

# Protinádorová liečba u pacientov s renálnou insuficienciou

MUDr. Ján Rajec, PhD.<sup>1,2</sup>, doc. MUDr. Michal Mego, PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

<sup>2</sup> Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

Obličky sú hlavnou eliminačnou cestou pre mnohé protinádorové liečivá a ich metabolity. Porucha funkcie obličiek môže viesť ku kumulácii liečiva v organizme s následnou zvýšenou systémovou toxicitou. Veľa používaných cytostatik vyžaduje úpravu dávkovania pri rôznom stupni renálnej insuficiencie. Vzhľadom na nedostatok údajov z klinických štúdií je obmedzenie systémovej toxicity problematické najmä u pacientov so závažným stupňom obličkového poškodenia, prípadne u pacientov podstupujúcich chronickú hemodialýzu. V nasledujúcom texte sa zameriame na preventívne stratégie vo forme odporúčaní pre úpravu dávkovania viacerých protinádorových liečiv u pacientov s renálnou insuficienciou.

**Kľúčové slová:** renálna insuficiencia, hemodialýza, úprava dávkovania.

## Antineoplastic treatment of patients with renal insufficiency

Kidneys are the main route of elimination for many antineoplastic drugs and their metabolites. The kidney dysfunction may lead to the drug cumulation in organism with the resulting increased systemic toxicity. A lot of used cytostatics requires a dose modification at different levels of renal insufficiency. Due to the lack of data from clinical trials, the limiting of systemic toxicity is difficult especially in patients with severe renal impairment or patients undergoing chronic hemodialysis. The following article is focused on the preventive strategies dealing with recommended dosing modification of various antineoplastic agents in patients with renal insufficiency.

**Key words:** renal insufficiency, hemodialysis, dosing modification.

## Odhad glomerulárnej filtrácie pre úpravu dávky cytostatik

Vylučovanie liečiv obličkami prebieha dvoma základnými cestami: **glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou**. Glomerulárna filtrácia zohráva hlavnú úlohu pri malých molekulách nenaviazaných na bielkoviny plazmy (t. j. veľkosti, ktorá umožňuje prejsť cez glomerulárnu kapilárnu stenu). Tieto molekuly nemožno filtrovať, ak sú viazané na bielkoviny v obehu; v prípade, že sú vylučované obličkami dostávajú sa do moču aktívnu sekréciou v proximálnych tubuloch. Pre chemoterapeutiká, ktorých vylučovanie obličkami je určujúcim faktorom eliminácie je pri narušenej funkcii obličiek potrebná úprava dávkovania. Meranie koncentrácií v sére sa zvyčajne nevykonáva, a preto je úprava dávky spravidla založená na dvoch faktoroch: na odhade glomerulárnej filtrácie (GFR), ktorá slúži ako index počtu funkčných nefrónov a vyhodnotenie klinických príznakov toxicity liekov (napr. neutropénia, trombocytopenia).

Zlatým štandardom pre odhad GFR je určenie klírensu inulínu alebo iných fyziologicky inertných látok, ktoré sú voľne filtrované v glomeruloch, ale nie sú vylučované, reabsorbované, syntetizované, ani metabolizované obličkami. Avšak, tento prístup je v bežnej praxi komplikovaný a ťažko použiteľný. Z tohto dôvodu sa častejšie využíva **klírens kreatinínu** vypočítaný na základe 24-hodinového zberu moču. Avšak, i táto metóda

má svoje limitácie a preceňuje GFR v rôznej miere v dôsledku vylučovania kreatinínu sekréciou.

Odhad klírensu kreatinínu pomocou vzorca založený na stabilnej sérovej koncentrácii kreatinínu dobre koreluje s nameranými hodnotami GFR. Zároveň je to najbežnejší spôsob používaný v bežnej klinickej praxi. Najčastejšie využívaným vzorcom pre odhad GFR u dospelých na základe koncentrácie kreatinínu v sére je vzorec podľa Cockcrofta-Gaulta. Odhad GFR pomocou klírensu kreatinínu zvyčajne predpokladá, že svalová hmota je v súlade s pozorovanou vo všeobecnej populácii, a preto je tu riziko nadhodnotenia GFR u kachektických pacientov. Vzhľadom na to, že produkcia kreatinínu je úmerná svalovej hmote, kachektický alebo podvyživený pacient bude mať nižšiu koncentráciu kreatinínu v sére aj v prípade, že GFR je znížená. U týchto pacientov je presnejším spôsobom stanovenia GFR klírens kreatinínu stanovený 24-hodinovým zberom moču a nie vypočítaný pomocou Cockcrofta-Gaulta.

**Tabuľka 1.** K/DOQI klasifikácia chronického obličkového poškodenia.

Stupeň	Charakteristika	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Obličkové poškodenie s normálnou alebo ↑ GFR	≥ 90
2	Obličkové poškodenie s mierne ↓ GFR	60 – 89
3	Stredne závažné ↓ GFR	30 – 59
4	Závažné ↓ GFR	15 – 29
5	Terminálne zlyhanie obličiek (ESRD)	< 15 (alebo dialýza)

Vysvetlivky: GFR: glomerulárna filtrácia; K/DOQI: Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease; ESRD: end stage renal disease.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (2): 103–107

Stručne povedané, každý odhad GFR na základe buď 24-hodinového zberu moča alebo koncentrácie kreatinínu v sére má svoje obmedzenia, a môže byť nepresný u niektorých pacientov. Čo najpresnejšie vyhodnotenie funkcie obličiek je dôležité vzhľadom na potenciálne riziko zvýšenej toxicity lieku u pacientov so zníženou GFR, rovnako ako na potenciálny benefit z primeranej dávky chemoterapie. V klinickej praxi je stále používaná K/DOQI klasifikácia chronickej renálnej insuficiencie (tabuľka 1).

## Rizikové faktory nefrotoxicity

Je niekoľko faktorov, ktoré môžu potencovať renálnu dysfunkciu:

- Zníženie intravaskulárneho objemu, či už v dôsledku vonkajších strát alebo sekvestráciou tekutiny (napr. ascites alebo edémy). Je to zároveň jeden z najčastejších faktorov prispievajúcich k nefrotoxicitému potenciálu protinádorových liečiv.

**Tabuľka 2.** Protinádorové liečivá vyžadujúce úpravu dávkovania u pacientov s renálnou dysfunkciou.

Bleomycín
Kapecitabín
Karboplatina
Cisplatina
Kladribín
Cyklofosfamid
Cytarabín (high dose)
Etopozid
Fludarabín
Hydroxyurea
Ifosfamid
Irinotekan
Lenalidomid
Lomustín
Melfalan
Metotrexát
Mitomycín C
Pentostatin
Pemetrexed
Sorafenib
Streptozocín
Topotekan

- Súčasné užívanie iných nefrotoxickejých liečiv (napr. aminoglykozidových alebo glykopeptidových antibiotík, amfotericínu B, nesteroidných protizápalových liekov, ACE inhibítorov atď.) alebo rádiografických iódových kontrastných látok.
- Sekundárna obštrukcia močových ciest nádorom.
- Pre-existujúce ochorenie obličiek, idiopatické, alebo súvisiace s ostatnou komorbiditou, alebo nádorom (diabetická nefropatia, hypertenzná nefroskleróza, paraneoplastická nefropatia atď.).
- Cytostatiká, ktoré môžu spôsobiť nefrotoxicitu radom mechanizmov. Zatiaľ čo mnoho liečiv spôsobuje pokles GFR dávkovo-závislým a predvídateľným mechanizmom, iné sú spojené so zhoršovaním funkcie obličiek, ktoré je často ireverzibilné.

Protinádorové liečivá vyžadujúce úpravu dávkovania pri renálnej dysfunkcii sú uvedené v tabuľke 2. Zvlášť limitované ohľadom dávkovania cytostatík sú dáta u pacientov v terminálnej fáze obličkového zlyhania, podstupujúcich hemodialýzu. Stručné zhrnutie odporúčení pre podávanie vybraných cytostatík u hemodialyzovaných pacientov uvádza tabuľka 3.

## Deriváty platiny

**Cisplatina** je jedným z najčastejšie používaných a zároveň aj najviac nefrotoxickejých cytostatík. Optimálny prístup k podaniu cisplatiny u pacientov s pre-existujúcou poruchou funkcie obličiek nie je známy. Väčšina klinických protokolov vyžaduje hodnotu kreatinínu v sére pod 177  $\mu\text{mol/l}$  alebo GFR  $\geq$  60 ml/min pre podanie plnej dávky cisplatiny a zároveň vylučuje pacientov s výraznejším postihnutím obličiek. Toto obmedzenie pravdepodobne viac

**Tabuľka 3.** Odporúčania pre podávanie vybraných cytostatík u HD pacientov.\*

Liečivo	Úprava dávky	Podanie	Odporúčená dávka u HD pacientov	Stupeň odporúčenia
5-FU	nie	po HD	štandardná	C
Kapecitabín	áno	po HDa	nie sú dátaa	-
Karboplatina	áno	po HD	AUC x(25+0) [21]	B
Cisplatina	áno	po HD	50 – 75 % redukcia	B
Cyklofosfamid	áno	po HD	25 % redukcia	B
Docetaxel	áno	po alebo pred HD	65 mg/m <sup>2</sup>	C
Doxorubicín	nie	po HD	štandardná	C
Epirubicín	nie	po HD	štandardná	C
Etopozid	áno	po alebo pred HD	50 % redukcia	B
Gemcitabín	nie	6-12 hod. pred HD	štandardná	B
Irinotekan	áno	po HD	nie sú dáta	-
Metotrexát	áno	po HDa	75 % redukciaa	C
Oxaliplatina	áno	po HDa	30 % redukciaa	C
Paklitaxel	nie	po alebo pred HD	štandardná	B
Vinorelbín	áno	po HD	i.v.: 20 – 33 % redukcia	C

Vysvetlivky: 5-FU: 5-fluorouracil; AUC: plocha pod krivkou (area under the curve); HD: hemodialýza, a podanie u HD pacientov sa neodporúča.

\* Upravené podľa Janus et al: Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann Oncol* 21: 1395, 2010.

súvisí s obavou týkajúcou sa zvýšenia extra-renálnej toxicity (ototoxicita, neuropatia, než samotného rizika akútneho zlyhania obličiek. Výrobca neodporúča opakované podanie cisplatiny, ak hladina sérového kreatinínu nie je menej ako < 133  $\mu\text{mol/l}$ . Neexistujú žiadne jednoznačné odporúčania na úpravu dávky cisplatiny pri renálnej insuficiencii. Empirické dáta navrhujú podávať cisplatínu pacientom s poruchou funkcie obličiek v redukovanej dávke, aj keď relevantné dáta pre takéto odporúčanie nie sú k dispozícii. Ako príklad, jedno odporúčanie navrhuje 25 percentnú redukciu dávky pri GFR 46 – 60 ml/min a 50 %-nú redukciu dávky pri GFR 31 až 45 ml/min. Podľa iných údajov však možno cisplatínu podávať aj pacientom so závažnejším poškodením obličiek. Napriek málo dostupným údajom boli režimy obsahujúce cisplatínu úspešne podané u pacientov podstupujúcich hemodialýzu.

**Karboplatina** – experimentálne i klinické štúdie preukázali výrazne nižšiu nefrotoxicitu karboplatiny v porovnaní s cisplatinou. Tento rozdiel pravdepodobne súvisí so zvýšenou stabilitou molekuly liečiva, kde karboxylátová a cyklobutánová zložka sú v cis polohe. Najčastejším prejavom nefrotoxicity karboplatiny sa zdá byť hypomagnezémia, aj keď sa v porovnaní s cisplatinou vyskytuje menej často. Akútne zlyhanie obličiek bolo hlásené predovšetkým u pacientov predtým liečených niekoľkými cyklami cisplatiny. Hlavným mechanizmom toxicity je priame poškodenie tubulov vedúce k akútnej tubulárnej nekróze. Chemoterapeutické režimy obsahujúce karboplatínu boli úspešne použité aj u pacientov podstupujúcich hemodialýzu.

**AUC** výpočet dávky – význam renálneho klírensu na metabolizmus a vylučovanie karboplatiny je

odrazom dávkovacej schémy, ktorá je založená na odhade GFR a požadovanej úrovne expozície liečivu, vyjadrenej farmakokinetickým parametrom AUC. Pomocou požadovanej cieľovej AUC (zvyčajne medzi 5 a 7 mg/ml x min) a odhadovanej GFR je dávka karboplatiny vypočítaná pomocou Calvertovho vzorca  $AUC \times (GFR \text{ v mL/min} + 25)$ . Vzhľadom na prípadné zmeny telesnej hmotnosti alebo obličkovej funkcie by sa mal tento výpočet opakovať pred každým podaním karboplatiny. Problémom môže byť počítanie dávky u obéznych pacientov, keď nadmerná hmotnosť zahrnutá vo vypočítanej GFR môže viesť k jej nadhodnoteniu a následne k neadekvátne vysokej dávke karboplatiny.

**Oxaliplatina** – v porovnaní s predchádzajúcimi platinovými derivátmi je klinicky významná renálna toxicita oxaliplatinu zriedkavá. Ojedinele sa popisuje poškodenie obličiek formou imunologicky podmienenej intravaskulárnej hemolýzy. Redukcia dávky sa nevyžaduje u pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou dysfunkciou (GFR > 30 ml/min).

## Alkylčné cytostatiká

**Cyklofosfamid** – hlavnú urologickú toxicitu cyklofosfamidu (CFA) predstavuje hemoragická cystitída. Zvýšené vylučovanie antidiuretického hormónu (ADH) v rámci SIADH (syndróm nadmernej sekrécie ADH) indukovaného CFA vedie k dilučnej hyponatrémii. Táto sa častejšie vyskytuje pri intravenóznom podaní vysokých dávok liečiva v rámci transplantácie krvotvorných kmeňových buniek. Typický je akútny vznik s úpravou v priebehu 24 hodín po skončení podávania CFA. Zriedkavo môžu zvýšená sekrécia ADH v kombinácii so sprievodnou hydratáciou spôsobiť akútnu hypona-

trémii s fatálnym priebehom. Potreba redukcie dávky CFA u pacientov s renálnou insuficienciou je kontroverzná. Väčšina autorov však redukciu dávky štandardne neodporúča, keďže viaceré práce nepreukázali koreláciu renálnej funkcie s klírensom alebo hematologickou toxicitou CFA. Niektorí autori napriek tomu odporúčajú 25 % redukciu dávky pri GFR < 10 ml/min., iní navrhujú 25 – 50 % redukciu pri stredne závažnej renálnej dysfunkcii (GFR < 30 ml/min.). U pacientov s terminálnou obličkovou chorobou je možné CFA oddialyzovať.

**Ifosfamid** – podobne ako u CFA je dominujúcou toxicitou ifosfamidu (IFO) na uropoetický trakt hemoragická cystitída. Rovnako môže IFO indukovať SIADH. Avšak v porovnaní s CFA je pri ifosfamide vyššie riziko priamej nefrotoxicity. Výsledkom možného poškodenia proximálneho tubulu je viacero príznakov akútnej tubulárnej dysfunkcie. Tieto zahŕňajú metabolickú renálnu tubulárnu acidózu, hypofosfatémiu, hypokalémiu, renálnu glykozúriu a aminoacidúriu, prípadne polyúriu v dôsledku nefrogénneho diabetes insipidus. Rizikovým faktorom ifosfamidovej nefrotoxicity je pre-existujúca obličková porucha. Odporúčania týkajúce sa redukcie dávok IFO pri renálnej dysfunkcii nie sú jednotné. Klinická skupina Kintzel a kol. navrhuje 20 % redukciu dávky pri GFR 45 – 60 ml/min., 25 % redukciu pri klírense 30 – 45 ml/min. a napokon 30 % redukciu pri GFR pod 30 ml/min. Na druhej strane Aronoff a kol. odporúčajú 25 % redukciu dávky IFO len u pacientov s ťažkým stupňom renálnej insuficiencie (GFR < 10 ml/min.).

**Deriváty nitrózurey** – dlhodobjšia terapia liečivami ako sú karmustín (BCNU), lomustín (CCNU) a streptozocín môže spôsobiť pomaly progredujúcu, ireverzibilnú chronickú intersticiálnu nefritídu. Presný mechanizmus nefrotoxicity nie je známy, no uvažuje sa o alkylácii proteínov tubulárnych buniek. Nefrotoxicke sú pravdepodobne metabolity uvedených liečiv, perzistujúce v moči do 72 hodín od podania cytostatika. Streptozocín (v dávkach  $\geq 1 - 1,5$  g/m<sup>2</sup> týždenne) môže poškodiť renálne tubuly, výsledkom čoho je obraz tubulointersticiálnej nefritídy. Popísané boli aj akútne zlyhanie obličiek, urátová nefrolitiáza a diabetes insipidus. Prvým príznakom poškodenia obličiek je väčšinou mierna proteinúria, zvýšenie sérového kreatinínu, neskôr sa môžu pridružiť prejavy poškodenia proximálneho tubulu. Nefrotoxicita indukovaná derivátmi nitrózurey sa môže manifestovať aj niekoľko mesiacov až rokov po ukončení liečby. Preto je potrebné dlhodobé sledovanie pacientov. V prípade objavenia sa však obličková porucha pretrváva väčšinou 2 – 3 týždne od prerušenia podávania liečiva. Je dostupných len málo informácií o modifikácii dávok pri renálnej dysfunkcii. Aronoff odporúča podanie 75 % dávky

streptozocínu alebo lomustínu pri GFR 10 – 50 ml/min. a 25 – 50 % dávky pri GFR pod 10 ml/min.

**Temozolomid** – u pacientov s miernou až stredne závažnou obličkovou dysfunkciou nie je potrebná úprava dávkovania. Údaje u pacientov so závažným poškodením obličiek nie sú k dispozícii.

**Melfalan** – podstatná časť liečiva je metabolizovaná v pečeni, 10 – 30 % sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Popisuje sa možnosť indukovania SIADH. Existujú viaceré odporúčania redukcie dávok pri renálnej insuficiencii. Pri intravenóznom podávaní v rámci prípravného režimu pri transplantácii kmeňových buniek sa odporúča redukovať dávku z 200 na 140 mg/m<sup>2</sup> u pacientov so sérovým kreatinínom > 177  $\mu$ mol/l. Aronoff odporúča pri perorálnom podávaní melfalanu 25 % redukciu dávky pri GFR 10 – 50 ml/min. a 50 % redukciu pri GFR < 10 ml/min. Iní odporúčajú ako prevenciu závažnej myelosupresie u pacientov s mnohopočetným myelómom a sérovým kreatinínom > 177  $\mu$ mol/l, liečených perorálnym melfalanom, 25 % redukciu dávky.

### Antibiotiká s protinádorovým účinkom

**Mitomycín C** – najčastejšou formou nefrotoxicity mitomycínu je renálna insuficiencia spolu s mikroangiopatickou hemolytickou anémiou v rámci hemolyticko-uremického syndrómu (HUS) alebo trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP). Výskyt je častejší po aspoň 6 mesiacoch trvania liečby a stúpa s kumulatívnou dávkou liečiva. Patofyziologicky sa predpokladá iniciálne poškodenie endotelu, pričom syndróm sa môže klinicky manifestovať až niekoľko mesiacov po ukončení liečby. Príznaky zahŕňajú pomaly progredujúcu renálnu insuficienciu, hypertenziu, hemolytickú anémiu, prípadne trombocytopeniu. Renálne zlyhanie je väčšinou reverzibilné za použitia plazmaferézy. Mitomycín sa má podávať s opatrnosťou pacientom s renálnou insuficienciou. Obličkou sa eliminuje len asi 20 % podanej dávky liečiva a 25 % redukcia dávky sa odporúča u pacientov s GFR < 10 ml/min.

**Bleomycín** – nie je známe, že by bleomycín spôsoboval nefrotoxicitu. Porucha eliminácie liečiva pri renálnej insuficiencii však zvyšuje riziko nežiaducich účinkov spojených s terapiou. Údaje o bezpečnosti podávania liečiva pacientom s renálnou dysfunkciou sú obmedzené. Napriek tomu sa odporúča 25 % redukcia dávky pri GFR 10 – 50 ml/min. a 50 % redukcia pri GFR < 10 ml/min.

### Antimetaboly

**Kapecitabín** – na rozdiel od 5-fluorouracilu, kde nie je potrebná redukcia dávky pri renálnej dysfunkcii, je podávanie kapecitabínu kontraindikované

u pacientov so závažným stupňom obličkového poškodenia (GFR < 30 ml/min.). Odporúča sa 25 % redukcia dávky u pacientov s GFR 30 – 50 ml/min.

**Metotrexát** – Metotrexát (MTX) je antagonist folátu eliminovaný predovšetkým renálne (60 – 90 % podanej dávky sa vylúči v nezmenenej forme do moča). Dávky MTX menšie ako 0,5 – 1 g/m<sup>2</sup> väčšinou nie sú nefrotoxicke, ak nie je prítomná preexistujúca obličková porucha. Vyššie dávky MTX (1–15 g/m<sup>2</sup>) však môžu spôsobiť závažné akútne tubulárne poškodenie, osobitne v prítomnosti dehydratácie a pri kyslom pH moču. Riziko precipitácie MTX v obličkových tubuloch znižujú alkalizácia moču s udržiavaním dostatočnej hydratácie a diurézy. Niekedy sa pri podávaní MTX môžeme stretnúť aj s prechodným poklesom GFR, spôsobeným vazokonstrikciou aferentných arterií glomerulov a konstrikciou mesangiálnych buniek. Toto funkčné reverzibilné renálne poškodenie sa zvykne upraviť do 6 – 8 hod. po podaní liečiva. Okrem toho bol MTX asociovaný aj so vznikom SIADH. Znížený klírens MTX pri obličkovej dysfunkcii vedie k vyššiemu riziku závažných nežiaducich účinkov (NÚ), čo okrem nefrotoxicity zahŕňa najmä hematologickú a gastrointestinálnu toxicitu. Riziko NÚ ďalej stúpa pri prítomnosti hromadenia tekutiny v treťom priestore (napr. ascites, pleurálny výpotok, edémy). Viaceré klinické skupiny vydali odporúčania na modifikáciu dávkovania MTX pri renálnej insuficiencii. Jedna skupina autorov odporúča 25 % redukciu dávky pri GFR 61 – 80 ml/min., 30 % redukciu pri GFR 51 – 60 ml/min., 50 až 70 % redukciu pri GFR 10 – 50 ml/min. a neodporúča podávať MTX pri GFR < 10 ml/min. Aronoff udáva 50 % redukciu dávky pri GFR 10 – 50 ml/min., 50 % redukciu v prípade hemodialýzy a neodporúča podanie liečiva pri GFR < 10 ml/min. Iné odporúčania podľa Kintzela uvádzajú 35 % redukciu dávky pri GFR 46 – 60 ml/min., 50 % redukciu pri GFR 31 – 45 ml/min. a pri GFR < 30 ml/min. by sa liečivo nemalo podávať. Nebola realizovaná štúdia farmakokinetiky MTX u hemodialyzovaných (HD) pacientov. MTX nie je dialyzovateľný (0 – 5 %) pri použití štandardnej dialyzačnej techniky. Eliminačná metóda je efektívna len v prípade využitia špeciálnych vysokopriepustných HD membrán. Nakoľko však boli zaznamenané úmrtia v dôsledku závažnej hematologickej toxicity aj pri malých tzv. antireumatických dávkach liečiva (2,5 – 10 mg/týždenne), podávanie MTX sa u pacientov podstupujúcich HD neodporúča.

**Pemetrexed** – liečivo s antifolátovou aktivitou sa primárne eliminuje obličkou v nezmenenej forme. U pacientov s GFR  $\geq 45$  ml/min. sa nevyžaduje úprava dávkovania. Podávanie pemetrexetu sa však neodporúča v prípade GFR < 45 ml/min.

**Fludarabín** – približne polovica podanej dávky fludarabínu sa vylúči močom. Existujú viaceré odporúčenia na redukciiu dávky v prípade obličkovej poruchy. Aronoff odporúča 25 % redukciiu dávky pri GFR 10 – 50 ml/min. a 50 % redukciiu pri GFR < 10 ml/min. V prípade terminálnej obličkovej choroby sa má dávka podať po HD.

**Kladribín** – v prípade tohto cytostatika nie sú k dispozícii jednotné oficiálne odporúčenia na modifikáciu dávok. Aronoff odporúča 25 % redukciiu dávky pri GFR v intervale 10 – 50 ml/min. a 50 % redukciiu pri GFR < 10 ml/min.

**Gemcitabín** – podávanie gemcitabínu bolo ojedinele asociované s renálnym poškodením a mikroangiopatickou hemolytickou anémiou (TTP/HUS). Napriek možnému vyššiemu riziku toxicity pri podávaní cytostatika pacientom so zníženým GFR nie sú vypracované odporúčenia na modifikáciu dávok. Mierna až stredná renálna insuficiencia (GFR medzi 30 – 80 mL/min) farmakokinetiku gemcitabínu výrazne neovplyvňuje. Na základe retrospektívnych dát je možné podávať gemcitabín aj pacientom podstupujúcim HD. V danom prípade sa hemodialýza zahajuje v priebehu 24 hodín od podania cytostatika. Uvedená skupina pacientov je však ohrozená vyšším rizikom závažnej hematologickej toxicity.

**Cytarabín** – viaceré odporúčania na úpravu dávkovania boli vypracované pre pacientov liečených vysokými dávkami cytarabínu ( $\geq 2$  g/m<sup>2</sup>). Kintzel uvádza podanie 60 % stanovenej dávky pri GFR 46 – 60 ml/min., 50 % dávky pri GFR 31 – 45 ml/min. a pri GFR < 30 ml/min. treba zvážiť podanie alternatívneho cytostatika.

### Vinca alkaloidy

Vinkristín, vinblastín a vinorelbín sú dominantne eliminované pečeňou. Zriedkavo boli spojené so vznikom SIADH.

### Inhibítory topoizomerázy

**Topotekan** – dominantnou formou eliminácie je obličková cesta. Zvýšená toxicita bola zaznamenaná už u pacientov so stredne závažnou renálnou dysfunkciou (GFR < 30 ml/min.) Odporúča sa redukovať dávky topotekanu u pacientov s GFR < 40 ml/min.

**Irinotekan** – ide o cytostatikum eliminované predovšetkým pečeňou. Údaje týkajúce sa potreby úpravy dávkovania u pacientov s renálnou insuficienciou sú sporné. Napriek tomu boli zaznamenané prípady zvýšenej toxicity liečiva u pacientov s terminálnym obličkovým zlyhaním (ESRD), čo sa pripisuje nadmernej expozícii metabolitu SN-38. Všeobecný návod na úpravu

dávkovania nie je k dispozícii. Limitované údaje z literatúry však poukazujú na relatívnu bezpečnosť podávania týždenných dávok irinotekanu 50 – 80 mg/m<sup>2</sup> u pacientov s ESRD, zatiaľ čo aj jednorazové podanie dávky > 125 mg/m<sup>2</sup> bolo spojené so závažnými NÚ.

**Etopozid** – približne 20 – 40 % podanej dávky sa eliminuje močom. Modifikácia dávkovania vo forme 25 % redukciiu dávky sa odporúča pri GFR 10 – 50 ml/min. a 50 % redukciiu pri GFR < 10 ml/min.

### Taxány

Renálne poškodenie nevyžaduje úpravu dávkovania vzhľadom na dominujúci hepatálny klírens. Paklitaxel aj docetaxel je možné bezpečne použiť aj u pacientov na chronickej HD.

### Targetová terapia

**Inhibítory angiogenézy** – angiogenézu možno cielene inhibovať prostredníctvom inhibície VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) dvojakým spôsobom. Monoklonová protilátka bevacizumab zabraňuje aktivácii VEGF receptora pomocou blokady cirkulujúceho VEGF, zatiaľ čo tyrozínkinázové inhibítory (TKI, tzv. malé molekuly – sunitinib, sorafenib, pazopanib) blokujú intracelulárnu doménu VEGF receptora. Všetky inhibítory VEGF môžu spôsobiť proteinúriu, ktorá zriedkavo vyústi do nefrotického syndrómu. Mierna asymptomatická proteinúria sa pozoruje u 21 – 63 % pacientov liečených bevacizumabom, avšak závažná nefrotická proteinúria (> 3 g/24 hodín) postihuje menej ako 2 % liečených pacientov. Incidencia závažnej proteinúrie (stupeň 3 – 4) u pacientov s obličkovým karcinómom liečených tyrozínkinázovými inhibítormi sa udáva okolo 6,5 %, pričom najčastejšia je pri liečbe pazopanibom. Aj keď presný patomechanizmus nie je známy, predpokladá sa poškodenie na úrovni endotelu kapilár glomerulárneho filtra. Podobne sa vysvetľuje aj vznik renálnej trombotickej mikroangiopatie počas liečby bevacizumabom. U pacientov liečených bevacizumabom sa odporúča intermitentne monitorovať proteinúriu, s dočasným prerušením terapie pri proteinúrii > 2 g/24 hodín a trvalým ukončením pri objavení sa nefrotického syndrómu. Nefrotický syndróm je tiež indikáciou prerušenia terapie tyrozínkinázovými inhibítormi. Zriedkavo sa počas liečby bevacizumabom zaznamenali nefrotický syndróm, akútna renálna dysfunkcia a proliferatívna glomerulonefritída.

Tzv. malé molekuly typu sunitinibu sú čiastočne eliminované obličkami. Pri adekvátnom klinickom monitorovaní môžu byť relatívne bezpečne podávané pacientom s renálnou insufi-

cienciou, s prípadnou úpravou dávkovania podľa tolerancie. U časti pacientov s preexistujúcou obličkovou poruchou, liečených sunitinibom alebo sorafenibom, sa však pozoroval ďalší vzostup sérového kreatinínu. Podľa údajov zo štúdie fázy I sa má iniciálna dávka sorafenibu redukovať na 200 mg dvakrát denne u pacientov s GFR 20 – 30 ml/min., prípadne 200 mg/deň u pacientov s potrebou hemodialýzy. Pri dobrej tolerancii je možná následná eskalácia dávky na 400 mg dvakrát denne. Dostupné, aj keď limitované údaje nepreukázali rozdiely vo farmakokinetike sunitinibu u pacientov s obličkovým karcinómom a ťažkým stupňom renálnej dysfunkcie (GFR < 30 ml/min. alebo ESRD s potrebou HD) v porovnaní s pacientmi bez obličkovej poruchy.

**EGFR inhibítory** – dávky TKI inhibujúcich vnútrobunkovú doménu EGFR (receptor epidermálneho rastového faktora), ako sú erlotinib a gefitinib, nie je na základe dostupných limitovaných údajov potrebné redukovať u pacientov s nefropatiou. Monoklonové protilátky proti EGFR (cetuximab, panitumumab) môžu indukovať hypomagnezémiiu, preto je odporúčané kontrolovať hladinu sérového magnézia počas, ako aj niekoľko mesiacov po ukončení terapie. Okrem toho sa počas liečby cetuximabom zaznamenala aj hypokalémia (cca 8 % pacientov).

**Imatinib** – počas terapie imatinibom bol popísaný vznik SIADH. Napriek zníženej eliminácii nie je potrebná redukcia dávky u pacientov s miernou až stredne závažnou renálnou dysfunkciou. Vzhľadom na nedostatok údajov je potrebné dôsledne monitorovať pacientov s ťažkým stupňom nefropatie (GFR < 30 ml/min.).

**Temsirolimus** – pre minimálny podiel renálnej exkrécie (< 5 %) na celkovom vylučovaní liečiva nie je pri renálnej insuficiencii potrebná redukcia dávky.

**Lenalidomid** – tento analóg talidomidu sa vylučuje prevažne renálnou cestou. U pacientov s mnohopočetným myelómom, liečených lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom a GFR < 40 ml/min., sa zaznamenalo niekoľkonásobne vyššie riziko potreby redukciiu dávky pre závažnú myelosupresiu (stupeň 3 – 4). Pri stredne závažnom stupni renálnej dysfunkcie (GFR 30 – 50 ml/min.) sa odporúča iniciálna dávka 10 mg denne, s možnou následnou eskaláciou na 15 mg pri dobrej tolerancii. Pri ťažkom stupni obličkového poškodenia (GFR < 30 ml/min.) je odporúčaná dávka 15 mg obdeň, v prípade ESRD 15 mg trikrát týždenne po každej HD.

**Rituximab** – akútne renálne zlyhanie spolu s elektrolytovou dysbalanciou sa môžu vyskytnúť v priebehu 12 – 24 hod. od prvého podania liečiva v rámci syndrómu lýzy tumoru u rizikových pacientov s hematologickou malignitou. Neboli publikované žiadne odporúčenia ohľadom modifikácie dávok, aj keď je na zväznenie prerušenie terapie v prípade vzniku oligúrie alebo signifikantného zvýšenia sérového kreatinínu počas liečby.

## Cytokíny

**Interleukín-2** – rekombinantný humánný interleukín-2 (IL-2) môže vo vysokých dávkach spôsobiť tzv. syndróm kapilárneho úniku (*capillary leak syndrome*), charakterizovaný edémami, depléciou plazmatického objemu, hypotenziou, hmotnostným prírastkom a oligúriou s väčšinou reverzibilným poklesom glomerulárnej filtrácie. Okrem volumovej deplécie pravdepodobne čiastočne participuje na vzniku akútneho renálneho zlyhania aj priame nefrotoxicke pôsobenie IL-2. V priebehu prvého týždňa od ukončenia terapie sa u väčšiny pacientov bez preexistujúcej nefropatie znormalizuje glomerulárna filtrácia. Liečba akútneho renálneho zlyhania indukovaného IL-2 je symptomatická. Vzhľadom na uvedenú toxicitu je dôležitá selekcia pacientov vhodných na terapiu vysokými dávkami IL-2.

**Interferón-alfa** – liečba rekombinantným interferónom alfa (IFN- $\alpha$ ) môže indukovať proteinúriu rôzneho stupňa. Histologický nález pripomína malé abnormality glomerulov. Zriedkavo sa v minulosti popisoval výskyt trombotickej mikroangiopatie u pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou liečených vysokými dávkami IFN- $\alpha$ .

## Záver

Protinádorová terapia môže pôsobiť nefrotoxicke rôznymi patomechanizmami. Riziko vzniku nefropatie často potencujú viaceré sprievodné rizikové faktory. Patria sem objemová deplécia, konkomitantné podávanie nefrotoxicke liečiv (napr. aminoglykozidy, glykopeptidy, nesterooidové antiflogistiká, inhibítory ACE atď.) alebo jódových kontrastných látok. Zvlášť riziková sú pacienti s preexistujúcou obličkovou poruchou, či už indukovanou nádorom samotným alebo inej etiologie.

Renálna dysfunkcia vedie u liečiv s prevažujúcou obličkovou elimináciou ku kumulácii liečiva a následnému zvýšenému riziku systémovej toxicity. Prevenciou je v danom prípade úprava dávkovania. Najčastejšie sa pri

cytostatikách riadime odhadom glomerulárnej filtrácie pomocou klirensu endogénneho kreatinínu, aj keď každá z používaných metód jeho stanovenia má svoje limitácie. V prípade niektorých biologických liečiv modifikujeme dávky na základe závažnosti pozorovaných klinických príznakov toxicity. Klinické štúdie však väčšinou nezahŕňajú pacientov so závažným stupňom poškodenia eliminačných orgánov, z čoho vyplýva nedostatok údajov u tejto rizikovej populácie pacientov. Základné znalosti farmakokinetiky podávaného liečiva môžu pomôcť pri výbere vhodnej terapie pre individuálneho pacienta a v prípade potreby úpravou dávkovania znížiť riziko poliekového poškodenia.

## Literatúra:

- Gault MH, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine (editorial). *Nephron* 62:249, 1992.
- Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 21: 33, 1995.
- Aronoff GM, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children 5th Edition. American College of Physicians 2007.
- Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis* 8: 368, 1986.
- Vogelzang NJ. Nephrotoxicity from chemotherapy: prevention and management. *Oncology (Huntingt)* 5: 97, 1991.
- Nagao S, Fujiwara K, Imafuku N, et al. Difference of carboplatin clearance estimated by Cockcroft-Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright or Chatelut formula. *Gynecol Oncol* 99: 327, 2005.
- Ekhart C, Rodenhuis, Schellens JH, et al. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? *Cancer Chemother Pharmacol* 64: 115, 2009.
- Herrington JD, Tran HT, Riggs MW. Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI  $\geq$  27 or cachexia. *Cancer Chemother Pharmacol* 57: 241, 2006.
- Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 61: 1495, 2002.
- Janku I, Modr Z, Krebs V. A set of simple aids to drug dosage adjustment in renal insufficiency. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 28: 27, 1990.
- Narins RG, Carley M, Bloom EJ, et al. The nephrotoxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Nephrol* 10: 556, 1990.
- Carlson K, Hjorth M, Knudsen LM. Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure- a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment. *Br J Haematol* 128: 631, 2005.
- Price TM, Murgu AJ, Keveney JJ, et al. Renal failure and hemolytic anemia associated with mitomycin C. A case report. *Cancer* 55: 51, 1985.
- Jackson AM, Rose BD, Graff LG, et al. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 101: 41, 1984.
- Howell SB, Carmody J. Changes in glomerular filtration rate associated with high-dose methotrexate therapy in adults. *Cancer Treat Rep* 61: 1389, 1977.
- Glezerman I, Kris MG, Miller V, et al. Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. *Clin Nephrol* 71: 130, 2009.

- Watanabe M, Aoki Y, Tomita M, et al. Paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy in a hemodialysis patient with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 84: 335, 2002.
- Czock D, Rasche FM, Boesler B, et al. Irinotecan in cancer patients with end stage renal failure. *Ann Pharmacother* 43: 363, 2009.
- Chen N, Lau H, Kong L, et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 47: 1466, 2007.
- Gressett SM, Shah SR. Intracacies of bevacizumab induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother* 43: 490, 2009.
- Izzedine H, Massard C, Spano JP, et al. VEGF signalling inhibition induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 46: 439, 2010.
- Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13: 9, 2004.
- Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Eng J Med* 358: 1129, 2008.
- Khan G, Golshayan A, Elson P, et al. Sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma patients with renal insufficiency. *Ann Oncol* 2010.
- Rey PM, Villavicencio H.: Sorafenib: tolerance in patients on chronic hemodialysis: a single center experience. *Oncology* 74: 245, 2008.
- Khosravan R, Toth M, Garret M, et al. Pharmacokinetics and safety of sunitinib malate in subjects with impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 50: 472, 2010.
- Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth factor receptor targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol* 8: 387, 2007.
- Cao Y, Liu L, Liao C, et al. Meta-analysis of incidence and risk of hypokalemia with cetuximab based therapy for advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 66: 37, 2010.
- Yang H, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 62: 247, 1999.
- Lunardi G, Vannozi MO, Armirotti A, et al. Temsirolimus in patients with renal cancer on hemodialysis. *J Clin Oncol* 26: 5652, 2008.
- Mercatello A, Hadj-Aissa A, Negrier S, et al. Acute renal failure with preserved renal plasma flow induced by cancer immunotherapy. *Kidney Int* 40: 309, 1991.
- Guleria AS, Yang JC, Topalian SL, et al. Renal dysfunction associated with the administration of high-dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 12: 2714, 1994.
- Selby P, Kohn J, Raymond J, et al. Nephrotic syndrome during treatment with interferon. *Br Med J (Clin Res Ed)* 290: 1180, 1985.
- Zuber J, Martinez F, Droz D, et al. Alpha-interferon associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 81: 321, 2002.
- Janus N, Thariat J, Boulanger H, et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann Oncol* 21: 1395, 2010.

### MUDr. Ján Rajec, PhD.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ,  
833 10, Bratislava  
jan.rajec@fmed.uniba.sk

