

A BISZFOSZFONÁT-KEZELÉS SORÁN ÉSZLELHETŐ VESEFUNKCIÓ-VÁLTOZÁS VIZSGÁLATA EMLŐRÁKOS BETEGEINKNÉL

Horváth Zsolt¹, Farkas Péter², Ganofszy Erna¹, Hitre Erika¹, Juhos Éva¹, Nagy Tünde¹,
Rubovszky Gábor¹, Szabó Eszter¹, Láng István¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia B Belgyógyászati Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály,
²Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, V. évfolyam, Budapest

A biszfoszfonát-kezeléssel kapcsolatos vesefunkció-csökkenés e gyógyszercsoport ismert, de viszonylag ritka mellékhatása. Vizsgálatunkban 97 emlőrákos, kimutatható csontáttétellel rendelkező betegen a biszfoszfonát-kezelés megkezdését követő éves követés során vizsgáltuk, hogy (1) milyen gyakorisággal kezdődik el a kezelés beszükt vesefunkció mellett; (2) milyen gyakoriságú a vesefunkció romlása a kezelés alatt; és (3) milyen összefüggéseket mutatnak a napi gyakorlatban alkalmazott (mért, számított) változók egymással és a kiinduláskor mért vesefunkciós paraméterekkel (szérum-kreatinin és kreatinin-clearance). A vizsgált betegcsoportban meglepően magas arányban, 26,80%-ban találtunk a biszfoszfonát-kezelés kezdetén – a Cockcroft-Gault képlettel számolt – alacsonyabb kreatinin-clearance értéket. A kezelés során legalább 32,99%-ban csökkent legkevesebb egy alkalommal a normális határ alá, és 13,40%-ban maradt alacsony a kiinduláskor alacsony clearance érték. A vesefunkció várható normális határon belül való maradását a kiinduláskor mért szérumkreatinin- és kalciumszintek előre jelzik. A vizsgált betegeknél sem a biszfoszfonát-kezelés alkalmazásának módja (per os, intravénás), sem a gyógyszer generációja, sem a gyógyszer fajtája, sem a korábbi platina-kezelés, valamint a további vizsgált változók nem mutattak szignifikáns összefüggést a vesefunkció romlásával. Vizsgálatunk megerősíti azt a tényt, hogy a biszfoszfonát-kezelés megkezdésekor és annak során indokolt a rendszeres kreatinin-ellenőrzés, a normális tartomány felső negyedébe eső értékeknél a clearance kiszámítása mindenképpen szükséges. Beszükt vesefunkció észlelése esetén az adott gyógyszer alkalmazási előiratában foglaltak szerint kell eljárni, illetve kevésbé vesetoxikus biszfoszfonátot választani. Mivel eredményeink nincsenek összhangban az ismert irodalmi adatokkal, prospektív, nagyobb betegcsoportot felölelő vizsgálatban szükséges a meg nem válaszolt kérdések elemzése. Magyar Onkológia 52:49–55, 2008

Kulcsszavak: biszfoszfonát, vesetoxicitás, kreatinin-clearance, emlőrák, kemoterápia

Renal function aberrations during bisphosphonate treatment is a well-known phenomenon. In our retrospective study we examined renal functions of 97 breast cancer patients with bone metastasis during their first year of bisphosphonate treatment i.e. (1) frequency of initial renal function alterations; (2) frequency of decreasing renal function during bisphosphonate treatment; (3) the connection between the laboratory findings and the renal function parameters measured at the beginning of bisphosphonate treatment. At the beginning of bisphosphonate treatment we found a surprisingly high rate (26.80%) of decreased creatinine clearance calculated by the Cockcroft-Gault formula. Decreased creatinine clearance at least once during bisphosphonate treatment has been found in 32.99% of the patients, and in 13.4% of the patients with decreased renal function parameters before bisphosphonates it remained decreased during the one-year period. Expected normal renal function is prognosticated by the renal function parameters and serum calcium level measured before starting bisphosphonate treatment. However, we could not demonstrate any connection between decreasing renal function and either the route of administration or the generation or type of bisphosphonates or the previous use of platina compounds. Our analysis confirms the necessity of monitoring renal function before and during bisphosphonate treatment, and it is advisable to calculate the creatinine clearance in the upper quarter of the normal range of creatinine levels. In case of decreased renal function, change to a less nephrotoxic bisphosphonate or disruption of the treatment is suggested. Whilst our results are out of key with the published literature, the above-mentioned questions should be examined in a prospective trial. Horváth Z, Farkas P, Ganofszy E, Hitre E, Juhos É, Nagy T, Rubovszky G, Szabó E, Láng I. Changes in renal function during bisphosphonate treatment of breast cancer patients. Hungarian Oncology 52:49–55, 2008

Keywords: bisphosphonate, nephrotoxicity, creatinine clearance, breast cancer, chemotherapy

Közlésre érkezett:
2007. szeptember 20.

Elfogadva:
2008. február 12.

Levelezési cím:
Dr. Horváth Zsolt
Országos Onkológiai
Intézet, Kemoterápia
B Belgyógyászati
Onkológiai és Klinikai
Farmakológiai Osztály
1122 Budapest
Ráth György u. 7-9.
Telefon: (06-1) 224-8600
Fax: (06-1) 224-8620
E-mail:
hor.zsolt@vnet.hu

BEVEZETÉS

A gyógyszerek, valamint a belőlük képződő vízoldékony metabolitok a vesén keresztül ürülnek ki. Az általuk előidézett vesetoxicitás mértékét a gyógyszer, a dózis és az alkalmazás időtartama befolyásolja. A vesefunkció romlását a kreatinin- és húgysavszint emelkedése, a proteinuria megjelenése jellemzi. Tubuláris károsodás során a K-, Ca-, Mg- és foszfátvesztés mutatható ki a vizeletben, valamint hyponatraemia, hyperphosphataemia is észlelhető.

Az emlőrák kezelésében használt gyógyszerek közül a platinavegyületek, a methotrexat, a mitomycin C, a nitrozoureák családjából pedig a cyclophosphamid okozhat vesetoxicitást. A bevacizumab esetében is ismeretes a proteinuria megjelenése, mely a glomeruláris kapilláris nyomás növekedésével magyarázható. Számos gyógyszer is okozhat renális típusú veseelégtelenséget, így az aminoglikozidok, a β -laktám antibiotikumok, az amphotericin B, az acyclovir, a szulfonamidok, a ciprofloxacín, a ciklosporin, a tacrolimus, a nem-szteroid gyulladáscsökkentők, a furosemid, az allopurinol, az ACE-gátlók és a kontrasztanyagok. Ezek közül nem eggyel a daganatos betegek jelentős része is találkozhatott korábbi kezelése során. A vesetoxicitás vizsgálatok a praerenalis és postrenalis okokat is számításba kell vennünk.

A citosztatikumok közül a legkifejettebb veseelváltozásokat a platinavegyületek okozzák, melyek dózisfüggő és dózislimitáló mellékhatásként jelentkeznek a betegek közel egyharmadánál. A veseparaméterek általában a kezelést követő 10–20. napon kezdenek romlani és ez – megfelelő hidrálás esetén – reverzibilis. A platinaszármazékok elsősorban tubuláris károsodást okoznak, a glomeruláris funkciót nem befolyásolják. A hatásmechanizmust a cisplatinnak a vesehámsejtekben, a tumorsejtekhez hasonló módon kifejtett DNS-kereszt-kötő hatásával lehet magyarázni. A methotrexat esetén a tubuláris károsodást az itt kicsapódó anyavegyület és metabolitok eredményezik. A mitomycin C mikroangiopátiás hemolitikus anémiát okozhat a betegek tizedénél. Mind az ifosfamid, mind a cyclophosphamid részben toxikus acrolein metabolitja révén idézhet elő haemorrhagiás cystitist, de tubuláris nekrozis is előfordulhat. Mindezen szerek együttes alkalmazása fokozhatja egymás vesetoxicitását, ezért ilyenkor különös óvatosság szükséges.

Metasztatikus emlőrák esetén a csontáttétek a betegség lefolyása alatt kb. 50%-os gyakorisággal jelennek meg, az ilyen esetek 51%-ában több helyen. Azoknál a betegeknél, akiknél csontáttét észlelhető, 80%-ban alakul ki valamilyen csontesemény (6). A csontáttétek kezelésére, a progresszió lassítására, megakadályozására, a csontáttétekkel kapcsolatos törési kockázat csökkentésére, a hypercalcaemia kezelésére a biszfoszfonátok vegyületsorozatát használjuk. Egyes betegek esetében a vesefunkciós paraméterek beszűkülése észlelhető a biszfoszfonát-kezelés megkezdését követően, mely

miatt az alkalmazási előiratokban megfelelő óvintézkedések betartására, a dózis csökkentésére hívják fel a figyelmet.

A vesefunkció vizsgálatára a legjelentősebb gyakorlati módszer a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) meghatározása. A GFR megállapítására az tekinthető ideális anyagnak, amely a vérplazmában található, nem metabolizálódik a szervezetben, szabadon halad át a glomerulusmembránon, és amelyet nem vehetnek fel és nem választhatnak ki a tubulusok vagy a húgyutak hámsejtjei. A GFR direkt mérésében a hagyományos inulin-clearance-et az izotópos módszerek válthatják fel. Az inulinhoz hasonlóan ezek (pl. ^{51}Cr -EDTA, ^{99}Tc -DTPA) is csaknem teljesen kiválasztódnak a glomeruláris filtráció során, és keringésből való eltűnésüket, illetve vizeletben való megjelenésüket mérve megbecsülhető a GFR. A mindennapi klinikai gyakorlatban azonban ezek a vizsgálatok nehézkesek, ezért a GFR nagyságának megadására a kreatinin-clearance-et (CrCl) használjuk. A napi gyakorlatban a közvetlen vizelet- és szérummérések helyettesítésére jó közelítésű matematikai formulákat, illetve ezek alapján működő kalkulátorokat alkalmaznak.

CÉLKITŰZÉS

A biszfoszfonát-kezelés során legegyszerűbben a kreatininértéket mérhetjük, melyből kalkulátorok segítségével számolhatjuk a CrCl-t. Milyen segítséggel szolgál a számított CrCl érték a napi gyakorlatban? Mennyire számít a kezelés megkezdésekor mért kreatininérték a későbbi vesekárosodás előrejelzésében? A vizsgálat során a hétköznapi klinikai gyakorlatból levonható következtetéseket kerestük, nevezetesen: a kiinduláskor észlelhető szérum-kreatininszint mennyire jelzi előre a kezelés során a vesefunkciós paraméterek változását?

BETEGEK ÉS MÓDSZER

Osztályunkon 1999 májusa és 2005 decembere között kezelt 97 metasztatikus emlőrákos betegünknel retrospektív módon vizsgáltuk a célkitűzésben megfogalmazott kérdéseket.

Az adatbázis felépítésekor rögzítettük a csontáttétek kívüli egyéb áttétlokalizációkat, az előzetes kemo-terápiák számát és fajtáját, a megelőző platinakezelés tényét, a hormonterápia alkalmazását, a biszfoszfonátokkal kapcsolatosan pedig a gyógyszer fajtáját, a szer generációját, a beadás módját. A kiinduláskor, az 1., a 3., a 6. és a 12. hónapban a betegeknél az alábbi laborparamétereket vizsgáltuk: összfehérje (n.é.: 60–80 g/L), albumin (n.é.: 35–50 g/L), K (n.é.: 3,5–5,5 mmol/L), Ca (n.é.: 2,15–2,65 mmol/L), Mg (n.é.: 0,75–1,05 mmol/L) és természetesen a CN (n.é.: 2,1–8,1 mmol/L) és kreatinin (n.é.: 44–97 $\mu\text{mol/L}$) értékeket. (A vizsgált paramétereknek az egyes időpontokhoz tartozó értékeit a táblázat

tokban és az ábrákon az adott paraméter után zárójelbe tett időpont-kiterjesztéseivel különböztettük meg.)

A CrCl-t a Cockcroft-Gault (4) becslés képlete alapján számítottuk:

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{[[140-\text{életkor(év)}] * \text{testsúly(kg)} * F]}{[48816 * \text{szérum kreat}(\mu\text{mol/L})]}, \text{ ahol } F=0,85, \text{ ha nőről van szó, férfi esetén } F=1$$

Normálisnak tekintettük a 90-120 mL/min (=1,5-2,0 mL/sec) közötti értéket.

Az adatok statisztikai kiértékelése során a leíró statisztikai adatokon kívül varianciaanalízist, a nem parametrikus vizsgálatok közül Mann-Whitney-féle U-statisztikát, valamint a CrCl beszűkülésével kapcsolatos változók kiszűréséhez diszkriminanciaanalízist végeztünk. A vizsgálatokhoz a Statistica 7.0 programcsomagot használtuk. A null-hipotézis elutasításnak valószínűségét minden statisztikai próba esetében $\alpha=0,05$ értéknek vettük.

EREDMÉNYEK

A 97 beteg átlagéletkora 57,65 év (CI: 95% CI: 55,68–59,61), átlagos testsúlya 68,35 (95% CI: 65,67–71,03) kg volt. Az előzetes kemoterápiák száma: adjuváns kezelést 53 (54,64%), metasztatikus I. választású kezelést 55 (56,7%), II. választású kezelést 21 (21,65%), III. választású kezelést 9 (9,28%), IV. választású kezelést 5 (5,15%) beteg kapott. Platinakezelésben 76 (78,35%) beteg, hormonkezelésben pedig 83,51%-uk részesült.

Az alkalmazott biszfoszfonát generációja (abban az esetben, ha több generációt kapott, a magasabb generációt rögzítettük): I. generációs: 30 (30,93%), 2. generációs: 19 (19,59%), 3. generációs szer pedig 48 (49,48%) volt. A biszfoszfonát-kezelés alkalmazásának módja: iv. kezelést 46 (47,42%), po. kezelést pedig 51 (52,58%) beteg kapott.

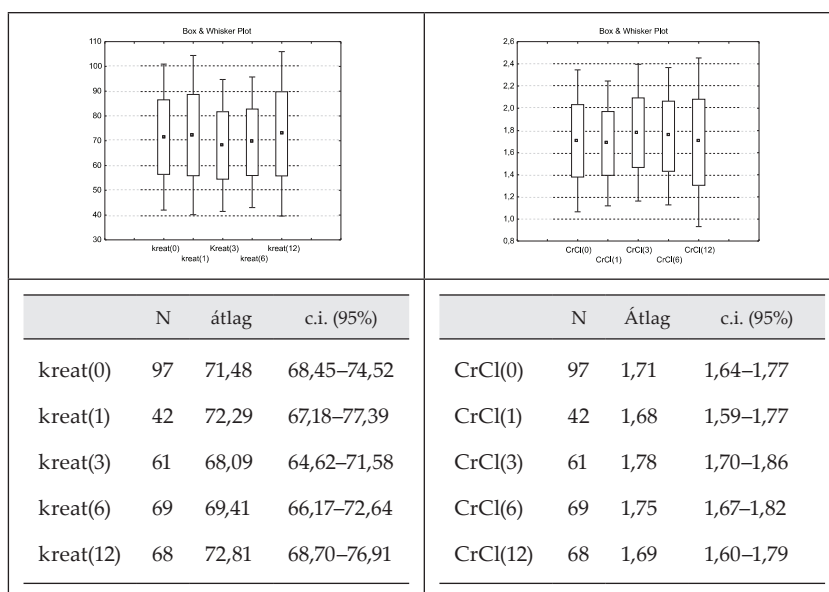
Az 1. ábrán összefoglaltuk a kreatinin, a CrCl alakulását a megfigyelési periódus alatt. Ezen látható, hogy nincs érdemi változás a kiindulási értékekhez képest az egész vizsgált betegpopulációban. Azt is látni kell, hogy a kreatinin- és a CrCl-értékek átlagai a normális tartományon belül maradtak (1. ábra).

Az 1. táblázatban összefoglaltuk a kreatinin és az ebből származtatott paraméterek, valamint a többi rögzített paraméter változását aszerint, hogy ezek milyen gyakorisággal lépték át a megfigyelési periódus alatt a küszöbértéket. Az összfehérje, az albumin, a K és Ca esetén inkább sporadikusak a vesefunkció romlására utaló eltérések. A hypercalcaemia jellemzően csökkenő gyakoriságot mutat. A hypomagnesaia az egész vizsgálati periódus alatt a 6,7–13,3%-os tartományban maradt. Az emelkedettnek talált kreatininértékek gyakorisága a kezdeti 5,1%-ról a kezelés során előbb csökkenő tendenciát mutatott, majd a vizsgálati periódus végére 10% fölé emelkedett. A CrCl esetén a normális határ alatti értékek gyakorisági tartománya 16–27%-nak adódott. Csökkent CrCl(0) értéket 26,80%-ban észleltünk, mely jelentősen magasabb, mint a 5,1%-os kreat(0) érték.

A fenti megfigyelést tovább elemezve a 2. ábrán látható, hogy ebben a betegpopulációban a 80 $\mu\text{mol/L}$ feletti szérum-kreatininértékek esetében csökken a CrCl a normális szint (1,5 mL/sec = 90 mL/min) alá.

A továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy melyik paraméter képes előre jelezni a biszfoszfonát-kezelés során jelentkező vesefunkció-romlást.

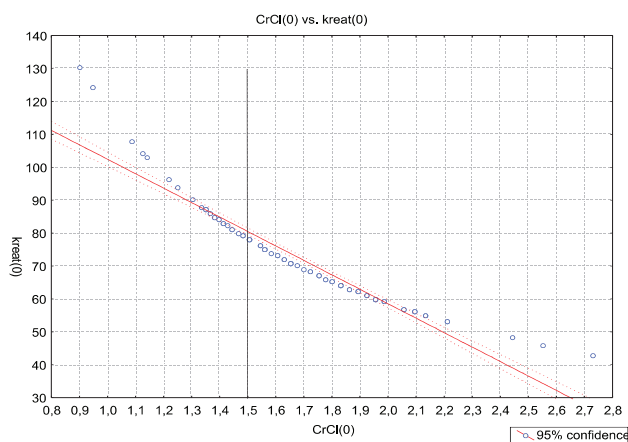
Az összfehérje-, az albumin-, a K-, a Ca- és Mg-értékeknek a kiindulási kreatinin-értékekkel való korrelációját a 2. táblázatban foglaltuk össze. A kiindulási kreatinin-érték értelemszerűen szorosan korrelál a CN(0)-nel, a CrCl(0)-szel, és kevésbé erősen, de szignifikánsan összefügg az ionokkal is. A Ca(0)-, Mg(0)-szintek a CrCl(0)-szel, az összfehérje- és albuminszintek pedig a Ca(0)-szinttel korrelálnak szignifikánsan.



1. ábra. A kreatinin, a CrCl változása a megfigyelési időszak alatt

1. táblázat. A határérték alatti illetve feletti értékek gyakorisága a vizsgálat 12 hónapja alatt

	határérték	T(0)	T(1)	T(3)	T(6)	T(12)
összfehérje	< 60	0	2 (7,4%)	0	1 (2,3%)	0
albumin	< 35	0	3 (11,5)	0	0	0
K	> 5,5	3 (4,5%)	0	1 (1,6%)	0	0
Ca	> 2,65	4 (5,8%)	1 (2,4%)	0	2 (2,9%)	2 (2,9%)
Mg	< 0,75	6 (12,5%)	3 (7,4%)	3 (6,7%)	3 (6,9%)	6 (13,3%)
CN	> 8,1	5 (6,1%)	4 (7,1%)	3 (4,9%)	4 (5,8%)	2 (2,9%)
Kreat	> 97	6 (5,1%)	2 (4,7%)	1 (1,6%)	4 (5,8%)	7 (10,3%)
CrCl	< 90	26 (26,80%)	7 (16,67%)	11 (18,03%)	13 (18,84%)	14 (20,59%)
CrCl	< 60	2 (2,06%)	1 (2,38%)	1 (1,64%)	1 (1,44%)	1 (1,47%)



Korrelációs
koefficiens

kreat(0) = 146,34 - 43,90 * CrCl(0) r = -,9543

2. ábra. A kiinduláskor számított CrCl(0) és a mért szérum-kreatinin korrelációja

Ha csak azokat a betegeket vizsgáltuk, akiknél a CrCl(0) alacsony volt, nem találtuk az előbbieken részletezett szignifikáns összefüggést az ionszintekkel és a fehérjeszintekkel. Ugyanakkor, amennyiben az előbbi-

ekben említett kreat(0)=80 mL/min határérték szerint bontjuk két csoportra a betegeket, úgy az ionok közül a Mg(0) a határ alatti és feletti csoportban szignifikáns különbséget mutat (MW-U: 2,31; kétoldali p=0,019), a K(0) és a Ca(0) esetén viszont nem látunk ilyen különbséget (3. táblázat).

3. táblázat. A biszfoszfonát-kezelés kezdetén és a kezelés során észlelt CrCl-értéktartományok (normális vs. alacsony) összefüggése

	Alacsony CrCl a kezelés kezdetén?	Alacsonnyá vált CrCl?		
		Normális (Nem)	Alacsony (Igen)	Sor összeg
N	Normális	56	15	71
Sor %	(Nem)	78,87%	21,13%	73,20%
Táblázat %		57,73%	15,46%	
N	Alacsony	13	13	26
Sor %	(Igen)	50,00%	50,00%	26,80%
Táblázat %		13,40%	13,40%	
N	Összesen	69	28	97
Táblázat %		71,13%	28,87%	100,00%

A betegek kisebbik részénél (43,29%) a kezelés kezdetén és az egy éves követés ideje alatt nem csökkent a normális szint alá a CrCl. Ugyanakkor egy alkalommal

2. táblázat. A kiinduláskor mért értékek korrelációja p<0,05 N=46 (a szignifikáns értékek kiemelve)

	ÖF(0)	Alb(0)	Kreat(0)	CN(0)	K(0)	Ca(0)	Mg(0)	CrCl(0)
ÖF(0)	1,00	0,51	0,11	-0,18	0,02	0,32	-0,00	-0,14
Alb(0)		1,00	0,13	-0,12	-0,07	0,36	-0,09	-0,09
kreat(0)			1,00	0,54	0,30	0,47	0,33	-0,95
CN(0)				1,00	0,38	0,15	0,15	-0,44
K(0)					1,00	0,23	0,13	-0,24
Ca(0)						1,00	-0,05	-0,33
Mg(0)							1,00	-0,41
CrCl(0)								1,00

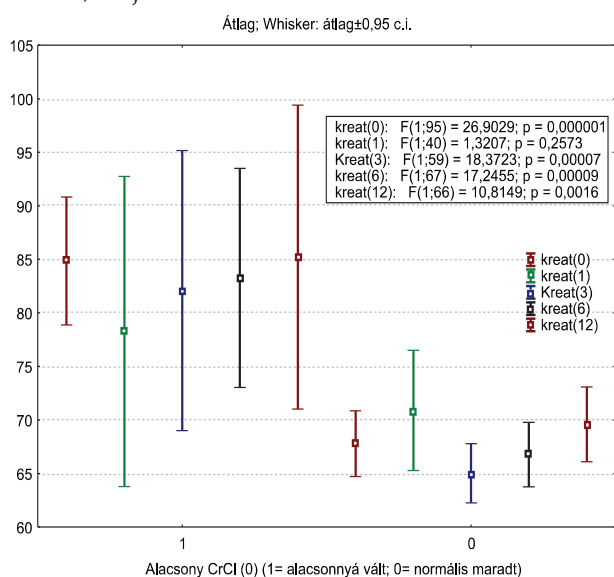
4. táblázat. A CrCl-értékek átlagainak összehasonlítása a megfigyelési periódus alatt a CrCl(0) szerint bontva

Kiinduláskor alacsony CrCl?	N	CrCl(0) átl±szór	p	N	CrCl(1) átl±szór	p	N	CrCl(3) átl±szór	p	N	CrCl(6) átl±szór	p	N	CrCl(12) átl±szór	p
Normális	76	1,84±0,25	<0,001	34	1,71±0,28	=0,25	50	1,84±0,29	<0,001	58	1,80±0,30	<0,001	54	1,74±0,34	=0,03
Alacsony	21	1,33±0,16		8	1,55±0,28	11	1,48±0,26	11		1,43±0,19	14		1,50±0,51		
Összes	97	1,71±0,33		42	1,68±0,29		61	1,78±0,31		69	1,74±0,32		68	1,69±0,39	

32,99%-nál, két alkalommal 15,46%-nál, három alkalommal 7,21%-nál és a kezelés kezdetét követő mind a négy mérési időpontban 1,03%-ban találtunk a 90 mL/min határ alá csökkent CrCl-t. (Az értékek feltehetően ennél rosszabbak, mivel nem minden mérési pontban volt meg minden beteg mérési értéke.) A betegek 26,80%-ánál már a kiinduláskor alacsony volt a CrCl (a 26 esetből 2 alkalommal volt 1,0 ml/sec=60 mL/min alatt). A 26 csökkent kreat(0) eset közül 13-nál maradt és – érdekes módon – 13-nál normalizálódott a clearance. A két csoport [CrCl(0): csökkent vs. nem csökkent] között a gyakoriságokban szignifikáns különbség mutatható ki (khi-négyzet (df=1): 7,73; p=0,0054).

Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási CrCl 1,50 mL/sec alá csökkent, szignifikánsan magasabb volt az átlagos szérum-kreatininérték, mint azoknál, akiknél kezdetben 1,50 mL/sec feletti értéket észleltünk (1,41 vs. 1,79; p=0,000001). Ugyanez a tendencia látható az 1 hónapot leszámítva az összes mérési időpontban.

Ha az előbbi összesítésünket szétbontjuk a megfigyelési időpontok szerint, akkor a CrCl változását vizsgálva látható, hogy akiknél a biszfoszfonát-kezelés során a normális szint alá csökkentek az értékek, azoknál jóval szélesebb tartományban mozogtak a kreatininszintek, míg a normális tartományban maradt CrCl esetén egy egészen szűk sávban maradtak ezek az értékek. A különbség a CrCl esetén az 1. hónapot leszámítva szignifikáns. Feltűnő az is, hogy a görbe 'u'-alakú vagy emelkedő tendenciájú, azaz kezdeti kreatinin-csökkenés látszik, majd a biszfoszfonát-kezelés későbbi időszaká-



3. ábra. Biszfoszfonát-kezelés során észlelt CrCl-értéktartományok (alacsony vs. normális) és az ezekhez tartozó kreatininszintek összefüggése

ban a kreatininértékek emelkednek. Összehasonlítva a különböző megfigyelési periódusokban mért kreatinin-értékek átlagait, ezek nem különböznek szignifikánsan egymástól (3. ábra).

Gyakorlatilag ugyanezt mutatja be a 4. táblázat is, melyben a CrCl(0) szerint bontjuk az egyes megfigyelési időpontban a CrCl változásait. Itt szintén az 1. hónap clearance-értékeit leszámítva szignifikáns különbség észlelhető a kezdetben alacsony és normális CrCl-ű betegek között.

KIK AZOK, AKIKNÉL CSÖKKEN A CRCL?

A kezelés kezdetén normális CrCl-ű betegek (N=76) 21,13%-ánál csökkent a biszfoszfonát-kezelés során a CrCl. Életkor, testsúly és előzetes kezeléseik szerint nem volt különbség a csökkent és nem csökkent CrCl-ű betegek között. A platinakezelésben részesült betegek esetén (78,35%), habár nem szignifikánsan, de minden mérési időpontban alacsonyabbak voltak a CrCl-értékek, mint a platinakezelésben nem részesült betegek esetében. A platinakezelés szerint nem volt szignifikáns különbség a csökkent és nem csökkent CrCl-ű betegek között (1,74 mL/sec vs. 1,89 mL/sec; p=0,098). A biszfoszfonát fajtája, generációja és beadási módja tekintetében nem volt különbség a csökkent és nem csökkent CrCl-ű betegek között.

Amennyiben diszkriminanciaanalízis segítségével vizsgáljuk az imént felsorolt változókat (prediktorok) és a függő változónak a kezelés kapcsán bekövetkező CrCl-csökkenést tesszük, úgy az látható, hogy az 1. lépésben a kreat(0) (F: 16,54; p=0,0002); a CrCl(0) (F: 9,86; p=0,0028) és a CN(0) (F: 786; p=0,0073) értékek mutattak szignifikáns kapcsolatot a későbbi CrCl-beszűküléssel. A CrCl és a CN statisztikailag „ugyanarról beszélnek”, ezért a második lépésben a maradék változók súlyát vizsgáljuk a regressziós modellben. A második lépésben a Ca(0) került be a modellbe (F:5,99; p=0,018). Ezután már nem található szignifikáns meghatározó érték a regressziós modellben. (Összesítve: a sikeres gyökerekkel végzett khi-négyzet=14,44 (df=2), Wilks-lambda=0,73.) A diszkriminanciaanalízis szerint a kezelés kezdetén mért, normális tartományban lévő kreatininszint (vagy CrCl) és Ca-szint 94,59%-ban előrejelzi a későbbi normális tartományú CrCl-t, ugyanakkor a klasszifikációs mátrix szerint az emelkedett kreat(0) és Ca(0) csupán 36,36%-ban képes előre jelezni a csökkenő CrCl-t. Összességében az egész modell 81,25%-ban jelzi előre pontosan a végeredményt.

MEGBESZÉLÉS

A biszfoszfonátok plazmaszintje a csont-turnovertől függ, kötődésük a csontképzés és -lebontás helyein észlelhető. A csonthoz nem kötődő, keringő biszfoszfonát nem metabolizálódik, hanem a vesén keresztül glomerulusfiltrációval és aktív tubuláris szekrécióval eliminálódik (7). Az aktív renális eliminációs folyamatok károsodásának jeleként proteinuriát és proximális tubuláris nekrozist észleltek állatokban magas plazma-biszfoszfonátkoncentráció esetén (1). Betegeken végzett vesebiopszia során akut tubuláris nekrozist találtak nagy dózisú pamidronat (8) és zoledronat (5) esetén. Állatmodellben a biszfoszfonátok vesetoxikus hatása kumulatív jellegű, melyet leginkább a zoledronattal kapcsolatban figyeltek meg (9). A nitrogéntartalmú biszfoszfonátok klinikailag is jelentős farmakokinetikai különbségeket mutatnak (3). A vesetoxicitás mechanizmusaként biszfoszfonát-aggregátumok vagy kalcium-komplexek kicsapódását feltételezték a vesében, de ezt állatkísérletekben nem tudták igazolni (8). Ugyanakkor lehetséges magyarázatként a vesejtekben az osteoclastokban megfigyelt apoptotikus hatáshoz hasonló jelenséget is leírtak (9). Ismeretes, hogy a nitrogéntartalmú biszfoszfonátok gátolják a lipidprenilációt, így – több más folyamat gátlásával együtt – az apoptózis folyamatába is beleszólnak (10). Az eddigi vizsgálatok és klinikai tapasztalatok tehát jelzik, hogy bizonyos biszfoszfonát-kezelés során számítani kell a vesefunkció romlására és emiatt a kezelések előtt ellenőrizni kell a szérumbiszfoszfonát-szintet.

Általánosan elfogadott, hogy a vesefunkciót a GFR jellemzi legjobban, mivel a nefronok funkciója korrelál a filtrációs kapacitással. A GFR megállapítására leggyakrabban az endogén kreatinin-clearance meghatározását használják, mely azonban nem tekinthető ideális anyagnak erre a célra. Ennek az egyik oka az, hogy kis mennyisége kiválasztódik a tubulusokon át is, és ezért – különösen a vesefunkció romlásakor, alacsony GFR-értékek esetében – az endogén kreatinin-clearance értéke tévesen normális vagy emelkedett lehet. A másik körülmény, ami miatt a kreatinin nem tekinthető ideális anyagnak, hogy a szervezetben keletkező mennyisége több befolyásoló tényezőtől függ. Ilyenek pl. az életkor, a nem és az izomtömeg. A bevezetőben említett laboratóriumi GFR-mérő módszereken kívül a jövőben más, hatékonyabb szérumbiszfoszfonát-alkalmazásának elterjedése várható, mint pl. egy minden sejt által konstans mértékben termelt 13 kDa-os cisztein proteáz, a cystatin C mérése.

A Cockcroft-Gault formula révén gyorsan tájékozódhatunk a clearance-ről (így a GFR-ről), mely lehetőség különösen olyan gyógyszerekkel történő terápia esetében fontos, ahol a gyógyszer dózírálásánál tekintettel kell lenni a vesefunkcióra. Ehhez pl. az interneten számos helyen találhatunk segítséget. Újabb egy másik számítási módot, a Modification of Diet in Re-

nal Disease (MDRD) (2) formulát is használják, mely az előzetes vizsgálatok szerint pontosabb becslést ad. Hasonlóan a Cockcroft-Gault formulához, az életkor, a nem, a kreatininszint, továbbá a rassz (fehér, nem fehér) figyelembevételével számol, melynek pontosságát az albumin- és CN-szintek hozzáadása csak kismértékben javítja.

Vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy a biszfoszfonát-kezelés kezdetén mért szérumbiszfoszfonát-szint milyen gyakorisággal mutat emelkedett értéket, illetve, hogy az ebből származtatott CrCl milyen gyakorisággal mutat csökkent értéket. Ezen felül vizsgáltuk, hogy a beszűkült vesefunkció és/vagy egyéb járulékos paraméterek milyen mértékben határozzák meg / jelzik előre a későbbi-fennmaradó vesefunkció-beszűkülést.

Megállapítottuk, hogy míg a betegek 5,1%-ánál találtuk a kreat(0)-t emelkedettnek, addig 26,8%-nál észlelhető a CrCl(0) szintjének csökkenése (2%-nál jelentős mértékben). Látható, hogy csupán a szérumbiszfoszfonát-szint vizsgálata nem elégséges a vesefunkció csökkenésének megítéléséhez, ezért ehelyett a clearance számítása vagy mérése javasolt.

Betegeink esetében a kreat(0)=80 $\mu\text{mol/L}$ volt az az érték, amelynél a CrCl beszűkülését észlelni kezdtük. Ez az érték 20-30%-kal van az elfogadott határ alatt, mely felhívja a figyelmet egy „szürke zóna” léteire, melynél már számolni lehet a vesefunkció enyhe csökkenésével. Ebben az esetben erősen javasolható a laboratóriumi clearance/GFR-meghatározás elvégzése is.

Adatainkból bizonyosnak látszik, hogy számottevő vesefunkciós változással nem kell számolnunk a biszfoszfonát-kezelés során. A kezelés kezdetén normális CrCl-értékeket mutató betegek 32,99%-ánál mutatkozott legalább egy, 23,7%-nál pedig több alkalommal a kezelési periódus alatt ezeknek az értékeknek a normális szint alá való csökkenése. Ha a görbék alakját tekintjük, általában egy átmeneti csökkenést követően a paraméterek normalizálódását figyelhetjük meg.

Az eleve beszűkült vesefunkció esetén azonban más a helyzet. A CrCl(0) nem volt képes kellően előre jelezni a kezelés során bekövetkező/fennmaradó, a CrCl által kifejezett alacsony GFR fennmaradását. Ez felhívja a figyelmet egyrészt a CrCl/GFR számításának értékére a vesefunkció javulásának predikciójában, másrészt a kreatininszint folyamatos ellenőrzésének jelentőségére. Azoknál a betegeknél ugyanis, akiknél a kezdeti beszűkült vesefunkció javulásának leheztünk tanúi, a kiindulási értékeket feltehetően a dehidráltóság okozhatta, és ennek megszűnése vezethetett az értékek normalizálódásához.

Az eddigiekben leírt megfigyeléseinket egy jóval robusztusabb statisztikai vizsgálat is elemeztük. Amennyiben a CrCl-t, mint függő változót vizsgáltuk diszkriminanciaanalízissel, úgy a kezelés kezdetén mért kreatinin- és Ca-szint előre jelezni látszik a kezelés alatt fennmaradó normális vesefunkciót. A regressziós modellben analízisünk szerint nem szerepelnek szignifikáns súllyal olyan, az eddigi ismeretek alapján

joggal gyanított változók, mint a korábbi platinakezelés ténye, vagy az alkalmazott biszfoszfonát fajtája, generációja, és a beadás módja. A modell erőssége a normális tartományban megmaradó vesefunkció előrelézése. A modell magas, 80% feletti prediktív értékei meggyőzőek.

A helyesen alkalmazott és választott biszfoszfonátkezelés általában nem okoz vesefunkció-romlást. Adatainkból úgy tűnik, hogy a kezelés kezdetén észlelt 80 µmol/L-es kreatininszint felett már számolhatunk a daganatos, kemoterápiával kezelt beteg esetén a vesefunkció kismértékű beszűkülésével, különösen idősebb, egyéb társbetegséggel is rendelkező betegek körében. Ha azonban a megfelelő hidráltság, fehérjeszegény diéta stb. ellenére a kezelés megkezdését követő első-második hónapban megmaradnak a kedvezőtlen kreatinin/GFR-értékek, alapvetően fontos az alkalmazási előiratban megfogalmazott biztonsági javaslatok betartása, az alkalmazott szer dózisének csökkentése, kevésbé vesetoxikus szerre való átváltása, illetve adott esetben a biszfoszfonát-kezelés átmeneti vagy végleges felfüggesztése.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak a Roche Magyarország Kft. által az adatok feldolgozásában nyújtott segítségért.

IRODALOM

1. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates: a comparative review. *Drug Saf* 14:158–170, 1996
2. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461–470, 1999
3. Body JJ, Pfister T, Bauss F. Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *Oncologist* 10(Suppl.1):3–7, 2005
4. Cockcroft D, Gault MD. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31–41, 1976
5. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 49:1676–1679, 2003
6. Domchek SM, Younger J, Finkelstein DM, Seiden MV. Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 89:363–368, 2000
7. Green JR, Seltenmeyer Y, Jaeggi KA, et al. Renal tolerability profile of novel, potent bisphosphonates in two short-term rat models. *Pharmacol Toxicol* 80:225–230, 1997
8. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 12:1164–1172, 2001
9. Pfister T, Atzpodien E, Bauss F. The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration in rats. *Toxicology* 191:159–167, 2003
10. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 88(suppl 12):2961–2978, 2000