

Pharmakologische Schmerztherapie bei Patienten mit Nierenersatzverfahren

Der Einsatz des WHO Stufenschemas bei Nierenversagen

eingereicht von

Marlene König

Geb. Dat.: 18.09.1985

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.In med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von Betreuer

Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling

und Zweitbetreuer

Dr. Helmar Bornemann-Cimenti

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Juni 2014

Marlene König

Danksagung

Hiermit will ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich während des Studiums unterstützt haben.

Vor allem standen meine Eltern Silvia und Christoph König, meine Schwester Katrin und mein Bruder Daniel sehr hinter mir.

Ich bedanke mich auch bei meinen Diplomarbeitbetreuern Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling und bei Dr. Helmar Bornemann-Cimenti für die geduldige Hilfe und die kreative Unterstützung bei meiner Diplomarbeit.

Zusammenfassung

Nierenersatztherapierte Patienten sind ein immer größer werdendes Patientengut. Da diese Gruppe häufig an Multimorbidität unter anderem an chronischen Schmerzen leidet, wird hier eine individuell oft schwer einstellbare angepasste Schmerztherapie benötigt. In der dieser Diplomarbeit wurden anlehnend an das WHO-Stufenschema für die Behandlung von Schmerzen Empfehlungen für eine adäquate Analgetika-, Co-Analgetika- und Begleitmedikamententherapie ausgearbeitet. Die Methodik hierfür stellte eine umfassende elektive Recherche aus einer zu diesem Thema vorhandenen Fachliteratur dar. Diese Informationen wurden eingehend auf ihre pharmakologischen und pharmakodynamischen Inhalte geprüft und anhand eines adaptierten Ampelsystems mit den Farben grün, gelb, orange und rot in Tabellen bewertet.

Als grüne Substanzen und somit bedenkenlos normal dosierbare Medikamente erwiesen sich Alfentanil, Buprenorphin und Pamidronat.

Gelb markierte Pharmaka wie Paracetamol, Dihydrocodein, Fentanyl, Sufentanil, Methadon, Amitriptylin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Topiramat können mit geringen Dosisreduktionen beim dialysierten Patienten angewendet werden.

Die orange gekennzeichneten Substanzen Metamizol, Codein, Hydromorphon, Morphin, Piritramid, Nortriptylin, Duloxetin, Gabapentin, Pregabalin, Valproinsäure, Hydrocortison, Cortison und Risedronat sollten stark reduziert beziehungsweise von der kleinsten möglichen Dosierung titriert werden.

Bei den Medikamenten Diclofenac, Ibuprofen, Rofecoxib, Tramadol, Tilidin, Nalbuphin, Remifentanil und Lamotrigin wird eine Vermeidung aufgrund ihrer Nebenwirkungen aber auch aufgrund unzureichender Informationen zu Patienten mit Nierenersatzverfahren empfohlen.

Abstract

Renal replacement therapy patients are an ever-increasing patient population. Since this group often suffers from multi-morbidity among other chronic pain, an individually but often difficult to adjust customized pain management is needed. In this diploma thesis recommendations for adequate analgesics, co-analgesics and trace-medication are made according to the WHO pain ladder for the treatment of pain. The method used was a comprehensive elective research from existing literature on this topic. Gathered information was scrutinized for their pharmacological and pharmacodynamical content. Based on a traffic light system each medication was evaluated and classified into groups of the colors green, yellow, orange and red.

Drugs classified as green were alfentanil, buprenorphine and pamidronate which therefore can be applied in normal dosage without hesitation.

Pharmaceuticals marked yellow such as paracetamol, dihydrocodeine, fentanyl, sufentanil, methadone, amitriptyline, carbamazepine, oxcarbazepine and topiramate can be used with little dose reductions in patients on dialysis.

The orange marked substances dipyrone, codeine, hydromorphone, morphine, piritramide, nortriptyline, duloxetine, gabapentin, pregabalin, valproic acid, hydrocortisone, cortisone and risedronate should be greatly reduced or titrated starting with the smallest possible dosage.

Diclofenac, ibuprofen, rofecoxib, tramadol, tilidine, nalbuphine, remifentanil and lamotrigine are not suggested due to their side effects. Additionally it is recommended to patients with renal replacement therapy to avoid those drugs due to insufficient information.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
Ausgewertete Tabellenverzeichnis	xii
1. Einleitung	1
2. Hintergrund	2
2.1. Schmerz	2
2.1.1. <i>Definition</i>	2
2.1.2. <i>Schmerzentitäten</i>	2
2.1.3. <i>Schmerztherapie entsprechend der WHO</i>	3
2.1.4. <i>Schmerz und Niere: Epidemiologie</i>	4
2.2. Niere	5
2.2.1. <i>Physiologie</i>	5
2.2.2. <i>Pathophysiologie</i>	6
2.2.2.1. <i>Chronisches Nierenversagen</i>	6
2.2.2.2. <i>Akutes Nierenversagen</i>	7
2.2.2.3. <i>Analgetika induzierte Nephropathie</i>	9
2.2.3. <i>Nierenersatztherapie</i>	11
2.2.4. <i>Dialysat</i>	14
2.2.5. <i>Auswirkung auf Pharmakologie</i>	14
2.2.5.1. <i>Veränderung der pharmakokinetischen Parametern durch Niereninsuffizienz</i>	15
2.2.5.2. <i>Pharmakodosierung bei Niereninsuffizienz</i>	18

2.2.5.3. <i>Pharmakotherapie bei Dialysepatienten</i>	19
3. Methodik.....	21
4. Resultate	22
4.1. WHO Stufe 1: Nicht-Opioid-Analgetika.....	22
4.1.1. <i>Metamizol (Dipyrone)</i>	22
4.1.2. <i>Paracetamol</i>	25
4.1.3. <i>NSAR (nicht-steriodale Antirheumatika)</i>	28
4.1.3.4. <i>Rofecoxib</i>	32
4.2. WHO Stufe 2: Schwache Opioidoide	34
4.2.1. <i>Tramadol</i>	34
4.2.2. <i>Codein</i>	36
4.2.3. <i>Dihydrocodein</i>	38
4.2.4. <i>Tilidin</i>	40
4.2.5. <i>Nalbuphin</i>	42
4.3. WHO Stufe 3: Starke Opioidoide	43
4.3.1. <i>Alfentanil</i>	43
4.3.2. <i>Hydromorphon</i>	45
4.3.3. <i>Fentanyl</i>	47
4.3.4. <i>Morphin</i>	49
4.3.5. <i>Oxycodon</i>	51
4.3.6. <i>Oxymorphon</i>	53
4.3.7. <i>Buprenorphin</i>	55
4.3.8. <i>Remifentanil</i>	57
4.3.9. <i>Sufentanil</i>	59
4.3.10. <i>Methadon</i>	61
4.3.11. <i>Piritramid</i>	63
4.4. Co-Analgetika.....	64
4.4.1. <i>Antidepressiva</i>	64

4.4.2.	Ketamin.....	70
4.4.3.	Antikonvulsiva.....	72
4.5.	Begleitmedikation.....	86
4.5.1.	Corticosteroide.....	86
4.5.1.1.	<i>Hydrocortison</i>	86
4.5.2.	Bisphosphonate.....	88
4.5.2.1.	<i>Pamidronat</i>	88
4.5.2.2.	<i>Risedronat</i>	89
5.	Diskussion.....	91
5.1.	<i>WHO-Stufe 1: Nicht-Opioid Analgetika</i>	92
5.2.	<i>WHO-Stufe 2: Schwache Opiode</i>	94
5.3.	<i>WHO-Stufe 3: Starke Opiode</i>	96
5.4.	<i>Co-Analgetika</i>	99
5.4.1.	<i>Antidepressiva</i>	99
5.4.2.	<i>Ketamin</i>	100
5.4.3.	<i>Antikonvulsiva</i>	101
5.5.	<i>Begleitmedikation</i>	103
5.5.1.	<i>Corticosteroide</i>	103
5.5.2.	<i>Bisphosphonate</i>	104
6.	Conclusio.....	105
	Erläuterungen zu den ausgewerteten Dosierungstabellen.....	107
	Quellenverzeichnis:.....	108

Glossar und Abkürzungen

AUC	area under the curve
CAPD	kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CAV/VVHD	kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse/venovenöse Hämodiafiltration
CKD	chronische Nierenerkrankung
COX	Cyclo-oxygenase
CYP	cytochrome pigment
Eliminations T1/2	Eliminationshalbwertszeit
First-Pass-Metabol.	First-Pass-Metabolismus
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HDF/high flux	Hämodiafiltration
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
M	Metabolit
MAAP	4-Methylaminoantipyrin
MHD	Monohydroxyderivat
NAPQI	N-Acetyl-p-benzochinonimin
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
Q ₀ -Wert	extrarenaler Ausscheidungsbruchteil bei normaler Nierenfunktion
s.c.	subcutan
SNRI	Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor
T 1/2	Halbwertszeit
unbek. Dialy.	unbekannte Dialysierbarkeit
VAS	visual analogue scale
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das WHO-Stufenschema (2nd Edition 1996) modifiziert (5).....	3
Abbildung 2: Einfluss der Niere auf Analgetika (22)	15
Abbildung 3: Molekülgrößen der Pharmaka aus den Tabellen (18).....	17

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Stadien der chronischen Nierenkrankheit (15)</i>	7
<i>Tabelle 2: Stadien des akuten Nierenversagens (18)</i>	9
<i>Tabelle 3: pharmakologische Daten von Metamizol</i>	24
<i>Tabelle 4: pharmakologische Daten von Paracetamol</i>	27
<i>Tabelle 5: pharmakologische Daten von Diclofenac</i>	29
<i>Tabelle 6: pharmakologische Daten von Ibuprofen</i>	31
<i>Tabelle 7: pharmakologische Daten von Rofecoxib</i>	33
<i>Tabelle 8: pharmakologische Daten von Tramadol</i>	35
<i>Tabelle 9: pharmakologische Daten von Codein</i>	37
<i>Tabelle 10: pharmakologische Daten von Dihydrocodein</i>	39
<i>Tabelle 11: pharmakologische Daten von Tilidin</i>	41
<i>Tabelle 12: pharmakologische Daten von Nalbuphin</i>	42
<i>Tabelle 13: pharmakologische Daten von Alfentanil</i>	44
<i>Tabelle 14: pharmakologische Daten von Hydromorphon</i>	46
<i>Tabelle 15: pharmakologische Daten von Fentanyl</i>	48
<i>Tabelle 16: pharmakologische Daten von Morphin</i>	50
<i>Tabelle 17: pharmakologische Daten von Oxycodon</i>	52
<i>Tabelle 18: pharmakologische Daten von Oxymorphon</i>	54
<i>Tabelle 19: pharmakologische Daten von Buprenorphin</i>	56
<i>Tabelle 20: pharmakologische Daten von Remifentanil</i>	58
<i>Tabelle 21: pharmakologische Daten von Sufentanil</i>	60
<i>Tabelle 22: pharmakologische Daten von Methadon</i>	62
<i>Tabelle 23: pharmakologische Daten von Amitriptylin</i>	65
<i>Tabelle 24: pharmakologische Daten von Nortriptylin</i>	67
<i>Tabelle 25: pharmakologische Daten von Duloxetin</i>	69
<i>Tabelle 26: pharmakologische Daten von Ketamin</i>	71
<i>Tabelle 27: pharmakologische Daten von Gabapentin</i>	73
<i>Tabelle 28: pharmakologische Daten von Pregabalin</i>	75
<i>Tabelle 29: pharmakologische Daten von Lamotrigin</i>	77
<i>Tabelle 30: pharmakologische Daten von Carbamazepin</i>	79
<i>Tabelle 31: pharmakologische Daten von Oxacarbazepin</i>	81
<i>Tabelle 32: pharmakologische Daten von Topiramamat</i>	83

<i>Tabelle 33: pharmakologische Daten von Valproinsäure</i>	85
<i>Tabelle 34: pharmakologische Daten von Hydrocortison</i>	87
<i>Tabelle 35: pharmakologische Daten von Pamidronat</i>	89
<i>Tabelle 36: pharmakologische Daten von Risedronat</i>	90
Tabelle 37: Erläuterungen zu den ausgewerteten Dosierungstabellen (19)	107

Ausgewertete Tabellenverzeichnis

Ausgewertete Tabelle 1: WHO-Stufe: Nicht-Opioid-Analgetika	92
Ausgewertete Tabelle 2: WHO-Stufe 2: Schwache Opiode	94
Ausgewertete Tabelle 3: WHO-Stufe 3: Starke Opiode	96
Ausgewertete Tabelle 4: Co-Analgetika: Antidepressiva und Ketamin	99
Ausgewertete Tabelle 5: Co-Analgetika: Antikonvulsiva	101
Ausgewertete Tabelle 6: Begleitmedikation: Corticosteroide und Bisphosphonate	103

1. Einleitung

Rund 2,5 Millionen Menschen in Österreich leiden unter chronischen Schmerzen und die Zahl der Betroffenen steigt weiterhin (1). Häufig sind bei dieser Patientengruppe psychosoziale Faktoren mitbestimmend für die Behandelbarkeit der Schmerzen. Diese Faktoren werden als „Yellow Flags“ bezeichnet. Es gilt eine rasche und durchdachte Therapie mit ergänzender interdisziplinärer Zusammenarbeit von Ärzten, Therapeuten unterschiedlicher Ausbildung sowie Sozialarbeiter zu starten. Als entscheidend für eine optimale individuelle Therapie präsentiert sich die Identifizierung jeder involvierten Schmerzentität.

In der medikamentösen Schmerztherapie sind beim gezielten Einsatz von hochpotenten Substanzen die Indikationen und Kontraindikationen einzelner Präparate zu beachten. Gerade bei der Gruppe der älter werdenden Menschen befinden sich meist internistisch kranke oder multimorbide Patienten, die mit Bedacht therapiert werden müssen. Besonders hier fällt auf, dass durch Zivilisationskrankheiten wie Diabetes mellitus II, arteriellen Hypertonus und Pharmakaabusus immer mehr Patienten dialysepflichtig werden. Seit 2002 konnte im Zeitraum von 10 Jahren ein Zuwachs der Dialysepatienten von 33% festgestellt werden (2).

Diese Arbeit fasst relevante pharmakologische Daten für die analgetische Therapie von Dialysepatienten zusammen und formuliert, aufbauend auf physiologischen, pathologischen und pharmakologischen Grundlagen, sowie unter Zuhilfenahme der aktuellen Literatur, entsprechende Dosierungsempfehlungen.

2. Hintergrund

2.1. Schmerz

2.1.1. Definition

Die Definition nach der International Association for the Study of Pain für Schmerz ist: "Schmerz eine unangenehme sensorische und gefühlsmäßige Erfahrung, die mit akuter oder potentieller Gewebsschädigung einhergeht oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird" [sic] (3).

Folglich ist die Wahrnehmung von Schmerz eine subjektive Empfindung, die nur innerhalb unseres Bewusstseins auftritt und deshalb jeder von uns Diese unterschiedlich erlebt (4).

2.1.2. Schmerzentitäten

Schmerzen können unterschieden werden durch ihre Dauer, ihre Intensität und auch durch ihren Charakter. Die objektivsten Methoden, um die Intensitätsgrade von Schmerzen zu evaluieren, sind Schmerzskalen. In den letzten Jahren ist die klinische Verwendung von Schmerzskalen deutlich gestiegen. Vor allem die visuelle analoge Skala ("visual analogue scale" = VAS) beziehungsweise die numerische Ratingskala („numeric rating scale“ = NRS) werden häufig eingesetzt (5).

Der Schmerzcharakter wird in vier große Typen des Schmerzes, die unterschiedlich erlebt werden, eingeteilt. Diese entstehen entweder durch Aktivierung von Nozizeptoren im Gewebe (somatischer Schmerz), oder in inneren Organen (viszeraler Schmerz), durch eine Läsion oder Fehlfunktion neuralen Strukturen (neuropathischer Schmerz) oder durch psychische Prozesse (somatoformer Schmerz). In der klinischen Realität leiden die meisten Schmerzpatienten an einer Mischung mehrerer Schmerzarten.

Die Unterscheidung dieser vier Schmerztypen ist genauso essentiell für den Prozess der Diagnose, als auch für die Auswahl der richtig angepassten Therapie.

2.1.3. Schmerztherapie entsprechend der WHO

Im Jahr 1986 erstellte die World Health Organization (WHO) die erste Version des sogenannten WHO-Stufenschemas. Dieses Schema war eine Empfehlung für eine einfache, effektive und zugleich günstige Schmerztherapie für Tumorpatienten der 3. Welt. Aufgrund der didaktischen Prägnanz wurde dieses Schema allerdings für viele andere Bereiche übernommen. In einer Studie wurde beispielweise der Einsatz des WHO-Stufenschemas bei Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht und als effektiv befunden (6). Darauf bezugnehmend ist auch diese Arbeit entsprechend der einzelnen Stufen gegliedert.

Die erste Stufe ist die Verabreichung von Nicht-Opioiden. Sofern der Schmerz weiterhin besteht oder schlimmer wird, sollte bei der zweiten Stufe ein leichtes Opioid zusätzlich verabreicht werden. Die dritte Stufe entspricht der Verabreichung von starken Opioiden. Aktuell empfiehlt Vargas-Schaffer invasive therapeutische Maßnahmen für die vierte Stufe des WHO-Stufenschemas für die Schmerztherapie von Malignompatienten (7). Parallel können bei Bedarf zu jeder der vier Stufen Begleitmedikamente und/oder ein Adjuvans verabreicht werden (8).

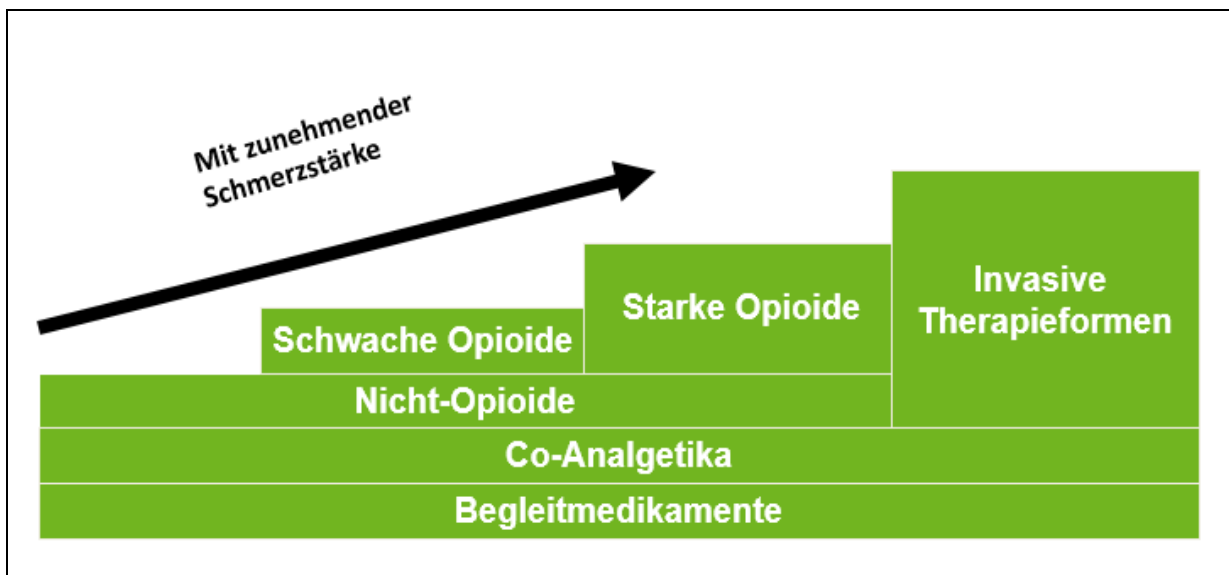


Abbildung 1: Das WHO-Stufenschema (2nd Edition 1996) modifiziert (5)

2.1.4. *Schmerz und Niere: Epidemiologie*

In Österreich leiden 38,6% der Bevölkerung, also rund zweieinhalb Millionen Menschen unter chronischen Schmerzen (1). Oft sind deren Ursachen und Ausprägungen nur schwer zu beurteilen, da Schmerz nicht nur individuell wahrgenommen wird sondern auch sehr unterschiedliche Faktoren dafür ausschlaggebend sein können.

Viele Patienten versuchen sich selbst mit rezeptfreien Medikamenten zu therapieren; dabei wird außer Acht gelassen, dass gerade diese, meist NSAR, schwerwiegende Auswirkungen auf wichtige Organe haben. Man geht davon aus, dass ein Teil, circa 3%, in Europa der terminalen Niereninsuffizienzen durch unsachgemäße Schmerzmedikamenteneinnahme ausgelöst werden (9), (10), (11).

Fast 740.000 Menschen, also etwa 10% der österreichischen Erwachsenenpopulation weisen eine reduzierte Nierenfunktion auf, wobei hiervon die Hälfte eine ausgeprägte Nierenfunktionseinschränkung von unter 60% zeigt. 2012 waren laut österreichischem Dialyse- und Transplantationsregister 8.458 Menschen mit chronischem Nierenversagen gemeldet. Knapp 1% dieser Patienten ist im Stadium eines terminalen Nierenversagens, welches dialysepflichtig ist beziehungsweise ein Nierentransplantat als Therapie benötigt. Hauptrisikofaktoren der Niereninsuffizienz stellen langbestehender, unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, chronische Nierenentzündungen, persistierende Nierenbeckenentzündungen, arterieller Hypertonus sowie unsachgemäße Analgetikaeinnahme dar (10), (2).

2.2. Niere

2.2.1. *Physiologie*

Die Nieren sind paarig angelegte Organe und setzen sich aus komplex gebauten Zellansammlungen zusammen. Sie bestehen aus über 20 verschiedenen Zelltypen. Diese Ansammlung von spezifischen Zellen fungiert als zentrales Organ für eine funktionierende Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltsregulation, als Ausscheidungsorgan für Stoffwechselprodukte und Toxine sowie als endokrines Organ. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen Funktion und Struktur (12).

Ein Nephron fängt mit dem Glomerulus an. Dieser filtert aus dem Blut eine große Menge an Flüssigkeitsvolumen, das Glomerulusfiltrat, in den Tubulus ab. Der sogenannte Primärharn im Umfang von rund 180 Litern enthält neben Wasser auch kleinmolekulare Stoffe des Plasmas, die je nach Bedarf an Substanz, beispielweise Glucose, in unterschiedlicher Konzentration in Tubulus und Sammelrohr durch die Tubuluswand zurück ins Blut re(ab)sorbiert werden. Nur circa 1% des filtrierten Primärharns wird als Sekundärharn ausgeschieden (Exkretion). Ausgewählte Stoffe werden von den Tubuluszellen mittels Sekretion in das Tubuluslumen transportiert.

Eine der Aufgaben der Nieren stellt eine bedarfsgerechte Resorptionskontrolle von Salz und Wasserausscheidung dar, um ein konstantes Volumen und eine Osmolalität des Extrazellulärraumes zu gewährleisten.

Des Weiteren haben die Nieren eine angleichende Funktion der Wasserstoff- und Bikarbonationenausscheidung, die die in den Körper aufgenommene Menge dieser Ionen korrigiert. Genauso beteiligen sie sich am Stoffwechsel sowie an der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes. Sie eliminieren Endprodukte des Stoffwechsels und Fremdstoffe, wie zum Beispiel Harnstoff oder Medikamente. Schließlich produzieren die Nieren auch die Hormone Erythropoietin, Prostaglandine, Renin sowie Calcitriol und haben eine unterstützende Funktion bei Protein- und Peptidabbau sowie der Glucogenese im Stoffwechsel des Körpers (13).

2.2.2. *Pathophysiologie*

2.2.2.1. *Chronisches Nierenversagen*

Das chronische Nierenversagen ist die Folge eines fortschreitenden Nierenzelluntergangs, bei dem das verbleibende Gewebe nicht hinreichend die renalen Aufgaben erfüllen kann und es zu einer Akkumulation harnpflichtiger Substanzen im Blut kommt (Urämie). Zumeist ist dieses Geschehen irreversibel. Die Folgen des Gewebsverlustes zeigen sich im Labor in einer verminderten glomerulären Filtrationsrate und einem Anstieg des Kreatininspiegels. Aufgrund einer Reihe von Hormonen, dem natriuretischen Hormon, dem Parathormon und dem Vanadat, einem Spurenelement, wird die Natrium- und Wasserresorption gehemmt. Die verminderte Elektrolyt-Resorption (NaCl) führt zum Ausfall des Konzentrationsmechanismus im proximalen Nephron. Die Folge dieses Ausfalls kann sich in einer kompensierten Niereninsuffizienz mit einer Reduktion bis auf ein Viertel der normalen GFR, einer gestörten Wasser- und Elektrolythauscheidung mit peripherer Ödembildung, Hypertonie, Osteomalazie, Azidose, Pruritus, Arthritis, Störung erregbarer Zellen, einem Ausfall von Harnsäure in den Gelenken mit resultierender Gichtproblematik, einer eingeschränkten Erythropoetin-Bildung mit Anämiegeschehen, einer eingeschränkten Calcitriol-Bildung, also einer Störung des Mineralhaushalts und einem vermindertem Fettsäure-Abbau, der zur Hyperlipidämie führt, ausdrücken (14).

Die Stadien der chronischen Nierenkrankheit (chronische Urämie, chronisches Nierenversagen und diffuse sklerosierende Glomerulonephritis) lassen sich nach WHO anhand der GFR-Werte einteilen:

I. Stadium:	Nierenschädigung mit normaler oder erhöhter glomerulärer Filtrationsrate (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²)
II. Stadium:	Nierenschädigung mit gering verminderter glomerulärer Filtrationsrate (GFR 60 bis <90 ml/min/1,73 m ²)
III. Stadium:	Nierenschaden mit mittelmäßiger verminderter glomerulärer Filtrationsrate (GFR 30 bis <59 ml/min/1,73 m ²)
IV. Stadium:	Nierenschaden mit stark verminderter glomerulärer Filtrationsrate (GFR 15 bis <29 ml/min/1,73 m ²)
V. Stadium:	chronische Urämie, terminale Nierenkrankheit (GFR <15 ml/min/1,73 m ²)

Tabella 1: Stadien der chronischen Nierenkrankheit (15)

2.2.2.2. Akutes Nierenversagen

Das akute Nierenversagen ist die Folge einer Vielzahl von Störungen, die zu einem plötzlich auftretenden, potentiell reversiblen Ausfall einer beziehungsweise Einschränkung der Nierenfunktion führen. Man unterteilt die Ursachen des akuten Nierenversagens primär in drei Gruppen: Prärenale, intrarenale und postrenale Ätiologien. Die Übergänge zwischen prärenalem und intrarenalem akuten Nierenversagen gestalten sich fließend und eine Abgrenzung zur Unterscheidung dieser Ursachen ist nicht immer zielführend.

- 1) Bei prärenaln Ursachen (55-60%) handelt es sich vorwiegend um „funktionelle“ Schädigungen der Niere durch absolute oder relative Hypovolämie. Diese hat eine Minderdurchblutung der Nieren zur Folge und führt sowohl zu einem Abfall des arteriellen Blutdruckes als auch zu einer Minderperfusion wichtiger Organe. Der Körper reagiert mit einer Reihe von Kompensationsmechanismen um dem Schock entgegen zu wirken.

Die Niere beginnt eine verstärkte Natrium- und Wasserrückresorption, um das effektive Blutvolumen zu erhöhen. Sie aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und steigert die Freisetzung von antidiuretischem Hormon- und Katecholaminen, um die renale Durchblutung aufrechtzuerhalten. Prostaglandine und Stickstoffmonoxid führen zusätzlich zu einer Dilatation der afferenten Arteriolen und Angiotensin II und wirkt vasokonstriktorisch auf die efferenten Arteriolen. Dieser Vorgang erhöht die glomerulären Filtrationsdrücke und kann somit vorübergehend die GFR durch eine gesteigerte Filtrationsrate stabilisieren. In der Klinik reicht meist eine Behebung der renalen Minderperfusion aus, um das prärenale Nierenversagen zu beheben.

- 2) Unter intrarenalen Ursachen (35-40%) versteht man „strukturelle“ Defekte des Nierenparenchyms durch zumeist ischämische, aber auch toxische Schädigungen. Die häufigste Morphologie der intrarenalen Schädigung ist die akute Tubulusnekrose. Die nephrotoxische Wirkung renal eliminierter Pharmaka spielt in der heutigen stark hospitalisierten Zeit eine tragende Rolle. Anders als beim prärenalen Nierenversagen kann aufgrund des Gewebsuntergang keine sofortige Wiederherstellung der Nierenfunktion durch Beseitigung der auslösenden Ursache gewährleistet werden. Die Genesung hängt hierbei von der Regenerationsfähigkeit des Tubulussystems ab.
- 3) Bei postrenalen Ursachen (<5%) sind „obstruktive“ Urinabflussstörungen ausschlaggebend für ein akutes Nierenversagen. Die Verlegung der harnableitenden Wege durch Harnsteine stellt hierbei die häufigste Ursache dar. Zusätzlich sei hier erwähnt, dass bei Patienten mit Analgetikanephropathie ein nekrotisches Papillengewebe die Ursache einer Harnwegsobstruktion sein kann. Die Behandlung des Obstruktionsgrundes wird vorausgesetzt, um eine Regeneration des Patienten zu erzielen.

Der Ausfall der Nierenfunktion kann von einer konsekutiven Einschränkung der glomerulären Filtrationsleistung bis zu einer Oligo-/Anurie und bis zu einem Anstieg von Kreatinin und Harnstoff der harnpflichtigen Substanzen reichen (16), (17).

Der Verlauf des akuten Nierenversagens lässt sich anhand der ausgeschiedenen Urinmenge pro Tag in vier Stadien gliedern:

1. Nierenschädigung	innerhalb von Stunden bis Tage >500 ml/d
2. Oligo-/Anurie	(9-11 Tage) >500 ml/d; >200 ml/d; Volumen & Elektrolytausscheidung vermindert; Säureretention, Veränderung des hämolytischen Systems
3. Polyurie	mehr als 2-3 Wochen >2500 ml/d
4. Restitution	Monate lang - normale Harnmenge

Tabelle 2: Stadien des akuten Nierenversagens (18)

2.2.2.3. Analgetika induzierte Nephropathie

Die durch Analgetika induzierten Nephropathien lassen sich grob in akute und chronische Nierenschädigungen einteilen, welche primär auf die Stoffgruppe der nicht-steriodalen Antirheumatika (NSAR) zurückzuführen sind. Sie gehören zu der Gruppe der toxisch ausgelösten Nephropathien und fallen somit in die bereits oben erwähnten intrarenalen Ursachen. Besonders Patienten mit präexistenten Nierenerkrankungen profitieren von einer Voruntersuchung der GFR und/oder des Kreatinins vor dem Therapiebeginn mit NSAR, da diese bei einer bereits bestehenden Nierenschädigung einen zusätzlichen Risikofaktor für ein terminales Nierenversagen durch Analgetika darstellen (12).

Die einstmals als „Phenacetinniere“ bezeichnete Analgetikanephropathie lässt sich heute auf eine Reihe von Schmerzmedikamenten zurückführen. Vor allem Mischpräparate führten zu einer erhöhten Prävalenz eines terminalen Nierenversagens. Auffällig bei dieser Analgetika induzierten Nephropathie ist der große regionale Unterschied, der im Medikamentenkonsumverhalten der Patienten und in der Verfügbarkeit der Präparate begründet liegt. Eine chronische Nierenschädigung durch monate- bis jahrelanger Einnahme nephrotoxischer Analgetika ist abhängig von der kumulierten Gesamtdosis (z.B. 1 Kilogramm Paracetamol) (9).

Die Pathogenese erklärt sich durch den Abusus von Schmerzmedikamenten aufgrund zumeist zugrunde liegender chronischer Schmerzzustände, wie Migräne, Neuralgien, Rückenschmerzen oder auch Persönlichkeitsstörungen (9), (19).

Trotz des Phenacetinverbots im Jahr 1986 konnte das Problem der Analgetikanephropathie nicht vollständig gelöst werden, da sich als Ersatzpräparat Paracetamol, der Hauptmetabolit von Phenacetin, als analog nephrotoxisch erwies. Die Kombination aus Paracetamol, Acetylsalicylsäure und einem abhängigkeitsfördernden Wirkstoff, wie Codein und Coffein zeigten, sich als offensichtlich entscheidend beim Auftreten einer durch Analgetika induzierten Niereninsuffizienz (9).

Primär treten gehäuft histologisch nachweisbare Endothelschäden der Vasae rectae auf, die auf Papillennekrosen und kortikalen Schäden zurückzuführen sind. Die Annahme, dass Aspirin die intrazelluläre Gluthathionreserve vermindert, die vorwiegend zum Schutz vor reaktiven Phenacetinmetaboliten dienen sollte, erklärt das nephrotoxische Zusammenspiel dieser beiden Wirkstoffe. Die Konzentration der Kombinationspräparate nimmt kortikal in Richtung Papillenspitzen zu. Ursache hierfür ist eine Minderdurchblutung des Marks durch eine gehemmte Prostaglandinsynthese, sowie der osmotische Gradient, der durch das Gegenstromprinzip aufgebaut wurde (19).

Bei Monotherapien mit NSAR wie Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen und Acetylsalicylsäure ist besonders der blockierende Wirkmechanismus der NSAR auf die Cyclooxygenasen 1 und 2, deren enzymatische Wirkung für die Synthese von Prostaglandinen notwendig ist, zu beachten. Die Prostaglandine beteiligen sich aufgrund ihrer vasodilatierenden Wirkung an der afferenten Arteriole und an der Hämodynamik der Niere. Im Normalfall werden sie im Zuge eines protektiven Kompensationsmechanismus bei einer bereits bestehenden renalen Minderdurchblutung durch Nierenarterienstenosen oder hypovolämischen Zuständen aktiviert. Folglich ist die Gabe der NSAR ausschlaggebend für eine abrupte Reduktion der glomerulären Perfusion und kann anschließend zu einem akuten Nierenversagen führen (12).

2.2.3. *Nierenersatztherapie*

Allgemein kommen extrakorporale Verfahren, wie Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration, Hämo-perfusion, alternativ die Peritonealdialyse aber auch in manchen Fällen eine präemptive Lebendnierentransplantation, also eine geplante Nierentransplantation im Stadium 5 des Nierenversagens bereits vor der Durchführung der ersten Dialysebehandlung, in Frage (19).

Bei allen der aufgezählten Blutreinigungsverfahren wird eine Wiederherstellung des homöostatischen Gleichgewichts des Elektrolyt-, des Säure-Basen- und Wasserhaushalt des Organismus angestrebt. Grundsätzlich gilt zu beachten, dass bei jeder Art von extrakorporalen Blutreinigungsverfahren bei dem Übertritt des Blutes in einen außerkörperlichen Kreislauf der Einsatz einer Antikoagulation notwendig ist (20).

Hämodialyse

Die Hämodialyse ist ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, bei dem der Austausch von Stoffen über Diffusion und Konvektion stattfindet. Der Entzug des überschüssigen Volumens ereignet sich außerhalb des Körpers im Dialysator. Blut und Dialysat laufen im Gegenstrom entlang einer semipermeablen Wand aneinander vorbei, um eine möglichst hohe Effizienz zu erreichen (19).

Die Konzentrationsdifferenz ist der bestimmende Faktor für den Stofftransport. Es wandern harnpflichtige Substanzen und Elektrolyte aus dem Blut über die semipermeable Dialysemembran (Permeation) zur Seite der niedrigeren Konzentration (Diffusion). Bei diesem Vorgang werden aufgrund der semipermeablen Membran, die ein Gebilde mit Poren unterschiedlicher Größe ist, nur Moleküle, die kleiner als die Poren ausfallen, gefiltert. Die größeren Moleküle bleiben somit auf der Blut- beziehungsweise der Dialysatseite. Durch Osmose wird die Konzentrationsdifferenz der beiden Seiten ausgeglichen.

Zusätzlich bedient sich die Hämodialyse des Vorgangs der Ultrafiltration. Hierbei besteht die Möglichkeit, neben den Transport von gelösten Teilchen, die mitgerissen werden (genannt Konvektion), auch den Transport von Plasmawasser einzustellen. Der bestimmende Faktor der Ultrafiltration ist die hydrostatische Druckdifferenz. Gleich wie bei der Diffusion können nur Moleküle bestimmter Größe auf die andere Seite wandern. Der hydraulische Permeationskoeffizient und der Siebkoeffizient

beeinflussen den Stofftransport und sind beide Angaben für die Membraneigenschaften. Sie sind abhängig von dem Molekulargewicht der Substanzen und der Membranstruktur (20).

Hämofiltration

Bei Hämofiltrationpatienten wird nur mit Hilfe von Konvektion und Ultrafiltration ein großes Filtratvolumen (bis zu 50 Liter in 4 Stunden) über einen großporigen Hämofilter abfiltriert. Dadurch werden harnpflichtige Substanzen ohne Dialyse entfernt.

Der Stofftransfer steht in Abhängigkeit von der Filtrationsrate und dem Siebkoeffizienten. Letzterer definiert sich aus dem Verhältnis der Molekülgröße zur Membrangröße. Wenn der Siebkoeffizient bei 1 liegt, kann er ungehindert die Membran passieren, bei einem Wert von 0 ist dies allerdings nicht möglich. Er sagt auch aus, in welchem Ausmaß ein Molekül entsprechend seiner Größe die Membran durchwandert.

Im Prinzip wird hierbei wie bei der Hämodialyse das Blut über einen Hämofilter transportiert. Ein Ultrafiltrat wird durch eine hydrostatische Druckdifferenz zwischen Blut- und Filtratseite abgepresst. Bei der Prädilution beziehungsweise bei der Postdilution wird als Ersatz, vor beziehungsweise nach dem Filter, ein steriles Infusat hinzugefügt. Es können nur klein- bis mittelmolekulare Substanzen weniger als 20.000 bis 40.000 Dalton die Hämofiltrationsmembran passieren. Im Gegensatz zur Hämodialyse werden bei der Hämofiltration kleinmolekulare Stoffe schlechter und mittelmolekulare Stoffe besser filtriert. Eine genaue Bilanzierung ist anhand der Hämofiltrationsgeräte möglich, somit kann ein für die Behandlung wichtiger linearer Flüssigkeitsentzug stattfinden. Der Blutfluss sollte bei der Hämofiltration bei mehr als 250 ml/min liegen. Der Cut-off-point, die Trenngrenze für molekulare Stoffe liegt, bei 20.000-40.000 Dalton.

Hämodiafiltration

Die Hämodiafiltration kombiniert die Hämofiltration mit der Hämodialyse und erreicht damit eine gute Blutreinigung bezüglich kleinmolekularer und mittelmolekularer Toxine. Es wird eine hohe Ultrafiltrationsrate durch Benutzung einer hochpermeablen Membran oder durch ein erhöhtes hydrostatisches Druckgefälle erzielt. Hohe Ultrafiltrationsraten sind nötig um eine Rückfiltration zu verhindern. Das notwendige

Substitutat entspricht in seiner Zusammensetzung in etwa der einer Extrazellulärflüssigkeit. Das Substitutatflüssigkeitsvolumen errechnet sich aus der Filtratmenge weniger der gewünschten Gewichtsreduktion (21).

Hämoperfusion

Bei der Hämoperfusion handelt es sich um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, bei dem durch Kunstharz eine Elimination von großmolekularen, lipophilen oder proteingebundenen Toxinen oder eine Adsorption von Substanzen an Aktivkohlepartikel aus dem Blut stattfindet. Das Blut der Patienten wird mit Heparin antikoaguliert und mittels Pumpen über Adsorberkartuschen dem Patienten wieder refundiert. Das maximale Molekulargewicht beträgt bei der Hämoperfusion 10.000-15.000 Dalton. Nach 3 Stunden ist die Adsorptionskapazität des Filters erschöpft. Zur Verbesserung der Biokompatibilität ist das Adsorptionsmaterial der Hämoperfusionskapseln vorbehandelt und beschichtet.

Peritonealdialyse

Bei der Peritonealdialyse finden der Stoffaustausch und der Volumenentzug über das Bauchfell statt. Sie ist eine gleichwertige alternative Nierenersatztherapie zu den extrakorporalen Methoden. Über den aus Silikon-Kautschuk bestehenden Peritonealdialysekatheter gelangt das Dialysat aus Plastikbeuteln in die Bauchhöhle. Das Füllvolumen umfasst 500-2500 ml beziehungsweise 5000 ml für eine Cyclerbehandlung. Diese vorübergehend verabreichte Flüssigkeit nimmt in der Bauchhöhle Urämietoxine und Elektrolyte auf, die nach einer bestimmten Verweilzeit aus der Bauchhöhle abgeleitet werden. Hierbei werden die passiven Mechanismen der Diffusion, Konvektion und Osmose für den transperitonealen Stofftransport genutzt.

Mit Hilfe des osmotischen Sogs wird eine hohe Glukosekonzentration im Dialysat erreicht, dadurch wird dem Patienten Volumen entzogen. Nach der vorgesehenen Verweilzeit lässt man das Dialysat aus der Bauchhöhle abfließen. Es ist dann mit Urämietoxinen angereichert und um das Ultrafiltrationsvolumen vermehrt.

2.2.4. *Dialysat*

Die Flüssigkeit, die während der Dialyse verwendet wird, besteht üblicherweise aus einem Verhältnis von 35:1 Reinwasser zu einem Konzentrat und hat bei ihrem Einsatz eine Temperatur von 36,5°C. Dem Reinwasser werden ein Konzentrat aus einer individuell gewünschten Elektrolytzusammensetzung, ein aus Bikarbonat (bei extrakorporale Verfahren und Peritonealdialyse) oder Laktat (nur bei Peritonealdialyse) bestehender Puffer und wenn notwendig auch Glucose hinzugefügt. Die Elektrolyte Natrium (135-140 mmol/l), Chlorid (96-105 mmol/l), Magnesium (0,5-1 mmol/l) und Kalzium (1-1,75 mmol/l) werden sowohl bei allen extrakorporalen Nierenersatzverfahren, als auch bei der Peritonealdialyse in ähnlicher Dosierung als Konzentrat substituiert. Die Dosierung steht in Abhängigkeit vom individuellen Elektrolythaushalt jedes Dialysepatienten. Bei Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration und Hämo-perfusion wird üblicherweise dem Konzentrat noch Kalium (2-3 mmol/l) in niedrigen Konzentrationen beigefügt, jedoch wird bei der Peritonealdialyse vorwiegend ein kaliumfreies Dialysat verwendet (20).

2.2.5. *Auswirkung auf Pharmakologie*

Eine reduzierte Nierenfunktion kann zu einer Veränderung der Pharmakokinetik von Medikamenten führen. Häufig liegt bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen aber auch bei älteren Menschen ein abweichender Arzneimittelmetabolismus vor.

Medikamente können prinzipiell renal oder extrarenal ausgeschieden werden. Bei einem großen extrarenalen Anteil der Gesamtausscheidung ist keine Dosisangleichung aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion notwendig (19).

2.2.5.1. Veränderung der pharmakokinetischen Parametern durch Niereninsuffizienz

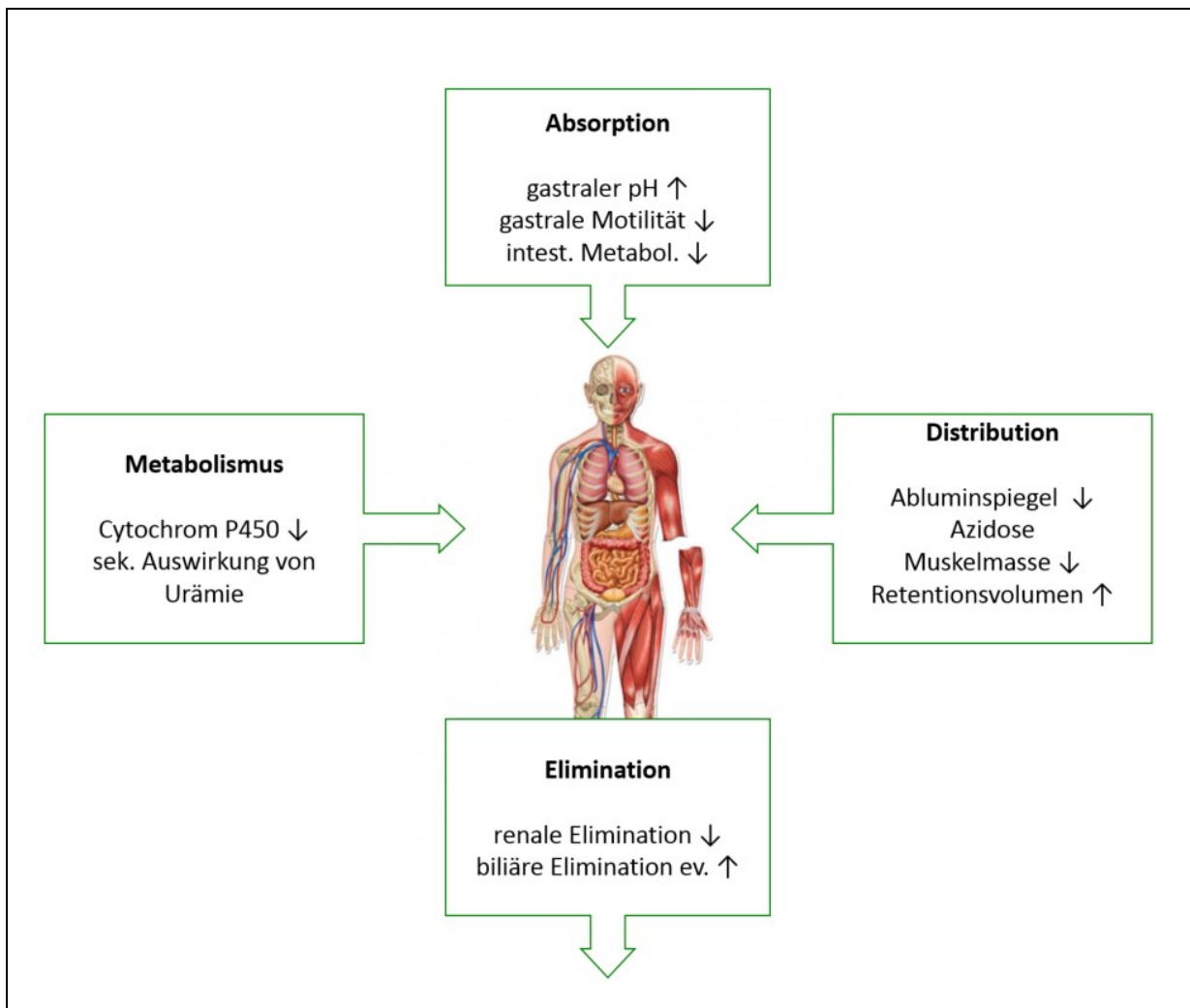


Abbildung 2: Einfluss der Niere auf Analgetika (22)

Bioverfügbarkeit

Sie gibt an, wie viel von einem nicht intravenös verabreichten Pharmakon im Kreislauf ankommt.

→ Bei niereninsuffizienten Patienten kann beispielsweise die gastrointestinale Motilität aufgrund einer autonomen Polyneuropathie oder eines verminderten Gewebs-pH-Werts durch chronische Urämie bedingter metabolischer Azidose eingeschränkt sein.

Verteilungsvolumen

Dieses errechnet sich aus der gesamten Menge des Pharmakons im Körper dividiert durch die Konzentration des Pharmakons im Plasma. Somit gibt es an, wie gut sich die Substanz im Körper verteilt. Bei beispielsweise stark eiweißgebundenen Substanzen gilt: Je kleiner das Verteilungsvolumen ist, desto größer ist die Konzentration des Pharmakons im Gefäßsystem (19).

→ Das Verteilungsvolumen ist bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz erhöht, dadurch werden größere Initialdosen benötigt und in weiterer Folge müssen die Erhaltungsdosen reduziert werden, da die Eliminationsvorgänge durch die Funktionseinschränkung gestört sind (23).

Urämietoxine, die im Rahmen einer Niereninsuffizienz entstanden sind, können Eiweißbindungsstellen blockieren und somit das Verteilungsvolumen verändern. Auch ein veränderter pH-Wert beeinflusst die Eiweißbindung signifikant.

Halbwertszeit

Ist die Zeit, nach der die meist dosisunabhängige Ausgangskonzentration eines Pharmakons auf die Hälfte im Plasma gesunken ist.

→ Die Halbwertszeit verlängert sich bei Nierenfunktionseinschränkung sowie bei Dialysepatienten, wenn der Stoff hauptsächlich renal eliminiert wird.

Biotransformation

Beschreibt einen Vorgang in der Leber, bei dem lipophile Medikamente, also unpolare Stoffe, in polare Stoffe umgewandelt werden. Die polar gemachten Pharmaka sind somit besser wasserlöslich und können leichter renal eliminiert werden.

→ Die Wirkung von Urämietoxine auf die Biotransformation ist noch nicht gänzlich bekannt, jedoch wird vermutet, dass einzelne hepatische Enzymsysteme durch sie gehemmt, aktiviert beziehungsweise induziert werden (19).

Clearance

Die Clearance bei den möglichen extrakorporalen Nierenersatzverfahren ist abhängig von der Molekülgröße der Substanzen und der Unterschiedlichkeit der Blutreinigungsverfahren (20).

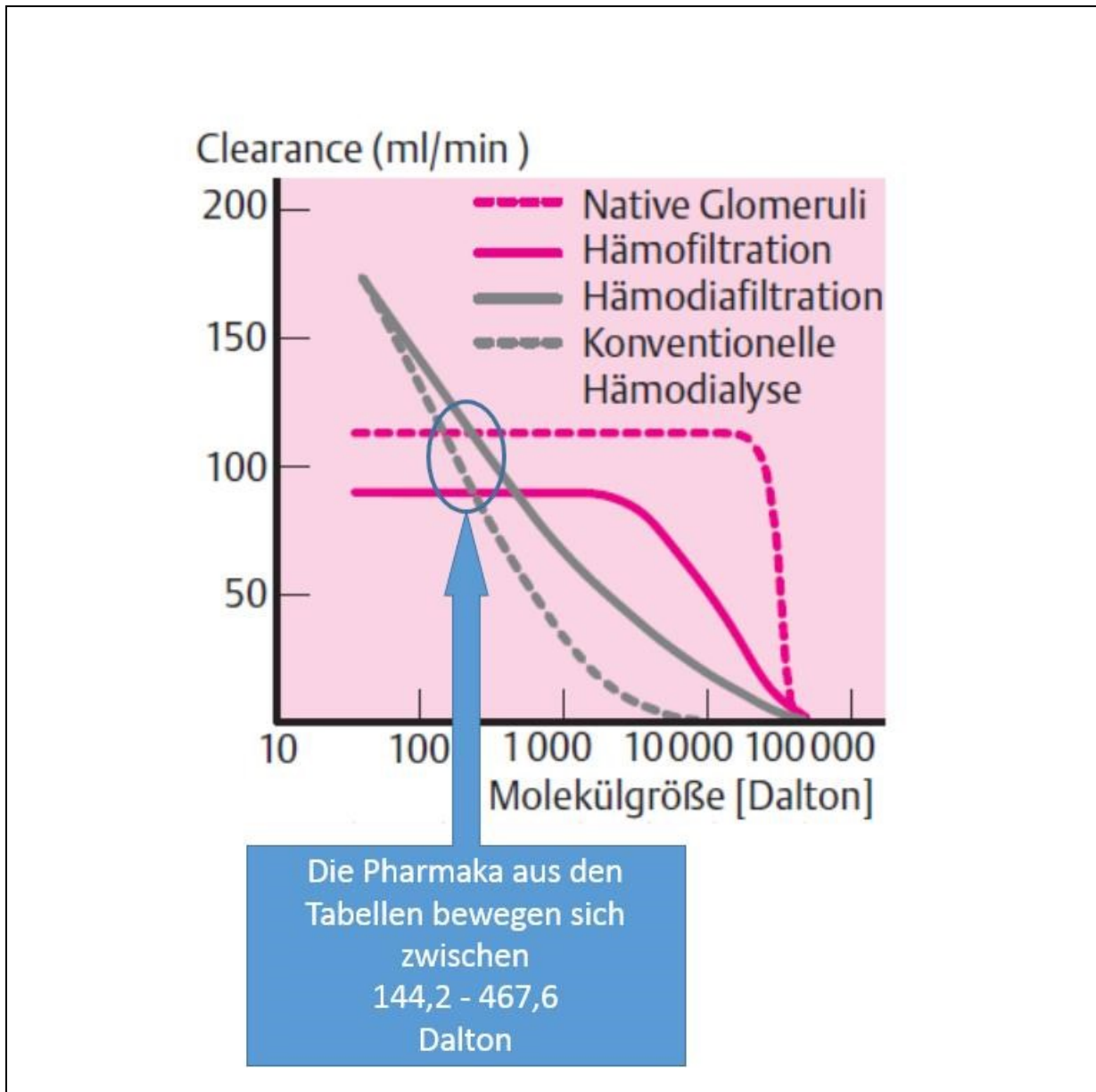


Abbildung 3: Molekülgrößen der Pharmaka aus den Tabellen (18)

2.2.5.2. *Pharmakodosierung bei Niereninsuffizienz*

Zumeist wird in Beipackzetteln beschrieben, ob eine Dosisreduktion der Medikamente notwendig ist. Bei der Reduktion wird im Allgemeinen ein schrittweises Vorgehen empfohlen:

1. Bestimmung der Nierenfunktion

Die Bestimmung der Konzentration des Serumkreatinins reicht bei jüngeren Patienten bei fehlenden anamnestischen Hinweisen auf Nierenerkrankungen aus (19).

Bei Patienten im fortgeschrittenen Alter ist jedoch die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate aussagekräftiger, da Serumkreatininwerte und die Funktion der alternden Nieren besonders schlecht korrelieren. Hinzu kommt, dass im Alter unter anderem die Muskelmasse zurückgeht und somit auch der Kreatininwert vermindert wird und dadurch eine Niereneinschränkung zusätzlich maskiert werden kann (23).

Bei einer Dauermedikation mit kumulierenden Medikamenten bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte eine Messung der glomerulären Filtrationsrate vor Beginn der Therapie erfolgen.

2. Überprüfung der Eliminationswege des Pharmakons

Bei renal eliminierten Pharmaka wird die Dosis niereninsuffizienter Patienten anhand von Berechnungen und/oder von Tabellen angepasst.

3. Berechnung der Initial- und Erhaltungsdosis

Der erwünschte therapeutische Spiegel wird rasch durch eine Initial- oder Aufsättigungsdosis erreicht. Multipliziert man das Verteilungsvolumen mit dem gewünschten Plasmaspiegel ergibt sich daraus die Aufsättigungsdosis. Für eine gleich bleibende Plasmakonzentration wird eine geringere Dosis für die Erhaltung des Spiegels gegeben. Eine therapeutische Konzentration kann auch durch eine von Anfang an über eine längere Zeit gegebene Erhaltungsdosis erreicht werden.

4. Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Durch die verlängerte Halbwertszeit bei Nierenerkrankten bieten sich zwei Vorgehensweisen zur Anpassung der Dosis an:

Entweder die Reduktion der Einzeldosis bei gleich bleibendem Dosierungsintervall oder durch Verlängerung des Intervalls zwischen den Einzeldosen. Die Intervallverlängerung ist besonders bei einer sehr langen Halbwertszeit empfehlenswert.

Um eine gewünschte verminderte Einzeldosis zu errechnen, wird der Q_0 - Wert multipliziert. Der Q_0 - Wert berechnet sich durch die normale Halbwertszeit des Pharmakons bei einem nierengesunden Patienten dividiert durch die Halbwertszeit bei Patienten mit Anurie. Anhand eines Nomogramms wird der individuelle, Kreatininclearance abhängige Q_0 - Wert errechnet.

5. Kontrolle des Plasmaspiegels und mögliche Dosiskorrektur

Mit Hilfe des Plasmaspiegels kann eine Beurteilung der Dosis erfolgen. Einige intrazellulär akkumulierende Medikamente sind jedoch nur im Vollblutspiegel bestimmbar.

Spitzenpiegel sind beim intraerythrozytären Anteil 1-2 Stunden nach der oralen Gabe, beziehungsweise nach 30-60 Minuten nach intravenöser Verabreichung erreicht.

Der sogenannte Talspiegel ist definiert als der Messwert der Dosis, unmittelbar vor der nächsten Verabreichung. Um die Dosis zu korrigieren wird vom gewünschten therapeutischen Wert der Talspiegel subtrahiert und das Ergebnis mit dem Verteilungsvolumen multipliziert. Dadurch zeigt sich die vom Zielplasmaspiegel abzuziehende notwendige Dosis (19).

2.2.5.3. Pharmakotherapie bei Dialysepatienten

Gut dialysierbare Stoffe zeichnen sich durch hohe Wasserlöslichkeit, geringe Größe, kleines Verteilungsvolumen und geringe Eiweißbindung aus. Eine klinisch relevante Auswaschung der verabreichten Substanz ist dann erreicht, wenn ihre Gesamtclearance durch die Dialyse um etwa 30% erhöht wird. Ein begrenzender Faktor für die Dialysierbarkeit eines Stoffes ist die Porengröße der Dialysegeräte oberhalb von 500 Dalton Molekülgröße. Unterhalb von 500 Dalton sind die Flussraten von Blut und Dialysat sowie die Membranoberfläche für die entfernte Menge des Pharmakons während der Dialyse bestimmend.

Harnpflichtige Substanzen werden bei der Hämofiltration konvektiv entfernt. Somit kommen alle nicht eiweißgebundenen Pharmaka in gleicher Konzentration wie im Plasma vor.

Deshalb empfiehlt sich nach einer effizienten Hämofiltration eine zusätzliche postdialysatische Dosis, wenn das Präparat eine kleinere Eiweißbindung als 60% hat.

Speziell bei der Pharmakotherapie von Dialysepatienten ist zu beachten, dass bei autonomer Neuropathie durch Urämie oder auch Diabetes mellitus eine deutlich verlängerte Magenentleerungszeit vorliegen kann. Daher empfiehlt sich bei einer Therapie mit Phosphatbindern, die eine Hyperphosphatämie bei chronisch Niereninsuffizienten beziehungsweise bei Dialysepatienten verhindern sollen und zur Mahlzeit eingenommen werden, die Verabreichung anderer Medikamente wie beispielweise Antihypertensiva eine Stunde vor dem Essen zu veranlassen (19).

Bei der Verabreichung von Opiaten bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz hat sich besonders bei Verwendung von Morphin gezeigt, dass es im Zusammenhang mit einer reduzierten Nierenfunktion sowohl eine verstärkte als auch eine verlängerte Wirkung hat, die bis zum Koma führen kann. Dies lässt sich auf den Metabolit Morphin-6-Glucuronid zurückführen, da vermutet wird, dass sich die Molekülformation von einer gestreckten bis hin zu einer gefalteten Form verändert und das zuvor hydrophile nicht Blut-Hirn-Schranke gängige Morphin somit liquorgängig gemacht wird. Zusätzlich geht man davon aus, dass dieses strukturveränderte Morphin eine höhere Rezeptoraffinität hat als das „native“ Morphin und durch das Morphin-6-Glucuronid bei einer Nierenfunktionseinschränkung bereits zu einem bestimmten Grad an der Morphinwirkung beteiligt ist. Folglich gilt je größer die Schädigung der Nierenfunktion, desto mehr Morphin-6-Glucuronid häuft sich an und desto größer und länger ist die Morphinwirkung im ZNS (23).

3. Methodik

Eine elektive Recherche aus Fachbüchern, Onlineartikeln, pharmakologischen Websites und medizinischen Datenbanken wie PubMed wurden dieser Arbeit zugrunde gelegt. Gesucht wurde nach pharmakologischen Daten der gebräuchlichsten Analgetika, die einen Rückschluss auf die Veränderungen der Pharmakokinetik beziehungsweise -dynamik bei Niereninsuffizienz erlauben, sowie nach konkreten Empfehlungen zur Dosisadaptation.

Zusätzlich wurden auch Handbücher speziell für Schmerztherapie von nierenerkrankten Patienten herangezogen.

4. Resultate

4.1. WHO Stufe 1: Nicht-Opioid-Analgetika

Nicht-Opioid-Analgetika werden traditionell in saure und nicht-saure Wirkstoffe unterteilt. Typische Vertreter der sauren Nicht-Opioide sind Acetylsalicylsäure beziehungsweise die nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Diclofenac oder Ibuprofen. Zu den nicht-sauren Nicht-Opioiden zählen Metamizol, Paracetamol und die selektiven COX-2-Hemmer.

Die analgetische Wirksamkeit der Nicht-Opioid-Analgetika beschränkt primär ihren Einsatz auf leichte bis mittelstarke Schmerzen. Darüber hinaus besteht bei der Kombination mit Opioiden allerdings eine synergistische Wirkung. Durch diesen Effekt kann bis zu 30-50% der Opioiddosis eingespart werden, was in Folge eine Reduktion opioid bedingter Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Sedierung bewirkt.

4.1.1. *Metamizol (Dipyrone)*

Metamizol hat eine analgetische und antipyretische Wirkung. Darüber hinaus zeichnet es sich als einziges Stufe-1 Medikament durch eine spasmolytische Komponente aus. Der Wirkmechanismus von Metamizol ist nach wie vor ungeklärt, wobei ein zentraler Wirkort postuliert wird.

Metamizol ist in oraler, rektaler und intravenöser Form verfügbar. Der Wirkstoff selbst ist eine Prodrug und somit erst nach Metabolisierung wirksam. Nach oraler Aufnahme erfolgt im Intestinum eine nichtenzymatische Hydrolyse zum primären, aktiven Metaboliten 4-Methylaminoantipyrin (MAAP), welcher schnell und beinahe vollständig absorbiert wird. Weitere Metaboliten sind N-Formylaminoantipyrin (FAAP), Aminoantipyrin (AAP) und N-Acetylaminoantipyrin (AcAAP). Metamizol selbst ist im Blut nach oraler Verabreichung nicht nachweisbar.

Die Elimination von MAAP erfolgt zu über 90% hepatisch, wohingegen die restlichen Metaboliten primär renal ausgeschieden werden. Dem akuten und dem chronischen Nierenversagen wird eine unterschiedliche Auswirkung auf die Verstoffwechslung von Metamizol nachgesagt. Besonders beim akuten Nierenversagen zeigt sich eine

verlängerte Eliminationshalbwertszeit der aktiven Metaboliten auf mehr als 40 Stunden.

Da Metamizol international wenig bekannt beziehungsweise in vielen Ländern nicht zugelassen ist, gibt es nur sehr wenige Studien, die sich mit pharmakologischen Daten dieser Substanz befassen. Der Einfluss von Niereninsuffizienz auf die Elimination von Metamizol wird in der aktuellen Literatur uneinheitlich angegeben. Es besteht hier ein enormer Bedarf für weiterführende Studien. Es wird eine schrittweise Titration bis zur niedrigsten klinisch wirksamen Dosis empfohlen (29).

Ebenso kann derzeit kein evidenzbasiertes Vorgehen bei Dialyse empfohlen werden. Auch Daten zur Verordnung bei eingeschränkter Leberfunktion fehlen.

Falls nicht anders angegeben wurden die Daten in den nachstehenden pharmakologischen Tabellen aus folgenden Quellen: (26) entnommen.

Muttersubstanz	Prodrug, nicht nachweisbar nach oraler Aufnahme	
aktive Metabolite	4-N-methylaminoantipyrin (MAAP)	
Elimination	~90% der Dosis nach oraler oder rektaler Gabe über den Urin ausgeschieden; 10% als inaktive und aktive Metabolite über die Faeces; nach parenteraler Gabe werden 95% über den Urin ausgeschieden und ~5% als Metabolite über die Faeces; MAAP: circa 8% renal eliminiert, alle Metaboliten werden abgeleitet von MAAP und werden überwiegend über die Nieren ausgeschieden. (24)	
Halbwertszeit	6,9 Stunden (19)	
Molekulargewicht	351,4 Dalton (25)	
Proteinbindung	14-48% (24)	
unverändert im Urin ausgeschieden	8% (19)	
Verteilungsvolumen	0.4-0.8 l/kg (24)	
normale Dosis	1-4x 0,5-1 g oral/i.v.	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	60-89	normale Dosis
	30-59	reduzierte Dosis genauso wie bei Dialysepatienten (24)
	15-29	Verabreichung vermeiden
Nierenersatz	CAPD	keine Daten
	HD	wie bei 30-59 (24)
	HDF/high flux	keine Daten
	CAV/VVHD	keine Daten

Tabelle 3: pharmakologische Daten von Metamizol

4.1.2. *Paracetamol*

Paracetamol ist seit 1955 als ein relativ schwaches Analgetikum und gutes Antipyretikum verfügbar. Es hat keine antiphlogistische Wirkung. Die Wirkungsweise von Paracetamol ist noch nicht gänzlich geklärt. Es besteht allerdings breiter Konsens darüber, dass es an zentrale Strukturen, eventuell an einer zentralen COX-Isoform ansetzt. Ebenso ist bekannt, dass der aktive Metabolit N-(4-Hydroxyphenyl)-Arachidonoylethanolamid (AM404) sich an endogene Cannabinoid-Rezeptoren bindet. Des Weiteren sind Interaktionen mit dem serotoninergeren System und somit eine Wirkung auf die deszendieren-inhibitorischen Schmerzbahnen beschrieben. Paracetamol liegt in oraler, rektaler und intravenöser Form vor. Es wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. 85-90% der Substanz werden durch Glucuronidierung und Sulfatierung inaktiviert. Etwa 5% werden unverändert im Urin ausgeschieden. Die verbleibenden 5-10% werden durch Cytochrom-P450 Isoenzyme zu N-Acetyl-*p*-benzochinonimin (NAPQI) umgewandelt. NAPQI wird normalerweise durch Konjugation mit Glutathion inaktiviert. Bei vermehrtem Anfall von NAPQI durch Paracetamolüberdosierung beziehungsweise Induktion von CYP2E1, 1A2 oder 3A4 ist dieser Abbauschritt limitiert und NAPQI bindet kovalent an Leberzellproteine, was zur Gubenekrose und in weiterer Folge zum Leberversagen führt. Reaktive Metaboliten bei Überdosierung können auch Ursache von Nephrotoxizität sein. Enzyminduktion tritt beispielsweise bei Co-Medikation mit Barbituraten, Phenytoin, Carbamazepin und Johanniskrautextrakten, sowie bei chronischem Alkoholismus auf. Auch mit Isoniazid bestehen komplexe Interaktionen. In den USA, Großbritannien und Schweden ist die Paracetamolintoxikation der häufigste Grund für akute Leberversage.

Obwohl normale Dosierungen die Leberfunktion bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen nicht weiter senken, sollte der Einsatz von Paracetamol beim Vorliegen von Leberfunktionseinschränkungen nur sehr zurückhaltend erfolgen. Bei schweren Funktionseinschränkungen muss die Dosis massiv reduziert werden. Bei Co-Medikation mit Enzyminduktoren sowie chronischem Alkoholismus sollte der Einsatz dieser Substanz überdacht werden.

Bei chronischer Niereninsuffizienz konnte gezeigt werden, dass die Gabe von 40 mg/kg/d Paracetamol über 3 Tage zu keiner Veränderung der Plasmakonzentration führt. Inaktive, nichttoxische Metabolite steigen zwar substantiell an, haben aber

keine klinische Auswirkung. Entsprechend besteht keine Notwendigkeit, die Dosierung von Paracetamol bei eingeschränkter Nierenfunktion anzupassen.

Muttersubstanz	aktiv	
Metabolismus	metabolisiert über Glucuronidierung, Sulfatierung und N-Hydroxylation	
aktive Metabolite	alle Metabolite sind inaktiv	
Elimination	eliminiert über Metabolismus, die Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden (24)	
Halbwertszeit	1-4 Stunden	
Molekulargewicht	151,2 Dalton	
Proteinbindung	20-30%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<5%	
Verteilungsvolumen	1-2 l/kg	
normale Dosis	0,5-1 g alle 4-6 Stunden oral nicht mehr als 4 g/d (24)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	max. 500mg alle 6-8 Stunden
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR >10
	HD	dialysiert, Dosierung wie bei GFR >10
	HDF/high flux	dialysiert, Dosierung wie bei GFR >10
	CAV/VVHD	unbekannte Dialysierbarkeit, normale Dosis

Tabelle 4: pharmakologische Daten von Paracetamol

4.1.3. *NSAR (nicht-steriodale Antirheumatika)*

NSAR gehören zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Medikamenten. Sie werden insbesondere zur Therapie von leichten bis mittelstarken Schmerzen, sowie von Fieber und zur Entzündungshemmung eingesetzt. Ihre Wirkung entfalten sie über die Hemmung der Cyclooxygenase. Generell haben NSAR eine hohe Plasmaproteinbindung und ein geringes Verteilungsvolumen. Sie werden nach hepatischer Biotransformation ausgeschieden (46).

Bei urämischen Patienten ist aufgrund der Prädisposition zu gastrointestinalen Blutungen und urämischen Koagulopathien eine Indikation besonders eng zu stellen.

4.1.3.1. *Diclofenac*

Bis jetzt wurden keine Unterschiede in der Pharmakologie von Patienten mit diagnostizierter Niereninsuffizienz im Stadium 2, 3 und gesunden Probanden bei den Eliminationsraten entdeckt. Auch bei Patienten im Stadium 4 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, da die Exkretion kompensatorisch durch eine biliäre Ausscheidung über die Faeces stattfindet. Dadurch ist eine Anhäufung von Diclofenacmetaboliten bei den betroffenen Patienten unbekannt. Die Entfernung durch Hämodialyse und Peritonealdialyse der Muttersubstanz konnte nicht nachgewiesen werden, ist aber durch die sehr hohe Plasmaproteinbindung sehr wahrscheinlich. Die Verwendung der normalen Dosis ist mit Vorsicht im Stadium 2 und 3 anzuwenden. Größere Vorsicht ist bei Patienten im Stadium 4 und bei dialysierten Patienten geboten. Aufgrund der bekannten Tatsachen, dass die Metabolite von Diclofenac primär über die Niere ausgeschieden werden, ist ein genaueres Monitoring bei der nierenfunktionseingeschränkten Patientengruppe ratsam (24).

Muttersubstanz	aktiv (27)	
orale Bioverfügbarkeit	50%	
Stoffwechselweg	extensive Hydroxylierung in der Leber über CYP2C9, Sulfatierung und Glucuronidierung (24)	
aktive Metabolite	4-Hydroxydiclofenac, 3-Hydroxydiclofenac	
Elimination	ungefähr 65% der Dosis wird im Urin ausgeschieden; ~35% via Galle in den Faeces fast komplett als Metabolite ausgeschieden (24)	
Halbwertszeit	1-2 Stunden	
Molekulargewicht	318,1 Dalton	
Proteinbindung	99,7%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<1%	
Verteilungsvolumen	0,12-0,17 l/kg	
normale Dosis	75-150 mg/d in aufgeteilten Dosen (25, 50 oder 75 mg)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis, besser vermeiden
	>10	normale Dosis, aber nur, wenn bereits Dialysepatient
Nierenersatz	CAPD	normale Dosis, besser vermeiden (24)
	HD	normale Dosis, besser vermeiden (24)
	HDF/high flux	normale Dosis, besser vermeiden (24)
	CAV/VVHD	normale Dosis, besser vermeiden (24)

Tabelle 5: pharmakologische Daten von Diclofenac

4.1.3.2. Ibuprofen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialysepatienten absorbieren im Vergleich zu Nierengesunden langsamer und weniger der Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt. Die Plasmahalbwertszeit der Muttersubstanz verändert sich nicht bei Hämodialysepatienten, jedoch verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten auf 38 Stunden. Auch vergrößert sich das Verteilungsvolumen um 60%. Da Ibuprofen eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist die Entfernung der Substanz durch Hämodialyse sehr begrenzt und daher bei allen Dialyseverfahren zu vermeiden.

Muttersubstanz	aktiv (24)	
orale Bioverfügbarkeit	71%	
Stoffwechselweg	extensive Hydroxylierung in der Leber über CYP2C9, Konjugation und Oxidation (24)	
aktive Metabolite	keine	
Elimination	50-60% über den Urin ausgeschieden, <10% unverändert; eine kleine Menge wird über die Galle in den Faeces ausgeschieden (24)	
Halbwertszeit	2 Stunden	
Molekulargewicht	206,3 Dalton	
Proteinbindung	90-99%	
unverändert im Urin ausgeschieden	1%	
Verteilungsvolumen	0,14 l/kg	
normale Dosis	initial: 1,2-1,8 g/d in 3-4 aufgeteilten Dosierungen, nach dem Essen; Maximum 2,4 g/d	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis, besser vermeiden
	10-20	normale Dosis, besser vermeiden
	>10	normale Dosis, nur wenn Patient bereits dialysiert wird
Nierenersatz	CAPD	Gabe vermeiden (24)
	HD	Gabe vermeiden (24)
	HDF/high flux	Gabe vermeiden (24)
	CAV/VVHD	Gabe vermeiden (24)

Tabelle 6: pharmakologische Daten von Ibuprofen

4.1.3.3. *Cox-2 Hemmer*

Die zugrunde liegende Überlegung für die Entwicklung von selektiven COX-2 Hemmern Ende der 90er Jahre war, dass die Cyclooxygenase in 2 Isoformen vorkommt. Die COX-1 ist in vielen Geweben konstitutiv vorhanden und unter anderem für die Steuerung protektiver Mechanismen in der gastrointestinalen Mucosa und die Thrombozytenaggregation zuständig, wohingegen die COX-2 in größerer Menge durch Leukozyten in entzündeten Geweben exprimiert wird und nur in geringem Maße konstitutiv vorkommt. Von einer isolierten Hemmung der COX-2 hat man sich eine gute antiphlogistische und analgetische Wirkung bei verminderter gastrointestinaler Nebenwirkung und Vermeidung der Thrombozytenaggregationshemmung erwartet.

Spätestens in Folge des APPROVe Trials, bei dem die Langzeitbehandlung mit Rofecoxib im Vergleich mit Placebo ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gezeigt hat, mussten die hohen Erwartungen an diese neue Substanzklasse deutlich relativiert werden (28).

Nach entsprechenden Warnungen der amerikanischen und europäischen Arzneimittelagenturen und der Rücknahme verschiedener Präparate sind heute nur wenige Substanzen dieser Klasse verfügbar.

Infolge der Erkenntnis, dass selektive COX-2 Hemmer mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen, wurden auch unselektive COX Hemmer unter diesem Aspekt evaluiert. Es konnte auch für die klassischen NSAR eine entsprechende Risikoerhöhung festgestellt werden.

4.1.3.4. *Rofecoxib*

Wie bereits erwähnt haben Coxibe ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Im Zusammenhang mit Dialyseverfahren haben die Coxibe in der Vergangenheit keinen Einsatz gefunden, unter anderem, da sie sich als unlöslich in der Dialyseflüssigkeit erwiesen. Rofecoxib ist im Stadium 4 und bei Dialysepatienten als kontraindiziert aufgeführt (27).

Muttersubstanz	aktiv	
aktive Metabolite	keine	
Elimination	~72% über den Urin eliminiert und 14% unverändert biliär ausgeschieden (29) hauptsächlich über die zytosolische Reduktion in der Leber → eine Interaktion mit anderen P450 Inhibitoren ist unwahrscheinlich (30)	
Halbwertszeit	17 Stunden (27)	
Molekulargewicht	314,35 Dalton (29)	
Proteinbindung	87% (29)	
unverändert im Urin ausgeschieden	<1% (30)	
Verteilungsvolumen	1,2-1,3 l/kg (29)	
normale Dosis	12,5-50 mg/d (31)	
Dosis bei Niereninsuffizienz	60-89	normale Dosis, keine Dosisanpassung notwendig, da Q_0 sehr hoch (27)
GFR ml/min	30-59	normale Dosis, keine Dosisanpassung notwendig, da Q_0 sehr hoch
	15-29	nicht geben wenn GFR <30, laut Hersteller (27)
Nierenersatz	CAPD	keine Gabe
	HD	keine Gabe
	HDF/high flux	keine Gabe
	CAV/VVHD	keine Gabe

Tabelle 7: pharmakologische Daten von Rofecoxib

4.2. WHO Stufe 2: Schwache Opiode

Opioidrezeptoren sind im gesamten Körper weit verbreitet, mit der höchsten Dichte im Gehirn und Rückenmark, aber auch in der Peripherie. Während die zentralen Opioidrezeptoren schon lange bekannt waren, gerieten die peripheren erst in den letzten Jahren durch ihre Rolle bei entzündlichen Prozessen vermehrt ins Interesse. Grundsätzlich gilt bei der Anwendung von Opioiden eine Dosierung nach Wirkung. Die Dosis wird so lange titriert bis der behandelte Patient schmerzfrei ist, beziehungsweise bis die Opioidnebenwirkungen überwiegen, daher sind folgende Dosierungsangaben als ungefähre Richtwerte zu betrachten und nicht verpflichtend bei jedem Schmerzpatienten anzuwenden.

4.2.1. *Tramadol*

Tramadol ist ein synthetisches Codein-Analogon mit einer schwachen Wirkung am μ -Rezeptor. Darüber hinaus wirkt es als Serotonin und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (SNRI), was zu seiner analgetischen Wirksamkeit über die Hemmung der deszendierenden inhibitorischen Schmerzbahnen beiträgt (23).

Ein Fallbericht aus dem Jahr 2003 beschrieb nach einer unklaren Dosierungsmenge des Wirkstoffes Tramal eine letale, akut fulminante, hepatische Nekrose (32).

Muttersubstanz	aktiv	
orale Bioverfügbarkeit	70% nach Einmaldosis, 90% im Steady-state	
Stoffwechselweg	N- und O-Demethylierung via CYP3A4 und CYP2D6, danach Glucuronidierung und Sulfatierung (24)	
First-Pass-Metabol.	20-30%	
aktive Metabolite	ja, O-Demethylierung erzeugt aktive Metaboliten	
Elimination	fast komplette Exkretion über den Urin, 85-90% der Dosis (24)	
Halbwertszeit	6 Stunden	
Molekulargewicht	299,8 Dalton	
Proteinbindung	20%	
unverändert im Urin ausgeschieden	30%	
Verteilungsvolumen	2,7 l/kg (24)	
normale Dosis	oral: 50-100 mg; Maximum 400 mg/d; i.m./i.v.: 50-100 mg alle 4-6 Stunden; maximale Tagesdosis 600 mg	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	mit kleinster Dosis starten, nach klinischem Effekt titrieren, Intervall verlängern
	>10	mit kleinster Dosis starten, nach klinischem Effekt titrieren, Intervall verlängern
Nierenersatz	CAPD	Dialysierbarkeit unbekannt, Dosierung wie bei GFR<10
	HD	dialysierbar, Dosierung wie bei GFR<10
	HDF/high flux	dialysierbar, Dosierung wie bei GFR<10
	CAV/VVHD	dialysierbar, Dosierung wie bei GFR 10-20

Tabelle 8: pharmakologische Daten von Tramadol

4.2.2. Codein

Codein baut sich strukturell ähnlich wie Morphin auf, da es ein halbsynthetisches Derivat von diesem ist. Die Substanz wird kaum als Analgetikum, jedoch aufgrund ihrer selektiven Wirkung auf das Hustenzentrum als Antitussivum verwendet. Bei einer Verabreichung der normalen Dosis von Codein konnte beobachtet werden, dass Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zu Stupor, Somnolenz und Dyspnoe neigten. Die Eliminationshalbwertszeit verlängerte sich von 3-4 Stunden auf 19 Stunden und das Verteilungsvolumen verdoppelte sich. Auf der einen Seite ist die Entfernung durch Hämodialyse von Codein durch die geringe Proteinplasmabindung wahrscheinlich, auf der anderen Seite jedoch ist diese beschränkt aufgrund des vergrößerten Verteilungsvolumens.

Da das Medikament fast komplett von den Nieren ausgeschieden wird, wird besonders bei älteren Patienten zu einer verringerten Dosierung geraten. Einerseits besteht eine wahrscheinliche Entfernung durch Hämodialyse wegen einer geringen Plasmaproteinbindung, andererseits scheint dies durch das hohe Verteilungsvolumen begrenzt zu sein (24).

Muttersubstanz	aktiv	
orale Bioverfügbarkeit	40-70%	
Stoffwechselweg	First-Pass-Metabolismus 50%, hauptsächlich Glucuronidierung zu Codein-6-Glucuronid; 5-15% einer Dosis werden über CYP2D6 zu Morphin verstoffwechselt (24)	
aktive Metabolite	Metabolit Morphin vermittelt den Großteil der analgetischen Wirkung	
Elimination	wird fast vollständig im Urin ausgeschieden (24)	
Halbwertszeit	2,5-4 Stunden	
Molekulargewicht	406,4 Dalton	
Proteinbindung	7%	
unverändert im Urin ausgeschieden	0%	
Verteilungsvolumen	3-4 l/kg	
normale Dosis	30-60 mg bis zu alle 4 Stunden	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	mit kleinster Dosis starten, titrieren
	>10	mit kleinster Dosis starten, nach klinischem Effekt titrieren, Intervall verlängern
Nierenersatz	CAPD	Dialysierbarkeit unklar, Dosis wie bei GFR<10
	HD	nicht dialysiert, Dosis wie bei GFR<10,
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unbekannt, Dosis wie bei GFR<10
	CAV/VVHD	nicht dialysiert, Dosis wie bei GFR 10-20

Tabelle 9: pharmakologische Daten von Codein

4.2.3. *Dihydrocodein*

Bei einer vergleichenden Verabreichung von 60 mg Dihydrocodein bei 9 Hämodialysepatienten im Vergleich mit Gesunden waren die Spitzenplasmaspiegel verlängert und auch die AUC (area under the curve) größer. Nach 24 Stunden war die Substanz immer noch nachweisbar und die Eliminationshalbwertszeit hatte sich auf 6 Stunden verlängert. Von einer Gabe in Stadium 4,5 und bei Dialysepatienten wird eher abgeraten aufgrund der nicht klar nachweisbaren Entfernung des Medikamentes durch die Blutreinigungsverfahren, jedoch durch klinische Beobachtung gibt es keine augenscheinliche Reduktion der Elimination von Dihydrocodein bei Hämodialysepatienten (24).

Muttersubstanz	aktiv	
orale Bioverfügbarkeit	21%	
Stoffwechselweg	Demethylierung und Glucuronidierung wie Codein O-Demethylierung via CYP2D6 zu Dihydromorphin (24)	
First-Pass-Metabolismus	stark	
aktive Metabolite	ja	
Elimination	wird fast komplett über den Urin ausgeschieden (24)	
Halbwertszeit	3,5-5 Stunden	
Molekulargewicht	451,5 Dalton	
Proteinbindung	keine Daten	
unverändert im Urin ausgeschieden	~15%	
Verteilungsvolumen	1,1 l/kg	
normale Dosis	oral: 30 mg alle 4-6 Stunden; SC/IM: bis zu 50 mg alle 4-6 Stunden	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	mit kleinster Dosis starten, titrieren
	>10	mit kleinster Dosis starten, titrieren
Nierenersatz	CAPD	Dialysierbarkeit unbekannt, Dosis wie GFR<10
	HD	Dialysierbarkeit unbekannt, Dosis wie GFR<10, laut klein. Observation keine Eliminationsreduktion bei HD-Patienten (24)
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unbekannt, Dosis wie GFR<10
	CAV/VVHD	Dialysierbarkeit unbekannt, Dosis wie GFR<10

Tabelle 10: pharmakologische Daten von Dihydrocodein

4.2.4. *Tilidin*

Obwohl Tilidin seit 1970 im klinischen Einsatz ist, steht nur eine Untersuchung bei Hämodialysepatienten zur Verfügung. Eine Einzeldosis von Tilidin wurde 3-6 Stunden vor Beginn der Hämodialyse gegeben. Nur vernachlässigbare Mengen von Tilidin, Nortilidin und inaktiven Bisnortilidinen wurden im Dialysat gefiltert. Im Vergleich zu gesunden Probanden wurden eine signifikante Abnahme in der Eliminationsrate und eine Erhöhung der AUC von inaktiven Bisnortilidin beobachtet (Störungen der Ausscheidung). Die Autoren aus dem Buch „Seyffart’s Directory of Drug Dosage in Kidney Disease“ schlagen eine Dosisreduktion von oralen Tilidin bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich bei Dialysepatienten vor. Jedoch, wie oben erwähnt, kann die übliche Dosierung gefährlich werden (Ansammlung von Metaboliten) und sollte nicht verwendet werden. Im Hinblick auf Tilidin bleiben Dialysepatienten Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, auch während des Dialyseverfahrens (24).

Muttersubstanz	Prodrug (27)	
Stoffwechselweg	wird als Prodrug durch den First-Pass-Metabolismus in der Leber schnell und fast komplett in das aktive Nortilidin umgewandelt; wird dann in inaktive Bisnortilidin-Metabolite und andere niedrigere Metabolite umgewandelt (24); Cyp3a4 + Cyp2c19 (Nortilidin (=aktiver, 30%), Bisnortilidin (aktiv)); starker First-Pass-Metabolismus	
aktiver Metabolit	Der aktive Metabolit (+)-Nortilidin ist der Hauptträger der Wirkung. Die angegebenen Werte beziehen sich auf (+)-Nortilidin (27).	
Elimination	Innerhalb von 30 Stunden werden ~90% der Dosis als inaktive Metabolite im Urin ausgeschieden (24).	
Halbwertszeit	3-5 Stunden (Nortilidin) (24)	
Molekulargewicht	273 Dalton (33)	
Proteinbindung	25 % (Nortilidin)	
unverändert im Urin ausgeschieden	~3%	
Verteilungsvolumen	3 l/kg (hoch) (34)	
normale Dosis	oral: bis zu 50 mg 4x täglich (24)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	60-89	normale Dosis
	30-59	reduzierte Dosis
	15-29	nur eine einmalige Gabe von 50 mg/d, kontinuierliche Behandlung vermeiden
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, einmalige normale Dosierung
	HD	keine Daten
	HDF/high flux	keine Daten
	CAV/VVHD	keine Daten

Tabelle 11: pharmakologische Daten von Tilidin

4.2.5. Nalbuphin

Weil Nalbuphin nur teilweise durch die Nieren ausgeschieden wird, sollte es mit Vorsicht und in reduzierten Mengen entsprechend der klinischen Wirksamkeit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden. Es stehen keine Daten zur Einstellung des Medikaments bei HD- und PD-Patienten zur Verfügung (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	gut absorbiert; nach oraler Gabe hoher First-Pass-Metabolismus; wird in der Leber in inaktive Metabolite umgewandelt (24) (35)	
aktiver Metabolit	Es wird ein aktiver Metabolit gebildet (27).	
Elimination	vorwiegend unverändert in den Faeces und als Metaboliten ausgeschieden (24)	
Halbwertszeit	3-5 Stunden (27)	
Molekulargewicht	357,44 Dalton (29)	
Proteinbindung	~50%	
unverändert im Urin ausgeschieden	~7%	
Verteilungsvolumen	4,3 l/kg (65-90 Jahre) (35)	
normale Dosis	5 - Maximum 20 mg/d (31) ist Applikationsabhängig!!	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	keine Daten
	>10	keine Daten
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, normale Dosierung
	HD	keine Daten
	HDF/high flux	keine Daten
	CAV/VVHD	keine Daten

Tabelle 12: pharmakologische Daten von Nalbuphin

4.3. WHO Stufe 3: Starke Opiode

Die sogenannte „Ursubstanz“ Morphin wird in dieser Stufe vertreten. Er wurde im Altertum aus dem Saft des Schlafmohns, *Papaver somniferum*, gewonnen und war der natürliche Wirkstoff des Hauptalkaloids des viel verwendeten Opiums (23).

4.3.1. *Alfentanil*

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierensuffizienz, als auch bei Patienten mit Nierenersatzverfahren ist nicht notwendig. Genaue Daten sind nicht bekannt, jedoch zeigten sich in der Pharmakokinetik bei Erwachsenen und auch bei Kindern mit Niereninsuffizienz keine signifikanten Affekte durch die Verabreichung des Medikamentes. Zumal die Metabolite inaktiv sind und das Mittel als Einzeldosis oder für einen kurzen Zeitraum gegeben wird, kann das Medikament allen Patienten mit renalen Insuffizienzen gegeben werden. Es gibt keine Daten betreffend der Entfernung der Substanz über Dialyseverfahren. Sie ist eher unwahrscheinlich aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung und der Lipophilie (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	Fast die ganze Dosis wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt (24).	
aktiver Metabolit	keine	
Elimination	fast komplett im Urin ausgeschieden; 90% der Dosis als Metaboliten (24)	
Halbwertszeit	1-2 Stunden	
Molekulargewicht	453 Dalton	
Proteinbindung	92%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<1%	
Verteilungsvolumen	0,4-1 l/kg	
normale Dosis	i.v.: 500 Mikrogramm bei spontaner Atmung; abhängig von der Narkosedauer	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	normale Dosis
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, normale Dosierung
	HD	nicht dialysiert, normale Dosierung
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unbekannt, normale Dosierung
	CAV/VVHD	nicht dialysiert, normale Dosierung

Tabelle 13: pharmakologische Daten von Alfentanil

4.3.2. *Hydromorphon*

Bei einer Studie zur hochgradigen Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) zeigte sich, dass die AUC bei mit Hydromorphon behandelten niereninsuffizienten Patienten etwa 4-mal höher ausfiel als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Halbwertszeit der Patienten mit stark reduzierter Nierenfunktion verlängerte sich um das Dreifache (27).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	schnell und vollständig absorbiert; weit in das Gewebe verteilt; teilweise in mindestens 3 Metaboliten umgewandelt und dann zumeist vor der Ausscheidung in Hydromorphon-Glucuronid (24)	
aktive Metabolite	Dihydromorphon, Dihydroisomorphon, Hydromorphon-3-Glucuronid (neurotoxisch) (27)	
Elimination	fast gänzlich unverändert im Urin und als Metaboliten ausgeschieden (24)	
Halbwertszeit	2,5 Stunden	
Molekulargewicht	321,8 Dalton	
Proteinbindung	7,1%	
unverändert im Urin ausgeschieden	6%	
Verteilungsvolumen	24,4 l/kg	
normale Dosis	1-4 mg alle 6 Stunden oral (19)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	mit kleinster Dosis starten, nach Effekt titrieren
	>10	mit kleinster Dosis starten, nach Effekt titrieren
Nierenersatz	CAPD	Dialysierbarkeit unbekannt, Dosis wie bei GFR<10
	HD	Dialysierbarkeit unbek., Dosis wie bei GFR<10
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unbek., Dosis wie bei GFR<10
	CAV/VVHD	Dialysierbarkeit unbek., Dosis wie bei GFR<10

Tabelle 14: pharmakologische Daten von Hydromorphon

4.3.3. *Fentanyl*

Für die Verwendung von Fentanyl bei kurzen chirurgischen Eingriffen ist der Grad einer Nierenfunktionseinschränkung irrelevant. Bei anderen Indikationen bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion besteht die Möglichkeit einer mittelgradigen Beeinflussung der Medikamentenelimination. Es wird eine stufenweise Anpassung der üblichen Fentanyldosis vorgenommen. Es sind keine supplementären Dosierungen während oder nach der Dialyse notwendig. Bei der Beseitigung der Stoffwechselprodukte von Fentanyl zeigte sich, dass diese langsamer ist als bei der Muttersubstanz und dadurch möglicherweise die pharmakologische Aktivität der Substanz kennzeichnet. Die kurze Dauer der Pharmakonwirkung im Stoffwechsel wird aufgrund der schnellen Umverteilung in das Gewebe erklärt (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	nicht vollständig geklärt; Stoffwechselweg; wird in Darmschleimhaut und durch CYP3A4 in der Leber primär zu Norfentanyl umgewandelt; Muttersubstanz und Norfentanyl umgewandelt in Hydropropionyl-Fentanyl und Hydroxypropionyl-Norfentanyl; zusätzliche Stoffwechselwege möglich; Nach 30-60 Minuten nach der Injektion von Fentanyl erhöht sich die Metabolitenkonzentration vielfach (24).	
aktiver Metabolit	Norfentanyl	
Elimination	meist im Urin innerhalb von 3-4 Tagen überwiegend als inaktive Metaboliten ausgeschieden; ~9% der Dosis wird in den Faeces ausgeschieden, hauptsächlich als Metabolite, 1% unverändert (24)	
Halbwertszeit	2-7 h, variiert stark; geriatrische Patienten bis zu 15 h; (24)	
Molekulargewicht	336,5 Dalton	
Proteinbindung	80-85%	
unverändert im Urin ausgeschieden	6-10% (24)	
Verteilungsvolumen	4 l/kg	
normale Dosis	0,002-0,005 mg/kg/KG (19)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	75% der normalen Dosis
	>10	50% der normalen Dosis
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR<10
	HD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR<10
	HDF/high flux	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR<10
	CAV/VVHD	nicht dialysiert, Dosis wie bei GFR 10-20

Tabelle 15: pharmakologische Daten von Fentanyl

4.3.4. *Morphin*

Morphin ist nur in sehr geringem Maß lipidlöslich, was, infolge der verzögerten Penetration der Blut-Hirn-Schranke, einen langsamen Wirkeintritt erklärt. Die orale Bioverfügbarkeit liegt, ebenfalls infolge der schlechten Lipidlöslichkeit, bei 30-40% (24).

Nach der therapeutischen Dosis von Morphin ist ungefähr ein Drittel nach der Absorption an das Plasmaprotein gebunden. Morphin selbst bleibt nicht im Gewebe und 24 Stunden nach der letzten Dosis ist die Gewebskonzentration niedrig. Der Hauptverstoffwechselungsweg von Morphin findet über die Konjugation mit Glukuronsäure statt. Die zwei Hauptmetaboliten, die gebildet werden, sind Morphin-6-Glukuronid und Morphin-3-Glukuronid. Es können auch kleine Mengen von Morphin-3,6-Diglukuronid gebildet werden. Obgleich die 3- und 6-Glukuronide relativ polar sind, können beide die Blut-Hirn-Schranke passieren und signifikante klinische Effekte verursachen. Morphin-3-Glukuronid hat nur eine geringe Affinität zu Opioidrezeptoren, es kann aber zu exzitatorischen Effekten von Morphin beitragen. Morphin-6-Glukuronid wirkt bei einer systemischen Verabreichung etwa doppelt so stark wie Morphin. Bei chronischem Gebrauch ist es für einen signifikanten Teil der analgetischen Wirkung von Morphin verantwortlich. Bei einer chronischen oralen Dosis überschreitet tatsächlich der Morphin-6-Glukuronid-Spiegel typischerweise den von Morphin. Morphin-6-Glukuronid wird von den Nieren ausgeschieden. Bei einer Niereninsuffizienz akkumuliert es und führt wahrscheinlich deshalb zu einer Potenzierung und einer verlängerten Wirkung des Morphins. Bei Erwachsenen beträgt die Halbwertszeit von Morphin circa 2 Stunden, die Halbwertszeit von Morphin-6-Glukuronid ist etwas länger. Bei älteren Patienten sind niedrigere Dosen empfohlen, basierend auf dem kleineren Verteilungsvolumen und der generellen verminderten renalen Funktion im Alter (23).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	orale Bioverfügbarkeit: 10-50%; nach oraler Gabe ist die Absorption schnell und unberechenbar; First-Pass-Metabolismus: 50-66% (24)	
Aktiver Metabolit	ja, 5% werden zu Morphine-6-Glucuronid verstoffwechselt	
Elimination	fast vollständig über den Urin via glomerulärer Filtration und tubulärer Sekretion überwiegend als Konjugate ausgeschieden; bis zu 10% durch eingeschränkte enterohepatische Wiederverwertung biliär ausgeschieden; minimaler Eliminationsweg über: Speichel, Schweiß, pulmonale Exkretion (24)	
Halbwertszeit	1-5 Stunden (26); bei Nierenversagen: 30 Stunden (27)	
Molekulargewicht	285,3 Dalton	
Proteinbindung	20-30%	
unverändert im Urin ausgeschieden	5-10%	
Verteilungsvolumen	3-5 l/kg	
Normale Dosis	5-20 mg alle 4 Stunden; rektal: 15-30 mg alle 4 Stunden (26)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	75% der normalen Dosis
	10-20	kleine Dosen und verlängertes Intervall
	>10	kleine Dosen und verlängertes Intervall
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR<10
	HD	dialysiert, reduziert aktive Metabolite signifikant, Dosierung wie bei GFR<10
	HDF/high flux	dialysiert, reduziert aktive Metabolite signifikant, Dosierung wie bei GFR<10
	CAV/VVHD	dialysiert, Dosierung wie bei GFR 10-20

Tabelle 16: pharmakologische Daten von Morphin

4.3.5. *Oxycodon*

Es wurde von einer Nephrotoxizität bei chronisch nierenerkrankten Patienten durch eine granulomatöse Glomerulonephritis bei Drogenabhängigen, die Oxycodon injizierten, berichtet. Nach dem ersten Auftreten der Erkrankung benötigten drei Patienten eine Hämodialyse über den Zeitraum von 3, 20 und 30 Monaten (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	gut absorbiert; Spitzenplasmaspiegel nach 3 Stunden; Bioverfügbarkeit: 60-87% der gegebenen Dosis; metabolisiert zu Noroxycodon und zu geringerem Umfang zu Oxymorphon und seinem Glucuronid (24)	
aktiver Metabolit	Oxymorphon	
Elimination	Fast komplett unverändert und als Metabolit im Urin ausgeschieden (24).	
Halbwertszeit	2,3 Stunden; 8,8 Stunden (Oxymorphon) (27)	
Molekulargewicht	351,8 Dalton	
Proteinbindung	45%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<10%	
Verteilungsvolumen	1,2-6,3 l/kg	
normale Dosis	oral: 5 mg alle 4-6 h; Maximale Dosis 400 mg/d; maximale Dosis 200 mg/ 12 Stunden; i.v.: 1-10 mg alle 4 h; s.c.: initial 5 mg alle 4 h; Infusion: initial 7,5 mg über 24 h	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	mit kleiner Dosis starten, eher vermeiden
Nierenersatz	CAPD	Dialysierbarkeit unbekannt, Dosis wie GFR<10
	HD	Dialysierbarkeit unbek., Dosis wie GFR<10
	HDF/high flux	dialysiert, Dosis wie GFR<10
	CAV/VVHD	Dialysierbarkeit unbekannt, normale Dosierung

Tabelle 17: pharmakologische Daten von Oxycodon

4.3.6. *Oxymorphon*

Die Wirkung der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Oxymorphon wurde noch nicht genauer untersucht. Bei einer Studie wurde eine erhöhte Bioverfügbarkeit im Stadium 2 um 26%, im Stadium 3 um 57% und im Stadium 4 um 65%, verglichen mit den gesunden Kontrollgruppen, festgestellt. Im Zusammenhang mit den Charakteristika des Medikaments ist eine normale Dosierung im Niereninsuffizienz Stadium 2 und der Verzicht auf die Substanz im Niereninsuffizienz Stadium 3-5 und bei Dialysepatienten ratsam (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	teilweise absorbiert; durch First-Pass-Metabolismus nur 10% der Dosis oral bioverfügbar; schneller Wirkungseintritt nach parenteraler Verabreichung; erste Auswirkungen in der Regel innerhalb von 5-10 min (24);	
aktiver Metabolit	keiner	
Elimination	wird aufgrund des hohen Metabolismus über die Leber weniger als 1% unverändert über den Urin und die Faeces ausgeschieden; zwischen 33 und 40% der Dosis wird über hauptsächlich aktive Metaboliten im Zeitraum von 5 Tagen über den Urin ausgeschieden; 82% hiervon werden innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden (24)	
Halbwertszeit	1,3-2 Stunden	
Molekulargewicht	301 Dalton (33)	
Proteinbindung	10-12%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<1%	
Verteilungsvolumen	~3 l/kg (nach vierter Dosis)	
normale Dosis	keine genauen Daten verfügbar	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	vermeiden, keine ausreichenden Daten
	>10	vermeiden, keine ausreichenden Daten
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, normale Dosierung
	HD	vermeiden, keine ausreichenden Daten
	HDF/high flux	vermeiden, keine ausreichenden Daten
	CAV/VVHD	vermeiden, keine ausreichenden Daten

Tabelle 18: pharmakologische Daten von Oxymorphon

4.3.7. *Buprenorphin*

Studien über niereninsuffiziente Patienten haben gezeigt, dass die die Pharmakokinetik von Buprenorphin unverändert bleibt, dass jedoch sein aktiver Metabolit Norbuprenorphin eventuell nach längerer Gabe akkumulieren kann (27).

Im Allgemeinen wird eine Dosisreduktion bei Buprenorphin für Patienten im Stadium 3 der Niereninsuffizienz empfohlen und eine Vermeidung der Verwendung des Medikaments bei Stadium 4, 5 und dialysierten Patienten (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	Spitzenplasmaspiegel nach 3-4 Stunden erreicht; erheblicher First-Pass-Metabolismus bereits in der Darmwand und später in der Leber → orale Bioverfügbarkeit von 16% und 55% nach sublingualer Gabe, langsam absorbiert (24)	
aktiver Metabolit	Norbuprenorphin	
Elimination	nach oraler Verabreichung vermehrt in den Faeces (~70% der oralen Dosis) unverändert ausgeschieden; wird nach parenteraler Gabe zu 68% der Dosis unverändert in den Faeces und ~27% im Urin als Metabolite gefunden (24);	
Halbwertszeit	3 Stunden	
Molekulargewicht	467,6 Dalton	
Proteinbindung	96%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<1%	
Verteilungsvolumen	2,5 l/kg	
normale Dosis	Sublingual: 200-400 µg alle 6-8 h; i.m., langsam i.v.: 300-600 µg alle 6-8 h; Transdermal: Transtec: 35-140 µg /h, alle 96 h, Butrans: 5-40 µg /h, den Patch alle 7 Tage wechseln	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis, höhere Dosen vermeiden
	>10	Start-dosis um 20-50% reduzieren, nach Toleranz steigern
Nierenersatz	CAPD	Dialysierbar, Dosierung wie bei GFR<10
	HD	Dialysierbar, Dosierung wie bei GFR<10
	HDF/high flux	Dialysierbar, Dosierung wie bei GFR<10
	CAV/VVHD	nicht Dialysierbar, Dosis wie GFR 10-20

Tabelle 19: pharmakologische Daten von Buprenorphin

4.3.8. *Remifentanil*

In einer Studie blieb das pharmakokinetische Profil von Remifentanil bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unverändert. Bei nierenlosen Patienten stieg jedoch die Eliminationshalbwertszeit des Carbonsäure-Metaboliten von 90 min auf 25-30 Stunden an. Die Metaboliten wurden durch Hämodialyse mit einem Dialyseextraktionsverhältnis von etwa 30% entfernt. Es wurden während der Gabe von Infusionen mit der üblichen Dosis des Arzneimittels über 12 Stunden bei Nierenpatienten keine ungünstige Wirkungen beobachtet, obwohl der Plasmaspiegel des Metaboliten um das 25-fache anstieg. Nach Angaben des Herstellers und anderer Quellen können Remifentanilinfusionen mit den üblichen Dosen mit Vorsicht bei allen Nierenpatienten durchgeführt werden, da die Anhäufung von Metaboliten und klinisch-relevanten Konzentrationen (Nebenwirkungen) unwahrscheinlich erscheinen. Diese Richtlinien sollten jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die Auswirkungen von akkumulierten Metaboliten bei Nierenpatienten infolge einer möglichen Überdosierung noch nicht vollständig geklärt sind.

Es ist ratsam das Medikament bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit Stufe 4 bis 5 zu vermeiden, einschließlich Dialysepatienten (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	Remifentanil wird durch unspezifische Esterasen (Hauptstoffwechselweg) im Blut und im Gewebe zu inaktiven Metaboliten (>95% der Dosis); Das Medikament wiederum wird nicht wesentlich von der Leber oder der Lunge metabolisiert (24).	
aktiver Metabolit	keiner	
Elimination	Nahezu die ganze Dosis (>95% als Metaboliten) wird im Urin als Carbonsäure-Metaboliten mit einer Eliminations- $T_{1/2}$ von ~90 Minuten ausgeschieden (24)	
Halbwertszeit	6 Minuten (27)	
Molekulargewicht	412,9 Dalton	
Proteinbindung	70%	
unverändert im Urin ausgeschieden	95% (als Metabolite!!)	
Verteilungsvolumen	0,35 l/kg	
normale Dosis	initial: 0,5-1 µg/kg/min; Aufrechterhaltung: ventilierter Patienten: 0.05-2 µg/kg/min; Spontan Atmende: 25-100 ng/kg/min (Nanogramm!!)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	vermeiden, wenn möglich (24)
	>10	vermeiden, wenn möglich (24)
Nierenersatz	CAPD	Dialysierbarkeit unklar, eher vermeiden (24)
	HD	nicht dialysiert, eher vermeiden (24)
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unklar, eher vermeiden (24)
	CAV/VVHD	Dialysierbarkeit unklar, eher vermeiden (24)

Tabelle 20: pharmakologische Daten von Remifentanil

4.3.9. *Sufentanil*

Allgemein ist es ratsam bei der Verwendung der normalen Dosis während der Anästhesie mit Vorsicht umzugehen und das Augenmerk bei niereninsuffizienten Patienten zusätzlich verstärkt auf eine Atemdepression zu richten (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	besitzt nach parenteraler Verabreichung des stark fettlöslichen Medikaments einen schnellen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkdauer; Ausscheidungszeit hingegen ist relativ lang; Biotransformation findet hauptsächlich in Leber und im Dünndarm statt (24);	
aktiver Metabolit	O-Demethylierter; pharmakologische Aktivität: etwa ein Zehntel verglichen mit der Muttersubstanz; 80% der Dosis wird in Metabolite mit relativ geringer Aktivität umgewandelt.	
Elimination	fast komplett im Urin ausgeschieden, hauptsächlich als Glucuronsäure konjugierte Metabolite; 80% der Dosis wird innerhalb der ersten 24 h aus dem Stoffwechsel entfernt (24).	
Halbwertszeit	2,7 Stunden	
Molekulargewicht	386,55 Dalton (29)	
Proteinbindung	>90%, ist pH-abhängig; niedriger im alkalischen Blut, höher im azidotischen Blut (renale Azidose) (24)	
unverändert im Urin ausgeschieden	2% (24)	
Verteilungsvolumen	4,9 l/kg (36)	
normale Dosis	variiert abhängig von der Applikationsform	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	normale Dosis
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, normale Dosis
	HD	nicht dialysiert, normale Dosis
	HDF/high flux	nicht dialysiert, normale Dosis
	CAV/VVHD	nicht dialysiert, normale Dosis

Tabelle 21: pharmakologische Daten von Sufentanil

4.3.10. *Methadon*

In den 1960er Jahren wurde Methadon in Amerika vor allem durch seine Gabe als Substitutionsmittel bei Heroinabhängigen bekannt. Seine starke Wirkung entfaltet sich nach oraler Gabe sehr langsam und verhindert dadurch das „Kickgefühl“ bei der Entwöhnung von Heroinsüchtigen (37).

Die Entfernung durch Dialyseverfahren ist durch die Lipophilie der Substanz und der hohen Plasmaproteinbindung stark begrenzt. Interessanterweise zeigte sich bei anuretischen Patienten eine 98%ige Entfernung des Mittels über die Faeces. Studien zeigten, dass dieser Vorgang auf einen Kompensationsmechanismus bei verminderter renalen Funktion beruht und sich dieser in einer erhöhten biliären und fäkalen Ausscheidung ausdrückt.

Grundsätzlich empfiehlt sich eine Dosisanpassung bei Methadon. Bei Stadium 3 wird ein Gabe von 10 mg alle 8 Stunden und bei Stadium 4,5 und bei Dialysepatienten eine Gabe von 10 mg alle 12 Stunden angeraten (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	ist stark lipophil und wird daher stark in Hirn, Leber, Muskeln, Niere, Milz und Lunge verteilt; wird hauptsächlich über Cytochrom P450, Isoenzym CYP3A4 zu inaktiven Metaboliten 2-Ethyliden-1,5-Dimethyl-3,3-Diphenylpyrrolidin (EDDP) und 2-Ethyl-5-Methyl-3,3-Diphenylpyralin (EMDP) (24);	
aktiver Metabolit	keiner	
Elimination	wird halb über den Urin und halb biliär über die Faeces ausgeschieden; die Eliminations- $T_{1/2}$ liegt bei bis zu 35 Stunden (kann bis zu 9-87 Stunden variieren) (24);	
Halbwertszeit	13-47 Stunden	
Molekulargewicht	346,9 Dalton	
Proteinbindung	60-90%	
unverändert im Urin ausgeschieden	15-60%	
Verteilungsvolumen	3-6 l/kg	
normale Dosis	Opioidabhängigkeit: 10-40 mg/d; langsame Reduktion Analgese: 5-10 mg alle 6-8 Stunden	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	50% der normalen Dosis, aufwärts titrieren
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR<10
	HD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR<10
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unklar, Dosierung wie bei GFR<10
	CAV/VVHD	Dialysierbarkeit unklar, normale Dosierung

Tabelle 22: pharmakologische Daten von Methadon

4.3.11. *Piritramid*

Piritramid ist ein in Österreich in Krankenhäusern häufig verwendetes Analgetikum. Aufgrund seiner starken und kurzen Wirkungsdauer von 2-4 Stunden wird es bevorzugt bei Operationen eingesetzt. Die hier recherchierten Informationen begrenzen sich auf die Elimination, der Metabolismus findet vorwiegend über die Leber statt, ~95% werden über die Faeces und nur 4% über den Urin ausgeschieden, die Plasmahalbwertszeit beträgt 2-4 Stunden und das Molekulargewicht 430,58 Dalton. Weiter Informationen sind aufgrund der geringen internationalen Bekanntheit und Verbreitung nicht erhebbar (27), (38), (29).

4.4. Co-Analgetika

4.4.1. *Antidepressiva*

Sie spielen eine wichtige Rolle als Co-Analgetika, insbesondere in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen. Besonders im Zusammenhang mit Migräne, Spannungskopfschmerzen und unspezifischen Lumbalschmerzen kommen diese Substanzen bevorzugt zum Einsatz. Bei begleitenden Folgeerscheinungen, wie Schlafstörungen und Depressionen aufgrund ungeklärter Ursache bei Schmerzen, werden Antidepressiva als Co-Analgetika empfohlen (39).

4.4.1.1. *Amitriptylin*

Amitriptylin kann in der normalen Dosismenge verabreicht werden. Es kann aber auch bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion die Hälfte der üblichen Tagesdosis in Erwägung gezogen werden.

Im Zusammenhang mit Dialysepatienten wird besonders auf die anticholinergen Nebenwirkungen wie Harnverhalt, Mundtrockenheit, Hypotonie und Somnolenz hingewiesen (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	fast komplett absorbiert; Absorption ist aufgrund seiner starken anticholinergischen Aktivität langsam; der Spitzenplasmaspiegel liegt zwischen 2-8 Stunden (länger bei Überdosis) (24);	
aktiver Metabolit	10-Hydroxy-Nortryptilin, zu 50% pharmakologische aktiv von Amitriptylin.	
Elimination	wird langsam und fast vollständig im Urin ausgeschieden, innerhalb von 7 Tagen 71-90% der therapeutischen Dosis; nur 5% biliär (24);	
Halbwertszeit	9-25 Stunden	
Molekulargewicht	313,9 Dalton	
Proteinbindung	96%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<2%	
normale Dosis	10-200 mg/d abhängig von der Indikation	
Verteilungsvolumen	6-36 l/kg	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	normale Dosis
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, normale Dosierung
	HD	nicht dialysiert, normale Dosierung
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unbekannt, normale Dosierung
	CAV/VVHD	nicht dialysiert, normale Dosierung

Tabelle 23: pharmakologische Daten von Amitriptylin

4.4.1.2. *Nortriptylin*

Die Entfernung durch Hämodialyse und Peritonealdialyse ist insignifikant aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung und der großen Umverteilung in die Organe und in das umliegende Gewebe (24).

Muttersubstanz	Aktiv	
Stoffwechselweg	Als basische Substanz wird es fast komplett vom GI-Trakt absorbiert (24).	
aktiver Metabolit	ist aktiver Metabolit von Amitriptylin	
Elimination	>90% der Dosis wird über den Urin ausgeschieden, teilweise als Muttersubstanz; Bei niereninsuffizienten Patienten steigt die Konzentration der inaktiven Metaboliten um mehr als das 10-fache und die Plasmahalbwertszeit der Muttersubstanz auf über 200 Stunden; 40 Stunden bei Gesunden (24)	
Halbwertszeit	25-38 Stunden	
Molekulargewicht	263,4 Dalton	
Proteinbindung	95%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<5%	
Verteilungsvolumen	15-23 l/kg	
normale Dosis	30-150 mg/d einer oder geteilten Dosen	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	normale Dosis, mit niedriger Dosis starten, vermeiden
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR <10, vermeiden
	HD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR <10, vermeiden
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unbekannt, Dosierung wie bei GFR <10, vermeiden
	CAV/VVHD	Nicht dialysiert, normale Dosierung, vermeiden

Tabelle 24: pharmakologische Daten von Nortriptylin

4.4.1.3. *Duloxetin*

Im Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz verdoppelt sich der Spitzenplasmaspiegel (C_{MAX}) und AUC. Die renal ausgeschiedenen Metaboliten 4-Hydroxy-Duloxetin-Glucuronid, 5-Hydroxy-6-Methoxy und Duloxetin-Sulfat, die größtenteils im Urin ausgeschieden werden, sind sieben- bis neunmal so hoch im niereninsuffizienten Patienten als bei Menschen mit normaler Nierenfunktion (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	gut absorbiert nach 2 Stunden, der Spitzenplasmaspiegel liegt bei 6 Stunden nach der Verabreichung, hauptsächlich in der Leber über CYP2D6 und CYP1A2 in zwei inaktive Hauptmetaboliten umgewandelt: 4-Hydroxy-Duloxetin und 5-Hydroxy-6-Methoxy-Duloxetin (24);	
aktiver Metabolit	keiner	
Elimination	wird hauptsächlich im Urin als Metabolite ausgeschieden (70% der Dosis), 20% in den Faeces (24);	
Halbwertszeit	8-17 Stunden	
Molekulargewicht	333,9 Dalton	
Proteinbindung	95%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<1% (77% als Metabolite)	
Verteilungsvolumen	20-25 l/kg (24)	
normale Dosis	Inkontinenz: 20-40 mg 2x täglich Depression und diabetische periphere Polyneuropathie: 60 mg täglich	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis, mit niedriger Dosis starten
	10-20	mit niedriger Dosis starten, titrieren
	>10	mit sehr niedriger Dosis starten, titrieren
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR <10
	HD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR <10
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unklar, Dosis wie GFR <10
	CAV/VVHD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR 10-30

Tabelle 25: pharmakologische Daten von Duloxetin

4.4.2. *Ketamin*

In der Vergangenheit schien Ketamin weder die Urinausscheidung noch die glomeruläre Filtrationsrate oder den effektiven renalen Plasmastrom zu beeinflussen. In der Kombination mit Diazepam oder anderen Benzodiazepinen zeigte sich eine reduzierte Inzidenz für Nebenwirkungen. Bei hämodialysierten Patienten wurde der klinische Zustand durch das Mittel nicht beeinflusst; allerdings erhöhte sich die Zahl der zweiten Metaboliten (=Dehydronorketamin). Daher ist es ratsam die gewöhnliche narkotische Dosis mit Vorsicht bei Patienten in Stadium 2 und 3 anzuwenden und von einer Gabe in Stadium 4, 5, wenn diese noch nicht dialysiert sind, abzusehen. Die Entfernung von Ketamin ist begrenzt möglich aufgrund seiner weiten Verteilung im Gewebe und seinem raschen Metabolismus (4-10% der Dosis während einer 4 stündigen Hämodialyse). Die Entfernung durch Peritonealdialyse ist nicht bewiesen, erscheint aber auch insignifikant zu sein (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	zumeist in 2 aktive und 2 inaktive Metabolite umgewandelt; Plasmaproteinbindung variiert zwischen 10 und 47% und ist viel niedriger als bei anderen parenteralen Anästhetika (24).	
aktiver Metabolit	Norketamin, ein Drittel der Potenz von Ketamin	
Elimination	80-95% der Dosis werden vorwiegend im Urin ausgeschieden; hauptsächlich als Metabolite (88%); 2-8 % werden in den Faeces ausgeschieden (24);	
Halbwertszeit	3 Stunden	
Molekulargewicht	274,2 Dalton	
Proteinbindung	20-50%	
unverändert im Urin ausgeschieden	2%	
Verteilungsvolumen	4 l/kg	
normale Dosis	1-4,5 mg/kg (19)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	normale Dosis
Nierenersatz	CAPD	Dialysierbarkeit unwahrscheinlich, normale Dosierung
	HD	nicht dialysiert, normale Dosierung
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unbekannt, normale Dosierung
	CAV/VVHD	nicht dialysiert, normale Dosierung

Tabelle 26: pharmakologische Daten von Ketamin

4.4.3. *Antikonvulsiva*

Sie werden wie Antidepressiva bei neuropathischen Schmerzen verabreicht. Die möglichen Indikationen können sein: sekundäre Osteoporose, chronischer Unterbauchschmerz, komplexes regionales Schmerzsyndrom, sympathisch unterhaltener Schmerz, akuter Herpes Zoster und Phantomschmerz (39).

4.4.3.1. *Gabapentin*

Gabapentin ist gut dialysierbar. Dies lässt sich anhand der hohen Wasserlöslichkeit der Substanz erklären. Bei einem Versuch zeigte sich nach einer Verabreichung des Medikaments, dass sich die Eliminationshalbwertszeit bei niereninsuffizienten Patienten mit Dialyse von 132 auf 51 Stunden verkürzen ließ, also um etwa 60%. Es wird zusätzlich darauf hingewiesen, dass diese hohe Entfernrungsrate sich durch hoch effiziente Dialysemembranen wie aus Polysulfan noch erhöhen ließe (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	gut absorbiert über ein spezielles sättigbares Transportsystem im Darm; Daher ist seine Bioverfügbarkeit nicht dosisabhängig und bei der Dosiserhöhung wird die Absorption langsamer (24).	
aktiver Metabolit	keine	
Elimination	wird komplett unverändert im Urin ausgeschieden, die Substanz ist hoch wasserlöslich; hat eine kurze Eliminationshalbwertszeit von 5-7 Stunden; hat eine konstante Eliminationsrate; Plasmaclearance und renale Clearance sind direkt proportional zur Kreatininclearance (24);	
Halbwertszeit	5-7 Stunden	
Molekulargewicht	171,2 Dalton	
Proteinbindung	<3%	
unverändert im Urin ausgeschieden	100%	
Verteilungsvolumen	0,7 l/kg	
normale Dosis	300-600 mg 3x täglich (19)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	30-60	mit niedriger Dosis starten; langsam titrieren
	15-30	mit niedriger Dosis starten; langsam titrieren
	<15	300 mg an jedem zweiten Tag oder 100 mg/d zunächst nachts, langsam titrieren
Nierenersatz	CAPD	vermutlich dialysierbar, Dosis wie bei GFR<15
	HD	dialysierbar; Initialdosis: 300-400mg, Erhaltungsdosis: 100-300mg nach HD
	HDF/high flux	Dialysierbar; Initialdosis von 300-400mg, Erhaltungsdosis von 200-300mg nach HD
	CAV/VVHD	Dialysierbar, Dosis wie bei GFR 15-30

Tabelle 27: pharmakologische Daten von Gabapentin

4.4.3.2. *Pregabalin*

Die orale Bioverfügbarkeit von Pregabalin beträgt über 90%. 50% einer Dosis sind nach 4 Stunden Hämodialyse entfernt, deshalb sollte sofort nach jeder Sitzung eine ergänzende Extradosis eingenommen werden. Kann eine vorübergehende Verschlechterung der Nierenfunktion bewirken (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	gut absorbiert im GI; Spitzenplasmaspiegel liegt bei 1,5 Stunden; Bioverfügbarkeit liegt bei >90%; unerheblicher Metabolismus (24)	
aktiver Metabolit	keiner	
Elimination	primäre renale Ausscheidung, bis zu 90% der Dosis wird unverändert im Urin gefunden (24);	
Halbwertszeit	5-5,6 Stunden	
Molekulargewicht	159,2 Dalton	
Proteinbindung	0%	
unverändert im Urin ausgeschieden	92-99%	
Verteilungsvolumen	0,56 l/kg	
normale Dosis	50-100 mg 3x täglich (19)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	30-60	Anfangsdosis von 75 mg täglich und titriert nach Verträglichkeit und Antwort
	15-30	Anfangsdosis von 25-50 mg täglich und titriert nach Verträglichkeit und Antwort
	<15	Anfangsdosis 25 mg täglich und titriert nach Verträglichkeit und Antwort
Nierenersatz	CAPD	dialysiert, Dosierung wie bei GFR<15
	HD	dialysiert, Dosierung wie bei GFR<15
	HDF/high flux	dialysiert, Dosierung wie bei GFR<15
	CAV/VVHD	dialysiert, Dosierung wie bei GFR 15-30

Tabelle 28: pharmakologische Daten von Pregabalin

4.4.3.3. *Lamotrigin*

Bei einem Versuch mit chronisch niereninsuffizienten Patienten und Hämodialysepatienten zeigte sich, dass sich die normale Eliminationshalbwertszeit von 26-29 Stunden bei Ersteren auf 43 Stunden, bei dialysepflichtigen Patienten in der Zeit nach der letzten Dialyse bis zur nächsten Sitzung auf 57 Stunden verlängerte und sich bei Patienten während der Dialyseeinheit auf 13 Stunden verkürzte. Trotz dieses Versuchs sind die klinische Erfahrung und auch die vorhandenen Informationen bezüglich des Medikaments und seiner Eliminierung spärlich, daher ist bei der Verabreichung Vorsicht geboten. Besonders bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 5, die noch nicht dialysiert werden, sollte die Gabe vermieden werden (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	schnell und komplett über GI-Trakt absorbiert nach oraler Verabreichung mit unerheblichem First-Pass-Effekt; 98% bioverfügbar; in Leber inaktiviert hauptsächlich über P450 (24);	
aktiver Metabolit	keiner	
Elimination	fast komplett über den Urin ausgeschieden, 86% als Metabolite und 2% in den Faeces (24);	
Halbwertszeit	24-35 Stunden	
Molekulargewicht	256,1 Dalton	
Proteinbindung	55%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<10%	
Verteilungsvolumen	0,92-1,22 l/kg	
normale Dosis	25-200 mg täglich in 1-2 aufgeteilten Dosierungen, abhängig von der klinischen Indikation; Maximum 500 mg täglich	
Dosis bei Niereninsuffizienz	20-50	Vorsicht: mit geringster Dosis starten und streng überwachen
GFR ml/min	10-20	Vorsicht: mit geringster Dosis starten und streng überwachen
	>10	Vorsicht: mit geringster Dosis starten und streng überwachen
Nierenersatz	CAPD	Dialysierbarkeit unwahrscheinlich, Dosierung wie bei GFR<10
	HD	nicht dialysiert, Dosis wie bei GFR<10
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unbek., Dosis wie GFR<10
	CAV/VVHD	Dialysierbarkeit unbek., Dosis wie GFR<10

Tabelle 29: pharmakologische Daten von Lamotrigin

4.4.3.4. Carbamazepin

Obwohl 75% der Dosis von Carbamazepin über den Urin teilweise in aktiver Form ausgeschieden wird, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung notwendig. Daher gilt ab Stadium 3 der chronischen Niereninsuffizienz eine sofortige Reduzierung der Dosis bei ersten wahrgenommenen Nebenwirkungen. Es wird geraten, die initiale Dosis in Stadium 4 um die Hälfte beziehungsweise um Dreiviertel der normalen Dosierung unter Berücksichtigung der individuellen Pharmakokinetik zu reduzieren. Bisher gibt es noch keine Studien, die eine kompensatorische Elimination in den Faeces beschreibt. Die Entfernung der Muttersubstanz durch die Hämodialyse ist aufgrund der lipophilen Eigenschaften der Substanz beschränkt, jedoch zeigte sich, dass einige aktive Metabolite und Glucuronide durch das Blutreinigungsverfahren herausgefiltert werden konnten. Bei etlichen Intoxikationen wurde von einer hämodialytischen Clearance über 14-53 ml/min und einer Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden berichtet. Diese Fakten scheinen aber bei einer normalen Dosierung keinen Einfluss zu haben. Als Carbamazepin 1970 eingeführt wurde, galt es als nicht nephrotoxisch. Einige Jahre später jedoch wiesen Patienten unter der Einnahme der Substanz Dysurie, Hämaturie und eingeschränkte Nierenfunktion auf. Zuletzt konnte über Biopsieergebnisse Carbamazepin assoziierte interstitielle Nephritiden nachgewiesen werden, wobei die Ursache der begleitenden Hyponatriämie noch ungeklärt ist (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	verzögerte Absorption von Carbamazepin durch eine langsame Auflösung im GI-Trakt; gesamte Dosis wird absorbiert; aufgrund hoher Plasmaproteinbindung des Hauptmetaboliten ist die Konzentration des Metaboliten im Liquor wesentlich höher als die der Muttersubstanz; dasselbe gilt auch für Hirn- und Blutkonzentrationen; wird fast komplett in der Leber von CYP3A4 und CYP2C8 in 14 Metabolite umgewandelt (24);	
aktiver Metabolit	Carbamazepin-10,11-Epoxid, aktiver Metabolit	
Elimination	vorwiegend werden die Metabolite abgebaut, dadurch ist es besser wasserlöslich; 75% werden über den Urin ausgeschieden, fast komplett als Metabolite, die restlichen 25% werden biliär ausgeschieden (24);	
Halbwertszeit	5-26 Stunden	
Molekulargewicht	236,3 Dalton	
Proteinbindung	70-80%; 47-52% (beim aktiven Hauptmetaboliten) (24)	
unverändert im Urin ausgeschieden	2%	
Verteilungsvolumen	0,8-1,9 l/kg	
normale Dosis	200 mg 2x tgl. bis 1200 mg tgl. abhängig von Indikation (19)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	normale Dosis
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, normale Dosierung
	HD	nicht dialysiert, normale Dosierung
	HDF/high flux	Dialysierbarkeit unbek., normale Dosierung
	CAV/VVHD	nicht dialysiert, normale Dosierung

Tabelle 30: pharmakologische Daten von Carbamazepin

4.4.3.5. Oxcarbazepin

Oxcarbazepin weist eine bessere Verträglichkeit als Carbamazepin auf. Die Behandlung von Patienten im Stadium 2 und 3 der chronischen Niereninsuffizienz zeigt, dass die normale Dosierung verwendet werden kann. Im Stadium 4 wird zu einer vorsichtigen Aufdosierung und einer längeren Pause zwischen den Gaben geraten, um eine Überdosierung zu vermeiden. Im Stadium 5 und bei dialysierten Patienten soll vom Gebrauch des Medikaments Abstand genommen werden, da die Auswirkung der Akkumulierung der Monohydroxy-Metabolite und der Glucuronide aufgrund der wiederholten Gabe nicht ausreichend abgeschätzt werden kann (24).

Muttersubstanz	agiert wie Prodrug; ist 10-Keto-Analogon von Carbamazepin	
Stoffwechselweg	>95% der Dosis wird schnell und gut über den GI-Trakt absorbiert; aufgrund des raschen Metabolismus kann kein Spitzenplasmaspiegel definiert werden; fast komplett metabolisiert durch CYP2C19 und CYP3A4/5 und durch UGT1A4 in der Leber in den Metabolit Hydroxycarbamazepine, das eine antiepileptische Wirkung hat (24)	
aktiver Metabolit	10,11-Dihydro-10-Hydroxy-Carbamazepin (MHD/Monohydroxyderivat)	
Elimination	fast komplett im Urin ausgeschieden, 27% der Dosis werden als aktive Metaboliten MHD im Urin ausgeschieden; 95% der Dosis werden innerhalb von 10 Tagen ausgeschieden (24);	
Halbwertszeit	1,8 Stunden; 9-10 Stunden (aktiver Metabolit, MHD) (27)	
Molekulargewicht	252,3 Dalton	
Proteinbindung	40-60%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<1%	
Verteilungsvolumen	0,7-0,8 l/kg	
normale Dosis	Epilepsie: 600 mg - 2,4 g täglich in mehreren Dosen; Trigeminalneuralgie: 400-2,4 g in 2-4 Gaben	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	mit 300mg/d starten, langsam titrieren
	>10	mit 300mg/d starten, langsam titrieren
Nierenersatz	CAPD	Unbek. Dialysierbarkeit, Dosis wie GFR<10
	HD	Unbek. Dialysierbarkeit, Dosis wie GFR<10
	HDF/high flux	Unbek. Dialysierbarkeit, Dosis wie GFR<10
	CAV/VVHD	Unbek. Dialysierbarkeit, Dosis wie GFR<10

Tabelle 31: pharmakologische Daten von Oxacarbazepin

4.4.3.6. *Topiramate*

Die Clearance von Topiramate wird im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um 42% bei Patienten in Stadium 3 und um 54% bei Patienten in Stadium 4 der chronischen Niereninsuffizienz reduziert. Angeblich soll sich Topiramate einer signifikanten tubulären Reabsorption unterziehen, es ist aber ungewiss, ob dies für alle Stadien der Nierenfunktionsstörung gilt. Es ist denkbar, dass einige Formen der Nierenerkrankungen die glomeruläre Filtrationsrate unterschiedlich beeinflussen können, sich die tubuläre Reabsorption aber aus der Clearance von Topiramate und nicht aufgrund der glomerulären Filtrationsrate vorhersagen lässt. Topiramate lässt sich gut dialysieren.

Grundsätzlich wird die Hälfte der üblichen Tagesdosis bei dialysierten Patienten empfohlen. Dieselbe Dosis erhalten auch Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 und 4. Patienten im Stadium 2 kann eine normale Dosis verabreicht werden (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	schnelle Absorption über den GI-Trakt; Spitzenplasmaspiegel 2 Stunden nach einer 400 mg/d Gabe; absolute Bioverfügbarkeit ~80%; wird weitgehend nicht metabolisiert (24);	
aktiver Metabolit	keiner	
Elimination	50-70% der Dosis werden primär unverändert im Urin ausgeschieden (24);	
Halbwertszeit	20-30 Stunden	
Molekulargewicht	339,4 Dalton	
Proteinbindung	9-17%	
unverändert im Urin ausgeschieden	70%	
Verteilungsvolumen	0,55-0,8 l/kg	
normale Dosis	Epilepsie: 50-400 mg 2x täglich Migräne: initial 25 mg in der Nacht, Aufrechterhaltung 25-50 mg 2x täglich	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	50% der normalen Dosis, titrieren
	>10	25% der normalen Dosis, Steigerung nach Wirkung
Nierenersatz	CAPD	unbekannte Dialysierbarkeit, Dosierung wie bei GFR <10
	HD	dialysierbar, Dosierung wie bei GFR 10-20
	HDF/high flux	dialysierbar, Dosierung wie bei GFR <10
	CAV/VVHD	unbek. Dialy. , Dosierung wie bei GFR 10-20

Tabelle 32: pharmakologische Daten von Topiramate

4.4.3.7. Valproinsäure

Die Empfehlung der Dosierung von Valproinsäure lässt sich auf die vermutete Akkumulierung der Muttersubstanz im niereninsuffizienten Patienten zurückführen. Da alle Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden, ist die Menge der zu verabreichenden Substanz von der Ausprägung der Nierenfunktionseinschränkung abhängig. Der Plasmaproteinbindung bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird eine Verminderung von 8% nachgesagt. Die Gründe hierfür sind bis jetzt nicht vollständig geklärt. Bei Dialysepatienten spricht man von einer Erhöhung der ungebundenen Valproinsäure. Es wird angenommen, dass hierfür das für die Dialyse verwendete Heparin die Lipoproteinlipase aktiviert und diese sich in einem Anstieg von nicht-veresterten Fettsäuren im Plasma zeigt. Diese Fettsäuren sind stark an Albumin gebunden, sie konkurrieren an den Bindungsstellen und verringern dadurch die Bindungskapazität von hoch proteingebundenen Substanzen. Aufgrund dieser Mechanismen sollte die Dosis der Valproinsäure bei Hämodialysepatienten zwischen den Abständen der Dialysesitzungen eingestellt werden. Wenn möglich wird jedoch vom Gebrauch bei Patienten mit terminalen Nierenversagen abgeraten. Eine Nephrotoxizität kann dem Medikament nicht nachgewiesen werden. Dennoch kann es bei einem akuten Nierenversagen eines der multifaktoriellen Ursachen sein (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	nach oraler oder rektaler Verabreichung ist ihr Salz schnell und fast komplett absorbiert; wird im Verdauungstrakt in Valproinsäure umgewandelt; Bioverfügbarkeit 85-100% (24);	
aktiver Metabolit	Es werden aktive Metabolite gebildet	
Elimination	wird fast komplett im Urin ausgeschieden; 2% der Dosis wird als Kohlendioxid ausgeatmet; renale Exkretion findet vorwiegend über die glomeruläre Filtration statt, ~1% via tubuläre Sekretion (24);	
Halbwertszeit	14 Stunden	
Molekulargewicht	144,2 Dalton	
Proteinbindung	85-94%	
unverändert im Urin ausgeschieden	<3%	
normale Dosis	16-60 mg/kg pro Tag (19)	
Verteilungsvolumen	0,1-0,4 l/kg	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	mit geringer Dosis starten und nach klinischer Wirkung titrieren
Nierenersatz	CAPD	nicht dialysiert, Dosierung wie bei GFR>10
	HD	dialysierbar, Dosierung wie bei GFR>10
	HDF/high flux	dialysierbar, Dosierung wie bei GFR>10
	CAV/VVHD	dialysierbar, Dosierung wie bei normaler Nierenfunktion

Tabelle 33: pharmakologische Daten von Valproinsäure

4.5. Begleitmedikation

Sowohl Corticosteroide als auch Bisphosphonate fallen unter diesen Begriff im überarbeiteten WHO-Stufenschema von 1996 (8).

4.5.1. *Corticosteroide*

Corticosteroide wirken antiinflammatorisch, antiödematös, appetitsteigernd, euphorisierend und antiemetisch und hemmen die Phospholipase A2. Ihre Indikationen bei Schmerzen sind breit gefächert und sind hier kurz erwähnt: Tumorschmerztherapie, Knochenmetastasen, Übelkeit, Hirnödeme, Weichteilkompressionen, Lymphödeme, Nervenkompressionen, Kapselschmerzen (Leber, Milz) (39).

4.5.1.1. *Hydrocortison*

Bis jetzt gibt es nur unzureichende Daten bezüglich der Gabe von Hydrocortison bei Patienten mit Niereninsuffizienz sowie bei dialysierten Patienten. Um dieses ungeklärte und ungelöste Problem zu umgehen wird zu einer kurzandauernden Gabe und einer minimalen Dosis geraten. Es sollte immer eine explizite Indikation für eine Gabe von Corticosteroiden mit reduzierter Dosis bei den Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung gegeben sein. Es empfiehlt sich die Anwendung bei Dialysepatienten während einer Dialysesitzung. Besonders ist von einer längeren Gabe bei Patienten im terminalen Nierenversagen abzuraten, denn präexistente Schäden beispielsweise Osteopathien, Glucoseintoleranz, Myopathien und Katabolismus könnten sich verschlimmern (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	wird schnell absorbiert; Spitzenplasmawert nach 1 Stunde; rektal verabreicht, werden bis zu 50% der verabreichten Dosis absorbiert; nach intramuskulärer Injektion, intraartikuläre Injektion und subcutaner Injektion wird es gut, aber langsam absorbiert; metabolisiert in der Leber und in den meisten Geweben, in inaktive hydrogenierte und abgebaute Formen wie Tetrahydrocortison und Tetrahydrocortisol (24);	
aktive Metabolite	keine	
Elimination	hauptsächlich im Urin ausgeschieden, primär als Metabolite (Konjugate und Glucuronide) (24);	
Halbwertszeit	1,6 Stunden	
Molekulargewicht	404,5 Dalton	
Proteinbindung	90%	
unverändert im Urin ausgeschieden	minimal	
Verteilungsvolumen	0,4-0,7 l/kg	
normale Dosis	20-500 mg 1x täglich (19)	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	normale Dosis
Nierenersatz	CAPD	Gabe unwahrscheinlich, dann normale Dosis
	HD	Gabe unwahrscheinlich, dann normale Dosis
	HDF/high flux	Gabe unwahrscheinlich, dann normale Dosis
	CAV/VVHD	Gabe unwahrscheinlich, dann normale Dosis

Tabelle 34: pharmakologische Daten von Hydrocortison

4.5.2. *Bisphosphonate*

Sie hemmen durch ihre Wirkung den Knochenabbau und werden als Begleitmedikation bei primär Tumorpatienten, post-hysterektomierten Frauen, Osteoporose Patienten und Morbus Paget Patienten gegeben (39).

4.5.2.1. *Pamidronat*

Die renale Clearance der Substanz korreliert eng mit der Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung vermindert. Die angegebenen Nebenwirkungen des Pharmakons werden bei Pamidronat nicht in Verbindung mit der veränderten renalen Clearance gebracht, somit ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz notwendig. Es wird von einer Verabreichung zur Behandlung von renal bedingten Knochenerkrankungen und nach Nierentransplantationen abgeraten. Es zeigte sich, dass durch die Gabe keine Verringerung der Knochenbrüche erwirkt werden konnte. Wegen der Senkung der Knochendichte bei renalen Knochenerkrankungen und bei adynamischen renalen Knochenkrankheiten sollte die Gabe von Bisphosphonaten weitestgehend vermieden werden. Bisphosphonate sind auch nach Parathyreoidektomien und bei Vitamin D Mangel kontraindiziert (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	nach vierter Verabreichung wird 20-55% der Dosis rasch von den Knochen absorbiert und schnell von Körper und Nieren eliminiert; kein Metabolismus; ~50% der Dosis wird im Knochen gespeichert (24)	
Aktive Metabolite	keine	
Elimination	wird ausschließlich über den Urin ausgeschieden (24)	
Halbwertszeit	0.8-27 Stunden	
Molekulargewicht	369,1 Dalton	
Proteinbindung	54%	
unverändert im Urin ausgeschieden	20-55%	
Verteilungsvolumen	0,5-0,6 l/kg	
Normale Dosis	Hyperkalzämie 60-90 mg/Tag alle 2-3 Wochen	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	normale Dosis
	>10	normale Dosis
Nierenersatz	CAPD	normale Dosis, keine Anpassung nötig
	HD	normale Dosis, keine Anpassung nötig
	HDF/high flux	normale Dosis, keine Anpassung nötig
	CAV/VVHD	normale Dosis, keine Anpassung nötig

Tabelle 35: pharmakologische Daten von Pamidronat

4.5.2.2. Risedronat

Aufgrund der geringen klinischen Erfahrung mit dem Medikament wird von einer Gabe bei niereninsuffizienten Patienten eher abgeraten (24).

Muttersubstanz	aktiv	
Stoffwechselweg	wie bei anderen Bisphosphonaten; Substanz wird kaum absorbiert im GI-Trakt (<1% der Dosis), hat also eine Bioverfügbarkeit von nur 0,6%; kein Metabolismus; ~60% werden in den Knochen aufgenommen, der Rest ausgeschieden (24)	
aktive Metabolite	keine	
Elimination	absorbiertes Risedronat wird ausschließlich renal ausgeschieden, 50% innerhalb der ersten 24 Stunden, der Rest innerhalb eines Monats; das nicht absorbierte Medikament wird über die Faeces ausgeschieden (24);	
Halbwertszeit	Eliminationshalbwertszeit 480 Stunden (~20 Tage)	
Molekulargewicht	305,1 Dalton	
Proteinbindung	24%	
unverändert im Urin ausgeschieden	50%	
Verteilungsvolumen	6,3 l/kg	
normale Dosis	post-menopausale Osteoporose: 5 mg täglich oder 35 mg wöchentlich; Morbus Paget: 30 mg pro Tag für 2 Monate	
Dosis bei Niereninsuffizienz GFR ml/min	20-50	normale Dosis
	10-20	nicht empfohlen; zu geringe Erfahrung
	>10	nicht empfohlen; zu geringe Erfahrung
Nierenersatz	CAPD	nicht empfohlen; zu geringe Erfahrung
	HD	nicht empfohlen; zu geringe Erfahrung
	HDF/high flux	nicht empfohlen; zu geringe Erfahrung
	CAV/VVHD	nicht empfohlen; zu geringe Erfahrung

Tabelle 36: pharmakologische Daten von Risedronat

5. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die angeführten Medikamente hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit bei Patienten mit Nierenersatzverfahren verglichen und hinsichtlich ihrer Tauglichkeit bewertet.

In den folgenden Tabellen wurde ein adaptiertes Ampelsystem mit Hilfe vier ausgewählter Farben zur Bewertung der Substanzen verwendet. Die Bedeutung der Farben bezieht sich auf die Empfehlungen hinsichtlich der Medikamentendosierungen bei Nierenersatztherapien.

Die Farbe Grün kennzeichnet hier eine bedenkenlose normale Anwendung. Gelb markierte Pharmaka stehen für leicht reduzierte Dosierungen, orange für stark reduzierte Dosierungen und rote für zu vermeidende Substanzen.

5.1. WHO-Stufe 1: Nicht-Opioid Analgetika

Falls nicht anders erwähnt sind die Daten der ausgewerteten Tabellen aus folgender Quelle zitiert (19).

Die Erläuterungen der ausgewerteten Tabellen befinden sich im Anhang in Tabelle 37 „Erläuterungen zu den ausgewerteten Dosierungstabellen“.

	WHO Stufe 1: Nicht-Opioid-Analgetika				
Name	Paracetamol	Metamizol	Diclofenac	Ibuprofen	Rofecoxib ¹⁾
Q ₀	1	keine Daten	1	1	1 ⁴⁾
PU [%]	0	8	<1	1	<1 ¹⁾
HWZ_N [h]	1-3	6,9	1-2	2-3,2	17 ¹⁾
HWZ_ESRD [h]	1-3	ca. 9	unverändert	unverändert	keine Daten
PB [%]	20-50	20	>99	99	87 ¹⁾
DistrVol [l/kg]	0,8-1,4	<30 l	0,12-0,17	0,15-0,17	1,2-1,3 ¹⁾
DoseNormal	3-4x 500-1000mg/d oral/rektal	1-4x 0,5-1 g oral/i.v.	25-75 mg 2x/d	800 mg 3x/d	12,5-50 mg/d ¹⁾
ADJ_GFR 50 [%]	100	75	50-100	100	normale Dosis ¹⁾
ADJ_GFR 10-50 [%]	100	75	25-50	100	GFR <30 nicht geben ¹⁾
ADJ_GFR <10 [%]	Max. 500 mg alle 6-8 h ²⁾	30	25	100	GFR <30 nicht gebe ¹⁾
SUPP_HEMO	max. 500 mg alle 6-8 h ²⁾	reduziert ⁵⁾	normale Dosis, besser meiden ⁵⁾	Gabe vermeiden ⁵⁾	keine Daten ¹⁾
SUPP_CAPD	max. 500 mg alle 6-8 h ²⁾	reduziert ⁵⁾	normale Dosis, besser meiden ⁵⁾	Gabe vermeiden ⁵⁾	keine Daten ¹⁾
SUPP_CAVH	max. 500 mg alle 6-8 h ²⁾	reduziert ⁵⁾	normale Dosis, besser meiden ⁵⁾	Dosis wie GFR 10-50	keine Daten ¹⁾

Ausgewertete Tabelle 1: WHO-Stufe: Nicht-Opioid-Analgetika

Anders als ursprünglich erwartet ging keines der Nicht-Opioid-Analgetika als unbedenklich in der Verwendung hervor. Das am ehesten infrage kommende Paracetamol wurde in der Fachliteratur als bedenklich beschrieben, da nachweislich eine Akkumulation der Metabolite proportional zum Ausprägungsgrad der Nierenfunktionseinschränkung festgestellt werden konnte. Die vorhandenen Daten

zu Metamizol im Zusammenhang mit eingeschränkter Nierenfunktion konnten durch ihre voneinander abweichenden Ergebnisse nicht für eine genauere Dosisanpassung beziehungsweise Empfehlung herangezogen werden. Von der Metamizolgabe im Stadium des terminalen Nierenversagens wird explizit abgeraten. Es kann aber in reduzierter Dosierung dialysierten Patienten verabreicht werden. Die beiden genannten Medikamente sind daher in reduzierter Form bei Patienten mit Nierenersatzverfahren anzuwenden. Bei den aufgeführten Nicht-steriodalen Antirheumatika- und Coxib-Präparaten erwies sich keines als nierenersatztaugliches Analgetikum. Besonders hervorzuheben sind die möglichen nekrotisierenden Auswirkungen von NSAR-Pharmaka auf das Nierenparenchym.

5.2. WHO-Stufe 2: Schwache Opiode

	WHO Stufe 2: Schwache Opiode				
Name	Dihydrocodein	Codein	Tramadol	Tildin ¹⁾	Nalbuphin ¹⁾
Q ₀	keine Daten	1	0,7 M	keine Daten	0,9 ⁴⁾
PU [%]	>6 ²⁾	5-17	16	3 ¹⁾	7 ¹⁾
HWZ_N [h]	3,9	2,5-3,5	5-6 M	3-5 ¹⁾	3-5 ¹⁾
HWZ_ESRD [h]	>6 ²⁾	unverändert	11	keine Daten	keine Daten
PB [%]	keine Daten	7	4-20	25 ¹⁾	~50 ¹⁾
DistrVol [l/kg]	keine Daten	3-4	2,9	3 ¹⁾	4,3 ¹⁾
DoseNormal	1-2 Kps. a 60 mg alle 4-6 h		4x 50-100 mg/d oral	oral: bis zu 50 mg/4x tgl ¹⁾	5-20 mg ¹⁾
ADJ_GFR 50 [%]	100 ²⁾	100	100	100 ¹⁾	100 ¹⁾
ADJ_GFR 10-50 [%]	kleinste Dosis starten ²⁾	75	75	Reduziert ¹⁾	keine Daten
ADJ_GFR <10 [%]	kleinste Dosis starten ²⁾	50	50	nur einmalige Gabe ¹⁾	keine Daten
SUPP_HEM O	kleinste Dosis starten ²⁾	kleinste Dosis starten ²⁾	Gabe vermeiden ⁵⁾	Gabe vermeiden ⁵⁾	kaum Daten ⁵⁾
SUPP_CAP D	kleinste Dosis starten ²⁾	kleinste Dosis starten ²⁾	Gabe vermeiden ⁵⁾	Gabe vermeiden ⁵⁾	kaum Daten ⁵⁾
SUPP_CAV H	kleinste Dosis starten ²⁾	kleinste Dosis starten ²⁾	Gabe vermeiden ⁵⁾	Gabe vermeiden ⁵⁾	kaum Daten ⁵⁾

Ausgewertete Tabelle 2: WHO-Stufe 2: Schwache Opiode

Bei den schwachen Opioiden werden die zwei Substanzen Codein und Dihydrocodein als mögliche analgetische Therapeutika der WHO-Stufe 2 angesehen. In der Fachliteratur wird bei Codein auf die bis jetzt kaum existierenden Daten hingewiesen. Dihydrocodein zeigte bei klinischer Beobachtung keine Eliminierungsreduktion bei hämodialysierten Patienten, dennoch wird bei einer Verabreichung zu einer titrierten Gabe mit der kleinsten möglichen Dosis beziehungsweise zur Vermeidung des Gebrauchs geraten. Die anderen drei Pharmaka sollten aufgrund der Akkumulation von Metaboliten gemieden werden. Die Verabreichung von Tramadol ist zwar genauso in titrierter Form wie Dihydrocodein und Codein möglich jedoch treten durch den verschlechterten Abbau der Metabolite

bei Dialysepatienten vermehrter Fälle von Atemdepressionen und Blutdruckabfälle auf. Für den Gebrauch von Tilidin und Nalbuphin bei dialysierten gibt es aktuell zu wenig verfügbare Daten.

5.3. WHO-Stufe 3: Starke Opiode

	WHO Stufe 3: Starke Opiode								
Name	Alfentanil	Buprenorphin	Sufentanil ¹⁾	Methadon	Fentanyl	Morphin	Hydromorphon	Oxycodon	Remifentanil ¹⁾
Q0	1	1 ⁴⁾	keine Daten	0,9	0,95	1	1	keine Daten	≥0,9 ⁴⁾
PU [%]	<1	20	2 ¹⁾	95 M ²⁾	6-8	10	M	<8	95 M ²⁾
HWZ_N [h]	1,6	2,2-3	2,7 ¹⁾	15-55	2,5-3,5	2-3	1-3	2,3-5	3-10 ²⁾
HWZ_ESRD [h]	keine Daten	unverändert ²⁾	keine Daten	keine Daten	unverändert	unverändert	keine Daten	3-5 ²⁾	unverändert ²⁾
PB [%]	88-95	95	>90 ¹⁾	89	79-87	35	35	keine Daten	70 ²⁾
Distr Vol [l/kg]	0,3-1	97-187	4,9 ¹⁾	3,8	2-5	3,3	niedrig	3,2	0,35 ²⁾
Dose Normal	Abh. Narkosedauer	0,3-0,6 mg/6 h, ältere↓	Abh. von Appl. ¹⁾	5-10 mg alle 6-8 h ²⁾	0,002-0,05 mg/kg	5-20 mg alle 4 h ¹⁾	1-4 mg/6 h oral	2x 10-60 mg/d oral	Init.:0,5-1 µg/kg/min ²⁾
ADJ_GFR_50 [%]	100	100	100 ¹⁾	4x/d	100	100	100	100 ²⁾	100 ²⁾
ADJ_GFR_10-50 [%]	100	100	100 ¹⁾	3x/d	100	75	75	100 ²⁾	100 ²⁾
ADJ_GFR_<10 [%]	100	100	100 ¹⁾	2-3x/d	100	50	75	kleine Dosis starten ²⁾	100 ²⁾
SUP_P_HEMO	normale Dosis ⁵⁾	normale Dosis ⁵⁾	normale Dosis ¹⁾	50% der Dosis →↑ ²⁾	50% der Dosis →↑ ²⁾	kleine Dosis starten ²⁾	kleinst Dosis starten ²⁾	kleine Dosis starten ²⁾	normale Dosis ²⁾
SUP_P_CAPD	normale Dosis ⁵⁾	normale Dosis ⁵⁾	normale Dosis ¹⁾	50% der Dosis →↑ ²⁾	50% der Dosis →↑ ²⁾	kleine Dosis starten ²⁾	kleinst Dosis starten ²⁾	kleine Dosis starten ²⁾	normale Dosis ²⁾
SUP_P_CAVH	normale Dosis ⁵⁾	normale Dosis ⁵⁾	normale Dosis ¹⁾	50% der Dosis →↑ ²⁾	50% der Dosis →↑ ²⁾	kleine Dosis starten ²⁾	kleinst Dosis starten ²⁾	kleine Dosis starten ²⁾	normale Dosis ²⁾

Ausgewertete Tabelle 3: WHO-Stufe 3: Starke Opiode

Die Substanzen Alfentanil und Buprenorphin gelten als gute Substanzen für die analgetische Therapie bei Patienten mit Nierenersatztherapie. Alfentanil benötigt bei kurzen Eingriffen und einer einmaligen Gabe keine Dosisreduktion. Hierbei erweist sich Buprenorphin als optimaler, da vorwiegend 70% der Dosis unverändert über die Faeces ausgeschieden wird und somit die Hauptausscheidung über die Nieren umgeht. Bei Sufentanil wird ebenfalls die normale Dosis bei dialysierten Patienten empfohlen, jedoch tauchten ein paar Warnungen zu seltenen Fällen von schwerwiegenden Atemdepressionen auf. Daher ist dieses Präparat nur unter Berücksichtigung dieses Aspekts einzusetzen. Die Pharmaka Methadon und Fentanyl werden in ihrer halben Dosierung für Dialysepatienten beschrieben, wobei Methadon dem Fentanyl vorzuziehen ist, da bei der Eliminierung des Medikamentes ein kompensatorischer Vorgang dazu führt, dass 98% der Dosis über die Faeces ausgeschieden wird. Im Zusammenhang mit Fentanyl zeigte sich, dass Patienten im Stadium des terminalen Nierenversagens allgemein zu urämischen Azidosen neigen. Durch die hohe Lipophilie und der relativ hohen Plasmaproteinbindung ist die Entfernung der Substanz durch die Dialyse eher unwahrscheinlich. Daher ist eine supplementäre Dosis bei Dialysepatienten zu keiner Zeit notwendig.

Bei der Anwendung von Morphin und bei Hydromorphon wird eine kleine Menge der Substanz für einen Therapiestart vorgeschlagen. Vor allem bei niereninsuffizienten Patienten, die mit Morphin behandelt wurden, wird in der Literatur ein tendenziell stärkerer Hang zur Atemdepression als bei Gesunden beschrieben. Daher bietet sich eine langsame Titrierung des Medikamentes an. Aufgrund der geringen Informationen zum Gebrauch von Hydromorphon bei Patienten mit Nierenersatzverfahren ist auch hier eine minimale Dosierung zur anschließenden Titrierung aufgeführt. Dasselbe Verfahren bietet sich auch bei dem Wirkstoff Piritramid an.

Die beiden stark wirksamen Opioide Oxycodon und Remifentanil gilt es zu vermeiden. Ersteres wird fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden und trägt vermutlich zur Entwicklung granulomatöser Glomerulonephritiden bei Patienten mit bereits geschädigten Nieren bei. Hinzu kommt, dass kaum Daten im Zusammenhang mit der Anwendung bei Dialysepatienten zur Verfügung stehen. Die Interpretation der Empfehlung zu Remifentanil zeigte eine Diskrepanz der Informationen zwischen den verschiedenen Quellen auf. Einerseits wird zu einer normalen Anwendung geraten, doch andererseits werden verlängerte

Eliminationszeiten bei anephrischen Patienten beschrieben, die zur allgemeinen Vorsicht bei diesem Medikament gebieten. Hinzu kommt, dass die Daten hierzu noch zu limitiert sind und deshalb in Bezug auf eine sichere Anwendung nicht aussagekräftig genug sind.

5.4. Co-Analgetika

5.4.1. Antidepressiva

	Co-Analgetika			
	Antidepressiva			
Name	Amitriptylin	Nortriptylin	Duloxetin	Ketamin
Q ₀	1	1 ⁴⁾	keine Daten	1
PU [%]	<2 ²⁾	<5 ²⁾	70	2-3
HWZ_N [h]	24-40	25-38	12	2-3,5
HWZ_ESRD [h]	unverändert	15-66	unverändert ²⁾	unverändert
PB [%]	96	95	>90	keine Daten
DistrVol [l/kg]	6-36	15-23	1640	1,8-3,1
DoseNormal	25 mg 3x/d	25 mg 3-4x/d	40-60 mg/d	1-4,5 mg/kg
ADJ_GFR 50 [%]	100	100 ²⁾	Kleine Dosis bis 100 ²⁾	100
ADJ_GFR 10-50 [%]	100	100 ²⁾	kleinere Dosis ²⁾	100
ADJ_GFR <10 [%]	100	kleine Dosis starten ²⁾	kleinste Dosis starten ²⁾	100
SUPP_HEMO	normale Dosis ²⁾	kleine Dosis starten ²⁾	kleinste Dosis starten ²⁾	normale Dosis ²⁾
SUPP_CAPD	normale Dosis ²⁾	kleine Dosis starten ²⁾	kleinste Dosis starten ²⁾	normale Dosis ²⁾
SUPP_CAVH	normale Dosis ²⁾	kleine Dosis starten ²⁾	kleinste Dosis starten ²⁾	normale Dosis ²⁾

Ausgewertete Tabelle 4: Co-Analgetika: Antidepressiva und Ketamin

Bei der Gruppe der Antidepressiva wird Amitriptylin als die am meisten infrage kommende Substanz beschrieben. Trotz der Angaben für die Verwendung der normalen Dosis ist eine Dosisreduktion um die Hälfte zu Beginn einer Therapie angeraten, da bei dialysierten Patienten erhöhte Plasmakonzentrationen von unkonjugierten und von extrem hohe Werte von konjugierten Metaboliten zwischen den Dialysen und verlängerten Plasmahalbwertzeiten festgestellt wurden. Folglich kommt es zur Akkumulation der Metabolite. Die genauen Daten zur Verträglichkeit von Nortriptylin und Duloxetin bei dialysierten Patienten stehen nur begrenzt zu Verfügung. Daher gilt bei beiden eine geringe Dosierung bei der Initialdosis.

5.4.2. *Ketamin*

In der Vergangenheit schien Ketamin weder die Urinausscheidung noch die glomeruläre Filtrationsrate oder den effektiven renalen Plasmastrom zu beeinflussen. Die Entfernung von Ketamin durch Hämodialyse ist begrenzt möglich aufgrund seiner weiten Verteilung im Gewebe und aufgrund seines raschen Metabolismus (4-10% der Dosis während einer 4 stündigen Hämodialyse).

Die Entfernung durch Peritonealdialyse ist nicht bewiesen, scheint aber auch insignifikant zu sein.

Bei hämodialysierten Patienten wurde der klinische Zustand durch das Mittel nicht beeinflusst. Allerdings erhöhte sich die Zahl der zweiten Metaboliten, daher ist es ratsam, die gewöhnliche narkotische Dosis mit Vorsicht und in angepasster Form zu verabreichen.

5.4.3. Antikonvulsiva

	Co-Analgetika						
	Antikonvulsiva						
Name	Carbamazepin	Topiramate ¹⁾	Oxcarbazepin	Gabapentin	Pregabalin	Valproinsäure	Lamotrigin
Q0	1	unbekannt ⁴⁾	0,99 ⁴⁾	0,08 ⁴⁾	keine Daten	0,95 M	0,5
PU [%]	2-3	50-70 ⁵⁾	90	90	90	3-7	10
HWZ_N [h]	15	20-30 ²⁾	1.3-2.3 ²⁾	5-7	6,3	6-15	25-30
HWZ_ESRD [h]	unverändert	48-60 ²⁾	unverändert ²⁾	132	erhöht ²⁾	unverändert	unverändert
PB [%]	75	9-17 ²⁾	40	ungebunden	0	90	0,55
DistrVol [l/kg]	0,8-1,6	0,55-0,8 ²⁾	0,7-0,8	0,7	0,5	0,19-0,23	0,9-1,3
DoseNormal	200 mg 2x/d bis 1200/d	Migräne: initial 25 mg nachts; dann 25-50 mg 2x tgl ¹⁾	200-400 mg 3x/d	300-600 mg 3x/d	50-100 mg 3x/d	16-60 mg/kg/d	50 mg 1-2x/d(initial); 100-500 mg/d (erhalten)
ADJ_GFR 50 [%]	100	Migräne & Epilepsie 100 ²⁾	100	400 mg 3x/d	GFR>60: 100	100	100 ²⁾
ADJ_GFR 10-50 [%]	100	Migräne: 100; Epilepsie 50 ²⁾	100	300 mg 1-2x/d	GFR 30-60: 25-100 mg/d; GFR 15-30: 12,5-75 mg 2/d	100	100 ²⁾
ADJ_GFR <10 [%]	100	Migräne: 100; Epilepsie: 25, titrieren ²⁾	100	300 mg qod	GFR<15: 25-75 1x/d	100	kleine Dosis starten ²⁾
SUPP_HEMO	normale Dosis ²⁾	M: normal; E: 25%, titrieren ²⁾	300mg/d, titrieren ²⁾	Initial: 300 mg, dann 200-300 mg nach Dialyse	Dosis nach HD geben	kleine Dosis titrieren ²⁾	limitierte Daten ⁵⁾
SUPP_CAPD	normale Dosis ²⁾	M: normal; E: 25%, titrieren ²⁾	300mg/d, titrieren ²⁾	300 mg qod	25 mg/d dann titrieren ²⁾	kleine Dosis titrieren ²⁾	limitierte Daten ⁵⁾
SUPP_CAVH	normale Dosis ²⁾	M: normal; E: 25%, titrieren ²⁾	300mg/d, titrieren ²⁾	Dosis wie GFR 10-50	25 mg/d dann titrieren ²⁾	kleine Dosis titrieren ²⁾	limitierte Daten ⁵⁾

Ausgewertete Tabelle 5: Co-Analgetika: Antikonvulsiva

Sowohl Carbamazepin als auch Topiramate können in ihrer normalen Dosierung bei Patienten mit Nierenersatzverfahren eingesetzt werden. Bei beiden Substanzen wird

allerdings auf die kaum vorhandenen Daten und die renale Exkretion um 70% hingewiesen. Daher wird trotz der möglichen normalen Dosis um eine Adjustierung der verabreichten Menge angehalten. Bei Oxacarbazepin wird die Hälfte der Dosis aufgrund der limitierten Daten empfohlen. Diese kann im Laufe der Therapie langsam titriert werden. Gabapentin wird entweder jeden zweiten Tag mit der Hälfte der Maximaldosis oder in kleinen Dosen ($\frac{1}{6}$ der normalen Dosis pro Tag) verabreicht. Die beiden Wirkstoffe Pregabalin und Valproinsäure sind in ihrer Dosierung ähnlich beschrieben. Die Startdosis ist sehr gering und wird dann nach und nach titriert. Die Anwendung von Lamotrigin sollte eher vermieden werden, da die Information der verfügbaren Daten sehr begrenzt ist.

5.5. Begleitmedikation

	Begleitmedikation			
	Corticosteroide		Bisphosphonate	
Name	Cortison	Hydrocortison	Pamidronat	Risedronat
Q ₀	0,34	1	keine Daten	keine Daten
PU [%]	keine Daten	minimal ²⁾	50	85
HWZ_N [h]	0,5-2	1,5-2	U 2,5 h/K300 d	1,5-480
HWZ_ESRD [h]	3,5	unverändert ²⁾	unverändert ²⁾	erhöht ²⁾
PB [%]	90	>90 ²⁾	54	24
DistrVol [l/kg]	keine Daten	keine Daten	Keine Daten	6,3
DoseNormal	25-500 mg/d	20-500 mg/d	Hyperkalzämie 60-90 mg/d alle 2-3 Wochen	30 mg/24 h 2 Monate
ADJ_GFR 50 [%]	100	100	100	100
ADJ_GFR 10-50 [%]	100	100	50	GFR <30: nicht empfohlen ⁴⁾
ADJ_GFR <10 [%]	100	100	25	geringe Daten ⁵⁾
SUPP_HEMO	minimale Dosis ⁵⁾	minimale Dosis ⁵⁾	normale Dosis ⁵⁾	geringe Daten ⁵⁾
SUPP_CAPD	minimale Dosis ⁵⁾	minimale Dosis ⁵⁾	normale Dosis ⁵⁾	geringe Daten ⁵⁾
SUPP_CAVH	minimale Dosis ⁵⁾	minimale Dosis ⁵⁾	normale Dosis ⁵⁾	geringe Daten ⁵⁾

Ausgewertete Tabelle 6: Begleitmedikation: Corticosteroide und Bisphosphonate

5.5.1. Corticosteroide

Bis jetzt gibt es nur unzureichende Daten bezüglich der Gabe von Cortison und Hydrocortison bei Patienten mit Niereninsuffizienz als auch bei dialysierten Patienten. Um dieses ungeklärte und ungelöste Problem zu umgehen wird zu einer kurzandauernden Gabe und einer minimalen Dosis geraten. Es sollte immer eine explizite Indikation für eine Gabe von Corticosteroiden mit reduzierter Dosis bei den Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung gegeben sein. Es empfiehlt sich die Anwendung bei Dialysepatienten während einer Dialysesitzung. Besonders ist von einer längeren Gabe bei Patienten im terminalen Nierenversagen abzuraten, denn präexistente Schäden beispielsweise Osteopathien, Glucoseintoleranz, Myopathien

und Katabolismus könnten sich verschlimmern. Es wird dazu geraten, Vorschläge von den bereits existierenden Guidelines zu diesem Thema zu überarbeiten (24).

5.5.2. *Bisphosphonate*

Die Substanz Pamidronat muss aufgrund ihrer günstigen pharmakokinetischen Wirkung keiner Dosisanpassung in jedem Stadium der Niereninsuffizienz als auch bei dialysepflichtigen Patienten unterzogen werden. Es ist somit ideal geeignet als Begleitmedikation für Dialysepatienten. Risedronat schneidet bei der Verwendung bei Nierenersatzpatienten schlechter ab als Pamidronat und ist auch bei Patienten mit einer GFR <30 ml/min nicht empfohlen. Diese Empfehlung ist unter anderem auch an der geringen klinischen Anwendung angelehnt.

6. Conclusio

Patienten mit Nierenersatztherapie sind häufig multimorbide Menschen, die eine an sie spezielle und individuelle angepasste Schmerztherapie benötigen. Die Wahl der adäquaten Dosierung von Analgetika stellt eine große klinische Herausforderung dar. Anlehnend am WHO-Stufenschema für die Behandlung von Schmerzen wurden folgende Empfehlungen für eine ausreichende Schmerzmedikation ausgearbeitet. Dafür wurden anhand einer elektiven Recherche Daten aus Fachbüchern, Onlineartikeln, pharmakologischen Websites und medizinischen Datenbanken wie PubMed herangezogen. Die daraus resultierenden Ergebnisse wurden auf die Inhalte hinsichtlich pharmakologischer und pharmakodynamischer Eigenschaften einiger ausgesuchter Analgetika, Co-Analgetika und Begleitmedikamenten bei der Anwendung für den dialysierten Patienten geprüft und anhand eines adaptierten Ampelsystems mit vier ausgewählten Farben in Tabellen bewertet.

Die Substanzen Alfentanil, Buprenorphin und Pamidronat sind ohne weitere Dosisadaptierung in der Standarddosierung gefahrlos zu empfehlen (grün markiert).

Paracetamol, Dihydrocodein, Fentanyl, Sufentanil, Methadon, Amitriptylin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Topiramid können mit geringen Dosisreduktionen beim dialysierten Patienten angewendet werden (gelb markiert).

Metamizol, Codein, Hydromorphon, Morphin, Piritramid, Nortriptylin, Duloxetin, Gabapentin, Pregabalin, Valproinsäure, Hydrocortison, Cortison und Risedronat werden verstärkt in ihrer Dosierung reduziert beziehungsweise allmählich von der kleinsten möglichen Dosis titriert (orange markiert).

Die Pharmaka Diclofenac, Ibuprofen, Rofecoxib, Tramadol, Tilidin, Nalbuphin, Remifentanil und Lamotrigin sollten in ihrer Anwendung aufgrund ihrer Nebenwirkungen aber auch aufgrund unzureichender Informationen zu Patienten mit Nierenersatzverfahren vermieden werden (rot markiert).

Zusammenfassend stellte sich die Literaturrecherche als gute Methode dar um Informationen, die bereits im Umlauf zu dem Thema Schmerzmedikation bei Patienten mit Nierenersatztherapie sind, zusammen zu tragen und zu ordnen. Leider sind nicht immer alle Angaben einheitlich formuliert und komplett. Beispielsweise wäre eine einheitliche glomeruläre Filtrationsrate für die Dosierungen sehr hilfreich.

Auch lassen sich zu älteren Präparaten zum Teil keine aussagekräftigen Informationen finden. Im Hinblick auf zukünftige Medikamentenzulassungen wäre es sinnvoll die Präparate im Vorhinein auf ihre Dialysierbarkeit zu testen und im Beipackzettel dementsprechend zu dokumentieren.

Erläuterungen zu den ausgewerteten Dosierungstabellen

Abkürzung	Erläuterungen
Q ₀	Quotient zur Abschätzung der extrarenalen Elimination. Bei hohen Q ₀ -Werten (>0,7) ist eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig. Allerdings entstehen bei vielen Präparaten mit hohem Q ₀ renal zu eliminierende Metabolite, deren Aktivität nicht immer bekannt ist. Bei Anurie ist grundsätzlich Vorsicht geboten
PU [%]	Prozentsatz von unverändert in den Urin ausgeschiedener Substanz
HWZ_N [h]	Halbwertszeit bei normaler Nierenfunktion
HWZ_ESRD [h]	Halbwertszeit bei Anurie
PB [%]	Eiweißbindung
DistrVol [l/kg]	Verteilungsvolumen
DoseNormal	Übliche Dosis
ADJ_GFR 50 [%]	(Wo nicht anders angegeben) Dosis bei Kreatininclearance >50 ml/min
ADJ_GFR 10–50 [%]	(Wo nicht anders angegeben) Dosis bei Kreatininclearance 10–50 ml/min
ADJ_GFR <10 [%]	(Wo nicht anders angegeben) Dosis bei Kreatininclearance <10 ml/min
SUPP_HEMO	(Ergänzungs-)Dosis bei Hämodialyse
SUPP_CAPD	(Ergänzungs-)Dosis bei CAPD
SUPP_CAVH	(Ergänzungs-)Dosis bei CAVH (kontinuierlich arteriovenöse Hämofiltration)
qod	Jeden zweiten Tag
1)	Informationen kommen aus den pharmakologischen Medikamententabellen
2)	Ergänzte Daten aus folgender Quelle Die DOSIS bei EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION wird angegeben in: GFR (mL/min) 20–50 mL/min 10–20 mL/min <10 mL/min (26)
3)	Ergänzte Daten aus folgender Quelle (31)
4)	Ergänzte Daten aus folgender Quelle (27)
5)	Ergänzte Daten aus folgender Quelle (24)

Tabelle 37: Erläuterungen zu den ausgewerteten Dosierungstabellen (19)

Quellenverzeichnis:

1. **KLIMONT, J., KYTIR, J., LEITNER, B.,** Statistik Austria. [Online] 2006/07. [Zitat vom: 03. 06 2014.]
https://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0CD0QFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.statistik.at%2Fweb_de%2Fstatic%2Ffoesterreichische_gesundheitsbefragung_20062007_030197.pdf&ei=M3KMU5bDLeqK0AXjplDYAQ&usq=AFQjCNGECIbG0bSnh6vi. S.100.
2. **ASSADIAN, A.,** Gefäss Forum Österreich. [Online] 31. Dezember 2012.
http://www.gefaessforum.at/fileadmin/user_uploads/ueber_uns/PDF/Fakten___Daten_GFOE_Fachkongress_Niere-Ersatz-Therapie.pdf.
3. **KUSE, M., SANDNER, F.,** *BASICS Allgemeine Pharmakologie*. München : Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2009. S. 18. ISBN 978-3-437-42436-6.
4. **McMAHON, S., KOLTZENBURG, M., TRACEY, I., TURK, D. C.,** *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. s.l. : Saunders W. B., 2013. ISBN-13 978-0702040597.
5. **LANGLEY, G.B., SHEPPEARD, H.,** *The visual analogue scale: its use in pain measurement*. [PubMed] Rheumatol Int. : s.n., 1985. PMID: 4048757.
6. **BARAKZOY, AS., MOSS, AH.** PubMed. *Efficacy of the World Health Organization Analgesic Ladder to Treat Pain in End-Stage Renal Disease*. *J Am Soc Nephrol* (2006. [Online] 2006. [Zitat vom: 03. 06 2014.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988057>.
7. **VARGAS-SCHAFFER, G.,** Canadian Family Physician. [Online] [Zitat vom: 30. 04 2014.] <http://www.cfp.ca/content/56/6/514.full>.
8. **WHO.** *Cancer Pain relief with a Guide to Opioid Availability*. 1996. ISBN-13 9789241544825.
9. **KUHLMANN, U., WALB, D., BÖHLER, J., LUFT, F. C.,** *Nephrologie Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*. Stuttgart : Thieme, 2008. ISBN 978-3-13-700205-5.
10. **AUSTRIA, STATISTIK.** STATISTIK AUSTRIA - Bevölkerung nach Alter und Geschlecht. [Online] 2012.

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/023458.html.

11. **SWAAF, K.,** Der Standard - Schmerz, lass nach. [Online] 20. August 2013.
<http://derstandard.at/1375626418734/Schmerz-lass-nach>.

12. **SIEGENTHALER, W., BLUM, H. E.** *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart : Thieme, 2006. ISBN 978-3-13-449609-3.

13. **SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A.,** *Taschenatlas der Physiologie*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2007. ISBN 3-13-567707.

14. **SILBERNAGL, S., LANG, F.,** *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Stuttgart : Thieme, 2005. ISBN 3-13-102192-6.

15. **WHO.** Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. *DIMDI*. [Online] 24. August 2012. [Zitat vom: 28. April 2014.]
<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/block-n17-n19.htm>.

16. **MASSALME, S.,** *Crashkurs Pathologie*. Elsevier GmbH, München : Urban & Fischer Verlag, 2004. ISBN 3-437-43380-6.

17. **BÜHLING, K. J., LEPENIES, J., WITT, K.,** *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie*. Elsevier GmbH, München : Urban & Fischer Verlag, 2004. ISBN-13: 978-3-437-42411-3.

18. **PFREUNDSCHUH, M., SCHÖLMERICH, J.,** *Pathophysiologie Pathobiochemie*. München : Urban & Fischer, 2004. ISBN 3-437-42001-1.

19. **KELLER, C.K., GEBERTH, S.K.,** *Praxis der Nephrologie*. Heidelberg : Springer, 2007. ISBN-13 978-3-540-48555-1.

20. **RABENSEE, B.,** *Checkliste Nephrologie*. Stuttgart : Thieme, 2002. ISBN 3-13-106332-7.

21. **NOWACK, R., BIRCK, R., WEINREICH, T.,** *Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal*. Heidelberg : Springer Medizin, 2009. ISBN-13 978-3-540-72322-6.

22. **BORNEMANN-CIMENTI, H.,** *Schmerztherapie bei Niereninsuffizienz*. Rosenberg : s.n., 2014.

23. **THIEL, H., ROEWER, N.,** *Anästhesiologische Pharmakotherapie*. Stuttgart : Thieme, 2009. ISBN 978-3-13-138262-7.
24. **SEYFFART, G.,** *Seyffart's Directory of Drug Dosage in Kidney Disease*. München : Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 2011. ISBN 978-3-87185-400-2.
25. **Pharmazie Uni Wuerzburg.** [Online] [Zitat vom: 30. 04 2014.]
http://www.pharmazie.uni-wuerzburg.de/Studium/Asa/drugdata/Metamizol-Na_H2O.html.
26. **ASHLEY, C., CURRIE, A.,** *The Renal Drug Handbook, Third Edition*. Oxford : Radcliffe Publishing, 2009. ISBN-13: 978 184619 298 2.
27. **Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie**, Universitätsklinikum Heidelberg. dosing.de. [Online] http://dosing.de/Niere/arzneimittel/NI_10356.html.
28. **BARON, JA., SANDLER, RS., BRESALIER, RS., LANAS, A., MORTON, DG., RIDDELL, R., IVERSON, ER., DEMETS, DL.,** PubMed. [Online] [Zitat vom: 03. 06 2014.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922570>. PMID: 18922570.
29. **pubchem.** [Online] [Zitat vom: 25. 05 2014.] <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
30. **Notes of Pharmakinetik.** [Online] [Zitat vom: 26. 05 2014.]
http://www.ld99.com/reference/notes/text/COX2_inhibitors.html.
31. **Infomed.** [Online] [Zitat vom: 2014. 05 30.]
http://www.infomed.ch/pk_template.php?pkid=291.
32. **LOUGHREY, M.B., LOUGHREY, C.M., JOHNSTON, S.,** PubMed. *Fatal hepatic failure*. [Online] 08. 07 2003. [Zitat vom: 03. 06 2014.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850423>.
33. **Drugs.com, know more, be sure.** [Online] [Zitat vom: 2014. 5 25.]
<http://www.drugs.com>.
34. **Eve&Rave.** [Online] [Zitat vom: 26. 05 2014.] <http://www.eve-rave.ch/Forum/viewtopic.php?f=59&t=25572&start=60>.
35. **Population Pharmacokinetics of Nalbuphine.** [Online] [Zitat vom: 26. 05 2014.]
http://group.bmj.com/docs/pdf/5_4_s5.pdf.
36. **PubMed.** [Online] [Zitat vom: 27. 05 2014.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1844212>.

37. *Community Treatment of Drug Misuse: More Than Methadone.*

SEIVEWRIGHT, N., PARRY, M.,. Cambridge : Cambridge University Press, 2009.

38. AKTORIES, K., FÖRSTERMANN, U., HOFMANN, F., STARKE, K.,. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* München : Urban & Fischer, 2005.

ISBN-13: 978-3-437-44490-6.

39. HUBER, H., WINTER, E.,. *Checkliste Schmerztherapie.* Stuttgart : Thieme, 2006.

ISBN 3-13-129671-2.