

Dosierung parenteraler Zytostatika bei Niereninsuffizienz

Werkzeug für die Praxis*

Ulrike Stoye, Erlangen

Im aseptischen Zubereitungszentrum der Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen werden derzeit im Schnitt werktäglich mehr als 200 Zubereitungen im Rahmen von Chemotherapien mit bis zu 85 verschiedenen Wirkstoffen hergestellt. Die Anforderungen treffen per Fax in der Abteilung ein und werden anschließend händisch in das Herstellungsprogramm ZENZY® eingegeben. Diese Vorgehensweise ist zeitaufwändig und aufgrund von möglichen, falschen Übertragungen vom Papierausdruck in das System auch fehleranfällig.

Gleichzeitig ist bereits die patientenindividuelle Verordnung von onkologischen Therapien, insbesondere ohne elektronisches Verordnungssystem, hauptsächlich im Hinblick auf die Dosisberechnung fehlerbehaftet [14].

Ein Vorstandsbeschluss des Universitätsklinikums sieht nun die Einführung eines klinikweiten elektronischen Ordnungsmoduls für Chemotherapien (Medizinische Online Akte MEONA/ZENZY®) inklusive direkter Übertragung der Anforderungen in das Herstellungsprogramm vor.

Im Rahmen der Vorbereitung dieser Umstellung werden Chemotherapie-Protokolle in das Ordnungsmodul eingepflegt. Klassische Zytostatika weisen bekanntermaßen eine sehr enge therapeutische Breite und eine steile Dosis-Wirkungs-Kurve auf. Wesentliche Hinweise zur Dosierung einzelner Wirkstoffe, zum Beispiel im Hinblick auf eine mögliche Einschränkung der Organfunktion von Leber oder Niere, sind für die korrekte Dosisfindung durch den Verordner entscheidend.

Inhalt der Arbeit

Die chronische Niereninsuffizienz ist ein relevantes Problem bei onkologischen Patienten jeden Alters, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt [5, 10, 16, 17]. Bei Wirkstoffen, die hauptsächlich über die Nieren eliminiert werden, wird gewöhnlich ab einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate unter 60 Milliliter pro Minute eine Dosisanpassung in Betracht gezogen [5, 10, 21]. Außerdem kann sich darüber hinaus zusätzlich die

Absorption, Verteilung und Plasmaproteinbindung eines Arzneistoffes durch eine Nierenfunktionseinschränkung verändern [3, 7, 20]. Ziel der Arbeit ist die Erstellung einer an der praktischen Arbeit orientierten Übersicht mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms („Excel®-Tabelle“), die relevante Informationen bezüglich Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz der zurzeit verwendeten onkologischen bzw. immunologischen Wirkstoffe umfasst. Den handelnden Personen kann so das Einpflegen dieser Informationen in das Ordnungsprogramm erleichtert werden. Bis zur oben genannten, weiteren erfolgten Umsetzung weiterer vollautomatischer Systeme steht damit außerdem eine schnelle Informationsquelle zur täglichen klinisch-pharmazeutischen Kontrolle der Chemotherapie-Anforderungen zur Verfügung.

Selbstverständlich wären gleichartige Informationen auch zu oralen Zytostatika, zur Supportivtherapie sowie zu Nierenersatzverfahren für die gesamtumfängliche Bearbeitung der Chemotherapieprotokolle relevant. Aufgrund des begrenzten zeitlichen Rahmens sind diese jedoch nicht Teil dieser der Projektarbeit.

Allgemeines

Die korrekte Interpretation der Angaben hinsichtlich des Stadiums der Niereninsuffizienz bzw. zu glomerulärer Filtrationsrate (GFR) oder Kreatininclearance-Grenzwerten in der Literatur ist nur mit dem entsprechenden Hintergrundwissen möglich. Auch die Auswahl und Bewertung der Literatur an sich ist ein bedeutender Schritt bei der Erstellung einer validen Arzneimittelinformation.

Einteilung der Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease [CKD]) wird gemäß Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) in fünf Stadien (G1 bis G5) eingeteilt. Hierbei wird deutlich, dass für das Risiko eines Bestehens der chronischen Niereninsuffizienz nicht nur die glomeruläre Filtrationsrate, sondern auch das Ausmaß der Hyperalbuminurie eine Rolle spielen [4].

* Dieser Beitrag ist im Jahr 2020 auf Basis einer Projektarbeit am Universitätsklinikum Erlangen im Rahmen der Weiterbildung zum Fachapotheker für Arzneimittelinformation der Bayrischen Apothekerkammer entstanden.

			Albuminurie-Stadium [mg/g bzw. mg/mmol Kreatinin]		
			A1: normal (<10mg/g) bzw. minimal erhöht	A2: mäßig erhöht	A3: stark erhöht
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) [ml/min/1,73m ²] und Grad der Funktions- einschränkung	G1: Keine	≥90			
	G2: Geringgradig	60–89			
	G3a: Gering- bis mittelgradig	45–59			
	G3b: Mittel- bis hochgradig	30–44			
	G4: Hochgradig	15–29			
	G5: Nierenversagen	<15			
			■ Geringes Risiko	■ Mäßiges Risiko	■ Hohes Risiko
			■ Sehr hohes Risiko		

Abb. 1: Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion [21]

Abbildung 1 stellt die Stadien und Risiken für eine terminale Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Komplikationen dar. Eine möglichst präzise Kenntnis der Nierenfunktion ist für die Dosisfindung unerlässlich. Die Methode zur Bestimmung sollte daher mit Bedacht gewählt werden.

Serumkreatinin

Die alleinige Betrachtung des Serumkreatinins (Scr) ist aus verschiedenen Gründen nicht geeignet. Zum einen ist der Wert u. a. durch Proteingehalt der Nahrung, Alter, Geschlecht, Muskelmasse und Hydrierungsstatus der Patienten beeinflusst [4, 15, 17, 22]. Zum anderen führen auch deutliche Abfälle der glomerulären Filtrationsrate zunächst nicht zu einem Anstieg des Serumkreatinins über den oberen Referenzbereich hinaus [22]. In mehreren Studien wurde außerdem gezeigt, dass trotz eines Serumkreatininwertes im Normbereich bei etlichen Patienten eine Einschränkung der Nierenfunktion vorlag [17].

Kreatininclearance

Ein deutlich besserer Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion ist die Kreatininclearance (CLcr). Diese kann durch eine Messung der Kreatininausscheidung mit Hilfe der Sammlung eines 24-Stunden-Urins und einmaliger Bestimmung der Serumwertes ermittelt werden (gemessene Kreatininclearance, mCLcr). Die Methode ist jedoch umständlich und fehleranfällig [9, 15, 22]. Als bekannteste Schätzformel der Kreatininclearance (geschätzte Kreatininclearance, eCLcr) steht die Gleichung nach Cockcroft-Gault aus dem Jahr 1976 zur Verfügung [9, 22]:

$$CLcr \text{ (ml/min)} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)} \times 0,85 \text{ (wenn weiblich)} / [72 \times Scr \text{ (mg/dl)}]$$

In vielen Fachinformationen finden sich Dosisangaben mit Bezug auf die Kreatininclearance. In diesen Fällen sollte zur Dosisfindung auch die Cockcroft-Gault Formel Verwendung finden [24].

Mit der glomerulären Filtrationsrate ist die berechnete Kreatininclearance hingegen nicht gleichzusetzen, denn sie ist im Schnitt etwa zehn bis 20 Prozent höher als die glomeruläre Filtrationsrate. Einige Autoren weisen zudem darauf hin, dass die Formel vor der Standardisierung von Kreatininessays erstellt wurde [15, 17, 24]. Zu beachten ist außerdem die fehlende Normierung auf die Körperoberfläche von 1,73 Quadratmeter, wie sie bei der Beurteilung der glomerulären Filtrationsrate üblich ist.

Die modifizierte Jelliffe-Formel benötigt neben dem Alter und Kreatinin des Patienten noch die Körperoberfläche (KOF) und gibt die Kreatininclearance bezogen auf tatsächliche Körperfläche an [1, 17, 18]:

$$CLcr \text{ (ml/min)} = [98 - 0,8 \times (\text{Alter} - 20)] \times KOF / [1,73 \text{ m}^2 \times Scr \text{ (mg/dl)}] \times 0,9 \text{ (wenn weiblich)}$$

Sie wird am Universitätsklinikum Erlangen teilweise zur Berechnung der Carboplatinosis nach der Calvert-Formel verwendet.

Neuere Schätzformeln für die glomeruläre Filtrationsrate

Hier sollen nur die Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) – Formel und die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKP-EPI) – Formel herausgestellt werden. Beide Kalkulationsalgorithmen wurden mit

neueren standardisierten Serumkreatinin-Bestimmungsmethoden entwickelt und auch in Kohortenstudien mit onkologischen Patienten validiert [17].

Die 1999 publizierte Modification of Diet in Renal Disease-Formel beinhaltet in der gängigen Variante mit vier Variablen neben dem Serumkreatinin noch Alter, Geschlecht und Ethnie der Patienten [2, 15, 22]:

$$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times Scr^{-1,154} \text{ (mg/dl)} \times \text{Alter}^{-0,203} \times 1,18 \text{ (bei schwarzer Hautfarbe)} \times 0,742 \text{ (wenn weiblich)}$$

Ergebnisse über 60 Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche sollten nur als „MDRD > 60 ml/min/1,73 m²“ und nicht als exakter Wert angegeben werden [22]. Bei älteren Patienten, bei denen das Serumkreatinin nicht oder nur leicht erhöht ist, kann die Nierenfunktion überschätzt werden, während sie bei jungen und gesunden Patienten oft unterschätzt wird [2].

Die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Schätzformeln aus dem Jahr 2009 sind eine Weiterentwicklung der Modification of Diet in Renal Disease-Formel und sollten die Fehleranfälligkeit insbesondere bei Werten über 60 Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter Körperoberfläche verbessern. Sie sind aber ebenfalls nur kreatininbasiert [2, 15, 17]:

$$\text{Frauen mit } Scr \leq 0,7 \text{ mg/dl: } GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 144 \times (Scr/0,7)^{-0,229} \times (0,993)^{\text{Alter}}$$

$$\text{Frauen mit } Scr > 0,7 \text{ mg/dl: } GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 144 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Alter}}$$

$$\text{Männer mit } Scr \leq 0,9 \text{ mg/dl: } GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 144 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Alter}}$$

$$\text{Männer mit } Scr > 0,9 \text{ mg/dl: } GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 144 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Alter}}$$

Die aktuelle Kidney Disease Improving Global Outcomes-Leitlinie empfiehlt die Messung des Serumkreatinins und eine Berechnung einer kreatininbasierten geschätzten glomerulären Filtrationsrate mit den Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2009 Gleichungen für die erste Einschätzung der Nierenfunktion [4]. Unter besonderen Umständen wie zum Beispiel in der Pädiatrie, bei Schwangerschaft oder akuter Nierenschädigung kann die zusätzliche Bestimmung von Cystatin C oder der Einsatz exogener Marker zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate sinnvoll sein [4, 8, 17, 24].

Nicht selten werden die Vor- und Nachteile der einzelnen Formel auch, aber nicht ausschließlich bei besonderen Umständen wie speziellen Erkrankungen oder Extremen des Body Mass Index (BMI) kontrovers diskutiert [1, 5, 15].

Eine abschließende Bewertung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, auch die Zulassungsbehörden Food and Drug

Administration (FDA) und Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) sind sich uneins.

Aktuelle Forderungen der Zulassungsbehörden

In ihrem neuen Entwurf vom September 2020 „Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing“ nennt die Food and Drug Administration die beiden oben genannten Schätzformeln der glomerulären Filtrationsrate und die Cockcroft-Gault Formel als geeignete, in der klinischen Praxis bewährte Möglichkeiten. Wenn jedoch die Dosisempfehlungen je nach Einsatz einer bestimmten Schätzformel variieren, so soll in der Verschreibungsinformation die zu verwendende Formel festgelegt werden [7].

Dagegen benennt die Europäische Arzneimittel-Agentur die Messung der glomerulären Filtrationsrate mit exogenen Markern wie ⁵¹Cr-EDTA, Iothalamat oder Iohexol als Goldstandard [3].

Für die Dosisfindung soll die absolute glomeruläre Filtrationsrate immer in Millilitern pro Minute und nicht auf die Körperoberfläche von 1,73 m² angegeben werden. Solche Werte müssen also immer noch mit der Körperoberfläche des Patienten multipliziert und dann durch 1,73 Quadratmeter geteilt werden [3, 7].

Tabelle 1 beschreibt die Definition der Europäischen Arzneimittel-Agentur zu unterschiedlichen Chronic Kidney Disease Stadien.

Auswahl und Bewertung der Informationsquellen

Fachinformationen

Als erste rechtlich verbindliche Informationsquelle ist die deutsche bzw. europäische Zulassungsinformation des jeweiligen Präparates in der jeweils aktuellen Version unabdingbar. Für die Bearbeitung der Ergebnis-Tabelle (siehe Tabelle 2) wurde primär jeweils die Fachinformation des Produktes ausgewählt, das derzeit im aseptischen

Tab. 1: Stadien „Chronic Kidney Disease“ nach [3]

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min)
1	Normale renale Funktion	> = 90
2	Leicht eingeschränkte renale Funktion	60 – < 90
3	Moderat eingeschränkte renale Funktion	30 – > 90
4	Deutliche Einschränkung der renalen Funktion	< 30
5	Endstadium Niereninsuffizienz	< 15 (Dialyse notwendig)

Zubereitungszentrum des Universitätsklinikums eingesetzt wird.

Am häufigsten finden sich in der Auswahl der Tabelle entweder Aussagen zum Stadium der Niereninsuffizienz „leichte bis mittelschwere“ oder „schwere“ beziehungsweise konkrete (Grenz-)Werte zur glomerulären Filtrationsrate oder Kreatininclearance.

Bei einigen Wirkstoffen ist es notwendig, den Hersteller aus unterschiedlichen Gründen (zum Beispiel bei Lieferengpässen) zu wechseln, weshalb teilweise mehrere Fachinformationen des gleichen Wirkstoffes eingesehen wurden. Dabei fanden sich in bestimmten Fällen leicht unterschiedliche Angaben. Anhand einiger Beispiele sollen hier die Schwierigkeiten dargestellt werden.

Im Fall des Wirkstoffs Cladribin gibt es in der Fachinformation Leustatin® und Litak® sehr diskrepante Angaben. In der Fachinformation Litak® (Stand 01/2018) werden im Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ explizit „Mäßige bis schwere Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 50 ml/min)*“ aufgeführt. Bei Leustatin® (Stand 12/2017) dagegen nicht. Hier wird zum „Einsatz mit Vorsicht“ geraten.

Auch beim Vergleich mit der amerikanischen Prescribing Information (PI) bzw. dem Label ergeben sich in einigen Fällen unterschiedliche Dosisempfehlungen oder auch konkretere Angaben zur Dosisreduktion.

Für den Wirkstoff Bleomycin zum Beispiel findet sich in der Fachinformation Bleomedac® (Stand 07/2018) nur der Hinweis, dass bei „einer Einschränkung der renalen Funktion (...) Dosisreduktionen erforderlich sind“. Hingegen macht die Prescribing Information Bleoxane® (Stand 04/2010) ganz konkrete Angaben zu Dosisreduktionsschritten, die deshalb zur Orientierung in die Tabelle übernommen wurden.

Bendamustin ist gemäß der Prescribing Information Bendeka® (Stand 10/2019) bei einer Kreatininclearance < 30 ml/min kontraindiziert. Die deutsche Fachinformation Bendamustin Baxter (Stand 02/2020) gibt dagegen an, dass bei Werten > 10 ml/min „keine Anpassung erforderlich“ ist. Bei derart deutlichen Abweichungen wurden in der Tabelle zur besseren Information des Anwenders beide Werte angegeben.

Weitere Diskrepanzen sind in Tabelle 2 verdeutlicht, zum Beispiel durch Auflistung der unterschiedlichen Dosierungsangaben.

Spezialisierte Datenbanken im Internet

Für die Recherche wurden zwei Datenbanken ausgewählt, auf die im Zeitraum Juli bis September 2020 zugegriffen wurde.

Die „Renal Drug Database“ ist eine webbasierte zugangsbeschränkte Datenbank, die unter <https://renaldrugdatabase.com/> aufrufbar ist. Die Seite enthält über 800 Monografien und wird von der UK Renal Pharmacy Group (UKRPG) betreut. Die Einträge enthalten zudem neben Studienergebnissen auch Praxiserfahrungen von spezialisierten Pharmazeuten auf diesem Gebiet.

Deshalb müssen nicht alle enthaltenen Informationen mit dem jeweiligen Summary of Product Characteristics übereinstimmen. Die Informationen werden validiert und regelmäßig überarbeitet [23].

Die deutsche Webseite <https://www.dosing.de> wird von der Abteilung Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie am Universitätsklinikum Heidelberg (Prof. Dr. med. W. Haefeli) betreut. Hier werden „Angaben und Empfehlungen zu Wirkstoffen aus verschiedenen Literaturquellen zusammengetragen, aufgearbeitet und mit Hinweisen zum klinischen Management ergänzt.“ Laut dieser Quelle ist die Dosisanpassung insbesondere dann besonders wichtig, wenn der Q0-Wert (extrarenaler Ausscheidungsbruchteil bei normaler Nierenfunktion) des Wirkstoffes kleiner als 0,5 und die Kreatininclearance unter 50 Milliliter pro Minute liegt.

Relevante Informationen aus diesen beiden Quellen sind ergänzend in die Tabelle eingefügt, insbesondere dort, wo die Fachinformationen keine konkreten Dosisempfehlungen geben.

Ergebnis der Arbeit: „Werkzeug für die Praxis“

Als Ergebnis der vorliegenden Arbeit und als Werkzeug für die tägliche Praxis wurde Tabelle 2 erstellt. In dieser Übersicht werden folgende Informationen zusammengestellt: International Nonproprietary Name, Dosisanpassungen und Kontraindikationen aufgrund von Nierenfunktionseinschränkungen, die betreffenden Parameter und Grenzwerte, Kommentare, ausgewählte Hinweise zur Nephrotoxizität bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Bereich Niere/Harnwege sowie natürlich die Informationsquellen.

Relevante Zytostatika

Für nachstehende Wirkstoffe (in Tabelle 2 fett gedruckt) sollten Dosisreduktionen bzw. Kontraindikationen in Betracht gezogen werden:

Amsacrin, Arsentrioxid, Azacitidin, Bendamustin, Bleomycin, Brentuximab vedotin, Carboplatin, Carmustin, Cisplatin, Cladribin, Clofarabin, Cyclophosphamid, Cytarabin (hohe Dosierungen), Dacarbazin, Daunorubicin, Dexrazoxan, Dinutuximab beta, Doxorubicin, Epirubicin, Eribulin, Etoposid (Etoposidphosphat), Fludarabin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Irinotecan liposomal, Melphalan, Methotrexat, Mitomycin, Oxaliplatin, Pemetrexed, Pentostatin, Streptozosin, Topotecan, Trabectedin, Treosulfan, Vinflunin.

Beispiel Carboplatin

Als Beispiel soll Carboplatin an dieser Stelle diskutiert werden, da in die Dosierung des Wirkstoffes in der Regel

die Nierenfunktion des Patienten direkt einfließt. Die Dosierung nach der Fläche unter der Plasmaspiegelkurve (Area Under the Curve, AUC) ist bei Carboplatin möglich und sinnvoll, weil die Clearance des Wirkstoffes eng mit der glomerulären Filtrationsrate korreliert. So geht diese direkt in die Calvert Formel zur Dosierung ein [12, 17]:

$$\text{Carboplatindosis (mg)} = \text{Ziel-AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times \text{GFR (ml/min)} + 25$$

Die Calvert-Formel wurde ursprünglich mit der exakten Messung der ^{51}Cr EDTA-Clearance bestimmt. Bis heute besteht Uneinigkeit, welche der Schätzformeln für die glomeruläre Filtrationsrate Verwendung finden sollte [1, 5, 13, 18]. Die FDA empfiehlt, die glomeruläre Filtrationsrate bei 125 Milliliter pro Minute zu kappen, so dass je nach Ziel-Area Under the Curve andere Maximaldosierungen gelten [11, 19].

Die Gynecologic Oncology Group empfiehlt die Cockcroft-Gault Formel mit einem Einsatz des Minimalwertes von 0,7 Milligramm pro Deziliter [19]. Diese Empfehlung wird in der Frauenklinik am Universitätsklinikum Erlangen auch umgesetzt. Allerdings kommen in anderen klinischen Fachbereichen die modifizierte Jelliffe-Formel oder die Renal Disease-Formel zur Berechnung der Area Under the Curve zur Dosierung zum Einsatz.

Das Körpergewicht des Patienten wird an einer Stelle im Klinikum in der Regel bei Übergewicht nicht angepasst, an anderer Stelle dagegen oft mit dem angepassten idealisierten Körpergewicht die Körperoberfläche berechnet, welche dann ja in die Jelliffe-Formel eingeht. Welches Körpergewicht bei deutlichem Übergewicht eingesetzt werden sollte, ist ebenfalls immer noch Gegenstand der Diskussion, nicht nur am Universitätsklinikum Erlangen [1, 6, 13].

So kann man am Beispiel dieses Wirkstoffes sehen, dass – trotz eindeutiger Dosierungsformel über die Area Under the Curve – Unklarheiten bei der Bestimmung der einzusetzenden Variablen (Körpergewicht und Schätzformel für Nierenfunktion) bestehen.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Datenlage ist für viele der relevanten Zytostatika uneinheitlich oder teilweise schlicht unzureichend, was sich in den verschiedensten Variationen der Empfehlungen widerspiegelt.

Dennoch wurde bereits versucht, durch Integration verschiedener Parameter zur Berechnung und das Hinterlegen von Algorithmen, eine automatisierte Dosisempfehlung in ein Verordnungsprogramm einzupflegen [10].

Ein elektronisches Verordnungsmodul mit eingepflegten Dosierungsempfehlungen ist unbestritten ein sehr hilfreiches Instrument zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit vor allem im Bereich der Onkologie. Es kann aber die Einzelfallabwägung der behandelnden Ärzte im Rahmen der individuellen klinischen

Situation des Patienten nicht ersetzen. Bei der therapeutischen Entscheidung muss immer das Risiko einer zu niedrig dosierten Chemotherapie mit reduzierter Wirksamkeit gegen eine möglicherweise zu hohe Dosierung, die zu vermehrter Toxizität führen kann, abgewogen werden.

Abzuwarten bleibt auch, ob sich verschiedene Kliniken auf eine gemeinsame Richtlinie bei der Dosisfindung bzw. bei Dosisreduktionen einigen können, beispielsweise hinsichtlich eines Wirkstoffes wie Carboplatin.

Ohne Zweifel liefert der fachliche Beitrag von Pharmazeuten zu den einzelnen Arzneistoffen eine wichtige Entscheidungsgrundlage auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Datenlage.

Tabelle 2 beschreibt ein umfangreiches, wenn auch analoges Werkzeug zur Optimierung einer onkologischen Therapie für die Praxis.

Literatur

- [1] Ainsworth, NL et al. „Evaluation of glomerular filtration rate estimation by Cockcroft-Gault, Jelliffe, Wright and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formulae in oncology patients.“ *Annals of Oncology*, 2012: 23:1845–1853.
- [2] Alter, M / Zieglmeier, M. „Die perfekte Formel – Richtig dosieren bei eingeschränkter Nierenfunktion.“ *Deutsche Apothekerzeitung*, 2013: 32:54.
- [3] CHMP, EMA. „www.ema.europa.eu.“ 01. 07 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf (Zugriff am 06. 10 2020).
- [4] DIGO, (Hrsg.). „KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.“ *Kidney International Supplement*, 2013: 3:1–150.
- [5] Dooley, MJ / Poole, SG / Rischin, D. „Dosing of cytotoxic chemotherapy: impact of renal function estimates on dose.“ *Annals of Oncology*, 2013: 24:2746–2752.
- [6] Ekhardt, C et al. „Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter?“ *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009: 64:115.
- [7] FDA. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing. 03.09.2020. <https://www.fda.gov/media/78573/download> (Zugriff am 06.10.2020).
- [8] Galle, Jan. „Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke bei der Berechnung.“ *Deutsches Ärzteblatt Supplement: Perspektiven der Urologie*, 2016: 113(33–34).
- [9] Hartmann, A / Eberhardt, T / Brüggmann, J. „Individualisierung der Arzneimitteldosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.“ *Krankenhauspharmazie*, 2009: 30:225–229.
- [10] Hendrayana, T et al. „Anticancer Dose Adjustment for Patients with Renal and Hepatic Dysfunction: From Scientific Evidence to Clinical Application.“ *Scientia Pharmaceutica*, 8 2017: 85: 8.
- [11] Ivy, SP et al. Follow-UP for Information Letter Regarding AUC-based Dosing of Carboplatin, 22.10.2010. https://ctep.cancer.gov/content/docs/Carboplatin_Information_Letter.pdf (Zugriff am 06.10.2020).

Dosisanpassung von Zytostatika bei Niereninsuffizienz*

Wirkstoff (INN Name)	Anpassung erforderlich, Kontra-indikation	Lit.	Parameter	Grenzwert	Dosis
Aflibercept	nein	1,2,3			
Alemtuzumab	nein	1,2			
Amsacrin	ja	1,2	bei eingeschränkter Nierenfunktion		Reduktion auf 60-75mg/m ² KOF pro Tag (300-375mg/m ² KOF über 5 Tage)
Arsentrioxid	ja	1,3	GFR	<50ml/min	Dosisreduktion
Asparaginase	nein	1			
Atezolizumab	nein	1			
Avelumab	nein	1			
Azacitidin	ja	1,2,3	BUN und Serumkreatinin	>2x Ausgangswert und > ULN	Gabe pausieren bis Normwerte/ Ausgangswerte erreicht sind, anschließend Dosisred auf 50%
Belantamab-Mafodotin	nein	1			
Bendamustin	nein	1,2,3			
Bevacizumab	nein	1,2,3			
Bleomycin	ja	2	Kreatinin-Clearance	>50ml/min 40-50ml/min 30-40ml/min 20-30ml/min 10-20ml/min <10ml/min	100% 70% 60% 55% 45% 40%
		3	GFR	30-50ml/min 10-30ml/min <10ml/min	keine Anpassung erforderlich 75% 50%
Blinatumomab	nein	1			
Bortezomib	nein	1,2,3			
Brentuximab vedotin	ja	1	schwere Insuffizienz		Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg Monotherapie
		2	GFR	<30ml/min	Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg erwägen
		3	GFR	<50ml/min	Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg erwägen
Busulfan	nein	1			
Cabazitaxel	nein	1,2,3			
Carboplatin	ja	1,2	Kreatinin-Clearance	<60ml/min 41-59ml/min 16-40ml/min <30ml/min	Dosisanpassung erforderlich (Calvert-Formel) Initialdosis: 250mg/m ² Initialdosis: 200mg/m ² relative KONTRAINDIKATION

Literatur: 1 = jeweilige Fachinformation 2 = www.dosing.de 3 = Renal Drug Database

Zugriffe auf online-Datenbanken erfolgten Juli–September 2020

* Hinweis: Alle Angaben in der Tabelle wurden mit größter Sorgfalt zusammengetragen. Trotzdem kann keine Gewähr für die Korrektheit und Vollständigkeit der Daten übernommen werden. Wissenschaft ist stetig im Fluss und jeder Leser ist aufgefordert, die Daten vor der Verwendung auf Aktualität und Richtigkeit zu prüfen und handelt in eigener Verantwortung.

Tischvorlage Apotheke
Stand Oktober 2020

Kommentar	Nephrotoxizität, ausgewählte UAW an der Niere/ den Harnwegen	Fachinformation Fertigarzneimittel (Stand)
kaum Ausscheidung über Niere, Vorsicht bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung (mangelnde Daten)	sehr häufig: Proteinurie, gelegentlich Nephrotisches Syndrom	Zaltrap 07/2019
keine Daten für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Einsatz mit großer Vorsicht	Nephropathien, häufig: Krea-anstieg, Hämaturie, Proteinurie	Lemtrada 07/2020
Anwendung mit Vorsicht, erhöhte Toxizität möglich	selten: Nierenversagen, erhöhter Kreatininwert	Amsidyl 08/2018
größtenteils renale Ausscheidung, kann bei Nierenfunktionseinschränkung akkumulieren, Anwendung mit Vorsicht	häufig: Nierenversagen	Arsentrioxid Mylan 04/2020
Abbau durch Serumproteasen		Spectrila 10/2019
leichte bis mittelschwere Insuffizienz: keine Anpassung erforderlich, schwere Insuffizienz: Daten begrenzt	sehr häufig: HWI, selten Nephritis	Tecentriq 05/2020
leichte bis mittelschwere Insuffizienz: keine Anpassung erforderlich, schwere Insuffizienz: Daten begrenzt; bei Anstieg des Serumkreatinins > 1,5 ULN Therapie aussetzen, > 6 ULN dauerhaft absetzen	häufig: akute Nierenschädigung, erhöhter Kreatininwert (in Kombination mit Axitinib)	Bavencio 09/2019
Initial keine Anpassung notwendig, Azacitidin/ Metaboliten primär über die Nieren ausgeschieden	häufig: Nierenversagen, erhöhter Kreatininwert, Hämaturie, gelegentlich: renal tubuläre Azidose	Vidaza 04/2019
eGFR ≥ 30ml/min: keine Dosisanpassung; schwere Nierenfunktionsstörung: Daten zu begrenzt		Blenrep 09/2020
Kreatinin-Clearance > 10ml/min: keine Anpassung erforderlich; < 10ml/min: Daten begrenzt; Gemäß PI Bendeka (USA): CrCL<30ml Gabe kontraindiziert!		Bendamustin Baxter 02/2020
keine Anpassung erforderlich (bzw. Daten begrenzt)	sehr häufig: Proteinurie; Absetzen bei Auftreten eines nephrotischen Syndroms	Aybintio 08/2020
Laut FI: Dosisreduktionen sind erforderlich; "blau" entspricht Daten aus PI Bleoxane 04/2010	bei niereninsuffizienten Patienten erhöhtes Risiko für Lungentoxizität	Bleomedac 07/2018
leichte bis mittelschwere Insuffizienz: keine Anpassung erforderlich, schwere Insuffizienz: Daten begrenzt		Blincyto 10/2019
GFR > 20ml/min: keine Anpassung erforderlich	häufig Nierenfunktionsstörungen, gelegentlich mit akutem Nierenversagen und Nierenkolik	Bortezomib ratiopharm 01/2020
Einsatz von Adcetris in Kombination mit Chemotherapie bei schwerer Nierenfunktionsstörung vermeiden	Patienten mit Niereninsuffizienz verstärkt hinsichtlich UAW beobachten	Adcetris 05/2020
mit Vorsicht anwenden!	erhöhter Kreatininwert	Busulfan Fresenius Kabi 06/2020
Monitoring: Kreatinin. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu Nierenversagen ≥ Grad 3 ist die Behandlung mit Cabazitaxel abubrechen.	häufig: (akutes) Nierenversagen, Dysurie, Nierenkolik	Jevtana 04/2017
Initialdosis kann mit Hilfe der Calvert-Formel berechnet werden, Gefahr einer Über- oder Unterdosierung wird so reduziert; in manchen Fällen sollte die Calvert-Formel jedoch nicht verwendet werden (vgl. FI)	GFR<60ml/min: Risiko für Myelosuppression erhöht; sehr häufig: Nephrotoxizität	Carbomedac 04/2020

Abkürzungen:

PI Prescribing Information
 FI Fachinformation
 ULN upper limit normal (oberer Referenzwert)
 UAW unerwünschte AM-Wirkung

Erstellt von Ulrike Stoye
 Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen

Dosisanpassung von Zytostatika bei Niereninsuffizienz*

Wirkstoff (INN Name)	Anpassung erforderlich, Kontra-indikation	Lit.	Parameter	Grenzwert	Dosis
Carfilzomib	nein	1			
Carmustin	ja	2,3	GFR	<60ml/min <45ml/min <30ml/min	80% 75% 70% (2) oder AVOID (3)
Cemiplimab	nein	1			
Cisplatin	ja	1	Serumkreatinin	>1,5mg/100ml	KONTRAINDIKATION
			Kreatinin-Clearance	<60ml/min	KONTRAINDIKATION
		2	GFR	10-50ml/min <10ml/min	75% 50%
		3	GFR	>60ml/min 50-60ml/min 40-50ml/min <40ml/min	100% 75% 50% keine Gabe
Cladribin	ja	1	Kreatinin-Clearance	<50ml/min	KONTRAINDIKATION
		3	GFR	20-50ml/min 10-20ml/min <10ml/min	75% 75% 50%
					50%
Clofarabin	ja	1	Kreatinin-Clearance	30-60ml/min <30ml/min	KONTRAINDIKATION
Cyclophosphamid	ja	2,3	GFR	10-25ml/min	75% (bzw. keine Anpassung erforderlich)
		1	GFR	<10ml/min	50%
Cytarabin niedrige Dosierung	nein	1,2			
Cytarabin hohe Dosierung	ja	3	GFR	45-60ml/min 30-45ml/min <30ml/min	60% 50%
		1			nicht empfohlen sollte reduziert werden
Dacarbazin	ja	1	bis mittelschwere Insuffizienz kombiniert mit Leberinsuffizienz schwere Nierenerkrankung		keine Anpassung erforderlich Elimination verzögert, keine begründeten Empfehlungen zur Dosisreduktion KONTRAINDIKATION
		2,3	Kreatinin-Clearance	46-60ml/min 31-45ml/min <30ml/min	80% 75% 70%
Dactinomycin	nein	1			
Daratumumab	nein	1			
Daunorubicin	ja	1	GFR	30-59ml/min <30ml/min	50% KONTRAINDIKATION
			Serumkreatinin	>3mg/100ml	50%
Decitabin	nein	2,3 (1)			
Dexrazoxan	ja	1,2,3	Kreatinin-Clearance	<40ml/min	50%
Dinutuximab beta	ja	1	Kreatinin-Clearance oder glomeruläre Filtrationsrate (GRF)	< 60ml/min/ 1,73 m ²	keine Gabe
Docetaxel	nein	1,2,3			
Doxorubicin	ja	1,2,3	GFR	<10ml/min	75%
Doxorubicin-liposomal (pegyliert)	nein	1			

Literatur: 1 = jeweilige Fachinformation 2 = www.dosing.de 3 = Renal Drug Database

Zugriffe auf online-Datenbanken erfolgten Juli–September 2020

Tischvorlage Apotheke
Stand Oktober 2020

Kommentar	Nephrotoxizität, ausgewählte UAW an der Niere/ den Harnwegen	Fachinformation Fertigarzneimittel (Stand)
Überwachung der Nierenfunktion erforderlich, Aussetzen der Gabe und Dosisanpassung den Toxizitäten gemäß vgl. FI		Kyprolis 06/2020
FI : "Dosis sollte bei reduzierter GFR reduziert werden"	selten: Nephrotoxizität; bei hohen kumulativen Dosen Nierenveränderungen und Nierenversagen möglich	Carmustin Obvius 04/2020
	gelegentlich Nephritis	Libtayo 06/2020
uneinheitliche Daten und Empfehlungen	Nephrotoxisch! --> Dosislimitation	Cisplatin Teva 01/2017
vgl. FI Leustatin (12/2017): Da keine adäquaten Daten vorliegen, Einsatz des Arzneimittels bei Niereninsuffizienz mit Vorsicht	häufig: (akutes) Nierenversagen	Litak 01/2018
	häufig: Hämaturie, (akutes) Nierenversagen	Evoltra 11/2018
uneinheitliche Daten	Nierentubulusstörung, toxische Nephropathie, ulzerative Zystitis	Endoxan 05/2015
	häufig: Nierenfunktionsstörungen, Harnretention	ARA-Cell 07/2017
Anwendung mit Vorsicht und gegebenenfalls angepasster Dosierung	erhöhtes Risiko für zentralnervöse Toxizität bei Nierenfunktionsstörung	ARA-Cell 07/2017
ca. 20 – 50 % des Arzneimittels wird unverändert über die Nieren durch tubuläre Sekretion ausgeschieden.	bei Anzeichen einer Funktionsstörung der Nieren ist die Therapie sofort abbrechen	Detimedac 01/2017
Kontrolle der Nierenfunktion	Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen bei Überdosierung	Lyovac-Cosmegen 05/2020
		Darzalex 20mg/ml 06/2020
		Daunoblastin 09/2019
Kreatinin-Clearance <30ml/min: Anwendung mit Vorsicht; Daten begrenzt		Dacogen 03/2019
		Cardioxane 03/2019
	gelegentlich Nierenversagen	Qarziba 12/2019
nur geringe Ausscheidung über die Niere		Docetaxel ribosepharm 07/2019
	akutes Nierenversagen	Doxorubicin Teva 03/2020
GFR > 30ml/min: kein Einfluss auf Clearance; GFR <30ml/min: keine Daten		Caelyx 10/2019

Abkürzungen:

PI Prescribing Information
 FI Fachinformation
 ULN upper limit normal (oberer Referenzwert)
 UAW unerwünschte AM-Wirkung

Erstellt von Ulrike Stoye
 Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen

Dosisanpassung von Zytostatika bei Niereninsuffizienz*

Wirkstoff (INN Name)	Anpassung erforderlich, Kontra-indikation	Lit.	Parameter	Grenzwert	Dosis
Durvalumab	nein	1			
Elotuzumab	nein	1			
Epirubicin	ja	1	mäßige Insuffizienz GFR bzw Serumkreatinin	<10ml/min bzw. >5mg/dl	keine Anpassung erforderlich Dosisreduktion auf 75% erwägen
		2	GFR	<30ml/min	Dosisreduktion auf 50-75% erwägen
Eribulin	ja	1,3	Kreatinin-Clearance	<50ml/min	Dosisreduktion kann erforderlich sein
			Kreatinin-Clearance	<50ml/min <15ml/min	Dosisreduktion auf 1,1mg/m ² keine Daten
Etoposid	ja	1,2,3	Kreatinin-Clearance	>50ml/min 15-50ml/min <15ml/min	100% 75% wahrscheinlich weitere Reduktion erforderlich
		1,2,3	Kreatinin-Clearance	>50ml/min 15-50ml/min <15ml/min	100% 75% wahrscheinlich weitere Reduktion erforderlich
Fludarabin	ja	1	Kreatinin-Clearance	>70ml/min 30-70ml/min <30ml/min	100% 50% KONTRAINDIKATION
		3	GFR	30-70ml/min 10-30ml/min <10ml/min	50-75% 50-75% mit Vorsicht anwenden 50% mit Vorsicht anwenden
Gemcitabin	nein	2,3 (1)			
Gemtuzumab Ozogamicin	nein	1			
Idarubicin	ja	1	Serumkreatinin	>2,5mg/dl	KONTRAINDIKATION
		2,3	GFR	10-50ml/min <10ml/min	75% 50%
Ifosfamid	ja	2,3	Kreatinin-Clearance	46-60ml/min 31-45ml/min <30ml/min	80% 75% 70%
Inotuzumab Ozogamicin	nein	1			
Ipilimumab	nein	1,2,3			
Irinotecan	ja	1,2	bei verminderter Nierenfunktion		Anwendung nicht empfohlen, da nicht untersucht
		3	GFR	>10ml/min <10ml/min	keine Anpassung erforderlich, Monitoring empfohlen 50-80mg/m ²
Irinotecan liposomal	ja	1,2	leichte bis mittelschwere Insuffizienz CLcr	<30ml/min	Dosisanpassung nicht empfohlen Anwendung lt Hersteller nicht empfohlen
liposomales Daunorubicin/Cytarabin	nein	1			
Melphalan	ja	1	Kreatinin-Clearance	50-30ml/min <30ml/min	50% keine Gabe >140mg/m ² ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation
			GFR	20-50ml/min	75%
		3		10-20ml/min	75%
				<10ml/min	50%

Literatur: 1 = jeweilige Fachinformation

2 = www.dosing.de

3 = Renal Drug Database

Zugriffe auf online-Datenbanken erfolgten Juli–September 2020

Tischvorlage Apotheke
Stand Oktober 2020

Kommentar	Nephrotoxizität, ausgewählte UAW an der Niere/ den Harnwegen	Fachinformation Fertigarzneimittel (Stand)
Kreatinin-Clearance >30ml/min: keine Anpassung; <30ml/min: Daten begrenzt, Überwachung der Nierenfunktion	gelegentlich Nephritis	Imfinzi 04/2020
Untersuchungen für alle Stadien der Niereninsuffizienz		Empliciti 11/2019
		Epimedac 04/2020
keine konkretere Empfehlung PI Halaven 12/2017		FI Halaven 05/2020
		Eto-GRY 12/2017
		Etopophos 07/2019
		Fludarabinphosphat-GRY 05/2016
mit Vorsicht anwenden! GFR >30ml/min: keine signifikante Wirkung auf Pharmakokinetik		Gemcitabin Hexal 05/2020
keine Ausscheidung über die Nieren, schwere Insuffizienz: Daten begrenzt		Mylotarg 10/2019
schwere Nierenfunktionsstörung		Idarubicin Hexal 02/2019
Nierenfunktionsstörungen müssen bei der Bestimmung der Dosis berücksichtigt werden (FI)	nephrotoxisch; häufig tubuläre Nierenfunktionsstörungen	Holoxan 09/2018
Kreatinin-Clearance >15ml/min: keine Anpassung		Besponsa 08/2019
Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3: Keine Gabe bis normal, Grad 4: dauerhaft absetzen		Yervoy 01/2020
verstärkte Hämatotoxizität bei Patienten mit Niereninsuffizienz! Monitoring empfohlen Monitoring empfohlen, steigern wie toleriert wird		Riboirino 09/2017
beim Auftreten von Nierentoxizitäten Grad 3 und 4 muss die Dosierung im nächsten Zyklus angepasst werden	häufig: akutes Nierenversagen!	Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml 02/2020
Kreatinin-Clearance >30ml/min: keine Anpassung; <30ml/min: Daten begrenzt		Vyxeos 10/2019
weitere Anpassung der Dosis je nach Hämatotoxizität generell keine einheitlichen Empfehlungen	häufig: vorübergehend erhöhte Harnstoffwerte	Melphalan ratiopharm 07/2019

Abkürzungen:

PI Prescribing Information
FI Fachinformation
ULN upper limit normal (oberer Referenzwert)
UAW unerwünschte AM-Wirkung

Erstellt von Ulrike Stoye
Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen

Dosisanpassung von Zytostatika bei Niereninsuffizienz*

Wirkstoff (INN Name)	Anpassung erforderlich, Kontra-indikation	Lit.	Parameter	Grenzwert	Dosis
Methotrexat	ja	1,2	Kreatinin-Clearance	>80ml/min = 80ml/min =60ml/min <60ml/min	100% der Standarddosis 75% 63% KONTRAINDIKATION
			Serumkreatinin	>2mg/dl	KONTRAINDIKATION
Mitomycin	ja	1	Nierenfunktions-störung		relative KONTRAINDIKATION
		2,3	GFR	>10ml/min <10ml/min	keine Anpassung erforderlich 75%
Mitoxantron	nein	1,2,3			
Mogamulizumab	nein	1			
Nelarabin	nein	1,3			
Nivolumab	nein	1,2,3			
Obinutuzumab	nein	1,2,3			
Oxaliplatin	ja	1,2	bis mittelschwere Insuffizienz		keine Anpassung erforderlich
			Kreatinin-Clearance	<30ml/min	KONTRAINDIKATION
		3	Kreatinin-Clearance	<30ml/min	65mg/m ² , mit Vorsicht anwenden! Monitoring!
Paclitaxel	nein	1,2,3			
Paclitaxel-Albumin	nein	1			
Panitumumab	nein	1,3			
PEG-Asparaginase	nein	1			
Pembrolizumab	nein	1,2,3			
Pemetrexed	ja	1,2,3	Kreatinin-Clearance	>45ml/min <45ml/min 45-79ml/min	keine Anpassung erforderlich Anwendung nicht empfohlen, da Daten unzureichend Cave: Gabe von NSAR oder ASS vermeiden, vgl. FI
Pentostatin	ja	1	Kreatinin-Clearance	>60ml/min >40ml/min >35ml/min	keine Anpassung 75% 50%
		3	GFR	60-46ml/min 45-30ml/min <30ml/min	70% 60% Daten begrenzt
Pertuzumab	nein	1,2,3			
Pixantron	nein	1,2,3			
Ramucirumab	nein	1,2,3			
Rituximab	nein	2,3			

Literatur: 1 = jeweilige Fachinformation 2 = www.dosing.de 3 = Renal Drug Database

Zugriffe auf online-Datenbanken erfolgten Juli–September 2020

Tischvorlage Apotheke
Stand Oktober 2020

Kommentar	Nephrotoxizität, ausgewählte UAW an der Niere/ den Harnwegen	Fachinformation Fertigarzneimittel (Stand)
Anpassung nach Verlauf der MTX-Spiegels möglich; Elimination erfolgt überwiegend renal durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion im proximalen Tubulus	nephrotoxisch! Sehr häufig: erniedrigte Kreatinin-Clearance ; Gelegentlich: schwere Nephropathie, Nierenversagen, Zystitis mit Ulzerationen, Blasenentleerungsstörungen	Methotrexat medac 100mg/ml 07/2020
bei Auftreten von Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung: Therapieabbruch empfohlen uneinheitliche Empfehlungen	häufig: Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Serumkreatinin, Nephrotoxizität	Mitomycin medac 05/2016
keine Daten für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Einsatz mit Vorsicht	Harnwegsinfektionen, erhöhtes Serumkreatinin	Mitoxantron Accord 11/2016
		Poteligeo 10/2019
Kreatinin-Clearance <50ml/min: keine ausreichende Daten für eine Dosisempfehlung		Atriance 10/2019
GFR >30ml/min/1,73m ² : kein Einfluss auf Clearance; GFR <30ml/min/1,73m ² : begrenzte Daten	Kreatinin-Anstieg: ab >1,5fach ULN: Dosis aufschieben	Opdivo 08/2020
Kreatinin-Clearance >30ml/min: keine Anpassung erforderlich, <30ml/min: Daten begrenzt	häufiger schwere UAW bei Kreatinin-Clearance <50ml/min	Gazyvaro 02/2020
		Oxaliplatin Kabi 02/2019
lt. PI Eloxatin US 04/2020		
		Neotaxan 11/2019
Kreatinin-Clearance >30ml/min: keine Anpassung erforderlich, schwere Insuffizienz: Daten begrenzt	häufig: akutes Nierenversagen, erhöhtes Serumkreatinin	Pazenir 06/2020
keine Anpassung erforderlich (bzw. Daten begrenzt)		Vectibix 09/2019
wird nicht über die Nieren ausgeschieden		Oncaspar 04/2020
leichte bis mittelschwere Insuffizienz: keine Anpassung erforderlich, schwere Insuffizienz: Daten begrenzt	häufig: Kreatinin-Anstieg: ab <1,5fach über Normwert, Grad-2-Nephritis : Unterbrechung der Therapie	Keytruda 06/2020
	sehr häufig: Kreatininwerterhöhung	Albotiva 02/2020
<35ml/min: keine ausreichenden Daten uneinheitliche Empfehlungen	häufig: Kreatinin-Anstieg, Nierenversagen, Verschlechterung der Nierenfunktion	Nipent 06/2016
leichte bis mittelschwere Insuffizienz: keine Anpassung erforderlich, schwere Insuffizienz: Daten begrenzt		Perjeta 04/2020
keine Daten für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Einsatz mit großer Vorsicht		Pixuvri 10/2019
	sehr häufig: Proteinurie	Cyramza 05/2020
	Akutes Nierenversagen im Rahmen eines Tumorlysesyndroms	Rixathon 08/2019

Abkürzungen:

PI Prescribing Information
FI Fachinformation
ULN upper limit normal (oberer Referenzwert)
UAW unerwünschte AM-Wirkung

Erstellt von Ulrike Stoye
Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen

Dosisanpassung von Zytostatika bei Niereninsuffizienz*

Wirkstoff (INN Name)	Anpassung erforderlich, Kontraindikation	Lit.	Parameter	Grenzwert	Dosis
Streptozosin	ja	1	GFR nach MDRD	>60ml/min 45-60ml/min 30-45ml/min <30ml/min	100% 50% Nutzen-Risiko-Bewertung KONTRAINDIKATION
Temozolomid	nein	1,2,3			
Thiotepa	nein	1,2,3			
Topotecan	ja	1,2,3	Kreatinin-Clearance	>40ml/min 20-39ml/min <20ml/min	keine Anpassung erforderlich 0,75mg/m ² an 5 aufeinanderfolgenden Tagen nicht empfohlen
Trabectedin	ja	1,2,3	bis mittelschwere Insuffizienz GFR	<30ml/min <60ml/min	keine Anpassung erforderlich Monotherapie kontraindiziert Kombitherapie kontraindiziert (mit peg. Doxorubicin)
Trastuzumab	nein	1,2,3			
Trastuzumab Emtansin	nein	1			
Treosulfan	ja	1,2 1,2	bis mittelschwere Insuffizienz schwere Insuffizienz		keine Anpassung erforderlich KONTRAINDIKATION
Vinblastin	nein	1,2,3			
Vincristin	nein	1,2,3			
Vindesin	nein	1,2,3			
Vinflunin	ja	1,2 3	Kreatinin-Clearance	40-60ml/min 20-40ml/min <20ml/min	280mg/m ² alle 3 Wochen 250mg/m ² alle 3 Wochen 250mg/m ² alle 3 Wochen, mit Vorsicht anwenden
Vinorelbin	nein	1,2,3			

Literatur: 1 = jeweilige Fachinformation 2 = www.dosing.de 3 = Renal Drug Database

Zugriffe auf online-Datenbanken erfolgten Juli–September 2020

- [12] Kaag, Dieter. „Dosierung von Carboplatin.“ Krankenhauspharmazie, 2008: 29:303–9.
- [13] Kaag, Dieter. „Dosisberechnung von Carboplatin bei Übergewicht.“ Krankenhauspharmazie, 2012: 33:2–10.
- [14] Krämer, I / Walz-Jung, H / Kaiser J. „Bedeutung des Verordnungsmonitorings in der zentralen Zytostatikaherstellung.“ Krankenhauspharmazie, 2010: 31:349–357.
- [15] Levey, AS / Inker, LA. „Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review.“ Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2017: 102:405–419.
- [16] Lichtman, SM et al. „International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency.“ European Journal of Cancer, 2007: 43:14–34.
- [17] McMahon, BA / Rosner MH. „GFR Measurement and Chemotherapy Dosing in Patients with Kidney Disease and Cancer.“ Kidney360, 2020: 1:141–150.
- [18] Nagao, S et al. „Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockcroft-Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright or Chatelut formula.“ Gynecologic Oncology, 2005: 99:327–333.
- [19] O’Cearbhaill, R / Sabbatini PS. „New Guidelines for Carboplatin Dosing.“ www.mskcc.org. 2012. <https://www.mskcc.org/clinical-updates/new-guidelines-carboplatin-dosing#references-2> (Zugriff am 10.10.2020).
- [20] Schöning, T / Kettemann S. „Zytostatika-Therapie des dialysepflichtigen Patienten.“ Krankenhauspharmazie, 2007: 28:236–248.
- [21] Speckner, W et al. „Etablierung täglicher Medikationsbetreuung für niereninsuffiziente Patienten.“ Krankenhauspharmazie, 2018: 39:519–526.
- [22] Thomas, C / Thomas L. „Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Filtration.“ Deutsches Ärzteblatt, Dezember 2009: 106:849–854.
- [23] UKRPG. Renal Drug Database. kein Datum. <http://renal-drugdatabase.com/about-rdd> (Zugriff am 10.10.2020).
- [24] Wendt, C. „Nierenfunktion – Fallstricke bei der Berechnung.“ Pharmazeutische Zeitung, 14. Februar 2019: 164:404–5.

Ulrike Stoye
c/o Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen
Palmsanlage 3
91054 Erlangen

Tischvorlage Apotheke
Stand Oktober 2020

Kommentar	Nephrotoxizität, ausgewählte UAW an der Niere/ den Harnwegen	Fachinformation Fertigarzneimittel (Stand)
max. Einzeldosis 1500mg/m ²	häufig: Nierentoxizität! Bei Vorliegen von signifikanten nierentoxischen Wirkungen muss die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden	Zanosar 08/2018
Mit Vorsicht anwenden!		Temodal IV 10/2019
leichte bis mittelschwere Insuffizienz: keine Anpassung empfohlen; Anwendung mit Vorsicht; Monitoring	häufig: Niereninsuffizienz	Tepadina 08/2017
Monotherapie		Topotecan medac 10/2018
		Yondelis 12/2019
	häufig: Nierenerkrankungen	Kanjinti 11/2019
leichte bis mittelschwere Insuffizienz: keine Anpassung erforderlich; Kreatinin-Clearance <30ml/min: Anwendung mit Vorsicht; Daten begrenzt		Kadcyla 12/2019
Mit Vorsicht anwenden!	häufig: akute Nierenschädigung	Trecondi 03/2020
		Vinblastin-TEVA 01/2020
		Vincristin-TEVA 02/2020
		Eldisine 02/2019
	gelegentlich Nierenversagen	Javlor 06/2014
	häufig: Kreatinin Anstieg	Navirel 03/2020

Abkürzungen:

PI Prescribing Information
 FI Fachinformation
 ULN upper limit normal (oberer Referenzwert)
 UAW unerwünschte AM-Wirkung

Erstellt von Ulrike Stoye
 Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen