

Nefro-farmacologie

AKI, CKD en ESRD

Marieke Kerskes

Catharina ziekenhuis Eindhoven

Nierziekten en klinische farmacie

Disclosure potential conflicts of interest

Research contracts:	-
Consulting:	-
Employment in industry:	-
Stockholder of a healthcare company:	-
Owner of a healthcare company:	-
Other:	-

Inhoud

1. Farmacologie bij CKD
2. Doseren van geneesmiddelen bij CKD en ESRD
3. AKI en geneesmiddelen
4. Nieuwe ontwikkelingen: ijzercitraat

Farmacologie bij CKD

“DAM” It's not all about excretion



Waarom van belang?

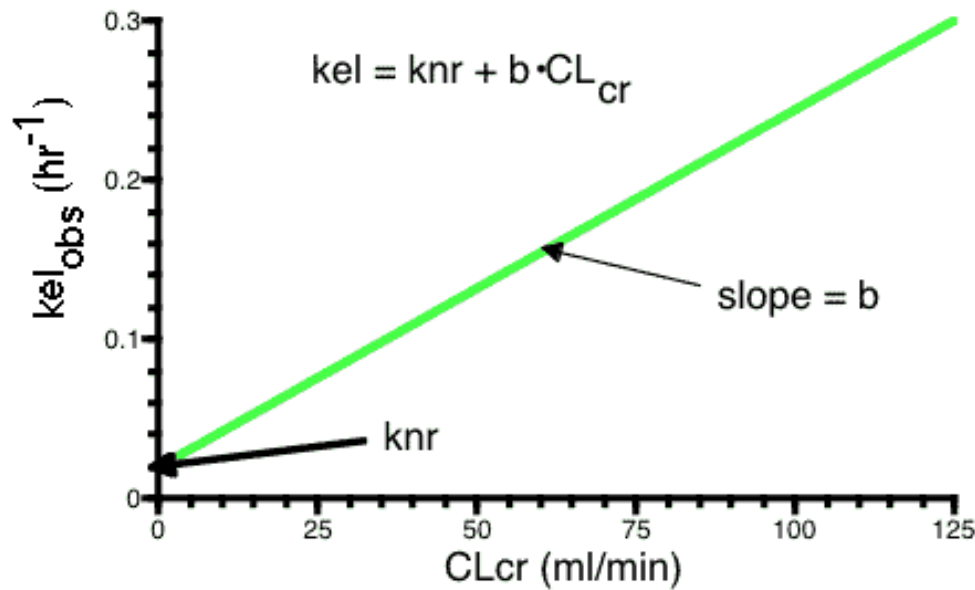
- Groeiende populatie
- # chronische ziekten =5
- # geneesmiddelen = 12
- # geneesmiddelgerelateerde problemen =4
dosering, (contra)indicatie, bijwerkingen
- Discrepantie tussen gebruikelijke farmacologische principes en respons geneesmiddelen

Geneesmiddelen doseren bij CKD

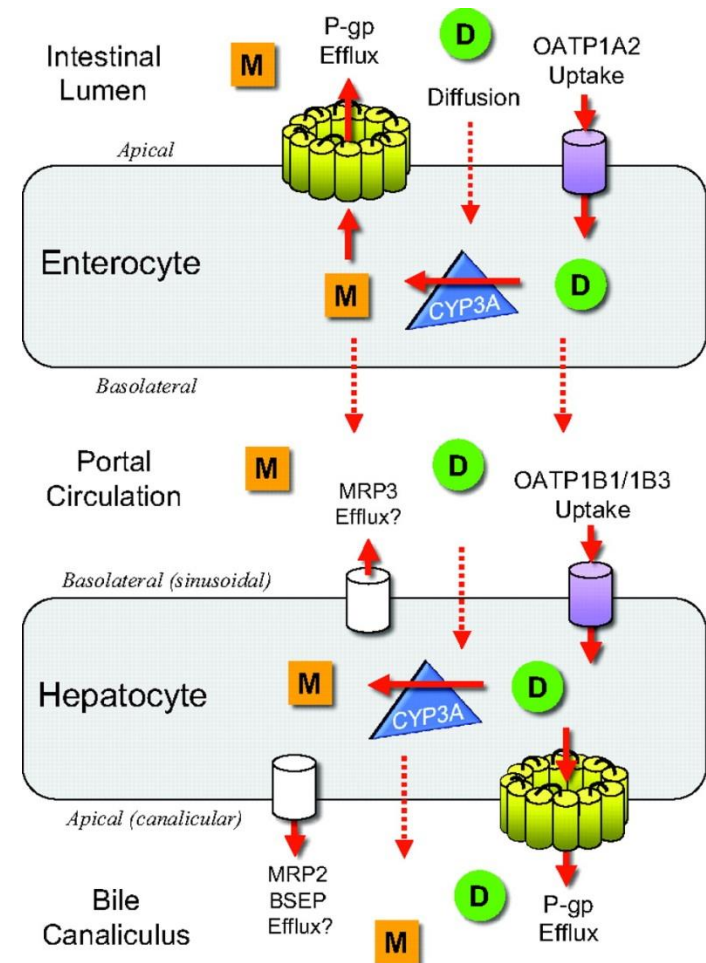
Pas de dosering van het geneesmiddel dat renaal geklaard wordt aan er vanuit gaande dat hun klaring proportioneel is aan de nierfunctie

Kies een geneesmiddel dat primair niet renaal geklaard wordt: geen dosisaanpassing nodig

Niet-renale klaring



Dettli: lineaire relatie tussen ke en CL_{cr}



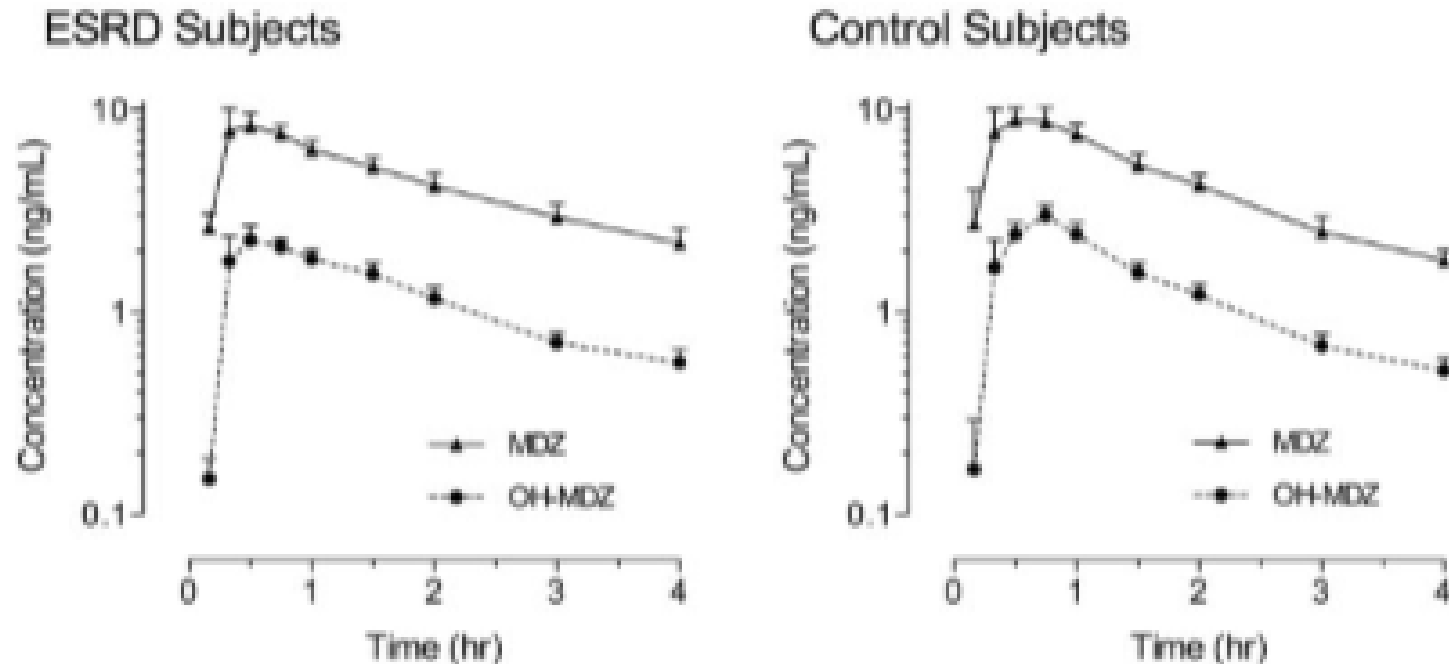


Figure 3. Mean \pm SEM midazolam (solid line) and 1'-hydroxymidazolam (dashed line) serum concentration–time curves observed in patients with ESRD (left) and healthy control subjects (right) after administration of a single oral dose of midazolam 2 mg.

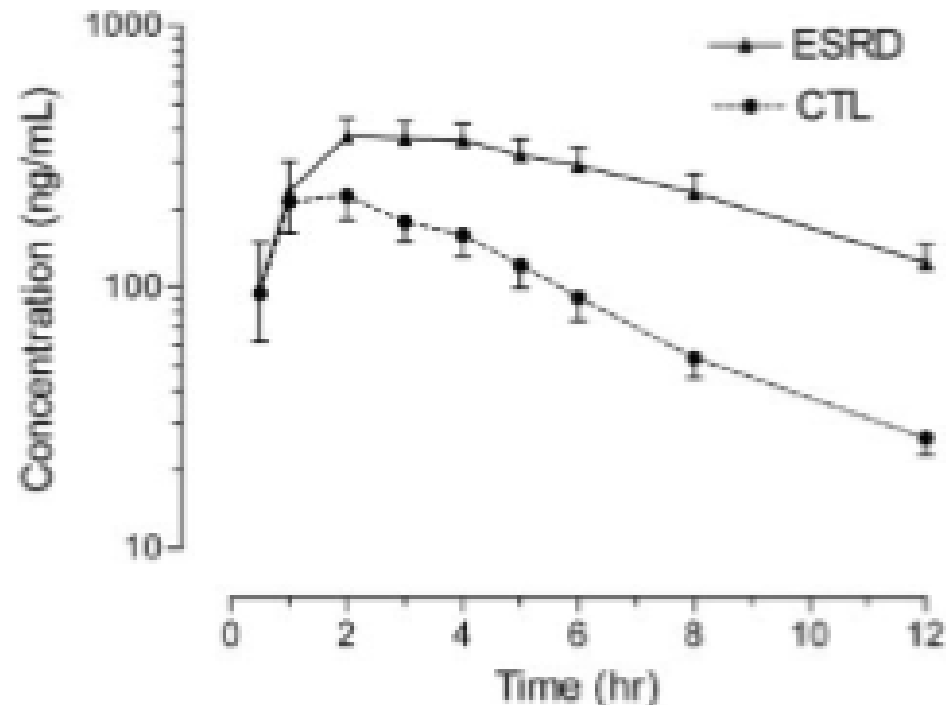


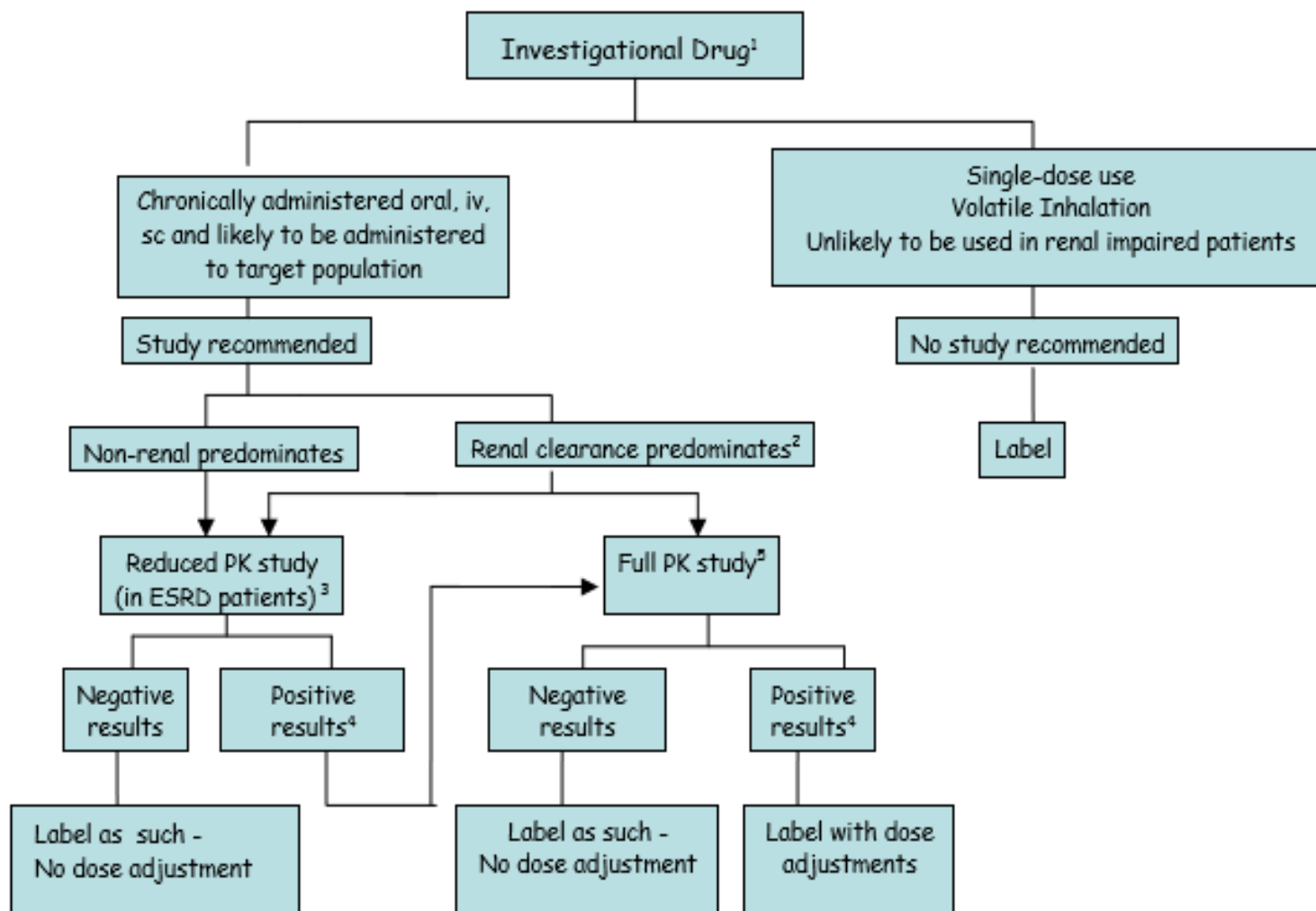
Figure 2. Mean \pm SEM fexofenadine serum concentration–time curves observed in patients with ESRD (solid line) and healthy control subjects (dashed line) after administration of a single oral dose of 120 mg.

Samenvatting farmacologie bij CKD

- Effect CKD op absorptie divers
- Grote veranderingen in V_d bij CKD
- Renale klaring afname proportioneel (Dettli)
- MDZ data : minimale CYP3A veranderingen in ESRD
- FEX data: gewijzigde CL_{nr} in ESRD (P-gp en OATP)

FDA guidance

Appendix 1. Decision Tree for Determining When a Renal Impairment Study Should Be Conducted



Doseren geneesmiddelen bij CKD en ESRD



Hoe doseren?

Welke bron gebruikt u voor aanpassen geneesmiddel dosering op de nierfunctie?

- a. Micromedex
- b. Aronoff “Drugs in Renal Failure”
- c. Up To Date
- d. Farmacotherapeutisch Kompas
- e. Overleg met (ziekenhuis)apotheker
- f. Anders.....

Hoe doseren?

Op basis van welke (geschatte) nierfunctie bepaalt u de dosering?

- 24 uurs gemeten klaring
- Cockroft & Gault
- MDRD
- CKD-EPI
- anders.....

Hoe doseren?

Studie	populatie	geneesmiddelen	resultaten	MDRD/CG
Gill ea	n= 180	digoxine, amantadine	dosisaanpassing CG >> MDRD	CG
Golik ea	n= 207	levoflox, meropenem, pip/tazo	doseringsverschillen 23-36%	CG
Wargo ea	n= 409	8 antibiotica	doseringsverschillen 20-36%	CG
Morganville ea	n=4698	alle geneesmiddelen	doserings"fouten" MDRD 9,8-18,2%	CG
			MDRD subtherapeutisch CKD 4-5	
			MDRD supratherapeutisch CKD 3	
Stevens	n=5504	15 geneesmiddelen	doseringsverschillen 25%	

Stevens ea, Am J Kidney Dis 2009
Wargo ea, Ann Pharmacother 2006
Morganville ea, Am J Health Syst Pharm 2009
Gill ea, Nephrol Dial Transplant 2007
Golik ea, Pharmacother 2008

Doseren, conclusie

- Er is geen “gouden standaard” voor schatting van de nierfunctie voor het doseren van geneesmiddelen
- Klinische praktijk:
 - gebruik de methode als aangegeven in de bijsluiter
 - anders: gebruik pragmatische aanpak
- Monitor en houd rekening met conditie patient
- Beslissingsalgoritme: Nyman ea, Pharmacotherapy 2011
- Vertaal dit indien mogelijk in beslissings-ondersteunende systemen

Geneesmiddelen en AKI



AKI en veroorzakende geneesmiddelen

Drug-induced tubulointerstitial disease

Tubulointerstitial
nephritis[®]

Antimicrobials PPIs NSAIDS Polypharmacy

Tubular injury
(direct and
osmotic)

Antivirals Chemotherapy Immunoglobulins
Antimicrobials (aminoglycosides)

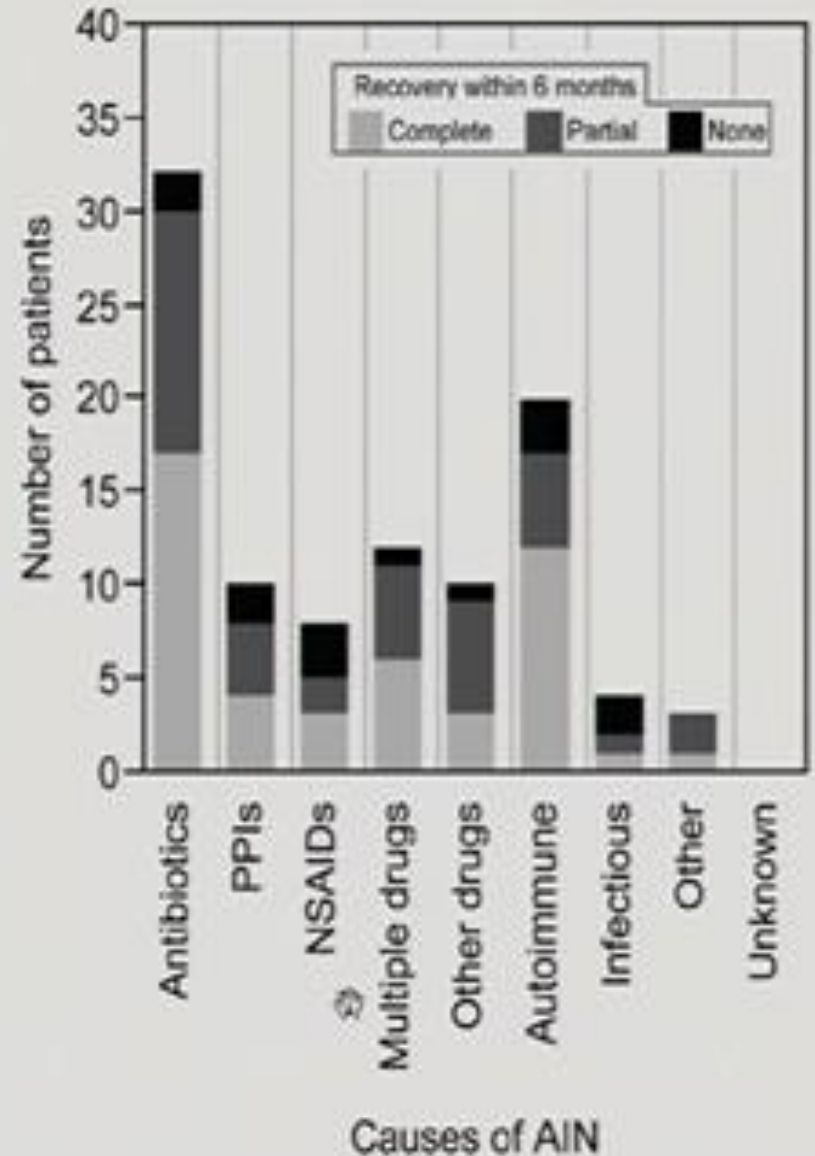
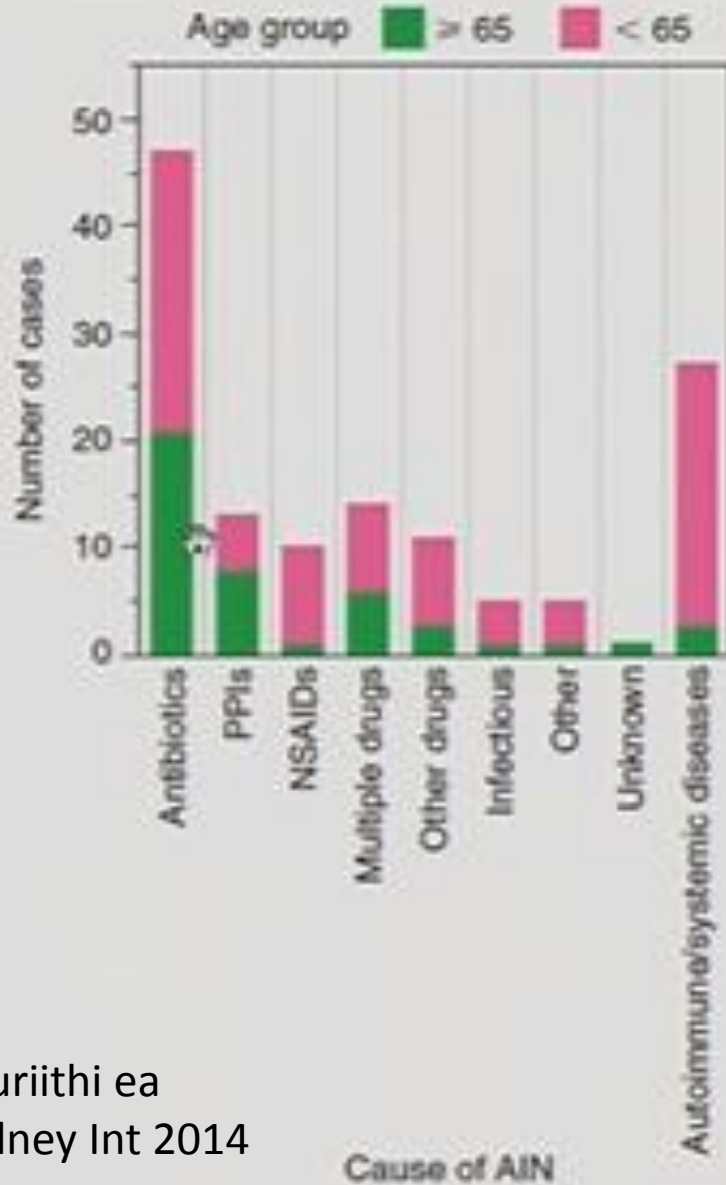
Acute crystal
nephropathy and
nephrocalcinosis

Acyclovir Indinavir Sulfadiazine
Oral sodium phosphate

Ischaemic

NSAIDs ACE/ARB Calcineurin inhibitors

AKI en veroorzakende geneesmiddelen



AKI en veroorzakende geneesmiddelen

- Kristalvorming in tubuli als veroorzaker van AKI
- Volume depletie is voornaamst risicofactor
- Daarnaast CKD en urine pH
- Aciclovir en valaciclovir belangrijke veroorzaker, met name bij ouderen

Farmacologie bij AKI

- Biologische beschikbaarheid variabel en onvoorspelbaar
- Verlaagde eiwitbinding: meer vrij geneesmiddel
- Downregulatie CYP 450
- Renale klaring verminderd
- Niet-renale klaring ook verminderd en afnemend met aantal dagen CVVH
- Accumulatie metabolieten (actief en toxisch)
- Weinig goede studies
- Doseer niet te laag!

JASN 2014

Ferric Citrate Controls Phosphorus and Delivers Iron in Patients on Dialysis

Lewis ea

FDA goedgekeurd eind 2014

Ter goedkeuring bij EMA, uitspraak verwacht halverwege 2015



Ijzercitraat

- N = 441
- 52 weken
- Ijzercitraat vs placebo
- Binding fosfaat (-2,2 mg/dL tov placebo)
- Daarnaast invloed op ijzerparameters
 - ferritine 899 vs 628 mg/l
 - verzadiging 39% vs 30%
 - minder ijzer IV 12,95 vs 26,88 mg/wk
 - minder EPO 5306 vs 6951 E/wk

Take home messages:

- Farmacologie bij CKD: meer dan alleen een veranderde klaring
- Doseren van geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie: een kunst, maar houd het praktisch
- AKI : denk altijd aan mogelijke ADR vooral bij ouderen, polyfarmacie en specifieke geneesmiddelen
- IJzercitraat: een aanwinst in 2015 ?