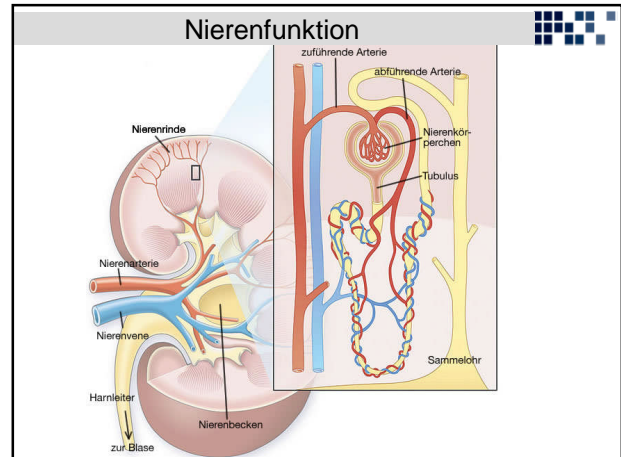


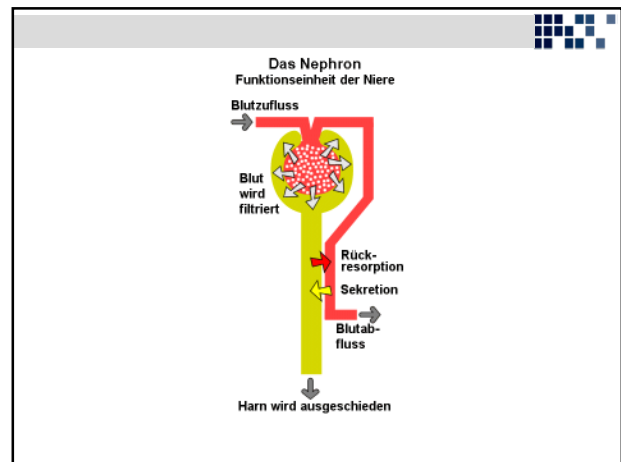
# Nephiro- und Hepatoxizität in der Krebsbehandlung

**Dr. Carsten Oetzel**  
Onkologische Praxis  
an der Wertach  
Bobingen / Augsburg



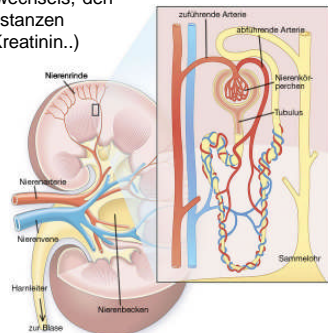
## Nach diesem Vortrag

- Kennen Sie DAS nephrotoxische Medikament und können prophylaktische Maßnahmen benennen.
- Wissen bei welchen Medikamenten eine regelmäßige Urin-Untersuchung (U-Stix) erfolgen sollte und warum
- Welche Prophylaxe mit Cyclophosphamid und Ifosfamid wann sinnvoll sind.



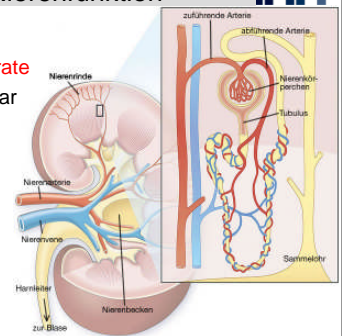
## Messung der Nierenfunktion

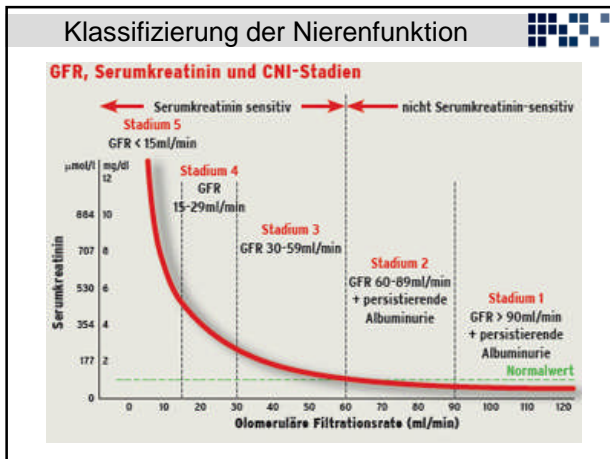
- Ausscheidung von
  - Endprodukten des Stoffwechsels, den sog. harnpflichtigen Substanzen (Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin..)
  - Medikamenten
- Regulation von
  - Wasserhaushalt
  - Elektrolythaushalt
  - Säure-Basen-Haushalt
- Bildung von
  - Erythropoetin
  - Renin
  - Calcitriol
- Gluconeogenese



## Messung der Nierenfunktion

- **Glomeruläre Filtrationsrate**
  - Nicht einfach messbar
  - Normal 120 ml/min
- **Kreatinin**
  - Nicht sehr präzise
  - Normal <1,4 g/dl
- **Kreatinin-Clearance**
  - Messung (24h-SU) Fehleranfällig
  - Berechnen Cockcroft-Gault-Formel, MDRD





### Medikament deren Dosis angepasst werden sollte

Arsenic trioxide	Eribulin	<b>Methotrexate</b>
Bleomycin	Etoposide	<b>Mitomycin</b>
Capecitabine	Fludarabine	Oxaliplatin
<b>Carboplatin</b>	Hydroxyurea	Pentostatin
<b>Cisplatin</b>	<b>Ifosfamide</b>	<b>Pemetrexed</b>
Cladribine	Irinotecan	Sorafenib
Cyclophosphamide	Lenalidomide	<b>Streptozocin</b>
Cytarabine (high dose)	Lomustine	Topotecan
Daunorubicin	Melphalan	Vandetanib
Epirubicin		

Merchan et al., UpToDate 2012

Frau M. hat wegen ihres Diabetes Mellitus eine Niereninsuffizienz (Krea 2,3 mg/dl) und soll eine Chemotherapie bekommen. Sie macht sich Sorgen und fragt, ob sie eventuell bald an die Dialyse muss. Sie bekommt:

- FOLFOX 4 adjuvant bei Kolonkarzinom
- FEC adjuvant bei Mammakarzinom
- Cisplatin/5FU bei Ösophaguskarzinom
- Carboplatin/Pemetrexed bei NSCLC

### Nieren schädigende Substanzen

Medikament	Inzidenz	Bemerkung
Bevacizumab	++	Proteinurie
Cisplatin	+++	Akut Tubulär, GFR↓, Mg↓
Carboplatin	+	GFR↓, Mg↓
Gemcitabine	(+)	ANV und TTP/HUS
Ifosfamid	+++	Tubulärer Schaden
Mitomycin C	++	Monate, Kumulative Dosis
Methotrexat	+	Hochdosiert (>1 g/m <sup>2</sup> )
Nitrosurea	++	Carmustin, Lomustin
Pemetrexed	(+)	Akute tubuläre Nekrose
Streptozocin	+++	Tubulärer Schaden

Merchan et al., UpToDate 2012

### Medikament deren Dosis angepasst werden sollte

Arsenic trioxide	Eribulin	Methotrexate
Bleomycin	Etoposide	Mitomycin
Capecitabine	Fludarabine	Oxaliplatin
Carboplatin	Hydroxyurea	Pentostatin
Cisplatin	Ifosfamide	Pemetrexed
Cladribine	Irinotecan	Sorafenib
Cyclophosphamide	Lenalidomide	Streptozocin
Cytarabine (high dose)	Lomustine	Topotecan
Daunorubicin	Melphalan	Vandetanib
Epirubicin		

Merchan et al., UpToDate 2012

### Nieren schädigende Substanzen

Medikament	Inzidenz	Bemerkung
Bevacizumab	++	Proteinurie
<b>Cisplatin</b>	<b>+++</b>	<b>Akut Tubulär, GFR↓, Mg↓</b>
Carboplatin	+	GFR↓, Mg↓
Gemcitabine	(+)	ANV und TTP/HUS
Ifosfamid	+++	Tubulärer Schaden
Mitomycin C	++	Monate, Kumulative Dosis
Methotrexat	+	Hochdosiert (>1 g/m <sup>2</sup> )
Nitrosurea	++	Carmustin, Lomustin
Pemetrexed	(+)	Akute tubuläre Nekrose
Streptozocin	+++	Tubulärer Schaden

Merchan et al., UpToDate 2012

Herr S. bekommt wegen eines Ösophaguskarzinoms Cisplatin und 5-FU.

- Was empfehlen Sie zur Prävention der Nierenschädigung?

### Prävention Cisplatinnephrotox.


Präventionsmaßnahme	Nutzen
Hydrierung und Diurese	+++
Osmodiurese mit Mannitol	+++
Verlängerung der Infusionsdauer	++
Amifostingabe	++
3%iger NaCl-Lösung als Trägerlösung	+
Chronopharmakologische Applikation	+
Theophyllingabe	+
Dimesnagabe	(+)

Lipp et al , www.onkodin.de

### Cisplatin

- Über Niere ausgeschieden
- Vor allem Tubulär (Ctr1 und OCT2)
- Dort auch Schädigung
- Häufig Magnesium-und Kaliummangel

$$\begin{array}{c}
 \text{Cl} \quad \text{NH}_3 \\
 \diagdown \quad / \\
 \text{Pt} \\
 / \quad \diagdown \\
 \text{Cl} \quad \text{NH}_3
 \end{array}$$



- Hydrierung
  - NaCl 0,9% -Lösung + 20 mmol Kaliumchlorid/l und 2 g Magnesiumsulfat/l
  - 1000 ml vor
  - 3000 ml nach Cisplatin
- Osmodiretikum
  - Manitol 20% 125-250 ml vor und nach Cisplatin

Nach Lipp et al , www.onkodin.de

### Risikofaktoren Cisplatinnephrotox.

- Kumulative Dosis (>450 mg/m<sup>2</sup>)
- Vorbestehende Nierenerkrankung
- Dehydrierung
- Herzinsuffizienz, Ödeme, Aszites
- Anämie
- Nephrotoxische Substanzen
- Keine Dosisanpassung an Nierenfunktion

Launay-Vacher et al, IRMA-Study, Cancer 2007

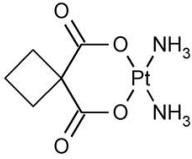
### Nieren schädigende Substanzen


Medikament	Inzidenz	Bemerkung
Bevacizumab	++	Proteinurie
Cisplatin	+++	Akut Tubulär, GFR↓, Mg↓
<b>Carboplatin</b>	<b>+</b>	<b>GFR↓, Mg↓</b>
Gemcitabine	(+)	ANV und TTP/HUS
Ifosfamid	+++	Tubulärer Schaden
Mitomycin C	++	Monate, Kumulative Dosis
Methotrexat	+	Hochdosiert (>1 g/m <sup>2</sup> )
Nitrosurea	++	Carmustin, Lomustin
Pemetrexed	(+)	Akute tubuläre Nekrose
Streptozocin	+++	Tubulärer Schaden

Merchan et al , UpToDate 2012

### Carboplatin

- Dosierung nach AUC  
Dosis = Ziel-AUC x GFR +25
- GFR  
Berechnet nach Calvert-Cockcroft  
Kreatinin max. 0,7 mg/dl  
GFR max. 125 ml/min
- Maximaldosis  
AUC 6: 900 mg  
AUC 5: 750 mg  
AUC 4: 600 mg

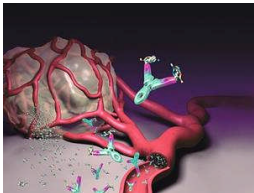





Merchan et al, UpToDate 2012; FDA; GOG

### Bevacizumab und andere VEGFR-AG

- Angiogenesehemmer  
Antikörper gegen  
Vascular Endothelial  
Growth Factor (VEGF)
- Proteinurie
  - 21-63%
  - Nephrotische Syndrom ca. 2%
  - Ursache unklar  
(Mikroangiopathie)



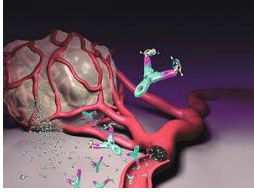



Frau M. bekommt wegen eines metastasierten Kolonkarzinoms Bevacizumab/FOLFORINOX. Sie habe bemerkt, dass sie die Einzige sei, deren Urin jedes Mal kontrolliert würde.

- Warum eigentlich?

### Bevacizumab

- Kontrolle vor jeder Gabe
- Bei ++ im Teststreifen  
24h-Sammelurin auf  
Eiweiß
- Bei Proteinurie >2 g/24 h  
Therapiepause
- Bei Nephrotisches Syndrom  
(>3-3,5 g/24 h, Hypoproteinämie  
Ödeme)  
Abbruch der Therapie





### Nieren schädigende Substanzen

Medikament	Inzidenz	Bemerkung
<b>Bevacizumab</b>	<b>++</b>	<b>Proteinurie</b>
Cisplatin	+++	Akut Tubulär, GFR↓, Mg↓
Carboplatin	+	GFR↓, Mg↓
Gemcitabine	(+)	ANV und TTP/HUS
Ifosfamid	+++	Tubulärer Schaden
Mitomycin C	++	Monate, Kumulative Dosis
Methotrexat	+	Hochdosiert (>1 g/m²)
Nitrosurea	++	Carmustin, Lomustin
Pemetrexed	(+)	Akute tubuläre Nekrose
Streptozocin	+++	Tubulärer Schaden

Merchan et al, UpToDate 2012

### Nieren schädigende Substanzen

Medikament	Inzidenz	Bemerkung
Bevacizumab	++	Proteinurie
Cisplatin	+++	Akut Tubulär, GFR↓, Mg↓
Carboplatin	+	GFR↓, Mg↓
Gemcitabine	(+)	ANV und TTP/HUS
<b>Ifosfamid</b>	<b>+++</b>	<b>Tubulärer Schaden</b>
Mitomycin C	++	Monate, Kumulative Dosis
Methotrexat	+	Hochdosiert (>1 g/m²)
Nitrosurea	++	Carmustin, Lomustin
Pemetrexed	(+)	Akute tubuläre Nekrose
Streptozocin	+++	Tubulärer Schaden

Merchan et al, UpToDate 2012

**Ifosfamid**

- Alkylanz wie Cyclophosphamid
- Tubulusschaden
- Proximal renale tubuläre Azidose
  - Metabolische Azidose durch Bikarbonatverlust
  - Diagnose: U-pH, Glukosurie, Proteinurie, BGA
  - Therapie: Substitution von Bikarbonat und Flüssigkeit

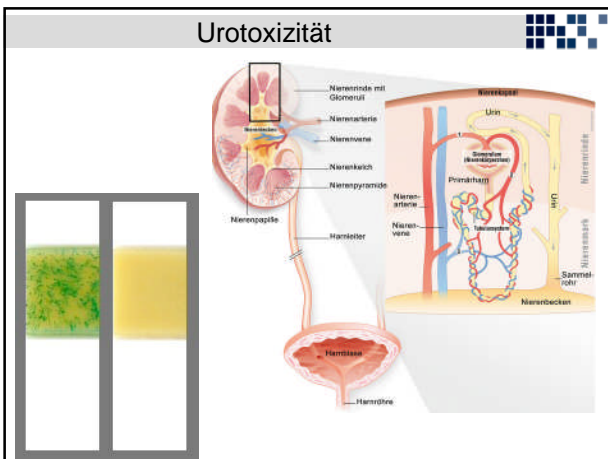


- **Ifosfamid** < 3g/m<sup>2</sup>/d
- **Cyclophosphamid** < 60 mg/kg bzw. 750 mg/m<sup>2</sup> oder bis 2 g/m<sup>2</sup> (ASCO)

- Mesna 20% der Dosis als Bolus i.v. Stunde 0, +4 und +8 oder
- Mesna 40% der Dosis als Bolus i.v. Stunde 0 Mesna 40% der Dosis p.o. Stunde +2 und +6
- Kein Mesna (ASCO)

Nach Supportivtherapie bei mal. Erkrankungen, 2005; ASCO Guidelines 2002

**Urotoxizität**



- **Cyclophosphamid** > 60 mg/kg
  - Mesna 50% der Dosis als Bolus i.v. Stunde 0, +3, +6 und +9 und Mesna 100% Dauerinfusion über 24 h

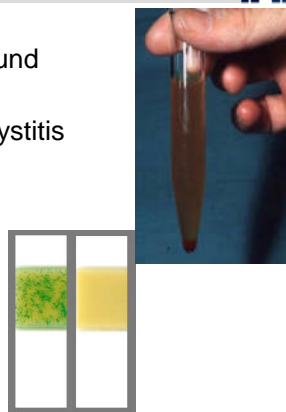
- **Ifosfamid** >3 g/m<sup>2</sup>/24 h
  - Mesna 20% der Dosis als Bolus i.v. Stunde 0 + Mesna 50% (bei 3-5 g/m<sup>2</sup>/24 ) bzw. Mesna 100% (>5 g/m<sup>2</sup>/24h) der Dosis ab Stunde 0 bis 12 h nach Ifosfamid kontinuierlich i.v.

Nach Supportivtherapie bei mal. Erkrankungen, 2005; ASCO Guidelines 2002

**Alkylantien**

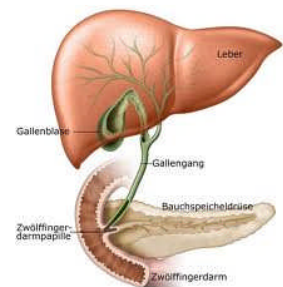
**Cyclophosphamid und Ifosfamid**

- Hämorrhagische Zystitis Mikro- oder Makrohämaturie bis hin zu Bluttransfusion
- Prophylaxe?



**Leberfunktion**

- Syntheseleistung
  - Glukose, Eiweiße, Albumin, Gerinnungsfaktoren, Akute-Phase-Proteine
- Speicher
  - Glukose, Fett, Vitamine
- Bildung der Galle
  - Verdauung
- Abbau und Entgiftung



### Leberfunktion

- Abbau und Entgiftung
  - Bilirubin
  - Ammoniak zu Harnstoff
  - Medikamente
- Arzneimittelmetabolismus
  - Phase 1 (Umwandlung)
    - Oxidation, Reduktion, Hydrolase
    - Cytochrom p 450-System
  - Phase 2 (Konjugation, Wasserlöslich)
    - Konjugation mit Glucuronsäure, Schwefelsäure, Acyl o. Acetylresten, Aminosäuren, Methylgruppen, Glutathion

### Hepatotoxische Antineoplastika

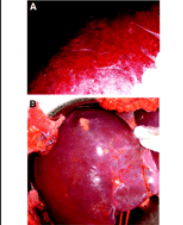
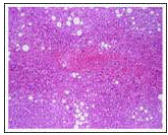
Anthracyclines	Cytarabine	Gefitinib	Mitomycin
Arsenic trioxide	Dacarbazine	Gemcitabine	Mitoxantrone
Asparaginase	Dactinomycin	Hydroxyurea	Nilotinib
Axitinib	Dasatinib	Ifosfamide	Nitrosoureas
Azathioprine	Docetaxel	Imatinib	Paclitaxel
Bleomycin	Eribulin	Ipilimumab	Pazopanib
Bortezomib	Erlotinib	Irinotecan	Platinumderivate
Cabazitaxel	Etoposide	Ixabepilone	Procarbazine
Capecitabine	Everolimus	Lapatinib	Sorafenib
Crizotinib	Floxuridine	Mercaptopurine	Sunitinib
Cyclophosphamide	Fluorouracil	Methotrexate	Temsirolimus

### Mechanismus der Leberschädigung

- Meist Idiosynkratisch
- Akut Leberschädigung
  - zytotoxisch (Steatose/Nekrose)
  - Cholestatisch
- Chronische Leberschädigung (Fibrose/Zirrhose)
- Venookklusiv-Disease
- Immunologisch

### Oxaliplatin

- Oxaliplatin und Fluorouracil neoadjuvant bei hepatisch metastasiertem KRK
- Blue Liver Syndrom
  - Schädigung der Endothelzellen der Sinusoide
  - Je länger desto mehr
  - Keine Dosisreduktion notwendig
- Mehr als 6 Zyklen führen zu einer erhöhten postoperativen Morbidität aber nicht Mortalität


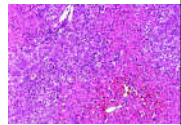



Van der Pool et al, Supportiv Oncology 2011

Mechanismus	Labor
Akute Zytotoxisch	GOT/GPT
Akut Cholestatisch	AP/GGT
Chronische Schädigung	Albumin/Quick/Cholinesterase
SOS / VOD (Venenerschluss)	Subakutes Leberversagen

### Irinotecan

- Irinotecan und Fluorouracil neoadjuvant bei hepatisch metastasiertem KRK
- Chemotherapie assoziierte Steatosis hepatis
  - 5-FU Akkumulation von Fett
  - Irinotecan Entzündungskaskade
  - Mehr bei Übergewichtigen
- Steatosis hepatis möglicherweise mit erhöhter Mortalität (15% vs 1%)

Van der Pool et al, Supportiv Oncology 2011

Hepatotoxische Antineoplastika			
<b>Anthracyclines</b>	Cytarabine	Gefitinib	Mitomycin
Arsenic trioxide	Dacarbazine	Gemcitabine	Mitoxantrone
Asparaginase	Dactinomycin	Hydroxyurea	<b>Nilotinib</b>
<b>Axitinib</b>	Dasatinib	Ifosfamide	Nitrosoureas
Azathioprine	<b>Docetaxel</b>	<b>Imatinib</b>	<b>Paclitaxel</b>
Bleomycin	Eribulin	Ipilimumab	<b>Pazopanib</b>
<b>Bortezomib</b>	<b>Erlotinib</b>	Irinotecan	Platinumperivate
Cabazitaxel	Etoposide	<b>Ixabepilone</b>	<b>Procarbazine</b>
Capecitabine	Everolimus	<b>Lapatinib</b>	Sorafenib
Crizotinib	Floxuridine	Mercaptopurine	Sunitinib
Cyclophosphamide	Fluorouracil	Methotrexate	<b>Temsirolimus</b>

### Nach diesem Vortrag

- Kennen Sie DAS nephrotoxische Medikament und können prophylaktische Maßnahmen benennen.
- Wissen bei welchen Medikamenten eine regelmäßige Urin-Untersuchung (U-Stix) erfolgen sollte und warum
- Welche Prophylaxe mit Cyclophosphamid und Ifosfamid wann sinnvoll sind.

### Hepatotoxizität für die Praxis

- Kontrollen (mind. 1 x pro Monat)
- Vorgehen bei Leberwerterhöhung
- Kontrolle einer Hepatitis oder anderen Ursache einer Leberwerterhöhung
- Bei GOT/GPT/GGT/AP < 5-Fache meist keine Dosisreduktion notwendig (aber immer nachschlagen!)
- Bei Bilirubinerhöhung immer Abklärung (Cholestase) und Nachschlagen

Fazit und Frage