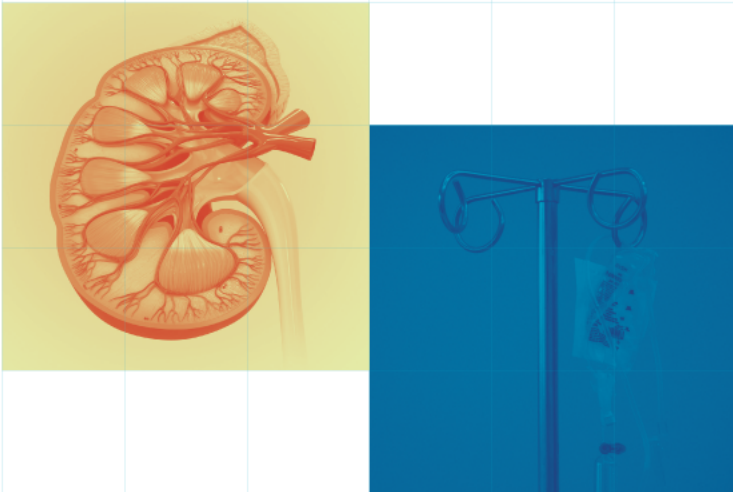


# Mehanizam nefrotoksičnosti konvencionalne kemoterapije i mogućnosti prevencije

Zajednički simpozij Hrvatskog društva za  
internističku onkologiju i Hrvatskog društva  
za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju  
Hrvatskog liječničkog zbora

Anamarija Kovač Peić, dr.med.

Opća bolnica “ Dr. Josip Benčević” Slavonski Brod



8.2.2020.

Hrvatski liječnički  
zbor, Zagreb

- Značajan broj bolesnika ima kratkotrajne nuspojave
- Dugotrajne nuspojave imaju i neki izlječeni bolesnici
- Nefrotoksičnost je česta komplikacija kemoterapije

Bubrežni tubuli / proksimalni segment-veliki kapacitet za unos lijekova endocitozom ili transportnim proteinima

REZULTAT: visoka intracelularna koncentracija različitih supstanci koje prolaze ekstenzivni metabolizam

Dva osnovna puta ekskrecije lijeka bubrezima:

- glomerularna filtracija- male molekule koje nisu vezane za proteine
- tubularna sekrecija – molekule vezane za proteine

intaktan lijek ili aktivni metabolit

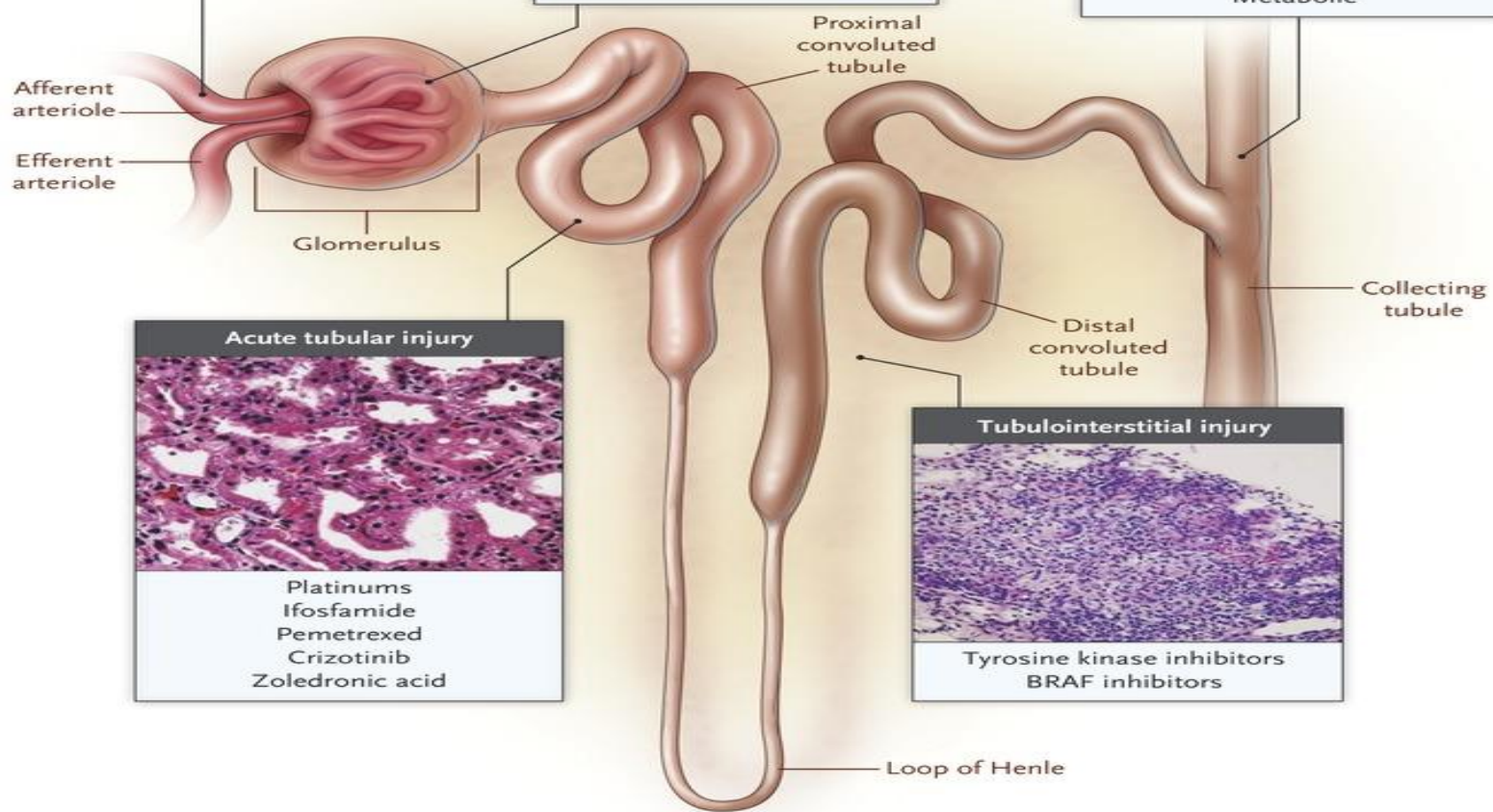
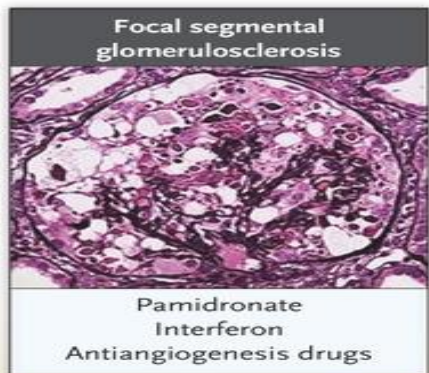
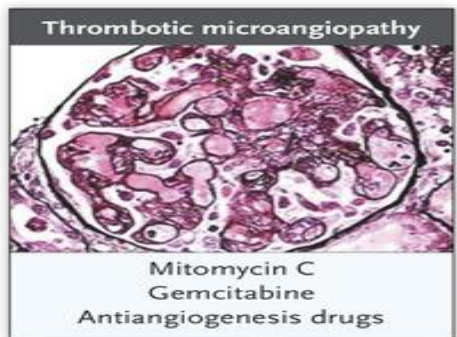
Prevalencija povišenog serumskog kreatinina: 10%

Prevalencija reducirane GF je relativno visoka: 50-53%

Za većinu lijekova NE mjerimo serumsku koncentraciju (osim MTX)

# Tipovi renalnog oštećenja uzrokovanog kemoterapijom

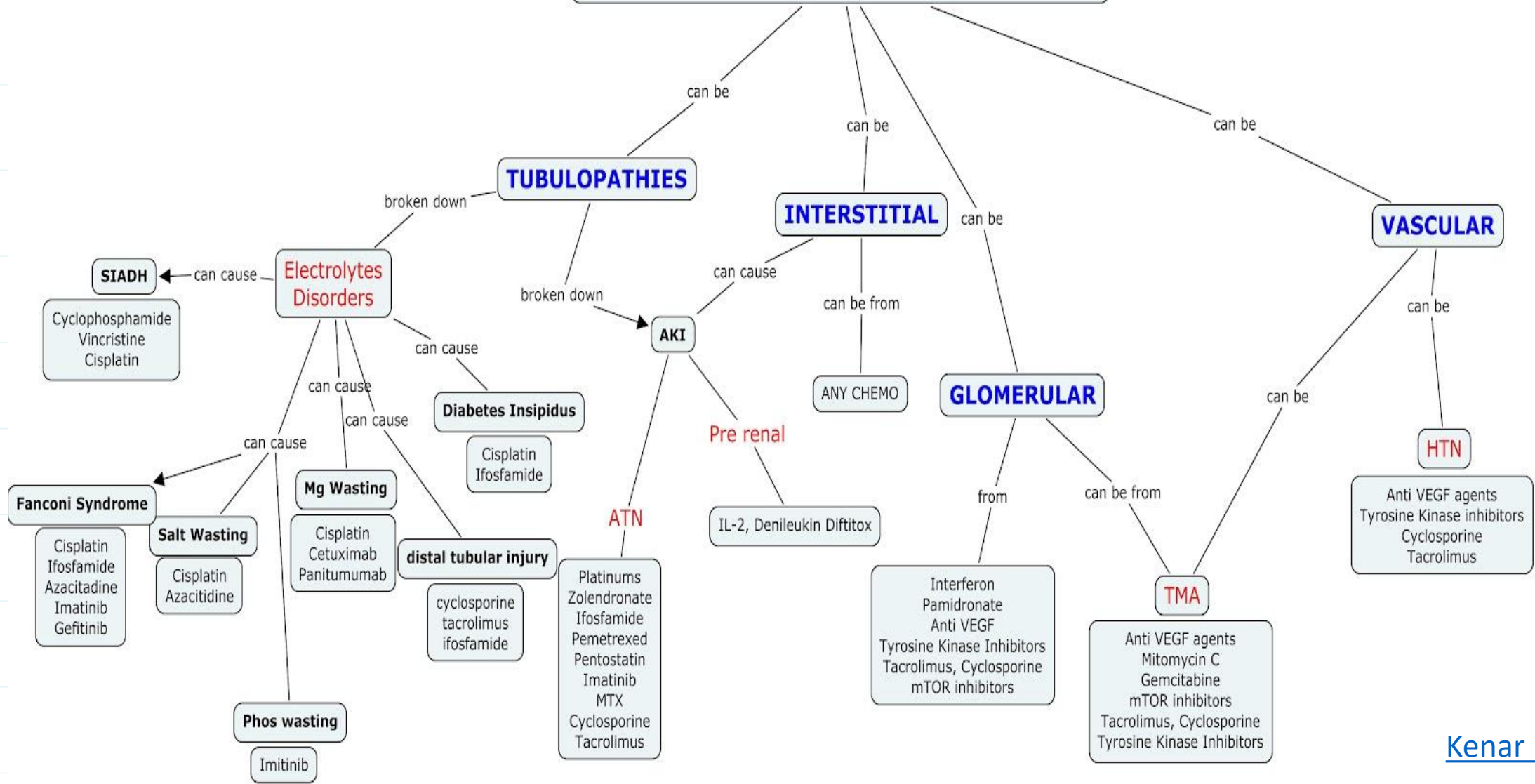
- Akutna tubularna nekroza
- Intersticijski nefritis
- Membranski glomerulonefritis
- Renalna tubularna acidoza
- Vaskulitis
- Trombotska mikroangiopatija (TTP/HUS)





# Chemotherapy and Kidney Toxicity

**CHRONIC KIDNEY DISEASE**  
Nitrosureas  
Cisplatin  
Ifosfamide  
MTX



Kenar D Jhaveri

# Rizični faktori za kemoterapijom induciranu nefrotoksičnost

## Povezani s tumorom

- Direktno zahvaćanje bubrega tumorom (infiltracija bubrega, opstrukcija, glomerulopatije)
- Indirektno zahvaćanje bubrega
  - Deplecija volumena
  - povraćanje, proljev, srčano popuštanje, ascites, izljev, hiperuricemija, hiperkalcemija

## Karakteristike lijeka

- Visoka doza
- Dugotrajno liječenje
- Netopivi lijek ili lijek koji formira kristale intratubularno
- Direktni nefrotoksični efekt
- Interakcije lijekova

Clin J Am Soc Nephrol 7: 1713–1721, 2012. doi: 10.2215/CJN.02780312

# Rizični faktori povezani s bolesnikom

- Prethodna terapija cisplatinom
- Bubrežna disfunkcija (akutna ili kronična)
- Starija dob bolesnika
- Žene
- Pušenje
- Hipoalbuminemija
- Mutacije u jetrenim i bubrežnim CYP450 enzimima
- Mutacije u transporterima i kinazama

British Journal of Cancer(2003) 88, 1199-1206



Kemoterapeutici koji zahtjevaju redukciju doze kod bolesnika s renalnom insuficijencijom

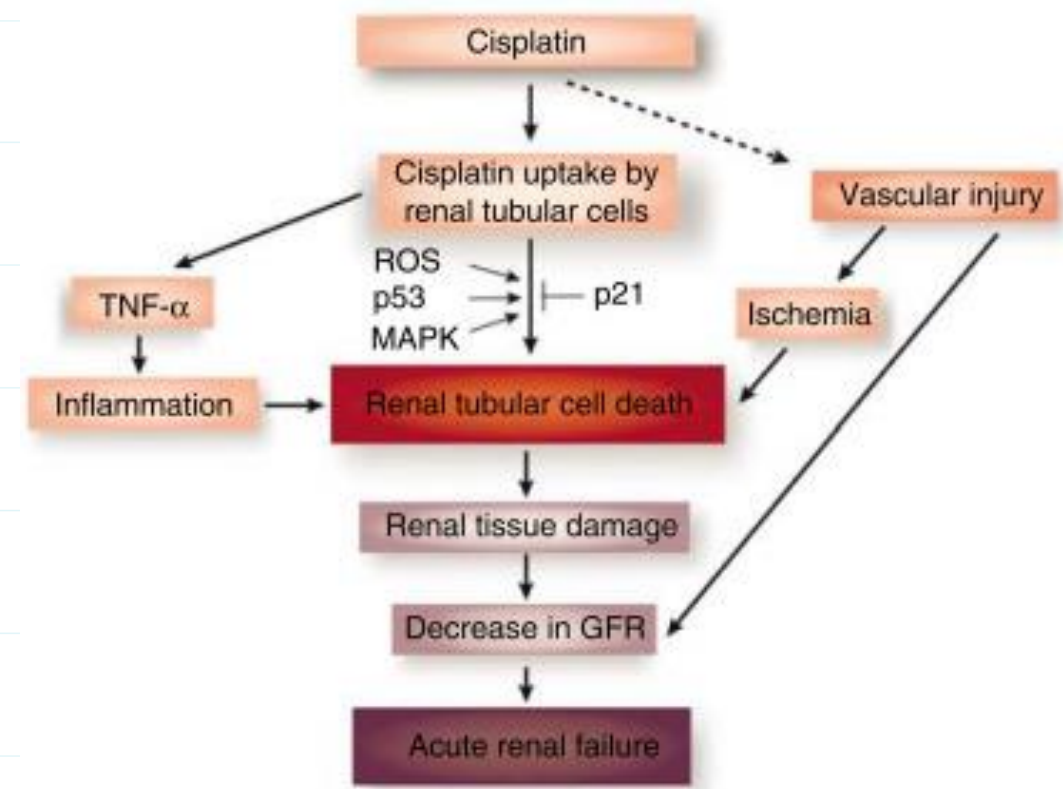
- Bleomicin
- Capecitabin
- Carboplatin
- Cisplatin
- Cyclophosphamide
- Epirubicin
- Etoposid
- Ifosfamid
- Irinotecan ( kontoverzno)
- MTX
- Oxaliplatin
- Pemetrexed
- Topotecan
- Trabectedin
- Vinorelbin

# Cisplatina

- Više od 50% lijeka se izlučuje urinom u prvih 24 h

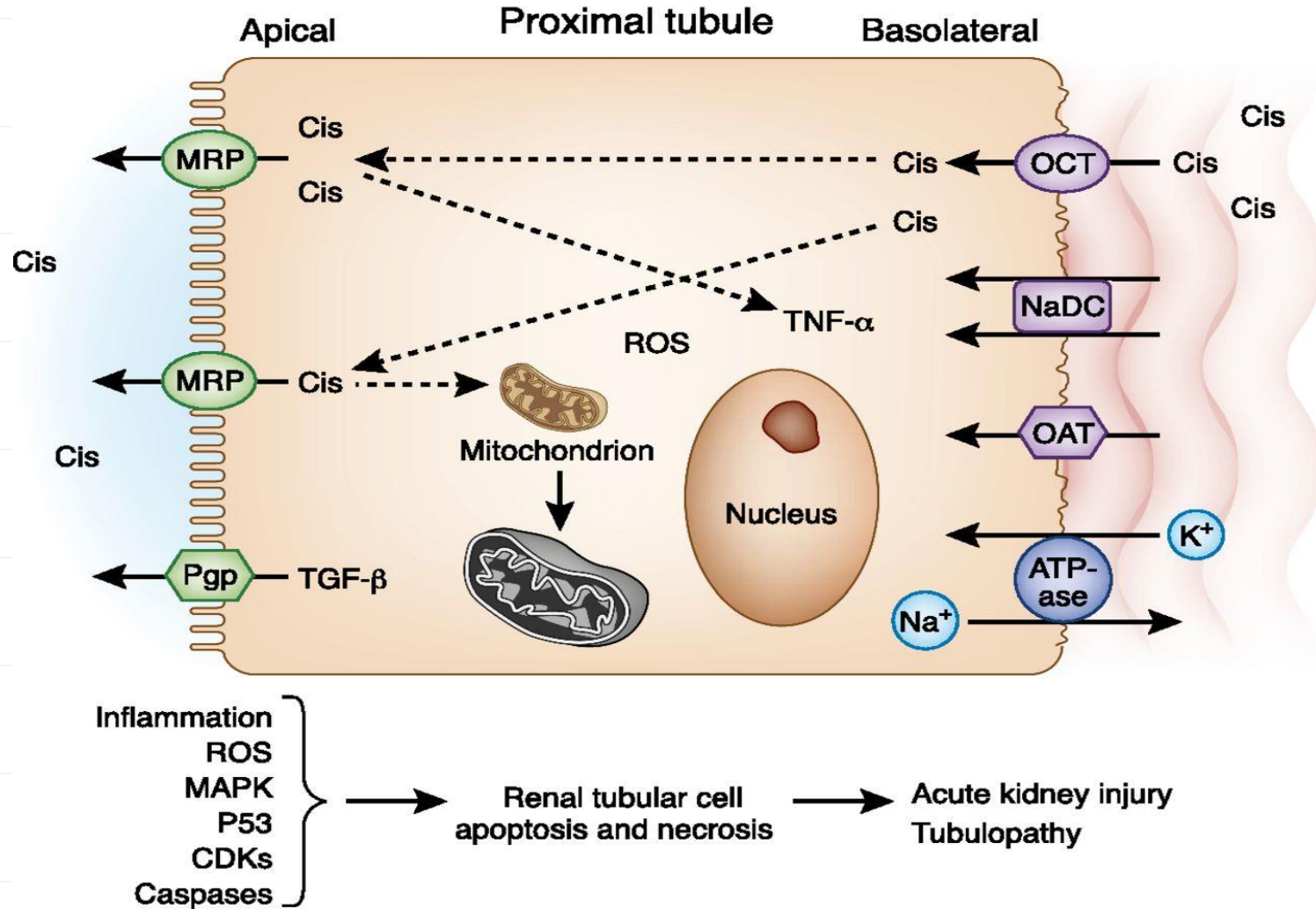
## Patogeneza toksičnosti:

- Tubularna epitelna stanična toksičnost (proksimalni tubuli)
- Vazokonstrikcija u bubrežnoj mikrovaskulaturi
- Proinflammatorni efekti (TNF $\alpha$ , IL-6, IFN $\gamma$ , kaspaze)



- Potentni lijek -standard u liječenju tumora različitih sijela
- Inducira produkciju ROS supstanci i inhibiciju više antioksidativnih enzima- oksidativna stres ozljeda
- Toksičnost ovisna o dozi
  
- Izlučuje se i koncentira u bubrezima ulazeći u tubularne stanice putem kationskih transportnih proteina:
  - Promjene u ekspresiji OCT2 proksimalnih tubula odgovorni za razvoj nefrotoksičnosti (Yokoo S.et al. Differential contribution of organic cation transporters OCT2 and MATE 1 in platinum agent-induced nephrotoxicity, Biochem Pharmacol 2007;74;477)
  - Reducira ekspresiju i funkciju transportera

# CISPLATIN



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

- KLINIČKE MANIFESTACIJE:

**Bubrežno oštećenje:**

umjerena do teška toksičnost kod 25-33% bolesnika 50-75mg/m<sup>2</sup> i.v.  
ovisi o dozi i frekvenciji aplikacija  
raste s brojem ciklusa i može biti ireverzibilno  
kod bolesnika s razvojem nefrotoksičnosti 24-satni urin >1000 ml

**Trombotska mikroangiopatija:**

TTP / hemolitično-uremični sindrom

**Hipomagnezemija:**

Javlja se u pola bolesnika i može pogoršati toksičnost

**Fanconi-like sindrom**

**Gubitak soli**

**Anemija**

## PREVENCIJA

### A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity.

Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI.

Oncologist. 2017 May;22(5):609-619. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0319. Epub 2017 Apr 24. Review.

- Meta analiza 24 studije
- **Hidracija** je esencijalna
- Reducira  $t_{1/2}$ , urinarnu koncentraciju cisplatine i vrijeme zadržavanja u proksimalnim tubulima

Kratkotrajna (tijekom jednog dana) vs dugotrajna (više dana)

mali volumen (do 1.5L i.v. + peroralno) vs veliki volumen (do 6L)

Suplementi hidraciji: KCl, MgSO<sub>4</sub>, dopamin, glutation

Forsirana diureza: manitol

furosemid



# cisplatina

- **POSTOJE** dokazi za: kratkotrajnu hidraciju izotoničnom otopinom, malim volumenom uz dodatak Mg i K
  - hipokalemija nastaje sekundarno zbog gubitka Mg
  - hipomagnezija uzrokuje upregulaciju OCT2 (Yokoo K et al)
- **NE POSTOJE** dostatni dokazi za: hipertonične otopine, oralnu hidraciju, glutation, furosemid
- Manitol: osobito kod doze cisplatine  $\geq 100 \text{ m}^2$  i hipertenzije
  - reducira koncentraciju cisplatine u bubrezima
- \*antiemetska terapija prevenira intravaskularnu depleciju tekućine i elektrolita

# Preporuke

Cisplatina doza	otopina /doza/trajanje	Mg /vrijeme aplikacije	K /vrijeme aplikacije	manitol
<50mg/m <sup>2</sup>	fiziološka otopina i.v 2-4L 2-6h	-	+/- do 20 mEq KCl i.v.	20% 200 ml* samo za pac. s hipertenzijom
≥50mg/m <sup>2</sup>	fiziološka otopina i.v 2-4L 2-6h	8-16mEq MgSO4 i.v.  (2-4ml 50% MgSO4) prije cisplatine	do 20 mEq KCl i.v.  (do 780mg) prije cis/ nakon cis	20% 200 ml* samo za pac. s hipertenzijom
≥100mg/m <sup>2</sup>	fiziološka otopina i.v 2-4L 2-6h	8-16mEq MgSO4 i.v.  (2-4ml 50% MgSO4) prije cisplatine	do 20 mEq KCl i.v. (do 780mg, do 10mmol) prije cis/ nakon cis	20% 200ml*  da

\* iz terapijskih protokola- različito u studijama  
nema dokaza za alkalinizaciju urina kod cisplatine

Casanova, Alfredo G. et al. "Systematic review and meta-analysis of the efficacy of clinically tested protectants of cisplatin nephrotoxicity." *European Journal of Clinical Pharmacology* 76 (2019): 23 - 33.

- 22 studije
- samo Mg sulfat 1g (i.v.) i cystone (per os) su pokazali protektivni efekt
- Cystone- biljno mineralna himalajska receptura, 3000 mg- diuretsko djelovanje  
velika varijabilnost u rezultatima
- potrebna su dodatna istraživanja Cystone, cimetidin/verapamil

U iščekivanju rezultata prevencije nefrotoksičnosti:

amifostin, natrijev tiosulfat, N-acetilcistein, teofilin, glicin, polimerični cisplatina nanopartikli, inhibitori staničnog ciklusa

Može li podjela doze cisplatina smanjiti nefrotoksičnost uz održanu učinkovitost?

Ahmadzadeh A, Shahbazian H, Safapour N, Tulabi M, Zandifar S. Comparison between the effects of one-day treatment regimen with cisplatin on renal function and various biochemical parameters in patients with gastric and lung cancer compared with two-days divided cisplatin treatment regimen. *J Renal Inj Prev*. 2015;4(3):87–91. Published 2015 Sep 1. doi:10.12861/jrip.2015.17

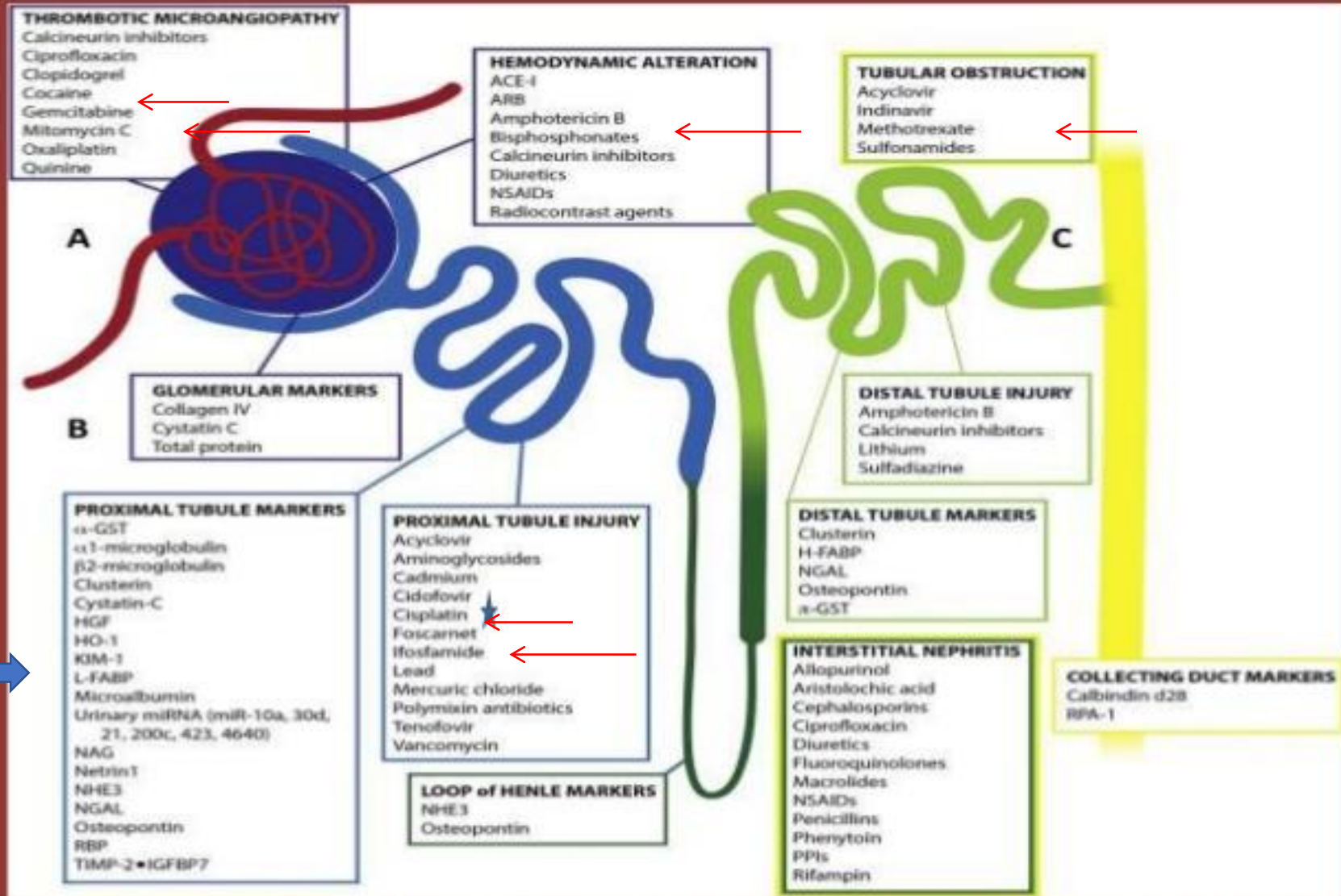
# BIOMARKERI:

- Serumski kreatinin
  - nespecifičan kasni marker
  - kod ozljede funk.nefrona
  - elevirani kreatinin znak je redukcije GFR
- Alanin aminopeptidaza, alkalna fosfataza, glutation-S-transferaza,  $\gamma$ -glutamil transpeptidaza, N-acetil-glucosaminidaza
- Proteinurija: proteini visoke i niske molekularne težine

Abdelsalam M, Elmorsy E, Abdelwahab H, et al. Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):219. Published 2018 Sep 4. doi:10.1186/s12882-018-1022-2

- KIM 1, cistatin C , NGAL – ranije predviđanje ABI
- KIM1 :
  - najsenzitivniji
  - tip tranmembranskog glikoproteina na stanicama proksimalnog tubula
  - značajno povišen 2 dana prije porasta kreatinina
  - loš prognostički znak u slučajevima oliguričnog ABI





Source- Concise review: Current and emerging biomarkers of nephrotoxicity, Current Opinion in Toxicology, June 2017

# Mehanizmi i prevencija toksičnosti i drugih citostatika

## IFOSFAMID :

- sintetski izomer ciklofosfamida
- metabolit kloroacetaldehid direktno toksičan za tubularne stanice (stanični oks.stres, disrupcija membrane)
- akrolein odgovaran za hemoragični cistitis
- mesna možda reducira i renalnu ozljedu (Skinner R et al. J Clin Oncol.1993)
- **Kliničke manifestacije:** ↓P, glukozurija, aminoacidurija, ↓K, metab.acidoza, poliurija (nefrogeni dijabetes insipidus)
- većina oporavlja bubrežnu funkciju

## MTX

- Pri visokim intravenskim dozama (1-15g/m<sup>2</sup>) taloži se u tubulima
- Pod rizikom bolesnici s deplecijom volumena i s acidotičnim urinom
- Prolazno smanjenje GFR, SIADH

ALKALINIZICIJA urina: i.v. 100 ml 8.4% NaHCO<sub>3</sub> u infuziji kako bi održavali pH urina >7

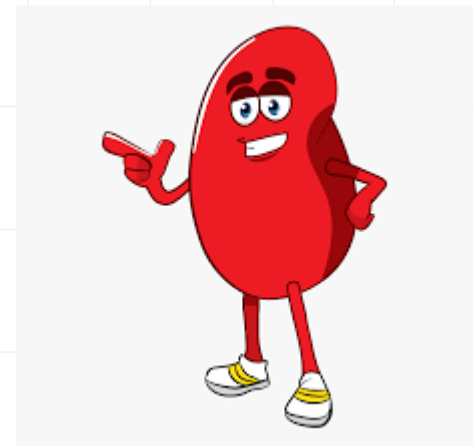
# NE zaboravimo na interakcije

- Karboplatina-ciklofosfamid i aminoglikozidi
- **Cisplatina**- bilo koji nefrotoksični agent (aminoglikozidi, amfotericin B, intravenski kontrast, NSAID)
- Kladribin –ciklofosfamid
- Ciklosporin- vankomicin, mefalan, cimetidin, diuretici, alopurinol, makrolidi, blokatori Ca kanala, kortikosteroidi, grejp
- Ifosafamid- cP450 inhibitori
- IL2-bilo koji nefrotoksični agent
- MTX –organske kiseline, penicilini, cisplatina, NSAID
- Mitomicin-5Fu

Misli na bubrege, ne zaboravi razmišljati o:

- Depleciji volumena
  - vanjski gubitak (povraćanje/proljev, diuretici)
  - sekvestraciji tekućine (ascites/edemi)
- Konkomitantnoj upotrebi nefrotoksičnog lijeka (nekemoterapijskog)
- Opstrukciji/infiltraciji urinarnog sustava tumorom
- Intrizičnoj idiopatskoj bubrežnoj bolesti povezanom s komorbiditetima, dobi ili samim tumorom
- Sindromu lize tumora
- Hiperkalcemiji

\*posebna skrb za bolesnike nakon nefrektomije, transplantacije



Hvala na pažnji...

