

Terminales Nierenversagen nach Sarkomtherapie

End-stage renal disease after sarcoma therapy

Fall 3/2014

28.3.2014

**Nephrologie
Onkologie**

**Dorothea Baumann¹, Kerstin Amann², Eberhard Schlatter³, Giuliano Ciarimboli³, Hans-Georg Kopp¹,
Martin Müller¹, Torsten Kluba⁴, Gellert Bakos⁵, Isabell Steinke⁶, Hanno Bunz¹, Peter Weyrich¹,
Ferruh Artunc¹**

¹ Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen

² Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen

³ Medizinische Klinik D, Experimentelle Nephrologie, Universitätsklinikum Münster

⁴ Orthopädische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen

⁵ Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Tübingen

⁶ Dialysezentrum Filderstadt



Einleitung

- > Eine Niereninsuffizienz findet sich häufig bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen, die durch den Tumor selbst und/oder durch Therapien bedingt sein kann.
- > Malignome können die Niere durch ein Tumor-Lyse-Syndrom, durch Infiltration, Paraproteinämie, sekundäre Glomerulopathien oder obstruktive Störungen schädigen [1].
- > Manche Chemotherapeutika können nephrotoxische Effekte ausüben, die auf speziellen Schädigungsmechanismen innerhalb der Niere beruhen.
- > Wir berichten über einen 67-jährigen Patienten, bei dem es nach Beendigung einer erfolgreichen Radiochemotherapie zu einem progredienten Nierenversagen kam.

Kasuistik | Anamnese

- > Vorstellung in der Orthopädischen Klinik aufgrund eines seit einem Jahr bestehenden subfaszialen Weichteiltumors des rechten ventralen Oberschenkels, den der Patient selber tasten konnte und der nun größenprogredient war.
 - > Es bestanden keine B-Symptome oder sensomotorischen Defizite.

- > **Vorerkrankungen**
 - > arterielle Hypertonie
 - > Hypercholesterinämie
 - > allergische Rhinitis und diverse Nahrungsmittelallergien

- > **Medikation**
 - > Irbesartan/Hydrochlorothiazid 300/25 mg 1-0-0
 - > Atorvastatin 20 mg 0-0-1
 - > ASS 100 mg 1-0-0

Kasuistik | Körperlicher Untersuchungsbefund

- > 67 Jahre, Gewicht 95 kg bei 175 cm Körpergröße, BMI 31 kg/m²
- > **Cor**
 - > Herztöne rein, Herzfrequenz 76/min, Blutdruck 130/70 mm Hg
- > **Pulmo**
 - > Vesikuläres Atemgeräusch bds. seitengleich, keine Nebengeräusche, keine Dämpfung
- > **Abdomen**
 - > Bauchdecke weich, Darmgeräusche regelrecht, kein Druckschmerz, keine Organomegalie
- > **Extremitäten**
 - > Am rechten ventralen Oberschenkel sicht- und tastbare, verschiebliche, ca. 5 cm große Raumforderung; Durchblutung, Motorik und Sensorik intakt
 - > Kein Klopfschmerz über der Wirbelsäule und den Nierenlagern
- > **Neurologischer Status**
 - > Keine Auffälligkeiten

Kasuistik | Diagnostik | Labor bei Aufnahme

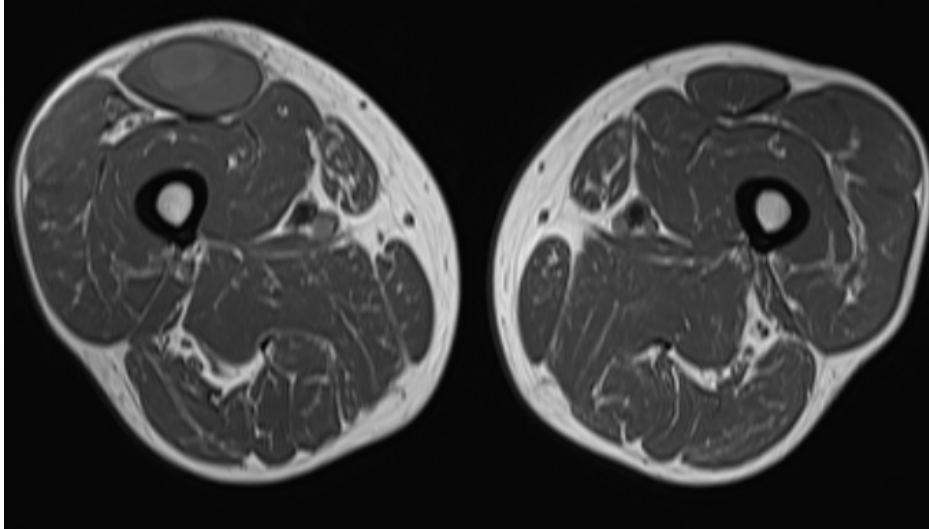
Parameter	Wert	Referenzbereich	Parameter	Wert	Referenzbereich
Leukozyten [1/ μ l]	6630	4000 - 9500	Natrium [mmol/l]	145	136 - 148
Hämoglobin [g/dl]	13,2	12,0 - 16,0	Kalium [mmol/l]	4,1	3,5 - 4,8
Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH) [pg]	30,1	27 - 34	Kalzium [mmol/l]	2,2	2,1 - 2,3
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) [fl]	87,9	80 - 93	Phosphat [mmol/l]	n.e.	0,8 - 1,5
Thrombozyten [Tausd/ μ l]	243	150 - 450	C-reaktives Protein [mg/dl]	4,19	< 0,5
International Normalized Ratio (INR)	1,0	< 1,2	Gesamteiweiß [g/dl]	7,6	6,5 - 8,5
Partielle Thrombin-Zeit (PTT) [sec.]	31	< 40	pH venös	n.e.	7,34 - 7,43
Kreatinin [mg/dl]	0,8	0,6 - 1,1	pCO ₂	n.e.	35 - 45
MDRD-GFR [ml/min/1,73 m ²]	96	> 60	Standard-Bicarbonat [mmol/l]	n.e.	20 - 25
Harnstoff [mg/dl]	42	12 - 46	Basenüberschuss [mmol/l]	n.e.	-3 - +2

MDRD-GFR = Modification of diet in renal disease-glomeruläre Filtrationsraten.
n.e. = nicht erhoben

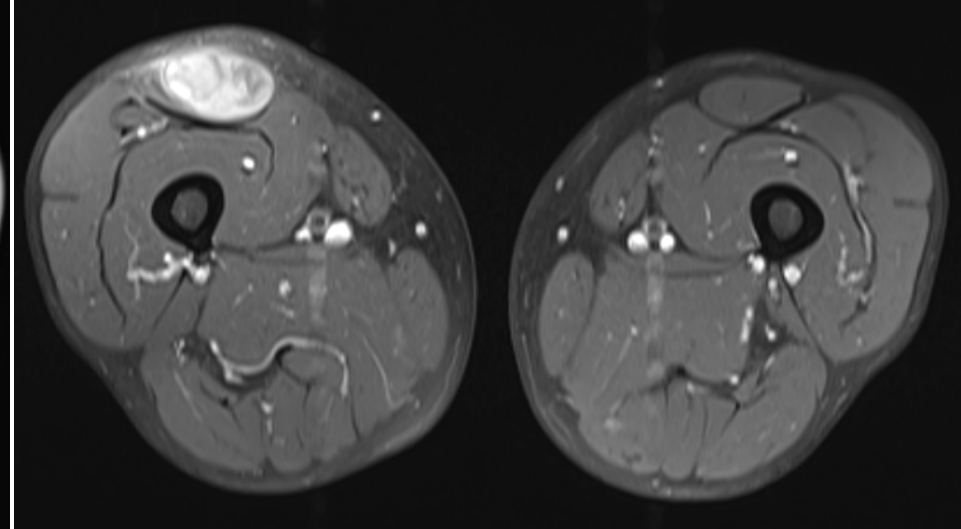


Kasuistik | Diagnostik | MRT Oberschenkel

> Ihr Befund?



T1-Wichtung



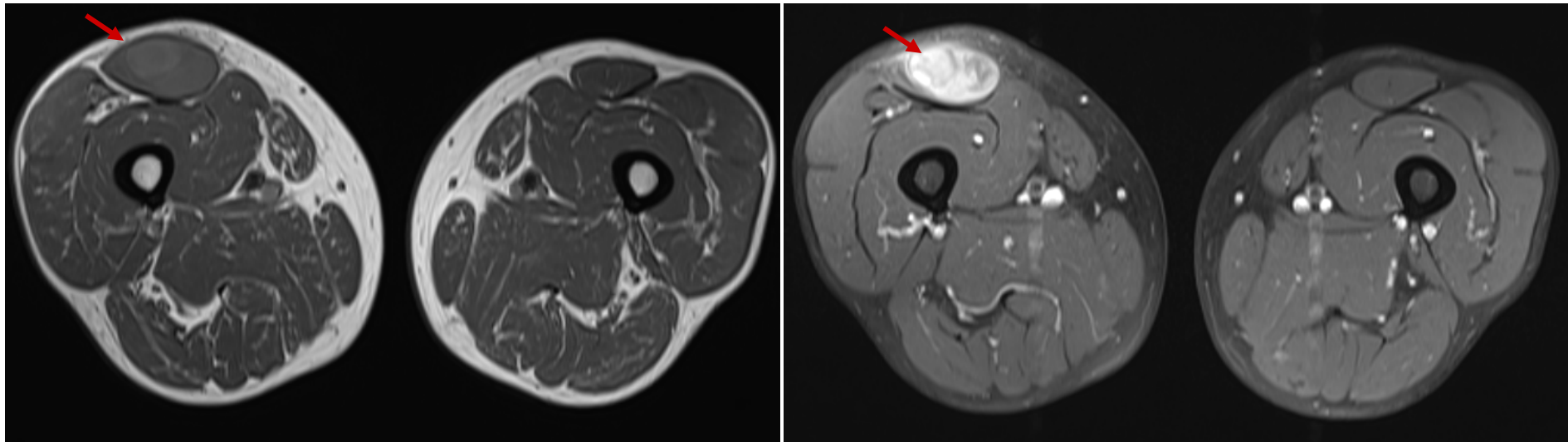
T2-Wichtung nach Gabe von Kontrastmittel

MRT, Magnet-Resonanz-Tomographie



Kasuistik | Diagnostik | MRT Oberschenkel

- > ca. 5 cm langer, subfasziärer, Kontrastmittel-aufnehmender Weichteiltumor des ventralen mittleren Oberschenkels (Pfeil)



T1-Wichtung

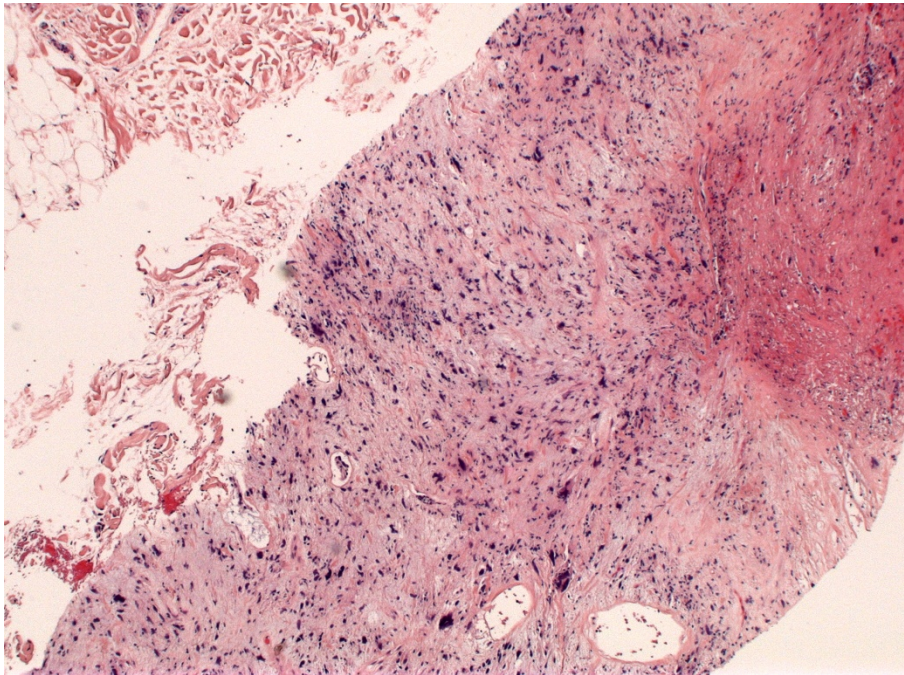
T2-Wichtung nach Gabe von Kontrastmittel

- > Staging-CT zeigte keinen Hinweis auf eine weitere Ausbreitung.

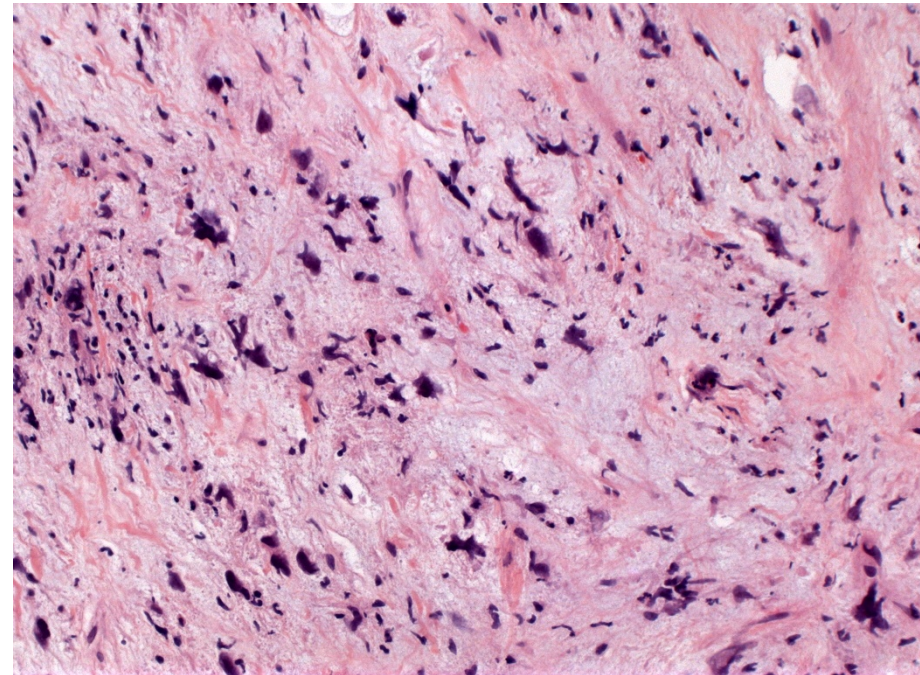
MRT, Magnet-Resonanz-Tomographie



Kasuistik | Diagnostik | Histopathologie der Probebiopsie aus dem Tumor



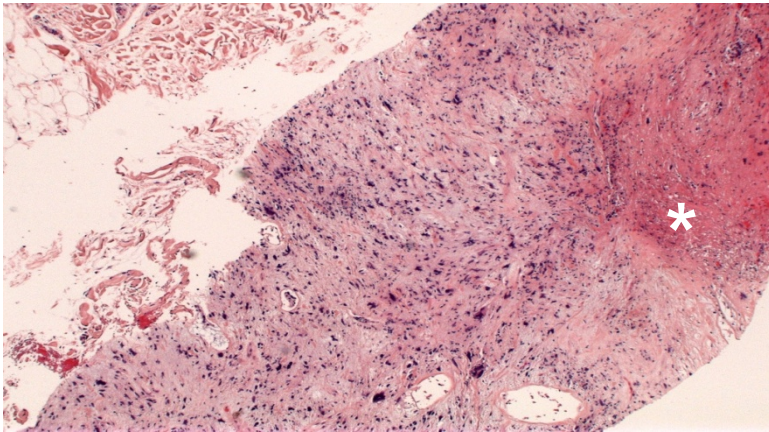
Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung, 5x-Vergrößerung



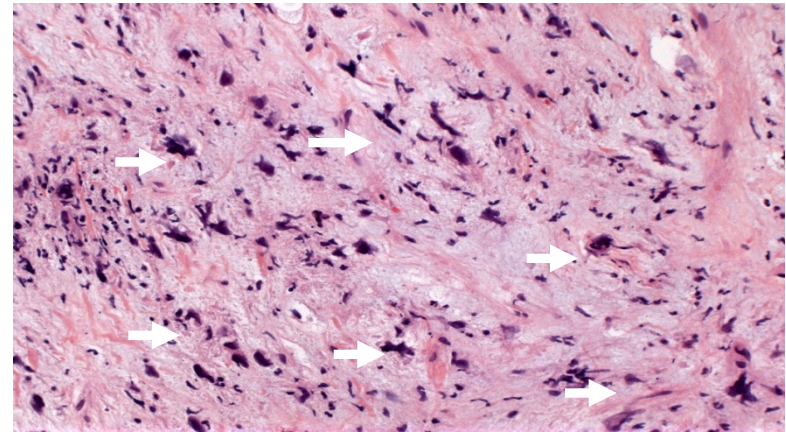
HE-Färbung, 20x-Vergrößerung

> Ihr Befund?

Kasuistik | Diagnostik | Histopathologie der Probebiopsie aus dem Tumor



Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung, 5x-Vergrößerung



HE-Färbung, 20x-Vergrößerung

- > **Deskriptive Diagnose:**
high-grade (eingeblutete Nekrosen *), polymorphes (bezogen auf die Zellform, Pfeile), myxoides Sarkom ohne eindeutige Linien-Differenzierung.
- > Proliferationsrate MIB-1 20% (Made in Borstel Antikörper Nr. 1).
Keine Expression von CD34, Desmin, Caldesmon, Panzytokeratin, S-100.
TNM-Stadium T2b N0 M0 (Tumorgröße [T] >5 cm, kein Lymphknotenbefall [N], keine Metastasen [M], AJCC-Stadium III [American Joint Committee of Cancer]).
- > Der Tumor wäre insgesamt mit einem Myxofibrosarkom vereinbar, eine definitive Diagnose ist bei einer eingeschränkten Repräsentanz am Biopsat nicht sicher zu stellen.

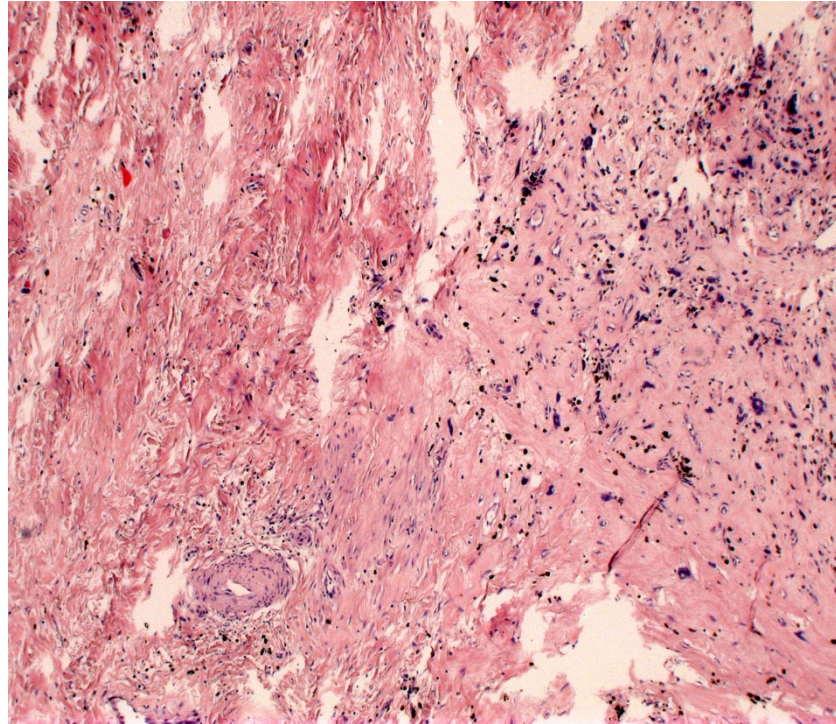
Kasuistik | Sarkomtherapie

- > Interdisziplinäre Sarkomkonferenz:
 - > Neoadjuvante Therapie nach IAWS(Internationale Arbeitsgruppe Weichteilsarkome)-Registerprotokoll vor Resektion empfohlen

- > Neoadjuvante Behandlung nach Protokoll der IAWS-Studie 2006
 - > Neoadjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid über 2 Monate
 - > Appliziert wurden 3 Zyklen Doxorubicin (60 mg/m², d1) und Ifosfamid (3 g/m², d1-3)
 - > Neoadjuvante Radiochemotherapie über weitere 2 Monate
 - appliziert wurden 5 x 1,8 Gy/Wo bis 50,4 Gy Zielvolumendosis. 6 Megavolt Photonen.
 - zudem wurde an d1+2 Ifosfamid 3 g/m² appliziert
 - 2 x / Woche erhielt der Patient regionale Hyperthermie (insgesamt 8 Applikationen)
 - > Komplikationen während der Chemotherapie: prolongierte Aplasie sowie Anstieg der Plasma-Kreatinin-Konzentration

- > En-bloc-Resektion des Sarkoms 5 Monate nach Diagnosestellung
 - > Postoperatives Staging: ypT1b, pNX, lokal R0, L0, V0, Tumorgrad: GX (Z.n. neoadjuvanter Therapie)

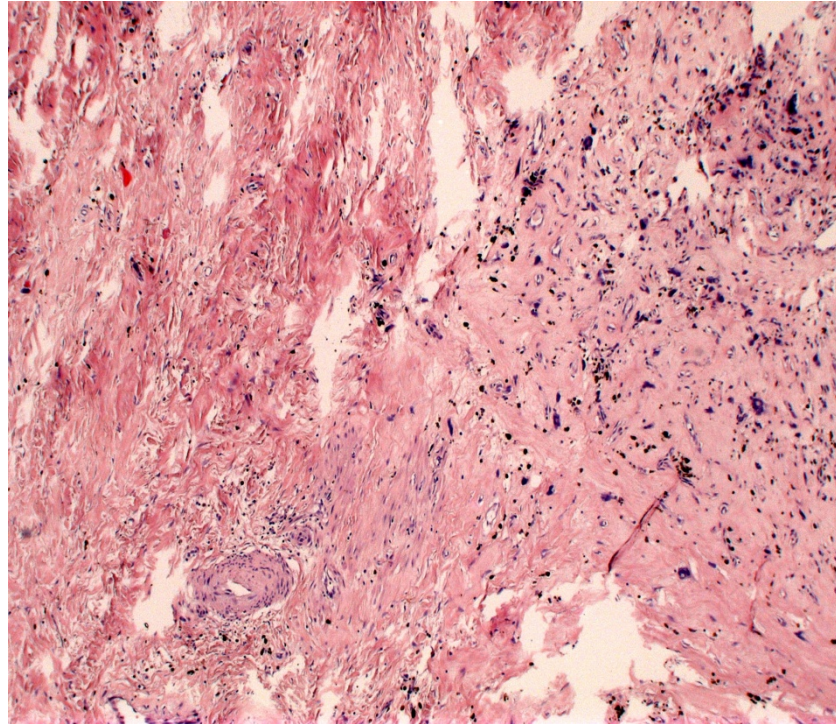
Kasuistik | Diagnostik | Histopathologie des Tumors postoperativ



HE-Färbung, 5x-Vergrößerung

> Ihr Befund?

Kasuistik | Diagnostik | Histopathologie des Tumors postoperativ

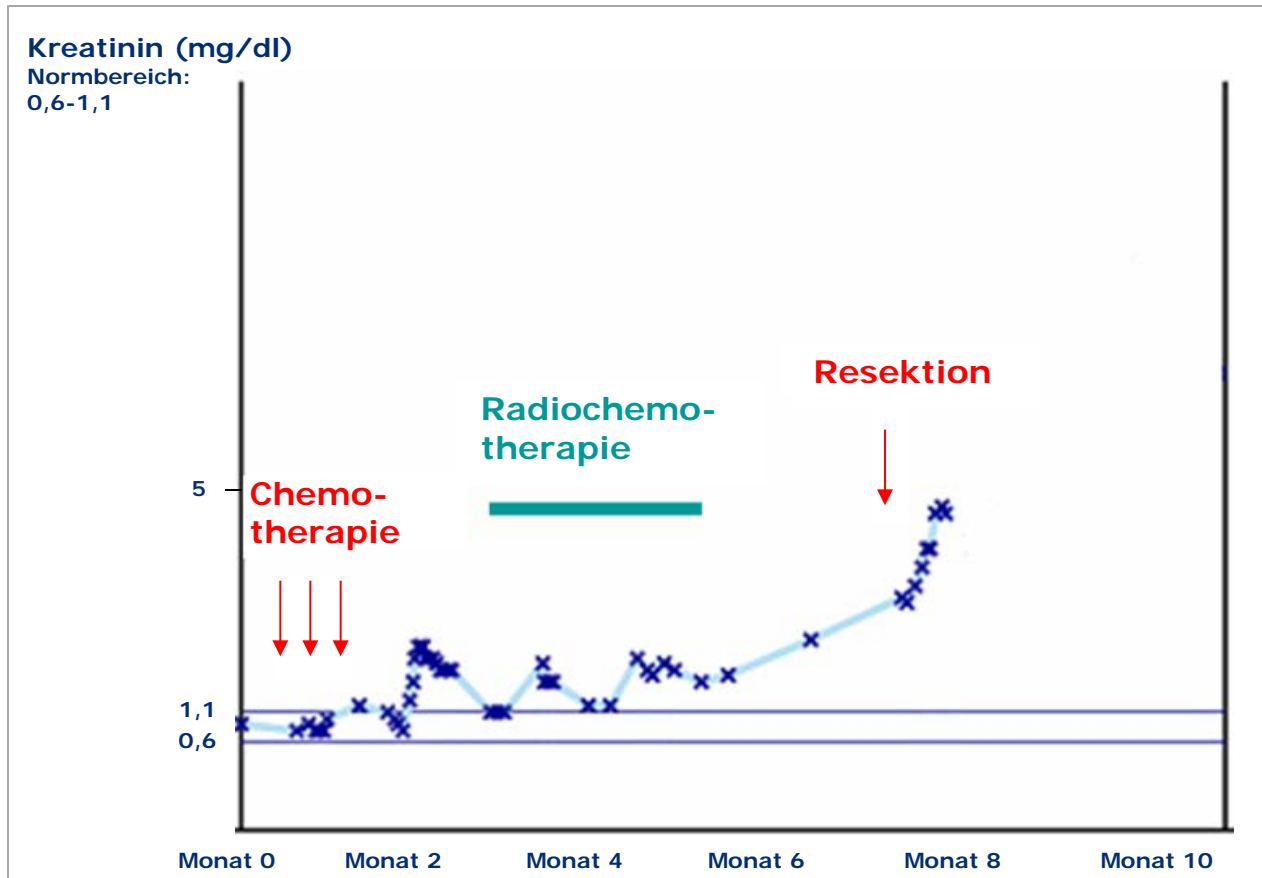


HE-Färbung, 5x-Vergrößerung

- > Postoperatives Resektat (R0)
- > Rechts Resttumorgewebe (<5% der Proben), links hyalines narbig-nekrotisches Gewebe

Kasuistik | Nierenfunktion

- > Im weiteren postoperativen Verlauf kam es zu einem zunehmenden Anstieg der Plasma-Kreatinin-Konzentration bis 4,5 mg/dl



Kasuistik | Diagnostik | Laboruntersuchungen

Parameter	Wert	Referenzbereich	Parameter	Wert	Referenzbereich
Leukozyten [1/ μ l]	6600	4000 - 9500	Natrium [mmol/l]	145	136 - 148
Hämoglobin [g/dl]	9,4	12,0 - 16,0	Kalium [mmol/l]	4,1	3,5 - 4,8
Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH) [pg]	32,4	27 - 34	Kalzium [mmol/l]	2,4	2,1 - 2,3
Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) [fl]	93,6	80 - 93	Phosphat [mmol/l]	0,5	0,8 - 1,5
Thrombozyten [Tausd/ μ l]	207	150 - 450	C-reaktives Protein [mg/dl]	0,71	< 0,5
International Normalized Ratio (INR)	0,9	< 1,2	Gesamteiweiß [g/dl]	7,5	6,5 - 8,5
Partielle Thrombin-Zeit (PTT) [sec.]	30	< 40	pH venös	7,26	7,34 - 7,43
Kreatinin [mg/dl]	4,5	0,6 - 1,1	pCO ₂	58	35 - 45
MDRD-GFR [ml/min/1,73 m ²]	13	> 60	Standard-Bicarbonat [mmol/l]	21,9	20 - 25
Harnstoff [mg/dl]	106	12 - 46	Basenüberschuss [mmol/l]	-1,9	-3 - +2

MDRD-GFR, Modification of Diet in Renal Disease-Glomeruläre Filtrationsrate

Kasuistik | Diagnostik | **Laboruntersuchungen: Urin**

Urinstreifen			Eiweißdifferenzierung aus dem Spontanurin		
Parameter	Wert	Referenzbereich	Parameter	Wert	Referenzbereich
pH	5,0	4,8 - 7,4	Proteinausscheidung [mg/g Kreatinin]	1000	< 100
Eiweiß	+	Negativ	Albuminausscheidung [mg/g Kreatinin]	496	< 20
Hämoglobin	+	Negativ	α 1-Mikroglobulin [mg/g Kreatinin]	407	< 13
Leukozyten	Negativ	Negativ	Immunglobulin G [mg/g Kreatinin]	22	< 10
Glukose	+++	Negativ	α 2-Makroglobulin [mg/g Kreatinin]	< 2,6	Negativ

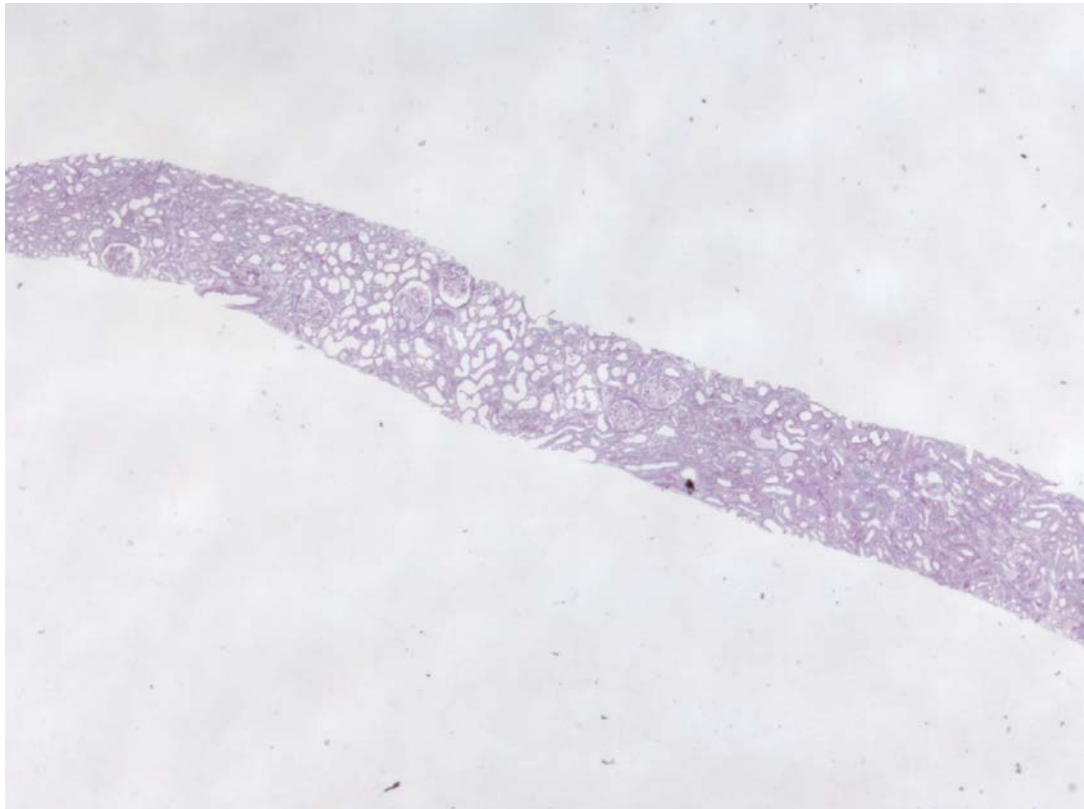
> **Ihr Befund?**

Kasuistik | Diagnostik | **Laboruntersuchungen: Urin**

Urinstreifen			Eiweißdifferenzierung aus dem Spontanurin		
Parameter	Wert	Referenzbereich	Parameter	Wert	Referenzbereich
pH	5,0	4,8 - 7,4	Proteinausscheidung [mg/g Kreatinin]	1000	< 100
Eiweiß	+	Negativ	Albuminausscheidung [mg/g Kreatinin]	496	< 20
Hämoglobin	+	Negativ	α 1-Mikroglobulin [mg/g Kreatinin]	407	< 13
Leukozyten	Negativ	Negativ	Immunglobulin G [mg/g Kreatinin]	22	< 10
Glukose	+++	Negativ	α 2-Makroglobulin [mg/g Kreatinin]	< 2,6	Negativ

- > Mehrheitlich proximal-tubuläres Schädigungsmuster
- > Durchführung einer Nierenpunktion zur weiteren Abklärung

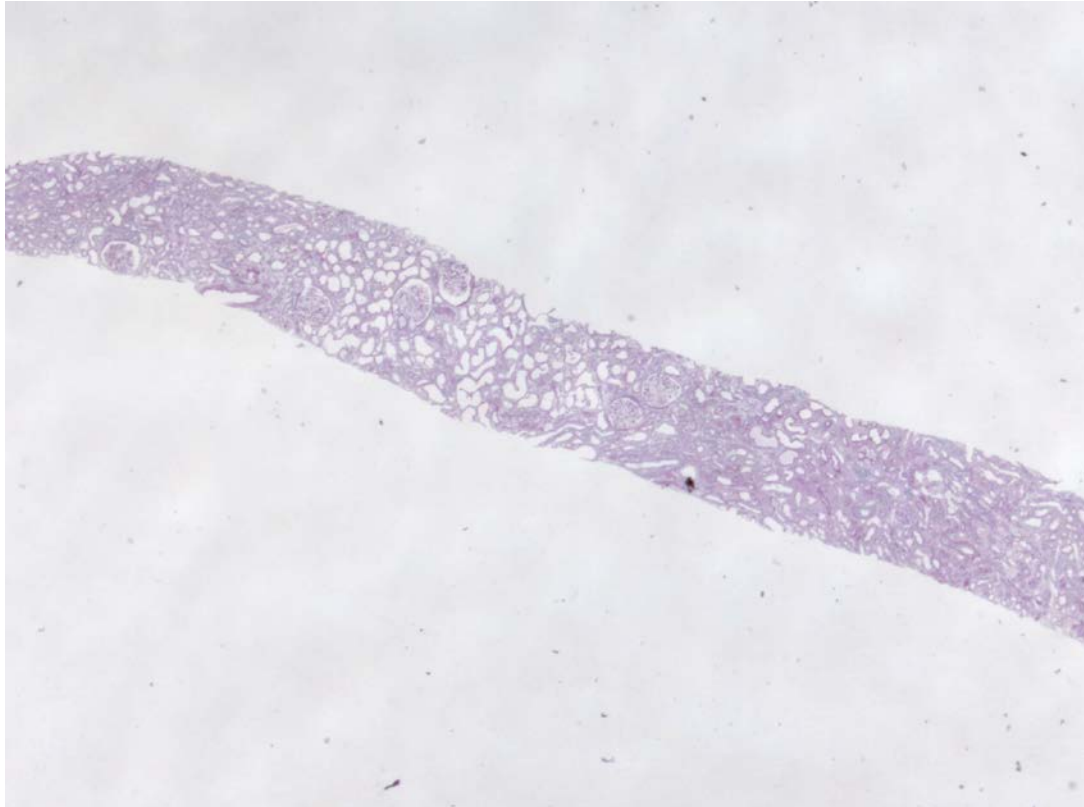
Kasuistik | Diagnostik | Übersicht Nierenstanzzylinder



HE-Färbung, 2,5 x-Vergrößerung

> Ihr Befund?

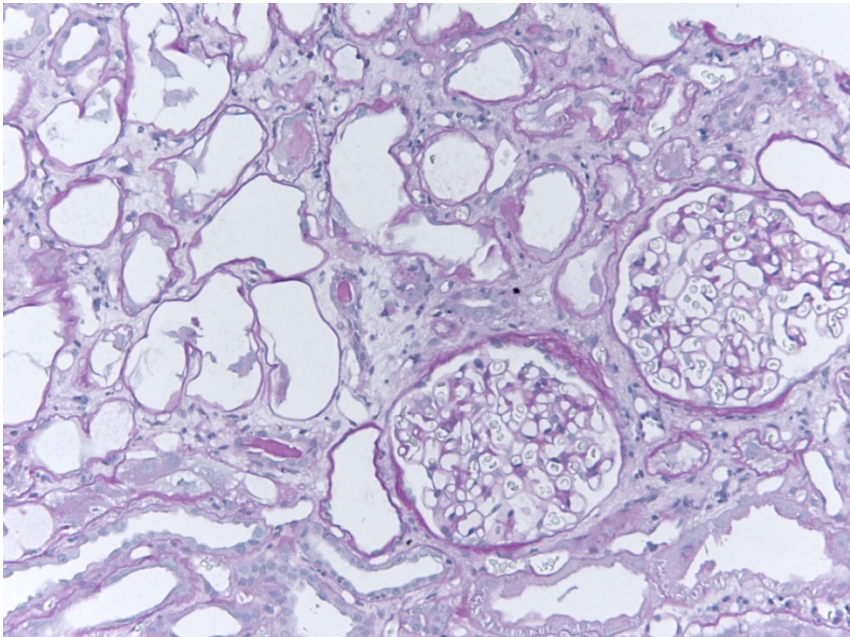
Kasuistik | Diagnostik | Übersicht Nierenstanzzylinder



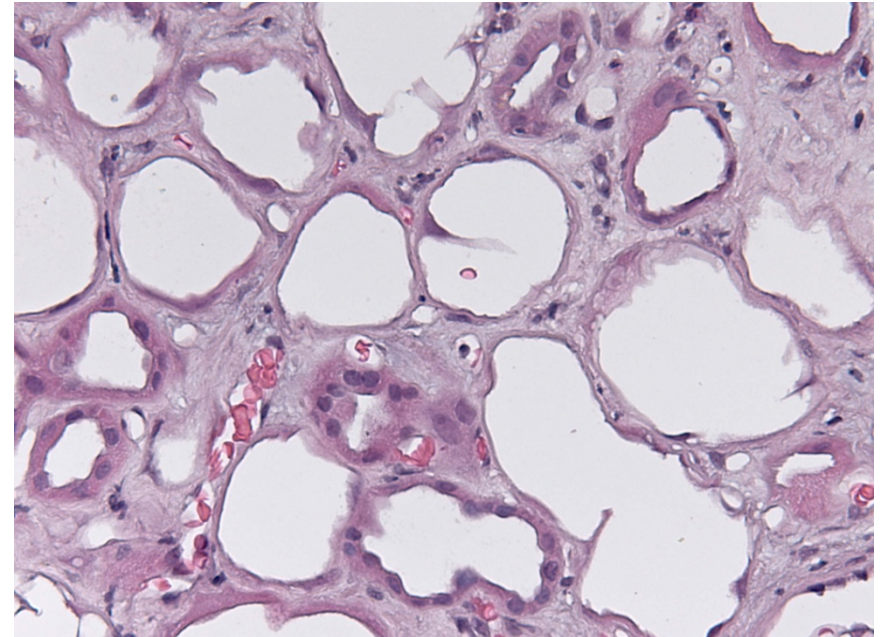
HE-Färbung, 2,5 x-Vergrößerung

- > Adäquate Nierenbiopsie mit 17 Glomeruli

Kasuistik | Diagnostik | Lichtmikroskopie



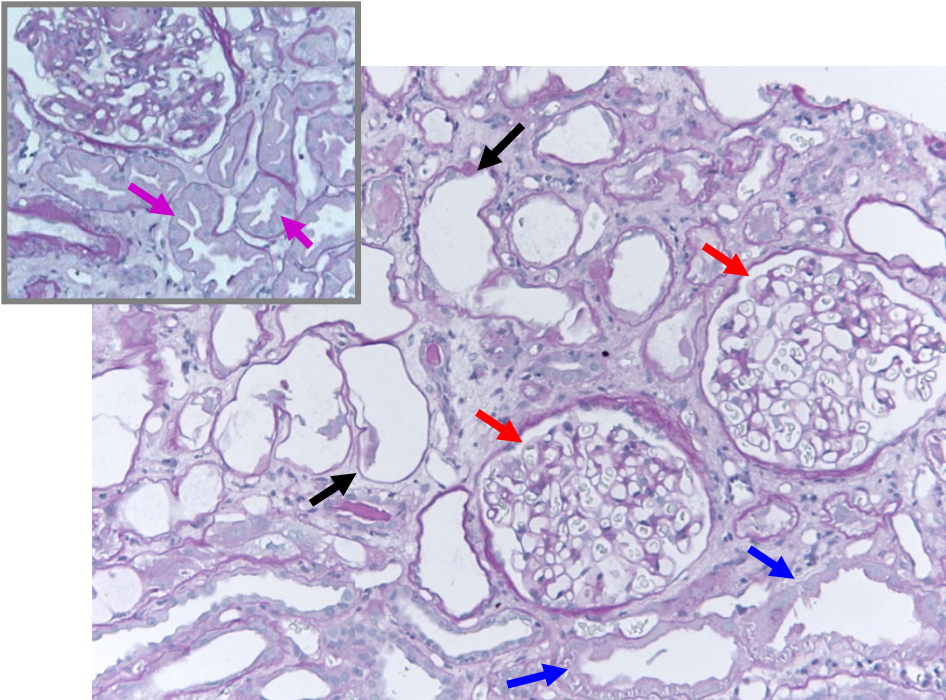
HE-Färbung, 20 x-Vergrößerung



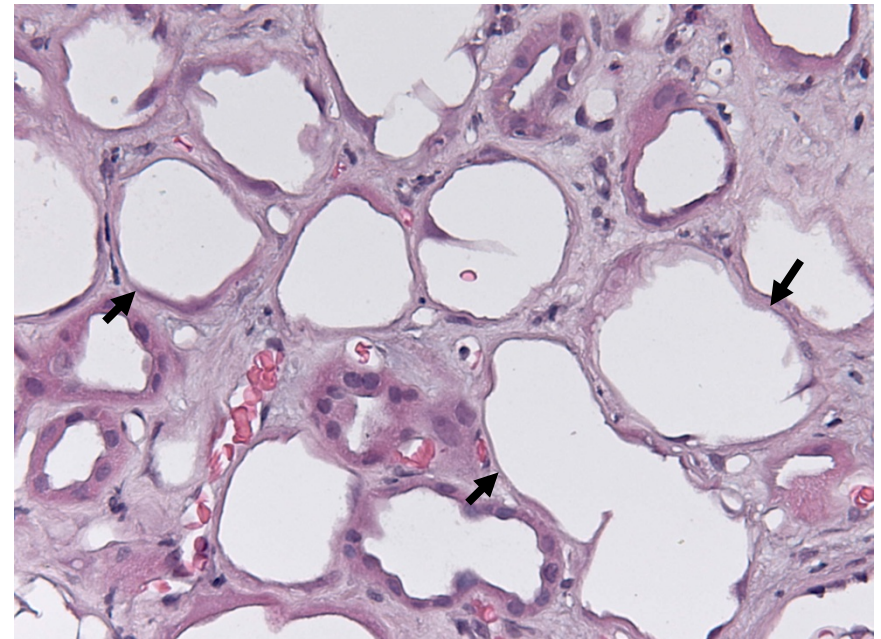
HE-Färbung, 40 x-Vergrößerung

> Ihr Befund?

Kasuistik | Diagnostik | Lichtmikroskopie Nierengewebe



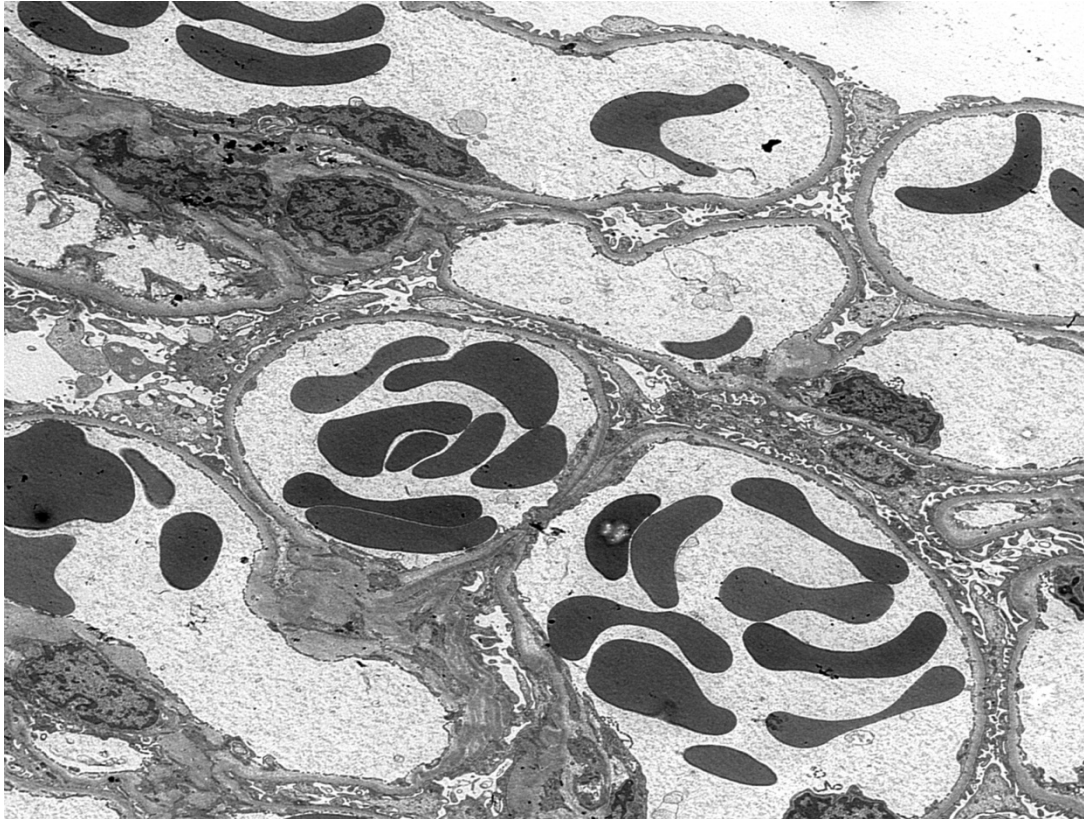
HE-Färbung, 20 x-Vergrößerung



HE-Färbung, 40 x-Vergrößerung

- > Massive Schädigung der proximalen Tubuluszellen mit lediglich residualer Basalmembran (schwarze Pfeile). Distale Tubuli intakt (blaue Pfeile). Glomeruli normal (rote Pfeile). Einschub: Darstellung eines normalen proximalen Tubulus (violette Pfeile).

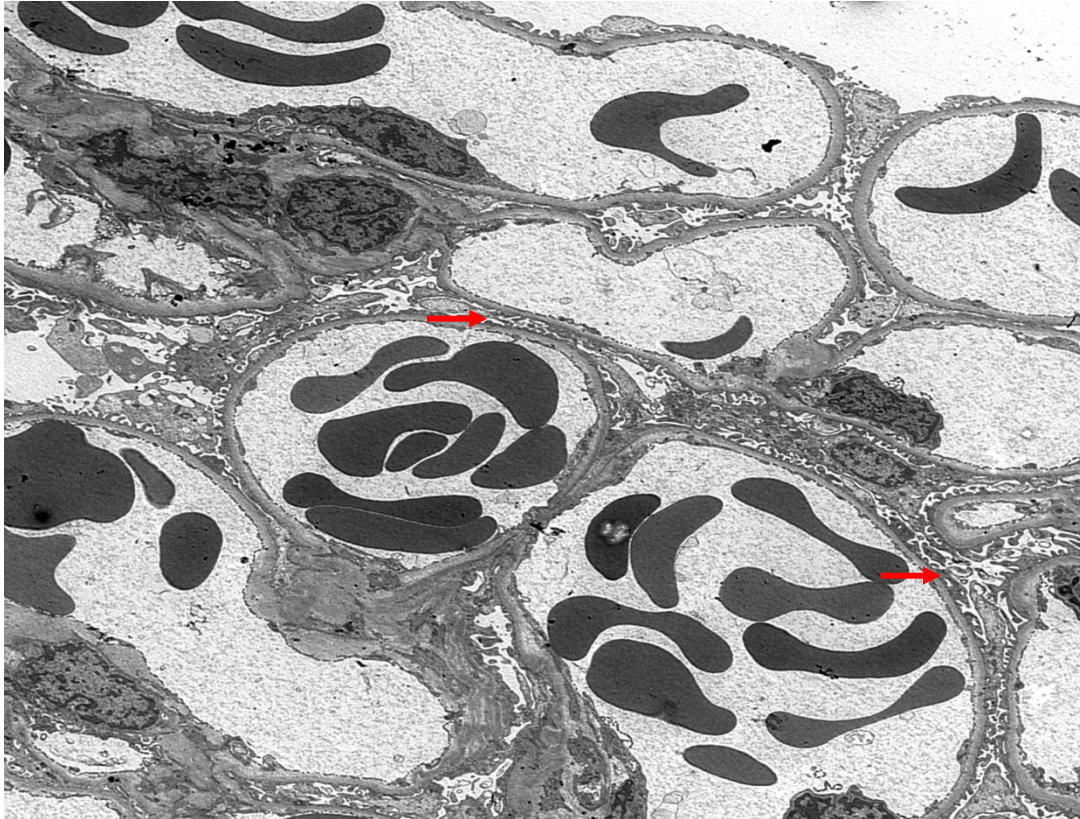
Kasuistik | Diagnostik | Elektronenmikroskopie



2000 x-Vergrößerung

> Ihr Befund?

Kasuistik | Diagnostik | Elektronenmikroskopie



2000 x-Vergrößerung

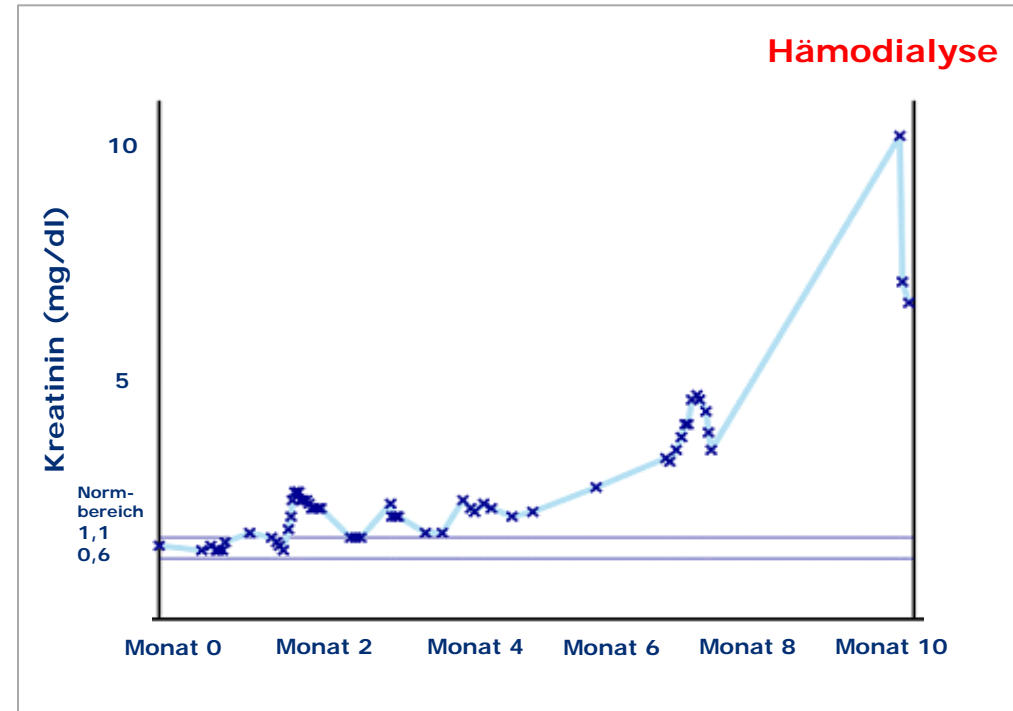
- > Regelmäßige glomeruläre Basalmembranen, Podozyten mit intakten Fußfortsätzen (Pfeile)

Kasuistik | Diagnose

- > Nierenstanzzyylinder mit schwersten Zeichen einer diffusen, potentiell teilweise reversiblen Tubulusepithelschädigung mit vergrößerten und z.T. bizarren Tubulusepithelkernen, passend zu einer toxischen Schädigung bei Ifosfamid-Therapie
- > Außerdem leichte Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose (ca. 10 %) und leichtgradige Arterio- und Arteriolsklerose
- > Keine Polyomavirus-Infektion
- > Kein Hinweis auf eine Immunkomplex-Glomerulonephritis oder Amyloidose

Kasuistik | Weiterer Verlauf

- > Entlassung bei Kreatinin 3,2 mg/dl mit Empfehlung einer Trinkmenge von mindestens 2 l tgl., regelmäßigen Kontrollen des Gewichts und der Retentionsparameter sowie Vermeidung nephrotoxischer Medikamente
- > 2 Monate später:
 - > Erneute Einweisung in die Medizinische Notaufnahme bei beginnender Urämie nach einem 3 Wochen zuvor stattgehabtem fieberhaften Infekt der oberen Atemwege
 - > Einleitung Hämodialyse bei
 - S-Kreatinin 10,7 mg/dl
 - S-Harnstoff 164 mg/dl



Kasuistik | Verlauf der Nierenersatztherapie

- > Nach Einleitung der Hämodialyse zeigte sich ein weiteres halbes Jahr später keine signifikante Besserung der Entgiftungsfunktion der Niere trotz voll erhaltener Diurese.
 - > Daher war die Indikation zur chronischen Dialysebehandlung gegeben.
- > Der Patient wünschte aufgrund der größeren Selbständigkeit des Verfahrens einen Wechsel auf die Peritonealdialyse. Dies war aufgrund einer generalisierten Kolon-Divertikulose mit zweimalig stattgehabten Divertikulitisepisoden innerhalb von 3 Monaten jedoch kontraindiziert.
- > In den Verlaufsuntersuchungen mittels MRT zeigte sich bisher kein Hinweis auf ein Rezidiv der Grunderkrankung.
 - > Das hierbei verabreichte Gadolinium-haltige Kontrastmittel musste jeweils durch drei aufeinanderfolgende Hämodialyse-Sitzungen zur Prophylaxe einer nephrogenen systemischen Fibrose entfernt werden [1].

Diskussion | Nebenwirkungen von Ifosfamid

Häufige Nebenwirkungen (>10%):

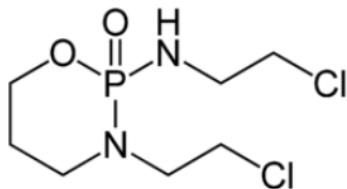
- > **ZNS:** ZNS-Toxizität oder Enzephalopathie (12-15%; Antidot: Methylenblau zur Hemmung der Monoaminoxidase A)
- > **Haut:** Alopezie (83-90%; 100% bei Kombinationstherapien)
- > **Endokrinologie/Stoffwechsel:** Metabolische Azidose (31%)
- > **Gastrointestinaltrakt:** Übelkeit/Erbrechen (47-58%)
- > **Blut:** Leukopenie (50-100%; Grad 4: $\leq 50\%$; Nadir: 8-14 Tage), Anämie (38%), Thrombozytopenie (20%, Grad 3/4: $\leq 8\%$)
- > **Niere/Urogenitaltrakt:** hämorrhagische Zystitis (6-92%; Prävention durch Mesna-Gaben; ausgeprägte Hämaturie 8-12%)

Seltene Nebenwirkungen (1-10%):

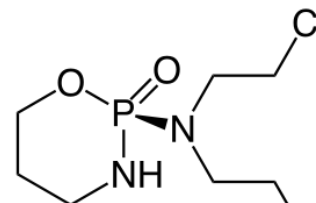
- > **Haut:** Phlebitis (2-3%)
- > **Gastrointestinaltrakt:** Anorexie (1%), Bilirubinerhöhung (2-3%), Transaminasenerhöhung (2-3%)
- > **Blut:** neutropenes Fieber (1%)
- > **Niere:** Nierenfunktionsstörungen (6%)
- > **Infektionen** (8-10%)

Diskussion | Nephrotoxizität von Ifosfamid

- > Ifosfamid ist ein Alkylans mit Verwandtschaft zu Cyclophosphamid.



Ifosfamid



Cyclophosphamid

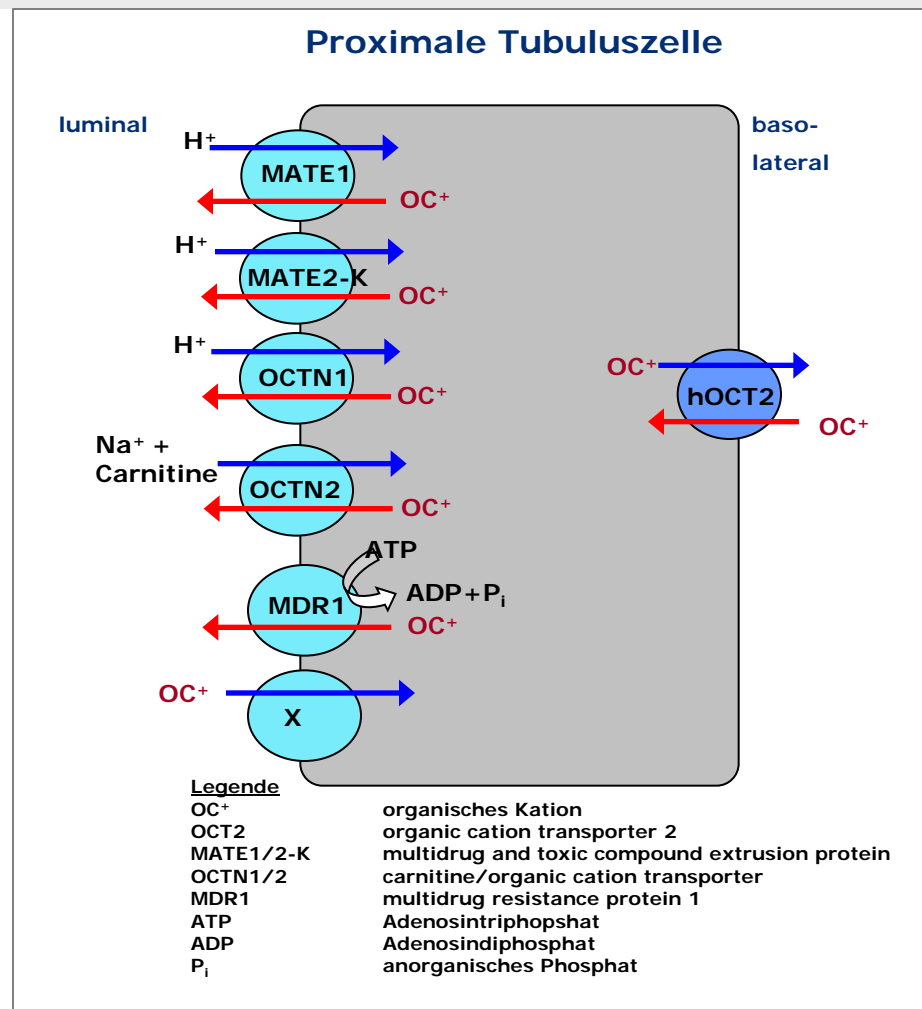
- > Beide werden in der Leber durch das Cytochrom-P450-System ähnlich metabolisiert und aktiviert:
 - > Zunächst wird durch Hydroxylierung am C₄-Atom das antitumoral wirksame Phosphoramid-Lost sowie Acrolein gebildet. Durch Oxidation der Seitenkette entsteht Chloroacetaldehyd [1].
- > Chloroacetaldehyd und Acrolein sind für toxische Nebeneffekte verantwortlich:
 - > Acrolein wirkt toxisch auf das Urothel und kann eine hämorrhagische Zystitis induzieren, die durch die gleichzeitige Gabe von Mesna verhindert werden kann.
 - > Chloroacetaldehyd wird für die neurotoxischen Effekte verantwortlich gemacht.
- > Der Unterschied zwischen beiden besteht in der Nephrotoxizität, die nur bei Ifosfamid auftritt.
 - > Dabei wird eine Tubulotoxizität beobachtet, die klinisch zu einem Fanconi-Syndrom führen kann (Glukosurie, Phosphaturie, Bikarbonaturie, Ausscheidung von kleinmolekularen Proteinen).

[PubMed](#) [1] Kurowski V et al. J Cancer Res Clinical Oncol 1991;117 Suppl 4: S148-153

Diskussion | Tubulotoxizität von Ifosfamid

- > Der Mechanismus der Tubulotoxizität von Ifosfamid konnte erst kürzlich aufgeklärt werden:
 - > Dabei spielt eine selektive Aufnahme von Ifosfamid in die proximale Tubuluszelle über den humanen organischen Kationen-Transporter hOCT2 eine entscheidende Rolle [1].

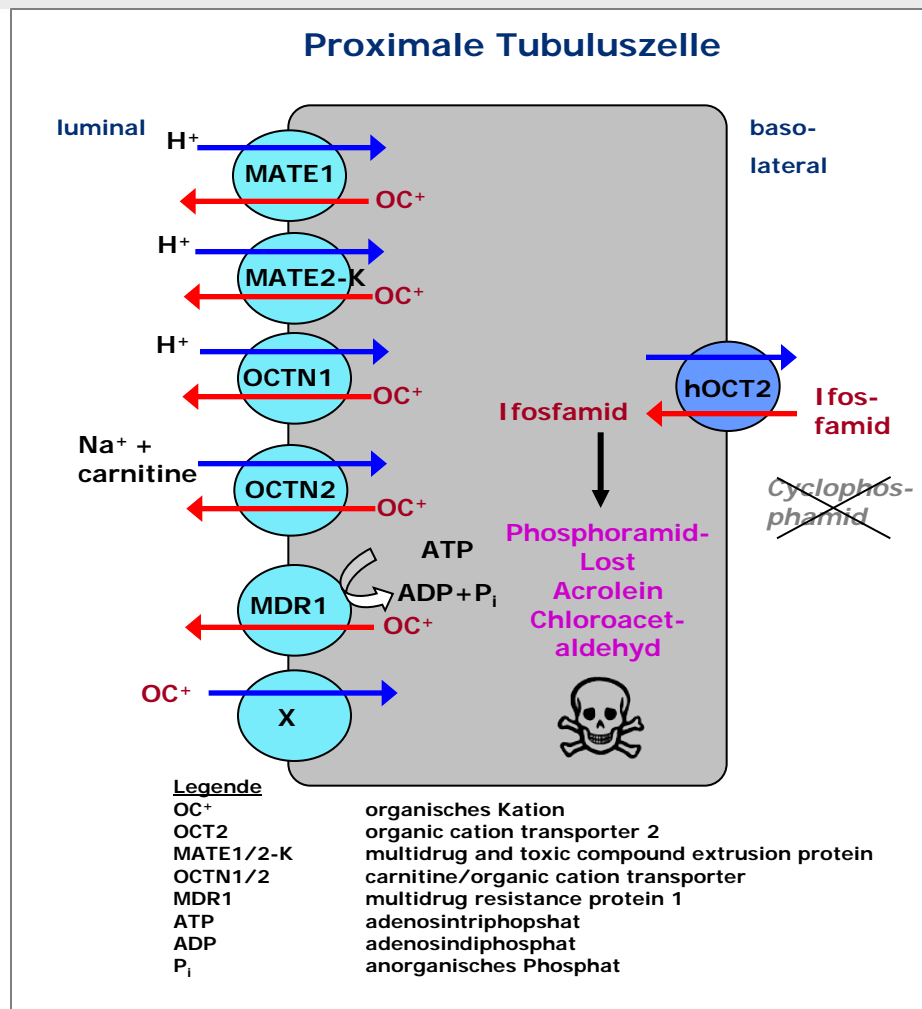
- > Der hOCT2 ist im proximalen Tubulus basolateral exprimiert und vermittelt die Aufnahme von organischen Kationen aus dem Blut, die die Zelle luminal über weitere Transporter verlassen und so im Urin ausgeschieden werden (sog. tubuläre Sekretion).



PubMed [1] Ciarimboli G et al. Mol Pharm 2011; 8: 270-279

Diskussion | Tubulotoxizität von Ifosfamid

- > Ifosfamid ist Substrat des hOCT2 und wird dadurch in der proximalen Tubuluszelle angereichert [1].
- > Da auch dort das Cytochrom-P450-System exprimiert wird, kann Ifosfamid weiter zu Phosphoramid-Lost, Acrolein und Chloroacetaldehyd metabolisiert werden, was zu nephrotoxischen Effekten durch DNA-Alkylierung führt [2].
- > Im Gegensatz zu Ifosfamid ist Cyclophosphamid kein Substrat des hOCT2.
 - > Dies erklärt die fehlende Nephrotoxizität von Cyclophosphamid, obwohl die Metabolisierung sehr ähnlich ist.

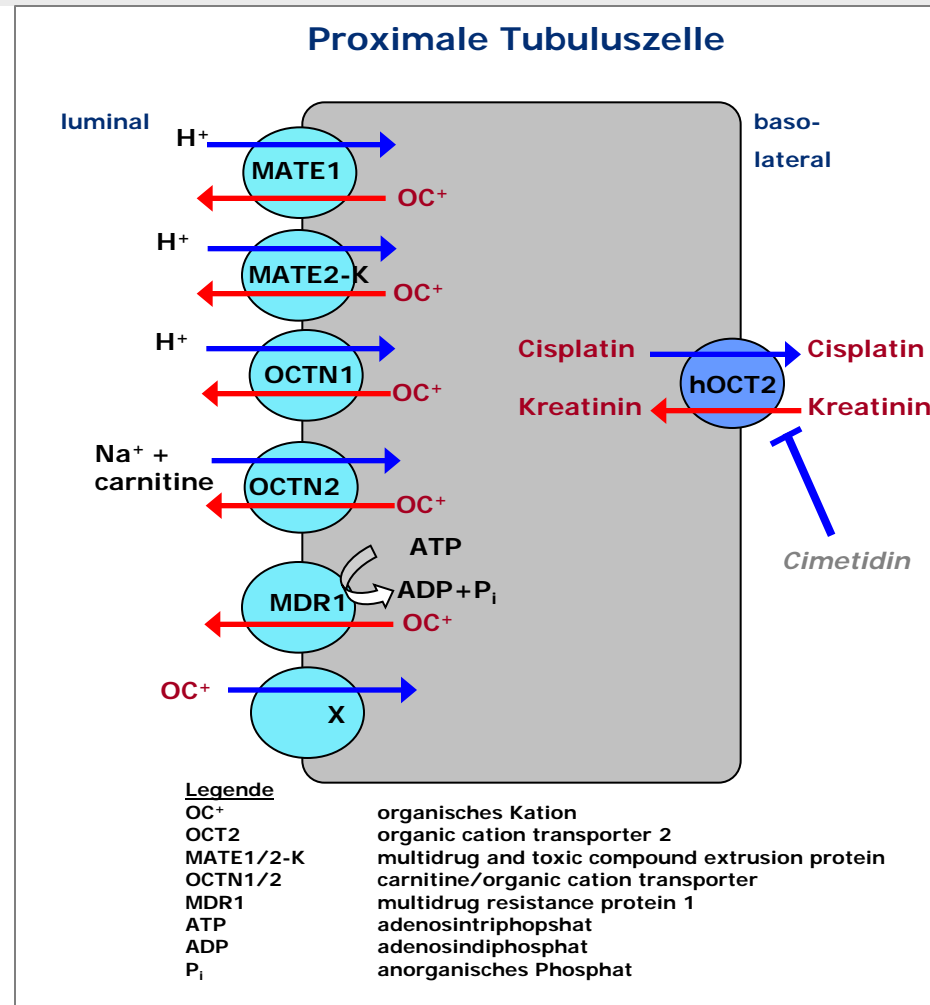


► PubMed [1] Ciarimboli G et al. Mol Pharm 2011; 8: 270-279

► PubMed [2] Kurowski V et al. J Cancer Res Clinical Oncol 1991;117 Suppl 4: S148-S153

Diskussion | Weitere klinische Relevanz des OCT2

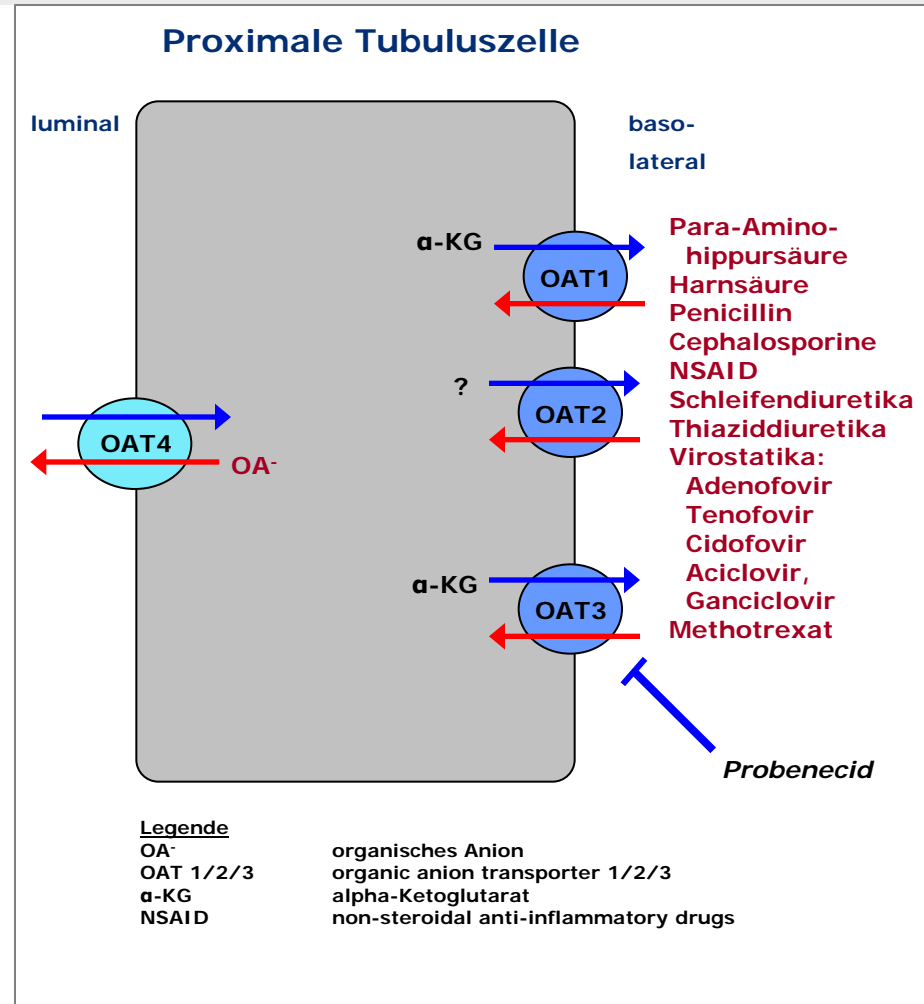
- > Weitere Substrate des hOCT2 sind das Cisplatin [1], das ebenfalls nephrotoxische Effekte aufweist, sowie das Kreatinin.
- > Die tubuläre Sekretion von Kreatinin erklärt den Befund, dass die Kreatinin-Clearance aus dem 24-Stunden-Sammelurin die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) häufig überschätzt.
 - > Diese tubuläre Sekretion nimmt mit abnehmender GFR sogar zu, so dass die Tendenz zur Überschätzung zunimmt.
- > Ein kompetitiver Hemmstoff des hOCT2 ist der Histamin-Blocker Cimetidin.
- > Diese Wirkung kann klinisch genutzt werden:
 - > Wird die Kreatinin-Clearance unter Einnahme von Cimetidin (4 x 400 mg) bestimmt, so resultiert eine exaktere GFR-Messung [2,3].



- ▶ PubMed [1] Ciarimboli G et al. Clin Cancer Res 2012; 18: 1101-1108
- ▶ PubMed [2] Hilbrands LB et al. Kidney Int 1991; 40: 1171-1176
- ▶ PubMed [3] Roubenoff R et al. Ann Intern Med 1990; 113: 501-506

Kasuistik | Diskussion | Organische Anionentransporter

- > Der Vollständigkeit halber seien auch die organischen Anionentransporter (OAT) erwähnt, die auch eine wichtige Rolle bei der tubulären Sekretion spielen [1].
- > Para-Aminohippursäure (PAH) ist das typische Substrat der OAT.
 - > Die PAH-Clearance wird eingesetzt, um den renalen Plasmafluss zu bestimmen.
- > Auch viele Medikamente werden renal über OAT eliminiert (Antibiotika, Virostatika) oder gelangen erst dadurch zum Wirkort (Diuretika).
- > Für manche Virostatika erklärt sich daraus auch die Nephrotoxizität:
 - > Das zur Behandlung der HIV-Infektion eingesetzte Tenofovir kann eine proximal-tubuläre Schädigung im Sinne eines Fanconi-Syndroms verursachen [2].
- > Die OATs werden durch Probenecid gehemmt.



PubMed [1] Rizwan AN, Burckhardt G. *Pharmaceutical Research* 2007; 24: 450-470

PubMed [2] Hall FM et al. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 773-780

Diskussion | Nephrotoxizität von Ifosfamid

- > Im präsentierten Fall lag die Kumulativdosis bei 33 g/m².
 - > In der pädiatrischen Literatur sind Kumulativdosen >119 g/m² mit einem sehr hohen Risiko eines Nierenversagens assoziiert [1].
 - > Allerdings fand sich in einer Erwachsenenstudie eine mittlere kumulative Dosis von 18,7 g/m² ausreichend, um eine Nierenfunktionsstörung herbeizuführen [2].
 - > Dabei wurde die Ifosfamidtoxizität durch hohes Alter und eine gleichzeitige Carboplatin-Gabe erhöht – Hinweise auf eine Dosisabhängigkeit konnte nicht gefunden werden [2].
 - > Denkbar sind genetische Polymorphismen, die mit einer gesteigerten Aktivität von OCT2 einhergehen und damit eine erhöhte Empfänglichkeit für die Ifosfamid-induzierte Nephrotoxizität bedingen könnte [3].
- > **Hervorzuheben ist bei diesem Fall die zeitliche Latenz, mit der die Nierenfunktion zurückging.**
 - > Die letzte Ifosfamid-Gabe erfolgte 3 Monate vor der Biopsie. Nach der Biopsie trat 2 Monate später ein dialysepflichtiges Nierenversagen ein.
 - > Neben einer Akut-Toxizität scheint Ifosfamid eine langsame irreversible Langzeit-Toxizität zu verursachen. Dies ist umso bemerkenswerter, als Tubulusepithelzellen im Gegensatz zu Glomeruli eine sehr hohe Regenerationskapazität aufweisen.
- > In einer pädiatrischen Studie fand sich das Maximum der Nierenfunktionseinschränkung ein Jahr nach Therapieende, nach weiteren 10 Jahren regenerierten sich alle nierenfunktionseingeschränkten Kinder komplett [4]
 - > Dies lässt vermuten, dass die Regenerationskapazität im Kindesalter deutlich höher ist als bei erwachsenen Patienten.

► PubMed [1] Skinner R et al. Br J Cancer 2000; 82: 1636-1645

► PubMed [2] Farry JK et al. Eur J Cancer 2012; 48: 1326-1331

► PubMed [3] Choi MK et al. Biopharm Drug Dispos 2012; 33: 170-178

► PubMed [4] Skinner R et al. Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 983-989

Diskussion | Prävention der Nephrotoxizität

- > Ein möglicher nephroprotektiver Ansatz wäre die gleichzeitige Gabe von Cimetidin, das die Aufnahme von Ifosfamid in die Tubuluszelle durch kompetitive Hemmung des hOCT2 verhindern könnte.
 - > Dieser Ansatz könnte jedoch dadurch limitiert werden, dass auch die antineoplastische Wirkung von Ifosfamid durch die Blockade der Aufnahme in hOCT2-exprimierende Tumoren abgeschwächt werden könnte: in einer Studie mit humanen Gewebeproben war eine hOCT2-Expression auf mRNA-Ebene in 11 von 20 Proben von Kolontumoren nachweisbar, während hOCT2 in normalem Kolangewebe nicht exprimiert war [1].
 - > Allerdings könnten auch alternative Ifosfamid-Transportmechanismen eine Rolle spielen: so wird z.B. auch Cisplatin, das ebenfalls ein Substrat des hOCT2 ist, hauptsächlich über den Kupfertransporter Ctr1 in die Tumorzelle aufgenommen [2,3].
- > Um den nephroprotektiven Effekt von Cimetidin bei mit Ifosfamid behandelten Patienten nachzuweisen, bedarf es klinischer Studien.
 - > Essenziell wäre dabei eine histologische Analyse der Tumoren auf eine hOCT2-Expression.

► PubMed [1] Zhang S et al. Cancer Res 2006; 66: 8847-8857

► PubMed [2] Ciarimboli G et al. Clin Cancer Res 2012; 18: 1101-1108

► PubMed [3] Safaei R, Howell SB. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 53: 13-23

Diskussion | Fazit

- > Ifosfamid kann eine terminale Niereninsuffizienz durch eine Tubulotoxizität auslösen, die auf eine Anreicherung im proximalen Tubulus infolge intrazellulärer Aufnahme durch den organischen Kationentransporter (hOCT2) zurückgehen könnte.
- > Nach Ifosfamid-Therapie ist insbesondere bei Erwachsenen eine jahrelange, engmaschige Kontrolle der Retentionsparameter und Schädigungszeichen im Urin notwendig, um eine Einschränkung der Nierenfunktion frühzeitig zu detektieren.

Zusammenfassung | Abstract

Anamnese und klinischer Befund: Bei einem 67-jährigen männlichen Patienten kam es nach erfolgreicher Therapie eines Weichteilsarkoms zu einem progredienten Nierenversagen. Neben der Resektion wurde eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit Doxorubicin (Kumulativdosis 180 mg/m²) und Ifosfamid (Kumulativdosis 33 g/m²) eingesetzt.

Untersuchungen: Die Plasma-Kreatinin-Konzentration war mit 4,5 mg/dl stark erhöht, im Urin fand sich eine Glucosurie sowie eine α 1-Mikroglobulinurie, woraufhin eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde.

Diagnose, Therapie und Verlauf: Histologisch fand sich das Bild einer schwersten Tubulusschädigung, die durch eine Toxizität von Ifosfamid erklärt werden konnte. Die Glomeruli waren nicht verändert. Nach weiteren zwei Monaten unter konservativer Therapie entwickelte der Patient eine Urämie, so dass eine Hämodialyse eingeleitet werden muss. Im Verlauf erholte sich die Nierenfunktion trotz erhaltener Diurese nicht.

Folgerung: Ifosfamid kann eine terminale Niereninsuffizienz durch eine Tubulotoxizität auslösen, die auf einer Anreicherung im proximalen Tubulus durch die intrazelluläre Aufnahme durch den organischen Kationentransporter (OCT2) zurückgehen könnte.

Schlüsselwörter: Ifosfamid – Tubulotoxizität – terminale Niereninsuffizienz – OCT2

Zusammenfassung | Abstract

History and admission findings: A 67-year-old male patient developed progressive renal failure following successful treatment of a soft tissue sarcoma that comprised surgical resection after neoadjuvant radiochemotherapy with the application of doxorubicin (cumulative dose 180 mg/m²) and ifosfamide (cumulative dose 33 g/m²).

Investigations: Plasma creatinine concentration was elevated to 4.5 mg/dl. Upon detection of glucosuria and α 1-microglobulinuria renal biopsy was performed.

Diagnosis, treatment and course: Histologic analysis revealed massively injured tubules that could be explained by a toxic effect of ifosfamide. Glomeruli were not affected and appeared normal. After two months of conservative therapy, the patient developed an uremic syndrome requiring hemodialysis. Ever since kidney function did not recover albeit preserved diuresis.

Conclusions: Ifosfamide can cause end-stage renal disease by a tubulotoxic effect that may be the result of a selective intracellular uptake into the proximal tubule via the human organic cation transporter 2 (OCT2).

Keywords: ifosfamide – tubulotoxicity – end-stage renal disease – OCT2

DMW Beiträge zum Thema (Auswahl)

►Thieme eJournals<

- > Lindner, L. H.; Issels, R. D.
Weichteilsarkome: neue Erkenntnisse und Entwicklungen
Dtsch med Wochenschr 2012; 137(31/32): 1556-1559

►Thieme eJournals<

- > Abendroth, A.; Bauer, S.
Adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen? Ein klares „Jein“
Dtsch med Wochenschr 2013; 138(41): 2107-2110

►Thieme eJournals<

- > Krüger, B.; Benck, U.; Singer, T.; Krämer, B. K.
Nierenfunktionsstörungen durch Medikamente
Dtsch med Wochenschr 2012; 137(38): 1873-1877

►Thieme eJournals<

- > Riegel, W.; Krüger, B.; Schnülle, P.
Dialysetherapie und Nierentransplantation
Dtsch med Wochenschr 2012; 137(49): 2567-2570

►Thieme eJournals<

- > Feldkamp, T; Bienholz, A; Kribben, A.
Akutes Nierenversagen
Dtsch med Wochenschr 2011; 136(5): 194-197

Diskussion zum Fall

- > **Diskussionsbeitrag erstellen**
- > **Diskussion ansehen**

- > **Weitere E-Fälle finden Sie unter**
<http://www.thieme.de/dmw/>

Autorenerklärung

Die Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Korrespondenzadresse

Priv. Doz. Dr. med. Ferruh Artunc
Innere Medizin IV, Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum Tübingen
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel.: 07071/29 82711
Fax: 07071/29 5705
E-Mail: ferruh.artunc@med.uni-tuebingen.de

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0033-1360084
©Georg Thieme Verlag KG • Stuttgart New York

Impressum

