

Farmaceutische zorg bij de nefrologische patiënt

Apr. Sarah Mertens
UZ GENT
04/10/2012



- ➔ **Chronische nierinsufficiëntie**
 - ➔ Hoekstenen van de therapie
 - ➔ Vermijden nefrotoxische medicatie
 - ➔ Dosisaanpassingen bij nierinsufficiëntie
 - ➔ Casus


- ➔ **Dialyse**
 - ➔ Dosisaanpassingen bij dialyse

- ➔ **Transplantatie**
 - ➔ Hoekstenen van de therapie
 - ➔ Immunosuppressiva
 - ➔ Therapeutic drug monitoring
 - ➔ Interacties
 - ➔ Casus

Chronische nierinsufficiëntie

- ➔ **Oorzaak van renale schade omkeren of stoppen**
- ➔ **Factoren met negatieve invloed vermijden**
- ➔ **Symptomatische behandeling**
- ➔ **Dialyse / Transplantatie**

Medicatieprofiel


Van dinsdag 02/10/2012 7:00 - Tot - woensdag 03/10/2012 6:59

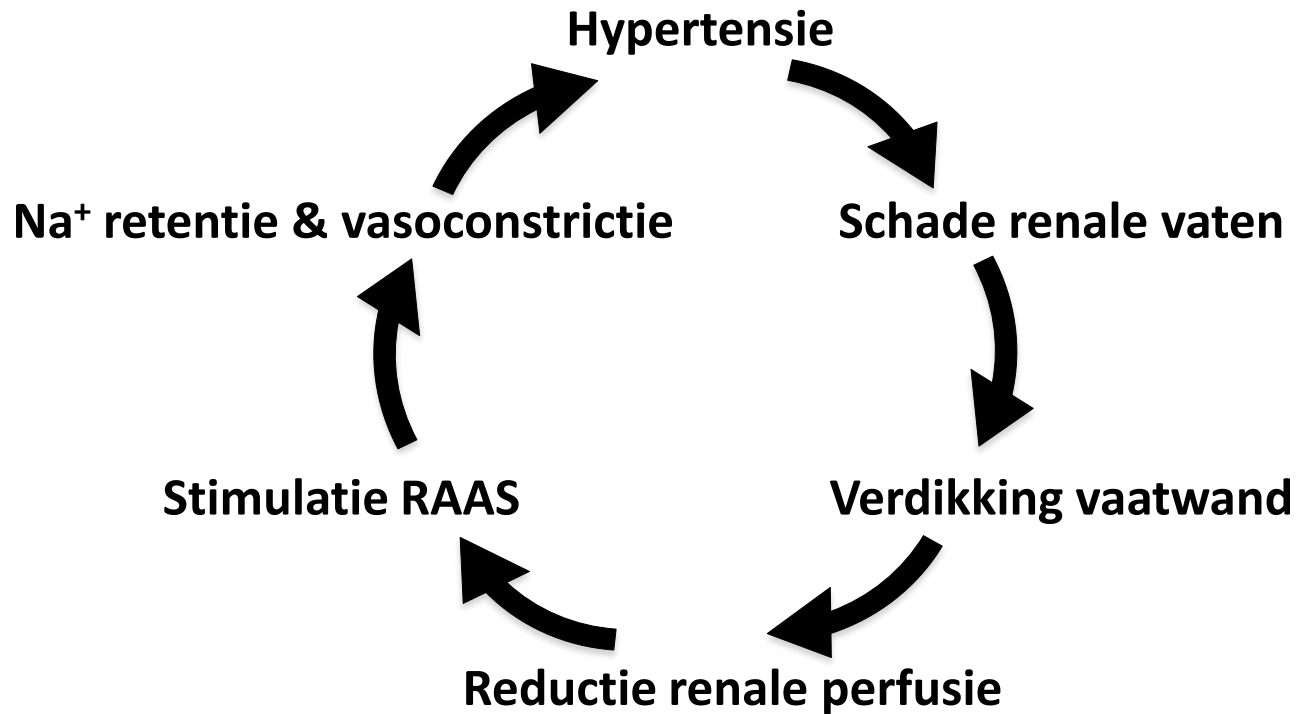
Toed. weg	Geneesmiddel	7u	8u	9u	10u	11u	12u	13u	14u	15u	16u	17u	18u	19u	20u	21u	22u	23u	0u	1u	2u	3u	4u	5u	6u
VPE																									
OR	1-ALPHA-LEO 0.25 MCG CAPS 1 COMP												/												
SC	ARANESP SURECLICK 100 MCG PEN 100 MCG		/																						
OR	COZAAR PLUS COMP 50 MG/12.5 MG 1 COMP		/																						
OR	EMCONCOR 2.5 MG COMP MINOR 1 COMP		/																						
OR	LIPITOR 10 MG COMP 1 COMP														/										
OR	MIMPARA 30 MG COMP 1 COMP		/																						
OR	PHOSLO 667 MG CAPS 1 GELU		/			/							/												

Hoekstenen van de therapie

- ➔ **Geneesmiddelen en dieetmaatregelen**

- ➔ **Hypertensie**
- ➔ **Anemie**
- ➔ **Acidose**
- ➔ **Osteodystrofie**
 - ➔ Hyperfosfatemie
 - ➔ Vitamine D deficiëntie
 - ➔ Hyperparathyroïdie

Hypertensie



Hypertensie

➔ Diuretica

- ➔ Oedeem
- ➔ Loopdiuretica (kaliumverliezend) vb. furosemide, bumetanidine

➔ β -blokkers

- ➔ 'Droge' hypertensie, renineproductie↓
- ➔ Cardioselectieve β -blokkers
 - ➔ Metoprolol
 - ➔ Atenolol, excretie via de nier → dosisaanpassing

Hypertensie

➔ ACE inhibitie

- ➔ Inhiberen angiotensine I naar II → vasodilatatie
- ➔ Vasodilatatie efferente glomerulaire arterie
 - ➔ nefroprotectief >< nefrotoxisch
- ➔ Hyperkaliëmie, hoest

➔ Angiotensine II receptorblokker

- ➔ Alternatief ACE-I

Hypertensie

➔ Calciumkanaalblokkers

- ➔ Vasodilatatie door verminderde calciuminflux in de vasculaire spiercellen en natriumexcretie ↑
 - ➔ Dihydropyridines (vb. amlodipine, nifedipine, barnidipine)
 - ➔ Verapamil en diltiazem
- ➔ Nevenwerkingen
- ➔ Combinatie met β -blokkers
- ➔ Interacties

➔ Vasodilatoren

➔ Centraal werkende antihypertensiva

Anemie

- ➔ **Transfusie**

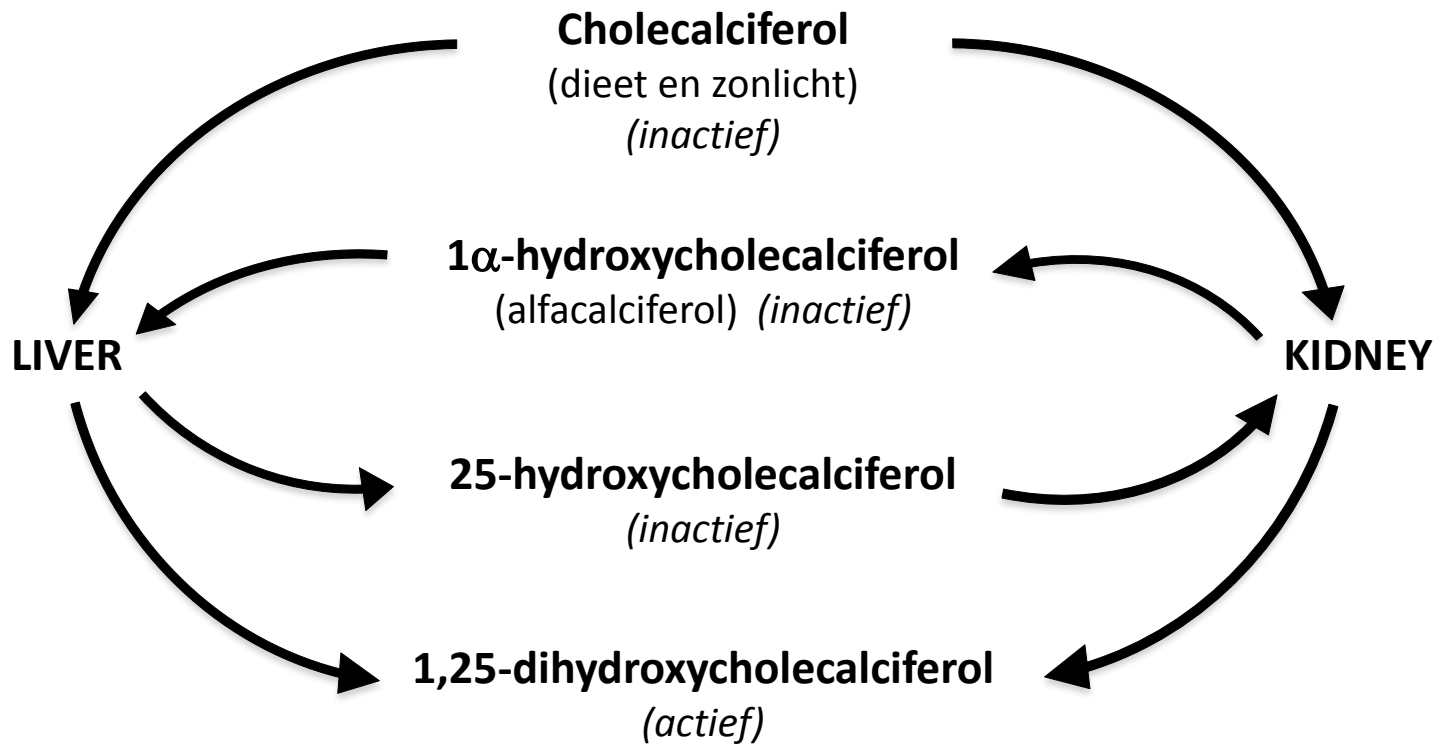
- ➔ **Recombinante humane erythropoïetine**
 - ➔ Epoetin- α (Eprex[®])
 - ➔ Darbopoetin- α (Aranesp[®])
 - ➔ Methylpolyethyleenglycol epoetin- α (Mircera[®])
- ➔ Verschillende werkingsduur
- ➔ Target Hb 10-12g/L, max. stijging 2g/L/maand
- ➔ Ambulante aflevering

Acidose

- ➔ **H⁺ excretie via de nier ↓ → renale metabole acidose**
- ➔ **Bicarbonaat + H⁺ → water en CO₂**
- ➔ **Natriumbicarbonaat als zuurteregelaar**
- ➔ **Magistrale bereiding (caps 1g)**
- ➔ **Neutraliseert pH van de maag! Geen gelijktijdige toediening met calciumcarbonaat of calciumacetaat**

Osteodystrofie

1. **Hyperfosfatemie**
2. **Vitamine D deficiëntie**
3. **Hyperparathyroïdie**



RENAL FAILURE

1,25-dihydroxycholecalciferol

↓ Phosphate excretion

↓ Calcium absorption
from GI tract

↑ Serum phosphate

Reduced mineralization
of bone

↓ Serum calcium

HYPERPARATHYROIDISM

OSTEOMALACIA

OSTEOSCLEROSIS

Hyperfosfatemie

- ➔ **Restrictie via dieet → eiwitbeperking**

- ➔ **Fosfaatbinders → orale fosfaatabsorptie**
 - ➔ Calciumcarbonaat en calciumacetaat (Phoslo®)
 - ➔ Sevelamer (Renvela®, Renagel®)
 - ➔ Lanthaan (Fosrenol®)

 - ➔ **BIJ de maaltijd!**

Vitamine D deficiëntie

- ➔ **Synthetische vitamine D analogen**
 - ➔ 1-OH vit D = alfacalcidol = 1- α -LEO®
 - ➔ 0.25 -1 μ g/d

- ➔ **Eerst hyperfosfatemie behandelen!**



Vitamine D zorgt voor verhoogde calciumopname en in aanwezigheid van hoog fosfaat leidt dit tot calcificatie

Hyperparathyroïdisme

- ➔ **1,25-OH₂ Vitamine D3 en Calcium → onderdrukken PTH**

- ➔ **Indien onvoldoende**
 - ➔ Parathyroïdectomie
 - ➔ Cinacalcet (Mimpara[®])
 - ➔ Calcimimeticum
 - ➔ Specifieke terugbetalingscriteria
 - ➔ Inhibeert CYP2D6

Dieet

- ➔ **Vochtrestrictie**

- ➔ **Na⁺ restrictie**
 - ➔ Opgelet voor natriumhoudende geneesmiddelen

- ➔ **K⁺ restrictie**
 - ➔ Hyperkaliëmie → levensbedreigende arrhythmieën
 - ➔ Kaliumrijk voedsel vermijden
 - ➔ Aanvullend Natrium, Calciumkayexalate

•Glomerulonefropathie

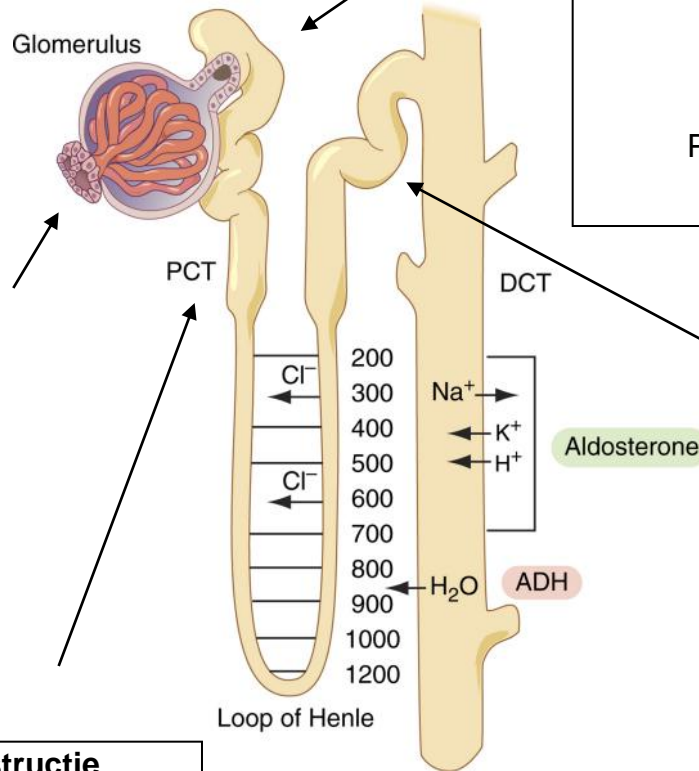
Membraneus

Captopril

Fenytoïne

Acute nefritis

Penicillines



•Acute tubulaire necrose

Aminoglycosides

Ciclosporine

Ciprofloxacine

Methotrexate

NSAIDS

Radiocontraststoffen

Paracetamol (overdosis)

Rifampicine

•Interstitiële nefritis

Allopurinol

Azathioprine

Captopril

Cephalosporines

Cimetidine

Co-trimoxazole

Erythromycine

Isoniazide

Minocycline

NSAIDS

Omeprazole

Penicilline

Fenobarbital

Fenytoïne

Quinolones

Thiazides

•Kristalvorming → obstructie

Aciclovir

Methotrexate

Sulfonamides

Nefrotoxische medicatie

➔ NSAIDS

- ➔ Renale vasoconstrictie → acute tubulaire necrose
- ➔ Interstitiële nefritis
- ➔ Vermijden, niet combineren, therapie zo kort mogelijk

➔ Contraststoffen

- ➔ Renale vasoconstrictie en direct cytotoxisch effect
- ➔ Renale vasoconstrictie vooraf vermijden
 - ➔ Patiënt goed vullen
 - ➔ Geen NSAIDs

Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie

- ➔ **Eliminatie**
- ➔ **Renale klaring ↓ → dosisaanpassing**
- ➔ **GFR (creatinineklaring)**

Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)

- ➔ **Glomerulaire filtratiesnelheid is de som van de filtratie van alle functionerende nefronen**

- ➔ **Normale GFR = 125ml/min**

- ➔ **Verschillende manieren om GFR te schatten**
 - ➔ Serumcreatine, demografische en klinische factoren
 - ➔ Voor- en nadelen
 - ➔ Cockroft & Gault en MDRD

Creatinineklaring

➔ Cockroft en Gault

= $(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht} / (72 \times \text{serumcreatinine}) \times (0.85 \text{ voor vrouwen})$

- ➔ Onder- en overschatting (kg)
- ➔ Farmacokinetische studies dosisaanpassing

➔ MDRD

= $175 \times (\text{serumcreatinine})^{-1.154} \times (\text{leeftijd})^{-0.203} \times (0.742 \text{ voor vrouwen}) \times (1.210 \text{ voor Afro-Amerikanen})$

- ➔ Gevalideerd
 - ➔ Geen farmacokinetische studies dosisaanpassing
-
- ➔ **Meestal zelfde interval voor dosisaanpassing**

Classificatie chronische nierinsufficiëntie

				Albuminuria stages, description and range (mg/g)				
				A1		A2		A3
				Optimal and high-normal		High		Very high and nephrotic
				<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
GFR stages, description and range (mL/min per 1.73 m ²)	G1	High and optimal	>105	Green	Green	Yellow	Orange	Red hatched
			90-104	Green	Green	Yellow	Orange	Red hatched
	G2	Mild	75-89	Green	Green	Yellow	Orange	Red hatched
			60-74	Green	Green	Yellow	Orange	Red hatched
	G3a	Mild-moderate	45-59	Yellow	Yellow	Orange	Red	Red hatched
	G3b	Moderate-severe	30-44	Orange	Orange	Red	Red	Red hatched
	G4	Severe	15-29	Red	Red	Red	Red	Red hatched
G5	Kidney failure	<15	Red hatched	Red hatched	Red hatched	Red hatched	Red hatched	

Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie

➔ Rekening houden met

- ➔ Kliniek
- ➔ Beoogd effect
- ➔ Nevenwerkingen
- ➔ Labowaarden

➔ Farmacokinetiek

- ➔ Laag moleculair gewicht
- ➔ Hoge wateroplosbaarheid
- ➔ Lage proteïnebinding
- ➔ Laag distributievolume
- ➔ Lage metabole klaring

➔ Bronnen

- ➔ Wetenschappelijke bijsluiter
- ➔ Sanford Guide
- ➔ Renal Drug Handbook

Valganciclovir

CLINICAL USE

- Induction and maintenance treatment of CMV retinitis in AIDS patients
- Treatment (unlicensed indication) and prophylaxis of CMV disease in transplant patients

DOSE IN NORMAL RENAL FUNCTION

- Induction/treatment: 900 mg twice daily for 21 days
- Maintenance/prophylaxis: 900 mg daily

PHARMACOKINETICS

Molecular weight (daltons)	390.8 (as hydrochloride)
% Protein binding	<2 (as ganciclovir)
% Excreted unchanged in urine	84.6–94.6 (as ganciclovir)
Volume of distribution (L/kg)	0.519–0.841
Half-life – normal/ESRF (hrs)	4.1/67.5

DOSE IN RENAL IMPAIRMENT GFR (mL/MIN)

40–59	Induction/Treatment: 450 mg twice daily Maintenance/Prophylaxis: 450 mg daily
25–39	Induction/Treatment: 450 mg daily Maintenance/Prophylaxis: 450 mg every 48 hours
10–24	Induction/Treatment: 450 mg every 48 hours Maintenance/Prophylaxis: 450 mg twice weekly
<10	Treatment: 450 mg 2–3 times a week Prophylaxis: 450 mg 1–2 times a week See 'Other Information'

DOSE IN PATIENTS UNDERGOING RENAL REPLACEMENT THERAPIES

CAPD	Dialysed. See 'Other Information'
HD	Dialysed. See 'Other Information'
HDF/High flux	Dialysed. See 'Other Information'
CAV/VVHD	Likely dialysability. Dose as in GFR=10–24 mL/min

IMPORTANT DRUG INTERACTIONS

- Potentially hazardous interactions with other drugs
- Antibacterials: increased risk of convulsions with imipenem-cilastatin
 - Antivirals: possibly increased didanosine concentration; profound myelosuppression with zidovudine – avoid if possible
 - Mycophenolate: possibly increased concentrations of both mycophenolic acid and ganciclovir
 - Increased risk of myelosuppression with other myelosuppressive drugs

ADMINISTRATION

RECONSTITUTION

–

ROUTE

- Oral

RATE OF ADMINISTRATION

–

COMMENTS

–

OTHER INFORMATION

- 900 mg valganciclovir twice daily is therapeutically equivalent to 5 mg/kg intravenous ganciclovir twice daily
- Valganciclovir is a prodrug of ganciclovir
- Take with food if possible
- Manufacturer advises to avoid in severe renal impairment due to increased risk of bone marrow suppression
- Doses of 450 mg once or twice a week have been used to treat CMV disease in patients with GFR<10 mL/min on dialysis
- Approximately 50% of ganciclovir is removed by haemodialysis

Casus

- ➔ Vrouw, 49 jaar, myasthenia gravis (R/ Mestinon® 6 x 110 mg)

- ➔ Diagnose
 - ➔ acute op chronische nierinsufficiëntie, bradycardie

- ➔ Probleem
 - ➔ pyridostigmine remt acetylcholinesterase

- ➔ Oplossing
 - ➔ Dosisaanpassing CrCl 34 ml/min → 30% van dagelijkse dosis
 - ➔ 6 x 30 mg/dag i.p.v. 6 x 110 mg/dag
 - ➔ Hartritme: 70 bpm

Dialyse

- ➔ **Hemodialyse / peritoneaal dialyse**
 - ➔ Uitwisseling metabolieten over semipermeabel membraan

- ➔ **Dosisaanpassingen**
 - ➔ Accumulatie → dosisreductie
 - ➔ Uitgedialyseerd → supplementaire dosis

 - ➔ Zelfde principe dosisaanpassing chronische NI + extra factoren
 - ➔ duur dialyse
 - ➔ tijdstip inname geneesmiddel
 - ➔ concentratiegradiënt - snelheid bloedflow

Transplantatie

- ➔ **Immunosuppressiva**

- ➔ **Preventieve maatregelen + opvangen nevenwerkingen**
 - ➔ Infectie profylaxe
 - ➔ Preventie osteoporose
 - ➔ Maagprotectie
 - ➔ Preventie hypercholesterolemie - hyperlipidemie
 - ➔ Correctie elektrolyetenstoornissen

Corticosteroiden

- ➔ **Methylprednisolone (Medrol®)**
 - ➔ Afbouwschema
 - ➔ Hoge dosis bij rejectie
 - ➔ 1x/d 's ochtends
 - ➔ Cushing, gastro-intestinale bloedingen, hypertensie, dyslipidemie, diabetes, osteoporose

Ciclosporine (Neoral Sandimmun®)

- ➔ 2 giften per dag om de 12u
- ➔ TDM (dal) 100 - 400ng/ml
- ➔ Metabolisatie via CYP3A4
Inhibeerd CYP2C9 (zwak) en 3A4 (matig)
- ➔ Nefrotoxisch, hyperkaliëmie, hypomagnesemie, gingivale hyperplasie, hirsutisme, hypertensie

Tacrolimus (Prograf[®] /Advagraf[®])

- ➔ Prograf 2 giften om de 12u, Advagraf 1 gift
- ➔ TDM (dal) 5-15ng/ml
- ➔ Metabolisatie via CYP3A4, p-glycoproteïne darm (diarree!)
Inhibeerd CYP3A4 (zwak)
- ➔ Nefrotoxisch, neurotoxisch, hyperkaliëmie, hypomagnesemie, hypertensie, hyperlipidemie, invloed glucosemetabolisme

Mycofenolaat mofetil (Cellcept[®], Myfortic[®])

- ➔ **2 giften per dag om de 12u
(4 per dag bij gastro-intestinale last)**

- ➔ **Belangrijke enterohepatische recirculatie: interactie met geneesmiddelen die hier invloed op hebben**
 - ➔ ciclosporine, sevelamer, antacida, colestyramine

- ➔ **Diarree, leukopenie**

mTor kinase inhibitoren

➔ **Everolimus (Certican®)**

- ➔ 2 giften per dag om de 12u
- ➔ TDM (dal) 3-8ng/ml
- ➔ CYP3A4 substraat, CYP3A4 en 2D6 remmer
- ➔ Hyperlipidemie, minder nefrotoxisch dan CNI, verminderde wondheling,

➔ **Sirolimus (Rapamune®)**

- ➔ 2 giften per dag om de 12u
- ➔ TDM (dal) 12-20ng/ml
- ➔ CYP3A4 substraat, CYP3A4 remmer (zwak)
- ➔ Hyperlipidemie, minder nefrotoxisch dan CNI, hypokaliëmie, leukopenie, anemie, verminderde wondheling

Infectiepreventie

➔ **CMV profylaxe**

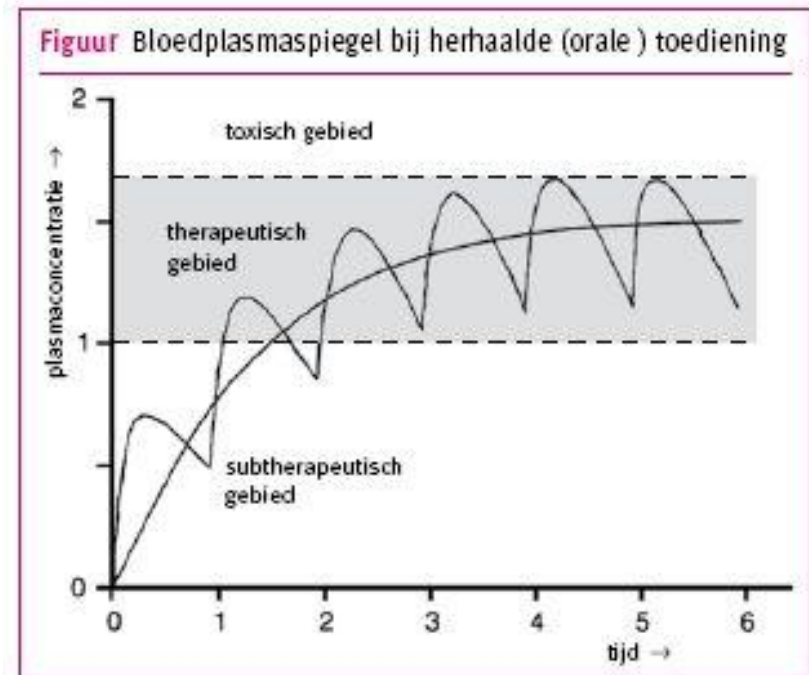
- ➔ Ganciclovir IV (Cymevene[®])
- ➔ Valganciclovir PO (Valcyte[®])
 - ➔ CMV+ orgaan, CMV- ontvanger
 - ➔ Max. 200d post nierTx
- ➔ Dosisaanpassing aan de nierfunctie

➔ **PCP profylaxe**

- ➔ Co-trimoxazol (Bactrim[®])
- ➔ Alternatief dapsone po (magistrale bereiding) of Pentacarinat[®] aerosol 1x/maand

Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

- ➔ **Dosering op basis van serumconcentratie**
- ➔ **Belang afname op juiste tijdstip!**
 - ➔ DALSPIEGEL
- ➔ **Tijd tot nieuwe steady state = 4.5x halfwaardetijd**



Interacties

- ➔ **Starten / stoppen → interacties**

- ➔ **Acties**
 - ➔ Vermijden
 - ➔ Alternatief geneesmiddel zelfde klasse (vb. macroliden)
 - ➔ Dosisaanpassing op geleide van bloedspiegel
 - ➔ Dosisaanpassing op geleide van kliniek

- ➔ **Cave interacties met voedingsstoffen en kruiden**
 - ➔ Pompelmoessap
 - ➔ Sint-Janskruid

Casus

➔ **Man, 71 jaar, '02 leverTx, '05 chronische NI**

➔ **Thuismedicatie**

- ➔ Cellcept 500mg 4x1co/d
- ➔ Rapamune 2mg 1x1co/d
- ➔ Emconcor 5mg 1x1co/d
- ➔ Zanidip 10mg 1x1co/d
- ➔ Zocor 40mg 1x1co/d

➔ **Probleem**

- ➔ Acute op chronische nierinsufficiëntie
- ➔ Pneumonie bij immuungecomprommiteerde patiënt
 - ➔ Empirisch Tazocin 4x4g/d IV
 - ➔ Vermoedelijke verwekkers
 - ➔ Pneumocystisch jirovecii R/ co-trimoxazole
 - ➔ Atypische verwekker R/ clarithromycine
 - ➔ Candida R/ fluconazole

Verminderde nierfunctie

- ➔ **Berekening creatinineklaring Cockroft & Gault**
 - ➔ creat = 1.82mg/ml , klaring → 37.07ml/min

- ➔ **Dosisaanpassingen?**
 - ➔ Thuismedicatie: geen
 - ➔ Tazocin 4x4g/d IV
 - ➔ Sanford, bijsluiter: 3x4g/d IV
 - ➔ Renal drug hand book: aanpassen vanaf CI < 20ml/min
 - ➔ Ernst v/d infectie – rehydratatie → 4x4 g/d
 - ➔ Aandacht bij opstart nieuwe medicatie
 - ➔ clarithromycine, co-trimoxazole, fluconazole

Interacties

- ➔ **Thuismedicatie OK**

- ➔ **Aandacht bij opstart nieuwe medicatie → CYP450**
 - ➔ **claritromycine – sirolimus**
 - ➔ contra-indicatie, TDM sirolimus
 - ➔ alternatief macrolide: azithromycine (geen affiniteit voor CYP3A4)

 - ➔ **fluconazole – sirolimus**
 - ➔ Dosisaanpassing sirolimus, TDM sirolimus

 - ➔ **clarithromycine – simvastatine & fluconazole – simvastatine**
 - ➔ Contra-indicatie: risico myopathie, rhabdomyolyse en nierinsufficiëntie
 - ➔ Tijdelijk stop simvastatine (kan zonder problemen)
 - ➔ Switch naar pravastatine (geen CYP3A4 substraat)

To take away

- ➔ **Dosisaanpassingen**
- ➔ **Vermijden nefrotoxische geneesmiddelen**
- ➔ **Interacties**
- ➔ **Advies inname van geneesmiddelen**
 - ➔ Juiste tijdstippen
 - ➔ Nevenwerkingen

