

1 Diuretika

Unter Diuretika versteht man Substanzen, die eine vermehrte renale Ausscheidung von extrazellulärer Flüssigkeit sowie Elektrolyten bewirken. Neben ihren unterschiedlichen Angriffsorten lassen sich die Diuretika je nach ihrer Wirkstärke in zwei Gruppen unterteilen. Als High-ceiling-Diuretika bezeichnet man die Substanzen, mit denen aufgrund ihrer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung eine stärkere Diurese durch Dosissteigerung erzielt werden kann. Unter Low-ceiling-Diuretika versteht man diejenigen Substanzen, bei denen nach einer geringen Dosissteigerung keine weitere Zunahme der Wirkpotenz erreicht werden kann.

Furosemid (z. B. Lasix®)

Wirkmechanismus

Furosemid ist der Hauptvertreter der Schleifen-diuretika. Es blockiert am dicken aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife rasch und reversibel den $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Carrier in der luminalen Zellmembran. Durch die verminderte Salzurückresorption kann die Hypertonizität des

Nierenmarks nicht aufrechterhalten werden. Die Fähigkeit zur Konzentrierung des Harnes geht verloren, es kommt zur vermehrten Wasserausscheidung.

Charakterisierung

- Furosemid ist ein *High-ceiling*-Diuretikum, 20 bis 25 % des Glomerulusfiltrates können zur Ausscheidung gebracht werden.
- Wirkeintritt nach 2–15 Minuten, Wirkdauer 4 bis 6 Stunden, Elimination überwiegend renal.
- Schleifendiuretika sind Mittel der Wahl in der Akut- bzw. Notfallbehandlung.
- Eine einmalige Gabe innerhalb von 24 Stunden führt durch die kurze und starke Diurese zu einem sog. *Rebound*-Effekt, d. h. der diuretische Nettoeffekt wird durch Flüssigkeitsretention und postdiuretische Natriumretention vermindert.
- Die Erweiterung der venösen Kapazitätsgefäße und der damit verbundene verminder-

te venöse Rückstrom zum Herzen führen zu einer Senkung der myokardialen Wandspannung. Dies stellt einen günstigen hämodynamischen Effekt bei herzinsuffizienten Patienten dar. Voraussetzung für initiale Vasodilatation sind eine intakte Prostaglandinsynthese und ein aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

! Intravenöse Bolusgabe und rasche Injektion führen häufiger zu Ototoxizität als kontinuierliche Verabreichung.

Im Nierenversagen beträgt die intravenöse Höchstdosis beim Erwachsenen 20 mg pro Stunde. Höhere Dosen führen zu keiner Effektsteigerung. Ist ein prärenales Nierenversagen ausgeschlossen und bleibt die Oligurie/Anurie bestehen, muss ein Nierenersatzverfahren angestrebt werden.

Bei oraler Gabe können die Einzeldosis und die Maximaldosis deutlich höher liegen als bei intravenöser Gabe. Die Bioverfügbarkeit variiert individuell stark. Die orale Dosis kann das Doppelte der intravenösen betragen.

Bei Diuretika-induzierter Hypovolämie kann die Gabe von nicht-steroidalen Analgetika/Antirheumatika zu einem akuten Nierenversagen führen.

Bei Verdacht auf eine milde allergische Reaktion (z. B. Hautexanthem) unter Furosemid kann trotz Struktur analogie alternativ das Schleifendiuretikum Torasemid (z. B. Torem®) versucht werden, wenn der Patient Schleifendiuretika benötigt. Intravenöse Dosierung Torasemid: 5 bis 20 mg als Einzelgabe. Bei kontinuierlicher Applikation 5 bis 20 mg pro Stunde. Die orale Dosis entspricht etwa der intravenösen.

»»» Sequenzielle Nephronblockade: Aufgrund der verschiedenen Angriffspunkte am Nierentubulus kann die zusätzliche Gabe von Thiazid-Diuretika (Angriffsort frühdistaler Tubulus) eine additive Wirkung auf die Diurese erzielen.

Die längere Anwendung von Schleifendiuretika kann zu einem sogenannten „breaking“-Phänomen führen, d. h. ihre Wirkung wird durch kompensato-

rische Steigerung der Natriumresorption im frühdistalen Tubulus herabgesetzt. Die eben dort angreifenden Thiazide wirken diesem Effekt entgegen.

Indikation

Herzinsuffizienz, Hypertonie, dekompensierte Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Lungenödem, ARDS

Dosierung

- **intravenös:** Bolus mit 5 bis 20 mg, kontinuierlich bis 20 mg pro Stunde (s. o.)
- **oral:** Einzeldosis: Initial mit 20 mg; 2 bis 3 Dosen am Tag. Maximale Gesamtdosis 500 mg/Tag

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

- keine Dosisreduktion erforderlich

Nebenwirkungen

- Hypokaliämie (Verstärkung durch Glukokortikoide)
- Hyponatriämie, Hypomagnesiämie
- Hypernatriämie
- allergisches Exanthem, Lyell-Syndrom
- vorübergehende Kreatinin- und Harnstoff-erhöhung
- interstitielle Nephritis
- Hörstörungen und Tinnitus (meist reversibel)

Interaktionen

- **Aminoglykosid-Antibiotika:** Nephro- und Ototoxizität ↑
- **Cephalosporine:** Nephrotoxizität ↑
- **Cisplatin:** Nephro- und Ototoxizität ↑
- **Lithium:** Kardio- und Neurotoxizität ↑
- **Methotrexat:** Furosemidwirkung ↓
- **Muskelrelaxanzen:** relaxierende Wirkung ↑
- **Nicht-steroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR):** Furosemidwirkung ↓, akutes Nierenversagen bei Hypovolämie

- **Phenytoin:** Furosemidwirkung ↓
- **Polymyxin-Antibiotika:** Nephrotoxizität ↑
- **Probenecid:** Furosemidwirkung ↓
- **Sucralfat:** Furosemidwirkung ↓ bei oraler Gabe

Hydrochlorothiazid (z. B. HCT-ratiopharm®)

Wirkmechanismus

Die Hauptwirkung erfolgt im frühdistalen Tubulus innerhalb des Nephrons durch Blockade des Na^+/Cl^- -Kotransporters. Dadurch werden vermehrt Natrium- und Chloridionen sowie Kalium- und Magnesiumionen ausgeschieden. Es übt außerdem eine schwache hemmende Wirkung auf die Carboanhydratase im proximalen Tubulus aus.

Charakterisierung

- Hydrochlorothiazid gehört zu den *Low-ceiling*-Diuretika, die Diuresestärke beträgt im Vergleich zu den Schleifendiuretika etwa die Hälfte.
- Wirkeintritt nach 1 bis 2 Stunden, diuretische Wirkdauer 10 bis 12 Stunden, antihypertensive Wirkdauer bis zu 24 Stunden, Elimination renal.
- Aufgrund der protrahierten Wirkung wird eine größere Nettoausscheidung an Kochsalz und Wasser erreicht als durch Schleifendiuretika. Hydrochlorothiazid eignet sich daher als Dauertherapeutikum.
- Die renale Calcium-Ausscheidung wird im Gegensatz zu Schleifendiuretika durch Thiazide über eine Stimulierung der Calcium-Resorption im frühdistalen Tubulus gesenkt.
- In der Langzeittherapie führt Hydrochlorothiazid zur Senkung des peripheren Widerstandes durch verminderte Vasokonstriktion.

Bei einer Kreatinin-Clearance von $< 30 \text{ ml/min}$. sollte die Therapie abgebrochen werden. Hydrochlorothiazid ist bei dieser stark eingeschränkten Nierenfunktion unwirksam. Da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, ist die Therapie sogar schädlich. Durch das erhöhte, tubuläre Natriumangebot an der Macula densa wird über eine tubulo-glomeruläre Rückkopplung die glomeruläre Filtrationsrate reduziert.

Bei Diuretika-induzierter Hypovolämie kann die Gabe von nicht-steroidalen Analgetika/Antirheumatika zu einem akuten Nierenversagen führen.

Eine Dosissteigerung außerhalb der üblichen Tagesdosen führt zu keiner Effektivitätserhöhung, sondern zu einer Zunahme der unerwünschten Nebenwirkungen (*Low-ceiling*-Diuretika).

Die Darreichungsform von Hydrochlorothiazid ist üblicherweise die Tablettenform. Ist eine Sondenapplikation nötig, so können die Tabletten geteilt sowie zermörsert und suspendiert werden.

Die durch die Therapie erhöhten Kalium-Verluste werden durch eine gleichzeitige Gabe von Kalium-sparenden Diuretika (*Triamteren, Amilorid*) vermindert bzw. verhindert.

Indikation

Arterielle Hypertonie, Ödeme (kardial, hepatisch, renal)

Dosierung

Oral

- **Arterielle Hypertonie:** 1 x 12,5–25 mg pro Tag
- **Ödeme:** 1 x 25–50 mg pro Tag

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

- **Serumkreatinin-Clearance:** $< 30 \text{ ml/min.}$: kontraindiziert!

! Hydrochlorothiazid ist bei stark eingeschränkter Nierenfunktion unwirksam und schädlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

- Bei schwerer Beeinträchtigung der Lebersyntheseleitung ist die Gabe von Hydrochlorothiazid kontraindiziert.

Nebenwirkungen

- allergische Hautreaktionen
- Hyperurikämie
- interstitielle Nephritis
- Ikterus
- Pankreatitis
- Hypokaliämie
- Hyponatriämie
- metabolische Alkalose
- Hyperglykämie und Glukosurie
- reversibler Anstieg von Kreatinin bzw. Harnstoff
- Erhöhung der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride)
- Serumamylase ↑
- akute Cholezystitis bei vorbestehender Cholelithiasis
- Hypermagnesiurie
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerzen
- Arzneimittelfieber
- Vaskulitis
- Leukopenie, Thrombozytopenie
- Sehstörungen
- interstitielle Pneumonie

Interaktionen

- **ACE-Hemmer:** massiver Blutdruckabfall, Verschlechterung der Nierenfunktion
- **β-Blocker:** Hyperglykämie
- **Colestyramin oder Colestipol:** Absorption von Hydrochlorothiazid ↓
- **Glukokortikoide:** Hypokaliämie ↑

- **Herzwirksame Glykoside:** Herzglykosid-Wirkung ↑, Nebenwirkung der Herzglykoside ↑
- **Lithium:** Kardio- und Neurotoxizität ↑
- **Methyldopa:** Hämolyse durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid
- **Muskelrelaxanzien:** relaxierende Wirkung ↑
- **Nicht-steroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR):** Hydrochlorothiazidwirkung ↓, akutes Nierenversagen bei Hypovolämie
- **Urikosurika:** urikosurische Wirkung ↓ (Gichtanfälle)
- **Zytostatika** (z. B. Methotrexat, Cyclophosphamid, Fluoruracil): Knochenmarkstoxizität ↑ insbesondere Granulozytopenie

Xipamid (z. B. Xipamid AbZ)

Xipamid nimmt eine Sonderstellung zwischen Schleifen- und Thiazid-Diuretika ein und ist in der Wirkung den anderen Thiaziden überlegen. Es hemmt im frühdistalen Tubulus die Natriumchlorid-Rückresorption von der peritubulären Blutseite her, wodurch es sich im Wirkmechanismus von den anderen Thiaziden unterscheidet. Da die glomeruläre Filtrationsrate nicht beeinflusst wird, kann Xipamid bis zur terminalen Niereninsuffizienz eingesetzt werden.

Dosierung

- **Hypertonie:** 1 x 10–20 mg pro Tag
- **Ödeme:** 1 x 10–40 mg pro Tag
- **Maximale Tagesdosis:** 2 x 40 mg pro Tag

Spironolacton (z. B. Aldactone®)

Wirkmechanismus

Spironolacton gehört als Aldosteronantagonist zur Gruppe der kaliumsparenden bzw. kaliumretinierenden Diuretika. Im spät-distalen Tubulus und im Sammelrohr aktiviert das Mineral-kortikoid Aldosteron die luminalen Natriumkanäle und kontrolliert die peritubuläre Na^+/K^+ -Austauschpumpe (Na^+/K^+ -ATPase). Dadurch wird Natrium über die luminale Zellmembran

resorbiert und Kalium sezerniert. Indem Spironolacton kompetitiv die Bindung von Aldosteron an seinen Rezeptor hemmt, wird sowohl die Natrium-Reabsorption als auch die Kaliumausscheidung vermindert.

Charakterisierung

- Spironolacton ist ein *Low-ceiling*-Diuretikum, als Monotherapie besitzt es nur eine schwache diuretische Wirkung.
- Wirkeintritt nach 2 bis 4 Stunden, Wirkdauer 16 bis 24 Stunden.
- Der maximale diuretische Effekt tritt erst nach 3 bis 5 Tagen ein (er kann auch erst nach 2 Wochen auftreten).
- Spironolacton ist bei fehlender bzw. erniedrigter Sekretion von Aldosteron wirkungslos (z. B. bei Nebennierenrindeninsuffizienz).
- Elimination renal und hepatisch.

Hyperkaliämie ist häufig zu beobachten und somit für eine Spironolacton-Therapie kontraindiziert.

Die durch Hydrocortison induzierte Hypernatriämie kann durch Verabreichung von Spironolacton vermindert werden.

Bei Patienten mit Leberzirrhose führt eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie ein reduzierter hepatischer Aldosteronmetabolismus zu einem sog. sekundären Hyperaldosteronismus. Dieser kann mit Spironolacton therapiert werden.

Die oralen Darreichungsformen sind zermörserbar bzw. suspendierbar und somit zur Sondenapplikation geeignet.

Indikation

Ödeme, primärer Hyperaldosteronismus, sekundärer Hyperaldosteronismus (s. o.), Hydro-

cortison-induzierte Hypernatriämie, (Herzinsuffizienz, Hypertonie)

Dosierung

Oral

- **Ödeme:** Initial: 1-2 x 100-200 mg pro Tag
- **Erhaltungstherapie:** 1-2 x 100-200 mg pro Tag; maximale Tagesdosis: 400 mg
- **Leberzirrhose:** initial: 4 x 25 mg pro Tag, Steigerung bis zur maximalen Tagesdosis von 400 mg

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

- Serumkreatinin-Clearance: 30-60 ml/min.: sorgfältige Überwachung der Therapie
- Serumkreatinin-Clearance: < 30 ml/min.: Gabe von Spironolacton ist kontraindiziert

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

- Keine Dosisreduktion erforderlich

Nebenwirkungen

- Gynäkomastie
- Hirsutismus
- Magen-Darm-Beschwerden, u. a. mit Blutungen der Magenschleimhaut sowie gastrointestinale Ulcera
- Hyperchlorämische metabolische Azidose
- Erhöhung des Harnsäurespiegels

Interaktionen

- **ACE-Hemmer:** Hyperkaliämie, akutes Nierenversagen
- **Furosemid:** akutes Nierenversagen
- **Herzwirksame Glykoside:** Glykosidempfindlichkeit ↓, Digoxin-Blutspiegel ↑
- **Kaliumsparende Diuretika** (Triamteren, Amilorid): Hyperkaliämie
- **Lithium:** Kardio- und Neurotoxizität ↑
- **Nicht-steroidale Analgetika/Antirheumatika (NSAR):** Spironolactonwirkung ↓, Hyperkaliämie

Kaliumcanrenoat (Aldactone®)

Kaliumcanrenoat ist die intravenös zu applizierende „Schwestersubstanz“ von Spironolacton mit identischem Wirkmechanismus und Nebenwirkungsprofil.

Dosierung

- 200–400 mg i. v. pro Tag (aufgeteilt in 2 Einzeldosen)

2 Immunsuppressiva

Immunsuppressive Substanzen unterdrücken die Immunantwort, indem sie sowohl die Vermehrung als auch die Aktivierung von Immunzellen hemmen. Dadurch wird eine Toleranz von körperfremden oder fälschlicherweise als körperfremd erkannten Substanzen bzw. Geweben entwickelt, die wichtig ist für die Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen bei Organtransplantationen sowie bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Der Nachteil einer Therapie mit Immunsuppressiva ist dabei die verminderte Abwehr gegen Infekte oder Tumorzellen.

2.1 Calcineurininhibitoren

Wirkmechanismus

Calcineurininhibitoren binden im Cytosol an Immunophiline, die wiederum mit dem Enzym Calcineurin, eine Proteinphosphatase, in der T-Zelle interagieren. Dadurch wird die Dephos-

phorylierung des Transkriptionsfaktors NF-AT (nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen) verhindert und somit die Synthese und Freisetzung von T-Zell-stimulierenden Zytokinen, wie z. B. IL-2, inhibiert. Die Aktivierung von T-Zellen wird unterdrückt.

Ciclosporin (z. B. Sandimmun®)

Charakterisierung

- Ciclosporin ist ein zyklisches Polypeptid und wird von dem Bodenpilz *Tolypocladium inflatum* synthetisiert.
- Ciclosporin wirkt spezifisch und reversibel auf Lymphozyten.
- Die Absorption erfolgt hauptsächlich im Duodenum und Jejunum. Sie kann individuell sehr unterschiedlich sein.
- Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1 bis 6 Stunden nach Applikation erreicht

- Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 20 bis 50%.
- Die Proteinbindung im Plasma beträgt etwa 90%, überwiegend an Lipoproteine gebunden.
- Der Metabolismus erfolgt über das Cytochrom P-450-Enzymsystem in der Leber.
- Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 6 und 20 Stunden, überwiegend biliäre Elimination.
- Ciclosporin bindet an das Immunophilin Cyclophilin.

Aufgrund der relativ niedrigen Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation muss die Dosierung nach individuellem Blutspiegel erfolgen. Die Blutentnahme zur Wirkstoffspiegelkontrolle soll direkt vor der nächsten Gabe vorgenommen werden.

Das im Handel befindliche Infusionslösungskonzentrat für die intravenöse Applikation enthält Rizinusöl. Dadurch kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Aufgrund des Rizinusölgehaltes im Infusionslösungskonzentrat sollte die orale Applikation bevorzugt werden. Postoperativ empfiehlt es sich, so bald wie möglich auf die orale Applikationsform umzustellen. Für die orale Gabe muss die 2–3-fache Dosis der i.v.-Applikation gegeben werden, grundsätzlich erfolgt die Dosierung jedoch nach Blutspiegel.

Die intravenöse Applikation muss langsam über 4 Stunden erfolgen.

Durch die gleichzeitige Gabe von Cytochrom P-450-Enzyminhibitoren kann die Nephro- und Hepatotoxizität von Ciclosporin verstärkt werden. Der Wirkstoffspiegel im Blut sollte deshalb engmaschig kontrolliert und die Ciclosporindosis entsprechend angepasst werden.

Der Blutspiegel (Vollblut) wird vor der Morgendosis bestimmt. Liegt das Resultat bis zum Nachmittag vor, kann die Abend- und nächste Morgendosis festgelegt werden. Sinnvoll erscheinen als Dosierungszeitpunkte deshalb 8 und 20 Uhr.

Ciclosporin wird nicht renal eliminiert, ist aber nephrotoxisch. Die gleichzeitige Gabe von weite-

ren nephrotoxischen Substanzen sollte deshalb vermieden werden.

Bei der festen oralen Arzneiform handelt es sich um Weichgelatine kapseln, die nicht über die Sonde verabreicht werden können. Für die Sondenapplikation eignet sich eine im Handel befindliche Ciclosporin Lösung. Kapseln und Lösung sind bioäquivalent und können im Dosisverhältnis 1:1 appliziert werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin kann die Ciclosporinkonzentration im Blut absinken. Eine 3- bis 5-fache Erhöhung der Ciclosporindosis kann erforderlich sein.

Um eine bessere Verteilung zu erlangen, kann zur Herstellung einer oralen Ciclosporin-Lösung ca. 100 ml Milch oder Orangensaft (kein Grapefruitsaft) verwendet werden.

Indikation

Prophylaxe und Therapie der Transplantatabstoßung

Dosierung

- Prinzipiell erfolgt die Dosierung *unter Kontrolle des Blutspiegels* (siehe Praxistipp)!
- **Intravenös:** 2 mg/kg KG pro Tag in zwei Einzeldosen.
Die intravenöse Dosis muss *über 4 Stunden* appliziert werden!
- **Oral:** ca. 5 mg/kg KG pro Tag, bzw. die 2–3-fache Dosierung der i. v.-Gabe.
- **Der therapeutische Zielbereich** vor der nächsten Gabe liegt zwischen 100 und 200 ng/ml.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

- Ciclosporin kann die Nierenfunktion beeinträchtigen. Deshalb müssen die Serum-Kreatinin-Spiegel regelmäßig kontrolliert werden.
- Falls der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 30% im Verlauf der Therapie ansteigt,

muss die Dosis um 25 bis 50 % reduziert werden.

- Falls der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % im Verlauf der Therapie ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden.
- Falls eine Dosisreduktion innerhalb eines Monats keine Senkung des Serum-Kreatinin-Spiegels bewirkt, muss ein alternatives Immunsuppressivum gewählt werden.
- Ciclosporin ist nicht hämodialysierbar; eine zusätzliche Gabe ist daher nicht erforderlich!

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

- Die Ciclosporindosis ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) um 20 bis 50 % zu reduzieren. Engmaschige Blutspiegelkontrollen sind erforderlich!

Nebenwirkungen

- Nierenfunktionsstörung, Niereninsuffizienz; unter Langzeittherapie: Nierenschädigung mit Strukturveränderungen (z. B. interstitielle Fibrose)
- Anstieg von Bilirubin und Leberenzymen
- Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Elektrolytstörungen (v. a. Hyperkaliämie)
- Hypertonie
- Tremor, Parästhesien
- Hypercholesterolämie, Hyperglykämie
- Gingivitis hypertrophicans, Hypertrichose
- Gastritis, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Ödeme

Interaktionen

Patienten entwickeln nach Transplantation häufig Infektionen. Bei Gabe von Antibiotika/Antimykotika ist sorgfältig auf die möglichen Interaktionen zu achten, welche den Ciclosporin-Spiegel erheblich beeinflussen können!

- **CYP-450-Inhibitoren** (z. B. Erythromycin, Fluconazol, Omeprazol, Diltiazem, Verapamil, Ritonavir, Grapefruitsaft): Ciclosporin-Konzentration ↑
- **CYP-450-Induktoren** (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskrautextrakt): Ciclosporin-Konzentration ↓
- **Aciclovir**: Nephrotoxizität ↑
- **Amilorid**: Hyperkaliämie
- **Amiodaron**: Verdopplung/Erhöhung der Ciclosporinkonzentration im Blut
- **Aminoglykoside**: Nephrotoxizität ↑
- **Amphotericin B**: Nephrotoxizität ↑
- **Ciprofloxacin**: Nephrotoxizität ↑
- **Diclofenac**: Nephrotoxizität ↑
- **Digoxin**: Erhöhung der Digoxin-Plasmakonzentration
- **Fibrate**: Nephrotoxizität ↑
- **Foscarnet**: Nephrotoxizität ↑
- **Ganciclovir**: Nephrotoxizität ↑
- **Spironolacton**: Hyperkaliämie
- **Statine**: Steigerung der Plasmakonzentration von Statinen und damit erhöhtes Risiko für Myopathien und Rhabdomyolyse
- **Triamteren**: Hyperkaliämie
- **Trimethoprim**: Nephrotoxizität ↑

Tacrolimus (z. B. Prograf®)

Charakterisierung

- Tacrolimus ist ein Makrolid-Lacton und wird von dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* synthetisiert.
- Tacrolimus wirkt auf Lymphozyten und unterdrückt die Bildung von einigen Lymphokinen.
- Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach oraler Applikation erreicht.
- Die orale Bioverfügbarkeit beträgt im Durchschnitt 20 bis 25 %.

- Die Proteinbindung im Plasma beträgt über 99%, überwiegend an Serumalbumin und α_1 -saures Glycoprotein gebunden.
- Der Metabolismus erfolgt über das Cytochrom P-450-Enzymsystem (vorwiegend CYP3A4) in der Leber.
- Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 12 und 16 Stunden (bei gesunden Probanden ca. 43 Stunden), überwiegend biliäre Elimination.
- Tacrolimus bindet an das Immophilin FK-Bindungs-Protein-12 (FKBP-12).

! Aufgrund einer möglichen anaphylaktischen Reaktion sollte Tacrolimus nur dann intravenös gegeben werden, wenn eine orale Applikation nicht möglich ist. Die Gefahr für Anaphylaxie kann durch langsame Infusion oder durch vorherige Gabe eines Antihistaminikums vermindert werden.

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation ist individuell sehr unterschiedlich. Deshalb muss die Dosierung nach individuellem Blutspiegel erfolgen. Die Blutentnahme zur Wirkstoffspiegelkontrolle soll direkt vor der nächsten Gabe vorgenommen werden.

Tacrolimus ist potenziell nephro- und hepatotoxisch. Blutspiegel müssen engmaschig kontrolliert werden!

Die orale Dosis kann 7–10-fach höher sein als die intravenöse Dosis. Zu einer Überdosierung mit bedrohlichen unerwünschten Nebenwirkungen (z. B. zerebrale Schäden) kann es kommen, wenn die orale Dosis versehentlich intravenös gegeben wird.

Der Umfang und die Resorptionsgeschwindigkeit von oral verabreichtem Tacrolimus werden hauptsächlich von fettreicher Nahrung verringert.

Tacrolimus-haltige Infusionslösungen sind im Alkalischen instabil und dürfen somit nicht mit alkalisch reagierenden Lösungen kombiniert werden.

Tacrolimus verlängert die Halbwertszeit und erhöht die Nephrotoxizität von Ciclosporin. Deshalb darf eine Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus erst bei niedrigen Ciclosporinspiegeln

erfolgen. In der Praxis ist dies erst 24 Stunden nach Absetzen von Ciclosporin der Fall.

Die Gabe von Tacrolimus kann zu Hyperkaliämien führen bzw. bereits bestehende Hyperkaliämien verstärken. Daher sollten keine kaliumsparenden Diuretika sowie hohe Mengen Kalium verabreicht werden.

Die gleichzeitige Gabe von nephrotoxischen Substanzen sollte vermieden werden.

» Für die orale Applikation können die im Handel befindlichen Kapseln bei Bedarf geöffnet, deren Inhalt in Wasser suspendiert und über die Sonde appliziert werden.

Im Falle eines Tacrolimus-induzierten hämolytisch-urämisches Syndroms (Tacrolimus-induzierte Mikroangiopathie) können Plasmapherese und die Gabe von FFP (fresh frozen plasma) als Gegenmaßnahmen versucht werden. Die Immunsuppression kann auf Sirolimus (Rapamune®) umgestellt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin sinkt die Tacrolimuskonzentration im Blut. Eine bis zu 10-fache Dosissteigerung von Tacrolimus kann daher notwendig sein.

Obwohl Tacrolimus nicht hämodialysierbar ist, kann im Falle einer Überdosierung eine Senkung des toxischen Spiegels mittels Hämodialyse bzw. Hämodiafiltration versucht werden.

Indikation

Systemische Anwendung zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach Leber-, Nieren- oder Herztransplantationen.

Dosierung

- Prinzipiell erfolgt die Dosierung unter Kontrolle des Blutspiegels (Vollblut)!

Oral

- 0,1–0,2 mg/kg KG pro Tag in zwei Einzeldosen