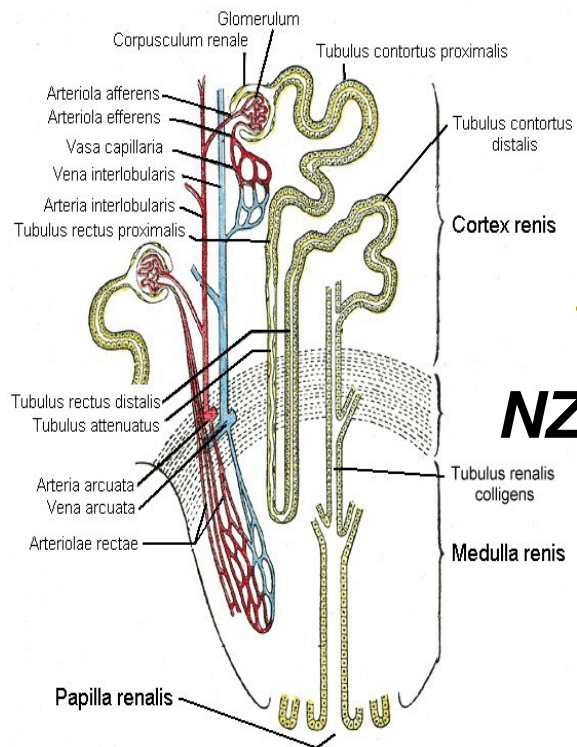


Zytostatika und Niereninsuffizienz

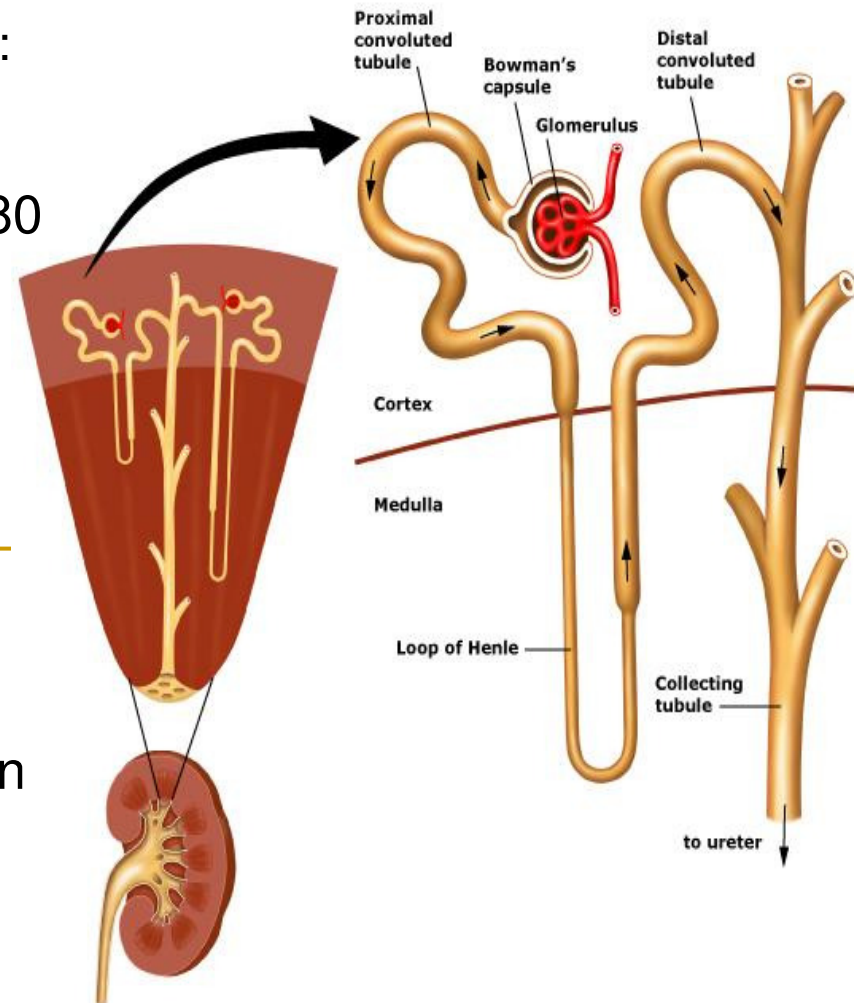


Rainer Nowack, Lindau

NZW-Süd Ravensburg, 20. 09. 2008

Nierenleistung zur Entgiftung

- Glomeruläre Filtration (Normwert: $110-140 \text{ ml/Min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) ist mit großem Sicherheitspuffer angelegt und führt zu tgl. 130-180 l Primärurinproduktion.
- Tubuli modifizieren Urin (Sekretion, Reabsorption, Konzentration) unter hohem Energieaufwand und besitzen zusätzliche metabolische Clearance (Insulin, Cystatin C).
- Tubulustrukturen sind exquisit empfindlich gegenüber toxischen Einflüssen (Medikamente, Schwermetalle)



Sternfruchtvergiftung bei Dialysepatienten



- *Averrhoa carambola* (Oxalidaceae)
- Heimat: Ceylon, Molukken
- Konsumiert als frische Frucht oder Saft, Garnierung
- Beschreibung von Neurotoxizität bei Dialysepatienten erstmals 1993 – Schluckauf
- 1997 starben mehrere Dialysepatienten im Koma
- Inzwischen sind 77 Fälle bekannt, 21 davon verliefen tödlich
- Intensivierte Dialyse verbessert Prognose

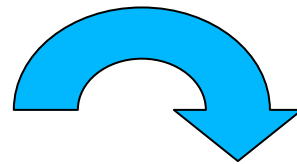
Zytostatika und Niere

- Zytostatika: Therapeutika mit hoher Toxizität – die unverändert oder als aktive/passive Metaboliten in teilweise bedeutsamer Fraktion renal eliminiert werden
- Niereninsuffizienz: Kumulationsgefahr mit therapieassoziiierter Toxizität

Nephrotoxizität

Tubulointerstitieller Schaden – führt zur Ausschaltung von Nephronen

→ GFR ↓



Myelotoxizität/
Neurotoxizität → vitale
Gefährdung

Nephro (Uro-) toxizität von Zytostatika

- Cisplatin
 - Methotrexat
 - Ifosfamid /Cyclophosphamid
 - Weitere:
 - Pentostatin
 - Streptozotosin
 - Azacytidin
-

Cisplatin

- Tubulusnekrose, Elektrolytstörungen, speziell Hypomagnesiämie
 - nephrotoxischer Mechanismen auf molekularer Ebene unklar (freie Radikale?)
 - Gefahr von GFR Rückgang steigt mit
 - Dosis (ab 70-85 mg/m² i.v./Woche)
 - Hypalbuminämie
 - Alter
 - weiblichem Geschlecht
 - Co-Medikation von Paclitaxel
 - Cisplatin sollte bei eGFR < 50 ml/Min nicht mehr gegeben werden, da extrarenale Elimination gering und unzureichend bekannt ist.
-

Cisplatin

- Nephropathie Prophylaxe:
 - **Hydratation** → Diurese ↑: Isotonische oder hypertone (3%) Kochsalzinfusionen unter Zusatz von Kalium und Magnesium, auch Mannitol geeignet, Theophyllin i.v
 - **Dosisbegrenzung:** Maximale Cisplatin Tagesdosis (innerhalb einer 5 Tage dauernden Therapie): 120 mg/m²
Vermeidung hoher kumulativer Dosen (>850 mg)
 - **Gewebeprotektion:** Amifostin (Ethyol®) ist effizient zur Prophylaxe in der Dosis 910 mg/m² (Schuchter et al, 2002, Recommendations American society of nephrology).
Mechanismus: Komplexierung aktiver Platinderivate, Radikalenfänger. Cave: Emetogenität
 - Alternative: Carboplatin (höhere extra renale Elimination), Dosierungsleitlinien bei Niereninsuffizienz existieren.
-

Carboplatin


- Geringere renale Ausscheidung von toxischen Platin-Eiweißkomplexen im Urin als bei Cisplatin, renale Elimination ca. 75% (Cisplatin 90%)
- Nephropathie-Prophylaxe nicht erforderlich –
- Bei Niereninsuffizienz Dosisanpassung mit **Formel nach Calvert** möglich, hierbei muß die Ziel-AUC angegeben werden (bis zu einer AUC von 8 mg/ml/Min)
- Bei terminaler Niereninsuffizienz: Dosisreduktion auf ca. 15%

Carboplatin Ziel-AUC [mg/ml/min] \times (GFR + 25) [ml/min] = Dosis [mg]

GFR = Glomeruläre Filtrations-Rate

AUC = Area under curve (Fläche unter der Kurve)

Methotrexat

- Hochdosis MTX ($>0,5\text{g}/\text{m}^2$) führt häufig zum ANV
 - Präzipitation von MTX und Metaboliten 7-OH-MTX in den Nierentubuli
 - Prävention
 - **Hydratation:** begleitende hohe Flüssigkeitszufuhr → Diurese 
 - **Harnalkalisierung:** Alkalisierung des Harns auf über 7,5 pH durch orales/intravenöses Bikarbonat oder Acetazolamid
 - **Drug-Monitoring:** MTX-Plasmaspiegel (Gefahr droht bei $> 15 \mu\text{M}/\text{l}$ nach 24 h),
 - **Supportiv:** Folinsäure 50 mg, 4x tgl; Vermeiden von Medikation, die den Folatmetabolismus hemmt, z.B. Trimethoprim-Sulfametoxazol und von sonstiger nephrotoxischer Medikation und von Medikamenten, die die Eiweißbindung senken (z.B. ASS).
 - Bei eingetretenem Nierenversagen wird die extrarenale Toxizität von MTX zur vitalen Bedrohung (Neutropenie, Hepatitis, Mucositis, Neuropathie),
-

Methotrexat-Überdosierung

- **Nierenersatzverfahren:** Zur Entfernung von MTX und seiner Metaboliten kaum wirksam.
 - **Ausweg: Carboxypeptidase-G₂ oder Leucovorin-Rescue.**
 - Carboxypeptidase G2 ist ein rekombinantes Enzym zur Behandlung von Patienten mit verzögerter Methotrexat-Ausscheidung/Niereninsuffizienz nach Hochdosis-Methotrexat-Therapie oder intrathekaler Methotrexat-Überdosierung, das auf „named patient basis“ zur „compassionate use“ Behandlung unter der Handelsbezeichnung Voraxaze® verfügbar ist. Mit Carboxypeptidase G2 können bedrohlich erhöhte MTX-Spiegel innerhalb sehr kurzer Zeit gesenkt werden. (Kosten: 13 876,80 € für 2 vials à 1000 Einheiten (IE).
 - **Cave:** Der entstehende zytostatisch unwirksame Metabolit DAMPA ist ebenfalls schlecht wasserlöslich – Weiterführung von Hydrierung und Harnalkalisierung sind erforderlich.
-

Ifosfamid und Cyclophosphamid

- Komplikation: **Hämorrhagische Cystitis**
 - **Prophylaxe**
 - Hohe Flüssigkeitszufuhr (cave: SIADH) und häufige Blasenentleerungen
 - Protektion des Blasenepithels vor dem entstehenden **Acrolein** durch **Mesna**
 - Andere NW: Alopezie, Myelosuppression, Neurotoxizität,
 - **Ifosfamid** hat zusätzliches nephrotoxisches Potential – vermutlich durch Metaboliten **Chloracetaldehyd**: ANV, Tubulusdysfunktion, Fanconi-Syndrom – jahrelang gestörte Phosphatresorption
-

Dosisanpassung von Zytostatika an reduzierte Nierenfunktion - Grundlagen

Unverzichtbar bei:

- Kreatinin Clearance des Patienten < 50 ml/min

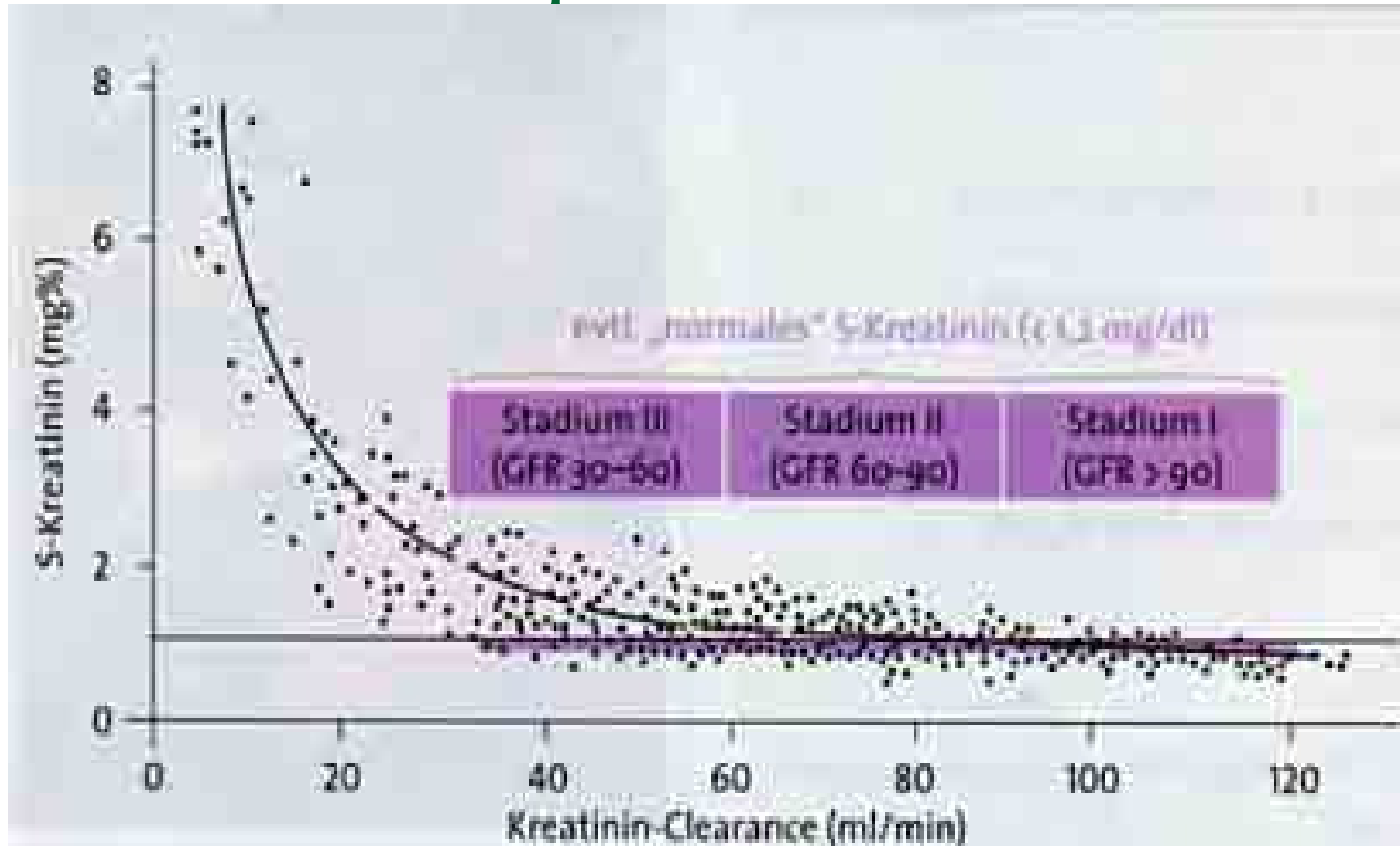
und

- geringer extrarenaler Ausscheidung des Zytostatikums (Qo-Wert = extrarenaler Ausscheidungsbruchteil bei normaler Nierenfunktion des Arzneimittels < 0.5).

Dosierung von Zytostatika bei Niereninsuffizienz

- **Keine Dosisanpassung:** nur geringe renale Elimination der Wirksubstanz: ($Q_0 > 0,5$).
Beispiele: **Etoposid, Ezetimib, Imetinib, Chlorambucil, Docetaxel, 5-Fluorouracil, Vinca-Alkaloide** (Vincristin, Vinorelbin)
 - Einschränkung: Es entstehen Metabolite, auf die das nicht zutrifft (nur teilweise bekannt)
- **Drastische Dosisreduktion/Kontraindikation:** Geringe extrarenale Elimination von Wirksubstanz und Metaboliten. ($Q_0 < 0,5$). Dilemma besonders groß, wenn toxische, aber therapeutisch unwirksame, renal eliminierte Metabolite entstehen:
→ Zytostatikum kann nicht mehr in pharmakodynamisch wirksamer Dosis appliziert werden kann. **Beispiel: Methotrexat**
- **Kalkulierte Dosisreduktion bei \pm bekannter renaler Exkretion.** Lösbares Problem –bei erhöhtem Überwachungsbedarf (Drug-Monitoring):
Ermittelbare Reduktion der Einzeldosis oder Verlängerung des Intervalls.

Messung der Nierenfunktion-was ist praktikabel?



Schätzformeln für die GFR (=eGFR)

Cockcroft-Gault-Formel von 1973. Zu Grunde lagen die Daten von 249 Männern mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 130 ml/min. Das Ergebnis ist nicht auf die Körperoberfläche bezogen. Die Cockcroft-Gault-Formel überschätzt die glomeruläre Filtrationsrate, da sie die tubuläre Sekretion nicht berücksichtigt.

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} \times (0.85 \text{ bei Frauen})}{72 \times \text{S-Kreatinin (mg/dl)}}$$

MDRD-Formel (Modifikation of Diet in Renal Disease) Die MDRD-Formel wurde 1999 anhand der Daten von 1628 ambulanten Patienten mit chronischer Nierenkrankheit entwickelt. Die Einbeziehung der Hautfarbe berücksichtigt die erhöhte Muskelmasse von Amerikanern schwarzafrikanischer Herkunft. Es gibt mehrere Varianten der MDRD-Formel, am gebräuchlichsten ist die Kurzform

Lange Version

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2) = 170 \times (\text{S}_{Cr})^{-0,999} \times (\text{Alter})^{-0,176} \times (\text{BUN})^{-0,170} \times (\text{Alb})^{+0,318} (\times 0,742 \text{ bei Frauen})$$

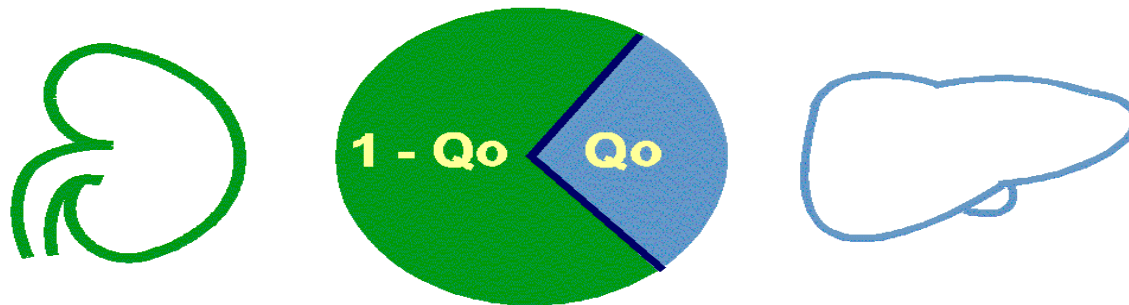
Kurze Version

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2) = 186 \times (\text{S}_{Cr})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} (\times 0,742 \text{ bei Frauen})$$

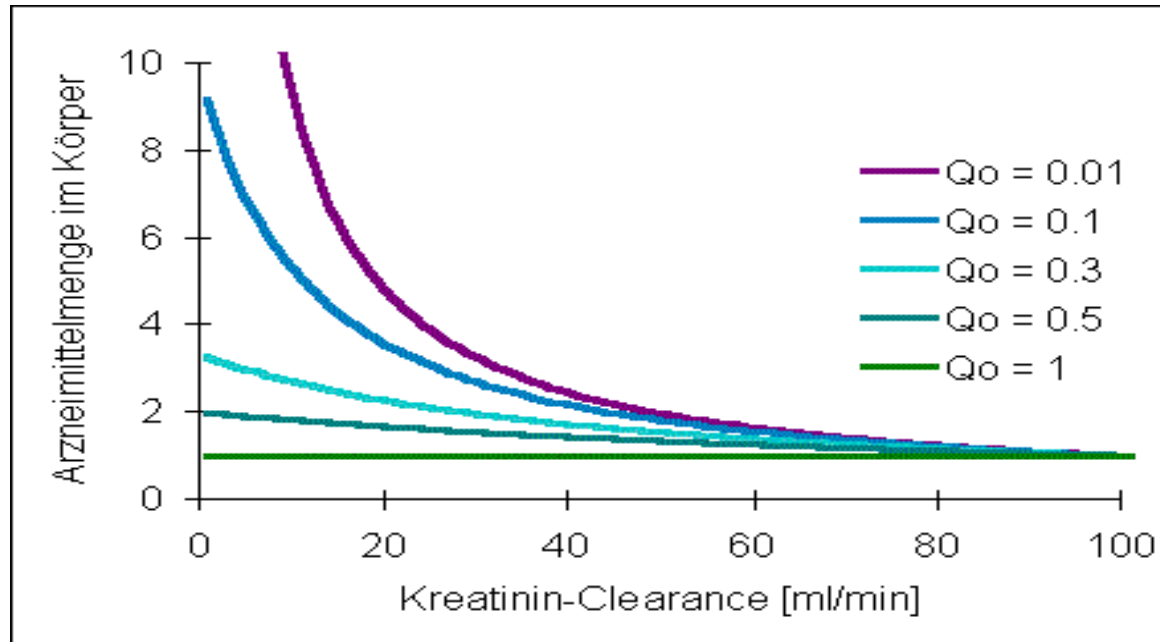
GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; S_{Cr} : Serum-Kreatinin in mg/dl; Alter: in Jahren; BUN: Harnstoff-Stickstoff in mg/dl ($\times 2,14 =$ Harnstoff); Alb: Serum-Albumin in g/dl

Clearance eines Zytostatikums

- Totale Arzneimittel-Clearance = renale Clearance + hepatische Clearance
- Anteil der Niere ist substanzspezifisch, wobei:
 - $1 - Q_0$ = bioverfügbarer Anteil bei normaler Nierenfunktion, welcher in aktiver Form renal eliminiert wird
 - Q_0 = Extrarenal ausgeschiedener Dosisanteil bei normaler Nierenfunktion: errechnet sich als: $Q_0 = \frac{T_{1/2} \text{ Normale Nierenfkt}}{T_{1/2} \text{ Anurie}}$

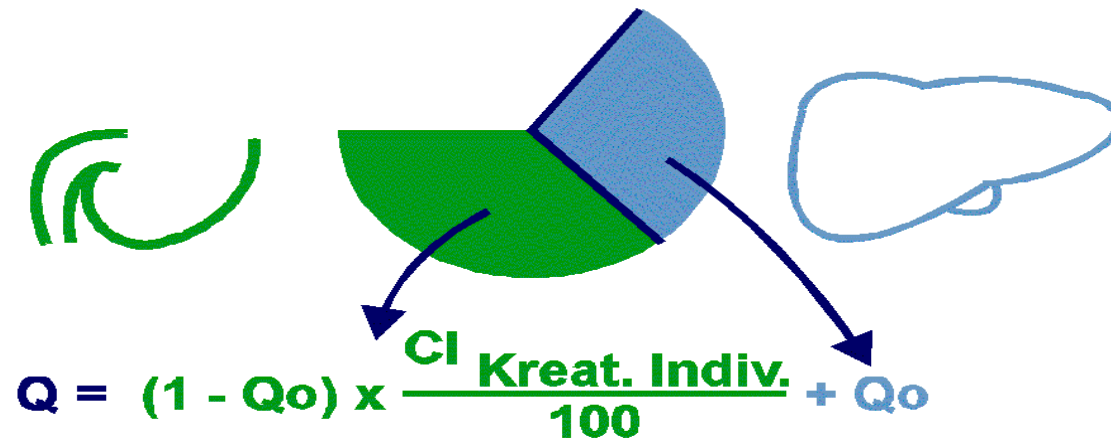


Q₀ und Niereninsuffizienz



- Bei einer Krea-Clearance < 50 ml/Min steigt die Arzneimittelmenge im Körper für Pharmaka mit niedrigem Q₀ stark an. Korrekturen in Dosis oder Dosierintervall sind erforderlich

Individuelle Ausscheidungskapazität bei Niereninsuffizienz



- Bei Kenntnis der geschätzten Kreatinin-Clearance kann die individuelle Ausscheidungskapazität Q für ein bestimmtes Arzneimittel einfach berechnet werden.

Dettli L. The kidney in pre-clinical and clinical pharmacokinetics. Jpn J Clin Pharmacol Ther 1984;15:241-54.

Individuelle Halbwertzeit zur Anpassung des Dosierintervalls

$$\text{Individuelle HWZ (h)} = \frac{\text{HWZ bei normaler Nierenfunktion (h)} \times 100}{\text{Individuelle Ausscheidungskapazität (\%)}}$$

Beispiel: Cylophosphamid

- Q_0 : 0,5
- HWZ aktive Metaboliten: 7 h
 - Phosphoramidmustard 9 h
 - Nornitrogenmustard 3,3 h
- Patient: 60 jährige Frau, 72 kg, S-Krea: 3,2 mg/dl
- → Krea-Clearance: 21 ml/Min; geschätzte individuelle Ausscheidungskapazität: 61% eines Nierengesunden; geschätzte Eliminations-HWZ: 11,6 h
- **Dosisoptimierung:**
 - Erniedrigung der Erhaltungsdosis auf 61% der Dosis eines Nierengesunden oder Verlängerung des Dosierungsintervalls um den Faktor 1,7.

-
- <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/dosing/>

Prof. Walter E. Haefeli
Abteilung Innere Medizin VI
Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie
Universitätsklinikum
Im Neuenheimer Feld 410
D - 69120 Heidelberg
Tel.: + 0049 6221 56 8722, Fax: + 0049 6221 56 4642
walter_emil_haefeli@med.uni-heidelberg.de

**Anti-neoplastische Therapie auch bei
fortgeschrittener Niereninsuffizienz –
Eine Herausforderung, die wir annehmen müssen!**

- Erhöhte Inzidenz von Malignomen bei Dialysepatienten und Nierentransplantierten
 - Zunahme von Nierenfunktionsstörungen in der Bevölkerung (globale Epidemie des Nierenversagens), v.a. bei Älteren
 - Dialysepatienten können von Chemotherapie profitieren (Ulmer Erfahrungen)
-

Anti-neoplastische Therapie – weitere renale Komplikationen

- Radiogene Nephropathie (Beckenbestrahlung)
 - Knochenmarkstransplantation:
 - ANV, veno-okklusives Syndrom
 - Hämoglobinurie nach Infusion kryokonservierter Knochenmarkszellen (DMSO)
 - Parenchyminvasion von Tumoren
 - Tumor-lysesyndrom
 - Glomeruläre Erkrankungen (Collapsing glomerulonephritis) durch **Bisphosphonate (Pamidronat)**
 - Thrombotische Mikroangiopathie (HUS, TTP): **Mitomycin C, Gemcitabin, Cyclosporin A**
 - SIADH
-