



Management organbezogener Toxizitäten

Wenn Chemotherapie an die Nieren geht

HANS-PETER LIPP

Eine ausreichende Hydrierung des Patienten ist das A und O jeder Cisplatin-haltigen Chemotherapie.

Foto: Pixello.de

Bestimmte Tumorthérapien können irreversible Schädigungen der Nierenfunktion nach sich ziehen. Um die Inzidenz und Schwere dieser Komplikationen so gering wie möglich zu halten, ist es unabdingbar, die Hintergründe der Wirkstoff-assoziierten Organschädigungen zu kennen und – soweit vorhanden – adäquate supportive Strategien während der Therapie zu berücksichtigen.

Unter den derzeit verfügbaren Zytostatika finden sich einige Vertreter mit vergleichsweise hoher direkter nephrotoxischer Potenz (Tabelle 1). Allen voran stehen die Zytostatika Cisplatin und Methotrexat. Klinisch relevante Einschränkungen der Nierenfunktion können ebenfalls unter einer Therapie mit Ifosfamid, Mitomycin C, den Nitrosoharnstoffen – vor allem Streptozocin – und dem Adenosin-desaminasehemmstoff Pentostatin auftreten. Chemotherapien können sich auch indirekt nephrotoxisch auswirken, z. B. wenn Patienten mit Leukämie und raumfordernden Tumoren mit hohem Proliferationsindex (z. B. Burkitt-Lymphom) behandelt werden und sich im Rahmen der Therapie ein Tumorlyse-Syndrom entwickelt [De Jonge und Verweij 2006].

Cisplatin

Der Fallbericht von Chu et al. zählt ohne Zweifel zu den eindrucksvollsten zum Thema „Cisplatin-assoziierte Nephrotoxizität“. Durch eine Verwechslung der beiden Zytostatika Cisplatin und Carboplatin hatte eine 68-jährige Patientin mit Ovarialkarzinom versehentlich 480 mg Cisplatin erhalten. Im Glauben, es handele sich um Carboplatin, wurde bei der Patientin auf jegliche Hydrierung verzichtet. Wie zu erwarten, stellten sich

innerhalb der folgenden 48 Stunden schweres Erbrechen und zunehmende Einschränkungen des Hörvermögens ein. Eine Woche später lagen ihre Kaliumspiegel im Blut bei 7 mmol/l, der Serumkreatinin-Wert lag bei 13,1 mg/dl und die Harnsäure bei 20,7 mg/dl. Wenig später wurde sie dialysepflichtig. Erst durch eine syngene Nierentransplantation war es schließlich möglich, diesen Organschaden wieder zu beheben [Chu et al. 1993].

Insbesondere bei zulässigen intensivierten Therapien mit Cisplatin (z. B. 70–85 mg/m² i.v./Woche) besteht immer wieder das beachtliche Risiko einer progredienten Einschränkung der Nierenfunktion mit einer allmählichen Verschlechterung der Kreatinin-Clearance (CRCL). Bekannte Risikofaktoren sind in diesem Zusammenhang ein höheres Alter des Patienten, weibliches Geschlecht, das Rauchverhalten, eine Hypoalbuminämie und eine gleichzeitige Verabreichung von Paclitaxel.

Supportiv ist von Bedeutung, vor der Cisplatin-Infusion mit etwa 1.000 ml NaCl 0,9% oder Glucose 5% die Hydrierung einzuleiten und sie nach erfolgter Cisplatin-Gabe mit 3.000 ml fortzusetzen, wobei der Lösung 20 mmol/l Kalium und 2 g/l Magnesiumsulfat zugesetzt werden sollten. Einige Arbeitsgruppen empfehlen darüber hinaus anstelle von

NaCl 0,9% als Trägerlösung für Cisplatin eine hypertone Kochsalzlösung (NaCl 3%) zu verwenden, weil sie unter diesem Vorgehen vergleichsweise niedrigere Inzidenzen der Nephrotoxizität beobachten konnten. Diese Überlegungen begründen sich darin, dass Cisplatin in chloridreichem Milieu stabiler ist und weniger reaktive Aquo-Komplexe bildet [De Jongh et al. 2003].

Mit Amifostin (Ethyol®) steht inzwischen ein spezifisches Agens zur Verfügung, das ausdrücklich zur Verringerung der Cisplatin-assoziierten Nephrotoxizität zugelassen wurde. Seine organprotektive Wirkung beruht auf der relativ selektiven Aktivierung in WR-1065, einem freien Thiol, in normalen Zellen, sodass eine gleichzeitige tumorprotektive Wirkung zu vernachlässigen ist. Allerdings ist Ami-

Tabelle 1

Potenziell nephrotoxische Zytostatika

- ▶ Cisplatin
- ▶ Methotrexat > 500 mg/m²
- ▶ Streptozocin
- ▶ Ifosfamid
- ▶ Mitomycin C
- ▶ Nitrosoharnstoffe
- ▶ Pentostatin
- ▶ Azacytidin

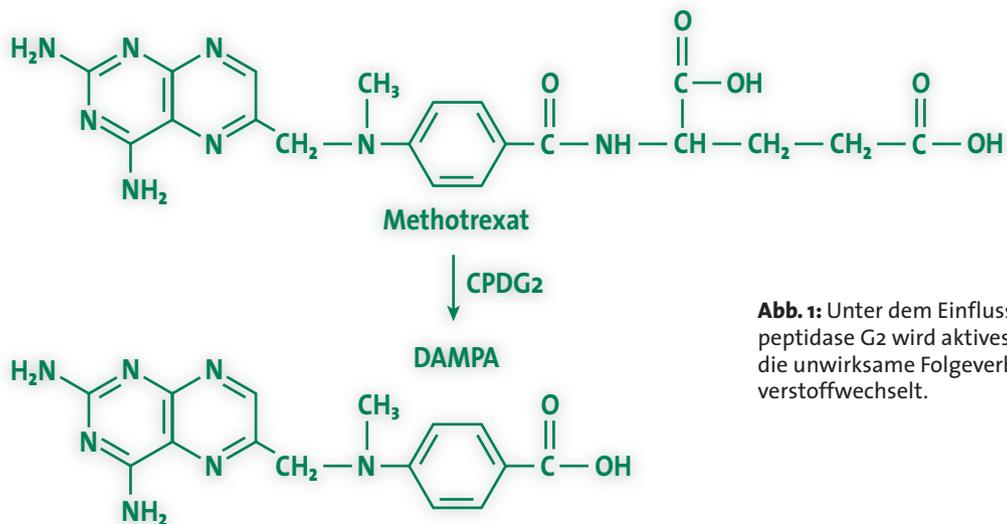


Abb. 1: Unter dem Einfluss der Carboxy-peptidase G2 wird aktives Methotrexat in die unwirksame Folgeverbindung DAMPA verstoffwechselt.

fostin in der klinischen Praxis für diese Indikation wenig verbreitet, da es selbst stark emetogen wirkt, beachtliche hypotensive Begleiterscheinungen mit sich bringt und außerdem sehr teuer ist.

Auch Mannitol wird zur Nephrotoxizitätsprophylaxe eingesetzt. Das Osmo-diuretikum soll die Hydrierung verbessern und außerdem während und nach der Cisplatin-Infusion die renale Elimination des Zytostatikums optimieren.

Mit dem gleichen Ziel kommen in der klinischen Praxis oft auch Schleifen-diuretika, z. B. Furosemid oder Torase-

mid, zum Einsatz [De Jonge und Verweij 2006].

Ein weiterer Ansatz zur Nephroprotektion könnte in der Gabe des Adenosin antagonistischen Theophyllin bestehen, da eine begleitende Applikation dieses Wirkstoffs die Senkung der Cisplatin-assoziierten CRCL erfolgreich verhindern konnte. Klinisch relevant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass die Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Cisplatin relativ früh durch eine Erniedrigung der CRCL-Werte auffällt, während die Serumkreatininwerte noch

im Normbereich bleiben („Kreatinin-blinde Bereich“) (Tabelle 2) [Benoehr et al. 2005].

Hochdosis-Methotrexat

Wird das Antifolat Methotrexat intravenös in Dosen von 500 mg/m² und mehr eingesetzt, so ist mit sehr ernst zu nehmenden nephrotoxischen Begleiterscheinungen zu rechnen. Werden adäquate supportive Strategien vernachlässigt, so kann es sogar zu massiven Auskristallierungen des Wirkstoffs im Bereich der Niere und der ableitenden Harnwege kommen. Hintergrund der Beobachtung ist die Tatsache, dass Methotrexat und sein Metabolit 7-Hydroxymethotrexat bei sauren pH-Werten im wässrigen Milieu außerordentlich schlecht löslich sind (Tabelle 3). Folglich muss bei entsprechenden intensivierten MTX-Therapien auf eine stringente Alkalinisierung des Urins geachtet werden [De Jonge und Verweij 2006].

Üblicherweise wird dieses Ziel mit Hilfe von oral oder parenteral verabreichtem Bicarbonat erreicht. Erst wenn der Urin-pH-Wert über 7,5 liegt, darf die MTX-Infusion begonnen werden. Parallel ist auf eine intensive Hydrierung des Patienten zu achten, um jegliche intermittierende Einschränkung der GFR auszuschließen. Beides, die Alkalinisierung und Hydrierung, werden zwölf Stunden vor der MTX-Infusion begonnen und nach erfolgter Infusion über weitere 48–72 Stunden fortgeführt, wobei engmaschig der Urin-pH-Wert und die MTX-Serumspiegel gemessen

	Theophyllin	Placebo	p-Wert
GFR (Tag -3) [ml/min]	91,5 ± 3,7	90,0 ± 3,8	n.s.
GFR (Tag +5) [ml/min]	92,9 ± 3,4	71,8 ± 3,5	p < 0,001
Serumkreatinin (Tag -3) [mg/dl]	0,67 ± 0,2	0,76 ± 0,13	n.s.
Serumkreatinin (Tag +5) [mg/dl]	0,69 ± 0,2	0,76 ± 0,19	n.s.

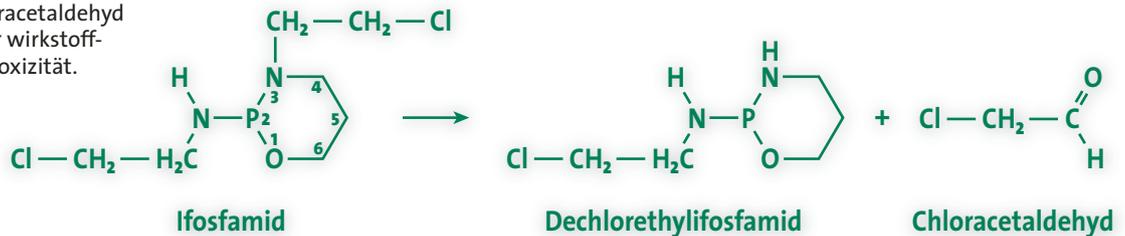
*Anmerkung: Theophyllin-Dosierung: 4 mg/kg i.v. Initialdosis, gefolgt von 0,4 mg/kg/min über mindestens sechs Stunden gefolgt von 3-mal 350 mg Theophyllin p.o. pro Tag über vier aufeinanderfolgende Tage.
(mod. nach Benoehr et al. 2005)*

	pH = 5	pH = 6	pH = 7
Methotrexat	0,39	1,55	9,04
7-Hydroxymethotrexat	0,13	0,37	1,55
DAMPA	0,05	0,10	0,85

DAMPA = Diaminopteroinsäure



Abb. 2: Möglicherweise korreliert die Freisetzung von Chloracetaldehyd aus Ifosfamid mit der wirkstoff-assoziierten Nephrotoxizität.



werden müssen. Alternativ zur Bicarbonatgabe besteht die Möglichkeit, die Alkalinisierung auch mit Acetazolamid voranzutreiben (z. B. 500 mg oral oder i.v. vor Beginn der MTX-Infusion, und dann alle sechs Stunden), da der Carboanhydrasehemmer eine rasche und deutliche Anhebung des Urin-pH-Werts bewirken kann. Grundsätzlich kann die Bicarbonatgabe auch mit Acetazolamid (z. B. 250–500 mg/Tag) kombiniert werden [Shamash et al. 1991].

In der klinischen Praxis ist immer wieder zu beobachten, dass die MTX-Elimination trotz adäquater Supportivtherapie abnorm verläuft.

Das Supportivtherapeutikum Calciumfolinat („Leucovorin-Rescue“) ist nicht nephroprotektiv und hat auf die MTX-Eliminationskinetik keinen Einfluss. Die Hämo-perfusion kann nur bedingt als Intervention zur Senkung der MTX-Spiegel überzeugen.

Hingegen steht seit wenigen Monaten ein spezifisches Antidot, das rekombinante Enzym Carboxypeptidase G2 (CPDG2, Voraxaze®) zur Verfügung, mit dem abnorm erhöhte MTX-Spiegel abrupt gesenkt werden können. Das Enzym CPDG2 spaltet die endständige Glutaminsäure des Antifolats ab und hebt damit dessen Zytostatikawirkung sofort auf. Da das daraus gebildete DAMPA (Abbildung 1) allerdings ebenfalls schlecht wasserlöslich ist, muss die Alkalinisierung und Hydrierung des Patienten unbedingt weiter fortgesetzt werden. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass innerhalb von fünf Minuten nach CPDG2-Bolusapplikation die MTX-Spiegel von zuvor z. B. 6,4–138 µmol/l auf unter 2 µmol/l fallen können. Falls erforderlich, kann die CPDG2-Gabe wiederholt werden. Da einige Immuno-Assays MTX und DAMPA nicht unterscheiden können, muss die Interpretation entsprechender Laborwerte mit der nöti-

gen Vorsicht erfolgen und im Zweifelsfall eine HPLC-Analytik angeschlossen werden. Nachteilig ist beim Voraxaze® der sehr hohe Preis, sodass sein Einsatz nur auf besonders schwere Fälle beschränkt wird [Krause et al. 2002].

Ifosfamid

Seit mehr als 25 Jahren ist bekannt, dass die Oxazaphosphorine Cyclophosphamid und Ifosfamid zu einer hämorrhagischen Zystitis führen, die eindeutig mit dem Metabolismus der beiden Verbindungen in Zusammenhang steht, da im Rahmen der Bioaktivierung die Freisetzung des potenziell urotoxischen Acroleins unvermeidlich ist. Darauf abgestimmt ist die Supportivtherapie mit der Thiolverbindung Mesna, die effektiv nicht-enzymatisch das gebildete Acrolein neutralisieren kann. Darüber hinaus wird bei beiden Verbindungen eine Hydrierung des Patienten empfohlen.

Bis heute ist allerdings nicht genau geklärt, weshalb Ifosfamid im Gegensatz zu Cyclophosphamid zusätzlich auch eine beachtliche Nephrotoxizität aufweist, obwohl die beiden Verbindungen strukturell sehr ähnlich sind. Ein Erklärungsversuch besteht in dem unterschiedlichen Metaboliten Chloracetaldehyd (Abbildung 2), der unter Ifosfamid etwa 40-fach stärker gebildet wird.

Lange Zeit galten als wichtige Risikofaktoren für eine Ifosfamid-assoziierte Nephrotoxizität ein junges Alter des Patienten (< 5 Jahre) und die kumulativ verabreichte Gesamtdosis des Ifosfamid. Jedoch haben McCune et al. die aufgestellten Zusammenhänge vor Kurzem nicht bestätigen können und damit wieder in Frage gestellt [McCune et al. 2004].

Die Nephrotoxizität selbst wird primär auf Schädigungen des proximalen Tubulussystems mit den Folgen einer Glykosurie, renalen tubulären Azi-

dose, Hypokaliämie, Proteinurie und Hypophosphatämie zurückgeführt, die letztlich in ihrem Erscheinungsbild mit einem Fanconi-Syndrom vergleichbar ist. Die sehr häufig vorkommende Einschränkung der renalen Phosphat-reabsorption kann über ein Jahr nach Beendigung der Therapie anhalten und oft nur durch Phosphatsubstitutionen supportiv behandelt werden [De Jonge und Verweij 2006; McCune et al. 2004].

Sonstige Zytostatika

Etwa 10% der mit Mitomycin C (MMC) behandelten Patienten entwickeln innerhalb von fünf bis zwölf Monaten nach Therapiebeginn ein thrombotisches thrombozytopenisches hämolytisch-urämisches Syndrom (TTP-HUS), wobei der kumulativen MMC-Dosis ein wichtiger prognostischer Faktor zukommt. Die klinischen Zeichen sind vielfältig (Tabelle 4), machen sehr häufig die Einleitung einer Hämodialyse erforderlich und können ohne adäquate Intervention für den Patienten rasch lebensbedrohlich werden.

Auch beim Gemcitabin wurde von seltenen Fällen (Inzidenz: ca. 0,015%) eines HUS berichtet. Im Mittel war diese Komplikation etwa sechs Monate nach Beginn der Gemcitabin-Therapie zu beobachten. Aufgrund der Schwere dieser Begleiterscheinung ist auf eine engmaschige, sorgfältige Untersuchung des Patienten zu achten, um die Therapie rechtzeitig zu beenden [De Jonge und Verweij 2006; Elliot und Nichols 2001].

Unter den Nitrosoharnstoffen weist das Importarzneimittel Streptozocin (Zanosar®) die höchste akute nephrotoxische Potenz auf. Wahrscheinlich kommt den teilweise noch recht reaktiven Stoffwechselprodukten, die im Rahmen der Biotransformation der Nitrosoharnstoffe entstehen, die entscheidende

Tabelle 4

Laborbefunde bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) und hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS)**1. Mikroangiopathische hämolytische Anämie**

- ▶ fragmentierte Erythrozyten im Blutaussstrich
- ▶ Retikulozytose
- ▶ Anstieg der indirekten Bilirubinspiegel
- ▶ Vermindertes Haptoglobin
- ▶ negativer direkter Coombs-Test

2. Thrombozytopenie

- ▶ Plättchenwerte häufig < 20.000/μl

3. Deutlich erhöhte LDH-Werte**4. Anstieg der Serumkreatininwert (HUS > TTP)**

pathogenetische Bedeutung zu, mit den Folgen sklerotischer Veränderungen des Glomerulus und Tubulusapparats. Bei den anderen Nitrosoharnstoffen, wie z. B. Lomustin, Carmustin, ACNU, sind weniger akute, sondern vielmehr chronisch-progrediente Verläufe einer Nephrotoxizität beschrieben worden. Spezielle supportive Strategien sind bisher für die Nitrosoharnstoff-assoziierte Nephrotoxizität nicht bekannt [De Jonge und Verweij 2006].

Unter den Adenosin-desaminase-Hemmstoffen nimmt das Pentostatin (Nipent®) hinsichtlich der Nephrotoxizität eine Sonderstellung ein. So besteht ein direkter Zusammenhang zwischen verabreichter Dosis und der Wirkstoff-assoziierten Erhöhung der Serumkreatininwerte. Als Folge dieser Erkenntnis ist auf eine möglichst geringe Dosis und eine konsequente Hydrierung des Patienten während der Pentostatin-Therapie zu achten [Tsimberidou et al. 2004].

Mit dem Azacytidin (Vidaza®) schließlich wurde der erste Vertreter der DNS-Methyltransferaseinhibitoren in die klinische Onkologie eingeführt. Der Wirkstoff wird üblicherweise subkutan zur Behandlung des MDS eingesetzt. Immer wieder wird in diesem Zusammenhang von proximalen Tubulusdefekten berichtet, spezifische Supportivstrategien sind bisher allerdings nicht bekannt [De Jonge und Verweij 2006].

Tumorlysesyndrom

Kommt es während der Chemotherapie zu einem massiven Tumorzellerfall, so

sind eine akute Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und Hyperazotämie die Folge, die wiederum das Risiko für ein akutes Nierenversagen erhöhen. Insbesondere bei ausgedehnten Tumorerkrankungen (z. B. raumfordernde retroperitoneale oder intraabdominale Tumoren), erhöhten LDH-Werten, hohen Leukozytenzahlen und vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion besteht eine erhöhte Risiko für multiple Auskristallisationen von Harnsäure in Weichteilgeweben.

Um die Komplikation zu vermeiden ist es gängige Praxis, vor Beginn der Chemotherapie die Patienten zu hydrieren (4–5 l/Tag) und Allopurinol zu verabreichen (z. B. 1 x täglich 300–900 mg), wobei die Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden muss. Eine besonders schnelle Senkung der Harnsäurespiegel lässt sich mittels rekombinanter Uratoxidase (Fasturtec®) erreichen. Neuere Untersuchungen zeigen, dass möglicherweise eine einmalige intravenöse Gabe von 6 mg bei Erwachsenen bereits ausreichend ist, um eine bestehende Hyperurikämie effektiv zu beheben. Die empfohlene Dosis liegt bei 0,2 mg/kg/Tag i.v. bis zu sieben Tage.

Tritt während einer Therapie eine manifeste Hyperurikämie auf, so gelten die gleichen Vorgaben wie bei der Prävention. Die Alkalinisierung der Patienten (z. B. pH > 7) würde zwar die renale Harnsäureausscheidung begünstigen, sie erhöht allerdings gleichzeitig das Risiko für Calciumphosphat-Präzi-

pitationen in den Weichteilgeweben, so dass diese Maßnahme nur bei denjenigen Patienten eingesetzt wird, bei denen sich die Hyperurikämie nicht mehr andersweitig beherrschen lässt [McDonnell et al. 2006].

Literatur:

1. Benoehr P, Krueth P, Bokemeyer C, et al. Nephroprotection by Theophylline in Patients with Cisplatin Chemotherapy: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 452–8.
2. Chu G, Mantin R, Ehen YM et al. Massive Cisplatin Overdose by Accidental Substitution for Carboplatin. *Cancer* 1993; 72: 3707–14.
3. De Jonge M, Verweij J. Renal Toxicities of Chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33: 68–73.
4. De Jongh FE, Van Veen RN, Veltman SJ, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *British Journal of Cancer* 2003; 88: 1199–206.
5. Elliott MA, Nichols WL. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 1154–62.
6. Krause AS, Weihrauch MR, Bode U, et al. Carboxypeptidase-G2 Rescue in Cancer Patients with Delayed Methotrexate Elimination after High-dose Methotrexate Therapy. *Leukemia and Lymphoma* 2002; 43: 2139–43.
7. McCune JS, Friedman DL, Schuetz S, et al. Influence of age upon ifosfamide-induced nephrotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 427–32.
8. McDonnell AM, Lenz KL, Frei-Lahr DA, et al. Single-Dose Rasburicase 6 mg in the Management of Tumor Lysis Syndrome in Adults. *Pharmacother* 2006; 26: 806–12.
9. Shamash J, Earl H, Souhami R. Acetazolamide for alkalinisation of urine in patients receiving high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991; 28: 150–1.
10. Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, et al. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies. *Cancer* 2004; 102: 342–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. Hans-Peter Lipp
Universitätsklinikum Tübingen
Apotheke
Röntgenweg 9, 72076 Tübingen
E-Mail: Hans-Peter.Lipp@
med.uni-tuebingen.de

Für den Arbeitskreis
Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). www.onkosupport.de