

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Medikamentöse Behandlung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Alscher MD

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2011; 15

(2), 7-10

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Medikamentöse Behandlung bei eingeschränkter Nierenfunktion

M. D. Alscher

Kurzfassung: Der demographische Wandel führt dazu, dass schon heute bis zu 15 % der Gesamtbevölkerung eine eingeschränkte Nierenfunktion (CKD) haben. Dies führt zur Beeinflussung der Pharmakokinetik zahlreicher Arzneistoffe. Insbesondere kleinmolekulare Substanzen werden renal ausgeschieden und es müssen Dosisanpassungen erfolgen. Häufig handelt es sich hier um Anionen oder Kationen, die über die entsprechenden Transporter (z. B. OATP) sezerniert werden. Für den proximalen Tubulus sind dies die gängigen Diuretika (Furosemid, Thiazide, Amilorid etc.) und einige Antibiotika (Penicillin, Gentamycin etc.). Neben der renalen Sekretion gibt es auch eine extrarenale Sekretion, welche überwiegend über die Leber erfolgt.

Es ist jedoch festzuhalten, dass insbesondere bei älteren Patienten die renale Elimination wesentlich ist für die pharmakokinetischen Änderungen, die mit zunehmendem Alter auftreten.

Schlüsselwörter: Nieren, Pharmakotherapie, P-Glykoprotein, chronische Nierenerkrankung, Clearance, Pharmakokinetik

Abstract: Pharmacotherapy in Conjunction with Impaired Kidney Function. The demographic shift leads to increasing numbers of people with impairment of kidney function (CKD). Impairment of kidney function often is cause for changes in the pharmacokinetics of

drugs. Especially drugs with low molecular weight are excreted by the kidneys. Very often, the molecules are anions or cations and are excreted by special transporters (OATPs). In the proximal tubulars, this is the fact for diuretics (furosemide, thiazides, amilorid) and some antibiotics (penicillin, gentamycin). However, besides the renal excretion, there is also some non-renal excretion, mostly by bile. For the increasing population of elderly people, renal secretion is more important. **J Hypertonie 2011; 15 (2): 7–10.**

Key words: kidney, pharmacotherapy, P-glycoprotein, chronic kidney disease, clearance, pharmacokinetics

■ Einleitung

Aufgrund des demographischen Wandels mit zunehmend älteren Patienten mit chronischen Erkrankungen findet sich auch vermehrt das Krankheitsbild der eingeschränkten Nierenfunktion. Für die USA wurde ermittelt, dass der Anteil von Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion in der Gesamtbevölkerung mittlerweile > 15 % beträgt [1]. Der Diabetes mellitus findet sich vergleichsweise nur in 7,7 % (Abb. 1). Damit ist es für jeden Arzt wichtig, sich auch mit dem Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf den Stoffwechsel von Arzneimitteln zu beschäftigen.

■ Grundsätze der Pharmakologie

Man unterscheidet zwischen Pharmakodynamik und Pharmakokinetik. Die Pharmakodynamik handelt von der Wirkung von Pharmaka auf den Organismus. Hier sind vor allem die rezeptor- und nicht-rezeptorvermittelten Wirkungen gemeint. Im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Nierenfunktion wichtiger ist die Pharmakokinetik, dies ist die Beschreibung des Einflusses des Organismus auf Pharmaka. Hier sind Begriffe wie Aufnahme, Verteilung, Elimination durch Metabolismus und Elimination durch Exkretion wichtig.

■ Clearance

Clearance bedeutet die Entfernung einer bestimmten Substanz (exo- oder endogen) aus dem Blut als Leistung des Or-

ganismus. Für die Kreatinin-Clearance der Niere bedeutet dies: Aus der renalen Clearance einer bestimmten Indikatorsubstanz, die tubulär weder sezerniert noch rückabsorbiert werden kann, kann z. B. die glomeruläre Filtrationsrate der Niere bestimmt werden. Ist die renale Clearance einer Substanz größer als die glomeruläre Filtrationsrate, dann muss eine Sekretion vorliegen. Ist diese kleiner als die glomeruläre Filtrationsrate, dann muss eine Rückresorption vorliegen. Weitere komplizierte Zusammenhänge sind ebenfalls denkbar, dienen aber hier nicht dem Verständnis. Ein weiterer Begriff, welcher im Zusammenhang mit der Clearance wichtig ist, ist die so genannte „area under the curve“ (AUC). Aus dem Gesetz der korrespondierenden Flächen ergibt sich, dass wenn eine Clearance kleiner als eine andere ist ($Cl_2 < Cl_1$), sich die AUCs reziprok verhalten (Abb. 2). Damit besteht bei eingeschränkter Clearance länger ein wirksamer Arzneimittelspiegel. Die Änderungen der Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion sind insbesondere für Arzneimittel relevant, die überwiegend renal eliminiert werden, unabhängig davon, ob diese filtriert werden (dann entspricht die Clearance in etwa der glomerulären Filtrationsrate), ob diese



Abbildung 1: Verteilung von Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus (DM) und Herzschwäche in der amerikanischen Bevölkerung. Aus: „United States Renal Data System“ (USRDS) (http://www.usrds.org/2010/slides/flash/vol1_01_nhanes_10/aP%20Lite%20Flash/index.html [gesehen 19.04.2011]).

Eingelangt am 29. November 2010; angenommen nach Revision am 4. April 2011

Aus der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Zentrum für Innere Medizin, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Mark Dominik Alscher, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie, Zentrum für Innere Medizin, Robert-Bosch-Krankenhaus, D-70378 Stuttgart, Auerbachstraße 110; E-Mail: dominik.alscher@rbk.de

sezerniert (korreliert mit der Tubulusfunktion), resorbiert (auch dies eine Funktion der Tubulusfunktion) oder verstoffwechselt werden (Tubulusfunktion). Die reine Filtration ist abhängig vom Molekulargewicht. Substanzen bis zu einem Molekulargewicht von 20.000 Dalton (dazu gehören die meisten Antibiotika) werden im Regelfall filtriert. Das heißt, mit Rückgang der glomerulären Filtrationsrate erfolgt dann auch eine geringere Filtration. Die Zusammenhänge sind jedoch auch dadurch noch komplexer, dass nur der ungebundene Anteil eines Medikaments filtriert werden kann. Es ergibt sich dadurch die Formel

$$Cl_{Ren} = GFR \times fu$$

Cl_{Ren}: renale Clearance; GFR: glomeruläre Filtrationsrate;
fu: ungebundener Anteil des Medikaments

Sind bei einer Substanz 100 % ungebunden, ergibt sich aus den Zusammenhängen GFR = 125 ml/Min., renaler Blutfluss = 1200 ml/Min., dass etwa 11 % des Blutes pro Zeiteinheit gereinigt werden.

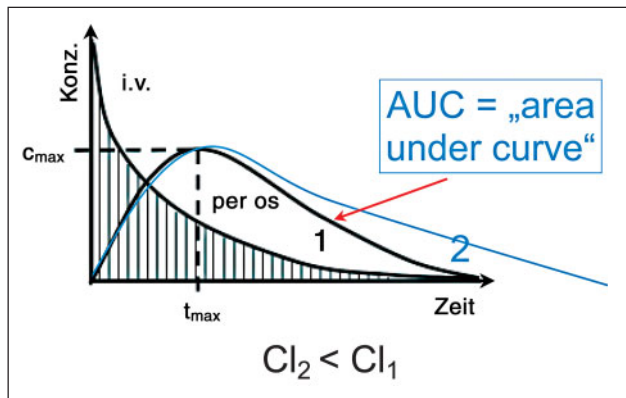


Abbildung 2: Gesetz der korrespondierenden Flächen

Renal sezernierte Substanzen finden sich vielfach. Häufig handelt es sich hier um Anionen oder Kationen, die über die entsprechenden Transporter (z. B. OATP) sezerniert werden. Für den proximalen Tubulus sind dies die gängigen Diuretika (Furosemid, Thiazide, Amilorid etc.), einige Antibiotika (Penicillin, Gentamycin etc.) und, ganz wichtig für das Verständnis der Entstehung von Gicht bei Diuretikatherapie, Harnsäure. Das erhöhte Risiko von Gichtanfällen bei Diuretikatherapie ergibt sich daraus, dass häufig Diuretika bei Erkrankungen mit reduziertem effektivem Blutvolumen (Herzinsuffizienz) eingesetzt werden. Dies stimuliert die proximale Rückresorption. Hierdurch erfolgt eine vermehrte Rückresorption von z. B. auch Harnsäure. Weiterhin erfolgt eine aktive Sekretion durch den gleichen Transporter (OATP) für Harnsäure und Schleifendiuretika, aber auch Thiazide. Über diese Konkurrenz kommt es zu einem relativen Anstieg der Harnsäure und aufgrund der vermehrten proximalen Rückresorption zu deutlich erhöhten Harnsäurespiegeln (Abb. 3). Kommt nun ein saures Milieu z. B. durch Minderperfusion der Peripherie hinzu, erklärt dies über viele Faktoren das erhöhte Risiko für einen Gichtanfall [2].

Natürlich gibt es neben der renalen Sekretion auch eine extrarenale Sekretion, welche überwiegend über die Leber erfolgt. Es ist jedoch festzuhalten, dass insbesondere bei älteren Patienten die renale Elimination für die pharmakokinetischen Änderungen wesentlich ist, die mit zunehmendem Alter auftreten. Erklärt wird diese zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion mit zunehmendem Alter histologisch durch einen vermehrten Anteil sklerotischer Glomeruli (Abb. 4) [3]. In einer Übersichtsarbeit konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter, nimmt man z. B. für die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate die errechnete Kreatinin-Clearance mittels Cockcroft-Gault, nahezu kein Patient mehr eine normale Nierenfunktion hat [4].

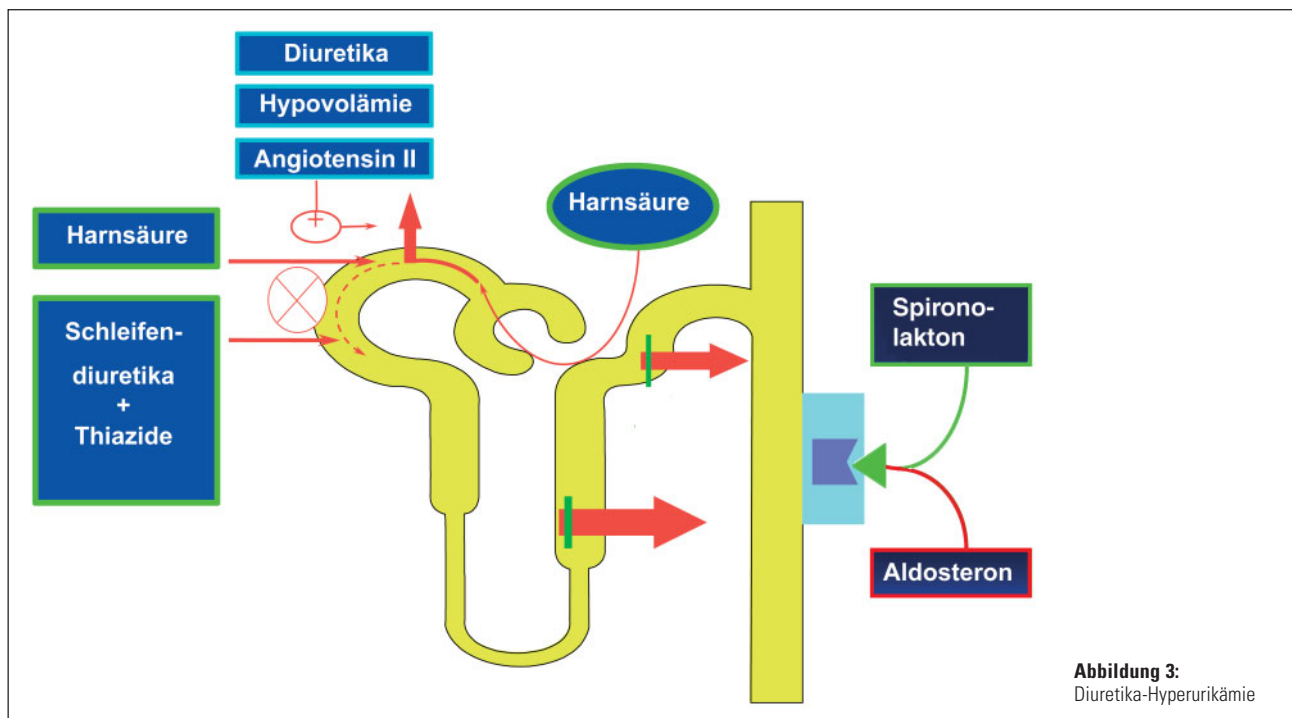


Abbildung 3: Diuretika-Hyperurikämie



Abbildung 4: Anzahl vernarbter Glomeruli in Abhängigkeit vom Alter. Reprinted from [American Journal of Kidney Diseases, vol 34, issue 5; Neugarten J, Gallo G, Silbiger S, Kasiske B. Glomerulosclerosis in aging humans is not influenced by gender, pp. 884–8, © 1999], with permission from the National Kidney Foundation, Inc.

Interessant ist jedoch, dass neben diesem ganz einfachen Rückgang der glomerulären Filtration auch aktive Sekretionsvorgänge Änderungen unterworfen sein können. Dies lässt sich am Beispiel der renalen Clearance von Digoxin zeigen [5].

Bei Unterfunktion der Schilddrüse findet sich eine gesteigerte Empfindlichkeit von Digoxin. In den 1960er-Jahren konnte bereits gezeigt werden, dass die Pharmakokinetik von Digoxin erheblich verändert ist. Diese Änderung in der Pharmakokinetik des Digoxins wurde auf die mit einer Abnahme des Herzzeitvolumens einhergehende Änderung der Nierenfunktion zurückgeführt. Da jedoch die Änderung der renalen Clearance des Digoxins größer als die Änderung der Funktion ist, müssen auch andere Faktoren für die veränderte Kinetik verantwortlich sein. Es konnte gezeigt werden, dass Resorption, Verteilung und Elimination von Digoxin in erheblichem Umfang durch das Transportprotein P-Glykoprotein beeinflusst werden [5]. In einer eigenen Untersuchung fand sich

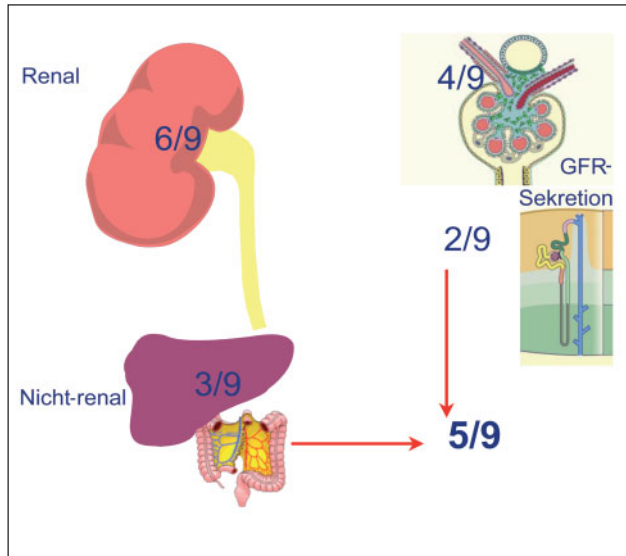


Abbildung 5: Pharmakokinetik von Digoxin

dadurch beispielsweise bei Unterfunktion zwar ein Rückgang der Kreatinin-Clearance um 21 %, die AUC stieg jedoch deutlich höher an (35 %) und damit korrespondierend die Clearance. Aus einer Berechnung zeigte sich, dass die glomeruläre Filtration von Digoxin für 4/9 der Änderung der Pharmakokinetik verantwortlich ist, 5/9 sind aktive Sekretionsprozesse, davon 2/9 durch Sekretion im Bereich der Niere und 3/9 im Bereich der Leber (Abb. 5). Simplifikationen für das Verständnis erfahren dadurch Grenzen und beschäftigt man sich im Detail mit der renalen Pharmakokinetik von Arzneimitteln, kommen noch weitere Aspekte in Betracht. Dies soll der Vollständigkeit halber erwähnt werden.

■ Pharmakokinetik bei eingeschränkter Herzfunktion

In jüngster Zeit wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen chronischer Nierenerkrankung und Herzinsuffizienz gezeigt. Dies ist neben dem Vorhandensein klassischer Risikofaktoren vor allem der vermehrten Inflammation, Störung

Tabelle 1: Dosisanpassung für ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker bei eingeschränkter Nierenfunktion

Wirkstoff	Dosis in mg/d bei CrCl 10–30 ml/Min.	Dosis in mg/d bei CrCl 0–10 ml/Min.
Benazepril	5 mg/d	5 mg/d
Fosinopril	100 %	100 %
Lisinopril	5 mg/d	2,5 mg/d
Ramipril	25 %	25 %
Candesartan	100 %	50 %
Eprosartan	100 %	100 %
Irbesartan	100 %	100 %
Losartan	100 %	100 %
Olmesartan	100 %	100 %
Telmisartan	100 %	100 %
Valsartan	100 %	75 %

CrCl: Kreatinin-Clearance

Tabelle 2: Dosisanpassung für Betablocker bei eingeschränkter Nierenfunktion

Wirkstoff	Aktive Metaboliten	Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion
Acebutolol	+	+
Atenolol	–	+
Betaxolol	–	+
Bisoprolol	–	+
Carvedilol	+	–
Esmolol	–	–
Labetalol	–	–
Metoprolol	–	–
Nebivolol	–	–
Pindolol	–	–
Propranolol	+	–
Sotalol	–	+

Tabelle 3: Dosisanpassung für Kalziumantagonisten bei eingeschränkter Nierenfunktion

Wirkstoff	Verlängerung der HWZ HWZ bei Niereninsuffizienz	Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion
Amlodipin	–	–
Diltiazem	–	–
Felodipin	–	–
Isradipin	–	–
Nicardipin	–	–
Nifedipin	–	–
Nimodipin	–	–
Nisoldipin	–	–
Nitrendipin	–	–
Verapamil	–	–

HWZ: Halbwertszeit

des Kalzium-Phosphat-Haushaltes und der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz geschuldet [6]. Dadurch kommt es nicht nur zu einer Addition, sondern zu einer Amplifikation klassischer Risikofaktoren. Bei eingeschränkter Herzfunktion findet sich darüber hinaus eine Einschränkung des effektiven Blutvolumens mit konsekutiv eingeschränkter Perfusion der Nieren. Auch dadurch alleine findet sich ein Rückgang der glomerulären Filtrationsrate. Für die Therapie der Herzinsuffizienz mittels Hemmung der Aldosteronrezeptoren in Endothel- und Muskelzellen konnte ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Beispielsweise hat die RALES-Studie eine verminderte Mortalität bei Herzinsuffizienz über 24 Monate aufzeigen können [7]. Allerdings kam es unter dieser Therapie zu einer erhöhten Rate von Hyperkaliämien. Das erklärt sich dadurch, dass die Niere das wichtigste Ausscheidungsorgan für Kalium ist. Unter Therapie einer Herzinsuffizienz findet sich in zahlreichen Studien eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion (in bis zu 35 % der behandelten Patienten) [8]. Auch ist zu erwähnen, dass die Therapie der Herzinsuffizienz bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht durchgehend evidenzbasiert ist. Es gibt für das Stadium III kaum und ab Stadium IV keine Evidenz für die „klassischen“, prognostisch wirksamen Pharmaka. Dies unterstreicht erneut, dass die Pharmakokinetik einer Arzneimitteltherapie bei gleichzeitig bestehender eingeschränkter Nierenfunktion Limitationen hat. Für die Gabe von ACE-Hemmern kann hinsichtlich der Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion auf Tabelle 1 verwiesen werden. Für Betablocker sind ebenfalls Akkumulationen bei eingeschränkter Nierenfunktion beschrieben (Tab. 2), wobei Kalziumantagonisten keiner Dosisanpassung bedürfen (Tab. 3).

Zusammenfassende Beurteilung

Die Arzneimitteltherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion wird zunehmend wichtiger. Auf den ersten Blick ist viel über die zunehmende Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate erklärt. Aufgrund des demographischen Wandels müssen wir zunehmend mit älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion rechnen. Geht man ins Detail, so finden sich jedoch neben der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate doch zahlreiche Effekte, die über die Beeinträchti-

gungen der Sekretion erklärt werden können. Wichtig ist, dass dem Arzt erinnerlich ist, dass bei der Arzneimitteltherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion Eigenheiten bestehen. Das Detailwissen muss im Regelfall über Nachschlagewerke oder informationstechnologiegestützte Verordnungstools abgerufen werden. Als ein Beispiel kann die Website

<http://www.dosing.de>

genannt werden, wo die Dosisanpassungen für alle gängigen Substanzen einsehbar sind.

Relevanz für die Praxis

Eine verantwortungsbewusste Pharmakotherapie setzt die Kenntnis der Nierenfunktion voraus, die besonders bei alten Menschen regelhaft eingeschränkt ist. Renal eliminierte Medikamente müssen gegebenenfalls in reduzierter Dosis verordnet werden. Hilfreich für den verschreibenden Arzt sind Websites wie z. B.

<http://www.dosing.de>

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: S13–S20.
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 267–72.
- Neugarten J, Gallo G, Silbiger S, et al. Glomerulosclerosis in aging humans is not influenced by gender. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 884–8.
- Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, et al. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int* 2004; 65: 649–53.
- Burk O, Brenner S, Hofmann U, et al. The impact of thyroid disease on the regulation, expression, and function of abcb1 (mdr1/p-glycoprotein) and consequences for the disposition of digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 685–94.
- Alscher MD. Herz und Niere – von der Risikostratifikation bis zu Wechselwirkungen der medikamentösen Therapie. *Kardiologie* 2009; 3: 489–98.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
- Shlipak MG. Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 917–24.

Prof. Dr. med. Mark Dominik Alscher

1984–1990 Studium der Humanmedizin in Freiburg. 1992 Approbation. 1997 Facharzt für Innere Medizin, 1998 Oberarzt. Auslandsaufenthalte 1998 an der Beth Israel Deaconess, Harvard Medical School, Boston und 2002 am University of Colorado Health Science Center, Denver. 2002 Gebietsbezeichnung Nephrologie. 2004 Habilitation an der Universität Tübingen, 2005 Zusatzbezeichnung Hypertensiologie DHL. Seit 2009 Ärztlicher Direktor des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)