



## Berechnung der Nierenfunktion zur Anpassung der Medikation: Schätzformeln für eine sichere und effektive Dosierung- Basics (und Fallbeispiele)

Prof.(apl) Dr. David Czock  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie  
david.czock@med.uni-heidelberg.de



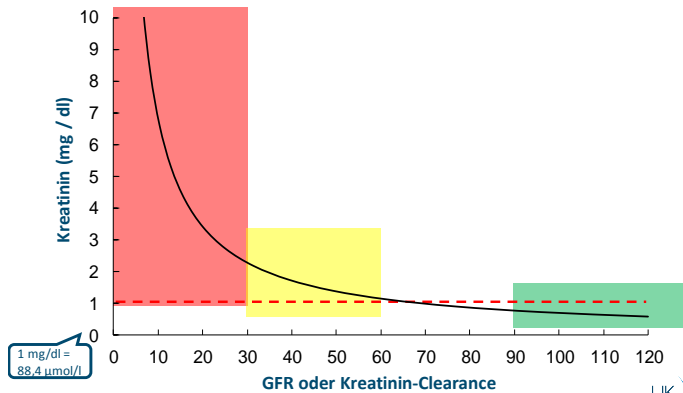
## Überblick

- Hintergrund
- Methoden
  - Überblick
  - Endogene Kreatinin-Clearance
  - Cockcroft & Gault-Formel
  - Dettli-Formel
  - MDRD-Formel
  - CKD-EPI-Formel
- Praktisches Vorgehen
  - Welche Methode?
  - Übergewicht
  - Schwangere
  - Kinder

Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Czock



## Plasma/Serum-Kreatinin

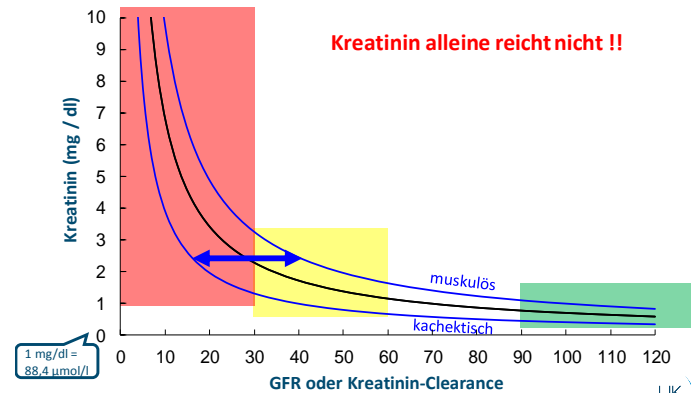


Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Czock

GFR = glomeruläre Filtrationsrate



## Plasma/Serum-Kreatinin



Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Czock

GFR = glomeruläre Filtrationsrate



## Methoden

### GFR

gemessen (mGFR)

- Inulin
- $^{125}\text{I}$ -iothalamat
- $^{51}\text{Cr}$ -EDTA
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA
- Iohexol

geschätzt (eGFR)

- Kreatinin
  - MDRD-Formel
  - CKD-EPI-Formel
- Cystatin C
- Kreatinin *und* Cystatin C

### Kreatinin-Clearance

gemessen

- Endogene Kreatinin-Clearance (via Urin-Sammlung)

geschätzt

- Kreatinin
  - Jelliffe Formel
  - Cockcroft & Gault-Formel
  - Dettli Formel

## Endogene Kreatinin-Clearance

$$\text{Kreatinin-Clearance} = \frac{\text{Kreatinin}_{\text{urin}} \cdot \text{Volumen}_{\text{urin}}}{\text{Kreatinin}_{\text{serum/plasma}} \cdot \text{Sammelzeit}}$$

- Parameter: Kreatinin-Clearance
- Einheit: ml/min
- Vorteile
  - Unabhängig von Muskelmasse
- Nachteile
  - Zeitverzögerung
  - Sammelfehler !! → Nicht genauer als geschätzte Werte! (unter Alltags-Bedingungen)

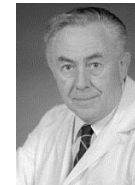
## Endogene Kreatinin-Clearance

- Vorgehen
  - Patient persönlich instruieren
    - Start- und Endzeitpunkt festlegen
    - Startzeitpunkt: Blase leeren und Urin *nicht* sammeln  
Jeden nachfolgenden Urin sammeln
    - Endzeitpunkt: Blase leeren und Urin sammeln
  - Sammelgefäße mitgeben (ein Gefäß (2 L) reicht oft nicht)
  - Nachfragen ob evtl. etwas schiefgegangen ist

## Cockcroft & Gault-Formel



Donald W. Cockcroft

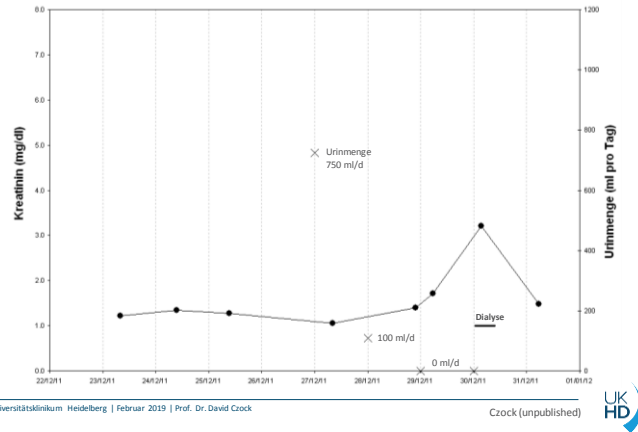


Henry Gault

- Kreatinin-Einheit: mg/dl
- Kreatinin-Wert (nicht aufrunden)
- Totales Körpergewicht in kg (BMI <30)
- Parameter: Kreatinin-Clearance
- Einheit: ml/min
- Nicht gültig bei
  - Kindern
  - Dialysepatienten
  - Akute Nierenschädigung

$$\text{geschätzte Kreatinin-Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{Gewicht}}{72 \cdot \text{Kreatinin}} \cdot [0,85 \text{ bei Frauen}]$$

### Akute Nierenschädigung Grad 3

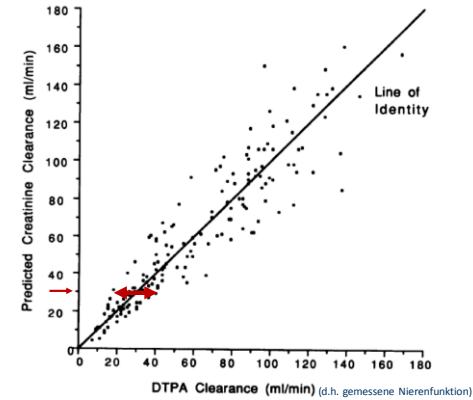


Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Cock

Cock (unpublished)



### Cockcroft & Gault-Formel



Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Cock

Waller DG 1991 Postgrad Med J



### www.dosing.de

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Aciclovir

Q <sub>0</sub> *	0.25	[1]
HWZ **	3 h	[1]
Aktive Metaboliten	Weniger als 15% der Aciclovir-Dosis wird als 9-Carboxymethoxymethylguanin (CMMG), 1% der Dosis wird als 8-hydroxy-Aciclovir (8-OH-ACV) ausgeschieden [2]	

Aktuelle Nierenfunktion

Bitte Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Serumkreatinin Ihres Patienten eingeben:

$$\text{Kreatinin-Schätz-clearance} = \frac{(150 - \text{Alter}) \cdot \text{Gewicht} \cdot k}{\text{Serumkreatinin}} = \text{???? ml/min}$$

k = Geschlechtskonstante

Berechnen

Die Schätzgleichung darf nicht angewendet werden:

- Bei instabiler Nierenfunktion (Kreatinin nicht im Steady State)
- Bei Dialyse-Patienten

Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Cock

www.dosing.de



### Dettli-Formel

- Kreatinin-Einheit: μmol/l
- Totales Körpergewicht in kg
- Parameter: Kreatinin-Clearance
- Einheit: ml/min
- Nicht gültig
  - Kinder
  - Dialysepatienten
  - Akute Nierenschädigung



Luzius Dettli (1923-2013)

$$\text{geschätzte Kreatinin-Clearance} = \frac{(150 - \text{Alter}) \cdot \text{Gewicht}}{\text{Kreatinin}} \cdot \begin{cases} [1,1 \text{ bei Männern}] \\ [0,9 \text{ bei Frauen}] \end{cases}$$

Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Cock

Dettli 1983 Therapiewoche Keller 2010 Nephrol Dial Transplant



## MDRD-Formel

- Kreatinin-Einheit: mg/dl
- Parameter: GFR
- Einheit: ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Nicht gültig
  - Kinder
  - Dialysepatienten
  - Akute Nierenschädigung



Andrew S. Levey



Lesley A. Inker (Stevens)

$$eGFR_{MDRD} = 175 \cdot \text{Kreatinin}_{\text{serum/plasma}}^{-1.154} \cdot \text{Age}^{-0.203}$$

[· 0.742 if patient is female; · 1.212 if patient is black]

- Online: [www.niddk.nih.gov/health-information/communication-programs/nkdep/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate-calculators](http://www.niddk.nih.gov/health-information/communication-programs/nkdep/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate-calculators)

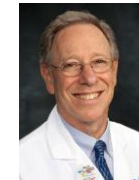
Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crock  
MDRD = Modification of Diet in Renal Disease

Levey AS 1999 Ann Intern Med  
Stevens LA 2006 N Engl J Med  
Levey AS 2007 Clin Chem



## CKD-EPI-Formel

- Kreatinin-Einheit: mg/dl
- Parameter: GFR
- Einheit: ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Nicht gültig
  - Kinder
  - Dialysepatienten
  - Akute Nierenschädigung



Andrew S. Levey



Lesley A. Inker (Stevens)

- Online: <http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/>

Race and Sex	Serum Creatinine Level, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	Equation
<b>Black</b>		
Female	$\leq 62$ ( $\leq 0.7$ )	$GFR = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 62$ ( $> 0.7$ )	$GFR = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Male	$\leq 80$ ( $\leq 0.9$ )	$GFR = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 80$ ( $> 0.9$ )	$GFR = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
<b>White or other</b>		
Female	$\leq 62$ ( $\leq 0.7$ )	$GFR = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 62$ ( $> 0.7$ )	$GFR = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Male	$\leq 80$ ( $\leq 0.9$ )	$GFR = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 80$ ( $> 0.9$ )	$GFR = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crock  
CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Levey 2009 Ann Intern Med  
Stevens 2010 Nephrol Dial Transplant  
Stevens 2011 Kidney Int

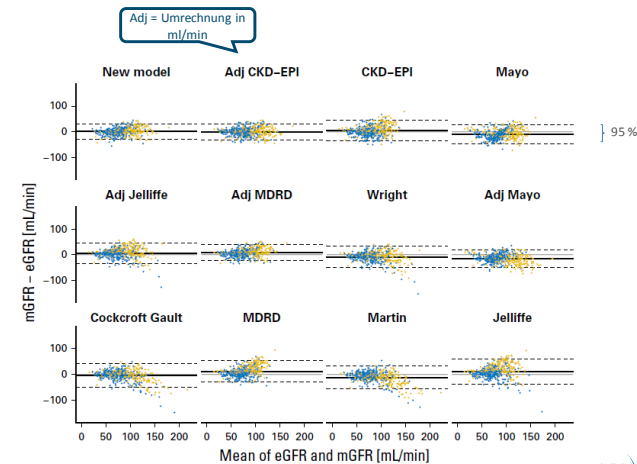


## Dosisanpassung nach GFR

- Setting: Onkologie  
2471 Patienten  
Carboplatin-Dosis (Calvert-Formel)
- Parameter: GFR
- Referenz: Gemessene GFR (<sup>51</sup>Cr-EDTA)

Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crock

Janowitz 2017 J Clin Oncol

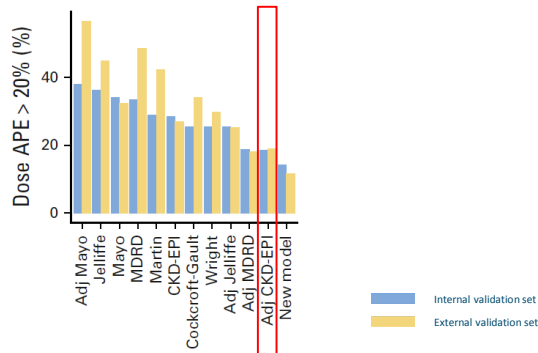


Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crock

Janowitz 2017 J Clin Oncol



## Dosierungsfehler



Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crook  
APE = absolute percentage error



## Einheit: ml/min/1,73 m<sup>2</sup> → ml/min

1. Körperoberfläche schätzen

$$BSA\{m^2\} = \sqrt{\frac{Weight\{kg\} \cdot Height\{cm\}}{3600}}$$

2. Umrechnen

$$eGFR\{ml/min\} = \frac{eGFR\{ml/min/1.73m^2\}}{1.73} \cdot BSA\{m^2\}$$

Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crook  
BSA = body surface area



## Body Surface Area (BSA)

### Du Bois and Du Bois equation

$$BSA\{m^2\} = Weight\{kg\}^{0.425} \cdot Height\{cm\}^{0.725} \cdot 0.007184$$

### Gehan and George equation

$$BSA\{m^2\} = Weight\{kg\}^{0.21456} \cdot Height\{cm\}^{0.42246} \cdot 0.02350$$

### Haycock equation

$$BSA\{m^2\} = Weight\{kg\}^{0.5378} \cdot Height\{cm\}^{0.3964} \cdot 0.024265$$

### Mosteller equation

$$BSA\{m^2\} = \sqrt{\frac{Weight\{kg\} \cdot Height\{cm\}}{3600}}$$

Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crook

Du Bois 1916 Arch Intern Med  
Gehan 1970 Cancer Chemother Rep  
Haycock 1978 J Pediatr  
Mosteller 1987 NEJM (Letter)  
Lam 1988 NEJM (Letter)



## Methoden

### GFR

#### gemessen (mGFR)

- Inulin
- <sup>125</sup>I-iothalamat
- <sup>51</sup>Cr-EDTA
- <sup>99m</sup>Tc-DTPA
- Iohexol

#### geschätzt (eGFR)

- Kreatinin
  - MDRD-Formel
  - CKD-EPI-Formel ml/min/1,73 m<sup>2</sup> / ml/min
- Cystatin C
- Kreatinin und Cystatin C

### Kreatinin-Clearance

#### gemessen

- Endogene Kreatinin-Clearance (via Urin-Sammlung)

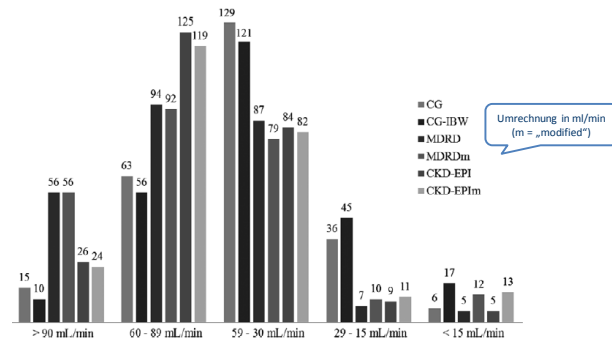
#### geschätzt

- Kreatinin
  - Jelliffe Formel
  - Cockcroft & Gault-Formel
  - Dettli Formel

Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crook  
eGFR = estimated GFR



## Nierenfunktionsschätzung



Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crock

Cartet-Farmer 2017 Fundam Clin Pharmacol



CKD-Stadium	CKD-EPI	C & G	Arzneimitteltherapie	CKD-EPI in ml/min
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )			CrCl oder eGFR (ml/min)	
≥ 90	Normal oder hoch		≥ 90	Normal
≥ 60 - < 90	Leicht		≥ 60 - < 90	Leicht
≥ 45 - < 60	Leicht-moderat		≥ 30 - < 60	Moderat
≥ 30 - < 45	Moderat-schwer			
≥ 15 - < 30	Schwer		< 30 Keine Dialyse	Schwer
< 15	Nierenversagen		< 15 Dialyse	Terminale Niereninsuffizienz

Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crock

CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated GFR; CrCl = Kreatinin-Clearance

KDIGO 2012  
EMA/CHMP/83874/2014



## Zulassung

### Rivaroxaban (Xarelto®)

Bei Patienten mit einer mittelschweren (Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min) oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) werden

### Empagliflozin (Jardiance®)

gig. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl ≥ 60 ml/min nicht erforderlich.

### Carboplatin

Alternativ kann die Dosis mit Hilfe der unten angegebenen Formel nach Calvert berechnet werden:

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

### Ciprofloxacin

Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	Serum-Kreatinin [µmol/l]
≥ 60	< 124
30-60	124 bis 168
< 30	> 169

Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crock



## Nierenfunktionsschätzung

- Schätzung mit der Methode, die in Zulassungsstudien verwendet wurde
- Schätzung mit einer Methode, die o.g. Methode möglichst Nahe kommt

Universitätsklinikum Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crock



## Praktisches Vorgehen 2019

- Fachinfo
  - Kreatinin-Clearance
    - Kreatinin-Formel angemessen? → Cockcroft & Gault
    - Kreatinin-Formel nicht angemessen
      - zuverlässige Urinsammlung möglich? → endogene Kreatinin-Clearance
      - ... nicht möglich → GFR bzw. eGFR
  - GFR
    - Kreatinin-Formel angemessen?
      - ml/min/1,73 m<sup>2</sup> → CKD-EPI
      - ml/min → CKD-EPI mit Umrechnung
    - Kreatinin-Formel nicht angemessen
      - Cystatin C sinnvoll/möglich? → Cystatin C-Formel
      - ... nicht sinnvoll/möglich → GFR-Messung erwägen
      - → endogene Kreatinin-Clearance

## Muss es immer so genau sein?

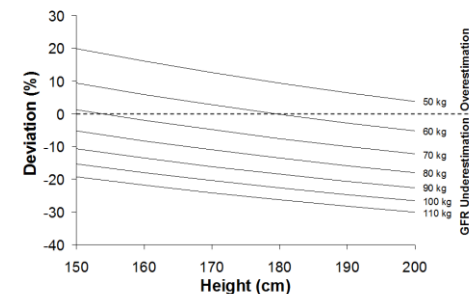
- Risikoarzneimittel
  - Enge therapeutische Breite
    - Carboplatin
    - DOAKs
  - Potentiell schwerwiegende Risiken
    - Metformin (Laktatazidose)
    - Spironolacton (Hyperkaliämie)
  - Fein abgestufte Dosisanpassung
    - Gabapentin
    - Amantadin
- eGFR
  - Nahe an einer Nierenfunktionsgrenze

Patient:  
 • eGFR aktuell: 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
 Arzneimittel:  
 • keine Besonderheiten bei CrCl > 30 ml/min

## Könnte man immer die eGFR verwenden? (anstelle Kreatinin-Clearance)

- Wahrscheinlich in einigen Fällen möglich
- eGFR → zu hohe Dosierung
  - Insbesondere ältere Patienten (z.B. DOAKs)
- eGFR → zu niedrige Dosierung
  - Patienten mit Organtransplantation (z.B. Valganciclovir)

## Muss man die eGFR Einheit umrechnen? (bei Dosisanpassung nach GFR)



Abweichung bei Verwendung der eGFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> anstelle von ml/min

## Problem: Übergewicht

- Immer noch unklar
- Kreatinin-Clearance
  - Cockcroft & Gault
    - BMI 30 – 40 kg/m<sup>2</sup> Adjusted body weight (ABW)
    - BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> Adjusted body weight (ABW) oder Lean body weight (LBW)
  - Endogene Kreatinin-Clearance
- eGFR
  - MDRD oder CKD-EPI mit Umrechnung der Einheit in ml/min (unklar ob evtl. anderes Gewichtsmaß besser)
  - GFR-Messung

Ideal body weight (kg) <sup>23</sup>	Male: 50 + 2.3 × [height (inches) – 60] Female: 45.5 + 2.3 × [height (inches) – 60]
Adjusted body weight (kg) <sup>24</sup>	Ideal body weight + 0.4 × (weight – IBW)
Lean body weight (kg) <sup>25</sup>	Male: (9270 × weight) / (6680 + 216 × BMI) Female: (9270 × weight) / (8780 + 244 × BMI)

1 inch = 2,54 cm

Bouquegneau 2016 Br J Clin Pharmacol  
Lemoine 2014 Clin J Am Soc Nephrol  
Park EJ 2012 (pp 317) Ann Pharmacother  
Demirovic JA 2009 Am J Health Syst Pharm



## Kinder: Revidierte<sup>(1)</sup> Schwartz-Formel

(„bedside creatinine CKiD-Formula“)

- Kreatinin-Einheit: mg/dl
- Größen-Einheit: cm
- Parameter: Kreatinin-Clearance
- Einheit: ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Nicht gültig bei
  - Dialysepatienten
  - Akute Nierenschädigung

$$eGFR = \frac{k \cdot \text{Größe}}{\text{Kreatinin}}$$

$k =$   
 <1 Jahr, Reifgeborene ?  
 <1 Jahr, Frühgeborene ?  
 Kinder (1-16 Jahre) 0,413



George J. Schwartz

Universitätsspital Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crock

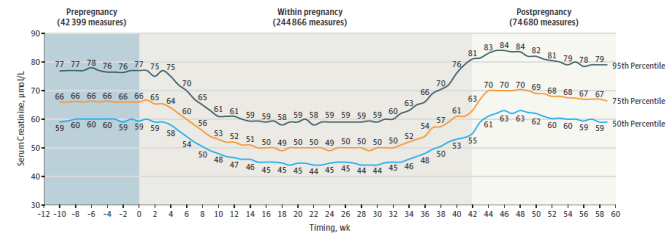
Schwartz 2009 J Am Soc Nephrol  
Lee 2012 Pharmacotherapy



<sup>(1)</sup> Zur Anwendung mit standardisierten Kreatinin-Assays

## Schwangerschaft

- Normaler Kreatinin-Verlauf



- Endogene Kreatinin-Clearance

Universitätsspital Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crock

Harel 2019 JAMA



## Schlussfolgerungen

- Jede Formel ist besser als Kreatinin alleine!
- Unterschiede zwischen den Formeln können relevant sein
- Die generelle Anwendung der eGFR kann sowohl zu höheren als auch zu niedrigeren Dosierungen führen
- Bei Risikoarzneimitteln sollte eine genaue Berechnung erfolgen
  - Kreatinin-Clearance oder GFR je nach Zulassung
  - eGFR mit Umrechnung der Einheit in ml/min
- Übergewicht
  - Cockcroft & Gault bei BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>: adjusted body weight (ABW)
  - eGFR: Umrechnung der Einheit in ml/min
- Schwangere: endogene Kreatinin-Clearance
- Kinder: Schwartz-Formel

Universitätsspital Heidelberg | Februar 2019 | Prof. Dr. David Crock

