

CADDy - Rationale Dosierung von Arzneistoffen bei Nierenersatzverfahren

J.A. Preisenberger (1), O.R. Frey (1), A. Köberer (2), T. Fuchs (2), S. Helbig (2), A.C. Röhr (1) und A. Brinkmann (2)

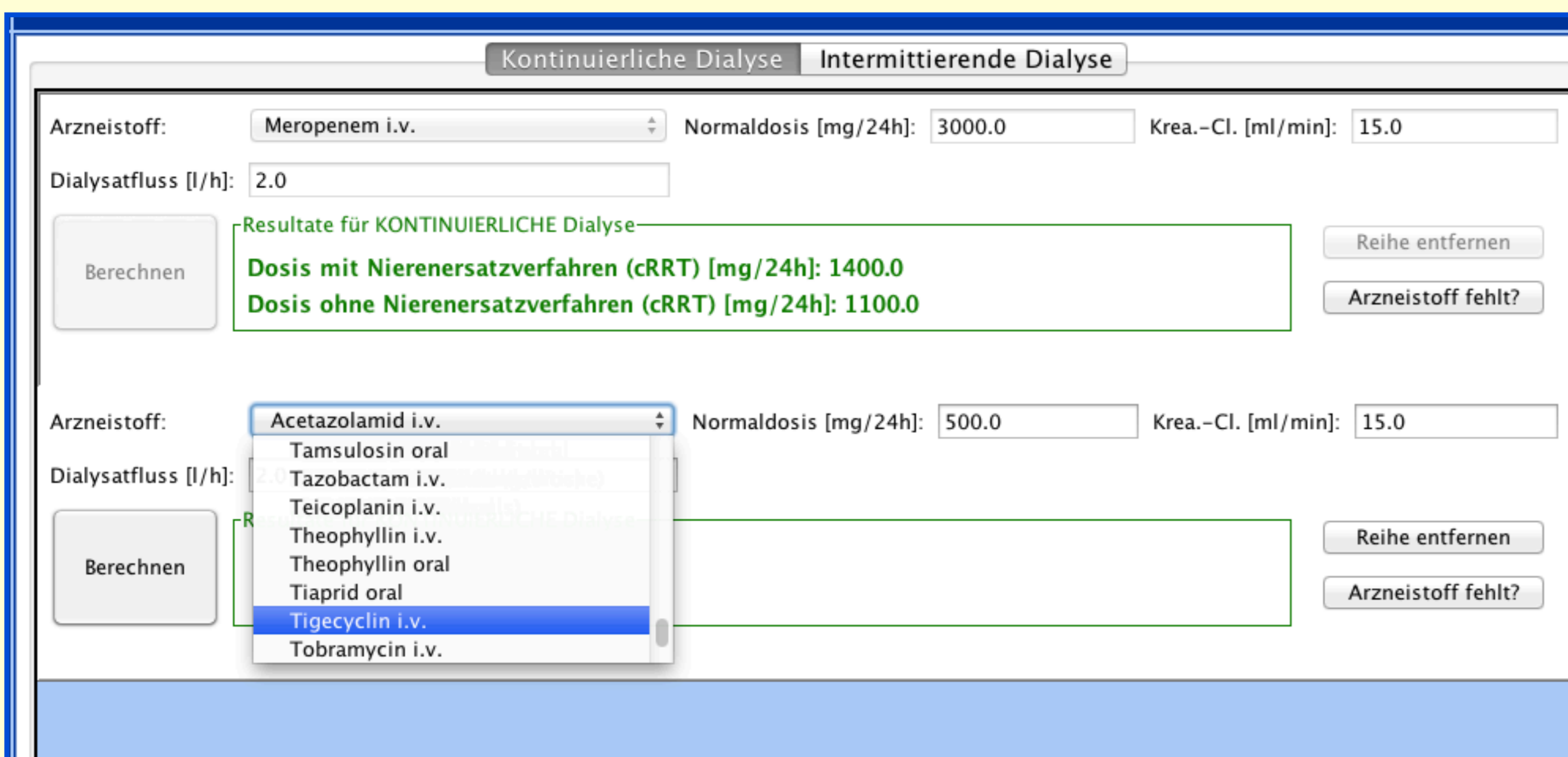
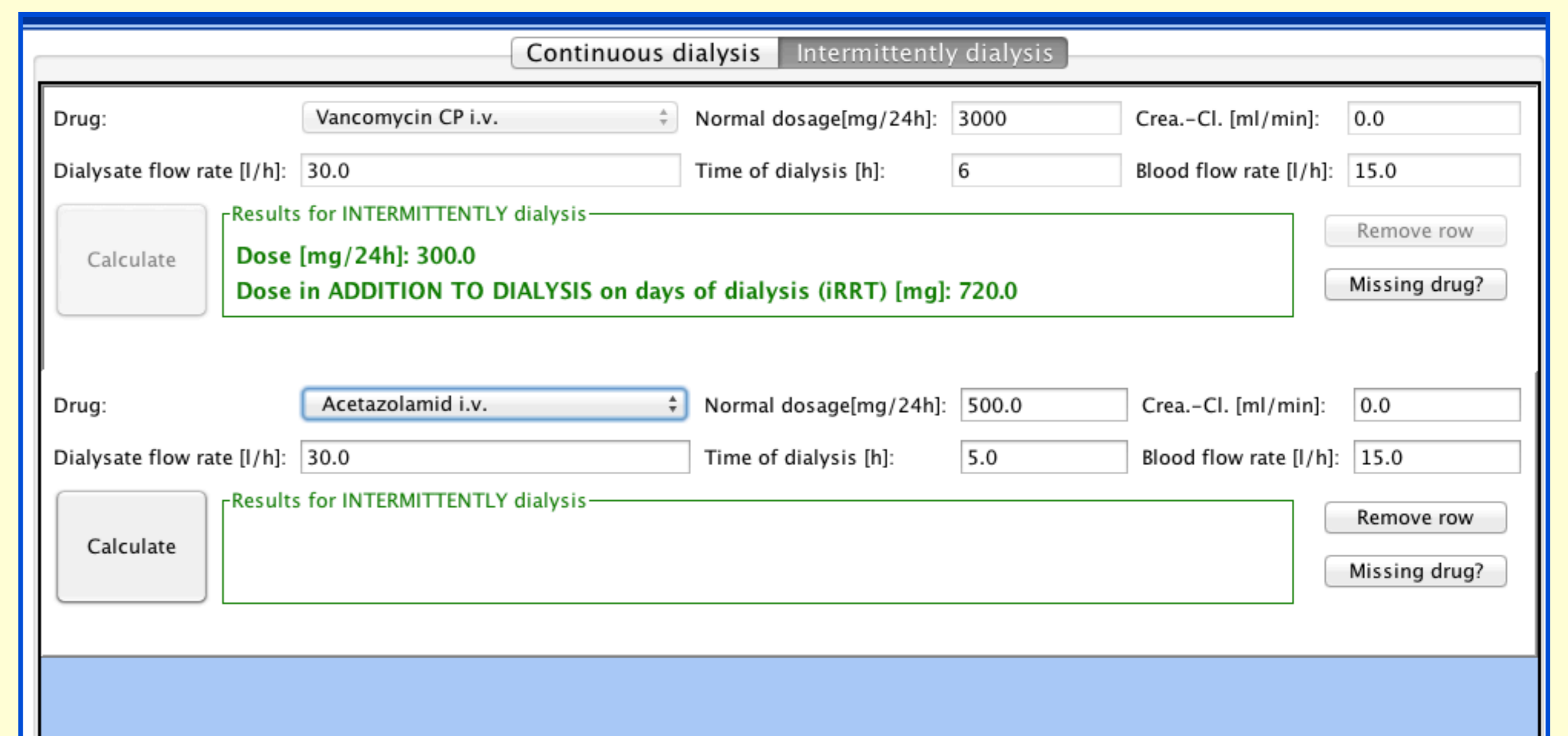
(1) Apotheke und (2) Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und spezielle Schmerztherapie
Kliniken Landkreis Heidenheim gGmbH

Hintergrund

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.

Fragestellung

Kann bei Patienten, die mit kontinuierlichen oder intermittierenden Nierenersatzverfahren behandelt werden, auf Basis bekannter kinetischer Daten und der gewählten Dialyseparameter eine rationale Dosierung von Arzneimitteln berechnet werden?

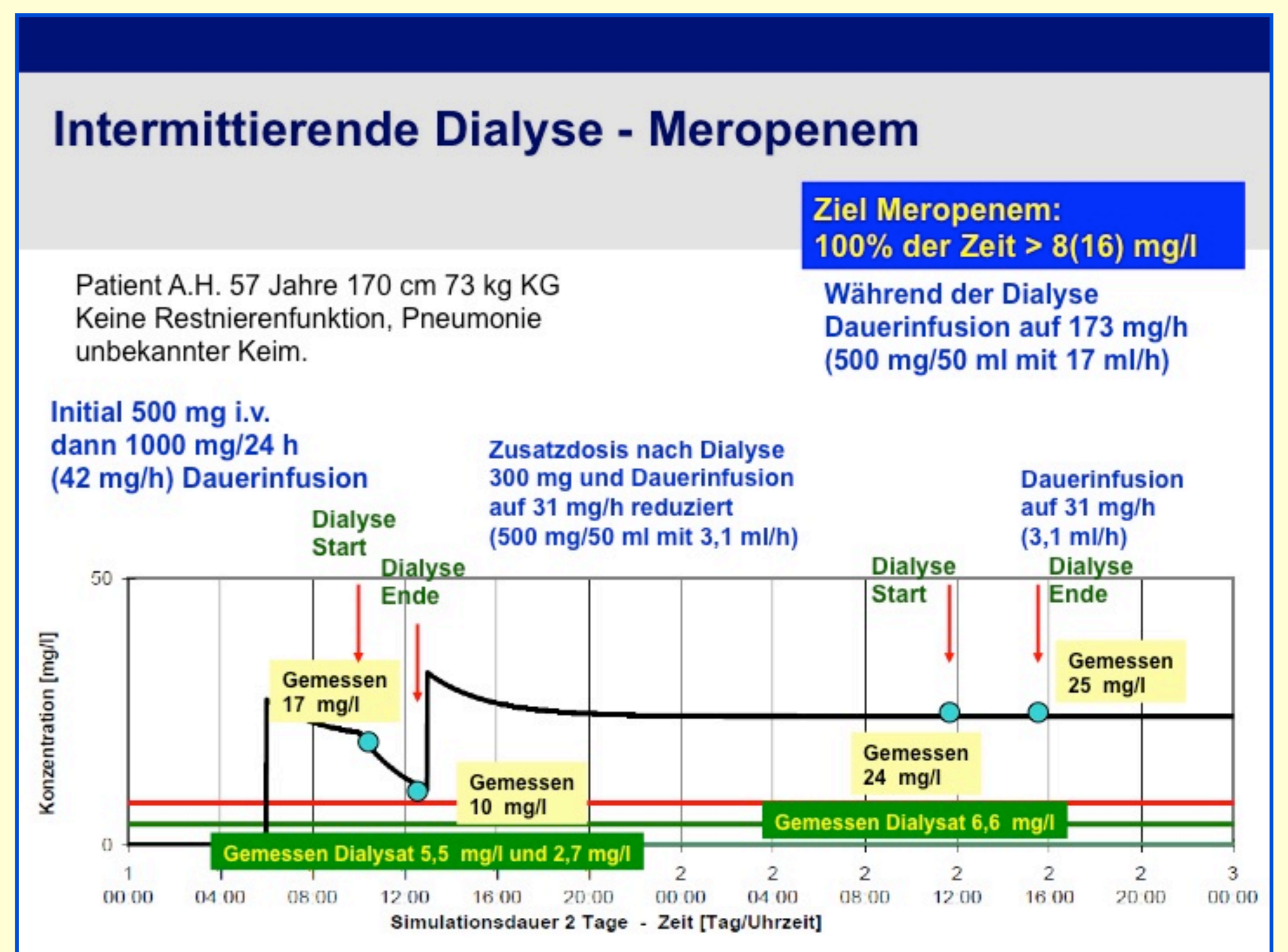
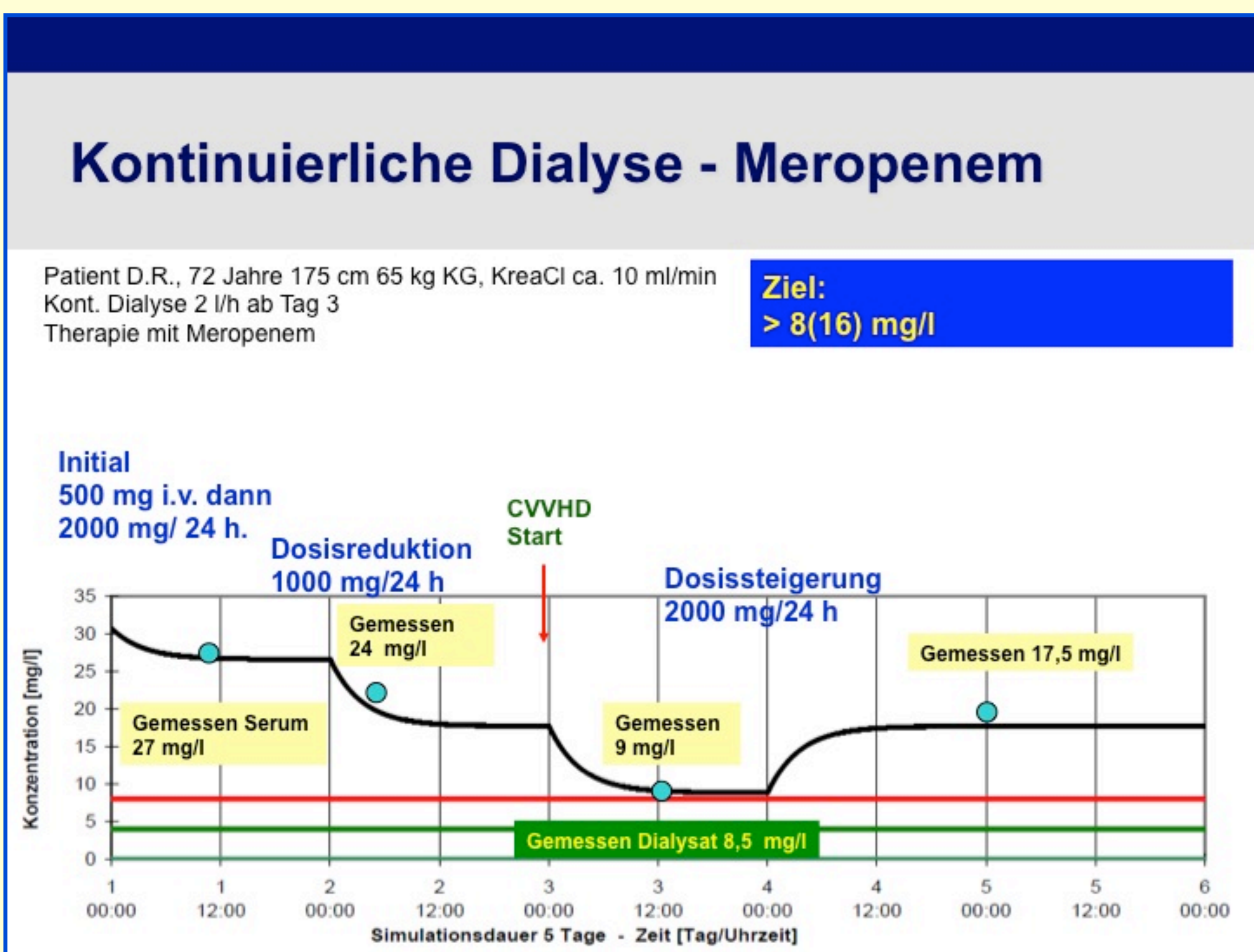



| Arzneistoff | Fluconazol | Fluconazol | Arzneistoff | Meropenem | Meropenem |
|-----------------|-------------|-------------|-----------------|--------------|--------------|
| Basisdosis | 400 mg/24 h | 800 mg/24 h | Basisdosis | 3000 mg/24 h | 6000 mg/24 h |
| KreaCl | 15 ml/min | 0 ml/min | KreaCl | 15 ml/min | 0 ml/min |
| Dialysatfluss | 1.5 l/h | 3.0 l/h | Dialysatfluss | 1.5 l/h | 3.0 l/h |
| Dosis ohne cRRT | 160 mg/24 h | 240 mg/24 h | Dosis ohne cRRT | 1100 mg/24 h | 1500 mg/24 h |
| Dosis mit cRRT | 800 mg/24 h | 800 mg/24 h | Dosis mit cRRT | 1000 mg/24 h | 2500 mg/24 h |

| Arzneistoff | Sulfamethoxazol | Sulfamethoxazol | Arzneistoff | Valproinsäure | Valproinsäure |
|---------------------|-----------------|-----------------|---------------------|---------------|---------------|
| Basisdosis | 8000 mg/24 h | 8000 mg/24 h | Basisdosis | 2000 mg/24 h | 2000 mg/24 h |
| KreaCl | 5 ml/min | 0 ml/min | KreaCl | 5 ml/min | 0 ml/min |
| Blutfluss | 15 l/h | 25 l/h | Blutfluss | 15 l/h | 25 l/h |
| Dialysatfluss | 30 l/h | 50 l/h | Dialysatfluss | 30 l/h | 50 l/h |
| Dialysedauer | 4 h | 6 h | Dialysedauer | 4 h | 6 h |
| Erhaltungsdosis | 6100 mg/24 h | 6000 mg/24 h | Erhaltungsdosis | 1900 mg/24 h | 1900 mg/24 h |
| Zusatzdosis zur IRR | 5700 mg/24 h | 6200 mg/24 h | Zusatzdosis zur IRR | 300 mg | 900 mg |

| Arzneistoff | Voriconazol | Voriconazol | Arzneistoff | Ciprofloxacin | Ciprofloxacin |
|-----------------|-------------|-------------|-----------------|---------------|---------------|
| Basisdosis | 400 mg/24 h | 800 mg/24 h | Basisdosis | 800 mg/24 h | 1600 mg/24 h |
| KreaCl | 15 ml/min | 0 ml/min | KreaCl | 15 ml/min | 0 ml/min |
| Dialysatfluss | 1.5 l/h | 3.0 l/h | Dialysatfluss | 1.5 l/h | 3.0 l/h |
| Dosis ohne cRRT | 400 mg/24 h | 800 mg/24 h | Dosis ohne cRRT | 460 mg/24 h | 800 mg/24 h |
| Dosis mit cRRT | 400 mg/24 h | 800 mg/24 h | Dosis mit cRRT | 400 mg/24 h | 800 mg/24 h |

| Arzneistoff | Linezolid | Linezolid | Arzneistoff | Vancomycin | Vancomycin |
|---------------------|--------------|--------------|---------------------|--------------|--------------|
| Basisdosis | 1200 mg/24 h | 1200 mg/24 h | Basisdosis | 2000 mg/24 h | 3000 mg/24 h |
| KreaCl | 5 ml/min | 0 ml/min | KreaCl | 5 ml/min | 0 ml/min |
| Blutfluss | 15 l/h | 25 l/h | Blutfluss | 15 l/h | 25 l/h |
| Dialysatfluss | 30 l/h | 50 l/h | Dialysatfluss | 30 l/h | 50 l/h |
| Dialysedauer | 4 h | 6 h | Dialysedauer | 4 h | 6 h |
| Erhaltungsdosis | 860 mg/24 h | 840 mg/24 h | Erhaltungsdosis | 480 mg/24 h | 600 mg/24 h |
| Zusatzdosis zur IRR | 210 mg | 370 mg | Zusatzdosis zur IRR | 450 mg | 1700 mg |



Methode

Auf Basis bekannter Einflussfaktoren auf die Elimination von Arzneistoffen bei Patienten mit Nierenersatzverfahren wurde ein neuer Rechenalgorithmus abgeleitet und durch unsere Arbeitsgruppe eine einfach zu bedienende internetfähige Software programmiert. Die Ergebnisse der Berechnung wurden bei zahlreichen Arzneistoffen durch Serumspiegelbestimmungen, Bestimmung der Konzentrationen in Dialysaten und durch Vergleich mit Literaturdaten überprüft.

Literatur

1. CADDy – Calculator to Approximate Drug-dosage in Dialysis Testversion unter www.jipreisenberger.de (11.2012)
2. Drug removal during continuous renal replacement therapy. Thomas A Golper, MD in UpToDate (11.2012)
3. Jamal JA, Economou CJ, Lipman J, Roberts JA. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. Curr Opin Crit Care 2012 Oct;18(5):460-71.

Diskussion und Schlußfolgerung

Fachinformationen enthalten meist keine Informationen zur optimalen Dosierung bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren, dagegen sind Dosisanpassungen auf Basis von Listen weit verbreitet. Nachteile sind aber, dass z.B. Dialysatfluss, Blutfluss, Dialysedauer oder die Restnierenfunktion nicht berücksichtigt werden, oder dass einzelne Arzneistoffe nicht aufgeführt sind. Mit dem angewandten Dialyse-Verfahren ist eine reproduzierbare, steuerbare und berechenbare Einflussgröße auf die Arzneistoffausscheidung vorhanden. Der von uns entwickelte Rechenalgorithmus empfiehlt eine für den Patienten optimale, rationale Dosis. Mit dieser individuellen Dosierung 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. Gemessene Serumspiegel, Dialysatkonzentrationen und ein Abgleich mit publizierten Daten bestätigen die Ergebnisse. Derzeit werden die kalkulierten Dosierungen durch internationale unabhängige Experten und durch zusätzliche Untersuchungen überprüft und bewertet.