

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik beim Intensivpatienten, Interaktionen

Julia Langgartner

8.1 Niereninsuffizienz

Es gibt verschiedene Möglichkeiten die Nierenfunktion abzuschätzen:

Serumkreatinin und Serumharnstoff sind zur quantitativen Abschätzung der Filtrationsleistung nicht geeignet;

Direkter Rückschluss auf die glomeruläre Filtrationsleistung mittels der **endogenen Kreatininclearance** im 24-h-Sammelurin:

$$Cl_{Krea} = U_{Krea} \times \frac{V_{Urin}}{P_{Krea}} \text{ [ml/min]}$$

Näherungsformel nach Cockcroft u. Gault (Kreatinin-basiert):

$$\text{Männer: } Cl_{Krea} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times KG}{72 \times S_{Krea}}$$

$$\text{Frauen: } Cl_{Krea} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times KG \times 0,85}{72 \times S_{Krea}}$$

Cl_{Krea} = Kreatininclearance, Alter = Lebensalter [Jahre]; KG = Körpergewicht [kg];

S_{Krea} = Serumkreatinin [mg/dl]

Näherung mittels **MDRD-Formel** (Kreatinin-basiert):

$$GFR \left(\frac{\text{ml}}{\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2} \right) = 186 \times \frac{\text{Kreatinin i.S.}}{0,95} - 1,154 \times \text{Alter} - 0,203$$

— Bei Frauen: errechnete $GFR \times 0,742$

— Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe: $GFR \times 1,21$

Formel nach Hoek et al. (Cystatin C-basiert):

$$GFR \left(\frac{\text{ml}}{\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2} \right) = 80,35 \times (\text{Cystatin C i.S.} - 4)$$

■ Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

- Um Nebenwirkungen zu vermeiden, muss bei Pharmaka mit überwiegend renaler Elimination eine Dosisanpassung entsprechend der ermittelten Kreatininclearance erfolgen.
- Die Universität Heidelberg bietet unter der Internetadresse www.dosing.de die Möglichkeit der individuellen Dosisberechnung für eine Vielzahl an Medikamenten.
- Bei der Anwendung dieser Formeln und Dosierungstabellen muss immer beachtet werden, dass es sich dabei um vereinfachte Schemata handelt, die der klinischen Patientensituation nur bedingt gerecht werden können, da eine Vielzahl von Einflussfaktoren nicht berücksichtigt wird.

■ Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenersatztherapie

Durch das Nierenersatzverfahren selbst wird ein Teil des Medikamentes aus dem Körper eliminiert, der bei der Dosisanpassung berücksichtigt werden muss. So kann es bei alleiniger Berücksichtigung und Dosierung des Medikamentes nach der Kreatininclearance des Patienten zu einer Unterdosierung des Medikamentes kommen!

Die Abschätzung der Arzneimittelelimination bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CRRT) basiert auf dem Konzept der totalen Kreatininclearance:

- $Cl_{\text{KreaTOT}} = Cl_{\text{KreaREN}} + Cl_{\text{KreaCRRT}}$
- Cl_{KreaTOT} = totale Kreatininclearance
- Cl_{KreaREN} = Restfunktion der Niere;
- Cl_{KreaCRRT} = Clearance mittels kontinuierlicher Nierenersatztherapie

Die Spezifität der CVVH-Clearance entspricht ungefähr der an der glomerulären Basalmembran. Tubuläre Sekretion und Resorption werden dabei aber nicht berücksichtigt.

Die Gesamtclearance wird in einen renalen und einen nichtrenalen Anteil geteilt. Der nichtrenale Anteil wird als Q_0 bezeichnet, wobei $Q_0=0$ »ausschließlich renale Clearance« und $Q_0=1$ »ausschließlich nichtrenale Clearance« bedeutet;

- $Cl_{\text{gesamt}} = Cl_{\text{REN}} + Q_0$
- Die Q_0 -Werte sind für die meisten Medikamente verfügbar (z. B. www.dosing.de).
- Berechnung der individuellen Ausscheidungskapazität: $= Q_0 + (1 - Q_0) \times Cl_{\text{TOTren}} / 100 \text{ ml/min}$

Beispiel: Patient mit akutem Nierenversagen

Es ist keine Restfunktion der Niere vorhanden, der Patient wird mit einer kontinuierlichen Hämofiltration therapiert. Die CVVH-Clearance beträgt 25 ml/min (es werden 1,5 l/h filtriert). Das verabreichte Antibiotikum hat einen Q_0 -Wert von 0,3.

Es ergibt sich eine gesamte renale Clearance (Cl_{TOTren}): keine Restfunktion der Niere + CVVH-Clearance = 25 ml/min.

Damit sollte die Tagesdosis entsprechend der individuellen Ausscheidungskapazität ($0,3 + 0,7 \times 0,25 = 0,475$) auf 47,5 % der Standarddosis reduziert werden.

Zu entscheiden ist, ob das Dosisintervall verlängert oder die Einzeldosis reduziert wird, je nachdem, ob es auf die Spitzenkonzentrationen oder auf gleichmäßige Wirkspiegel ankommt.

- Formeln sind nur Näherungen, da die Anzahl der Einflussfaktoren sehr hoch ist.
- Zahl der Studien zur Dosierung bei kontinuierlicher Nierenersatztherapie gering, vorhandene Studien bieten unter Berücksichtigung der verwendeten Verfahren aber gute Anhaltspunkte.
- Optimum ist noch immer die direkte Messung der Medikamentenkonzentration im Blut, was aber nur für wenige Medikamente zeitnah möglich ist.
- Klinische Kontrolle wichtig, um Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.
- Bei fehlendem Ansprechen der Pharmakotherapie bei diesen Patienten auch an eine mögliche Unterdosierung denken.

8.2 Leberinsuffizienz

- In der Regel ergeben sich erst bei schwereren Leberfunktionseinschränkungen oder ausgedehnten Umgebungskreisläufen relevante Probleme.
- In diesen Fällen sollte Medikamenten mit extrahepatischer Elimination der Vorzug gegeben und Medikamente mit hepatischer Toxizität oder Pharmaka in Form von Prodrugs möglichst gemieden werden.
- Zu Leberersatzverfahren und deren Einfluss auf die Elimination von Medikamenten liegen bisher keine ausreichenden Daten vor.

8.3 Patienten mit Adipositas

- Der Einfluss einer Adipositas auf die Pharmakokinetik von Medikamenten ist nicht ganz klar und für einzelne Medikamente unterschiedlich.
- Welches Körpermaß zur Berechnung von Dosierungen herangezogen werden sollte, ist sowohl von dem Medikament selbst als auch von der Art und Dauer der Gabe abhängig.
- Bei chronischer Gabe von Medikamenten, bei der v. a. die Clearance eine Rolle spielt, sollte die Dosis nicht auf das aktuelle Gewicht, sondern eher auf das LBW bezogen werden.
- Für das Verteilungsvolumen stark lipophiler Substanzen sollte das TBW herangezogen werden; bei chronischer Gabe sollte die Dosierung jedoch eher nach der LBW erfolgen (■ Tab. 8.1).
- So weit als möglich sollte ein Drugmonitoring erfolgen.

■ **Tab. 8.1** Körpermaße

	Formel	Einheit
Body-Mass-Index (BMI)	aktuelles Gewicht (TBW)/Größe ²	kg/m ²
Körperoberfläche (KOF)	$TBW^{0,425} \times Größe^{0,725} \times 0,007184$	m ²
Idealgewicht (IBW)	$45,4 + 0,89 \times (Größe - 152,4) [+4,5 \text{ (für Männer)}]$	kg
»lean body weight« (LBW)	– $1,1 \times TBW - 0,0128 \times BMI \times TBW$ (für Männer) – $1,07 \times TBW - 0,0148 \times BMI \times TBW$ (für Frauen)	kg
angepasstes Gewicht (ABW)	$IBW + KF \times (TBW - IBW)$ KF = Korrekturfaktor von 0,4	kg
prozentualer Anteil des IBW (%IBW)	$TBW/IBW \times 100$ oder $(TBW - IBW)/IBW \times 100$	%
vorhergesagtes Normalgewicht	$1,57 \times TBW - 0,0183 \times BMI \times TBW - 10,5$ (für Männer) $1,75 \times TBW - 0,0242 \times BMI \times TBW - 12,6$ (für Frauen)	kg

8.4 Alte Patienten

Wichtig ist, sich der altersbedingten Veränderungen der Pharmakokinetik von Medikamenten bewusst zu sein und diese bei der Auswahl und Dosierung von Pharmaka zu berücksichtigen.

Neben der Reduktion der renalen Clearance von bis zu 50 % kommt es auch zur Einschränkung tubulärer Funktionen. Die Folge ist eine verlangsamte Ausscheidung von Substanzen mit überwiegend renaler Elimination.

Die metabolische Kapazität der Leber ändert sich mit zunehmendem Alter nur geringfügig.

Zusätzlich kann es mit zunehmendem Alter bei bestehender Komorbidität auch zu Veränderungen des Verteilungsvolumens von Medikamenten kommen.

8.5 Säuglinge und Kinder

Unterschiede der Pharmakokinetik zwischen Kindern (► Kap. 68; ► Kap. 69) und Erwachsenen:

- Die Säureproduktion ist bei Neugeborenen stark vermindert (ab ca. 3 Jahre Erwachsenenwerte) und in den ersten 6 Monaten ist die Magenentleerung verzögert.
- Die Resorption durch die Haut ist bei Früh- und Neugeborenen gesteigert.

- Das Verhältnis von Extrazellulärraum zum Gesamtkörpervolumen verändert sich altersabhängig; Neugeborenes: die Extrazellulärflüssigkeit beträgt 45 % des Körpergewichts, beim Erwachsenen sind dies 20–25 %.
- Die Fett- und Muskelmasse ist bei Kindern gering.
- Relativ großes Verteilungsvolumen mit Verlängerung der Plasmahalbwertszeit.
- Die hepatische Metabolisierung nimmt einen komplexen Verlauf mit einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit bei Früh- und Neugeborenen und anschließend gesteigerten Biotransformation ab 1 Monat gegenüber den Erwachsenen.
- Bei der renalen Elimination ist eine ähnliche Entwicklung wie bei der hepatischen Metabolisierung zu beobachten.
- Bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite sind die pharmakokinetischen Besonderheiten im Kindesalter zu berücksichtigen:
 - Dosisempfehlungen für Arzneimittel basierend auf Körpergewicht und Alter des Kindes sowie dessen Reifungsgrad.

Sicherer ist jedoch die Individualdosierung nach individueller Bestimmung von Plasmakonzentrationen.

8.6 Interaktionen

! Cave

Die Häufigkeit schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird mit 6,7 %, die tödlicher Komplikationen mit 0,32 % angegeben.

- Risiko von Arzneimittelinteraktionen in der Intensivmedizin besonders groß, da hier zahlreiche Medikamente, häufig mit geringer therapeutischer Breite, eingesetzt werden.
- Wahrscheinlichkeit einer Medikamenteninteraktion steigt exponentiell mit der Anzahl der verabreichten Arzneimittel.
- Bei den pharmakodynamischen Interaktionen sind v. a. die Wirkungsverstärkungen relevant.
- Medikamente mit geringer therapeutischer Breite, wie z. B. Digitoxin, Digoxin, Theophyllin, Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ oder Antiepileptika, und solche, die den Metabolismus besonders stark beeinflussen (z. B. Barbiturate, Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin, Makrolide, Azolantimykotika) bergen ein besonderes Risiko.
- Wenn möglich sollten problematische Kombinationen vermieden werden. Hierfür sind Kenntnisse über die Grundlagen der Pharmakokinetik und die Metabolisierungswege der häufigsten in der Intensivmedizin verwendeten Medikamente wichtig (■ Tab. 8.2, ■ Tab. 8.3, ■ Tab. 8.4).

8.6 · Interaktionen

■ **Tab. 8.2** Beispiele für pharmakodynamische Interaktionen

Arzneimittelkombination	Klinische Wirkung
Ttrzyklische Antidepressiva + Sympathomimetika	Blutdruckkrisen, Arrhythmien
Orale Antikoagulanzen + Acetylsalicylsäure	Blutungsrisiko
Aminoglykoside + Schleifendiuretika	verstärkte Ototoxizität
ACE-Hemmer + kaliumsparende Diuretika	Hyperkaliämie
ACE-Hemmer + NSAID	verminderter antihypertensiver Effekt
Insulin + nichtselektive β -Blocker	fehlende Warnsymptome bei Hypoglykämie

■ **Tab. 8.3** Beispiele für pharmakokinetische Interaktionen

Interaktion	Arzneimittel	Verändernde Substanz	Wirkung
Veränderung des gastrointestinalen pH-Wertes	Ketoconazol	Antazida, H_2 -Blocker, Protonenpumpenhemmer	Verminderung der Bioverfügbarkeit um bis zu 80 %
Beeinflussung der Resorption durch Komplexbildung	Tetrazykline, Chinolone	Antazida, Eisenionen	Verminderung der Resorption
Veränderung der Resorption durch Hemmung oder Induktion von P-Glykoprotein	Digoxin	Rifampicin	Verminderung der Resorption
Gehemmter Metabolismus	Lovastatin	Azolanti-mykotikum	Erhöhung des Plasmaspiegels
Beschleunigter Metabolismus	Clarithromycin	Rifampicin	Verminderung Plasmaspiegel
Beeinflussung der renalen Elimination	Penicilline, Cephalosporine	Probenecid	verminderte tubuläre Sekretion, Erhöhung der Plasmaspiegel
Veränderung der Eiweißbindung	Methotrexat	Sulfonamide	erhöhte Toxizität

■ **Tab. 8.4** Beispiele für pharmazeutische Interaktionen

Interaktion	Arzneimittel	Verändernde Substanz	Wirkung
Inkompatibilität	zahlreiche Substanzen	Furosemid	Inaktivierung
Inkompatibilität	Sulfonamide, Aminoglykoside	Penicillin	gegenseitige Inaktivierung im Infusionsgemisch
Inkompatibilität	Katecholamine, Kalzium	Natriumbikarbonat	Wirkungsabschwächung
Adsorption an Behälter oder Infusionsleitungen	Insulin, Glyzeroltrinitrat	–	Wirkungsabschwächung

Klinikmanual Intensivmedizin

Burchardi, H.; Larsen, R.; Marx, G.; Muhl, E.;
Schölmerich, J. (Hrsg.)

2011, XXII, 610 S. 100 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-642-16940-3