), 80% (Si)	Gefahr der Laktatazidose, KI bei eGFR <30–50 ml/min Dosisanpassung bei eGFR <40 ml/min Dosisanpassung bei eGFR <50 ml/min (Si, Sa), KI eGFR <30 ml/min (Sa)
Virustatika	Aciclovir (A), Lamivudin (L), Ganciclovir, Penciclovir (P), Tenofovir (T)	75% (A) 90% (L) 80% (P) 82% (T)	Individuelle Anpassung bei eGFR <50–70 ml/min
Zytostatika	Cisplatin (Ci), Carboplatin (Ca), Oxaliplatin (O), Methotrexat (M)	23% (Ci) >77% (Ca) ~50% (O) 80% (M)	Ausscheidung von Methotrexat via Anionentransporter (Interaktionen mit gewissen NSAR)

KI: Kontraindikation; TDM: therapeutic drug monitoring

klang mit den Vorschriften der nationalen und internationalen Arzneimittelaufsichtsbehörden zur Festlegung einer nierenadaptierten Medikamentendosis.

Am häufigsten werden die Formeln nach Cockcroft und Gault [10], der «Modification of Diet in Renal Disease» (MDRD) [11] und der «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration» (CKD-EPI) [12] verwendet. Dabei scheint die Letztere für das ganze Spektrum der Nierenfunktion (normal und eingeschränkt) am akkuratesten zu sein und ist unserer Meinung nach den anderen Methoden vorzuziehen [12, 13]. Während die Methode nach Cockcroft und Gault den Nachteil hat, die GFR bei eingeschränkter Nierenfunktion zu überschätzen (zunehmende tubuläre Sekretion von Kreatinin), neigt die MDRD-Formel dazu, die Nierenfunktionsstörung zu überschätzen. Alle Formeln sind als App (z.B. Med Calc) oder im Internet (z.B. www.kidney.org) zugänglich.

Eine für die Arzneimitteltherapie relevante Niereninsuffizienz liegt für die allermeisten Arzneimittel dann vor, wenn die eGFR unter 60 ml/min pro 1,73 m² Körperober-

fläche liegt. Im klinischen Alltag genügt die Berechnung der eGFR. Eine Urinsammlung über 24 Stunden ist arbeits- und zeitaufwendig, häufig nicht korrekt und bietet bei klinischen Fragestellungen keinen Vorteil gegenüber den berechneten Werten [14]. Die Bestimmung von Cystatin C anstelle des Serum-Kreatinins bietet klinisch keine relevanten Vorteile [15]. Für alle Formeln wie auch für die Messung der Nierenfunktion gilt, dass sie nur im «Steady state» eine zuverlässige Beurteilung erlauben. Entsprechend ist die Aussagekraft bei Patienten mit akuter Änderung der Nierenfunktion deutlich eingeschränkt.

Prinzipien der Arzneimitteltherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion

Als Faustregel gilt, dass das Risiko für eine klinisch relevante Akkumulation signifikant ansteigt, wenn $\geq 30\%$ des Arzneistoffs unverändert renal ausgeschieden wird.

Eine Dosisanpassung solcher Substanzen erfolgt in der überwiegenden Anzahl der Fälle dann, wenn die eGFR <60 ml/min beträgt.

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kommt es zur Retention von endogen produzierten Säuren, die an Plasmaproteine (Albumin) binden und Arzneistoffe aus der Proteinbindung verdrängen können oder mit der Ausscheidung durch renal-tubulären Transport konkurrieren. Beispiele dafür sind Antiepileptika wie Valproinsäure und Phenytoin, orale Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten) oder Sulfonylharnstoffe.

Für gewisse Arzneistoffe verändert sich bei Niereninsuffizienz neben der renalen Elimination (renale Clearance) auch das Verteilungsvolumen. Die Ausbildung von Ödemen oder gar Anasarka kann zu einer Erhöhung des V_d vor allem bei gut wasserlöslichen Substanzen führen. Als wichtiges Beispiel seien die Aminoglykoside erwähnt. Wird das erhöhte Verteilungsvolumen nicht berücksichtigt und die Dosis lediglich an die erniedrigte Clearance angepasst, besteht vor allem zu Beginn einer Therapie die Gefahr von Unterdosierung und damit einer verminderten Wirksamkeit der Therapie.

In der klinischen Medizin wird häufig die Halbwertszeit (HWZ) als Marker für die Clearance verwendet, was in der Praxis zu Problemen führen kann. Clearance und HWZ hängen über die folgende Beziehung mit V_d zusammen:

$$HWZ = \frac{0,693 \cdot V_d}{Clearance}$$

Die HWZ ist somit proportional zum Verteilungsvolumen und umgekehrt proportional zur Clearance. Entsprechend kann eine verlängerte HWZ nicht nur durch eine erniedrigte Clearance (z.B. der renalen Clearance bei Niereninsuffizienz), sondern auch durch ein verändertes Verteilungsvolumen bedingt sein. Ein gutes Beispiel ist die Kinetik von Digoxin bei Niereninsuffizienz. Das V_d von Digoxin ist bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz kaum verändert, bei schwerer Niereninsuffizienz hingegen um ca. 50% erniedrigt. Entsprechend sollte die initiale Dosis (Ladedosis) reduziert und nicht nur die Erhaltungsdosis angepasst werden.

Muss bei einer Arzneimitteltherapie die Dosierung an die Nierenfunktion adaptiert werden, kann entweder die einzelne Dosis reduziert oder das Dosierintervall verlängert oder beides angepasst werden. Welches Verfahren gewählt wird, hängt vom individuellen Arzneistoff ab, die mittlere Arzneimittelkonzentration ist jeweils gleich gross. Wird das Dosierintervall erhöht, die einzelne Dosis aber konstant gehalten, resultieren grössere Schwankungen zwischen Spitzen- und Talspiegel; bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite (Digoxin, Lithium, klassische Antiepileptika) können vermehrt UAW oder eine eingeschränkte Wirksamkeit die Folge sein [9]. Für Aminoglykoside, Chinolone oder Polymyxin-Antibiotika, deren Effektivität auch von der Höhe des Spitzenspiegels abhängt, sollte, unter Berücksichtigung des postantibiotischen Effektes, eine Vergrößerung des Dosierintervalls bei gleichbleibender Dosis das primäre Vorgehen sein [16].

Renal eliminierte Arzneistoffe und assoziierte Probleme

Eine Vielzahl von Arzneistoffen wird vorwiegend renal eliminiert (Tab. 1 ) . Beispiele sind:

- Antibiotika wie zahlreiche Betalaktame (Ausnahme Ceftriaxon), Aminoglykoside oder Vancomycin
- Virustatika wie Aciclovir, Ganciclovir oder andere Nukleosidanaloga
- Zytostatika wie Platinderivate oder Methotrexat
- Antikonvulsiva wie Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam oder Vigabatrin
- Analgetika wie Morphin oder Pethidin (aktiver bzw. toxischer Metabolit)
- Digoxin, Lithium, Fluconazol, Metformin oder Dabigatran.

Ein Sonderfall sind die meisten ACE-Hemmer. Sie werden als inaktive Vorstufen enteral resorbiert, aktiviert und danach mehrheitlich als aktive Substanzen renal ausgeschieden. Eine Akkumulation im Rahmen einer Niereninsuffizienz hat klinisch kaum Konsequenzen. Durch die gewünschte Senkung des glomerulären Filtrationsdrucks kann oft ein passagerer Anstieg des Serum-Kreatinins um bis zu 30% beobachtet werden. Dieser Anstieg ist im Allgemeinen innerhalb von drei Monaten reversibel [17]. Da ACE-Hemmer die Progression der Proteinurie verzögern, stellt die chronische Niereninsuffizienz keine Kontraindikation, sondern im Gegenteil eine wichtige Indikation für diese Medikamentengruppe dar [18]. Eine Kontrolle von Kreatinin und Kalium im Blut nach Therapiebeginn wird empfohlen.

Analgetika

Bei einer eGFR von >60 ml/min können prinzipiell alle Analgetika-Klassen eingesetzt werden [19]. Vorsicht ist bei älteren Patienten geboten, die bezüglich renaler UAW durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) oder zentralnervöse Effekte von Opioidanalgetika möglicherweise empfindlicher reagieren.

Ein häufiges Problem in der Praxis ist die Wahl geeigneter Analgetika zur Schmerztherapie bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion. Während Paracetamol auch bei schwerer Niereninsuffizienz gegeben werden kann, soll die Gabe von NSAR bei Patienten mit einer eGFR <60 ml/min aufgrund der erhöhten renalen Toxizität bei bereits vorgeschädigter Niere nur kurzfristig und unter Überwachung der Nierenfunktion rezeptiert werden. Bei schlechter intravasaler Füllung (Herzinsuffizienz, Hypoproteinämie, fortgeschrittener Leberzirrhose) dürfen keine NSAR verwendet werden, da sie die Prostaglandin-abhängige Autoregulation der renalen Perfusion beeinträchtigen.

Bei den schwachen Opioidanalgetika Tramadol und Codein wird bei einer eGFR von <30 ml/min eine Dosisreduktion um 50% empfohlen. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ist zu beachten, dass Codein zu Morphin und dieses zu einem potenteren und renal eliminierten aktiven Metaboliten umgewandelt wird. Bei Pethidin, das nur zu ca. 5% unverändert renal eliminiert wird, kann es zur Akkumulation von primär renal eliminiertem Norpethidin kommen, einem neurotoxischen Meta-

Tabelle 2

Arzneistoffe mit aktiven und/oder toxischen Metaboliten, die bei Niereninsuffizienz akkumulieren können, adaptiert nach [5].

Medikament	Medikamentenklasse	Akkumulierte Substanz	Klinische Konsequenz
Allopurinol	Xanthinoxidase-Inhibitor	AM: Oxyipurinol	Gefahr vermehrter UAW (Hypersensitivität)
Codein	Opioid	AM: Morphin	Gefahr vermehrter UAW (Sedation, Atemdepression)
Morphin	Opioid	AM: Morphin-6-Glukuronid TM: Morphin-3-Glukuronid	Gefahr vermehrter UAW (Sedation, Atemdepression)
Pethidin	Opioid	TM: Norpethidin	Gefahr vermehrter UAW (Sedation, Atemdepression, Krampfanfall)
Spirolacton	AR-Rezeptor-Antagonist	AM: Canrenoat	Gefahr vermehrter UAW (Hyperkaliämie [?])
Tapentadol	Opioid	TM: Tapentadol-O-Glukuronid	Gefahr vermehrter ZNS-UAW (Krampfanfälle?)

AM: aktiver Metabolit; AR: Aldosteron-Rezeptor; TM: toxischer Metabolit; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung; ZNS: zentrales Nervensystem

boliten [20]. Die Folgen sind gehäufte zentralnervöse UAW wie epileptische Anfälle, verstärkte Sedation oder Atemdepression. Deshalb ist Pethidin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Morphin wird hepatisch zu etwa 10% zum aktiveren Morphin-6-Glukuronid umgewandelt, das renal eliminiert wird [20]. Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht daher die Gefahr der Akkumulation mit entsprechend erhöhtem Risiko für Sedation und Atemdepression. Entsprechend sollte bei einer eGFR <30 ml/min auf Morphin verzichtet oder die Dosis unter engmaschiger klinischer Beobachtung um mindestens 50% reduziert werden. Oxycodon wird primär hepatisch zu teilweise aktiven Metaboliten verstoffwechselt, die renal eliminiert werden. Methadon wird zu 10–40% unverändert renal eliminiert, der Rest hepatisch zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Aufgrund seiner langen HWZ bei wiederholter Anwendung und entsprechender Akkumulationsgefahr ist von Methadon bei schwerer Niereninsuffizienz wegen der schlechten Steuerbarkeit abzuraten. Die stark wirksamen Opiode Fentanyl und Buprenorphin werden praktisch vollständig hepatisch zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Eine Dosisanpassung ist auch bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig [19].

Niedermolekulare Heparine

Dalteparin wird primär hepatisch metabolisiert und renal ausgeschieden [21]. In prophylaktischer Dosierung von 5000 IE täglich kommt es gemäss neueren Studien auch bei schwerer Niereninsuffizienz zu keiner relevanten Akkumulation nach zehn Tagen Therapie [23]. Entsprechend wird keine routinemässige Dosisanpassung oder Messung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität empfohlen. Bei therapeutischer Dosierung von Dalteparin über im Median sechs Tage [24], nicht jedoch über drei Tage [25], wurde eine signifikante Akkumulation bei Patienten mit einer eGFR <30 ml/min beobachtet. Entsprechend sollte Dalteparin bei einer eGFR <30 ml/min nicht oder nur unter Überwachung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität über einen längeren Zeitraum in therapeutischer Dosierung verabreicht werden.

Enoxaparin wird hauptsächlich in der Leber zu Fragmenten mit geringerer Wirkung abgebaut. Die renale Ausscheidung der aktiven und inaktiven Fragmente beträgt etwa 40% der verabreichten Dosis. Es wird bei ei-

ner eGFR <30 ml/min empfohlen, die prophylaktische Dosis von Enoxaparin auf 20–30 mg/d (normale Dosierung 40 mg/d) zu reduzieren und/oder die Anti-Faktor-Xa-Aktivität zu monitorisieren [22]. Für therapeutische Indikationen sollte bei einer eGFR <30 ml/min unfraktioniertes Heparin anstelle von Enoxaparin verwendet werden [22].

Fondaparinux wird praktisch unverändert über die Niere ausgeschieden, entsprechend ist die Clearance bei schwerer Niereninsuffizienz um ein Vielfaches geringer als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Dosis von Fondaparinux zur Thromboseprophylaxe sollte bei Patienten mit einer eGFR von 30–50 ml/min um 50% reduziert werden [22]. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit zeigt, dass 1,5 mg Fondaparinux täglich in prophylaktischer Dosierung bei älteren Patienten mit einer eGFR von 20–50 ml/min ein ähnliches Sicherheitsprofil aufweisen wie dosisadaptiertes Enoxaparin [26]. Bei einer eGFR <20 ml/min ist Fondaparinux sowohl in therapeutischer als auch prophylaktischer Dosis kontraindiziert.

Orale Antikoagulantien

Die Vitamin-K-Antagonisten werden praktisch ausschliesslich hepatisch metabolisiert, und die Dosis muss bei Niereninsuffizienz nicht angepasst werden. Bei den neuen Antikoagulantien werden der orale Thrombinhemmer Dabigatran sowie sein aktiver Metabolit zu 90% unverändert renal eliminiert. Entsprechend muss bei eingeschränkter Nierenfunktion die Dosis reduziert werden (Tab. 1), und bei einer eGFR <30 ml/min darf Dabigatran wegen erhöhten Blutungsrisikos nicht eingesetzt werden.

Der Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban wird zu etwa einem Drittel unverändert renal eliminiert, was bei schwerer Nierenfunktionsstörung etwa eine Verdopplung der Faktor-Xa-Hemmung zur Folge hat. Entsprechend wird bei einer eGFR von 15–50 ml/min eine Dosisreduktion empfohlen; bei einer eGFR <15 ml/min soll Rivaroxaban nicht eingesetzt werden.

Medikamente mit renal eliminierten aktiven Metaboliten

Tabelle 2  informiert über wichtige Arzneistoffe, bei denen durch den hepatischen Metabolismus aktive und/oder toxische Metabolite entstehen. Praktisch bedeut-

Tabelle 3

Einfluss einer chronischen Niereninsuffizienz auf den hepatischen Metabolismus, adaptiert nach [7].

Arzneistoff	Veränderungen der CL _{nr} (%)	Betroffenes Enzym	Metabolismus
Captopril	-50	TPMT	Sulfoxidation
Imipenem	-58	Dihydropeptidase	
Metoclopramid	-66	CYP2D6	Dealkylierung (Sulfatierung)
Morphin	-40	UGT2B7	Glukuronidierung
Nimodipin	-87	CYP3A4	Dealkylierung
Verapamil	-54	CYP3A4	Demethylierung

CL_{nr}: nichtrenale Clearance; TPMT: Thiopurinmethyltransferase; UGT: Glukuronyltransferase**Tabelle 4**

Potentiell nephrotoxische Arzneistoffe und ihre Pathomechanismen, adaptiert nach [29, 32, 33].

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

NI: Niereninsuffizienz

same und häufig eingesetzte Medikamente sind Allopurinol, Morphin, Codein oder Pethidin [5]. Für Spironolacton, das zu renal ausgeschiedenen aktiven Metaboliten (Canreonat und 7- α -[thiomethyl-]Spironolacton) verstoffwechselt wird, wurde sowohl bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung als auch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz keine vermehrte Neigung zu Hyperkaliämie beobachtet [27, 28]. Trotzdem raten wir zur Vorsicht in Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz.

Metabolismus und chronische Niereninsuffizienz

In den letzten Jahren ist zunehmend klar geworden, dass eine chronische Nierenfunktionsstörung auch Transportvorgänge in Gastrointestinaltrakt, Niere, Leber sowie den Lebermetabolismus zahlreicher Arzneistoffe beeinflusst. Als mögliche Mechanismen werden eine veränderte Aktivität von hepatischen CYP P450, Glukuronyltransferasen und Transportproteinen diskutiert [6, 7].

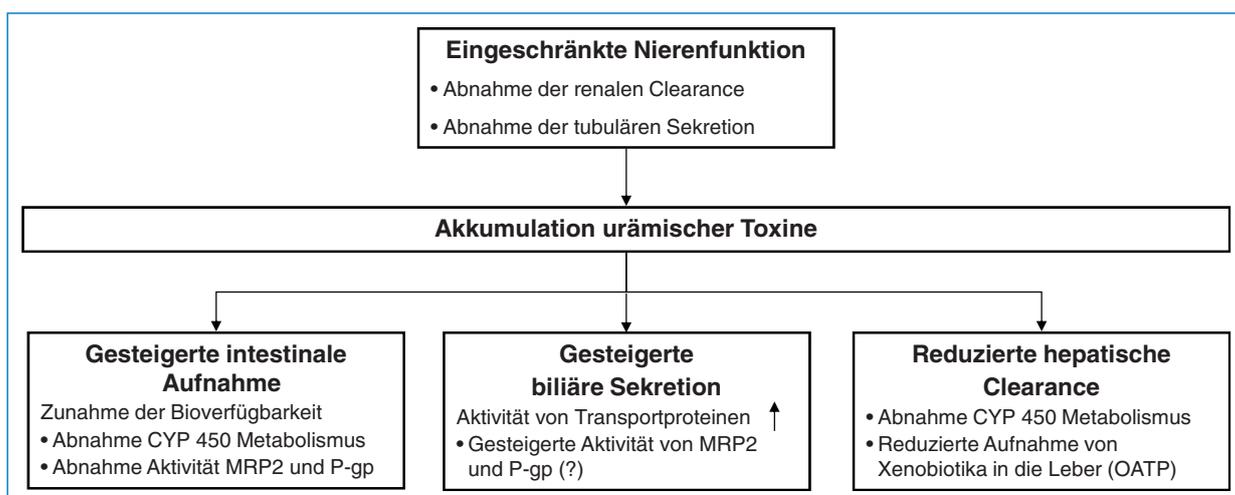


Abbildung 1

Pathophysiologie und Adaptation von Transportvorgängen und hepatischem Metabolismus bei chronischer Niereninsuffizienz, adaptiert nach [7].

Für Propranolol wurde gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz aufgrund eines verminderten First-pass-Metabolismus um bis zu 300% ansteigt [8]. Für zahlreiche Arzneistoffe wurde eine substantielle Abnahme des Lebermetabolismus (nichtrenale Clearance, CL_m) bei chronischer Niereninsuffizienz nachgewiesen (Tab. 3). Beispiele von betroffenen Enzymen sind CYP3A4, CYP2D6 oder CYP2C19. Aber auch Glukuronyltransferasen wie UGT2B7 (glukuronidiert Morphin) oder N-Azetyltransferase 2 (azetyliert Isoniazid) werden in ihrer Aktivität von einer chronischen Niereninsuffizienz negativ beeinflusst [7].

Im Gegensatz zu einigen hepatischen CYP450 konnte für wichtige Transportproteine (P-gp, «multidrug resistance protein 2», MRP2), die Xenobiotika aus Hepatozyten in die Gallenkanäle transportieren, eine Zunahme der Genexpression oder -aktivität (25–200%) im Tierversuch gezeigt werden. Im Gegensatz dazu wurde nachgewiesen, dass die Aktivität intestinaler Transportproteine (P-gp, MRP2), OATs und Kationentransporter (OCT) in der basolateralen Membran proximaler Nierentubuli in Aktivität oder Genexpression ebenfalls gehemmt werden [6, 7].

Abbildung 1 fasst die pathophysiologischen Vorgänge zusammen, die bei chronischer Niereninsuffizienz zu Veränderungen von hepatischem Metabolismus und Beeinflussung von Transportvorgängen führen.

Nephrotoxizität häufig verwendeter Arzneistoffe

Eine Vielzahl von Arzneistoffen kann aufgrund unterschiedlicher Mechanismen eine Nierenfunktionsstörung

verursachen (Tab. 4). So können zum Beispiel NSAR in vulnerablen Populationen (ältere Patienten, vorgeschädigte Niere, Hypovolämie) nicht selten eine akute, meistens reversible Niereninsuffizienz auslösen. Häufigster Mechanismus ist eine verminderte renale Synthese vasodilatierender Prostaglandine, die für die Aufrechterhaltung des renalen Blutflusses wichtig sind. Selten kann unter NSAR auch eine akute tubulointerstitielle Nephritis auftreten mit Tubulusfunktionsstörung, steriler Leukozyturie sowie Leukozytenzylinder und Eosinophilie (selten) im Urinsediment. Andere Arzneistoffe, die eine tubulointerstitielle Nephritis und andere renale Pathologien auslösen können, wurden in einer früheren Ausgabe des Schweizerischen Medizin Forums besprochen [29] und finden sich auszugsweise in Tabelle 4.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Michael Bodmer
Interdisziplinäre Notfallstation
Medizinische Universitätsklinik Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
[bodmem\[at\]juhbs.ch](mailto:bodmem[at]juhbs.ch)

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.