

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Pavenstädt

**Nephrotoxizität Cisplatin-haltiger Chemotherapie und der
Einfluss von Acetylcystein**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von David, Agnes Walburga
aus Dülmen

- 2006 -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. M. Schaefer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. H.-U. Spiegel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.08.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik D
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Pavenstädt
Referent: Prof. Dr. med. R.M. Schaefer
Korreferent: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. H.-U. Spiegel

Zusammenfassung

Nephrotoxizität Cisplatinhaltiger Chemotherapie und der Einfluss von Acetylcystein

Agnes David

Cisplatin wird aufgrund seiner Cytotoxizität zur Therapie verschiedener maligner Erkrankungen eingesetzt. Eine der Hauptnebenwirkungen von Cisplatin ist der nephrotoxische Effekt, welcher zu morphologischen Nierenschäden, Störung der Proteinsynthese und Störung der renalen Resorption von Elektrolyten und Proteinen führt. Cisplatin bindet und inaktiviert Glutathion als ein wichtiges Antioxidans. Dieses verursacht einen Anstieg der freien Radikale, welche Membranschäden hervorrufen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, herauszufinden, welchen Einfluss Cisplatin kurzfristig auf die Resorption von Elektrolyten und Proteinen hat. Außerdem sollte herausgestellt werden, ob Acetylcystein als Substanz, welche SH-Gruppen freier Radikale und Cisplatin binden kann, einen nephroprotektiven Effekt hat.

Die Studie umfasste 16 Patienten mit malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, welche in zwei Versuchsgruppen aufgeteilt wurden. Beide Gruppen erhielten 2,75 (+/- 0,16) Zyklen Chemotherapie nach dem Wendt-Schema mit einer mittleren Cisplatinosis von 60 mg/m² Körperoberfläche. Die zweite Gruppe erhielt zusätzlich über sechs Tage pro Chemotherapiezyklus 1200 mg Acetylcystein pro Tag per os. Untersucht wurden Kreatinin, Natrium und Magnesium im Serum, Kreatinin-Clearance, fraktionelle Natrium-, fraktionelle Magnesium-Clearance und Proteine im Urin an jeweils drei Tagen eines jeden Chemotherapiezyklus.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte Cisplatingabe verursachte ein akutes, reversibles Nierenversagen mit kurzfristiger Reduktion der Kreatinin-Clearance und Zunahme der fraktionellen Natrium-Clearance. Die persistierende Mehrausscheidung von Magnesium lässt auf einen dauerhaften tubulären Nierenschaden schließen. Eine signifikante Proteinurie konnte nicht nachgewiesen werden.

Acetylcystein erbrachte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Messparameter zwischen den Gruppen 1 und 2. Somit hat Acetylcystein in der in der vorliegenden Studie angewendeten Form keinen nephroprotektiven Effekt gezeigt.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.08.2006

Meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Kopf-Hals-Tumoren	1
1.1.1. Histologie	1
1.1.2. Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.3. Symptomatik	1
1.1.4. Klassifizierung durch das TNM-System und klinische Stadien I-IV	2
1.1.5. Therapie	2
1.2. Die physiologische Filtration von Elektrolyten und Proteinen in der Niere	4
1.2.1. Grundlagen	4
1.2.2. Natrium	5
1.2.3. Magnesium	5
1.2.4. Kreatinin	6
1.2.5. Proteine	6
1.3. Cisplatin	7
1.3.1. Stoffbeschreibung	7
1.3.2. Cisplatinhaltige Chemotherapie	9
1.3.3. Der Effekt von Cisplatin auf die Niere	10
1.3.3.1. Cisplatinanreicherung in der Niere und morphologische Schäden	10
1.3.3.2. Apoptose und Nekrose in renalen Tubuluszellen	10
1.3.3.3. Cisplatin und Proteinsynthese	11
1.3.3.4. Cisplatin und Glutathion	11
1.3.3.5. Cisplatinwirkung auf Elektrolyte	12
1.3.3.6. Cisplatinwirkung auf Proteine	13
1.4. Die Wirkung von Acetylcystein bei cisplatin-induzierter Nephrotoxizität	13
1.4.1. Acetylcystein	13
1.4.2. Acetylcystein und Radiokontrastmittel	14
1.4.3. Acetylcystein und Cisplatin	14
1.5. Fragestellung	18

2. Material und Methoden	
2.1. Probanden und Probandinnen	19
2.1.1. Gruppe 1	20
2.1.2. Gruppe 2	21
2.2. Wendt-Schema	22
2.3. Material und Methoden	24
2.3.1. Studienprotokoll	24
2.3.1.1. Blutabnahmen und Sammelurinbestimmungen	24
2.3.1.2. Laborbestimmungen der Blutproben	24
2.3.1.3. Laborbestimmungen der Urinproben	24
2.3.2. Messmethoden und Berechnungen	24
2.3.2.1. Natrium	24
2.3.2.2. Magnesium	25
2.3.2.3. Kreatinin	25
2.3.2.4. Proteine	25
2.3.2.5. Kreatinin-Clearance	26
2.3.2.6. Fraktionelle Natrium-Clearance	26
2.3.2.7. Fraktionelle Magnesium-Clearance	27
2.3.3. Statistik	27
3. Ergebnisse	
3.1. Natrium-, Magnesium- und Kreatininwerte im Serum	28
3.1.1. Natrium	28
3.1.2. Magnesium	29
3.1.3. Kreatinin	30
3.2. Kreatinin-Clearance, fraktionelle Natrium-Clearance und fraktionelle Magnesium-Clearance	31
3.2.1. Kreatinin-Clearance	31
3.2.2. Fraktionelle Magnesium-Clearance	32
3.2.3. Fraktionelle Natrium-Clearance	33
3.3. Proteine	40
3.3.1. Gruppe 1	40
3.3.2. Gruppe 2	43

4. Diskussion

4.1. Der Einfluss von Cisplatin auf die renale Elektrolytausscheidung und Kreatinin-Clearance	47
4.2. Der Einfluss von Cisplatin auf die renale Proteinausscheidung	50
4.3. Vergleich der Gruppen 1 und 2 im Hinblick auf den Effekt von Acetylcystein auf die Nierenfunktionsparameter	51
4.4. Zusammenfassung	52

5. Literaturverzeichnis	53
--------------------------------	----

Anhang

Abkürzungsverzeichnis	I
Lebenslauf	II
Danksagung	IV

1. Einleitung

1.1. Kopf-Hals-Tumoren

1.1.1. Histologie

Bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich handelt es sich zum Großteil um Plattenepithelkarzinome des Naso-, Hypo-, Oropharynx, Larynx, sowie um Karzinome der Zunge und des Mundbodens. (36) Lymphoepitheliome sind Varianten des Plattenepithelkarzinoms, die besonders im Oro- und Nasopharynx vorkommen und sich durch lymphoides Stroma auszeichnen. (19)

1.1.2. Epidemiologie und Ätiologie

In Europa und den USA machen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich bei Männern 5% und bei Frauen 1-2% der Tumorerkrankungen aus. Jedoch sind durch unterschiedliche Karzinogenexposition in anderen Erdteilen große Unterschiede zu diesen Häufigkeitsverteilungen zu erkennen. So liegt die Häufigkeit der Kopf-Hals-Tumoren in Hongkong zum Beispiel bei 13 % und in der Provinz Kanton (China) 150 mal höher als in Deutschland. (19)

Die wichtigsten Risikofaktoren sind Alkohol und Tabak. Aber auch Dauertraumen, wie zum Beispiel durch Druckstellen von Zahnprothesen, Nitrosamine, die bei Verbrennung einiger Holzsorten frei werden, Kontakt zu karzinogenen Substanzen, mangelnde Mundhygiene und die endemische Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus gelten als weitere Risikofaktoren. (36)

1.1.3. Symptomatik

Leukoplakie, Erythroplakie mit Hyperplasien und Dysplasien sind Präkanzerosen. Schmerzen, Schwellungen, nicht heilende Ulcera, Zahnveränderungen, Verengung des Nasengangs, Verlegung der Tuba auditiva mit rezidivierender Otitis media, Sinusitis, Epistaxis, Dysphagie, Heiserkeit und cervicale Lymphadenopathie können frühe Symptome eines Karzinoms sein. Besonders Tumoren des Larynx, Hypo- und Oropharynx machen typischerweise erst spät Symptome.

Viele Patienten haben zusätzliche tabak- und alkohol-assoziierte Erkrankungen, wie zum Beispiel chronische Herz-, Lungen- und Lebererkrankungen, welche bei 30 % der Patienten die Todesursache darstellen. (36)

1.1.4. Klassifizierung durch das TNM-System und klinische Stadien I-IV

T1	Tumor < 2 cm
T2	Tumor >2 cm, <4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Tumor infiltriert umliegende Gewebe
N0	kein Hinweis auf Lymphknotenmetastasen
N1	ein ipsilateraler Lymphknoten, < 3cm
N2a	ein ipsilateraler Lymphknoten, >3 cm, < 6 cm
N2b	mehrere ipsilaterale Lymphknoten, < 6 cm
N2c	mehrer bilaterale oder kontralaterale Lymphknoten, < 6 cm
N3	> 6 cm
M0	kein Hinweis auf entfernte Metastasen
M1	entfernte Metastasen

Klinische Stadien

0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0
IV	T4, N0-1, M0 N2-3, M0 M1

1/3 der Patienten haben Tumoren vom Typ T1-T2. Der Rest hat lokal bzw. regional fortgeschrittene Tumoren(T3-T4, N1-3, M0). (36)

1.1.5. Therapie

Operation, Radiotherapie und Chemotherapie und deren Kombination sind die heutigen Therapiemöglichkeiten.

Bei der **chirurgischen Therapie** wird eine R0-Resektion angestrebt. Die Resektabilität hängt dabei von der Größe des Primärtumors und von den Lymphknotenmetastasen ab. Die chirurgische Behandlung von Rezidivtumoren ist besonders nach vorhergegangener Bestrahlungstherapie schwierig. Aufgrund der schlechten Prognose von Rezidiven soll die Indikation zur Operation deshalb kritisch

betrachtet werden. Ein Palliativeingriff kann bei Rezidivtumoren und inoperablen Tumoren trotzdem zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen.

Umfang und Art der Neck-dissection ist abhängig von der Lage des Primärtumors, Anzahl, Lage und Größe der Lymphknotenmetastasen und Wahrscheinlichkeit für okkulte Halsmetastasen. Es gibt folgende Möglichkeiten einer Neck-dissection:

Radikale Neck-dissection (RND): Basisverfahren der Halsweichteilausräumung aller fünf Lymphknotengruppen mit Entfernung wichtiger nichtlymphatischer Strukturen (M. sternocleidomastoideus, V. jugularis interna und N. accessorius).

Modifiziert radikale Neck-dissection (MRND): Resektion aller fünf Lymphknotengruppen mit Erhalt einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen.

Selektive Neck-dissection (SND): Resektion von mindestens zwei, aber weniger als fünf Lymphknotengruppen, Erhalt von mindestens einer nichtlymphatischen Struktur.

Erweiterte radikale Neck-dissection (ERND): Entfernung zusätzlicher Lymphknotengruppen (z.B. intraparotideale Lymphknoten) oder nicht-lymphatischer Strukturen (z.B. Glandula parotis, Schilddrüse)

Die **Radiotherapie** kann allein und/oder in Kombination mit operativer Therapie oder Chemotherapie eingesetzt werden. Eine Radiotherapie kann zusätzlich zur Operation prä- oder postoperativ erfolgen, wobei die postoperative Form den Vorteil der besseren Stadieneinteilung durch die pathologischen Befunde bietet. Bei inoperablen Tumoren ist eine hochdosierte Radiotherapie oder eine simultane Radio-Chemo-Therapie indiziert. Bei der Bestrahlung der Halslymphknoten werden im Allgemeinen beide Halsseiten bestrahlt.

Eine kombinierte **Radio-Chemotherapie** ist besonders für inoperable Tumoren eine weitere Therapieoption.

Bestrahlung und Chemotherapie können sequentiell oder simultan angewendet werden. Die simultane Radio-Chemo-Therapie erzielt im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie und zur sequentiellen Radio-Chemo-Therapie höhere Raten lokaler und regionärer Tumorfreiheit. Bei der kombinierten Chemotherapie werden folgende Substanzen eingesetzt: 5-Fluorouracil, Cisplatin, Carboplatin, Mitomycin und Taxane. Nachteil dieses Therapieansatzes ist die erhöhte therapieassoziierte Akutmorbidity.

Es gibt kein einheitliches Therapieschema für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, sondern die Therapiekonzepte werden anhand der beschriebenen Leitlinien individuell für jeden Patienten aufgestellt. (6)

1.2. Die physiologische Filtration von Elektrolyten und Proteinen in der Niere

1.2.1. Grundlagen

Moleküle bis zu einer Größe von 5200 Dalton werden zu 100 % glomerulär filtriert. Größere Moleküle werden abhängig von ihrer Größe zunehmend zurückgehalten, so dass z.B. Albumin (69000 Dalton) kaum noch im Filtrat erscheint. Neben der Größe beeinflusst auch die elektrische Ladung der Moleküle ihre Filtrierbarkeit, weil negativ geladene Moleküle der Basalmembran andere negativ geladene Makromoleküle elektrostatisch abstoßen.

Der glomerulär filtrierte Primärharn beträgt 180 l/24 h und soll frei von Blutzellen und Makromolekülen sein. Das Ultrafiltrat enthält 145 mmol/l Natriumionen, 115 mmol/l Chloridionen, 27 mmol/l Bicarbonat und kleinere Mengen an Phosphat, Lactat, Acetat, Citrat, u.a. Die Resorption der meisten Stoffe ist in der Frühphase an die Natriumresorption gekoppelt. Allerdings ist im Filtrat die Konzentration der negativ geladenen Anionen etwas höher als im Plasma und die der Kationen etwas niedriger als im Plasma, um die negativ geladenen Proteine im Plasma auszugleichen und Elektroneutralität herzustellen.

Das proximale Tubulussystem hat, beide Nieren zusammengenommen, eine Oberfläche von 40-80 m² und kann pro Tag 900 g Kochsalz und 110 l Wasser resorbieren. Im proximalen Tubulus werden 65% des Filtrats zurückresorbiert.

Etwa 35 % des Primärharns gelangen in die Henle-Schleife. Hier wird ein osmotischer Gradient geschaffen, der Voraussetzung für die Konzentrierung des Urins ist. Im absteigenden Teil werden Elektrolyte auf gleiche Art und Weise wie im proximalen Tubulus resorbiert, jedoch in geringeren Maßen. Im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife steigt die Elektrolytresorption, besonders die Natriumresorption, wieder an. Im gut wasserundurchlässigen, absteigenden Schenkel strömt das Wasser ins hypertone Interstitium, so dass der Harn mehr und mehr hyperton wird.

Die parazellulären Shuntwege sind im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife fast völlig wasserundurchlässig. Durch einen Symport von Natrium, Kalium und Chlorid

aus dem Lumen entsteht ein hypotoner Harn. Im Sammelrohr wird die in der Henle-Schleife begonnene Harnkonzentrierung fortgesetzt. Die Sammelrohre sind wie das distale Konvolut relativ undurchlässig für Natrium aber permeabel für Wasser. Zwischen dem Harn im Sammelrohr und dem hypertonen Interstitium liegt ein osmotischer Gradient, der das Wasser vom Sammelrohr ins Interstitium zieht und so den Harn konzentriert. (24,26)

1.2.2. Natrium

Die Natriumresorption erfolgt im gesamten Nephron und im Sammelrohr. Im proximalen Tubulus wird Natrium durch die in der basalen Membran der Tubuluszellen gelegene Natrium-Kalium-ATPase aus der Zelle in das Interstitium transportiert. So entsteht eine elektrische Potentialdifferenz von -70 mV zwischen Zytosol und Extrazellulärraum. Diese Potentialdifferenz ist der Antrieb für die Resorption von Natrium, teils im Cotransport mit anderen Substanzen (Glucose, Aminosäuren, Phosphat) oder Antiport mit Protonen vom Tubuluslumen in die Zelle. Ein Drittel des filtrierte Natriums wird über diese Transportmechanismen resorbiert. Ein weiterer Anteil gelangt im proximalen Tubulus durch die parazellulären Shuntwege, dem osmotischen Gradienten entsprechend, direkt ins Interstitium. Die Natriumresorption hat eine starke Wasserresorption zur Folge, die das letzte Drittel Natrium und auch andere Substanzen passiv ins Interstitium mitreißt (solvent drag). Insgesamt werden ca. 65 % des filtrierte Natriums im proximalen Tubulus resorbiert.

In der Henle-Schleife wird im absteigenden Schenkel weit weniger Natrium resorbiert. Dort liegen noch ca. 40 % der filtrierte Menge Natrium vor. Im dicken aufsteigenden Schenkel wird die Natriumresorption wieder gesteigert, so dass dort nur noch 8 % der filtrierte Menge ankommen. Insgesamt werden in der Henle-Schleife ca. 25 % des ursprünglich filtrierte Natriums resorbiert. Die Resorption von Natrium ist besonders im Sammelrohr hormonabhängig. ADH und Aldosteron steigern die Natriumresorption, durch Atriopeptin wird sie vermindert. 95-99,5% des filtrierte Natriums werden resorbiert, während 5-0,5 % der filtrierte Menge ausgeschieden werden (fraktionale Natrium-Clearence.).(24,26)

1.2.3. Magnesium

Die Niere ist an der Bilanzierung des Magnesiumhaushalts beteiligt. Durch die parazelluläre Resorption von Chlorid im proximalen Tubulus entsteht ein

lumenpositives Potential, das Magnesium und andere Elektrolyte durch parazelluläre Resorption ins Interstitium bringt. Da Magnesium im Vergleich zum Wasser sehr langsam im proximalen Tubulus resorbiert wird, steigt die luminale Konzentration im Vergleich zur Plasmakonzentration stärker an, wodurch die parazelluläre Resorption auch unterstützt wird. Der gleiche Mechanismus kommt in der Henle-Schleife zum Tragen. Die Plasmakonzentration von Magnesium liegt bei 0,6 mmol/l. Im proximalen Tubulus werden nur 15 % der filtrierten Menge parazellulär zurückresorbiert. Ca. 70 % der filtrierten Menge werden in der Henle-Schleife resorbiert. Die fraktionelle Magnesium-Clearance liegt zwischen 5-20%. Parathyrin und Calcitonin senken die fraktionierte Exkretion, durch Schleifendiuretika wird sie erhöht. (24,26)

1.2.4. Kreatinin

Kreatinin ist als Bezugsgröße für quantitative Messgrößen im Urin von Bedeutung, um den Konzentrierungsgrad des Urins zu beurteilen. Es wird vollständig filtriert, nicht resorbiert und nur in sehr geringem Maße tubulär sezerniert. Bei intakter Nierenfunktion sollte die fraktionelle Ausscheidung 100% betragen. (24,26)

1.2.5. Proteine

Der glomeruläre Filter hält hochmolekulare Proteine wie z.B. Albumin zurück, während mikromolekulare Proteine (10000-65000 Dalton) glomerulär filtriert und zum größten Teil zurückresorbiert werden. Diese Rückresorption erfolgt wahrscheinlich selektiv für mikromolekulare Proteine mit einem Molekulargewicht von 40000-70000 Dalton und solche mit einem Gewicht von 10000-40000 Dalton. 96 % dieser Proteine werden durch rezeptorvermittelte Endozytose im proximalen Tubulus resorbiert und lysosomal abgebaut. Bei zu hoher Plasmakonzentration, glomerulären Schäden, tubulären Schäden oder postrenalen Läsionen kommt es zur Proteinurie. Sie ist gekennzeichnet durch Ausscheidung von mehr als 200 mg pro Tag im Urin. (16)

Die physiologische Proteinurie für **Totalprotein** liegt etwa bei 100 mg pro Tag. Die Ausscheidung hängt von der körperlichen Aktivität, dem mittleren Blutdruck und dem Alkoholkonsum ab. Fast alle Nierenerkrankungen gehen mit einer Mehrausscheidung von Plasmaproteinen einher. Bezeichnend für glomeruläre Nephropathien ist die Mehrausscheidung von Albumin, Immunglobulin G,

Transferrin und anderen hochmolekularen Proteinen. Kleinmolekulare Proteine, wie Alpha-1-Mikroglobulin und Beta-2-Mikroglobulin, kennzeichnen Tubulopathien. (34)

Albumin hat ein Molekulargewicht von 66000 Dalton und es macht 52-63 % des Serum-Eiweißes aus. Pro Tag werden ca. 0,75-4 g Albumin filtriert. Davon werden jedoch 96% resorbiert, so dass im Harn die Konzentration bei weniger als 30 mg pro Tag liegen soll. (24,26)

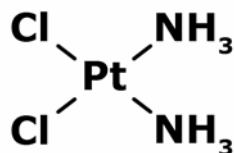
Immunglobulin G hat eine Größe von etwa 150000 Dalton und wird unter physiologischen Bedingungen nicht glomerulär filtriert. 90 % des filtrierten Immunglobulin G werden tubulär resorbiert. Eine erhöhte Ausscheidung im Urin weist auf einen glomerulären Schaden oder eine Dysfunktion der tubulären Resorptionsmechanismen hin. (16)

Alpha-1-Mikroglobulin ist ein Glykoprotein mit einer Größe von 33000 Dalton. Wegen der geringen Größe wird der ungebundene Anteil nahezu vollständig filtriert. 99 % werden im proximalen Tubulus zurückresorbiert. Bei einer tubulären Dysfunktion wird Alpha-1-Mikroglobulin im Harn ausgeschieden. Bei anderen Nierenerkrankungen, z.B. einer nephrotischen Proteinurie mit Proteinwerten über 3000 mg/g Kreatinin, wird die Resorptionskapazität des Tubulussystems erschöpft, so dass es zur Alpha-1-Mikroglobulinausscheidung im Harn kommt. Zur Differenzierung zwischen glomerulärem und tubulärem Schaden sollte immer zusätzlich zu Alpha-1-Mikroglobulin ein glomeruläres Markerprotein, wie zum Beispiel Albumin, bestimmt werden. (16)

1.3. Cisplatin

1.3.1. Stoffbeschreibung

Cis-diamminedichloroplatinum ist ein planarer Komplex mit Platin als Zentralatom und je zwei Chlorid- und Aminogruppen in der Cis-Konfiguration.



Es wurde 1845 erstmals synthetisiert. Erst 1965 jedoch fand Rosenberg zufällig durch Herstellung von Platinsalzen in bakteriellen Kulturen heraus, dass Platinsalze eine antibiotische Wirkung haben. Bei weiteren Nachforschungen stellte er heraus, dass Platinverbindungen das Fortschreiten des Sarkoms 180 und der L1210

Leukämie bei Mäusen verhindern. Aus weitergehenden Forschungsarbeiten ging die Substanz Cisplatin als eine der aktivsten cytotoxischen Substanzen hervor.

Erste klinische Studien mit Cisplatin begannen 1971.

Da Cisplatin nicht oral resorbiert wird, muss es intravenös appliziert werden. Nach Bolus-Injektion erfolgt eine biphasische Elimination: initial wird Cisplatin mit einer Halbwertszeit von 25-50 Minuten ausgeschieden, anschließend sinkt die Konzentration mit einer Halbwertszeit von 24 Stunden und mehr. 90 % des Cisplatins liegt proteingebunden vor. Im Gewebe gebundenes Cisplatin wird metabolisiert, der Rest über die Niere ausgeschieden. Im Nierengewebe kann Cisplatin über Monate gebunden bleiben.

Ähnlich wie die Alkylantien wirkt Cisplatin phasenunspezifisch durch Quervernetzung von DNA-Einzel- und -Doppelsträngen inhibierend auf die DNA-Synthese. Da Cisplatin nur als Cis-Isomer cytotoxisch wirkt, ist zu vermuten, dass eine Quervernetzung zwischen N-7 und O-8 des Guanins die ausschlaggebende Reaktion darstellt. Die zellabtötende Wirkung von ionisierenden Strahlen wird durch Cisplatin verstärkt.

Bei Patienten mit mangelnder Diurese wirkt eine Cisplatindosis von 100mg/m² in 61 % nephrotoxisch. Erhöhte Harnstoff-Clearance und erniedrigte Kreatinin-Clearance, pathologische Zellveränderungen in allen tubulären Abschnitten der Niere, sowie Erweiterung der Tubuluslumina sind Symptome dieser Nephrotoxizität. Durch eine heute obligate, forcierte Diurese von mindestens 150 ml/h können diese Schäden gemindert oder verhindert werden.

Ein vorbestehendes Nierenversagen stellt eine Kontraindikation für eine Cisplatingabe dar.

Die Ototoxizität von Cisplatin ist besonders bei Patienten mit Altersschwerhörigkeit oder anderweitig vorgeschädigten Ohren von schwerwiegender Bedeutung. Die Patienten erleiden meistens einen Hörverlust von 20-70 Dezibel im Frequenzbereich 6000-8000 Herz. Weitere Nebenwirkungen sind: Myelosuppression, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Störungen, Neurotoxizität, Infertilität, Anaphylaxie, Fieber, Hypomagnesämie mit muskulären Krämpfen.(18)

Eine zusätzliche nephrotoxische Komedikation sollte vermieden werden. Substanzen wie Topotecan und Paclitaxel verstärken die myelosuppressive Wirkung.

Bei folgenden Tumoren wird Cisplatin eingesetzt:

Non-Hodgkin-Lymphome, Hodenkarzinome, Karzinome des Gastrointestinaltraktes, Kopf-Hals-Tumoren, Ovarialkarzinome, Harnblasenkarzinome,

Schilddrüsenkarzinome, Sarkome, Mesotheliome, Karzinome unklarer Primärlokalisation. (27)

1.3.2. Cisplatinhaltige Chemotherapie

Chemotherapie bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren ist Objekt der aktuellen Forschung und gewinnt zunehmend an Bedeutung. Sie scheint bei primär inoperablen Tumoren und zur Unterstützung der organerhaltenen Chirurgie bei Karzinomen des Larynx und Hypopharynx gute Heilungschancen zu ermöglichen. Die Chemotherapie kann entweder sequentiell oder simultan zur Radiotherapie oder als Neo-adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden.(29) Die effektivsten und am häufigsten eingesetzten Substanzen sind zur Zeit Methotrexat, Cisplatin oder 5-Fluorouracil, die in verschiedensten Therapieschemata verwendet werden. (29,22) Auch eine Reihe anderer Substanzen, wie zum Beispiel Docetaxel oder Gemcitabin, sind wieder in Diskussion.

Die neo-adjuvante Chemotherapie wirkt einer frühen Tumorstreuung entgegen. Die verkleinerte Tumormasse erleichtert den chirurgischen Eingriff. Als Chemotherapeutika werden Cisplatin und 5-Fluorouracil verwendet. (29)

In verschiedenen Studien konnte festgestellt werden, dass die simultane Radiochemotherapie bessere Erfolge aufweist als die sequentielle oder die neo-adjuvante Chemotherapie. Die simultane Chemotherapie mit einer Kombination verschiedener Chemotherapeutika scheint einer Mono-Chemotherapie überlegen zu sein. (17,22) Verschiedene Studien zeigen, dass die simultane Chemotherapie eine höhere Strahlensensibilität der Gewebe verursacht und eine bessere lokoregionäre Tumorkontrolle, eine geringere hämatogene Metastasierung, sowie eine höhere Überlebensrate bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren erzielt.(29,31,35,4,15)

Zu den Nebenwirkungen einer cisplatin-haltigen Radiochemotherapie zählen Dermatitis, Mucositis, Xerostomie, Dysphagie, Hämatotoxizität, Ototoxizität und Nephrotoxizität.(22) Die kombinierte Radiochemotherapie geht im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie mit erhöhter Toxizität und Morbidität einher.(4) Vermehrte Nebenwirkungen erfordern geplante Behandlungspausen. Früh geplante supportive Maßnahmen können viele dieser Nebenwirkungen lindern, zum Beispiel eine PEG-Anlage bei drohender ausgedehnter Mukositis.(29) Einige aktuelle Studien können die Überlegenheit der Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie nicht bestätigen und halten den Routine-Gebrauch der Radiochemotherapie für diskussionswürdig. (17,22) Die beste zeitliche Kombination von Radiotherapie und

Chemotherapie und die optimalste Kombination der Chemotherapeutika sind noch Gegenstand der aktuellen Forschung.(29)

1.3.3. Der Effekt von Cisplatin auf die Niere

1.3.3.1. Cisplatinanreicherung in der Niere und morphologische Schäden

Nach Cisplatinapplikation kommt es häufig zu renalen Schäden, die auch bereits nach einmaliger Gabe auftreten können. Der nephrotoxische Effekt von Cisplatin beruht auf der Kumulation von Cisplatin in den Zellen des inneren Cortex und des äußeren Markbereichs der Niere. Besonders im Segment S3 lagert Cisplatin sich ein. Die Konzentration in den Zellen des proximalen Tubulus ist fünfmal höher als extrazellulär. Cisplatin reichert sich im Zytosol, in den Mitochondrien, den Mikrosomen und den Nuclei an. Die Aufnahme in die Zellen ist energie- und temperaturabhängig. Probenecid und andere Inhibitoren der renalen Transportsysteme können die Aufnahme von Cisplatin in die Zelle hemmen. Intrazellulär niedrige Chloridkonzentrationen verstärken den toxischen Effekt. (13)

Morphologisch betrachtet, verursacht Cisplatin verschiedene zelluläre Schäden: Es entstehen tubuläre Nekrosen, teils mit Verlust der Mikrovilli. Die tubulären Zellen sind geweitet, die Zellkerne variieren stark in Größe und Form, die Lysosomen sind verändert in Anzahl und Größe und die Mitochondrien erscheinen vakuolisiert. Es kommt zu einer Weitung der Nierentubuli mit Bildung von hyalinen und granulierten Zylindern und Degeneration der tubulären Basalmembran.

Die cisplatininduzierten Nierenschäden werden durch verschiedene Mechanismen verursacht, die noch nicht vollständig geklärt sind. Neben den morphologischen Schäden hat Cisplatin Auswirkungen auf die Proteinsynthese und die Resorption von Elektrolyten und Proteinen. (9,11)

1.3.3.2. Apoptose und Nekrose in renalen Tubuluszellen

Die genauen Mechanismen der Zellschädigung durch Cisplatin am proximalen und distalen Tubulus sind noch Gegenstand der aktuellen Forschung. Noch herauszufinden ist, ob eher Apoptose oder Nekrose ausschlaggebend für den Zellschaden ist.

Cisplatin induziert Apoptose in tubulären Nierenzellen. Die Nuclei werden durch Cisplatin fragmentiert. Bei Versuchen mit Mäusen konnte herausgestellt werden, dass hohe Cisplatinkonzentrationen (800 μ M) nekrotischen Zelltod verursachen, während geringe Konzentrationen (8 μ M) zur Apoptose führen. Der Zellschaden

scheint also dosisabhängig zu sein. Die Endonukleasen, die das nukleare Chromatin im Zuge der Apoptose spalten, werden durch andere Proteasen aktiviert. Caspasen gehören zu einer Familie solcher intrazellulärer Cystein-Proteasen. Sie spielen eine Rolle bei der Freilegung der Zellstrukturen bei der Apoptose. Caspase-1 ist eine zytoplasmatische Protease in Monozyten. Sie spaltet Interleukin-1-beta in eine Form, die als Zytokin verschiedene immunologische und entzündliche Reaktionen vermittelt. Caspase-3 ist ein ähnliches Enzym. Eine Überexpression von Caspase-1 oder Caspase-3 kann zur vermehrten Apoptose führen. Es konnte herausgestellt werden, dass sich in LLC-PK1-Zellen, denen Cisplatin appliziert wurde, die Aktivität der Caspase-3 stieg. Ab einer Cisplatinkonzentration von 50 μM begann die Aktivität der Caspase-3 wieder abzunehmen, so dass man schließen kann, dass bis zu einer bestimmten Cisplatinkonzentration, die Caspase-3 Apoptose induziert, eine Cisplatinkonzentration größer als 50 μM Zellnekrose verursacht.(13)

1.3.3.3. Cisplatin und Proteinsynthese

Eine gestörte Proteinsynthese ist die früheste biochemische Manifestation des cisplatininduzierten Nierenschadens. Wird der Nukleolus durch Cisplatinapplikation zerstört, so wird auch die Ribosomen- und die damit verbundene Proteinsynthese gestört. Auch die Verbindung der 48S und 60S Einheiten der Ribosomen wird durch Cisplatin beeinflusst, so dass auch auf diesem Wege die Proteinsynthese gestört wird. (13)

1.3.3.4. Cisplatin und Glutathion

Neben dem Einfluss auf die Proteinsynthese bindet Cisplatin an Glutathion, indem das Chlorid durch SH-Gruppen ersetzt wird. Glutathion dient dem Schutz von Sulfhydrylgruppen von Enzymen, Membranen und Hämoglobin vor Oxidation und fängt als enzymatisches Antioxidant reaktive Sauerstoffmetaboliten ab.(14) Renale Sauerstoffmetaboliten, wie z.B. Hydrogenperoxid, entstehen in renalen Zellen und werden normalerweise durch Antioxidantien, wie z.B. Glutathion, sofort deaktiviert. Akkumulieren die freien Radikale jedoch in der Zelle, entstehen zelluläre Schäden. Glutathion ist durch die Bindung an Cisplatin in seiner Funktion behindert und auch die physiologische Funktion von Membranproteinen und Enzymen wird gestört. (13,11) Ist das zelluläre Schutzsystem durch vermehrt vorliegende freie reaktive Sauerstoffmetaboliten geschwächt, kann das zur Membranlipidperoxidation und somit zu Membranschäden führen. Auch die

Mitochondrien werden durch die Verringerung des aktiven Glutathions beeinflusst: Calciumaufnahme und Natrium-Kalium-ATPase werden gestört, so dass es zur Lipidperoxidation und zum Zusammenbruch der Mitochondrienmembran führt.

Die beschriebenen Mechanismen lassen schließen, dass Substanzen, die SH-Gruppen enthalten und so sowohl Cisplatin als auch freie Radikale binden können, die Reduktion des aktiven Glutathion verhindern könnten. (11)

1.3.3.5. Cisplatinwirkung auf Elektrolyte

Magnesium

Unter Cisplatin entsteht ein akuter oder chronischer Magnesiumverlust. Hypomagnesämie ist eine häufige Komplikation bei cisplatinhaltiger Chemotherapie. Als Kofaktor von ca. 300 zellulären Enzymen ist Magnesium an vielen zellulären Reaktionen beteiligt. Extrazellulär hat es Einfluss auf den Muskeltonus und die Nervenleitung. Verringertes Serummagnesium ist eines der ersten Anzeichen einer Nierenschädigung bei cisplatinhaltiger Chemotherapie. Die minimale Cisplatindosis, die eine Nierenschädigung hervorruft, liegt bei 300 mg/m². (12)

Die akute Hypomagnesämie steht in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Cisplatinapplikation. Bei chronischen Schäden, die auch zu Magnesiumverlusten führen, konnte noch kein zeitlicher Zusammenhang entdeckt werden. (1) Hypomagnesämie scheint in zwei verschiedenen Stadien abzulaufen. Im ersten Stadium kommt es zur verringerten Permeabilität der parazellulären Wege für Magnesium und Calcium. Außerdem wird der Magnesium-Calcium-Rezeptor beschädigt. So entsteht eine vermehrte Calcium- und Magnesiumausscheidung bei sonst normalen Nierenwerten. Im zweiten Stadium erkennt man generalisierte diffuse Nierenschäden im Zuge der tubulären Nierenzellnekrose.

Durch Cisplatin wird der Resorptionsmechanismus von Magnesium im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und im distalen Tubulus direkt geschädigt. 90% der Patienten mit cisplatinhaltiger Chemotherapie leiden unter Hypomagnesämie, sofern diese nicht durch korrigierende Maßnahmen verhindert wird. Die Symptome, die durch Hypomagnesämie hervorgerufen werden, lassen sich nur schwer von den anderen Krankheitszeichen der Patienten abgrenzen. Deshalb ist die klinische Bedeutung der Hypomagnesämie noch nicht genau einzuschätzen. Solange die Folgen der Hypomagnesämie noch nicht genau erkannt werden, ist es sinnvoll, die Hypomagnesämie durch Substitution zu beheben. (12)

Natrium

Auch Natrium und Wasser werden in geringerem Maße im proximalen Tubulus reabsorbiert. Die Kaliumausscheidung und Calciumausscheidung sind erhöht und gehen mit erniedrigtem Serummagnesium einher. (12)

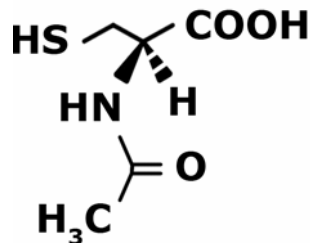
1.3.3.6. Cisplatinwirkung auf Proteine

Durch die cisplatininduzierten tubulären Schäden wird auch eine Proteinurie verursacht, bei der vermehrt niedrigmolekulare Proteine, wie Alpha-1-Mikroglobulin, D-Glucosaminidase und Beta-2-Mikroglobulin ausgeschieden werden.(8)

Funktionell betrachtet, tritt bei cisplatinhaltiger Chemotherapie eine Reduktion des renalen Plasmaflusses, ein Serumkreatininanstieg mit reduzierter Kreatininclearance, eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate und eine Zunahme der Filtrationsfraktion auf. (8,9)

1.4. Die Wirkung von Acetylcystein bei cisplatin-induzierter Nephrotoxizität

1.4.1. Acetylcystein (ACC)



Acetylcystein (ACC), syn. N-Acetylcystein (NAC), wird hauptsächlich als Mukolytikum bei Erkrankungen der Atemwege und Mukoviszidose eingesetzt. Es vermindert die Viskosität des Bronchialschleims durch reduktive Spaltung von Disulfidbrücken im Proteinanteil der Glykoproteine. Zusätzlich findet Acetylcystein Anwendung als Antidot bei Vergiftungen mit Paracetamol, Acryl-, Methacrylnitril, Methylbromid und Acetaminophen. Acetylcystein gilt als nebenwirkungarmes Medikament. Zu den bekannten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Störungen, Sodbrennen, Allergien, Bronchospasmus bei Asthmatikern, Rhinitis und Stomatitis. Neugeborene dürfen ACC nur bei vitalen Funktionen verabreicht bekommen und in Gravidität und Stillzeit soll die Indikation streng gestellt werden.

Im Handel ist Acetylcystein unter den Namen Fluimucil, Bromuc, Acemuc, Acetyst, Acubronchin, NAC, NAC-ratiopharm, Siran oder Tamuc erhältlich. (30)

1.4.2. Acetylcystein und Radiokontrastmittel

Radiokontrastmittel können die Nierenfunktion beeinträchtigen. Die Inzidenz liegt zwischen 0-90 % und ist abhängig von Risikofaktoren, wie z. B. Diabetes mellitus. Sie haben einen direkten cytotoxischen Effekt auf die renalen Tubuluszellen und beeinflussen auch die renale Hämodynamik. Eine Rolle spielt dabei der Anstieg freier, reaktiver Radikale. (32)

Acetylcystein wird zur Prävention kontrastmittel-induzierter Nierenschäden eingesetzt. Bei einer Gabe von 1200 mg pro Tag per os vor und nach Kontrastmittelgabe kann bei Patienten mit hohem Risiko der Abfall der renalen Funktionen gemindert bzw. verhindert werden. Seit einiger Zeit wird ACC auch bei ischämischen Perfusionssyndromen von Herz, Leber, Niere und Lunge eingesetzt. (20) Tepel u.a. fanden in einer kontrollierten Placebostudie heraus, dass die Gruppe, die präventiv bei Kontrastmittelapplikation (Iopromid) ACC, wie oben beschrieben, erhielten, bessere Nierenwerte zeigte als die Patienten, die kein ACC bekamen. Der Kreatininwert im Serum stieg nicht an, sondern konnte weitgehend stabil gehalten werden, die Inzidenz des kontrastmittel-induzierten Nierenschadens konnte durch ACC gesenkt werden. ACC ist ein Antioxidant und wirkt als Radikalfänger, mindert die Produktion freier Radikaler und kann so cytotoxische Mechanismen unterbrechen. Studien zeigen, dass ACC auch vasodilatatorisch wirken kann, wodurch der positive Effekt bei ischämischen Perfusionssyndromen erklärt werden kann. (32)

1.4.3. Acetylcystein und Cisplatin

Verschiedene Studien haben sich in letzter Zeit mit dem Effekt von Acetylcystein auf die cisplatin-induzierte Tubulotoxizität befasst. Acetylcystein scheint an verschiedenen Punkten auf die Cisplatinwirkung Einfluss zu nehmen:

Bei Versuchen mit renalen Tubuluszellen von Mäusen, denen Cisplatin appliziert wurde, konnten Krönig u.a. herausstellen, dass die zusätzliche Gabe von schwefelhaltigen Aminosäuren die Tubulotoxizität senkte. Der Mechanismus ist noch weitgehend unbekannt. Getestet wurden Cystein, Methionin, DL-Homocystein und Acetylcystein. Diese Aminosäuren hemmen die Cisplatinwirkung in unterschiedlicher Stärke und abhängig von den verschiedenen Zelltypen. Die Wirkung ist bei Cystein

am ausgeprägtesten und nimmt bei Methionin, DL-Homocystein und N-Acetylcystein in angegebener Reihenfolge ab. Alle vier Aminosäuren verringern die Cisplatin Aufnahme in den Zellen der Segmente S1 und S3 des proximalen Tubulus, sowie in den Zellen des distalen Konvolutes. Im S3 Segment, in dem am meisten Cisplatin akkumuliert und welches am meisten durch Cisplatin geschädigt wird, wird die cisplatin-induzierte Tubulotoxizität auch am ausgeprägtesten durch die Aminosäuren verhindert. Die Bildung von Komplexen zwischen den Aminosäuren und Cisplatin führt zu einer vermehrten Aufnahme in die Tubuluszellen, jedoch zu einer verminderten Toxizität. Das Strukturelement $R-CH(NH_2)-(CH_2)_{1-2}-S-R$ kommt bei allen vier Molekülen vor und scheint eine entscheidende Rolle für den Transport von Cisplatin zu spielen. Für Cystein gilt, dass die Aufnahmesteigerung abhängig ist von dem Verhältnis von Cisplatin zu Cystein und von dem Tubulussegment. Die größte Steigerung wird bei einem Cisplatin-Cystein-Verhältnis von 1:1 im S1-Segment des proximalen Tubulus erzielt.

Die zusätzliche Gabe von Cystein zu den Cisplatin-Cystein-Komplexen inhibiert kompetitiv die Aufnahme von Cisplatin in die tubulären Nierenzellen. Dieser Mechanismus lässt vermuten, dass Cisplatin durch einen speziellen Transporter in die Zelle aufgenommen wird. Dass Cisplatin in den verschiedenen Tubulussegmenten in unterschiedlichem Maße aufgenommen wird, lässt sich eventuell auch darauf zurückführen, dass auch das Verhältnis zwischen passiver Diffusion und aktivem Transport von Cisplatin in den Segmenten verschieden ist.

(10)

Zum Schutz vor cisplatin-induzierter Tubulotoxizität werden, wie die Tabelle kurz zeigt, verschieden Substanzen eingesetzt. (25)

Substanz	Wirkmechanismus
Diuretika	Entfernung intratubulärer Substanzen und Wiederherstellung der Tubulusdurchgängigkeit
Mannitol	Entfernung intratubulärer Substanzen, Erhöhung des renalen Plasmaflusses und der GFR
GSH und andere reduzierende Substanzen	SH-Gruppen Donator, Bindung von Cisplatin zu einer nicht-toxischen Substanz
N-Acetylcystein	SH-Gruppen Donator, Bindung von Cisplatin zu einer nicht-toxischen Substanz
Selen	Bildung nicht-toxischer Komplexe mit Cisplatin
Glycin	unklar
Urinastatin	Inhibiert lysosomale Enzyme, die bei cisplatininduzierter Nephrotoxizität freigesetzt werden
CaCl ₂	Schutz der Membranenzyme und Transporter, Wiederherstellung der Calcium-Pools

(25)

ACC ist ein Antioxidant, indem es seine SH-Gruppen dem Glutathion und anderen zellulären Antioxidantien zur Verfügung stellt. So wird die zelluläre Abnahme von Glutathion, die Akkumulation von Wasserstoffperoxid in den Zellen und die damit verbundene Lipidperoxidation in den Membranen gemindert. Das von ACC stammende Cystein kann für die Biosynthese von Glutathion eingesetzt werden, so dass das intrazelluläre Glutathion ansteigt. Die Cisplatinausscheidung im Urin wird durch ACC gesteigert und die intrazelluläre Akkumulation verhindert. Durch die Komplexbildung zwischen ACC und Cisplatin wird der Anteil des intrazellulär aktiven Cisplatin und damit auch die Cytotoxizität verringert. (21) Bei Ratten können ähnliche protektive Wirkungen auf die Niere bei cisplatinhaltiger Chemotherapie durch die Gabe des Antioxidants Vitamin C erreicht werden. (7)

Der cisplatininduzierte Anstieg der freien Radikale verursacht neben den zellulären Schäden auch einen Anstieg von Isoprostanen. Isoprostane sind prostaglandinähnliche Verbindungen, die eine renale Vasokonstriktion hervorrufen. Zwei Isoprostane wurden bisher untersucht: 8-Iso- Prostaglandin F₂ und 8-Iso- Prostaglandin E₂ sind starke renale Vasokonstriktoren. In Studien konnte herausgefunden werden, dass cisplatin-induzierte renale Schäden mit erhöhten Isoprostanwerten einhergehen. Bei Ratten bewirken Isoprostane eine Verringerung des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate. Auch die altersbedingte Reduktion des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate, sowie ischämisch-bedingte renale Schäden gehen mit erhöhten Isoprostanwerten einher.

Bei Zellen, die mit Cisplatin behandelt werden, zeigt der Einsatz von Acetylcystein eine Reduktion der Isoprostanproduktion. Acetylcystein könnte also auch den vasokonstriktiven Effekt von Cisplatin vermindern. (21)

Acetylcystein ist ein potentielles Pharmakon zur Prävention und Behandlung des cisplatin-induzierten Nierenschadens. Da die Tubulotoxizität von Cisplatin zur Zeit noch ein begrenzender Faktor für höhere Dosen Cisplatin und damit verbundener erfolgreicherer Tumorthherapie ist, kann der Einsatz von Acetylcystein nicht nur positiv auf die renalen Funktionen wirken, sondern auch ein Schritt zur besseren Tumorthherapie sein. (25)

1.5. Fragestellung

Zwei verschiedene Fragestellungen waren Grundlage der vorliegenden Studie: Zum einen sollte herausgestellt werden, welchen Einfluss Cisplatin im Rahmen einer Chemotherapie nach dem Wendt-Schema auf die Resorption und Ausscheidung von Elektrolyten (Natrium, Kalium, Magnesium) und Proteinen (IgG, Albumin, Alpha-1-Mikroglobulin, Totalprotein) hat. Hierbei sollten sowohl die kurzfristigen Elektrolyt- und Proteinschwankungen innerhalb eines Zyklus als auch längerfristige Veränderungen der Messwerte über drei Zyklen Chemotherapie beobachtet werden. Zum anderen sollte die vorliegende Studie zeigen, ob Acetylcystein, als Pharmakon, welches Cisplatin und SH-Gruppen freier Radikale binden kann und somit als potentiell nephroprotektiv einzustufen ist, im Rahmen der vorliegenden Studie einen nephroprotektiven Effekt zeigt. Dazu wurden die Daten einer Patientengruppe, welche zusätzlich zur cisplatinhaltigen Chemotherapie 1200 mg Acetylcystein erhielt mit den Daten der Patientengruppe, welche kein Acetylcystein erhielt, verglichen.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden und Probandinnen

Es nahmen 16 Patienten an der vorliegenden Studie teil. Alle gaben nach vorheriger Information ihr Einverständnis zur freiwilligen Studienteilnahme.

Die Probanden wurden zwei verschiedenen Gruppen mit je 8 Teilnehmern zugeordnet. Gruppe 1 bekam während der Chemotherapie kein Acetylcystein, während Gruppe 2, wie im Studienprotokoll beschrieben, von Tag 0 bis Tag 6 der Chemotherapie 1200 mg Acetylcystein pro Tag einnahm.

2.1.1. Gruppe 1

In Gruppe 1 befanden sich 6 Männer und zwei Frauen im Alter zwischen 37 und 72 Jahren. Das mittlere Alter lag bei 55 Jahren (± 4 Jahre). Alle Probanden waren an einem Plattenepithel-Karzinom im Kopf-Hals-Bereich erkrankt und wurden mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie nach dem Wendt-Schema therapiert. Wie ebenfalls im Wendt-Schema vorgesehen, wurden alle Patienten zusätzlich einer Bestrahlungstherapie unterzogen. Sechs der Probanden wurden über alle drei Zyklen untersucht, zwei Probanden wurden über zwei Zyklen beobachtet. Die mittlere Beobachtungszeit erstreckte sich also über 2,75 Zyklen ($\pm 0,16$). Die Abstände zwischen den drei Zyklen Chemotherapie betragen jeweils 23 Tage (± 1 Tage). Bei einer mittleren Körperoberfläche von 1,77 m² ($\pm 0,064$ m²) erhielten die Patienten eine Dosis von 104,45 mg Cisplatin ($\pm 4,09$ mg). (Tabelle 1)

Tabelle 1:**Anamnestische und anthropometrische Daten der Patienten der Gruppe 1**

n=8	Mittelwert	Standartabweichung	S.E.M.
Alter	55,1	11,1	3,93
Geschlecht männlich weiblich	6/8=75 % 2/8=25 %		
Körperoberfläche	1,77 m ²	0,18	0,04
Diagnose	8/8 Kopf-Hals Tumoren		
Wendt-Protokoll	Alle		
Radiatio	Alle		
Anzahl der beobachteten Zyklen	2,75	0,46	0,16
Abstände zwischen den Zyklen in Tagen	22,93	3,63	0,97
Cisplatindosis in mg	104,45	11,57	2,47

2.1.2. Gruppe 2

Die 8 Probanden der Gruppe 2 nahmen zusätzlich zu den oben beschriebenen Untersuchungen des Studienprotokolls zweimal täglich 600 mg Acetylcystein per os ein. Diese Medikamenteneinnahme erfolgte von Tag 0 bis Tag 6 des jeweiligen Zyklus. Die Probanden teilten sich auf in 6 Männer und zwei Frauen im Alter zwischen 47 und 72 Jahren. Das mittlere Alter lag bei 58 Jahren (± 3 Jahre). Alle Patienten waren an einem Plattenepithel-Karzinom im Kopf-Hals-Bereich erkrankt und wurden, wie die Patienten der Gruppe 1, mit einer kombinierten Radio-Chemo-Therapie nach dem Wendt-Schema behandelt.

Sechs der Patienten wurden über drei Zyklen Chemotherapie untersucht, zwei Patienten wurden über zwei Zyklen beobachtet. Die mittlere Beobachtungszeit lag somit bei 2,75 Zyklen ($\pm 0,16$).

Die Abstände zwischen den einzelnen Zyklen betrugen jeweils 23 (± 1 Tag). Die Patienten hatten eine mittlere Körperoberfläche von 1,85 m² ($\pm 0,04$ m²) und erhielten 105,64 mg ($\pm 3,95$ mg) Cisplatin pro Zyklus im Mittel. (Tabelle 2)

Tabelle 2:

Anamnestische und anthropometrische Daten der Patienten der Gruppe 2

n=8	Mittelwert	Standartabweichung	S.E.M.
Alter	58	8,83	3,12
Geschlecht männlich weiblich	6/8=75 % 2/8=25 %		
Körperoberfläche	1,85 m ²	0,17	0,04
Diagnose	8/8 Kopf-Hals Tumoren		
Wendt-Protokoll	alle		
Radiatio	alle		
Anzahl der beobachteten Zyklen	2,75	0,46	0,16
Abstände zwischen den Zyklen in Tagen	23,07	3,25	0,87
Cisplatindosis in mg	105,64	18,94	3,95

2.2. Wendt-Schema

Das Wendt-Schema wird zur Therapie von fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren eingesetzt. Es beinhaltet die kombinierte Gabe von Cisplatin, 5-FU und Leucovorin, sowie eine kombinierte Radiotherapie.

Chemotherapie nach Wendt

Tag 1

01:00-06:00	1000 ml NaCl 0,9 % + 40 mmol KCl
06:00-13:00	1000 ml Glucose 5% + 40 mmol KC
06:00-06:00	500 ml Glucose 5% + 24 mg Zofran
13:00-15:00	500 ml NaCl 0,9 % + 20 mmol KCl
15:00-15:05	50 ml Osmofundin 15%
15:05-15:10	Cisplatin (60 mg/m²)
15:10-15:15	50 ml Osmofundin 15%
15:15-15:20	5-FU (350 mg/m²) als Bolus Leucovorin (50 mg/m²) als Bolus
15:20-15:00	1000 ml NaCl 0,9 % + 20 mmol KCl + 20 ml NaCl 20 %
(über 24 Stunden)	+5-FU (350 mg/m²) +Leucovorin (100 mg/m²)
22:00-05:00	500 ml NaCl 0,9 %

Tag 2

05:00-05:00

1. Radiatio

500 ml Glucose 5% + 24 mg Zofran

08:00-17:00

500 ml NaCl 0,9 %

08:00-20:00

1000 ml Glucose 5% + 20 mmol KCl +
20 mmol NaCl 20 %

15:20-15:00

1000 ml NaCl 0,9 %

(über 24 Stunden)

+5-FU (350 mg/m²)**+Leucovorin (100 mg/m²)****Tag 3**

05:00-05:00

500 ml Glucose 5% + 24 mg Zofran

15:20-15:00

1000 ml NaCl 0,9 % + 20 mmol KCl
+ 20 ml NaCl 20 %

(über 24 Stunden)

+5-FU (350 mg/m²)**+Leucovorin (100 mg/m²)****Tag 4**

05:00-05:00

500 ml Glucose 5% + 24 mg Zofran

15:20-15:00

1000 ml NaCl 0,9 % + 20 mmol KCl
+ 20 ml NaCl 20 %

(über 24 Stunden)

+5-FU (350 mg/m²)**+Leucovorin (100 mg/m²)****Tag 5**

05:00-15:00

500 ml Glucose 5% + 24 mg Zofran

2.3. Material und Methoden

2.3.1. Studienprotokoll

2.3.1.1. Blutabnahmen und Sammelurinbestimmungen

Es wurden während der drei Zyklen Chemotherapie nach dem Wendt-Schema je drei Blutabnahmen und je drei 24-Stunden-Sammelurin-Messungen durchgeführt. Diese erfolgten an den Tagen 0, 3 und 7 der Chemotherapie. Tag 0 entspricht dem Tag vor Chemotherapie und Tag 1 dem der Cisplatingabe im jeweiligen Zyklus.

Es wurden dabei zwei Serum-Monovetten zur Bestimmung von Natrium, Kreatinin und Magnesium und eine Urinprobe zur Bestimmung von Natrium, Magnesium, Kreatinin und Proteinen abgenommen.

In der zweiten Patientengruppe wurde den Patienten zusätzlich zum beschriebenen Protokoll vom Tag 0 bis zum Tag 6 des jeweiligen Zyklus zweimal täglich 600 mg Acetylcystein p.o. verabreicht.

2.3.1.2. Laborbestimmungen der Blutproben

Im Einzelnen wurden folgende Parameter bestimmt:

- Serum: -Natrium
- Magnesium
- Kreatinin

2.3.1.3. Laborbestimmungen der Urinproben

- Urin: -Natrium
- Magnesium
- Kreatinin
- Proteinelektrophorese: -Immunglobulin G
- Albumin
- Alpha-1-Mikroglobulin
- Totalprotein

2.3.2. Messmethoden und Berechnungen

2.3.2.1. Natrium

Die Bestimmung der Natriumwerte im Urin und im Serum erfolgten mit ionensensitiven Elektroden des Gerätes Hitachi Typ 747 der Firma Roche Diagnostics, Basel.

Bei dieser Festkörperelektrode baut sich auf beiden Seiten einer Membran oder eines Einkristalls ein Diffusionspotential auf, mit welchem die Konzentration der Natriumionen gemessen werden kann.

Die Referenzwerte für den Natriumgehalt liegen für Erwachsene bei 135-145 mmol/l im Serum und bei 40-220 mmol/24 h im Urin

2.3.2.2. Magnesium

Die Magnesiumwerte im Serum und im Urin wurden mit Hilfe eines photometrischen Testes des Gerätes Hitachi Typ 747 der Firma Roche Diagnostics, Basel bestimmt. Bei diesem Messverfahren bildet Magnesium mit Xylidylblau Farbkomplexe, welche durch photometrische Messung Aufschluss über die Magnesiumkonzentration geben. Der Referenzwert für den Magnesiumwert im Serum beträgt für Erwachsene 0,65 – 1,05 mmol/l (1,58-2,55 mg/dl). Der Referenzwert für den Magnesiumgehalt im Urin liegt bei 3-5 mmol/24 h (73-122 mg /24 h).

2.3.2.3. Kreatinin

Die Bestimmung der Kreatininwerte im Serum und im Urin erfolgte mit einem photometrischen Farbtest des Gerätes Hitachi 747 der Firma Roche Diagnostics, Basel. In der sogenannten Jaffè-Reaktion reagiert Kreatinin mit Pikrinsäure zu einem orangeroten Farbkomplex. Auch andere Metabolite oder Medikamente können eine ähnliche Farbreaktion verursachen. Da jedoch mit Kreatinin die Jaffè-Reaktion schneller abläuft als bei den Nichtkreatininchromogenen, wurde die kinetische Messmethode gewählt, welche somit relativ spezifisch für Kreatinin ist. Die Referenzwerte für Kreatinin im Serum liegen bei 74-110 mmol/l (0,84-1,25 mg/dl) für Männer und bei 58-96 mmol/l (0,66-1,09 mg/dl) bei Frauen. Im Urin liegen die Referenzwerte für Männer bei 77-217 mmol/kg Körpergewicht pro Tag (8,7-24,6 mg/kg Körpergewicht pro Tag) und für Frauen bei 65-189 mmol/kg Körpergewicht pro Tag (7,3-21,4 mg/kg Körpergewicht pro Tag).

2.3.2.4. Proteine

Zur Bestimmung der Proteine im Urin wurde das Behring-Nephelometer 2 der Firma Dade-Behring, Frankfurt benutzt. Zunächst wurden die Proteine mittels der TCA-Methode durch 10-prozentige Trichloressigsäure gefällt. In einer nephelometrischen Messung wird Licht einer definierten Wellenlänge an den ungelösten Partikeln

gestreut. Die photometrische Messung der Extinktion der entstandenen Strahlung gibt Aufschluss über Menge und Art der Proteine.

Referenzwerte: Totalprotein: <80 mg /Tag, <70 mg/l
 Albumin: <30 mg /Tag, < 20 mg /l
 Immunglobulin G: <15 mg /Tag, <10 mg /l
 Alpha-1-Mikroglobulin: <20 mgTag, <12 mg/l

2.3.2.5. Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance (C) wird nach folgender Formel berechnet:

$$C = \frac{\text{Kreatinin (Urin)} \times \text{Urinminutenvolumen} \times 1,73}{\text{Kreatinin (Serum)} \times \text{Körperoberfläche}}$$

Kreatininin mg/dl oder $\mu\text{mol/l}$

Urinminutenvolumen in ml/min

Körperoberfläche in m^2

Kreatininclearance in ml/min

Das Urinminutenvolumen errechnet sich aus der Sammelurinmenge und der Sammelzeit. Da die Kreatinin-Clearance von der Körperoberfläche abhängig ist, ist sie auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche normiert. Der Referenzwert für die Kreatinin-Clearance bei Erwachsenen liegt bei $95\text{-}160 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$.

2.3.2.6. Fraktionelle Natrium-Clearance

Die fraktionelle Natrium-Clearance bestimmt den ausgeschiedenen Anteil an glomerulär filtriertem Natrium. Sie ist ein Maß für die tubuläre Natriumresorption. Bei einer normalen GFR von 120 ml/min und einer Natriumausscheidung von 120 mmol/24 h liegt eine normalwertige fraktionelle Natrium-Clearance von $0,5 \%$ vor. Werte über 1% lassen auf eine schlechte tubuläre Natriumresorption schließen.

Die fraktionelle Natrium-Clearance (Fe Na) wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Fe Na} = \frac{\text{Natrium (Urin)} \times \text{Kreatinin (Serum)} \times 100}{\text{Natrium (Serum)} \times \text{Kreatinin (Urin)}}$$

Natrium in mmol/l

Kreatinin in mg/dl oder $\mu\text{mol/l}$

Fe Na in $\%$

2.3.2.7. Fraktionelle Magnesium-Clearance

Die fraktionelle Magnesium-Clearance (Fe Mg) wird analog zur fraktionellen Natrium-Clearance berechnet:

$$FE_{Mg} = \frac{\text{Magnesium (Urin)} \times \text{Kreatinin (Serum)} \times 100}{\text{Magnesium (Serum)} \times \text{Kreatinin (Urin)}}$$

Magnesium in mmol/l

Kreatinin in mg/dl oder $\mu\text{mol/l}$

Fe Mg in %

2.3.3. Statistik

Alle Werte wurden als Mittelwerte und Standardfehler angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit Win Stat für Windows 2000 (usw...). Alle Gruppen wurden mittels T-Test für verbundene und unverbundene Stichproben verglichen und Irrtumswahrscheinlichkeiten $p < 0,05$ und $p < 0,001$ wurden als statistisch signifikant bzw. hoch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

Im Folgenden wird die Entwicklung der untersuchten Parameter im Verlauf von 3 Zyklen cisplatinhaltiger Chemotherapie dargestellt. Dabei wird in der Beschreibung unterschieden zwischen der Patientengruppe 1, die kein Acetylcystein (ACC) erhielt, und der Gruppe 2, die ACC erhielt.

3.1. Natrium-, Magnesium- und Kreatininwerte im Serum

Die Tabellen 3,4 und 5 geben eine Übersicht über die Laborergebnisse.

Im Einzelnen ergaben sich folgende Laborwerte:

3.1.1. Natrium

In der Patientengruppe, die kein ACC bekam, lag die Natriumkonzentration im Serum am Tag 0 des ersten Zyklus Chemotherapie bei $133 \pm 1,5$ mmol/l und erhöhte sich über $134 \pm 1,44$ mmol/l am Tag 3 auf 136 ± 2 mmol/l am Tag 7 des Zyklus. Im zweiten Zyklus lag die Natriumkonzentration schon am Tag 0 bei 137 ± 1 mmol/l, stieg auf 138 ± 1 mmol/l am Tag 3 und fiel dann wieder leicht auf 136 ± 1 mmol/l am Tag 7. Im letzten Zyklus lag die Natriumkonzentration am Tag 0 bei 139 ± 1 mmol/l und fiel dann über 137 ± 1 mmol/l an Tag 3 auf $134 \pm$ mmol/l an Tag 7. Insgesamt lagen alle Werte im Normbereich (135-145 mmol/l) bzw. knapp darunter. (Tabelle 3,5)

Bei den Patienten der Gruppe 2 war die Natriumkonzentration im Serum am Tag 0 des ersten Zyklus 133 ± 3 mmol/l. Sie stieg auf 135 ± 2 mmol/l am Tag 3 und fiel dann wieder auf 134 ± 2 mmol/l am Tag 7 des Zyklus. Im zweiten Zyklus hielt sich die Natriumkonzentration am Tag 0 und am Tag 3 bei 135 ± 1 mmol/l und fiel dann auf 132 ± 2 mmol/l am Tag 7. Der letzte Zyklus begann mit einer Konzentration von 134 ± 1 mmol/l. Die Natriumkonzentration stieg dann auf 135 ± 2 mmol/l am Tag 3 und fiel dann auf 132 ± 3 mmol/l am Tag 7 des dritten Zyklus. Auch in dieser Gruppe zeigen sich geringe Schwankungen. Die Werte liegen dabei teils leicht unterhalb des Normbereichs. Nur im dritten Zyklus zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2, wobei die Natriumwerte der Gruppe 2 geringer sind als die der Gruppe 1. (Tabelle 4, 5)

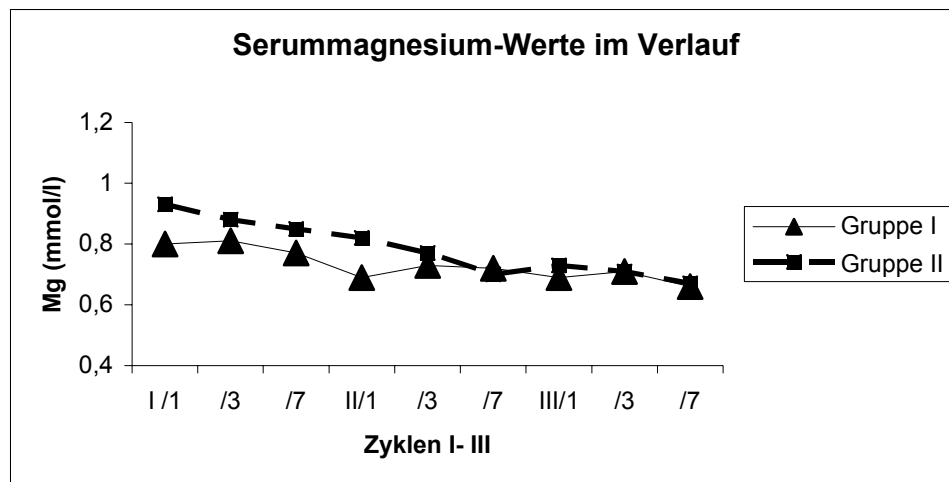
3.1.2. Magnesium

Die Magnesiumkonzentrationen lagen in der Gruppe 1 während aller drei Zyklen Chemotherapie im Normbereich (0,65-1,05 mmol/l). Am Tag 0 des ersten Zyklus war die Magnesiumkonzentration 0,8 +/- 0,04 mmol/l, stieg dann auf 0,81 +/- 0,04 mmol/l an Tag 3 und fiel bis Tag 7 wieder auf 0,77 +/- 0,05 mmol/l. Im zweiten Zyklus lag die Konzentration zu Beginn bei 0,69 +/- 0,03 mmol/l (Tag 0). Daraufhin stieg sie auf 0,73 +/- 0,03 mmol/l (Tag 3) und fiel zum Ende wieder auf 0,72 +/- 0,02 mmol/l (Tag 7). Im letzten Zyklus verhielt es sich ähnlich: die Anfangskonzentration war 0,69 +/- 0,02 mmol/l. Sie stieg bis zum Tag 3 auf 0,71 +/- 0,01 mmol/l und fiel dann auf 0,66 +/- 0,03 mmol/l am Tag 7. Wenn alle drei Zyklen betrachtet werden, kann insgesamt ein signifikanter Abfall der Werte vom ersten auf den letzten Zyklus beobachtet werden. (Tabelle 3,5; Grafik 1)

Auch bei den Patienten, die ACC bekamen, lagen alle Magnesiumwerte im Serum im Normbereich. Im ersten Zyklus fiel die Magnesiumkonzentration von 0,93 +/- 0,06 mmol/l (Tag 0) über 0,88 +/- 0,05 mmol/l (Tag 3) auf 0,85 +/- 0,06 mmol/l (Tag 7). Auch im zweiten Zyklus sank die Magnesiumkonzentration weiter von 0,82 +/- 0,05 mmol/l an Tag 0 auf 0,77 +/- 0,06 mmol/l an Tag 3 und weiter auf 0,70 +/- 0,07 mmol/l an Tag 7. Dieser Abfall vollzog sich auch im dritten Zyklus, indem die Werte von 0,73 +/- 0,03 mmol/l (Tag 0) auf 0,71 +/- 0,05 mmol/l (Tag 3) auf 0,67 +/- 0,08 mmol/l (Tag 7) abfielen. Auch hier fielen die Werte insgesamt von Zyklus 1 bis Zyklus 3 signifikant ab.

Zudem liegen die Werte der Gruppe 2 insgesamt höher als die der Gruppe 1. Die Serumwerte für beide Gruppen werden vergleichend in Grafik 1 dargestellt. (Tabelle 4,5; Grafik 1)

Grafik 1:
Magnesium(Mg) im Serum



3.1.3. Kreatinin

Die Kreatininwerte im Serum zeigten in der Gruppe 1 innerhalb eines Zyklus steigende Konzentrationen: Im ersten Zyklus stieg die Konzentration von 0,86 +/- 0,03 mmol/l (Tag 0) über 0,91 +/- 0,04 mmol/l (Tag 3) auf 0,97 +/- 0,03 mmol/l (Tag 7). Im zweiten Zyklus lag die Kreatininkonzentration zu Beginn bei 0,93 +/- 0,07 mmol/l (Tag 0) und stieg dann über 0,94 +/- 0,05 mmol/l (Tag 3) auf 1,04 +/- 0,06 mmol/l an Tag 7. Im letzten Zyklus stieg die Konzentration von 0,93 +/- 0,06 mmol/l (Tag 0) auf 0,98 +/- 0,07 mmol/l an Tag 3 und fiel dann auf 0,86 +/- 0,02 mmol/l an Tag 7. Die höchsten Kreatininwerte lagen im zweiten Zyklus vor. (Tabelle 3,5)

Bei den Patienten, die ACC erhielten, stieg die Kreatininkonzentration im Serum im ersten Zyklus von 0,94 +/- 0,09 mmol/l (Tag 0) auf 0,97 +/- 0,07 mmol/l (Tag 3) auf 1,13 +/- 0,08 mmol/l an Tag 7. Im zweiten Zyklus lag der Wert am Tag 0 bei 0,99 +/- 0,06 mmol/l, stieg dann auf 1,1 +/- 0,11 mmol/l (Tag 3) und fiel bis zum Tag 7 auf 1,04 +/- 0,07 mmol/l. Im letzten Zyklus lag die Kreatininkonzentration am Tag 0 bei 0,92 +/- 0,08 mmol/l und stieg bis zu Tag 3 auf 0,97 +/- 0,05 mmol/l, bevor sie wieder auf 0,96 +/- 0,07 mmol/l (Tag 7) abfiel. Auch hier lagen die höchsten Kreatininwerte, alle drei Zyklen betrachtet, im zweiten Zyklus. Insgesamt lagen die Kreatininwerte in dieser Gruppe höher als in der Gruppe ohne ACC. Alle Werte in beiden Gruppen lagen im Normbereich 58-110mmol/l). (Tabelle 4,5)

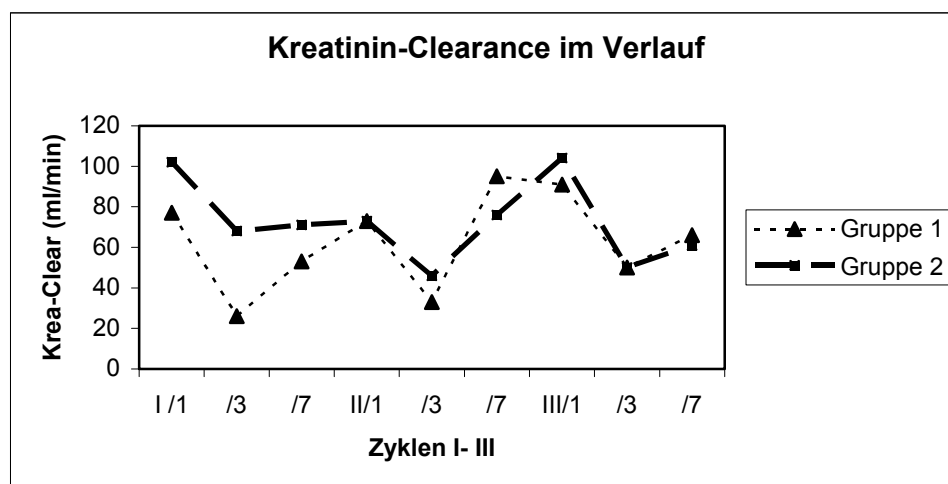
3.2. Kreatinin-Clearance, fraktionelle Natrium-Clearance und fraktionelle Magnesium-Clearance

3.2.1. Kreatinin-Clearance

Bei der Patientengruppe, die kein ACC erhielt, lag der Ausgangswert für die Kreatinin-Clearance am Tag 0 des ersten Zyklus bei 77 +/- 19 ml/min. Bis zum Tag 3 sank sie weiter signifikant auf 26 +/- 5 ml/min und stieg dann bis zum Tag 7 wieder auf 53 +/- 14 ml/min. Diese Werte liegen signifikant unterhalb der Kreatinin-Clearance Werte im ersten Zyklus der Gruppe 2. Im zweiten Zyklus lag der Ausgangswert bei 73 +/- 17 ml/min, die Kreatinin-Clearance sank dann auch hier signifikant zum Tag 3 auf 33 +/- 7 ml/min und stieg dann zum Zyklusende (Tag 7) wieder auf 95 +/- 44 ml/min an. Ähnlich verhielt es sich im letzten Zyklus: Am Tag 0 lag die Kreatinin-Clearance wieder bei 91 +/- 38 ml/min, fiel dann auf 50 +/- 6 ml/min ab (Tag 3) und stieg zum Tag 7 wieder auf 66 +/- 16 ml/min an. Acht von neun Werten lagen unterhalb des Normbereichs (95-160 ml/min*1,73m²). Die tiefsten Werte der Kreatinin-Clearance lagen in jedem Zyklus am Tag 3. Die Werte zu Beginn eines Zyklus waren im Vergleich zu den letzten Werten des vorangegangenen Zyklus wieder gestiegen. Im Mittel stieg die Kreatinin-Clearance vom ersten bis zum dritten Zyklus. (Tabelle 3,5; Grafik 2)

Bei den Patienten der Gruppe 2 lag die Kreatinin-Clearance am Tag 0 des ersten Zyklus bei 102 +/- 10 ml/min, fiel am Tag 3 signifikant auf 68 +/- 9 ml/min ab und stieg wieder auf 71 +/- 12 ml/min am Tag 7. Dieser Mechanismus wiederholte sich auch im zweiten und dritten Zyklus: Am Tag 0 des zweiten Zyklus war die Kreatinin-Clearance 73 +/- 11 ml/min, fiel dann auf 46 +/- 11 ml/min (Tag 3) und stieg wieder auf 76 +/- 10 ml/min am Tag 7. Im letzten Zyklus lag die Kreatinin-Clearance zu Beginn bei 104 +/- 28 ml/min, verringerte sich dann auf 50 +/- 6 ml/min (Tag 3) und stieg wieder zum Tag 7 auf 61 +/- 6 ml/min an. Sieben von neun Werten lagen deutlich unterhalb der Normgrenze. Insgesamt verringerte sich die Kreatinin-Clearance von Zyklus zu Zyklus. Wie bereits für die andere Patientengruppe beschrieben, liegen auch hier die Werte zu Anfang eines Zyklus höher als die jeweils letzten Werte des vorangegangenen Zyklus. (Tabelle 4,5; Grafik 2)

**Grafik 2:
Kreatinin-Clearance**



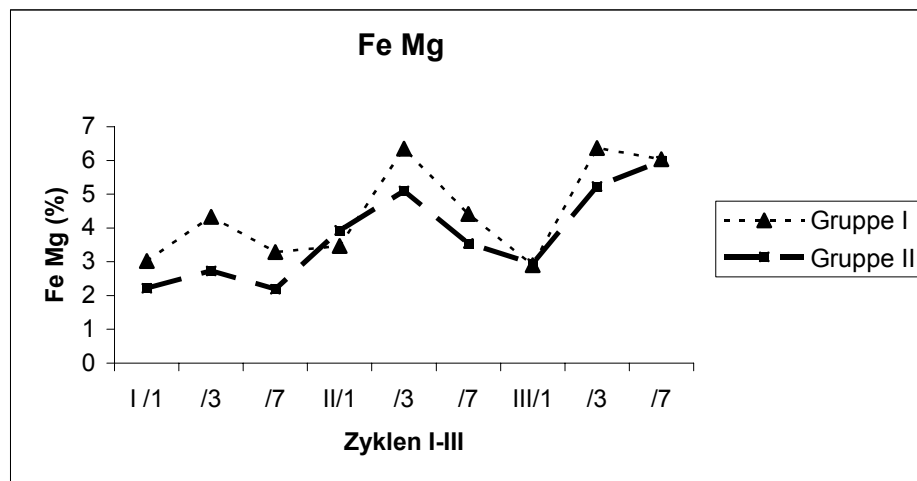
3.2.2. Fraktionelle Magnesium-Clearance

In der Patientengruppe 1 lag die fraktionelle Magnesium-Clearance zu Anfang des ersten Zyklus bei $3,02 \pm 0,54$ %, stieg dann auf $4,33 \pm 0,82$ % (Tag 3) und fiel zum Zyklusende wieder leicht auf $3,29 \pm 0,36$ % (Tag 7). Deutlich höher lagen die Werte im zweiten Zyklus: am Tag 0 war die Magnesium-Clearance bei $3,47 \pm 0,87$ %, stieg zum Tag 3 dann an auf $6,35 \pm 0,98$ % und lag am Tag 7 bei $4,41 \pm 1,89$ %. Im letzten Zyklus lag der Anfangswert deutlich geringer im Vergleich zum vorigen Zyklus bei $2,90 \pm 1,53$ %, stieg dann jedoch über $6,37 \pm 1,02$ % (Tag 3) auf $6,03 \pm 2,54$ % am Tag 7 an. Insgesamt liegen die Werte des zweiten und dritten Zyklus deutlich höher als die des ersten Zyklus. Die Grafik zeigt, dass die Werte der Gruppe 1 insgesamt etwas höher liegen als die der Gruppe 2. (Tabelle 3,5; Grafik 3)

Bei den Patienten, die ACC bekamen, lag der Ausgangswert für die fraktionelle Magnesium-Clearance am Tag 0 des ersten Zyklus bei $2,22 \pm 0,17$ %. Am Tag 3 war der Wert auf $2,73 \pm 0,35$ % leicht gestiegen und fiel zum Tag 7 wieder etwas auf $2,19 \pm 0,57$ % ab. Im zweiten Zyklus lag der Wert am Tag 0 bei $3,93 \pm 0,47$ %, stieg dann an auf $5,10 \pm 1,01$ % am Tag 3 und fiel auf $3,54 \pm 0,79$ % am Tag 7. Im letzten Zyklus lag am Tag 0 wieder ein geringerer Wert von $2,95 \pm 0,54$ % vor, der dann deutlich auf $5,23 \pm 1,45$ % am Tag 3 und auf $5,98 \pm 0,90$ % am Tag 7 stieg. Im ersten Zyklus waren die Werte der Gruppe 1 höher als die der Gruppe 2. Im dritten Zyklus waren die Werte in beiden Gruppen annähernd

ähnlich. Die Werte stiegen signifikant von Anfang der Chemotherapie bis zum Ende der drei Zyklen an. (Tabelle 4,5; Grafik 3)

Grafik 3:
Fraktionelle Magnesium-Clearance (Fe Mg)



3.2.3. Fraktionelle Natrium-Clearance (Fe Na)

Bei den Patienten, die kein ACC bekamen, stieg die fraktionelle Natrium-Clearance signifikant von 0,74 +/- 0,25 % am Tag 0 des ersten Zyklus auf 3,04 +/- 0,83 % am Tag 3 und fiel dann wieder signifikant auf 0,83 +/- 0,23 % am Tag 7. Ähnlich verhielt es sich in den folgenden Zyklen: zu Anfang des zweiten Zyklus lag die Natrium-Clearance bei 0,44 +/- 0,10 %, stieg hoch signifikant auf 2,67 +/- 0,43 % (Tag 3) und fiel wieder signifikant auf 0,82 +/- 0,31 % (Tag 7). Im letzten Zyklus lag der Wert am Tag 0 bei 1,34 +/- 0,78 %, am Tag 3 bei 1,98 +/- 0,24 % und fiel dann signifikant auf 0,87 +/- 0,36 % am Tag 7. Die höchsten Werte lagen an den Tagen in der Mitte des Zyklus. Alle diese drei Werte lagen oberhalb des Normalbereichs (<1%). (Tabelle 3,5; Grafik 4)

Bei den Patienten, die ACC erhielten, war die Entwicklung der Werte innerhalb eines Zyklus sehr ähnlich. Am Tag 0 des ersten Zyklus lag die fraktionelle Natrium-Clearance bei 1,32 +/- 0,46 %, stieg auf 2,12 +/- 0,2 % an (Tag 3) und fiel zum Tag 7 wieder signifikant auf 1,23 +/- 0,26 %. Im zweiten Zyklus stieg die Natrium-Clearance von 1,79 +/- 0,3 % (Tag 0) auf 2,57 +/- 0,53 % (Tag 3) und sank auf 1,21 +/- 0,18 % am Tag 7 zurück. Auch im letzten Zyklus stieg der Wert zur Zyklusmitte signifikant von 1,16 +/- 0,45 % (Tag 0) auf 2,86 +/- 0,52 % an (Tag

3) und fiel zum Ende des Zyklus auf $1,94 \pm 0,41$ % ab (Tag 7). Es fällt auf, dass die Werte auch hier am Tag 3 eines Zyklus jeweils am höchsten sind. Quantitativ sind diese Maxima zu vergleichen mit denen der anderen Gruppe. Alle Werte liegen bei dieser Gruppe oberhalb des Normbereichs und insgesamt gesehen liegen die Werte in der Gruppe 2 deutlich höher als die der Patienten aus Gruppe 1. (Tabelle 4,5; Grafik 4)

Grafik 4:
Fraktionelle Natrium-Clearance (Fe Na)

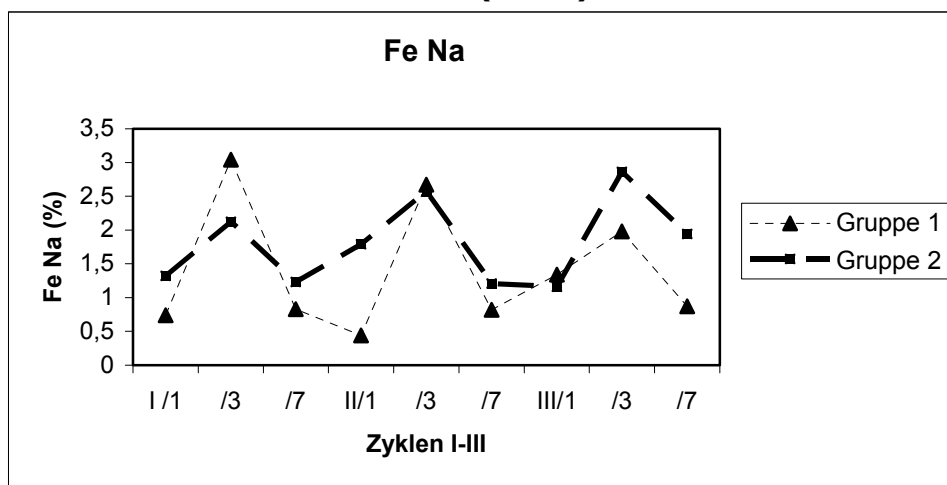


Tabelle 3:
Ergebnisse der Blut- und Urinuntersuchungen in Gruppe 1

Parameter	Zyklus 1			Zyklus 2			Zyklus 3		
	Tag 1	Tag 3	Tag 7	Tag 1	Tag 3	Tag 7	Tag 1	Tag 3	Tag 7
Natrium	133	134	136	137	138	136	139	137	134
S.E.M.	1,5	1,44	2	1	1	1	1	1	1
Signifikanz									
Mg	0,8	0,81	0,77	0,69	0,73	0,72	0,69	0,71	0,66
S.E.M.	0,04	0,04	0,05	0,03	0,03	0,02	0,02	0,01	0,03
Signifikanz	*2								
Kreatinin	0,86	0,91	0,97	0,93	0,94	1,04	0,93	0,98	0,86
S.E.M.	0,03	0,04	0,03	0,07	0,05	0,06	0,06	0,07	0,02
Signifikanz									
KreaClear	77	26	53	73	33	95	91	50	66
S.E.M.	19	5	14	17	7	44	38	6	16
Signifikanz	*1			*1					
Fe Mg	3,02	4,33	3,29	3,47	6,35	4,41	2,90	6,37	6,03
S.E.M.	0,54	0,82	0,36	0,87	0,98	1,89	1,53	1,02	2,54
Signifikanz									
Fe Na	0,74	3,04	0,83	0,44	2,67	0,82	1,34	1,98	0,87
S.E.M.	0,25	0,83	0,23	0,10	0,43	0,31	0,78	0,24	0,36
Signifikanz	*1	*3		**1	*3			*3	

Tabelle 4:
Ergebnisse der Blut- und Urinuntersuchungen der Gruppe 2

Parameter	Zyklus 1			Zyklus 2			Zyklus 3		
	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 0	Tag 3	Tag 7
Natrium	133	135	134	135	135	132	134	135	132
S.E.M.	3	2	2	1	1	2	1	2	3
Signifikanz									
Mg	0,93	0,88	0,85	0,82	0,77	0,70	0,73	0,71	0,67
S.E.M.	0,06	0,05	0,06	0,05	0,06	0,07	0,03	0,05	0,08
Signifikanz	*2								
Kreatinin	0,94	0,97	1,13	0,99	1,10	1,04	0,92	0,97	0,96
S.E.M.	0,09	0,07	0,08	0,06	0,11	0,07	0,08	0,05	0,07
Signifikanz									
KreaClear	102	68	71	73	46	76	104	50	61
S.E.M.	10	9	12	11	11	10	28	6	6
Signifikanz	*1								
Fe Mg	2,22	2,73	2,19	3,93	5,10	3,54	2,95	5,23	5,98
S.E.M.	0,17	0,35	0,57	0,47	1,01	0,79	0,54	1,45	0,90
Signifikanz	*2								
Fe Na	1,32	2,12	1,23	1,79	2,57	1,21	1,16	2,86	1,94
S.E.M.	0,46	0,2	0,26	0,30	0,53	0,18	0,45	0,52	0,41
Signifikanz		*3					*1		

Tabelle 5
Vergleich der Ergebnisse zwischen den Gruppen 1 und 2

Parameter		Werte Gr.1	S.E.M.	Signifikanz	Werte Gr.2	S.E.M.
Natrium						
Zyklus	Tag					
I	1	133	1,5	n.s.	133	3
I	3	134	1,44	n.s.	135	2
I	7	136	2	n.s.	134	2
II	1	137	1	n.s.	135	1
II	3	138	1	n.s.	135	1
II	7	136	1	n.s.	132	2
III	1	139	1	p < 0,05	134	1
III	3	137	1	n.s.	135	2
III	7	134	1	n.s.	132	3
Mg						
Zyklus	Tag					
I	1	0,8	0,04	n.s.	0,93	0,06
I	3	0,81	0,04	n.s.	0,88	0,05
I	7	0,77	0,05	n.s.	0,85	0,06
II	1	0,69	0,03	p < 0,05	0,82	0,05
II	3	0,73	0,03	n.s.	0,77	0,06
II	7	0,72	0,02	n.s.	0,70	0,07
III	1	0,69	0,02	n.s.	0,73	0,03
III	3	0,71	0,01	n.s.	0,71	0,05
III	7	0,66	0,03	n.s.	0,67	0,08
Kreatinin						
Zyklus	Tag					
I	1	0,86	0,03	n.s.	0,94	0,09
I	3	0,91	0,04	n.s.	0,97	0,07
I	7	0,97	0,03	n.s.	1,13	0,08
II	1	0,93	0,07	n.s.	0,99	0,06
II	3	0,94	0,05	n.s.	1,10	0,11
II	7	1,04	0,06	n.s.	1,04	0,07
III	1	0,93	0,06	n.s.	0,92	0,08
III	3	0,98	0,07	n.s.	0,97	0,05
III	7	0,86	0,02	n.s.	0,96	0,07

Fortsetzung Tabelle 5

Parameter		Werte Gr.1	S.E.M.	Signifikanz	Werte Gr.2	S.E.M.
Krea Clear						
Zyklus	Tag					
I	1	77	19	n.s.	102	10
I	3	26	5	p < 0,05	68	9
I	7	53	14	n.s.	71	12
II	1	73	17	n.s.	73	11
II	3	33	7	n.s.	46	11
II	7	95	44	n.s.	76	10
III	1	91	38	n.s.	104	28
III	3	50	6	n.s.	50	6
III	7	66	16	n.s.	61	6
Fe Mg						
Zyklus	Tag					
I	1	3,02	0,54	n.s.	2,22	0,17
I	3	4,33	0,82	n.s.	2,73	0,35
I	7	3,29	0,36	n.s.	2,19	0,57
II	1	3,47	0,87	n.s.	3,93	0,47
II	3	6,35	0,98	n.s.	5,10	1,01
II	7	4,41	1,89	n.s.	3,54	0,79
III	1	2,90	1,53	n.s.	2,95	0,54
III	3	6,37	1,02	n.s.	5,23	1,45
III	7	6,03	2,54	n.s.	5,98	0,90
Fe Na						
Zyklus	Tag					
I	1	0,74	0,25	n.s.	1,32	0,46
I	3	3,04	0,83	n.s.	2,12	0,20
I	7	0,83	0,23	n.s.	1,23	0,26
II	1	0,44	0,10	n.s.	1,79	0,30
II	3	2,67	0,43	n.s.	2,57	0,53
II	7	0,82	0,31	n.s.	1,21	0,18
III	1	1,34	0,78	n.s.	1,16	0,45
III	3	1,98	0,24	n.s.	2,86	0,52
III	7	0,87	0,36	n.s.	1,94	0,41

Legende für die Tabellen 3,4 und 5

*1	p<0,05 (bezogen auf den Vergleich der Werte am ersten und dritten Tag eines Zyklus)
**1	p<0,001 (bezogen auf den Vergleich der Werte am ersten und dritten Tag eines Zyklus)
*2	p<0,05 (bezogen auf den Vergleich der Werte am Tag 1 des ersten Zyklus und am Tag 7 des dritten Zyklus)
*3	p<0,05 (bezogen auf den Vergleich der Werte am dritten und siebten Tag eines Zyklus)
Na	Natrium in mmol/l
Mg	Magnesium in mmol/l
Krea	Kreatinin in mg/dl
Krea Clear	Kreatinin-Clearance in ml/min
Fe Na	Fraktionelle Natrium-Clearance in Prozent
Fe Mg	Fraktionelle Magnesium-Clearance in Prozent

3.3. Proteine

3.3.1. Gruppe 1

In der Patientengruppe, die kein ACC erhielt, konnte bei 3 Patienten eine ausgeprägte Proteinurie festgestellt werden und bei weiteren drei Patienten traten vereinzelt erhöhte Proteinwerte auf. (Tabelle 6)

Patient Nr. 2

Patient Nr. 2 zeigte am Tag 7 des ersten Zyklus einen erhöhten IgG-Wert von 19,7 mg/l und auch am Tag 7 des dritten Zyklus einen erhöhten IgG-Wert von 17,5 mg/l. Die Albuminwerte lagen jeweils an Tag 7 des ersten Zyklus (172 mg/l), des zweiten Zyklus (225 mg/l) und des dritten Zyklus (75,8 mg/l) deutlich über dem Normbereich (<20 mg/l).

Auch Alpha-1-Mikroglobulin war am Tag 7 des ersten Zyklus mit 27 mg/l erhöht. Am Tag 7 des zweiten Zyklus lag es bei 25,2 mg/l und am Tag 7 des letzten Zyklus war es weiterhin erhöht bei 38 mg/l. Der Totalprotein-Wert im Urin lag am Tag 7 des ersten Zyklus bei 138 mg/l und am Tag 7 des zweiten Zyklus bei 166 mg/l. Beide Werte lagen deutlich über den Normwerten (<70 mg/l)

Patient Nr.4

Auch bei dem Patienten Nr. 4 zeigten sich die erhöhten Proteinwerte vornehmlich am letzten Tag einen jeden Zyklus. Erhöhte bzw. grenzwertige Albuminwerte zeigten sich am Tag 7 des ersten Zyklus (53,6 mg/l), am Tag 7 des zweiten Zyklus (19,9 mg/l) und am Tag 7 des letzten Zyklus (40,8 mg/l). Die Werte für die Totalproteine im Urin waren am Tag 7 des ersten Zyklus mit 114 mg/l erhöht.

Patient Nr. 6

Bei Patient Nr. 6 trat einmalig ein erhöhter IgG-Wert auf, der bei 16,6 mg/l (Tag 7, zweiter Zyklus) lag. Drei Albuminwerte waren erhöht: 42,7 mg/l (Tag 7, erster Zyklus), 139 mg/l (Tag 7, zweiter Zyklus) und 74,4 mg/l (Tag 7, dritter Zyklus). Am Tag 7 des ersten Zyklus lag das Alpha-1-Mikroglobulin bei 23,8 mg/l und war somit über dem Normwert. Das Totalprotein war einmalig erhöht bei 218 mg/l am Tag 7 des zweiten Zyklus.

Restliche Patienten

Bei den übrigen Patienten kam es eher zu gelegentlichen Proteinerhöhungen im Urin:

Patient Nr. 1 zeigt einen Albuminwert von 49,3 mg/l und einen Totalproteinwert von 146 mg/l am Tag 7 des zweiten Zyklus. Auch Patient Nr. 3 zeigt am Tag 7 des zweiten Zyklus erhöhte Werte bei IgG (13,6 mg/l), Albumin (79,4 mg/l) und Totalproteinen im Urin (19,2 mg/l). Patient Nr. 5 hatte am letzten Tag des ersten Zyklus einen erhöhten Albuminwert, der bei 44,9 mg/l lag, und am letzten Tag des zweiten Zyklus einen erhöhten Alpha-1- Mikroglobulinwert von 161 mg/l.

3.3.2. Gruppe 2

Von den acht Patienten, die ACC bekamen, entwickelten drei eine ausgeprägte Proteinurie, während vier Patienten nur vereinzelt erhöhte Proteinwerte zeigten. (Tabelle 7)

Patient Nr. 10

Patient Nr. 10 zeigte während aller drei Zyklen erhöhte Albuminwerte: Im ersten Zyklus lagen die Proteinwerte bei 23,4 mg/l (Tag 3) und bei 38,1 mg/l (Tag 7). Am letzten Tag des zweiten Zyklus lag der Albuminwert bei 23,7 mg/l und während des letzten Zyklus waren die Albuminwerte bei 22,8 mg/l (Tag 3) und 78,9 mg/l (Tag 7). Alpha-1-Mikroglobulin war einmalig erhöht am Tag 0 des letzten Zyklus, wo es bei 14,3 mg/l lag, und Totalproteine im Urin waren am letzten Tag des dritten Zyklus auf 394 mg/l erhöht.

Patient Nr. 12

Patient Nr. 12 hatte nach einem erhöhten Alpha-1-Mikroglobulin von 16,9 am Tag 3 des ersten Zyklus stark erhöhte Werte am Tag 7 des ersten Zyklus: IgG lag bei 20 mg/l, Albumin war 215 mg/l und Totalproteine im Urin waren 487 mg/l. Am Tag 3 des zweiten Zyklus kam es ein weiteres Mal zu einem erhöhten Albuminwert von 27,4 mg/l. Der letzte Zyklus konnte vom Patienten nicht toleriert werden.

Patient Nr. 14

Patient Nr. 14 zeigte jeweils zum Zyklusende erhöhte Proteinwerte im Urin: Am letzten Tag des ersten Zyklus lag das IgG bei 13,7 mg/l und das Albumin bei 102 mg/l. Am siebten Tag des zweiten Zyklus war der Albuminwert bei 62,2 mg/l und der Totalproteinwert bei 137 mg/l. Das Totalprotein nahm im letzten Zyklus zu auf 179 mg/l (Tag 0) und auf 304 mg/l an Tag 7. Auch das Albumin war am Tag 7 des letzten Zyklus noch erhöht bei 42,3 mg/l.

Restliche Patienten

Patient Nr. 9 zeigte erhöhte Albuminwerte: 77,1 mg/l (Tag 7, 1. Zyklus), 55,2 mg/l (Tag 7, 2. Zyklus). Auch Patient Nr. 11 zeigte erhöhte Albuminwerte am Tag 7 des ersten Zyklus (89,4 mg/l) und am Tag 7 des letzten Zyklus (22,1 mg/l). Patient Nr. 13 hatte einmalig einen erhöhten Albuminwert von 78,2 mg/l am Tag 7 des ersten Zyklus. Bei Patient Nr. 16 war das Totalprotein im Urin am Tag 7 des ersten Zyklus auf 584 mg/l erhöht und der Albuminwert war am Tag 7 des zweiten Zyklus leicht erhöht bei 20,8 mg/l.

Tabelle 7:
Proteinwerte im Urin bei Patienten der Gruppe 2

Patient	Parameter	I Tag 0	I Tag 3	I Tag 7	II Tag 0	II Tag 3	II Tag 7	III Tag 0	III Tag 3	III Tag 7
Nr. 9	IgG					4,6				
	Alb	4,29	77,1	2,74	4,68	55,2*	18,3	5,61		
	a1M					6,13	10,6			
	TPU									
Nr. 10	IgG									
	Alb	4,61	23,4*	38,1*	17,7	6,83	23,7*	22,8*	6,09	78,9*
	A1M							14,3*	5,32	5,72
	TPU									394*
Nr. 11	IgG									
	Alb	3,09	3,46	89,4*	5,93	2,85		13,2	4,16	22,1*
	a1M									
	TPU									
Nr. 12	IgG			20*						
	Alb		15,9	215*	5,98	27,4*				
	a1M		16,9*	11,6	7,5	9,94				
	TPU			487*						
Nr. 13	IgG			4,76						
	Alb		3,86	78,2*	5,97	4,68	24,7		4,76	4,36
	a1M			6,37	6,44	6,24	8,49		6,91	
	TPU									
Nr. 14	IgG		4,27	13,7*			8,84			
	Alb	4,22	18,4	102*	3,77		62,2*	4,02	17,2	42,3*
	a1M		7,43	5,57						
	TPU						137*	179*		304*
Nr. 15	IgG									
	Alb				13,4	3,7		4,76	4,1	
	a1M				6,18			5,89		
	TPU									
Nr. 16	IgG			23,3*						
	Alb		4,63	342*	3,6	9,22	20,8*	6,76		15,8
	a1M		5,77					5,67		
	TPU			584*						

Legende für Tabelle 6 und 7

IgG Immunglobulin G in mg/l

Alb Albumin in mg/l

a1M Alpha-1-Mikroglobulin in mg/l

TPU Totalprotein in mg/l

* Werte liegen außerhalb des Normbereichs

4. Diskussion

4.1 Der Einfluss von Cisplatin auf die renale Elektrolytausscheidung und Kreatinin-Clearance

Die im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte Cisplatingabe führte zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion der Patienten mit kurzfristiger Reduktion der Kreatinin-Clearance und kurzfristiger Zunahme der fraktionellen Natrium-Clearance. Diese Veränderungen sind im Sinne eines akuten Nierenversagens zu werten. Weiterhin zeigt sich eine persistierende Mehrausscheidung von Magnesium anhand der Serum-Magnesiumwerte und fraktionellen Magnesium-Clearance als Zeichen eines persistierenden tubulären Schadens.

Da schon verschiedene Studien (5,3,12,8,1,23) ein cisplatin-induziertes akutes Nierenversagen schilderten, erfolgte in unserer Studie eine zeitlich enge Messung an Tag 0, 3 und Tag 7, um den genauen Zeitverlauf der Tubulusschädigung zeigen zu können.

Kreatinin und Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance zeigte hier einen Abfall zum Tag 3 des Zyklus (in drei Fällen signifikant) und einen Anstieg zum Tag 7 des Zyklus, sowie eine nahezu Normalisierung der Werte zwischen den Zyklen. Dabei lagen nahezu alle Werte unterhalb des Normbereichs. Die Serum-Kreatininwerte lagen stets im Normbereich und es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Insgesamt sind diese Veränderungen im Sinne eines akut reversiblen Nierenversagens zu werten.

Ähnliche Ergebnisse zeigen die Studien von Stark u.a. (28), sowie von Giaccone u.a. (5): bei einer Cisplatindosis von 20 mg/m² an 5 aufeinander folgenden Tagen und Blutkontrollen am Tag 5 kam es zu keinem signifikanten Anstieg des Serum-Kreatinins (28). Bei einem sehr gut vergleichbaren Chemoregime bei Giaccone (50 mg/m² Cisplatin, Blutkontrollen an Tag 0 und 2) zeigten sich ebenfalls nur bei 2,8 % der Patienten erhöhte Serum-Kreatinin-Werte. Studien mit höheren Cisplatindosen zeigten allerdings signifikante Kreatinin-Erhöhungen (3). Dieses lässt auf ein dosisabhängiges Ausmaß des glomerulären Schadens schließen. Zudem steigen die Serum-Kreatininwerte erst an, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auf mindestens 50% reduziert ist.

Auch bei Stark u.a. (28) finden sich ähnliche Verläufe der Kreatinin-Clearance: die GFR fällt nicht signifikant ab, jedoch kommt es bei 9 von 19 Fällen zur Abnahme der Kreatinin-Clearance um 32 % mit Reversibilität innerhalb von 9 Tagen. Auch Lajer u.a. (12) beschreiben eine Reduktion der GFR in der Low-dose-Gruppe (20 mg /m² Cisplatin an 5 Tagen), die erst nach 4 Zyklen auftrat. Im Gegensatz dazu zeigt sich in der High-Dose-Gruppe (40 mg /m² Cisplatin an 5 Tagen) sofort eine Abnahme der GFR. Dieses lässt schließen, dass die in der vorliegenden Studie verwendete Cisplatinosis nicht zu irreversiblen glomerulären Schäden führte, sondern zu einer reversiblen akuten Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Sinne eines akut reversiblen Nierenversagens.

Natrium und fraktionelle Natrium-Clearance

Zwar zeigten die absoluten Serum-Natrium-Werte hier keine signifikanten Veränderungen, jedoch die fraktionelle Natrium-Clearance stieg jeweils zum Tag 3 eines Zyklus signifikant an und fiel zum Tag 7 signifikant ab. Die meisten Werte lagen dabei oberhalb des Normbereichs. Dieses ist ebenfalls als Ausdruck eines akut reversiblen Nierenschadens zu werten. Da ca. 65 % des filtrierten Natriums im proximalen Tubulus zurückresorbiert werden, kann man schlussfolgern, dass der tubuläre Schaden somit auch im proximalen Tubulus liegt (26,24).

In der Arbeit von Daugaard u.a. (3) zeigten sich differente Ergebnisse: unter 40 mg/m² Cisplatin an 5 Tagen zeigten sich erst nach dem 2. Zyklus erhöhte Natrium-Clearance-Werte, die bis zu 6 Monaten erhöht blieben und somit als Zeichen eines irreversiblen tubulären Schadens gesehen werden können. Diese differierenden Ergebnisse können mit der unterschiedlichen Höhe der Cisplatinosis zusammenhängen, zumal Daugaard in einer anderen Studie mit Cisplatinosen von 20 mg/m² an 5 Tagen keine Veränderung im Natriumhaushalt feststellen konnte (3). Ein anderer Unterschied liegt im Hydratationsregime während der Chemotherapie: in der vorliegenden Studie erfolgte eine intensivierete Hydratation mit zusätzlichen Gaben von NaCl 20%. Die feinen Schwankungen der fraktionellen Natrium-Clearance an den Tagen 3 und 7 sind so in keiner anderen Studie dokumentiert. Auch bei Daugaard wird nur an Tag 0 und 9 im ersten Zyklus und in den weiteren Zyklen an Tag 0 gemessen, so dass eine eventuelle Erhöhung der fraktionellen Natrium-Clearance im ersten Zyklus gar nicht entdeckt werden konnte und es bis zum Tag der zweiten Messung am Tag 9 wahrscheinlich schon wieder zu einer Normalisierung der Werte kam. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die

langfristige Erhöhung der fraktionellen Natrium-Clearance bei Daugaard wahrscheinlich mit der höheren Cisplatindosis und dem weniger intensiven Hydratationsregime zusammenhängt.

Magnesium und fraktionelle Magnesium-Clearance

Unter Cisplatin kommt es zu einem irreversiblen Schaden im tubulären System in Bezug auf die Magnesium-Filtration und -Rückresorption. Die Serum-Magnesiumwerte sind zwar normwertig, fallen jedoch stetig signifikant während der drei Zyklen ab. Die fraktionelle Magnesium-Clearance steigt stetig im Verlauf der drei Zyklen Chemotherapie an (bei Gruppe 2 signifikant). Zusätzlich lässt sich ein Anstieg von Tag 0 auf Tag 3, sowie ein Abfall von Tag 3 auf Tag 7 beobachten.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Ariceta u.a. (1): in dieser Studie mit Kindern zeigte sich ebenfalls eine Zunahme der fraktionellen Magnesium-Clearance und Abnahme der Serum-Magnesiumwerte. Die Werte normalisierten sich ebenfalls nicht zwischen den einzelnen Zyklen, sondern nahmen weiterhin zu bzw. ab. Es konnte eine Korrelation zwischen Cisplatindosis und Abnahme der Magnesiumwerte gefunden werden, so dass man von einer kumulativ-toxischen Wirkung von Cisplatin an der Niere ausgehen kann. Insbesondere bei der fraktionellen Magnesium-Clearance zeigten sich sehr ähnliche Ergebnisse: so stieg in dieser Arbeit die fraktionelle Magnesium-Clearance direkt nach der Chemotherapie deutlich an und fiel dann wieder ab und normalisierte sich innerhalb von 4 Wochen und mehr. Dies ist wahrscheinlich auf die akut toxische Wirkung von Cisplatin zurückzuführen, welches sich zum einen nach der Chemotherapie noch im Plasma befindet und sich zum anderen schon im renalen Gewebe anreichert. Da in der vorliegenden Studie geringere Dosen als bei Ariceta u.a. (kumulierte Dosis 570 mg/m²) benutzt wurden, zeigen sich keine Fälle mit Hypomagnesiämie.

Lajer u.a. (12) sahen bei 49-90 % der Patienten eine Hypomagnesiämie. Sie vermuten eine Entwicklung der Magnesiumverluste in zwei Stadien: zunächst kommt es zu einem akuten ausgeprägten Magnesiumverlust bei sonst normalen Nierenwerten, der mit einer selektiven Schädigung der paracellulären Resorptionswege und/oder der Magnesium-Calcium-Rezeptoren in der Henleschleife zusammenhängt. Dieses ist vergleichbar mit der Zunahme der Werte zum Tag 3 der Chemotherapie in der vorliegenden Studie. Der anhaltende renale Schaden hängt laut Lajer u.a. (12) mit tubulären Zellnekrosen zusammen und ist mit den insgesamt stetig ansteigenden Werten der fraktionellen Magnesium-Clearance in

der vorliegenden Studie vereinbar. Zahlreiche andere Studien beobachten ebenfalls einen Abfall des Serum-Magnesiums durch Cisplatin - je nach Dosis mehr oder weniger ausgeprägt (8, 5, 3, 23). Bei Giaccone u.a. wurde eine vergleichbare Menge Cisplatin verwendet (50 mg/m²) und die Messungen fanden zeitlich eng zur Cisplatingabe statt. Auch dort zeigte sich nur in 20 % der Fälle eine manifeste Hypomagnesiämie und auch dort fiel der Magnesiumwert direkt nach Cisplatingabe stark ab und blieb im Verlauf der weiteren Zyklen geringer als der Ausgangswert. Daugaard u.a. (3) haben als eine der wenigen auch die fraktionelle Magnesium-Clearance mituntersucht. Bei einer größeren Cisplatindosis (40 mg/m² an 5 Tagen) zeigte sich dort ein Anstieg der fraktionellen Magnesium-Clearance direkt nach dem ersten Zyklus, ein signifikanter Abfall des Serum-Magnesiums direkt nach dem ersten Zyklus, sowie Hypomagnesiämie bei allen Patienten. Im weiteren Verlauf der Chemotherapie kam es ebenfalls zur tendentiellen Abnahme des Serum-Magnesiums und Zunahme der fraktionellen Magnesium-Clearance.

Ursache für die Entwicklung der Magnesiumwerte kann zum einen die Nebenwirkung des Mannitols sein, welches am Tag der Chemotherapie zur Diuresesteigerung verabreicht wird. Zum anderen wird, wie bereits auch von Lajer u.a. (12,3) vermutet, dieses wahrscheinlich durch den cisplatininduzierten Schaden im Tubulussystem der Henle-Schleife und im distalen Tubulussystems hervorgerufen. (24,26,11) Die vorliegenden Daten geben Hinweise darauf, dass das Ausmaß des Schadens dosisabhängig ist.

4.2 Der Einfluss von Cisplatin auf die renale Proteinausscheidung

In einer Studie von Daugaard u.a. (3) konnten bei höherer Cisplatindosis (40 mg/m² an 5 Tagen) keine signifikanten Änderungen der Proteinausscheidung herausgestellt werden. Untersucht wurde die Ausscheidung von Totalprotein, Albumin und Beta-2-Mikroglobulin. Tendentiell zeigte sich eine erhöhte Ausscheidung von Totalprotein und Albumin an Tag 3 und 4 nach Cisplatinapplikation, sowie eine deutlich vermehrte Ausscheidung von Beta-2-Mikroglobulin an Tag 6 nach Cisplatingabe. Alle Werte hatten sich nach 3-6 Monaten wieder normalisiert. Besonders die vermehrte Ausscheidung von Beta-2-Mikroglobulin lässt, da es glomerulär filtrierte wird und tubulär rückresorbiert wird, auf eine reversible tubuläre Schädigung schließen.

Auch Stark u.a. (28) fanden ähnliche Ergebnisse: bei einer Dosis von 20 mg/m² Cisplatin an 5 Tagen zeigte sich kein signifikanter Anstieg von Totalproteinen und Leicht-Ketten-Immunglobulinen.

Diese Ergebnisse sind mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar. Auch hier zeigte sich keine signifikante Proteinurie. Nur 6 von insgesamt 16 Patienten schieden vermehrt Proteine aus, davon 3 sowohl hoch- als auch niedermolekulare Proteine (Albumin, Immunglobuline, Totalprotein, Alpha-1-Mikroglobulin) als Ausdruck eines gemischt tubulären und glomerulären Schadens, und 3 Patienten mit vermehrter Ausscheidung von nur hochmolekularen Proteinen (Totalprotein, Immunglobuline, Albumin) als Ausdruck eines rein glomerulären Schadens. Diese Ergebnisse sind zum einen durch die geringe Cisplatindosis bedingt und zum anderen von individuellen Faktoren der einzelnen Patienten beeinflusst.

4.3 Vergleich der Gruppen 1 und 2 im Hinblick auf den Effekt von Acetylcystein auf die Nierenfunktionsparameter

In der vorliegenden Studie kam es nur zu sporadischen signifikanten Unterschieden bei den Werten von Serum-Natrium, Serum-Magnesium und Kreatinin-Clearance zwischen den beiden getesteten Gruppen. Bei den Kreatininwerten und der fraktionellen Magnesium- und Natrium-Clearance gab es keinerlei signifikante Unterschiede.

Acetylcystein hatte also in dem Rahmen, wie es in dieser Studie angewendet wurde, keinen Einfluss auf die untersuchten Messwerte und hatte somit keinen nephroprotektiven Effekt für die Patienten.

Sheikh-Hamad u.a. (25) konnten in ihrer Studie von einem nephroprotektiven Effekt von Acetylcystein ausgehen. Jedoch handelte es sich dabei um einen Patienten, der eine sehr viel höhere Cisplatindosis erhalten hatte und unter einem manifesten Nierenversagen litt. Auch die angewendete Acetylcysteindosis lag weit höher als in der vorliegenden Studie (25).

Auch in einer Studie an Ratten von Gregg u.a. (7) konnten eindeutige nephroprotektive Effekte von Vit. C (als ein mit ACC vergleichbares Antioxidans) in Bezug auf die Kreatininwerte und Kreatinin-Clearance, aber auch auf molekularer Ebene herausgestellt werden. Jedoch handelte es sich dabei um Ratten und die angewendeten Dosen von Cisplatin lagen so hoch, dass sie nicht mit der vorliegenden Studie verglichen werden können. (7)

Tepel u.a. (20, 32, 33) fanden heraus, dass eine prophylaktische Gabe von 1200mg Acetylcystein vor der Gabe von Radiokontrastmittel zu einer Verbesserung der renalen Funktion führte. Zwar sind in diesem Fall die angewendete Dosis des Acetylcysteins gleich, jedoch waren die Patienten in dieser Studie bereits renal chronisch insuffizient und somit nicht hundertprozentig vergleichbar mit dem Klientel der vorliegenden Studie. (32, 20, 33)

Krönig u.a., sowie Salahudeen u.a. (21, 10) hatten anhand von Untersuchungen an renalen Zellen feststellen können, dass Acetylcystein die Aufnahme und Toxizität von Cispatin in die Zellen vermindert. Zwar handelte es sich dabei um normale nicht vorgeschädigte Nierenzellen, die also prinzipiell mit denen in der vorliegenden Studie vergleichbar wären, jedoch sind die auf zellulärer Ebenen gefundenen Ergebnisse nicht mit den klinischen Parametern dieser Studie vergleichbar. (10,21)

Da in der vorliegenden Studie eine relativ geringe Cisplatindosis verwendet wurde und eine ausgeprägt Diurese sowie Hydratationstherapie auch bei Patienten erfolgte, die zuvor keinen renalen Schaden zeigten, ist es möglich, dass der cisplatin-induzierte Nierenschaden nicht so ausgeprägt zum Ausdruck kam, wie in bereits vorliegenden Studien. Also konnte möglicherweise auch der angenommene nephroprotektive Effekt von Acetylcystein sich nicht so ausgeprägt abzeichnen. Zum anderen war die Dosis des verwendeten Acetylcysteins an der bekannten nephroprotektiven Dosis für radiokontrastmittel-induzierte Nierenschäden angelehnt. Möglicherweise könnten für cisplatin-induzierte Schäden andere Dosen von Nöten sein.

4.4 Zusammenfassung

Cisplatin induziert ein akut reversibles Nierenversagen mit kurzfristiger Erhöhung der fraktionellen Natrium-Clearance und Erniedrigung der Kreatinin-Clearance. Weiterhin verursacht es einen persistierenden tubulären Schaden im Hinblick auf eine langfristig erhöhte Magnesiumausscheidung.

Acetylcystein in der hier angewendeten Form zeigt keinen nephroprotektiven Effekt.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Ariceta G, Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Navajas A (1997)
Acute and chronic effects of cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis.
Med Pediatr Oncol 28:35-40
- (2) Battista HJ, Bidlingmaier F, Deufel, T, Gibitz HJ, Klingmüller D, Löffler H,
Sommer H, Witt I (1998)
Wasser- und Elektrolythaushalt. Proteine und Metaboliten. Niere und ableitende
Harnwege.
In: Dörner K (Hrsg) Klinische Chemie und Hämatologie. Ferdinand Enke, Stuttgart,
3. Aufl. S 399-430, 97-108, 438-468
- (3) Daugaard G, Abildgaard U, Holstein-Rathlou NH, Bruunshuus I, Bucher D,
Leyssac PP (1988)
Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin.
Clin Pharmacol Ther 44 (2): 164-72
- (4) El-Sayed S, Nelson N (1996)
Adjuvante adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell
carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and
randomized trials.
J Clin Oncol,14(3):838-47
- (5) Giaccone G, Donadio M, Ferrati P, Ciuffreda L, Bagatella M, Gaddi M, Calciati A
(1985)
Disorders of serum electrolytes and renal function in patients treated with
cisplatin on an outpatient basis.
Eur J Cancer Clin Oncol 21 (4): 433-7
- (6) Gibson MK, Forasiere AA (2004)
Multidisciplinary approaches in the management of advanced head and neck
tumors:state of the art.
Curr Opin Oncol 16 (3): 220-4

- (7) Greggi Antunes LM, Darin JC, Bianchi MP (2000)
Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study.
Pharmacol Res 41 (4): 405-411
- (8) Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, Bokemeyer C (1999)
Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer.
Int J Cancer 83: 866-869
- (9) Jakob SM, Arnold W, Marti HP (1996)
Progressive renal failure after cisplatin therapy.
Nephrol Dial Transplant 11: 370-373
- (10) Krönig R, Lichtenstein AK, Nagami GT (2000)
Sulfur-containing amino acids decrease cisplatin cytotoxicity and uptake in renal tubule epithelial cell lines.
Cancer Chemother Pharmacol 45:43-49
- (11) Kuhlmann MK, Burkhardt G, Köhler H (1997)
Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application.
Nephrol Dial Transplant 12: 2478-2480
- (12) Lajer H, Daugaard G (1999)
Cisplatin and hypomagnesemia.
Cancer Treat Rev 25 (1): 47-58
- (13) Lau AH (1999)
Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury.
Kidney Int 56 (4): 1295-8
- (14) Löffler G (1990)
Der oxidative Stress.
In: Löffler G, Petrides PE (Hrsg) Physiologische Chemie.
Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo, 4. Aufl. S 321

(15) Munro AJ (1995)

An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer.

Br J Cancer, 72(4):1062-3

(16) Mustonen S, Ala-Houhala IO, Tammela TLJ (2001)

Characteristics of protein excretion in patients with acute urinary retention.

BJU International, 87 (3) : S 187-192

(17) Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L (2000)

Chemotherapie added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer.

Lancet 356(9231):767-8

(18) Rosenberg B (1985)

Fundamental studies with cisplatin.

Cancer 55(10):2303-16

(19) Sack H(1996)

Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs-Allgemeine Grundlagen

In: Scherer E, Sack H(Hrsg), Strahlentherapie. Springer, 4.Aufl, S315-323

(20) Safirstein R, Andrade L, Vieira JM (2000)

Acetylcystein and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents – a new use for an old drug

N Engl J Med 343 (3): 210-212

- (21) Salahudeen A, Poovala V, Parry W, Pande R, Kanji V, Ansari N, Morrow J, Roberts J (1998)
Cisplatin induces N-acetyl-cystein suppressible F2-isoprostane production and injury in renal tubular epithelial cells.
J Am Soc Nephrol 9:1448-1455
- (22) Schäfer U, Schüller P, Micke O, Willich N (2000)
Simultaneous radiochemotherapy versus concomitant boost radiation for advanced inoperable head and neck cancer.
Acta Oncol 39(4): 523-8
- (23) Schilsky RL, Barlock A, Ozols RF(1982)
Persistant hypomagnesemia following cisplatin chemotherapy for testicular cancer.
Cancer Treat Rep 66 (9):1767-9 (*Nicht als Text da*)
- (24) Schurek HJ, Neumann KH (2000)
Physiologie der Niere.
In: Koch KM (Hrsg) Nephrologie.
Urban&Fischer, München Jena, 1.Aufl. S 33-71
- (25) Sheikh-Hamad D, Timmins K, Jalali Z (1997)
Cisplatin-induced renal toxicity: possible reversal by N-aceylcysteine treatment.
J Am Soc Nephrol 8:1640-1645
- (26) Silbernagl S (2001) Die Funktion der Niere.
In: Klinke R, Silbernagl S (Hrsg) Lehrbuch der Physiologie.
Thieme, Stuttgart NewYork, 3. Aufl, S 301-325
- (27) Stahlmann R, Maschmeyer G (2000)
Therapie mit Zytostatika.
In: Lemmer B, Brune K (Hrsg) Pharmakotherapie.
Urban & Fischer, München Jena, 11. Aufl. S 169

(28) Stark JJ, Howel SB (1978)

Nephrotoxicity of cis-platinum(II)dichlorodiammine.

Clin Pharmacol Ther 23 (4): 461-6

(29) Stupp R, Vokes EE (1998)

Kopf- und Halstumoren.

In: Seeber S, Schütte J (Hrsg) Therapiekonzepte Onkologie.

Springer, Berlin Heidelberg New York, 3.Aufl. S 446-475

(30) Szelenyi I, Brune K (1995)

Expektorantien

In: Estler CJ, Pharmakologie und Toxikologie.

Schattauer, Stuttgart New York, 4.Aufl. S 276-280

(31) Taylor SG, Murthy AK, Griem KL, Recine DC, Kiel K, Blendowski C, Hurst PB, Showel JT, Hutchinson JC, Campanella RS, Chen S, Caldarelli DD (1997)

Concomitant cisplatin/5-FU infusion and radiotherapy in advanced head and neck cancer: 8-year analysis of results.

Head and Neck 19(8): 684-691

(32) Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W (2000)

Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine.

N Engl J Med 343 (3): 180-183

(33) Tepel M, Zidek W (2002)

Acetylcystein and contrast media nephropathy

Curr Opin Nephrol Hypertens 11(5):503-6

(34) Thomas L, Dörner K, Boege F (1998)

Renale Elektrolytausscheidung. Magnesium. Harnproteine.

In: Thomas L (Hrsg) Klinische Chemie.

TH-Books, Frankfurt/Main, 5.Aufl. S 322-325, 348-350, 393-409

(35) Vokes EE, Kies MS, Haraf DJ, Stenson K, List M, Humerickhouse R, Dolan ME, Pelzer H, Sulzen L, Witt ME, Hsieh YC, Mittal BB, Weichselbaum RR (2000)
Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer.
J Clin Oncol 18(8):1652-61

(36) Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippmann SM, Hong WK (1993)
Head and neck cancer.
N Engl J Med 328 (3): 184-194

(37) Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schalhorn A (1998)
Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study.
J Clin Oncol 16(4):1318-24

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

Alb	Albumin
a1M	Alpha-1-Mikroglobulin
dl	Deziliter
ERND	Erweiterte radikale Neck-dissection
FeMg	Fraktionierte Magnesium-Clearance
FeNa	Fraktionierte Natrium-Clearance
Gr.	Gruppe
G	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H	Stunde
IgG	Immunglobulin G
Krea	Kreatinin
KreaClear	Kreatinin-Clearance
l	Liter
mV	Millivolt
mg	Milligramm
mmol/l	Millimol pro Liter
m ²	Quadratmeter
MRND	Modifiziert radikale Neck-dissection
µmol	Mikromol
min	Minute
Mg	Magnesium
Na	Natrium
n.s	Nicht signifikant
%	Prozent
p.o.	per os
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
RND	Radikale Neck-dissection
SND	Selektive Neck-dissection
S.E.M.	standart error of the mean
TPU	Totalprotein

LEBENS LAUF

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen Probandinnen und Probanden bedanken, die sich zur Teilnahme an der vorliegenden Studie bereit erklärten. Ihr Interesse an der medizinisch-wissenschaftlichen Entwicklung und Ihr Verständnis bildeten das Fundament für die vorgelegte Arbeit.

Für die Hilfestellungen in "labortechnischen" Fragen möchte ich mich bei Herrn Dr. Fopker bedanken. Auch dem Pflegepersonal und den Ärzten, welche während der stationären Aufenthalte der Probanden meine Arbeit unterstützen, danke ich herzlich.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Schäfer danke ich für seine wohlwollende Art, freundliche Kritik und zeitnahe Beurteilung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt jedoch meinem Betreuer Dr. med. Fritz Matzkies, der mit engagierter Betreuung, guter Kritik und unkomplizierter Hilfestellung wesentlich zur Erstellung der vorliegenden Arbeit beigetragen hat. Herzlichen Dank!

Meinem Mann danke ich, dass er mich immer wieder ermuntert hat weiterzuarbeiten und mir in vielen „computertechnischen“ Fragen geholfen hat.