

Nefrotoxicita léků a možnosti jejího ovlivnění: část II.- poškození ledvin po chemoterapii

Romana Ryšavá

Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN, Praha

KMN 2.+ 3.11.2018

Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents

Mark A. Perazella

**Až 60% pacientů
s malignitou má
nějakou formu
poškození ledvin**

Table 1. Risk factors for chemotherapy-induced nephrotoxicity

Tumor-related kidney effects
direct renal involvement
myeloma-related kidney injury
renal infiltration (lymphoma and leukemia)
urinary obstruction
neoplasia-associated glomerulopathies
indirect renal involvement
true volume depletion (N/V, diarrhea, and overdiuresis)
effective volume depletion (cardiomyopathy, malignant ascites, and pleural effusions)
metabolic effects (hyperuricemia and hypercalcemia)
Innate drug toxicity
high-dose drug exposure and prolonged course of therapy
insoluble drug or metabolite form crystals within intratubular lumens
potent direct nephrotoxic effects of the drug or toxin
drug combinations enhance nephrotoxicity
NSAIDs, aminoglycosides, and radiocontrast
Patient factors
older age
underlying AKI or CKD
immune response genes
increased allergic reactions to drugs
pharmacogenetics favoring drug/toxin toxicity
gene mutations in hepatic and renal CYP450 enzyme systems
gene mutations in transport proteins and renal transporters

Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents

Mark A. Perazella

Typy poškození ledvin u chemoterapie

Renal vasculature

- hemodynamic AKI (capillary leak syndrome)
 - IL-2, denileukin diftitox
- thrombotic microangiopathy
 - antiangiogenesis drugs (bevacizumab and tyrosine kinase inhibitors)
 - gemcitabine and cisplatin
 - mitomycin C and IFN

Glomeruli

- minimal change disease
 - IFN
 - pamidronate
- focal segmental glomerulosclerosis
 - IFN
 - pamidronate
 - zoledronate (rare)

Tubulointerstitium

- acute tubular necrosis
 - platinums, zoledronate, ifosfamide, and mithramycin
 - pentostatin, imatinib, diaziquone, and pemetrexed
- tubulopathies
 - Fanconi syndrome
 - cisplatin, ifosfamide, and azacitadine, diaziquone, imatinib, and pemetrexed
 - salt wasting
 - cisplatin and azacitadine
 - magnesium wasting
 - cisplatin, cetuximab, and panitumumab
 - nephrogenic diabetes insipidus
 - cisplatin, ifosfamide, and pemetrexed
 - syndrome of inappropriate antidiuresis
 - cyclophosphamide and vincristine
- acute interstitial nephritis
 - sorafenib and sunitinib
- crystal nephropathy
 - methotrexate

Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents

Clin J Am Soc Nephrol 7: 1713–1721, 2012.

Mark A. Perazella

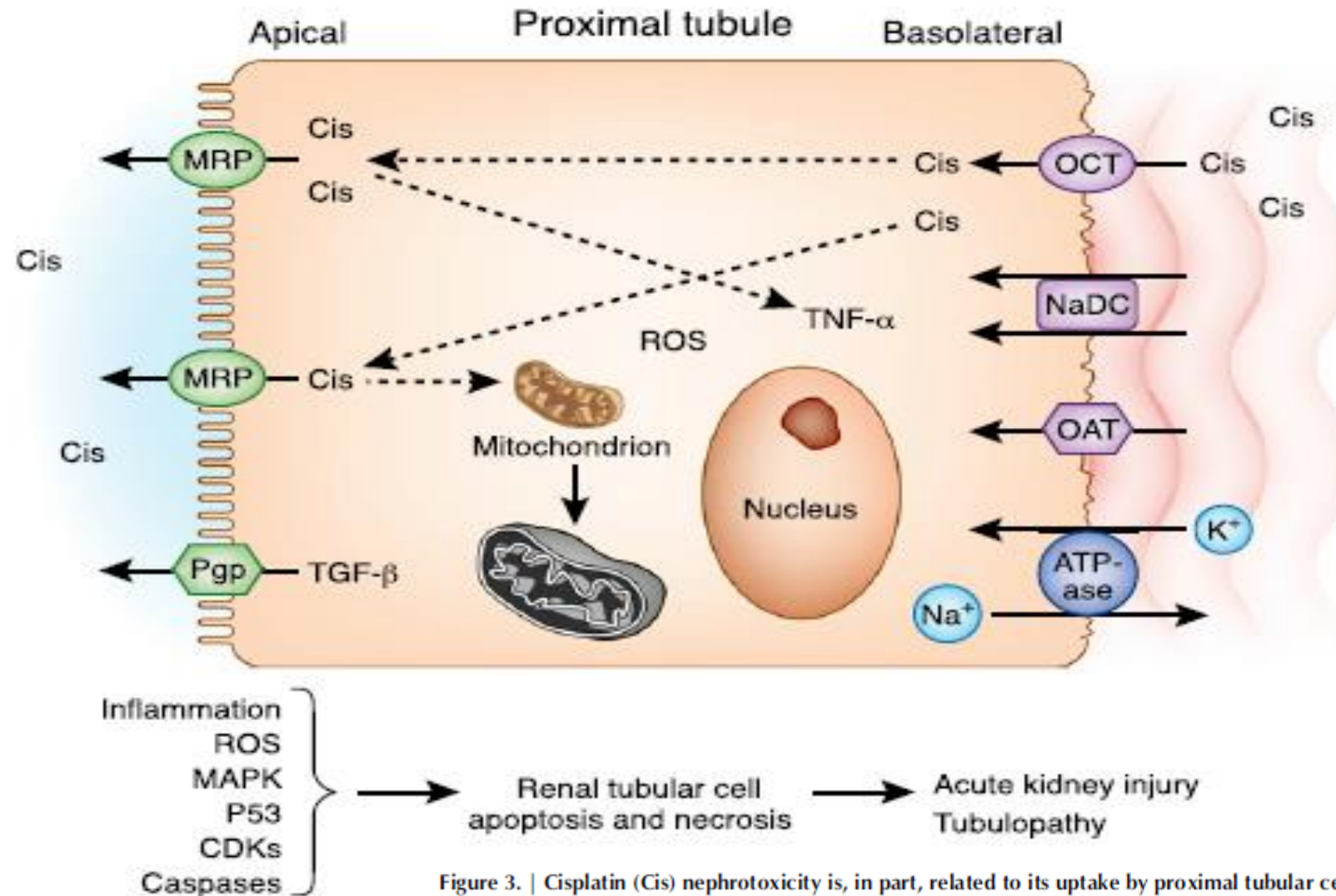


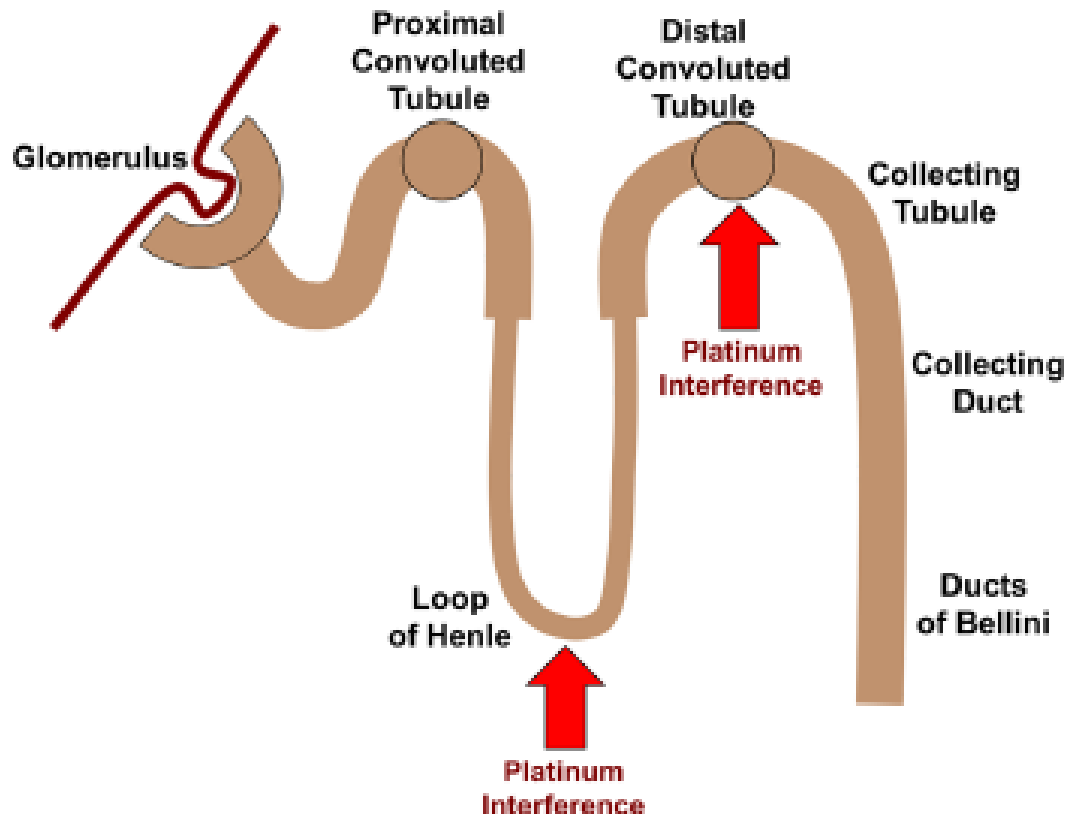
Figure 3. | Cisplatin (Cis) nephrotoxicity is, in part, related to its uptake by proximal tubular cells. Cis enters cells through organic cation transporters (OCTs), and when it accumulates within cells, it causes cell injury through multiple mechanisms. Apoptosis and necrosis of tubular cells result and cause clinical AKI and tubulopathy. CDKs, cyclin-dependent kinases; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MRP, multidrug-resistant protein; NaDC, sodium dicarboxylate; OAT, organic anion transporter; P53, protein 53; Pgp, P glycoprotein; ROS, reactive oxygen species.

Cisplatina

- Léčba tumorů uro-genitálního traktu, karcinomů krku a hlavy, osteosarkomů, tumoru prsu, lymfomů
- Rychle se váže na proteiny plazmy; renální vylučování malé, ale vysoká koncentrace cisplatiny v moči
- Většinou reverzibilní AKI s mírným vzestupem S-kreatininu ($< 150 \mu\text{mol/l}$)
 - Peak vzestupu mezi 3-10 dní po podání; reparace nejčastěji mezi 2-4 týdny
 - Kombinované tubulární postižení:
 - Primárně se koncentruje v S3 segmentu proximálního tubulu (aminoacidurie, fosfaturie)
 - Další poškození distálního tubulu a sběrných kanálků
 - Hypernatriúrie - hyponatrémie
 - Hypekaliúrie – hypokalémie
 - Hypermagneziúrie - hypomagnezémie
 - Tubulární poškození může vést k „salt-losing nephropathy“ s hypovolémií, hypotenzí
- AKI může přejít do chronického poškození (po opakovaném podání a vyšší kumulativní dávce)
 - Fibróza intersticia
- Možnost vzniku trombotická mikroangiopatie

Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management

Bryan Oronsky¹ · Scott Caroen¹ · Arnold Oronsky² · Vaughn E. Dobalian³ · Neil Oronsky⁶ · Michelle Lybeck¹ · Tony R. Reid⁵ · Corey A. Carter⁴



Nefron a místa, kde platina vede k poruše vstřebávání magnézia → hypomagnezémie

Long-Term Renal Outcomes after Cisplatin Treatment

Sheron Latcha,† Edgar A. Jaimes,*† Sujata Patil,† Ilya G. Glezerman,*† Swati Mehta,† and Carlos D. Flombaum*†*

Clin J Am Soc Nephrol 11: 1173–1179, 2016.

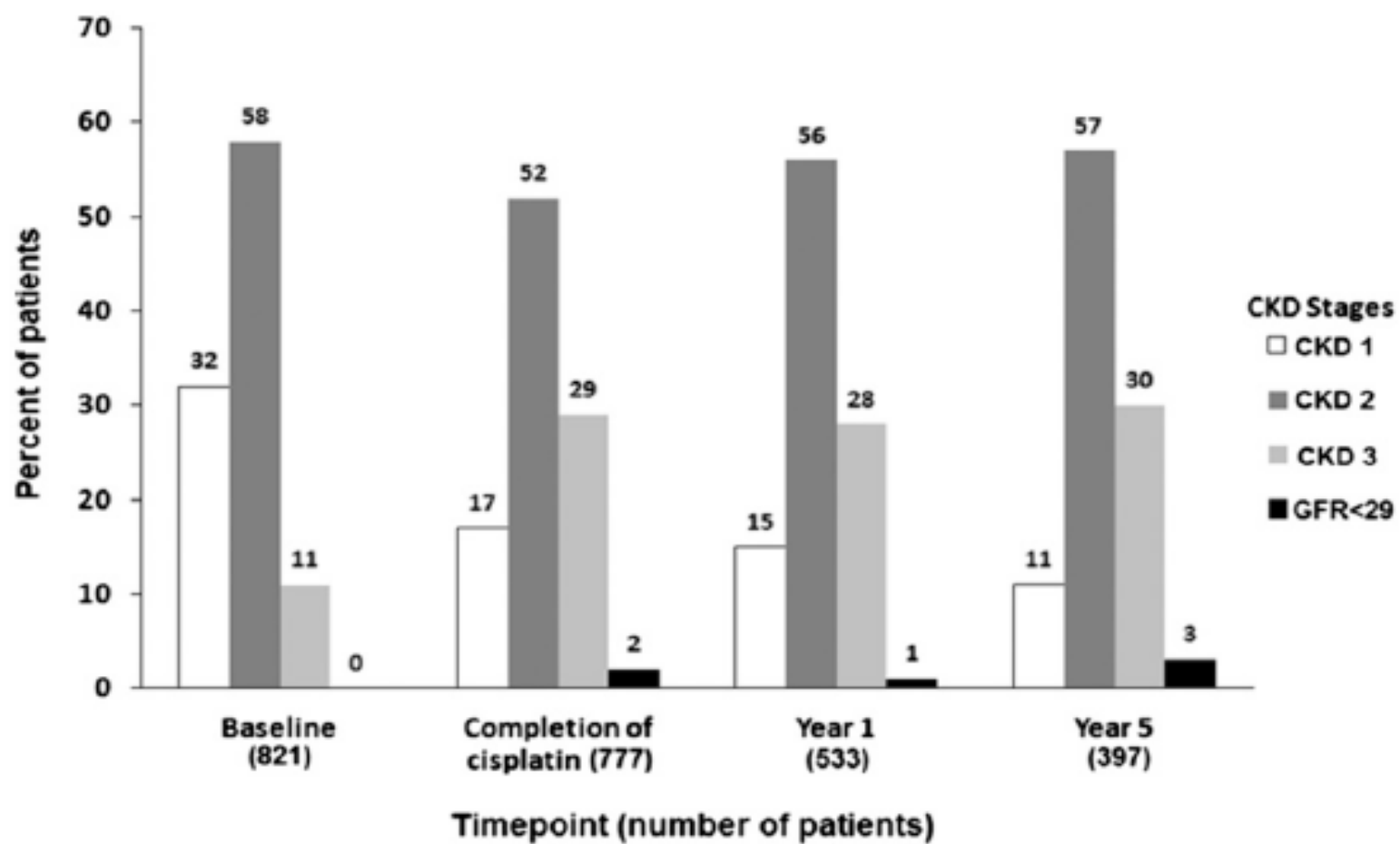


Figure 2. | Percentages of patients within each stage of CKD at baseline, completion of cisplatin, year 1, and year 5. CKD stage (eGFR): CKD stage 1 (≥ 90 ml/min per 1.73 m^2), CKD stage 2 (≥ 60 – 89 ml/min per 1.73 m^2), CKD stage 3 (≥ 30 – 59 ml/min per 1.73 m^2), and < 29 ml/min per 1.73 m^2 .

Long-Term Renal Outcomes after Cisplatin Treatment

Sheron Latcha,^{*,†} Edgar A. Jaimes,^{*,†} Sujata Patil,[‡] Ilya G. Glezerman,^{*,†} Swati Mehta,[‡] and Carlos D. Flombaum^{*,†}

Clin J Am Soc Nephrol 11: 1173–1179, 2016.

Table 2. Multivariable repeated measures analysis of potential risk factors of trends in eGFR for 821 patients

Variable	Parameter Estimate	95% Confidence Interval	P Value
Intercept	92.36	82.3 to 102.4	<0.001
Time, yr ^a (coded as 0–13, continuous)	−0.73	−0.87 to −0.59	<0.001
Sex			
Women	−2.50	−4.58 to −0.43	0.02
Men (reference)			
Ethnicity			
Asian versus white	4.54	0.58 to 8.49	0.03
Black versus white	7.84	3.74 to 11.95	0.002
Unknown/other versus white	0.54	−6.40 to 7.48	0.88
White (reference)			
Age at first cisplatin	−0.51	−0.59 to −0.44	0.001
Cisplatin dose (mg/m²)			
101–250 versus >701	11.10	1.65 to 20.55	0.02
251–400 versus >701	6.93	−2.61 to 16.46	0.16
401–550 versus >701	5.52	−4.24 to 15.27	0.23
551–700 versus >701	6.51	−5.27 to 18.28	0.28
≤100 versus >701	9.58	−0.50 to 19.66	0.06
>701 (reference)			

Model was fit using a compound symmetry covariance structure.

^aTime 0 is baseline; time 1 is last cisplatin date; time 2 is year 1 after cisplatin, and so on until time 13, which is year 12 after cisplatin.

Prevence renálního poškození při léčbě cisplatinou

Velká hydratace krystaloidy

- Zajistit diurézu > 150 ml/h

Hydratace menší náloží krystaloidů spolu s podáním manitolu (20-40 g) či furosemidu (40-60 mg)

Hypertonický roztok NaCl (3%) umožní podat i vyšší dávky cisplatiny (200 mg/m²)

Dlouhá doba podávání infúze s cisplatinou (6 h)

Substituce magnézia (K⁺)

Amifostin (thiofosfátový derivát; Ethyol)

Pokud lze, podat carboplatinu (více myelo- a neurotoxická) nebo oxaliplatinu (bezpečná i u nemocných s preexistujícím CKD) místo cisplatiny

Cilastatin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising its anticancer efficiency in rats.

Humanes B¹, Lazaro A, Camano S, Moreno-Gordaliza E, Lazaro JA, Blanco-Codesido M, Lara JM, Ortiz A, Gomez-Gomez MM, Martín-Vasallo P, Tejedor A.

Cilastatin je malý protein, který funguje jako inhibitor renální dehydropeptidázy I; *in vitro* brání cisplatinou – indukovanému poškození buněk proximálního tubulu a stabilizuje GFR

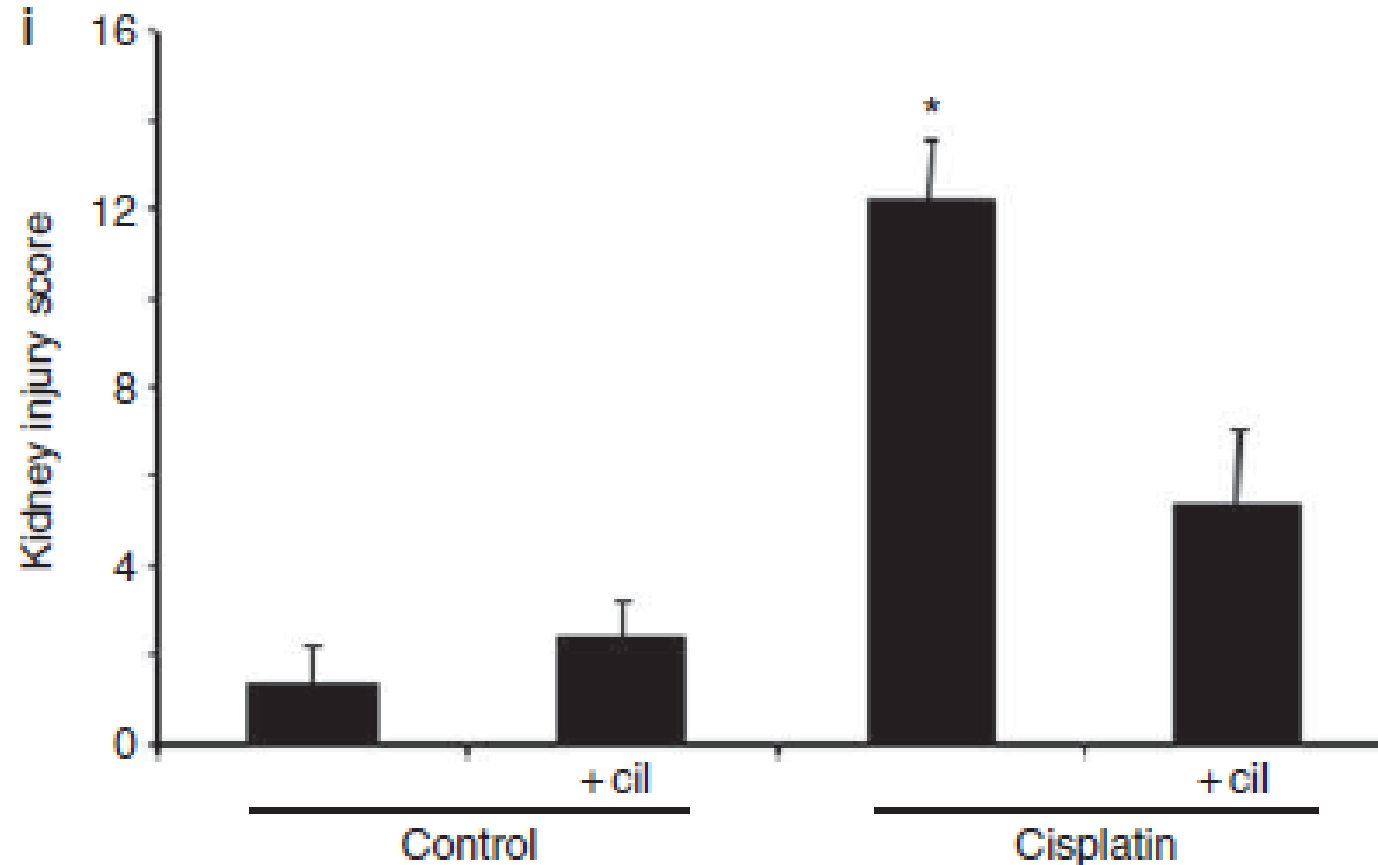
Table 2 | Effects of cilastatin on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats

Groups	S _{Creat} (mg/dl)	BUN (mg/dl)	GFR (ml/min/100 g)	U _{Vol} (ml/24 h)	U _{Prot} (mg/24 h)	FE _{Na+} (%)	FE _{H₂O} (%)
Control	0.33 ± 0.02	33.50 ± 3.03	0.83 ± 0.06	15.17 ± 1.38	26.10 ± 3.76	0.47 ± 0.04	0.46 ± 0.03
Control+cil	0.33 ± 0.02	30.20 ± 2.48	0.72 ± 0.06	14.17 ± 2.34	27.72 ± 2.65	0.53 ± 0.04	0.53 ± 0.05
Cisplatin	1.10 ± 0.06 ^a	80.00 ± 5.20 ^a	0.20 ± 0.02 ^a	29.14 ± 2.04 ^a	44.90 ± 5.62 ^a	1.65 ± 0.17 ^a	4.64 ± 0.37 ^a
Cisplatin+cil	0.67 ± 0.08 ^{a,b}	50.00 ± 4.12 ^{a,b}	0.38 ± 0.04 ^{a,c}	17.50 ± 3.70 ^b	29.00 ± 1.57 ^b	0.76 ± 0.08 ^{b,d}	1.61 ± 0.41 ^{b,e}

Cilastatin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising its anticancer efficiency in rats.

Humanes B¹, Lazaro A, Camano S, Moreno-Gordaliza E, Lazaro JA, Blanco-Codesido M, Lara JM, Ortiz A, Gomez-Gomez MM, Martín-Vasallo P, Tejedor A.

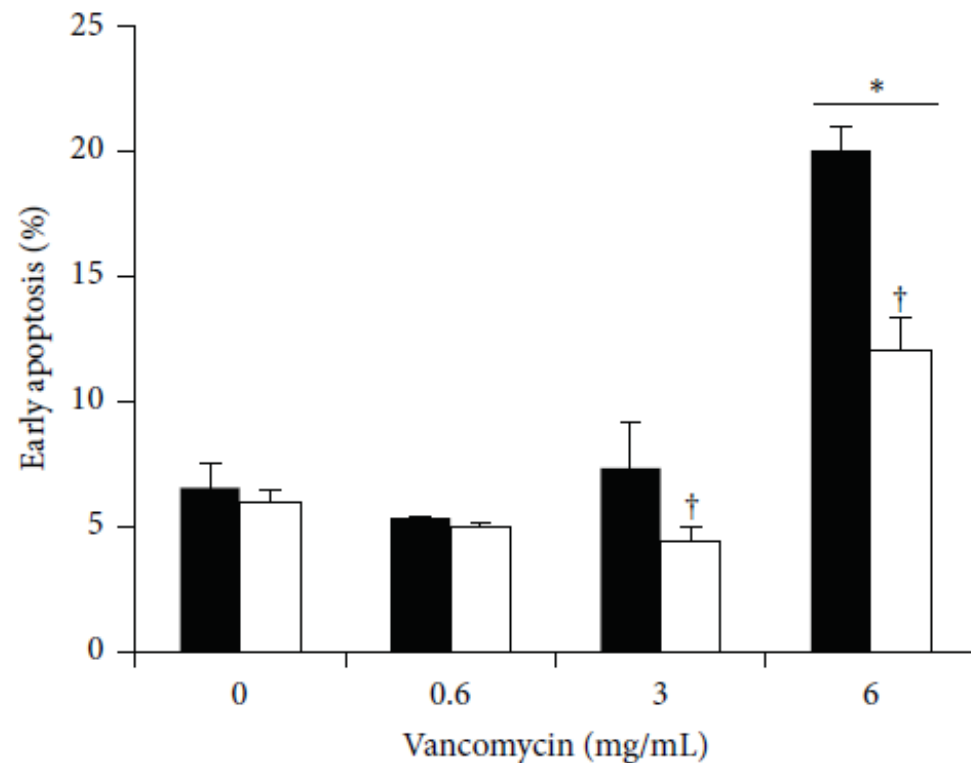
Cilastatin snižuje cisplatinou – indukované poškození buněk proximálního tubulu vedoucí k jejich apoptóze



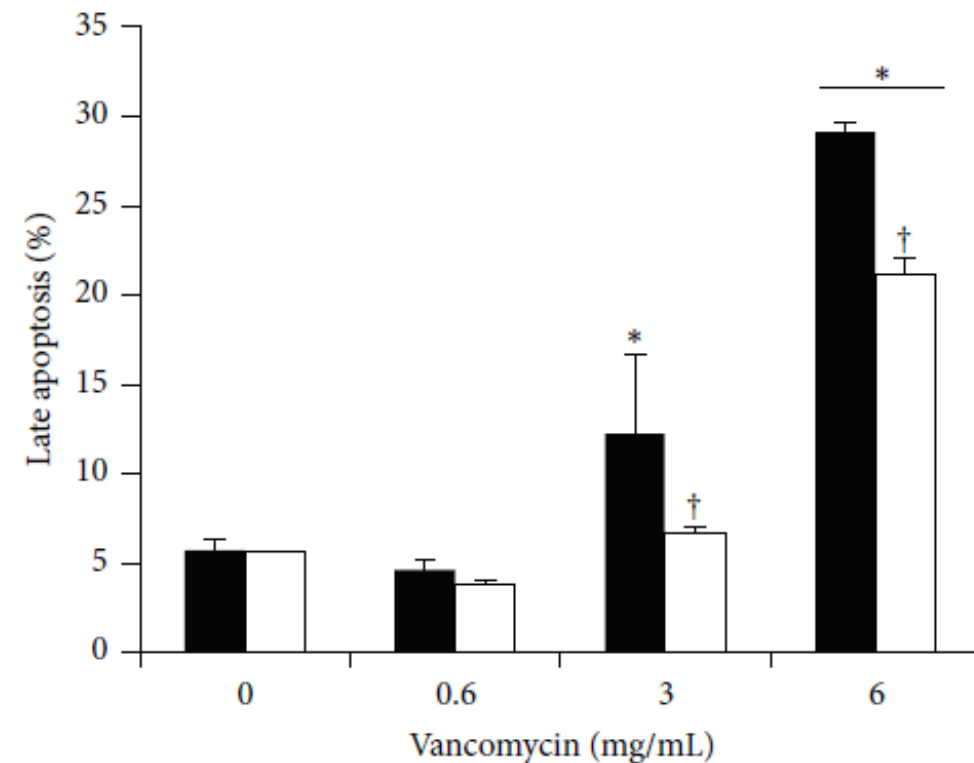
Protective Effects of Cilastatin against Vancomycin-Induced Nephrotoxicity.

Humanes B¹, Jado JC¹, Camaño S¹, López-Parra V¹, Torres AM¹, Álvarez-Sala LA², Cercenado E³, Tejedor A⁴, Lázaro A¹.

Cilastatin redukuje časnu i pozdnu apoptozu (ne ale nekrozu) bunek proximálního tubulu navozenou vankomycinem



■ Vehicle
□ Cilastatin



■ Vehicle
□ Cilastatin

Další možnosti protekce ledvin u cisplatiny

[Evaluation of the effect of acetazolamide versus mannitol on **cisplatin**-induced **nephrotoxicity**, a pilot study.](#)

El Hamamsy M, Kamal N, Bazan NS, El Haddad M.

Int J Clin Pharm. 2018 Aug 30. doi: 10.1007/s11096-018-0677-x. [Epub ahead of print]

[The protective role of melatonin in chemotherapy-induced **nephrotoxicity**: a review of non-clinical studies.](#)

Haghi-Aminjan H, Farhood B, Rahimifard M, Didari T, Baeeri M, Hassani S, Hosseini R, Abdollahi M.

Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Sep;14(9):937-950. doi: 10.1080/17425255.2018.1513492. Review. Erratum in: [Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Oct;14\(10\):ix.](#)

[Kidney Protection Effect of Ginsenoside Re and Its Underlying Mechanisms on **Cisplatin**-Induced Kidney Injury.](#)

Wang Z, Li YF, Han XY, Sun YS, Zhang LX, Liu W, Liu XX, Li W, Liu YY.

Cell Physiol Biochem. 2018;48(5):2219-2229. doi: 10.1159/000492562. Epub 2018 Aug 15.

[Doxycycline attenuates **cisplatin**-induced acute kidney injury through pleiotropic effects.](#)

Nakagawa T, Kakizoe Y, Iwata Y, Miyasato Y, Mizumoto T, Adachi M, Izumi Y, Kuwabara T, Suenaga N, Narita Y, Jono H, Saito H, Kitamura K, Mukoyama M.

Am J Physiol Renal Physiol. 2018 Jul 25. doi: 10.1152/ajprenal.00648.2017. [Epub ahead of print]

Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents

Mark A. Perazella

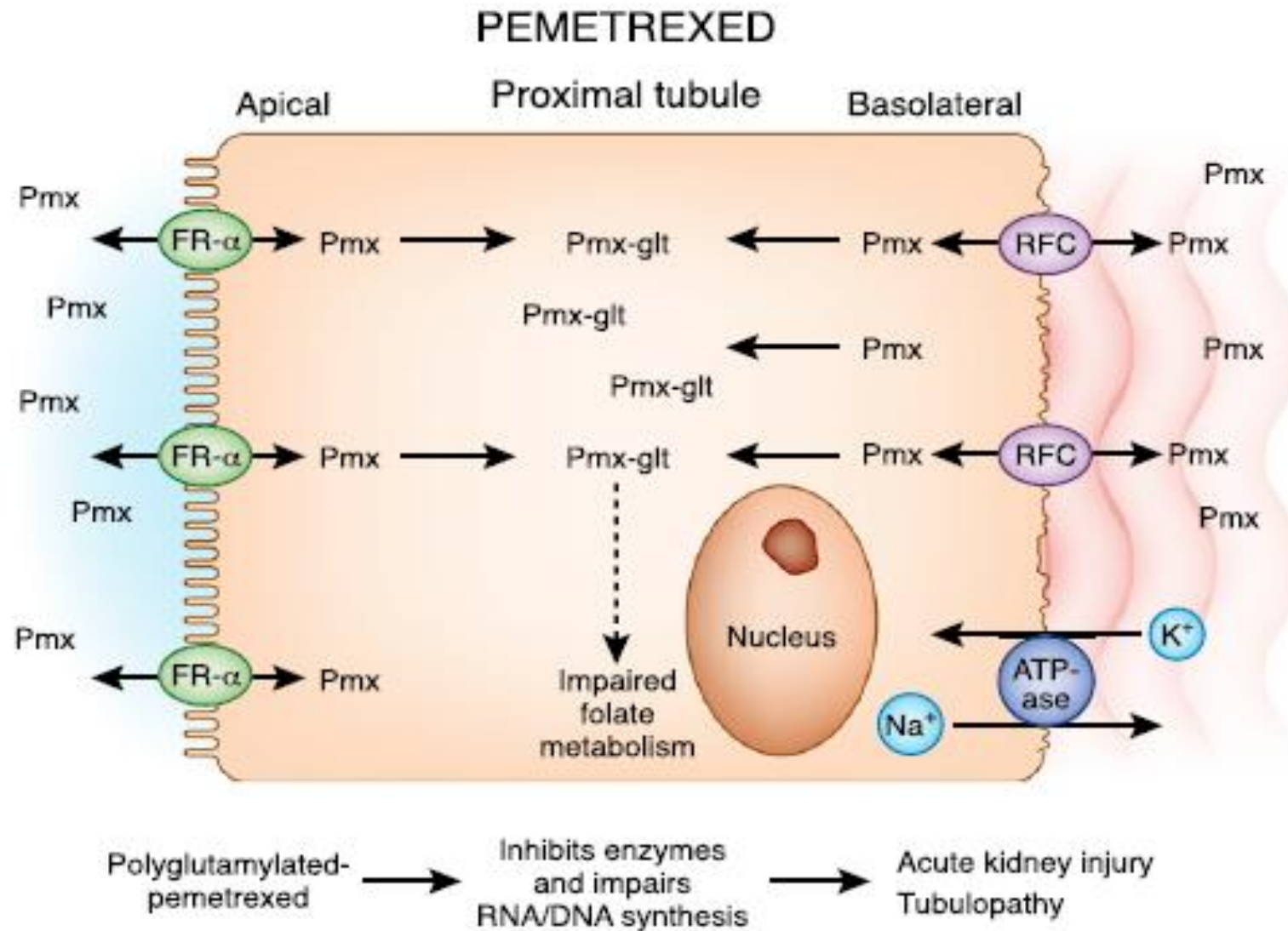


Figure 4. | Pemetrexed (Pmx) nephrotoxicity may result from proximal tubular cell uptake of drug through apical (folate receptor- α [FR- α]) and basolateral (reduced folate carrier [RFC]) transporters. After it is inside the cell, Pmx is polyglutamylated, which inhibits drug transport out of the cell and enhances drug inhibition of folate metabolism. Impaired synthesis of RNA and DNA by cells causes clinical AKI and tubulopathy. Pmx-glt, polyglutamylated pemetrexed.

Methotrexát – farmakokinetika

MTX blokuje syntézu kys. tetrahydrofolátové inhibicí enzymu dihydrofolát reduktáza a thymidylát syntáza

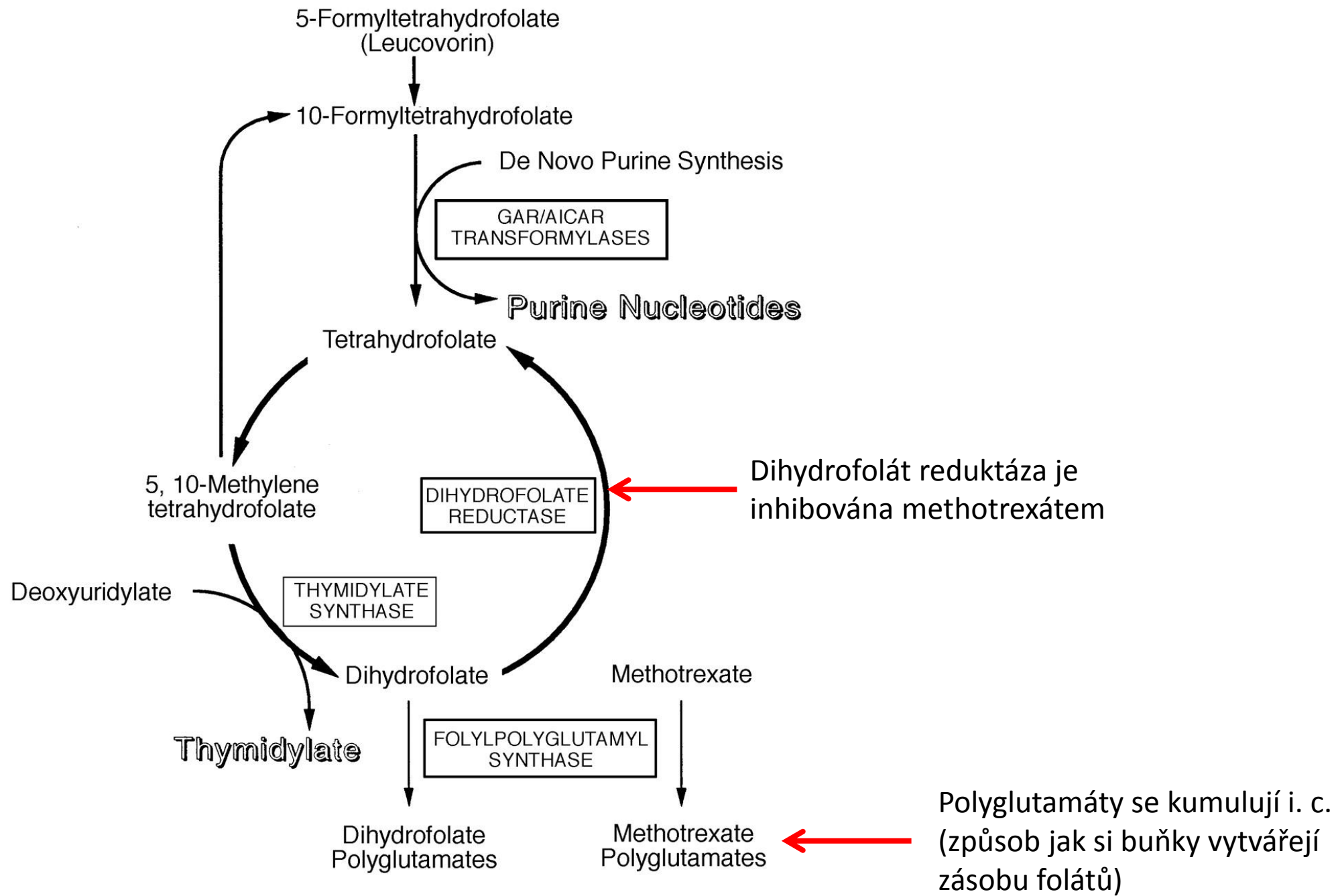
50% vazba na plazmatické bílkoviny

Vysoká distribuce do třetího prostoru (intracelulárně)

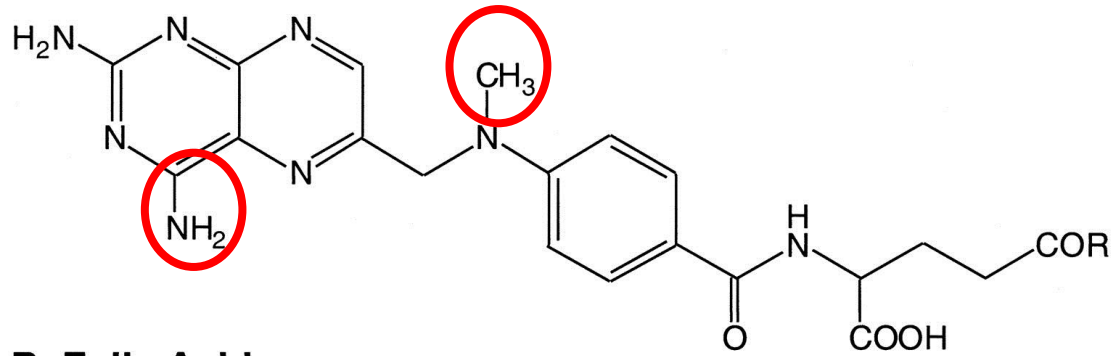
- podléhá polyglutamylaci: koncentrace v buňkách

Eliminace ledvinami  nefrotoxicita

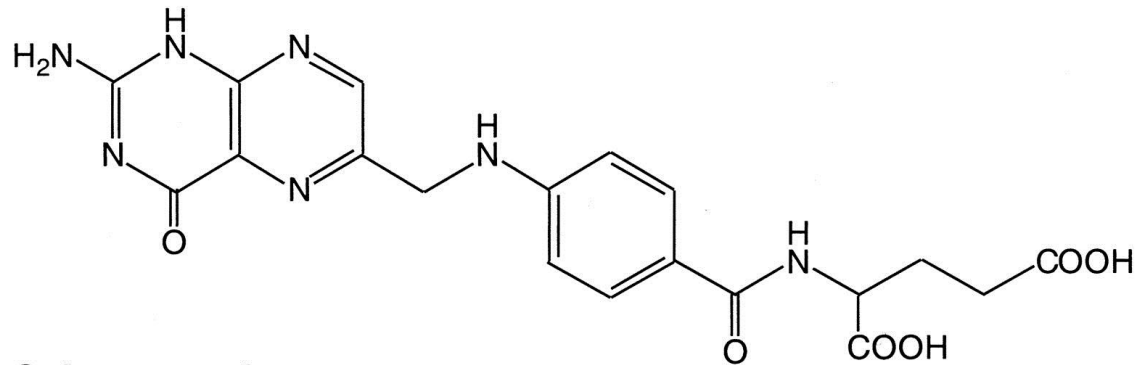
- MTX a jeho 7-hydroxymetabolity se vylučují převážně ledvinami
 - Glomer. filtrací a tubulární sekrecí
 - 70-100% vyloučeno do moči za 24. hod. od iv. podání
- Krystalisace MTX (slabá kyselina) v tubulech při vysokých dávkách
 - Vysoce nerozpustný, zejména v kyselém prostředí
- Při závažném poklesu GF je KI podávání i nízkých dávek
 - případy fatální myelotoxicity
 - pancytopenie s rychlým nástupem a vysokou mortalitou



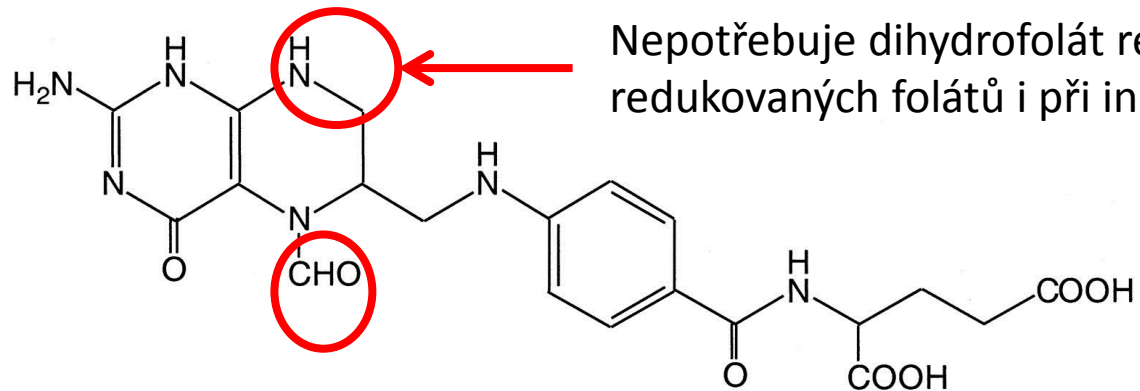
A. Methotrexate



B. Folic Acid



C. Leucovorin



Nepotřebuje dihydrofolát reduktázu – zdroj redukovaných folátů i při inhibici tohoto enzymu

Leucovorin rescue

- Leucovorin – formylovaná tetrahydrolistová kyselina

Methotrexát – dávkovací režimy

- **Vysokodávkový :**

- hematatoonkologie ($> 500 \text{ mg/m}^2$)
- využití „leukovorinové rescue“
- **TDM standardní součástí terapie** (prevence toxicity)
- ALL, HNL, Ca prsu, sarkomy ...

- **Nízkodávkový:**

- revmatologie, nefrologie (15-25 mg týdně)
- + kyselina listová den po aplikaci MTX
- **TDM se standardně neprování**
 - plasmatické hladiny nekorelují s účinkem
 - vypovídající hodnota polyglutamátu MTX v erythrocytech ???
- RA, ANCA

Toxicita vysokodávkovaného MTX

- **Vysokodávkové režimy:**

- **Non-oligurické renální selhání** se projeví u 1,8 % pacientů léčených HD MTX
 - deposita MTX a 7-OH-MTX v tubulech
- Toxicitu zvyšuje současné podání cisplatiny
- Další projevy: GIT obtíže (mukositida, nausea), dermatitida, myelosuprese (neutropenie), hepatotoxicita, ...
 - často nastupují po expozici vysokým hladinám při AKI

- **Toxické hladiny při vysokodávkovaném MTX (Mayo clinic):**

- $>10 \mu\text{M}$ za 24 hod
- $>1 \mu\text{M}$ za 48 hod
- $>0,1 \mu\text{M}$ za 72 hod
- Rozpor s SPC CF, kde doporučení měřit až po 48 hodinách
- I nižší hladiny (0,05-0,1) při dlouhé expozici (AKI, jaterní poškození; ascites, pleurální výpotky) mohou zvyšovat toxicitu

- **Nízkodávkové režimy:**

- Hematologická toxicita, fototoxicita, mukositidy, elevace JT, infekce

Léčba předávkování MTX

1. **Navýšit leukovorinový „rescue“ dle hladin MTX**
 - antagonizace intracelulárního MTX
 - nesnižuje renální toxicitu, ale minimalizuje systémové účinky
2. **Alkalizace moči**
3. **High-flux hemodialýza (??)**
 - nemá vliv na i.c. MTX a je popisován rebound fenomén
4. **Glucarpidasa** (mimořádný dovoz, 14 000 EUR 1 balení)
 - karboxypeptidasa-G2
 - rapidní rozštěpení *extracelulárního* MTX

Dle SPC:

Kromě leukovorinového rescue může být potřebná další podpůrná léčba, jako je krevní transfuze a dialýza

Postup (dle Saland JM et al, 2002):

- měřit hladiny 24-30 hod. po podání
- v případě předávkování zajistit hydrataci a alkalizaci moči
- podat extenzivní leucovorinovou „rescue“
- zahájit high-flux HD (co nejdříve)
- objednat karboxypeptidasu

Doporučené dávky leukovorinu podle hladiny MTX

Lék je v ČR dostupný pod názvem Calciumfolinat Ebewe inj.

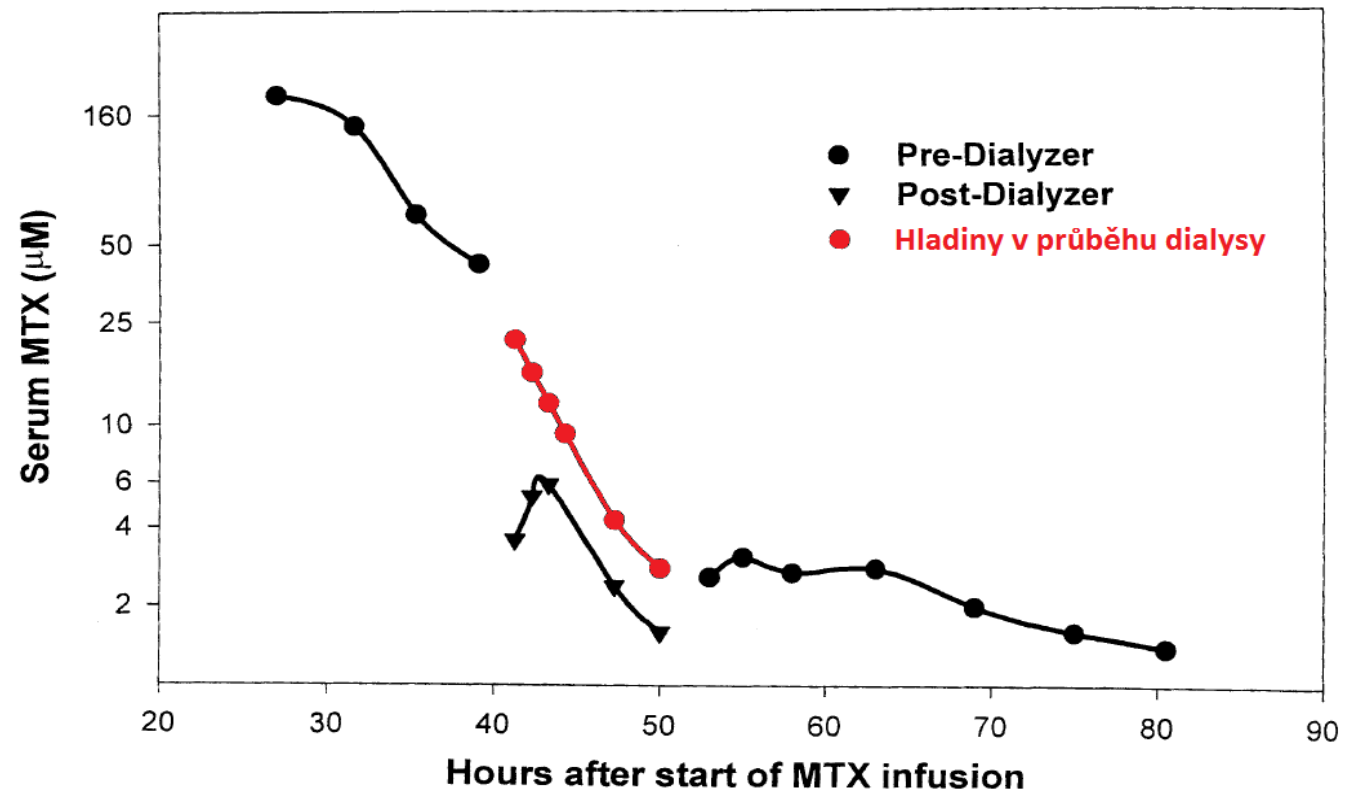
Hladiny MTX ($\mu\text{mol/l}$)	Dávka leukovorinu	Jak dlouho podávat
0,5	15 mg/m ² každých 6 hod.	8 dávek
1,0	100 mg/m ² každých 6 hod.	8 dávek
2,0	200 mg/m ² každých 6 hod.	8 dávek

Zahájit co nejdříve po podání MTX (ideálně do 24 hod.)

Pokračovat v podávání dokud hladiny neklesnou na 0,05-0,1 $\mu\text{mol/l}$

Dialyzovatelnost MTX

- Popisován efekt HD s high-flux kapilárou (Fresenius F-80)
- PD či low-flux HD neúčinné (vysoká vazba na bílkoviny)
- Hemoperfúze efektivní, ale velký rebound
- Význam pouze pro vysokodávkovaný MTX
- Začít při vysokých hladinách
 - pokud hladiny $> 1 \mu\text{M}$
 - nemá smysl při projevech toxicity u IS režimů



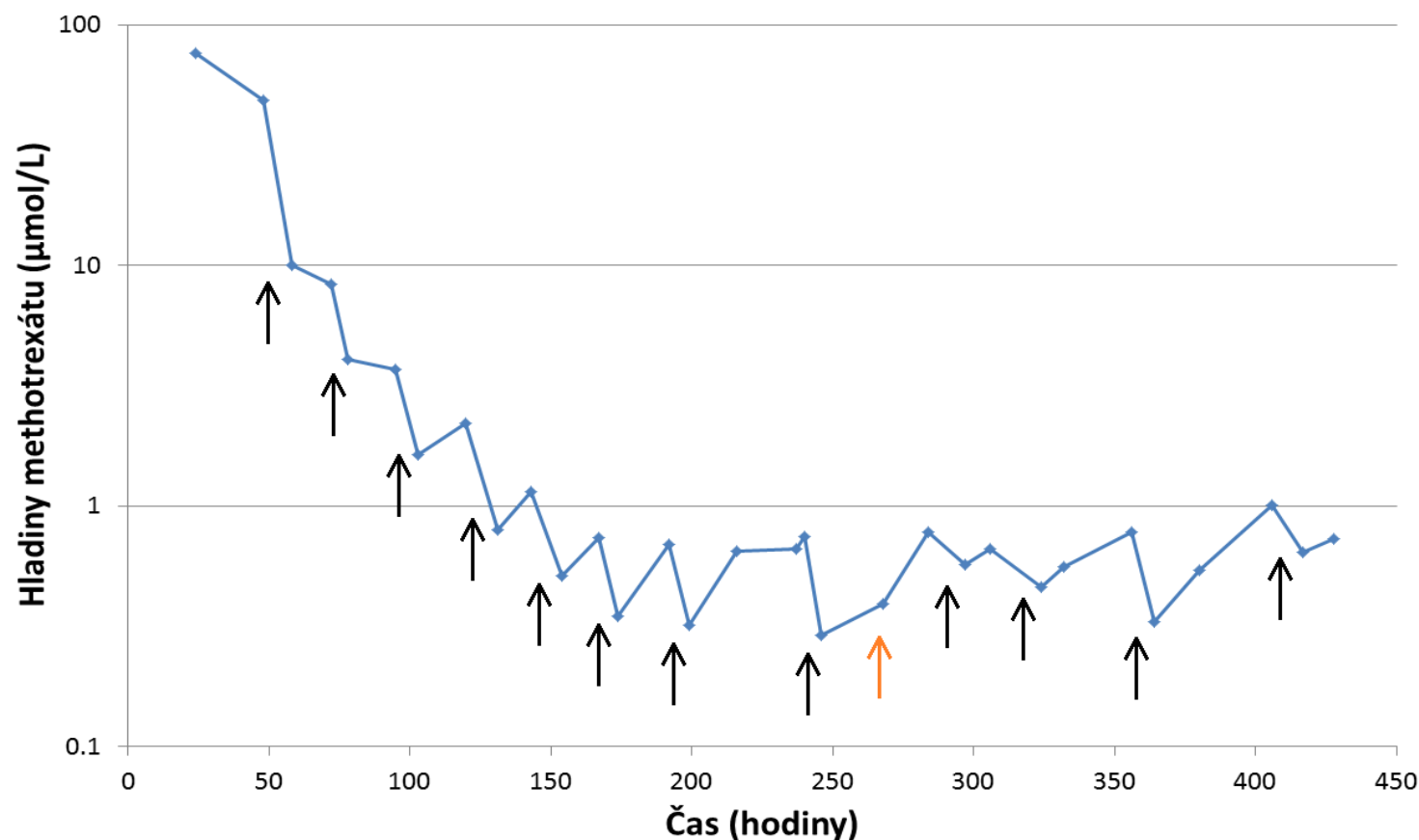
Dialýza u intoxikace MTX – kasuistika VFN

– žena, 64 let

- 10. 11. 2015 podáno 3,43 g MTX
 - již redukce pro hepatotoxicitu v předchozích cyklech
- 11. 11. 2015 hladina 76,4 μM
 - cílová hladina < 10 μM
- 12. 11. 2015 hladina 48,8 μM
 - cílová hladina < 1 μM
 - přes hydrataci a alkalizaci progresí renální insuficience, proto zahájena HD
- Hospitalizace byla komplikována plicním postižením - methotrexátovou plicní toxicitou (v.s) a pneumocystovou pneumonií...

Dialýza u intoxikace MTX – kasuistika VFN

- V průběhu HD se hladiny snížily vždy o 52 ± 14 %
- V nižších koncentracích rebound fenomén



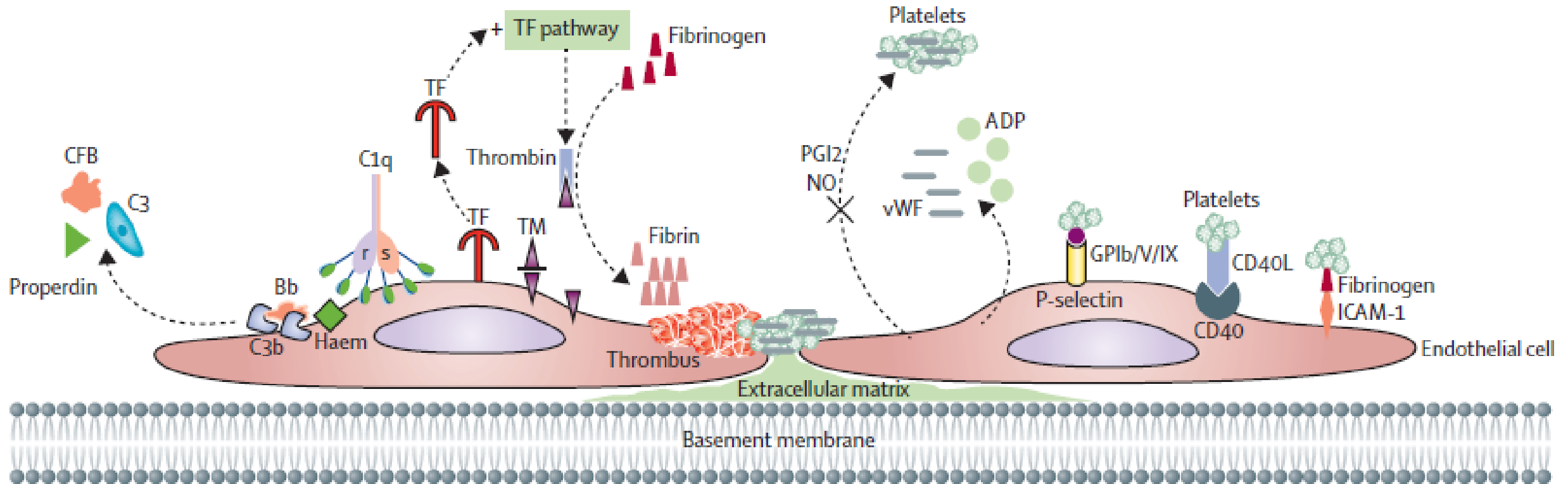
Léky s možností vyvolat mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA) a renální selhání

- Treatments
 - Quinine
 - Mitomycin
 - Gemcitabine
 - Cisplatin
 - Ionising radiation
 - Interferon
 - VEGF and tyrosine kinase (sunitinib, imatinib, and dasatinib)
 - Ticlopidine and clopidogrel
 - Calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus)
 - Sirolimus
 - Valaciclovir
 - Oral contraceptives

MAHA – TMA manifestace

- **Klasická triáda**
 - Trombocytopenie
 - Mechanická hemolytická anémie
 - Orgánové poškození v důsledku mikrovaskulární okluze a ischemie tkání

Mechanismus vzniku TMA u polékového poškození



Léky s možností vyvolat mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA) a renální selhání

- **Mitomycin C**

- Anamnesticky na tumory prsu, GIT, pankreatu, plic; v současné době hlavně instilace do moč. měchýře při tumorech
- AKI často doprovázené mikrohematurií a malou proteinurií
- Někdy těžká hypertenze s rozvojem plicného edému či hypertenzní encefalopatie
- Nefrotoxicita závislá na kumulativní dávce ($> 40\text{-}60 \text{ mg/m}^2$) a délce expozice - omezení léčby na 2-3 dávky
- Kortikoidy, PE a ASA v léčbě

- **Gemcitabin**

- Tumory pankreatu, plic, uroteliální a ovariální karcinomy
- AKI často doprovázené mikrohematurií a malou proteinurií, ischemické kožní léze
- Nefrotoxicita částečně závislá na dávce, ale zejména na předchozí expozici léku
- Rozvoj či akcelerace hypertenze často předchází rozvoji MAHA
- Manifestace onemocnění může být „zastíněná“ současnou myelotoxicitou

Léky s možností vyvolat mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA) a renální selhání

- **Inhibitory VEGF**

- MoAb cílené proti cirkulujícímu VEGF (bevacizumab)
- Blokace aktivity VEGF receptoru (TKI – sunitinib, sorafenib)
 - Až u poloviny nemocných se objeví hypertenze a proteinurie
 - Oboje závislé na dávce a délce podávání
 - Někdy renální selhání s rysy TMA (sekundární HUS)
 - V antihypertenzní léčbě preferovat blokátory RAAS

Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents

Mark A. Perazella

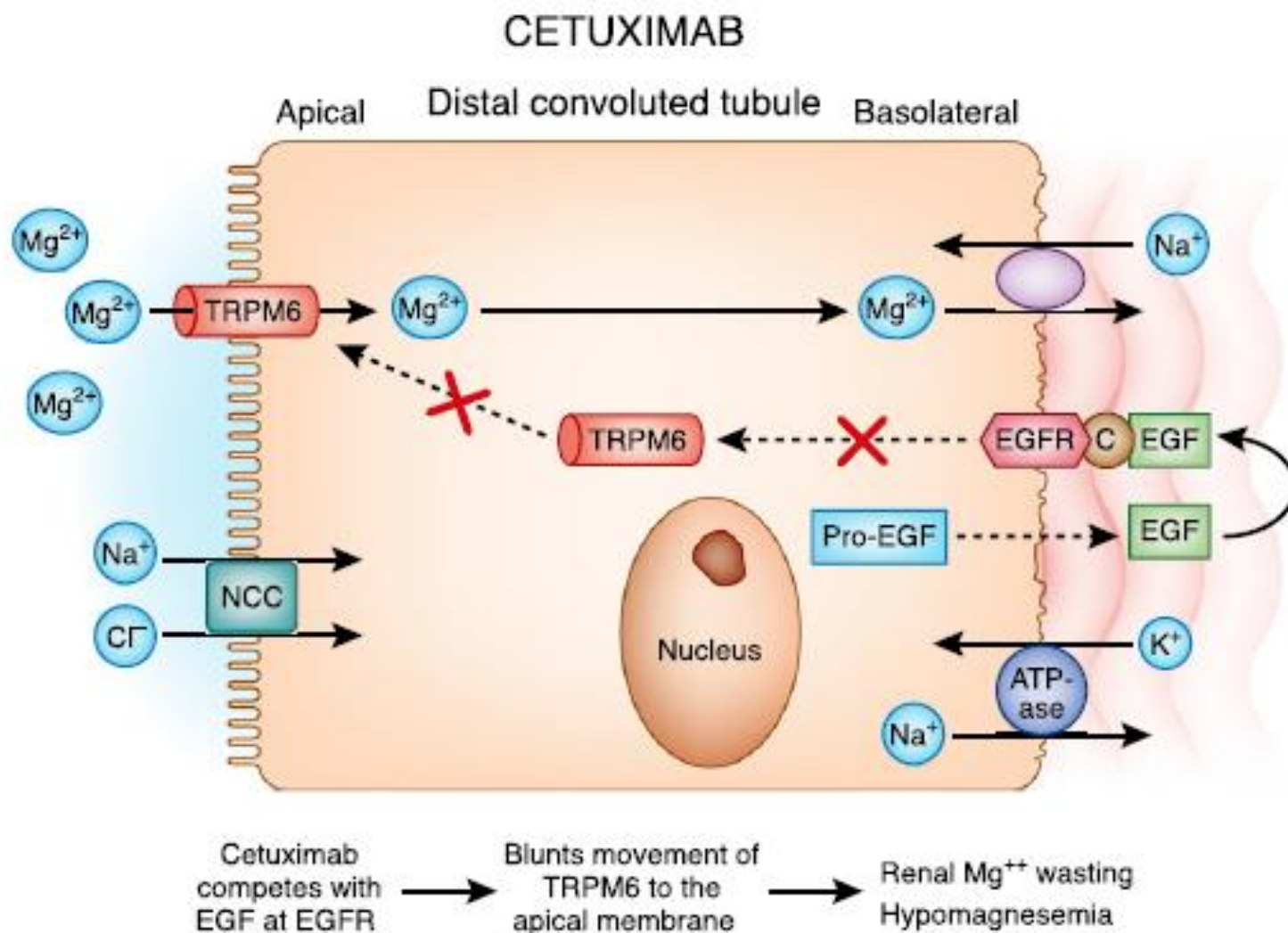


Figure 5. | Cetuximab (C) is an EGF receptor (EGFR) antibody that causes renal magnesium wasting by competing with EGF for its receptor. Normally, EGF binds its receptor (EGFR) and stimulates magnesium reabsorption in the distal convoluted cell. EGFR activation is associated with magnesium absorption through transient receptor potential M6 (TRPM6) in the apical membrane. NCC, sodium chloride cotransporter.

Ifosfamid

- Patří mezi alkylační cytostatika (stejně jako cyklofosfamid)
- Sarkomy, testikulární tumory, lymfomy
- Hemoragická cystitida, významná **nefrotoxicita (chloracetaldehyd)**
- Nefrotoxicita způsobená poškozením proximálního tubulu (ATN)
 - Plně vyjádřený Fanconiho sy
 - Hyperchloremická MAC
 - **Hypofosfatémie** bývá častá a závažná
 - **Hypokalémie**
 - Renální glykosurie a aminoacidurie
 - Méně často jako renální DI
- AKI až u 10% nemocných – závislé na dávce
 - 13 % u nemocných léčených 20 mg/kg
 - 66% u nemocných s dávkou > 150 mg/kg
 - CKD se vyvíjí u nemocných s kumulativní dávkou kolem 25 g/m²

Cyklofosfamid

- Toxicita v oblasti distálního tubulu
 - Hyponatrémie, oligurie (podobný účinek jako ADH)
 - Po vysokých myeloablativních dávkách (4-6 g/m²)
- Hemoragická cystitida
 - Vylučování metabolitů (akrolein), **není nefrotoxický**
 - Dny (týdny) po expozici
 - Závislé na dávce a délce expozice (fibrózní cystitida; karcinom MM u kumulativní dávky > 30 g)
 - AKI z důvodu subrenální obstrukce (koagula) anebo edém sliznice MM a ureterů
 - Prevence
 - dostatečná hydratace
 - MESNA (2-merkaptoethan sulfát)

Doporučení pro aplikaci mesny

- American Society of Clinical Oncology, 2008
 - *recommend* pouze při podávání ifosfamidu nebo vysokodávkového CFA podávaného v rámci ASCT
 - při „standardních dávkách“ CFA nepovažuje za nezbytné
- London Cancer North and East, 2014
 - pouze při terapii ifosfamidem a CFA v dávce > než **1 g/m²**
- Britská revmatologická společnost, 2014
 - *consider* podávání mesny u pacientů léčených CFA v dávce 15 mg/kg pro AAV
- KDIGO, 2012
 - zmínka pouze u lupusové nefritidy: „*The use of mesna will also minimize the risk of hemorrhagic cystitis when CFA is given as i.v. pulses.*“
 - *Eurolupus Nephritis Trial*: rozhodnutí ponecháno na lékaři
 - *NIH režim*: podání mesny doporučováno, především pokud není možné zajistit dostatečnou diurézu

Perorální podání mesny

- **Lze podat i. v. roztok**
 - 2 hodinové zpoždění $C_{\max}$
 - poloviční koncentrace v moči oproti i. v. podání
- **Dominantní NÚ:** mírné dráždění GIT
- **Pro pacienty natáhnout do stříkačky**
 - problematická aplikace přímo z ampule
 - pokud možno bez vzduchu
 - stabilita 9 dní
- **Nepříjemná chuť**
 - možno korigovat sirupem: 1:1, 1:4
 - stabilita týden při 24°C
 - možno rozpustit v nápoji
 - Coca cola, Pepsi cola, Schweppes, 7-Up, Sprite, jablečný/pomerančový džus, mléko
 - stabilita 24 hod při 5°C (nejméně v mléce)

Dávkovací schémata mesny

čas	-2h	0h	2h	4h	6h	8h
cyklofosfamid	-	vypočtená dávka	-	-	-	-
mesna (pouze p. o.)	40% p. o.	-	40%p. o.	-	40% p. o.	-
mesna (kombinace p. o. a i. v.)	-	20% i. v.	40%p. o.	-	40% p. o.	-
mesna (pouze i. v.)	-	20% i. v.	-	20% i. v.	-	20% i. v.

Pro dávku 1 g cyklofosfamidů:

čas	-2h	0h	2h	4h	6h	8h
cyklofosfamid	-	1g	-	-	-	-
mesna (pouze p. o.)	400mg po	-	400mg po	-	400mg po	-
mesna (kombinace p. o. a i. v.)	-	200mg iv	400mg po	-	400mg po	-
mesna (pouze i. v.)	-	200mg iv	-	200 mg iv	-	200 mg iv

Dávku zaokrouhlit na ampuli (400 mg)

Podávání cytostatik u snížené GFR

- Cisplatina
 - KI podávání u GF < 60 ml/min
 - **Není dialyzovatelná (vysoká vazba na bílkoviny)**
 - U nemocných na HD naopak lze podat, relativně bezpečná
- Carboplatina
 - Nízká vazby na bílkoviny, 70-80% se vyloučí ledvinami do 24 hod.
 - Lze podat u CKD, ale dávky upravit podle GFR
 - **Výrazně se odstraňuje při HD bez reboundu**
 - Lze podat i u nemocných na dialýze; HD doporučována do 4-24 hod. od podání (redukce toxicity při retenci volných metabolitů v séru)
- Oxaliplatina
 - 50% podaného množství se vyloučí ledvinami do 5 dní od podání
 - Lze podat u CKD, dávky upravit při GF nižší než 20 ml/min.
 - U HD nemocných podávat léčbu těsně před nebo během HD

Podávání cytostatik u snížené GFR

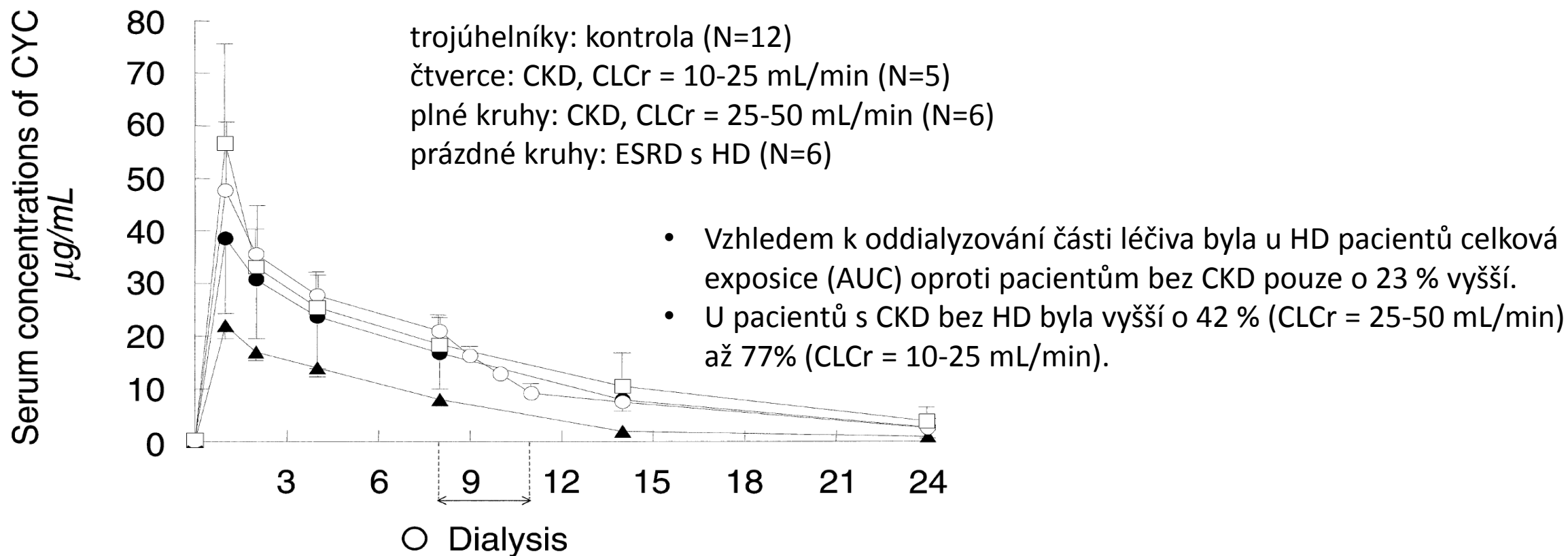
- Cyklofosfamid
 - Dominantní vylučování hepatální; redukce u CKD trochu kontroverzní
 - **Doporučována redukce v závislosti na věku (60-65, > 70) a na GF (<30 ml/min)**
 - HD velmi účinně eliminuje CFA a jeho metabolity
- Ifosfamid
 - Mesna v dávce odpovídající 60% podané dávky ifosfamidu
 - **Kontraindikace podávání u nemocných se sníženou renální funkcí (GF ?)**
 - HD doporučována do 24-hod. po podání léčby
 - Cimetidin ? (blokáda OCT2)
- Melfalan
 - Redukce o 25 % u GFR mezi 10-50 ml/min
 - Redukce o 50 % u GFR < 10 ml/min
- Chlorambucil
 - Redukce o 25 % u GFR mezi 10-50 ml/min
 - Redukce o 50 % u GFR < 10 ml/min
- Methotrexát
 - **Není doporučován u nemocných se středně a vysoce pokročilou CKD**

DOSE IN RENAL IMPAIRMENT GFR (mL/MIN)

>60	80% of normal dose
30–60	80% of normal dose
15–30	80% of normal dose
<15	60% of normal dose

Ashley and Currie: The Renal Drug Handbook, 2009

Vliv CKD na farmakokinetiku CFA



Snížení dávky o 20-30 % u pac. na HD

Neprovádět HD dříve, než 12 hod po podání CFA, aby nedošlo k oddialyzování léku a snížení účinku terapie.

Podávání cytostatik u snížené GFR

- Taxany
 - Není nutná redukce dávek u CKD
- Capecitabine (5-fluorouracil)
 - Redukce o 25% u ClCr mezi 30-50 ml/min
 - **Nepodávat u pacientů s ClCr < 30 ml/min**
- Azathioprin
 - Redukce o 25% u GF mezi 10-50 ml/min
 - Redukce o 50% u GF < 10 ml/min
- Interferony
 - Redukce dávek u CKD či prodloužení dávkovacího intervalu
- IMiD
 - Thalidomid, pomalidomide – není nutné redukovat u CKD
 - Lenalidomid – nutná výrazná redukce u CKD
- Proteazomové inhibitory
 - **Bortezomib není nutné redukovat u CKD**
 - Ixazomib redukovat dávku u CKD; carfilzomib vysadit při renální toxicitě (S-kreat. > 2x nad baseline, GF < 15 ml/min nebo HD), podávat po HD

Opening an onconeurology clinic: recommendations and basic requirements

Nephrol Dial Transplant (2018) 33: 1503–1510

doi: 10.1093/ndt/gfy188

Advance Access publication 5 July 2018

Laura Cosmai^{1,*}, Camillo Porta^{2,*}, Mark A. Perazella³, Vincent Launay-Vacher⁴, Mitchell H. Rosner⁵, Kenar D. Jhaveri⁶, Matteo Floris⁷, Antonello Pani⁷, Cécile Teuma⁸, Cezary A. Szczylik⁹ and Maurizio Gallieni^{1,10}

Table 2. Clinical evaluation of the patient with cancer and kidney disease

Physical examination

Evaluation of comorbidities and preexisting kidney impairment (clinical and subclinical)

Evaluation of ongoing (and previous) therapies, both oncological and not oncological

Renal function tests

eGFR with a CKD-EPI formula (BSA-adjusted CKD-EPI)

When needed, directly measure eGFR (creatinine clearance, nuclear medicine GFR evaluation, etc.)

Basic haematology, including differential white blood cell count

Urinalysis and examination of urinary sediment examination; quantification of proteinuria

Electrolytes and serum enzymes (including serum calcium, phosphorus, uric acid and magnesium, LDH and uric acid).

Obtain trends of all pertinent labs including SCr, LDH, CBC and urine protein:creatinine ratio

Acid–base balance and abnormalities

Blood pressure (including ABPM whenever necessary)

Basic imaging: renal/abdominal US

Basic imaging: oncological disease status evaluation, as appropriate (CT, MRI, etc.)

„Take home message“

- Nejčastějšími projevy tubulárního poškození jsou:
 - Hypokalémie/hyperkalémie
 - Hyponatremie/...hypernatremie
 - Hypomagnezémie
 - RTA
- Tubulární poškození se většinou manifestuje jako poškození proximálního tubulu (Fanconiho syndrom), méně časté jsou projevy poškození distálního tubulu či TAL
- Zjištění a vysazení patologické noxy nemusí vést ke kompletní reparaci renální/tubulární funkce
- Nové možnosti léčby řady tubulárních chorob díky pochopení jejich etiopatogeneze

Poděkování

- Mgr. Janu Hartingerovi za spolupráci a zapůjčení části dokumentace