Journal für
Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Pharmakotherapie bei niereninsuffizienten Patienten und unter Dialysebehandlung

Maus S, Keller F

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (1), 26-29

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
ÖGES
Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Pharmakotherapie bei niereninsuffizienten Patienten und unter Dialysebehandlung

S. Maus, F. Keller

Kurzfassung: Noch zu viele Kollegen kennen nur 2 Stadien der Niereninsuffizienz: die „kompensierte" und die dekompensierte Niereninsuffizienz. Es setzt sich aber immer mehr durch, die chronische Niereninsuffizienz (CKD) in 5 Stadien einzuteilen. Etwa 20 % aller Patienten in einer Klinik haben eine eingeschränkte Nierenfunktion, die oft wegen des kreatininblinden Bereichs nicht erkannt wird. Bei Antidiabetika oder Antihypertensiva macht es durchaus Sinn, nierenunabhängige Alternativpräparate wie Gliquidon oder Metoprolol, einzusetzen. Klassische Beispiele für die Notwendigkeit einer Dosisanpassung sind Antibiotika und antivirale Substanzen. Immer häufiger wird die Dosisanpassung von Zytostatika bei Tumorpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nachgefragt. Die Dosisanpassung zielt darauf ab, die richtige Dosis und das richtige Dosierungsintervall zu finden. Nicht nur jeder Patient ist anders, sondern auch jedes Medikament. Trotzdem gelten bei jedem Patienten und für jedes Medikament einfache Gesetze. Pharmakokinetik und -dynamik formulieren solche Gesetze. Die Pharmakokinetik ist zwar eine notwendige, aber erst mit der Pharmakodynamik zusammen hinreichende Grundlage der Dosisanpassung.

Schlüsselwörter: Niereninsuffizienz, Arzneimittel, Antidiabetika, Dosisanpassung, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

Abstract: Drug Therapy in Patients with Impaired Kidney Function and on Dialysis. Some colleagues still know only 2 stages of impaired kidney function, namely the "compensated" and the "decompensated" ones. Presently, however, 5 stages of chronic kidney disease can be distinguished. About 20 % of hospital patients have impaired kidney function that remains unnoticed because of the "creatinine-blind" range. Many antidiabetic and antihypertensive drugs are eliminated by the kidneys when alternative preparations could be used that are independent from kidney function, such as gliquidon and metoprolol. Antimicrobial, antiviral, and anti-cancer drugs are classic examples that require dose-adjustments in case of impaired kidney function. Dose adjustment targets at the right dose and the right administration interval. Not only is every patient different but also every drug. Nevertheless, there are simple rules that can be applied to every patient and to each drug. Pharmacokinetics and -dynamics describe such rules. Consideration of pharmacodynamic principles is required, in addition to pharmacokinetic rules for sufficient drug dose adjustment calculations. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (1): 26–9.**

Key words: kidney dysfunction, drug therapy, antidiabetics, dose adjustment, pharmacokinetics, pharmacodynamics

Einleitung

Die verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz haben große praktische Bedeutung. Erleichtert wurde die Stadieneinteilung durch die flächendeckende Anwendung der MDRD2-Formel in den chemischen Zentrallaboratorien zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Mit der MDRD2-GFR kann unter Berücksichtigung des Geschlechts (falls weiblich) von der abhängigen Variable, nämlich dem Kreatinin (enzymatisch SCrea in mg/dl), auf die unabhängige Variable, nämlich die glomeruläre Filtrationsrate, geschlossen werden (GFR in ml/Min.). Mit zunehmendem Alter (in Jahren) nimmt die GFR ab (bezogen auf 1,73 m^2 Körperoberfläche).

$$MDRD_GFR = 175 \times SCrea^{-1,154} \times Alter^{-0,203} \times 0,742$$
(falls weiblich)

Das Stadium 1 der chronischen Niereninsuffizienz (CKD 1) mit GFR < 120 ml/Min. hat Bedeutung für epidemiologische Fragestellungen. Das Stadium 2 (CKD 2) mit GFR < 90 ml/Min. sollte bei < 65-Jährigen immer abgeklärt werden – gegebenenfalls durch eine Nierenbiopsie. Die Stadien 1 und 2 bewegen sich noch im „kreatininblinden Bereich", ab einer GFR < 60 beginnt jedoch auch das Serum-Kreatinin signifikant zu steigen. Von großer praktischer Bedeutung ist also das Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz mit GFR < 60 ml/Min. (CKD 3). Eine Ursache kann allein schon der altersphysiologische Clearance-Verlust sein. Es können aber auch behandlungspflichtige Nierenerkrankungen wie eine Glomerulonephritis zugrunde liegen. Die häufigsten Ursachen der Niereninsuffizienz sind der Diabetes mellitus und der Bluthochdruck. Die praktische Konsequenz daraus ist bei fast allen Formen der Nierenkrankheiten heute eine ACE-Hemmer-Verschreibung.

Im Stadium 4 der chronischen Niereninsuffizienz (CKD 4) mit GFR < 30 ml/Min. beginnen die spezifisch nephrologischen Aufgaben: Es müssen die Komorbiditäten chronischer Nierenerkrankungen wie Knochen, Anämie, Azidose und koronare Herzerkrankung behandelt werden. Ab CKD 4 muss eine Dosisanpassung der Arzneimittel erfolgen. Antivirale Medikamente müssen entsprechend der Nierenfunktion reduziert dosiert werden, weil sonst neuro- (Aciclovir), myelo- (Ganciclovir) oder nephrotoxische Effekte (Foscavir) oder beides (Cidofovir) entstehen.

Das Stadium 5 (CKD 5) mit GFR < 15 ml/Min. macht die regelmäßige nephrologische Betreuung erforderlich. Insbesondere müssen die Patienten auf die verschiedenen Formen der Nierenersatztherapie vorbereitet werden.

Besonderheiten bei Niereninsuffizienz

Die Klärung, ob eine Niereninsuffizienz vorliegt, und um welches Stadium der Niereninsuffizienz es sich dabei handelt, ist deshalb wichtig, weil 50 % aller Arzneimittel über die Niere

Eingelangt am 1. März 2010; angenommen nach Revision am 13. Dezember 2010; Pre-Publishing Online am 17. Jänner 2011

Aus der Sektion Nephrologie, Klinik für Innere Medizin I, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Fakultät, Universität Ulm, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Frieder Keller, Sektion Nephrologie, Klinik für Innere Medizin I, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm, D-89081 Ulm, Albert-Einstein-Allee 23; E-Mail: frieder.keller@uni-ulm.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

ausgeschieden werden und 30 % aller unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen entweder eine renale Ursache oder Auswirkung haben [1]. Probleme macht bei chronischer Niereninsuffizienz vor allem die Dauer- und weniger die Bedarfsmedikation.

Nach wie vor wichtig ist der kritische Gebrauch von Schmerzmitteln bei chronischer Niereninsuffizienz; absolut kontraindiziert sind Mischanalgetika, weil sie eine Abhängigkeit erzeugen. Hauptfeind der Nieren sind inzwischen die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARDs) wie Diclofenac, Ibuprofen und Indomethacin, die eine akute allergische interstitielle Nephritis oder bei wiederholter Exposition bleibende Nierenschäden verursachen können. Pethidin sollte bei niereninsuffizienten Patienten überhaupt nicht eingesetzt werden, weil es einen stark atemdepressiven Metaboliten hat. Morphium mit seinem nierenabhängigen, aber analgetisch aktiven Metaboliten (M6-Glucuronid) kann verschrieben werden, wenn man berücksichtigt, dass der Dosisbedarf von Morphin bei Niereninsuffizienz geringer ist.

Lithium führt bei Überdosierung zum neurologischen Bild der Athetose, es ist nephrotoxisch und bei eingeschränkter Nierenfunktion mögliche Ursache einer Lithium-Intoxikation [2]. Bei Methotrexat besteht ein „tiefes Kompartiment", in dem es bei eingeschränkter Nierenfunktion akkumuliert. Es kommt typisch für eine Kumulationskinetik im „tiefen Kompartiment" erst nach 4–8 Wochen zur anhaltenden Myelotoxizität. Ebenso sollte man unseres Erachtens vor dem Gebrauch von Enoxaparin ab einer GFR < 60 ml/Min. warnen, da Enoxaparin nicht nur eine Abhängigkeit von der Nierenfunktion, sondern im Gegensatz zu den anderen niedermolekularen Heparinen auch eine Kumulationskinetik in einem tiefen Kompartiment hat. Es kann nach 7–14 Tagen Enoxaparin zu einer unkalkulierbaren Zunahme des Blutungsrisikos kommen.

Ebenfalls warnen muss man vor dem Einsatz von Gadolinium, insbesondere den linearen Gadolinium-Präparaten. Gadolinium kann zu dem schweren Krankheitsbild der nephrogenen systemischen Fibrose führen. Gadolinium wird über die Nieren ausgeschieden. Bei GFR < 30, also CKD-Stadium 4, kann es zur Ablagerung von Gadolinium im Gewebe kommen und ein genereller Fibrosierungsprozess ausgelöst werden. Man ist also völlig davon abgekommen, bei niereninsuffizienten Patienten bevorzugt Kernspinuntersuchungen zu machen. Muss man sie trotzdem durchführen, wird allgemein empfohlen, unmittelbar nach Gadolinium-Exposition eine Dialyse durchzuführen [4].

Antidiabetika und Antihypertensiva

Wegen der Gefahr einer Hypoglykämie sind bei den Antidiabetika das Glibenclamid, aber auch das Glimepirid ab CKD 3, d. h. GFR < 60 kontraindiziert. Keine Probleme bei Niereninsuffizienz machen Gliquidon und Gliclacid. Kontraindiziert ist natürlich Metformin, obwohl es in jüngerer Vergangenheit wieder sehr populär geworden ist – sicher auch aus Kostengründen. Metaanalysen besagen, dass das Risiko einer Laktatazidose so gering sei, dass man bis zu einer GFR von 30 ml/Min. noch Metformin geben kann. Da es aber weniger gefährliche Alternativen gibt und die Laktatazidose nach wie vor eine hohe Letalität hat, sollte man Metformin ab einer GFR < 60 ml/Min. unseres Erachtens vor allem bei instabiler Nierenfunktion nicht mehr einsetzen. Keine besonderen Vorteile haben die Glinide.

Unproblematisch sind der PPAR-Agonist Pioglitazon oder Inkretinaktivatoren wie Sitagliptin. Zu beachten ist aber, dass beim Sitagliptin die Dosis ab einer GFR < 30 ml/Min. halbiert werden muss. Von großer praktischer Bedeutung ist auch die Tatsache, dass Insulin zur Hälfte vom Nierenparenchym metabolisiert wird, sodass bei Niereninsuffizienz die Insulinwirkung länger anhält. Nicht selten kommen Diabetiker mit einer Hypoglykämie in die Klinik, deren Ursache jedoch eine Nierenfunktionsverschlechterung ist.

Betreffend die Therapie mit Antihypertensiva ist von Bedeutung, dass Atenolol und Sotalol nierenabhängig kumulieren und eigentlich obsolet sind, da Metoprolol und Propranolol nierenunabhängige Alternativen darstellen. Kein Problem im Gegensatz zu früheren Annahmen sind ACE-Hemmer, AT1-Blocker und auch der Renin-Inhibitor Aliskiren bei Niereninsuffizienz. ACE-Hemmer haben eine nierenabhängige Pharmakokinetik und es genügt oft die halbnormale Dosis bei Niereninsuffizienz.

Probleme machen die Aldosteronantagonisten wie Spironolacton und Eplerenon wegen der Hyperkaliämieneigung. Diese Medikamente sollten ab einer GFR < 30 ml/Min. nicht mehr eingesetzt werden und wenn, dann immer nur niedrig dosiert und in Kombination mit einem Thiazid oder mit Furosemid oder beiden Diuretika. Es gibt Medikamente, die bei CKD 4 (also ab einer GFR < 30 ml/Min.) oder bei Dialyse überhaupt nicht mehr angewendet werden sollten, wie z. B. Cefepim, bei dem es ohne Dialyse nach 5–7 Tagen parenteraler Therapie in 8 Fällen zu einer tödlichen zentralnervösen Intoxikation kam [3].

Dosisanpassung

Das Besondere an dem CKD-Stadium 4 mit GFR < 30 ml/Min. ist die Herausforderung, Arzneimittel an die Nierenfunktion anzupassen. Beispiele von aktueller Bedeutung sind Gabapentin und Pregabalin, bei denen häufig nicht darauf geachtet wird, dass ⅓ der normalen Dosierung schon ausreicht und bei Niereninsuffizienz wirksam ist. Auch Levetiracetam muss bei CKD 4 und 5 auf ⅓–⅙ der Normaldosis reduziert werden.

Wir haben eine Umfrage unter nephrologisch tätigen Ärzten durchgeführt und dabei festgestellt, dass vor allem antimikrobielle Substanzen (bei 46 %) und Zytostatika (bei 25 %) der Befragten an erster Stelle genannt werden, wenn es um Probleme bei der Dosisanpassung geht. Es gibt eine Übersichtsarbeit, die Zytostatika in nierenunabhängige und -abhängige einteilt [5]. Calvin Kunin war der erste [6], der beschrieben hat, dass sich die Halbwertszeit vieler Medikamente bei Niereninsuffizienz verlängert. Bei wiederholter Gabe kommt es zur Akkumulation des Medikaments.

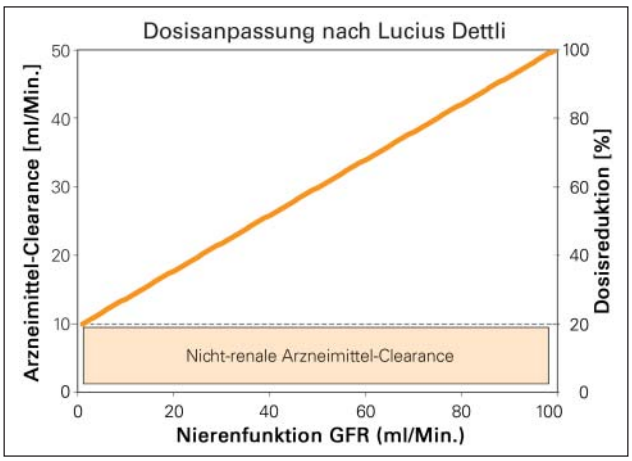

Abbildung 1: Arzneimittelelimination und Nierenfunktion. Erstellt nach Daten aus [9]. Die Arzneimittel-Clearance hängt linear von der Nierenfunktion ab. Die Dosis beispielsweise von Ampicillin muss proportional zur Clearance an die Nierenfunktion angepasst werden.

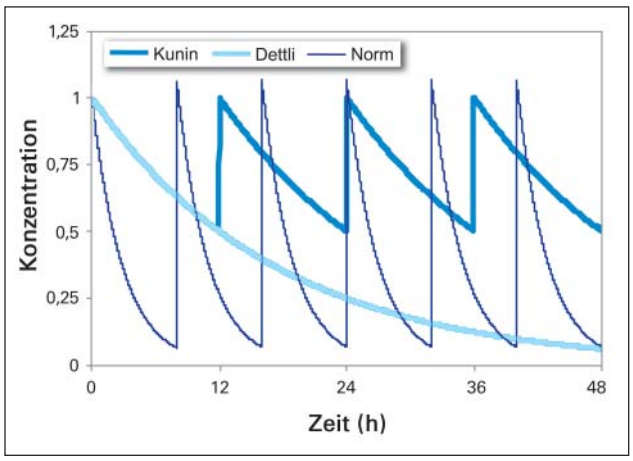

Abbildung 2: Dosisanpassung von Ampicillin bei Niereninsuffizienz. Die Kunin-Regel mit Halbierung der Startdosis [10] führt zu höheren Talspiegeln, aber häufigeren Spitzenspiegeln im Vergleich zur Dettli-Regel mit Verlängerung des Dosierungsintervalls. Erstellt nach Daten aus [9].

Für die Dosisanpassung gibt es 4 Regeln, 2 davon stammen aus der Gerontopharmakologie und 2 aus der Nephropharmakologie.

1. Für ZNS-Medikamente, also Antidepressiva, Neuroleptika, Analgetika oder Antikonvulsiva, gilt die Regel „start low, go slow“ [7].
2. Das Gegenteil gilt für Antibiotika, antivirale Substanzen und Zytostatika [8]. Die Regel „hit hard, hit fast“ hat Paul Ehrlich schon 1907 formuliert.

Diese beiden Regeln beziehen sich im Grunde nur auf die Dosis zu Therapiebeginn. Für die Dosis der Erhaltungstherapie gelten 2 weitere Regeln. Zwischen der Arzneimittel-Clearance (Cl) und der Nierenfunktion besteht eine lineare Abhängigkeit [9].

$$Cl = Cl_{fail} + (Cl_{norm} - Cl_{fail}) \times \frac{GFR}{GFR_{norm}}$$

3. Die Idee von Lucius Dettli [9] war es, aus diesem Funktionszusammenhang die Proportionalitätsregel für die Erhaltungsdosis (D) und das Dosierungsintervall (Tau) abzuleiten (Abb. 1). Wenn beispielsweise bei fehlender Nierenfunktion die Arzneimittel-Clearance auf 20 % abnimmt, muss die Dosis auf 20 % reduziert werden.

$$\frac{D}{Tau} = \left(\frac{D}{Tau}\right)_{norm} \times \frac{Cl}{Cl_{norm}}$$

4. Insbesondere für die Antibiotikatherapie auf Intensivstationen gibt es als Alternative zur Proportionalitätsregel die Halbierungsregel von Kunin [10]. Die Halbierungsregel besagt, dass bei Niereninsuffizienz mit der normalen Startdosis begonnen wird ($D_{start} = D_{norm}$) und jeweils nach einer Halbwertszeit (T½) die halbe Startdosis als Erhaltungsdosis gegeben wird.

$$\frac{D}{Tau} = \frac{½ \times D_{start}}{T_{½}}$$

Auf Intensivstationen sollte man unseres Erachtens die Kunin-Regel vorziehen (Abb. 2), weil im Vergleich zur Gefahr der Überdosierung die Unterdosierung bei Sepsis zum Tod des Patienten führen kann. Aber das ist eine Frage der Wirkung, also der Pharmakodynamik.

Pharmakodynamik

Generell gilt in der Pharmakodynamik die Hill-Gleichung. Es gibt eine Konzentration des halbmaximalen Effekts (CE50) und den Hill-Koeffizient (H). Furosemid und Torasemid kann man als Beispiele dafür anführen, dass bei Niereninsuffizienz die Konzentration des halbmaximalen Effekts höher ist ($CE50_{fail} > CE50_{norm}$), weil eine bis zu 10-fach höhere Dosierung erforderlich ist für einen ausreichenden diuretischen Effekt.

$$E = \frac{E_{max}}{1 + \left(\frac{CE_{50}}{C}\right)^{H}}$$

Für zeitabhängige Antiinfektiva (Betalaktam-Antibiotika und antivirale Substanzen) gilt, dass der Hill-Koeffizient $H > 1,5$ ist. Die kontinuierliche Infusion ist für Betalaktame wie Oxacillin also besser [11]. Für konzentrationsabhängige Antiinfektiva (Aminoglykoside, Chinolone) gilt aber, dass der Hill-Koeffizient $H < 1,5$ ist, sodass die Verlängerung des Dosierungsintervalls besser ist als die Reduktion der Dosis [12], wie für Ciprofloxacin gezeigt (Abb. 3).

Prädialyse- und Dialysemedikamente

Bei Dialysepatienten gilt es, einige Besonderheiten der Arzneimitteltherapie zu beachten: Studien wie TREAT, CREATE und CHOIR haben bei Prädialyse-Patienten gezeigt, dass hohe Gaben von Erythropoese-stimulierenden Präparaten kontraproduktiv sind [13]. Unseres Erachtens sollte man einen Ziel-Hämoglobinwert von 10 mg/dl empfehlen. Bevor man Blutbildungshormone gibt, sollte man Eisen geben. Eisen wird aber bei Nierenpatienten wegen des erhöhten Hepcidins enteral schlecht aufgenommen, weshalb es intravenös gegeben durchaus Sinn macht.

Große Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass die Therapie mit aktiven Vitamin-D-Präparaten in der Prädialysephase mit

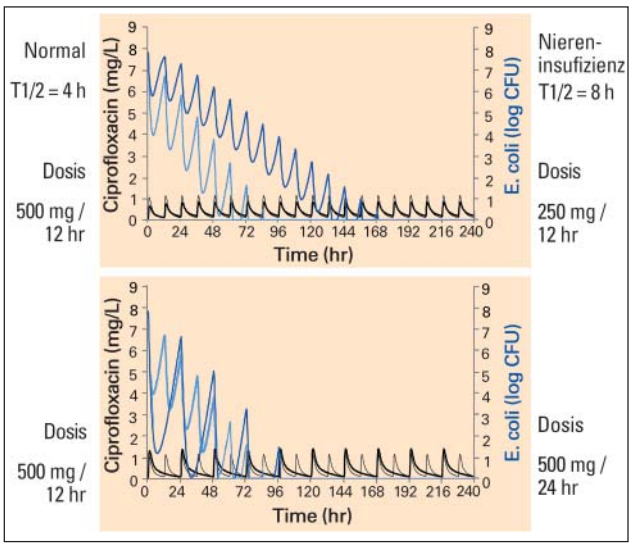

Abbildung 3: Dosisanpassung von Ciprofloxacin. Mod. nach [12]. Wenn sich bei Niereninsuffizienz die Halbwertszeit von 4 auf 8 Stunden verdoppelt, ist es besser, nicht die Dosis zu halbieren, sondern das Intervall zu verdoppeln. Mit der halbierten Dosis (250 mg/12 h) dauert es 168 Stunden, bis E. coli eliminiert ist (oben), bei Verdopplung des Intervalls (500 mg/24 h) wird der Keim schon nach 96 Stunden eliminiert, wie bei normaler Nierenfunktion (unten).

einer geringeren Sterblichkeit einhergeht [14]. Problem hierbei ist die Überwachung der Kalziumspiegel und des Ca-×-PO4-Produkts.

Der Azidoseausgleich in der Prädialysephase mit Bikarbonat-Tabletten schützt nicht nur vor Osteopathie und Malnutrition, sondern verlangsamt auch den progressiven Nierenfunktionsverlust [15]. Bei den Phosphatbindern gilt ein Stufenschema. Man beginnt mit Kalziumazetat. Bei Unwirksamkeit muss man Sevelamer, gegebenenfalls auch das neue Sevelamer-Karbonat als Pulver geben. Aluminiumhaltige Phosphatbinder oder Lanthan sollte man unseres Erachtens nur zeitlich befristet geben, also höchstens 4 Wochen und nur in begründeten Fällen.

Die Prävention der kardiovaskulären Sterblichkeit mit Statinen macht bei Dialysepatienten paradoxerweise wenig Sinn. Atorvastatin und Rosuvastatin haben in großen klinischen Studien eine reverse Epidemiologie erkennen lassen: Niedrige Cholesterinwerte wiesen auf Malnutrition und höhere Sterblichkeit hin.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor hat Referentenhonorare von den Firmen Novartis, Roche und Ratiopharm erhalten.

Relevanz für die Praxis

Das Stadium 1 der chronischen Niereninsuffizienz (CKD 1) ist wichtig für Epidemiologie. CKD 2 muss diagnostisch abgeklärt werden (Nierenbiopsie bei jungen Patienten). CKD 3 erfordert nierenunabhängige und alternative Medikamente wie Gliquidon oder Metoprolol. CKD 4 und 5 erfordern eine Dosisanpassung der Medikamente und Therapie der Komorbiditäten (Calcitriol, Bicarbonat, ACE-Hemmer, Erythropoetin, Eisen). Im Stadium CKD 5 ist an eine rechtzeitige Vorbereitung zur Nierenersatztherapie zu denken.

Literatur:

1. Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. Arch Intern Med 2005; 165: 790–5.
2. Bendz H, Schön S, Attman PO, et al. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. Kidney Int 2010; 77: 219–24.
3. Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 966–70.
4. Kielstein JT, Schiffer M. [Nephrogenic systemic fibrosis: a rare disease with grave consequences]. Internist (Berl) 2010; 51: 39–44.
5. Li YF, Fu S, Hu W, et al. Systemic anticancer therapy in gynecological cancer patients with renal dysfunction. Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 739–63.
6. Kunin CM, Rees SB, Merrill JP, et al. Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. I. Tetracycline and chlortetracycline. J Clin Invest 1959; 38: 1487–97.
7. Gurwitz JH. Start low and go slow: dosing of antipsychotic medications in elderly patients with dementia. Arch Intern Med 1995; 155: 2017–8.
8. Aymanns C, Keller F, Maus S, et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 314–27.
9. Dettli L. Drug dosage in renal disease. Clin Pharmacokinet 1976; 1: 126–34.
10. Kunin CM. A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. A table of recommended doses and factors governing serum levels. Ann Intern Med 1967; 67: 151–8.
11. Hughes DW, Frei CR, Maxwell PR, et al. Continuous versus intermittent infusion of oxacillin for treatment of infective endocarditis caused by methicillin-susceptible staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 2014–9.
12. Czock D, Rasche FM. Dose adjustment of ciprofloxacin in renal failure: reduce the dose or prolong the administration interval? Eur J Med Res 2005; 10: 145–8.
13. Singh AK. Does TREAT give the boot to ESAs in the treatment of CKD anemia? J Am Soc Nephrol 2010; 21: 2–6.
14. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, et al. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1613–9.
15. De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 2075–84.

Prof. Dr. med. Frieder Keller

1976 Promotion am Universitätsklinikum der Freien Universität Berlin, 1986 Habilitation an der Freien Universität Berlin, 1986 Internist, 1987 Nephrologe. 1997 C3-Professur für Nephrologie an der Universität Ulm, seit 2005 klinischer Pharmakologe.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**