

Akute Niereninsuffizienz unter einer Hochdosis-Methotrexat-Therapie bei einem Burkitt-Lymphom

Lernziele:

1. Analyse möglicher Arzneimittelinteraktionen und deren Einfluss auf die Methotrexat-Plasmaspiegel
2. Therapie von erhöhten Methotrexat-Plasmawerten nach Hochdosis-Methotrexat -Therapie

► Beschreibung der Arbeitsumgebung

Die Kantonsspitalapotheke Winterthur versorgt das Kantonsspital Winterthur mit rund 500 Betten und umliegende Psychiatrische Kliniken und Altersheime mit Arzneimitteln. Die Betreuung des Spitals in pharmakologischen und pharmazeutischen Fragen ist eine wichtige Aufgabe des Apothekenteams. Die zentrale Zytostatikaherstellung (ZZH) ist in den Räumlichkeiten der medizinischen Onkologie integriert. Täglich nimmt ein Apotheker am Ärztberapport der Abteilung teil und kann bei der Diskussion der Therapie zu Rate gezogen werden. Durch die räumlichen Voraussetzungen ist die Zusammenarbeit zwischen dem Pflegepersonal, den Ärzten und der Apotheke sehr eng. Die beratende Funktion des Apothekenpersonals rund ums Arzneimittel wird durch die Ärzte und das Pflegepersonal regelmässig genutzt.

Eine persönliche pharmazeutische Betreuung der onkologischen Patienten durch das Apothekenpersonal ist bisher jedoch nicht erfolgt.

► Bewertung

Bei Herrn Z. war unter der Hochdosis-MTX-Chemotherapie nach dem Schema R-CODOX-M eine akute Niereninsuffizienz aufgetreten. Nach guter Hydrierung, Absetzen aller möglichen nephrotoxischen Arzneimittel und verlängerter Folinsäure-Rescue-Therapie zeigte sich im weiteren Verlauf eine Besserung der Nierenfunktion. Die MTX-Spiegel waren wieder unter die Grenzwerte gesunken. Der klinische Verlauf eines Burkitt-Lymphoms ist gekennzeichnet durch eine schnelle Proliferation und das rasche Auftreten eines Rezidivs. Allerdings ist auch bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eine Heilungsrate von über 50% zu erzielen. Deshalb war eine rasche Fortführung für den Erfolg der kurativen Therapie entscheidend und man plante am 20.08.2010 die Chemotherapie fortzuführen. Wegen der unter der Hochdosis-MTX-Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen wurde die Therapie mit dem Schema R-Hyper-CVAD fortgesetzt. Dieses Schema enthält auch MTX, jedoch in viel niedrigerer Dosierung. Auch unter R-Hyper-CVAD war die MTX-Elimination leicht verzögert, aber diesmal in einem tolerablen Bereich.

► Literatur

- [1] Schmoll, Höffken, Possinger: *Kompendium der Internistischen Onkologie*; 4. Auflage 2006
- [2] *Arzneimittelkompendium der Schweiz*, 2010
- [3] Preiss, Dornoff, Hagmann, Schmieder: *Taschenbuch Onkologie – Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2010/11*
- [4] www.mediQ.ch (Interaktionsprogramm)
- [5] Ferrazzini et al: *Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazol and methotrexat in children with leukemia*; *The Journal of Pediatrics*, Volume 117, Issue 5, 823 – 826
- [6] Liniger Sabine: *Nieren: Funktion und Krankheitsbilder*; *pharmajournal* 05/2010, 5-8
- [7] Schönig Tilman; *Dosierung von Tumortherapeutika bei eingeschränkter Nierenfunktion: eine Aufgabe für den onkologischen Pharmazeuten*; *Onkologische Pharmazie*, 11. Jahrgang, Nr. 3/2009, 18-22
- [8] Schwarz et al: *Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) Intervention in Adult and Elderly Cancer Patients with Renal Dysfunction and Delayed Methotrexate Elimination After High-Dose Methotrexate Therapy*; *The Oncologist*, 2007, 12: 1299-1308
- [9] *Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz* www.dosing.de
- [10] Markowitz et al: *Acute Phosphat Nephropathy*, www.uptodate.com, 2010
- [11] FDA: *Information for Healthcare Professionals: Oral Sodium Phosphate (OSP) Products for Bowel Cleansing*; *FDA Alert* 12.11.2008
- [12] Markowitz et al: *Acute Phosphate Nephropathy following Oral Sodium Phosphate Bowel Purgative: An Underrecognized Cause of Chronic Renal Failure*; *American Society of Nephrology*, 2005, Vol. 16, 3389-3396

► Autorin

Simone Hungerbühler
Kantonsspitalapotheke Winterthur
Brauerstrasse 17
8400 Winterthur
Schweiz

Eingereicht: 19. Mai 2011

Akute Niereninsuffizienz unter einer Hochdosis-Methotrexat-Therapie bei einem Burkitt-Lymphom

Patient: männlich, geb. am: 23.12.1934, Gewicht: 92 kg, Größe: 180 cm, KOF: 2,0m² (automatische Reduktion)

<p>Subjektive Daten</p>	<p>Der Patient leidet seit Ende Juni 2010 unter stechenden Oberbauchschmerzen. Die Schmerzen gingen im Verlauf auf das gesamte Abdomen über. Eine Initialtherapie des Hausarztes mit einem Protonenpumpenhemmer brachte keine Besserung. In der Familie sind keine Krebserkrankungen oder sonstige chronische Krankheiten bekannt. Der Patient ist verheiratet und seine Frau erwartet ihr erstes Kind.</p>
<p>Objektive Daten</p>	<p>Herr Z. ist ein 42-jähriger Patient in gutem Allgemeinzustand. Er ist 169cm gross und wiegt 63kg (KOF = 1,72 m²).</p> <p>Anfang Juli 2010: Sonographie des Abdomens, Verdacht auf Appendizitis, zur Abklärung CT. Dabei wurde im Bereich des Caecums eine Raumforderung entdeckt.</p> <p>15.07.2010: Koloskopische Darstellung eines Tumors im Bereich des Caecums/terminalen Ileums. Die Histologie ergab ein hoch proliferatives malignes B-Zell-Lymphom. Immunhistochemie: atypisches Burkitt-Lymphom (bcl-6 positiv, CD 10 schwach positiv, Bcl-2 negativ). Die Knochenmarksbiopsie ergab keine Infiltration, die Liquorpunktion war negativ. Mittels PET-CT konnten zwei PET-positive Herde im Bereich des Caecums mit 4,7cm und 3,6cm Durchmesser identifiziert werden. Das Lymphom wurde in das Stadium IIA eingestuft.</p> <p>August 2010: Nach der Hochdosis-Therapie mit Methotrexat trat trotz guter Alkalisierung des Urins eine progrediente Niereninsuffizienz auf. Sonographisch konnten echoreiche beidseits vergrößerte Nieren und ein massiv erhöhter peripherer Widerstand diagnostiziert werden. Der Methotrexat-Serumspiegel stagniert in einem erhöhten, aber noch nicht kritischen Bereich. Differentialdiagnostisch wurde die Niereninsuffizienz auf eine Tubulusnekrose zurückgeführt.</p> <p>Laborwerte und andere Befunde</p> <p>Laborwerte beim Spitaleintritt am 20.07.2010</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin = 15g/dl • Kreatinin = 64µmol/l • Kalium = 3.5mmol/l • CRP = 10mg/l • insgesamt unauffällig <p>Laborwerte beim Spitaleintritt am 9.8.2010</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin = 12.7g/dl • Leukozyten = 1.4 x 10⁹/l • Neutrophile = 0.97 x 10⁹/l • Kreatinin = 40µmol/l

Laborwerte nach Methotrexat Hochdosistherapie

Datum	Zeit	Zeit nach Ende MTX Infusion [h]	Plasma-spiegel Methotrexat [$\mu\text{mol/l}$]	Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	Kreatinin-Clearance [ml/min]*	Harnstoff [mmol/l]
10.08.2010	19:15	~ 0	26	54	140.63	-
11.08.2010	07:05	~ 12	-	62	122.50	-
	16:35	~ 18	0.62	-	-	-
12.08.2010	06:15	~ 36	0.7	97	78.30	-
	15:10	~ 45	0.74	-	-	-
13.08.2010	06:34	~ 60	-	158	48.06	-
14.08.2010	07:22	~ 84	0.36	196	38.75	8.8
15.08.2010	07:35	~ 108	0.27	198	38.35	7.8
16.08.2010	07:16	~ 132	0.08	162	46.88	6.0

* Die Kreatinin-Clearance wurde mit der Cockcroft-Gault-Formel berechnet.

Ärztliche Verordnungen der Chemotherapie

R-CODOX-M Teil 1

Chemotherapie

Arzneimittel	Dosierung	Tag im Schema	Erhalten am
Rituximab	375mg/m ²	d1	28.07.2010
Cyclophosphamid	800mg/m ²	d1	30.07.2010
Mesna	400mg p.o.	d1 Stunde 0, 4+ 8	30.07.2010
Cyclophosphamid	200mg/m ²	d2 – d5	31.07.- 03.08.2010
Doxorubicin	40mg/m ²	d1	30.07.2010
Vincristin	1.5mg/m ² (max. 2mg)	d1 + d8	30.07.2010 06.08.2010

Intrathekale Therapie

Cytarabin	70mg total	d1 + d3	28.07.2010 02.08.2010
Prednisolon	30mg absolut	d1 + d3	28.07.2010 02.08.2010

→ Bei der Liquorpunktion am 28.07.2010 wurde die erste intrathekale Applikation vom d1 vorgezogen.

Akute Niereninsuffizienz unter einer Hochdosis-Methotrexat-Therapie bei einem Burkitt-Lymphom

Antiemese

Arzneimittel	Dosierung	Tag im Schema
Ondansetron	8mg p.o. 1 - 0 - 1 1 - 0 - 0	d1 - 5 d1 d2 - d5
Dexamethason	8mg p.o.	d1- 5
Metoclopramid	20mg p.o.	d8
Metoclopramid	10mg in Reserve/ max. 6/d	ganzes Schema
Lorazepam	1mg in Reserve/ max. 3/d	ganzes Schema

Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP)- und Pilz-Prophylaxe

Arzneimittel	Dosierung	Tag im Schema
Cotrimoxazol 960mg	1x p.o. Mo, Mi, Fr	gesamte Therapie
Fluconazol	200mg p.o. 1x / Woche	gesamte Therapie

R-CODOX-M Teil 2

Chemotherapie

Arzneimittel	Dosierung	Tag im Schema	Erhalten am
Rituximab	375mg/m ²	d10	09.08.2010
Methotrexat	1200mg/m ²	d10 (Stunde 0-1)	09.08.2010
	240mg/m ² /h (5520mg/m ² /23h)	d10 (Stunde 1-24)	09.08.2010
Intrathekale Therapie			
Methotrexat	12mg absolut	d15	nicht verabreicht
Prednisolon	30mg absolut	d15	nicht verabreicht

Vor Chemotherapie

Urinalkalisierung		
Arzneimittel	Dosierung	Tag im Schema
Natriumhydrogencarbonat 8.4%	200ml i.v. 1h vor Methotrexat Beginn Methotrexat Infusion erst wenn Urin pH >7	d10

Hydrierung		
Arzneimittel	Dosierung	Tag im Schema
Glucose/ Kochsalz-Infusion 2:1	1000ml über 2h vor Methotrexat	d10

Antiemese		
Arzneimittel	Dosierung	Tag im Schema
Ondansetron	8mg i.v. 1 – 0 – 1	d10 – d12
Metoclopramid	10mg p.o. 1 – 1 – 1 – 1	d10 – d12
Lorazepam	1mg in Reserve	-

Nach / während Chemotherapie

Arzneimittel	Dosierung	Tag im Schema
NaCl 0.9%	1500ml über 24h	d10 – d13
Glucose 5%	1500ml über 24h	d10 – d13

Kontrollen (bis mind. 62h nach Methotrexat-Beginn)

- **Urinmenge:** muss > 600ml/6h sein, sonst 20mg Furosemid i.v.
- **Urin pH:** muss > 7 sein, sonst Natriumhydrogencarbonat 8.4% 100ml
- **Methotrexat-Serumspiegel:** mindestens 24h und 48h nach Methotrexat Beginn

Arzneimittel während der Hospitalisation 08.08.2010 – 17.08.2010

Datum	Arzneimittel	Dosierung
08.08.2010	Paracetamol 500mg p.o.	bei Bedarf
08.08.2010	Novaminsulfon 500mg p.o.	1 – 1 – 1- 1
08.08.2010	Macrogol p.o.	1 – 0 – 0 – 0
11.08.2010	PEG-Filgrastim s.c.	1x

Calciumfolinat-Rescue

Arzneimittel	Dosierung	Tag im Schema
Calciumfolinat	200mg/m ² i.v. 36h nach MTX Beginn	d10
Calciumfolinat	danach 30mg absolut i.v. alle 6h (4malige Gabe)	ab d10
Calciumfolinat	danach 30mg p.o. alle 6h bis MTX-Spiegel < 0.03µmol/l	ab d10

Arzneimittel bei Entlassung am 17.08.2010:

Datum	Arzneimittel	Dosierung
17.08.2010	Natriumhydrogencarbonat 1g p.o.	1 – 1 – 1 – 1 bis 18.08.2010 morgens
17.08.2010	Calciumfolinat 15mg p.o.	2 – 2 – 2 – 2 bis 18.08.2010 morgens
17.08.2010	Macrogol p.o.	1 – 0 – 1 – 0
17.08.2010	Natriumpicosulfat p.o.	0 – 0 – 20gtt – 0
17.08.2010	Paracetamol 500mg p.o.	in Reserve, max. 4 x 2/Tag
17.08.2010	Cotrimoxazol 960mg p.o.	bei Austritt wegen Niereninsuffizienz pausiert
17.08.2010	Fluconazol 200mg p.o.	1x / Woche freitags
17.08.2010	Metoclopramid 10mg p.o.	in Reserve, max. 6 x 1/Tag

Akute Niereninsuffizienz unter einer Hochdosis-Methotrexat-Therapie bei einem Burkitt-Lymphom

Analyse und Plan	Interaktionsanalyse der eingesetzten Arzneistoffe	
	<p data-bbox="655 416 884 450">Analyse/Beurteilung</p> <p data-bbox="655 483 1066 667">Die am 9.8.2010 bei Herrn Z. eingesetzten Arzneistoffe wurden daraufhin überprüft, ob diese Ursache für eine Arzneimittelinteraktion und den nicht sinkenden Methotrexat Plasmaspiegel sein könnten [9].</p> <p data-bbox="655 674 1066 1048">Methotrexat hat ein $Q_0 = 0.1$. Dies heisst, dass 90% des Wirkstoffes unverändert über die Niere ausgeschieden werden [9]. Bei der Ausscheidung sind diverse MDRP (multi drug resistant protein), diverse OAT (organic anion transporter) und das P-GP (P-Glykoprotein) beteiligt [4]. Methotrexat sollte bei einer GFR <60 ml/min nicht gegeben werden. Bei der extrarenalen Metabolisierung von Methotrexat ist die Aldehydoxidase beteiligt [4].</p> <p data-bbox="655 1088 1066 1301">Die Interaktionsanalyse zeigt, dass die Kombination von Methotrexat mit Trimethoprim/Sulfomethoxazol in seltenen Fällen zu einer erhöhten Knochenmarkssuppression führen kann. Dies geschieht möglicherweise aufgrund eines zusätzlichen antifolativen Effekts [4].</p> <p data-bbox="655 1308 1066 1563">Desweiteren kann die Methotrexat-Toxizität bei dieser Kombination erhöht sein, weil Sulfonamide Methotrexat aus der Plasmaproteinbindung verdrängen und auch die Methotrexat-Clearance reduzieren können [2]. Der Wirkstoff Methotrexat ist zu 50% an Plasmaproteine gebunden.</p> <p data-bbox="655 1603 1066 1944">Ferrazzini et al. untersuchte die Pharmakokinetik von Methotrexat bei neun Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX) oder ohne TMP-SMX. Es hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit TMP-SMX die freie MTX-Fraktion erhöht war. Die Plasmaclearance vom totalen MTX war unverändert, jedoch war die Clearance von freiem MTX unter</p>	<p data-bbox="1066 416 1230 450">Plan/Beratung</p> <p data-bbox="1066 483 1484 539">Beurteilung der Interaktion Cotrimoxazol und Methotrexat:</p> <ul data-bbox="1066 546 1484 1339" style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazol kann durch die bereits beschriebenen Mechanismen (Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung, Reduktion der Methotrexat-Clearance) die systemische MTX-Exposition erhöhen. Dadurch können die Nebenwirkungen, u.a. Schädigung der Nierenfunktion, zunehmen. • Im Arzneimittelkompendium ist eine mögliche Verstärkung der Nebenwirkung bei dieser Arzneimittelkombination beschrieben. • Cotrimoxazol wird im Schema R-CO-DOX-M standardmässig eingesetzt und es sind bis zum heutigen Zeitpunkt bei uns im Spital nie Probleme aufgetreten. Diese Tatsache spricht dagegen, dass diese Kombination die einzige Ursache für die nicht sinkenden Methotrexat -Werte ist. • Jedoch ist es empfehlenswert, die Therapie mit Cotrimoxazol zum jetzigen Zeitpunkt zu pausieren, um diesen Faktor ausschliessen zu können.

TMP-SMX-Therapie signifikant reduziert. Die Veränderungen in der Proteinbindung und der Clearance von MTX resultierten durchschnittlich in einer Erhöhung der systemischen MTX-Exposition von 66% [5].

Beurteilung der erhöhten Methotrexat Plasmaspiegel und dessen Therapie

Analyse/Beurteilung

Phosphat Nephropathie

Eine Phosphat-Nephropathie kann nach der Anwendung von oralem Natriumphosphat zur Darmreinigung vor einer Koloskopie auftreten.

Die Entstehung einer Phosphat-Nephropathie steht im Zusammenhang mit einer vorübergehenden Erhöhung des Phosphatserumspiegels und einer Dehydratation. Es kommt zu Ablagerungen von Calciumphosphat-Kristallen in den renalen Tubuli und kann damit zu Nierenschädigung bis zum akuten Nierenversagen führen [10, 11].

Zur Inzidenz einer Phosphat-Nephropathie bei Patienten mit einer intakten Nierenfunktion gibt es keine verlässlichen Daten. Eine Phosphat-Nephropathie kann innerhalb weniger Stunden bis Tage oder Monate nach der Natriumphosphat Anwendung auftreten [10, 11].

Ein erhöhtes Risiko für eine Phosphat-Nephropathie besteht bei über 55-jährigen Patienten, hypovolämischen Patienten, bestehender Nierenkrankheit, Komorbiditäten wie Hypertonie oder Diabetes, aktiver Colitis und bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, welche die renale Perfusion oder Funktion beeinflussen (Diuretika, ACE-Hemmer, Sartane, NSAR) [10,11].

Zur Vorbereitung der am 15.07.2010 durchgeführten Koloskopie hatte

Plan/Beratung

Eine gleichzeitige Verabreichung von Colophos® und Ponstan®, sowie eine reduzierte Flüssigkeitsaufnahme begünstigten die Entstehung einer Phosphat-Nephropathie. Das Auftreten der Nierenfunktionsstörung könnte einen Zusammenhang haben mit der Natriumphosphat-Einnahme vor ca. einem Monat.

Methotrexat wird in erheblichem Maß renal eliminiert, überwiegend durch tubuläre Sekretion. Zudem kann Methotrexat selbst nephrotoxisch sein.

Das Zusammentreffen der beschriebenen Faktoren kann ein Grund für die aufgetretenen Nierenbeschwerden sein.

Akute Niereninsuffizienz unter einer Hochdosis-Methotrexat-Therapie bei einem Burkitt-Lymphom

	<p>Herr Z. die orale Natriumphosphat Lösung Colophos® eingenommen. Damals bestehende Schmerzen wurden mit dem NSAR Mefenaminsäure (Ponstan®, in Deutschland nicht im Handel) behandelt. Es wird vermutet, dass Herr Z. bei der Darmreinigung mit Colophos® nicht genügend Flüssigkeit zu sich genommen hat.</p>	
	<p>Hochdosis Methotrexat Therapie</p> <p>Eine Hochdosis-MTX-Therapie (>1000mg/m²) kann mit erheblicher Toxizität, wie Myelosuppression, Mukositis, Nephrotoxizität oder Neurotoxizität, verbunden sein, so dass eine adäquate Begleitmedikation erforderlich ist.</p> <p>Eine Hochdosis-MTX-Therapie darf nur durchgeführt werden, wenn eine Kreatininclearance >60ml/min, Leukozyten >3000/µl, Thrombozyten >100'000/µl, keine Mukositis, ein Bilirubin <3mg/dl, keine Harnabflussbehinderung und kein „dritter Raum“ (z.B. Aszites, Pleuraerguss, etc.) vorliegen [1].</p>	<p>Herr Z. hat vor Therapiebeginn alle Voraussetzungen erfüllt, die zur Durchführung einer Hochdosis-MTX-Therapie notwendig sind. Aufgrund der Labordaten und seinem guten Allgemeinzustand konnte nicht vermutet werden, dass der Patient unter MTX Nierenprobleme entwickeln würde.</p>
	<p>Begleittherapie zur Senkung der MTX-Toxizität</p> <p>Forcierte Diurese [1]: Die Hydrierung während der MTX- Therapie ist sehr wichtig und soll 12 Stunden vor Therapiebeginn bis 36 Stunden nach Ende der MTX-Infusion dauern. Es soll ein Urinfluss von 100ml/h erreicht werden.</p> <p>Alkalisierung der Urins [1]: Zur Vermeidung des Ausfalls von MTX-Kristallen in den Nierentubuli ist eine Alkalisierung des Urins notwendig. Erst wenn der Urin-pH > 7.4 ist, darf mit der Hochdosis MTX Therapie begonnen werden. Der Urin-pH muss bis 24 Stunden nach der MTX Gabe regelmässig kontrolliert werden. Bei Absinken des pHs < 7.5 muss erneut NaHCO₃ appliziert werden.</p>	<p>Die Hydrierung wurde korrekt durchgeführt.</p> <p>Durch die Gabe von 200ml Natriumhydrogencarbonat 8,4% über eine Stunde vor der MTX-Therapie konnte der pH-Wert gut eingestellt werden.</p> <p>Überwachung des Urin-pH-Wertes bei jedem Wasserlassen.</p>

Bestimmung der MTX Spiegel [1]: Bei MTX Dosen $>100\text{mg}/\text{m}^2$ ist die Bestimmung der MTX Serumspiegel nach 24 und 48 Stunden nach Infusion obligat. Bei Risikopatienten soll auch nach 12 und 72 Stunden der Spiegel bestimmt werden. Bei folgenden MTX-Serumkonzentrationen besteht ein erhöhtes Toxizitätsrisiko:

- nach 24h: $>10^{-5}\text{mol}/\text{l} = 10\mu\text{mol}/\text{l}$
- nach 48h: $>10^{-6}\text{mol}/\text{l} = 1\mu\text{mol}/\text{l}$
- nach 72h: $>10^{-7}\text{mol}/\text{l} = 0,1\mu\text{mol}/\text{l}$

Bei einem Serumwert von $>10^{-6}\text{mol}/\text{l}$ nach 48 Stunden ist eine Intensivierung des Folinsäurerescues notwendig.

Folinsäurerescue [1]: Die Hemmung der Dihydrofolatreduktase durch MTX kann durch die Gabe von Folinsäure antagonisiert werden. Eine Folinsäure-Rescue-Therapie soll frühestens 6-8 Stunden und spätestens 24 Stunden nach MTX-Infusionsende begonnen werden. Bei einem Serumwert von $>10^{-6}\text{mol}/\text{l} = 1\mu\text{mol}/\text{l}$ nach 48 Stunden ist eine Intensivierung der Folinsäure Therapie notwendig.

Berechnung der Menge Folinsäure nach Sauer und Nüssler 1992 [1]:

$$\text{Folinsäure [mg]} = 10 \times (\text{MTX [mol/l]} / 10^{-6}[\text{mol/l}] \times 0.5) \times 0.76 \times \text{kg KG}$$

Alle 24 Stunden soll die Folinsäuremenge neu berechnet werden. Folinsäure soll bis zum Absinken des MTX Spiegels $<3 \times 10^{-8}\text{mol}/\text{l}$ gegeben werden (Anhang 1).

Im logarithmischen Schema zur Folinsäure-Rescue-Dosierung nach Kotz und Kirsch [1] kann die zu applizierende Folinsäure Dosis und die Dauer herausgelesen werden (An

Die Bestimmung des MTX-Serumspiegels wurde bei Herr Z. regelmässig, beginnend unmittelbar nach Infusionsende, durchgeführt.

In den ersten 24 Stunden nach MTX-Infusionsende ist der MTX Serumspiegel auf einen Wert $<1\mu\text{mol}/\text{l}$ gesunken. Jedoch zeigten die folgenden Werte, dass MTX verzögert eliminiert und nach 96 Stunden immer noch ein Wert von $0.36\mu\text{mol}/\text{l}$ gemessen wurde. Bei einem solch hohen Wert nach 96 Stunden besteht ein erhöhtes Toxizitätsrisiko. Auch hat sich die Kreatininclearance zu diesem Zeitpunkt auf $<40\text{ml}/\text{min}$ reduziert. Eine regelmässige Kontrolle der Serumspiegel und der Nierenfunktion sowie die Gabe von Folinsäure sind sehr wichtig.

Der Beginn der Folinsäure-Rescue-Therapie 12 Stunden nach Infusionsende ist angemessen.

Die berechnete Folinsäuremenge gemäss der aufgeführten Formel beträgt 24 Stunden nach Infusionsende 148mg. Die initiale Folinsäuredosis von $200\text{mg}/\text{m}^2$ nach 12 Stunden ist angemessen.

Die im Schema standardmässig verordnete Menge Folinsäure musste aufgrund der verzögerten Elimination von MTX über den verlängerten Zeitraum von 7 Tage verabreicht werden. Auch wurde eine Urin-alkalisierende Therapie bis einschließlich 18.08.2010 durchgeführt, um der Bildung von MTX- Kristallen in den Nierentubuli entgegen zu wirken.

Akute Niereninsuffizienz unter einer Hochdosis-Methotrexat-Therapie bei einem Burkitt-Lymphom

hang 2). Bei uns im Haus wird diese Variante angewendet.

Glucarpidase [8]: Glucarpidase spaltet enzymatisch eine Glutamat-Gruppe von Methotrexat ab, so dass der zytostatisch unwirksame Metabolit DAMPA entsteht. In Studien wurde gezeigt, dass eine i.v. Therapie mit Glucarpidase gut vertragen wird und die MTX-Spiegel in kurzer Zeit stark gesenkt werden.

Das Arzneimittel Voraxaze® (Glucarpidase) ist weltweit nicht zugelassen, kann jedoch im Rahmen eines Compassionate-Use Programms in den USA besorgt werden. Aus diesem Grund kam die Glucarpidase zur Therapie nicht in Frage.

Anhang 1: Berechnung der Folsäure-Rescue-Dosis:

Zeit nach Ende MTX Infusion [h]	Methotrexat [$\mu\text{mol/l}$]	Folsäure berechnet (Formel Sauer und Nüssler 1992) [1]	Folsäure appliziert nach Kotz und Kirsch [1]
12h	-	-	200mg/m ² i.v.
18h	0.62	148mg	30mg absolut i.v.
24h	-	-	30mg absolut i.v.
30h	-	-	30mg absolut i.v.
36h	0.7	167mg	30mg absolut i.v.
45h	0.74	177mg	30mg absolut p.o.
48h - 78h	-	-	30mg absolut p.o.
84h	0.36	86mg	30mg absolut p.o.
90h - 102h	-	-	30mg absolut p.o.
108h	0.27	64mg	30mg absolut p.o.
114h - 126h	-	-	30mg absolut p.o.
132h	0.08	19mg	30mg absolut p.o.
ab 138h bis 18.8.10 morgens	-	-	30mg absolut p.o.

Berechnung benötigte Folsäure gemäss Sauer und Nüssler 1992:

Folsäure [mg] = $10 \times (\text{MTX} [\text{mol/l}] / 10^{-6}[\text{mol/l}] \times 0.5) \times 0.76 \times \text{kg KG}$

Anhang 2

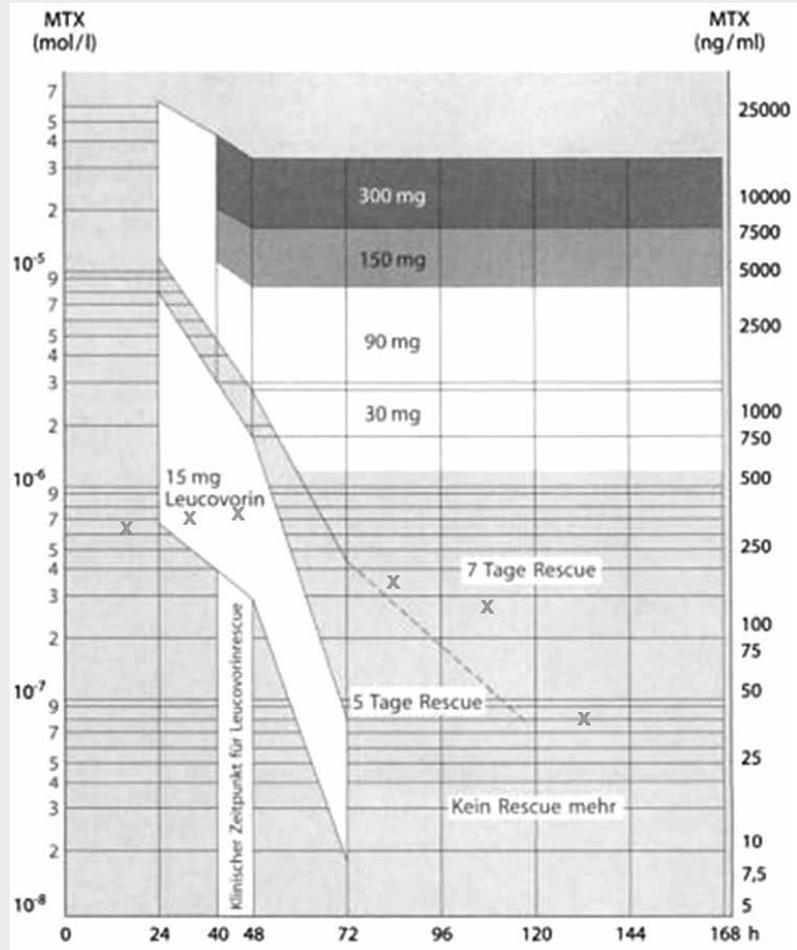


Abb.1.: Folinsäuredosis in Abhängigkeit vom Methotrexat Spiegel bei verzögerter Methotrexat Ausscheidung im Rahmen der Osteosarkomtherapie. Folinsäuredosen >40mg müssen i.v. appliziert werden (Nach Kotz und Kirsch) [1]

X: gemessene Methotrexat-Werte bei Herrn Z.