

A CISPLATIN OKOZTA NEFROTOXICITÁS ELŐFORDULÁSA, KOCKÁZATI TÉNYEZŐI ÉS MEGELŐZÉSE TÜDŐKARCINÓMÁS BETEGEKBEN

Losonczy György, Máthé Csaba, Müller Veronika, Szondy Klára, Moldvay Judit

Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, Budapest

Az ismételt nagy dózisú (75 mg/m^2) ciszplatin főként tüdődagatanatos betegekben választandó kemoterápia. A ciszplatin ismert vesekárosító hatásának kivédésére a szerzők intézményében tradicionális elő- és utóhidratációt szoktak végezni (összesen $3,5\text{--}4,0$ liter sóinfúzió $3\text{--}4$ óra alatt). Ennek ellenére a ciszplatin okozta nefrotoxicitás – különösen kardiovaszkuláris- vagy cukorbetegségben szenvedő tüdőrákos betegek körében – igen gyakori. 2005 és 2009 között részletes és hivatalossá vált nemzetközi ajánlások jelentek meg a ciszplatin vesekárosító hatásának előrejelzéséről és hatásos prevenciójáról. Ezek lényege, hogy 1) önmagában a szérum-kreatininkoncentráció alapján nem szabad megítélni a vesefunkciót, 2) mindig ki kell számítani – leginkább a Cockcroft-Gault-képlet segítségével – a kreatininclearance-et és ennek értéke alapján értékelni a vesefunkció csökkenésének mértékét, 3) biztosítani kell a ciszplatinnal kezelendő beteg euvolaemiáját, és azt, hogy a kezelés előtt, alatt és utána még napokig a ciszplatinnal kezelt betegben minimum 100 ml/óra sódiurézis álljon fenn (sódiurézis: $\sim 1\%$ -os Na^+ -koncentrációjú vizelet). Ezen ajánlások betartásával több tüdőrákos beteg ciszplatinnal is tartósan kezelhető maradhat. Sőt, egy sor más, csökkent vesefunkció miatt csökkentett dózisban adandó citotoxikus szer is teljes dózisban alkalmazható marad. Magyar Onkológia 54: 289–296, 2010

Közlésre érkezett:

2010. szeptember 14.

Elfogadva:

2010. október 8.

Levelezési cím:

Dr. Losonczy György
Semmelweis Egyetem
Pulmonológiai Klinika
1125 Budapest,
Diós árok út 1/c.
Telefon: (06-1) 355-9733
Fax: (06-1) 214-2498
E-mail:
losonczy@pulm.sote.hu

A munkát támogatta:

OTKA K 68758

Kulcsszavak: tüdőrák, ciszplatin, nefrotoxicitás, sódiurézis, kreatininclearance

High-dose (75 mg/m^2) cisplatin is baseline chemotherapy in lung cancer. To prevent nephrotoxicity, patients generally receive saline infusion on the day of chemotherapy prior to and following cisplatin (total of $3.5\text{--}4.0$ liters during $3\text{--}4$ hours). Despite these measures nephrotoxicity has remained frequent, especially among patients also suffering from cardiovascular disease or diabetes mellitus. Since 2005 several international recommendations have been formed about prevention of cisplatin nephrotoxicity. According to these recommendations: 1) renal function should not be evaluated by serum creatinine concentration; 2) evaluation of renal function should be based on calculated creatinine clearance (e.g. by the Cockcroft-Gault equation); 3) patients to be treated by high-dose cisplatin should be euvolemic and should have saline diuresis (urine NaCl concentration $\sim 1\%$) of at least 100 ml/hour prior to, during and several days following the administration of cisplatin. Keeping these recommendations ensures prolonged cisplatin treatability of lung cancer patients. Moreover, decreased renal function will not limit the full dose administration of several other cytotoxic agents. Losonczy G, Máthé C, Müller V, Szondy K, Moldvay J. Incidence, risk factors and prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with lung cancer. Hungarian Oncology 54: 289–296, 2010

Keywords: lung cancer, cisplatin, nephrotoxicity, salt diuresis, creatinine clearance

BEVEZETÉS

A nagy dózisban (75 mg/m^2) és ismételten adagolt ciszplatin a legtöbb kemoterápiás protokoll alapgyógyszere kissejtes- és nem kissejtes tüdőrákban. Vesekárosító hatása ismert, és – a mai pulmo-onkológiai gyakorlatban – ha a szérum-kreatininkoncentráció [kreat] nagyobb, mint a referenciatartomány felső értéke, ak-

kor alkalmazásától rendszerint eltekintenek. Ha infúziókkal ($0,9\% \text{ NaCl}$), esetleg diuretikummal a [kreat] rendeződik, akkor dönthetnek a ciszplatin beadása mellett, ha nem, akkor helyette a kevésbé vesekárosító carboplatin alkalmazására kerülhet sor. Bár a kevésbé jó általános állapotú betegekben a carboplatin mindig kéznél van, választásakor számon kell tartani a legújabb ESMO-ajánlást (D'Addario és mtsai, Ann On-

col 21(Suppl 5): v116–v119, 2010), mely szerint a cisplatin-alapú kombinációk magasabb válaszadási arányt eredményeztek, mint a carboplatin-alapúak. Ahogyan a cisplatinkezelés kontraindikációját, úgy a nefrotoxicitás kialakulását is – rendszerint – a [kreat] alapján állapítják meg. A glomeruláris filtrációs ráta (GFR), vagy a kreatininclearance (C_{kreat}) kiszámítására cisplatinkezelés előtt, vagy azután nemigen kerül sor.

Az elmúlt 2–3 évben több nemzetközi onkológiai tesztet is foglalkozott idős és malignus betegségben (15, 18), illetve tüdőrákban (16) szenvedő betegek körében a veseelégtelenség előfordulásával. Külön ajánlást fogadtak el a cisplatin okozta nefrotoxicitás megelőzésével kapcsolatban (18). Ezeknek a dokumentumoknak, valamint saját betegek cisplatinnal való kezelésében szerzett tapasztalatainknak (25) az alapján indokoltnak tűnik a hazai kezelési gyakorlatnak a felülvizsgálata a nefrotoxicitás hatékonyabb megelőzése érdekében.

Valószínűsíthető, hogy az emberiség átlagéletkorának kitolódásával 2020-ban a lakosság 20–25%-a 65 évesnél idősebb lesz (35). Az amerikai National Cancer Institute felmérése szerint az összes rákbetegség több mint 60%-a és a rákbetegséggel összefüggő korai halálozás 70%-a 65 évesnél idősebb emberekben lép fel (29). A tüdőrák is elsősorban az idősebb populáció daganatos megbetegedése.

Az előrehaladott életkorral összefüggő Launay-Vacher és mtsainak megfigyelése (17), miszerint malignus betegségben szenvedő betegek 1/3-ában a veseelégtelenség bizonyos súlyosságú fokozata is igazolható. Az IRMA¹ vizsgálatban 445 tüdőrákos beteg 14,4%-ában mérték kórosan fokozott [kreat]-t, a C_{kreat} alapján viszont ugyanezen betegpopuláció mintegy 60%-ában tapasztaltak beszűkült vesefunkciót (16).

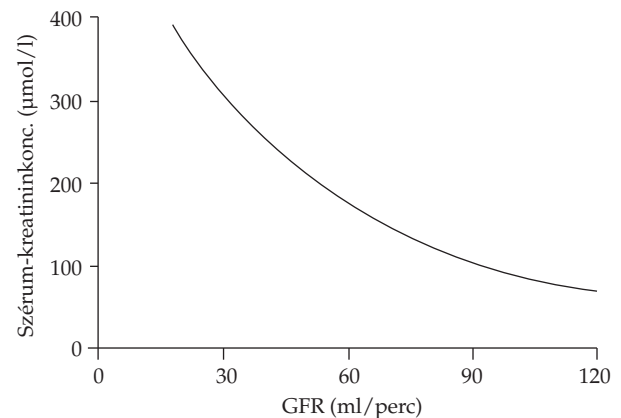
Az életkor előrehaladásával a GFR fokozatosan csökken. A GFR 30–40 éves életkoron túl évente mintegy 1%-kal csökken, így 70 éves korban akár 40%-kal alacsonyabb lehet, mint fiatal felnőttekben (4). Az idős és malignus betegségben szenvedő, valamint csökkent vesefunkciójú betegekben a vesén át kiválasztódó gyógyszerek megfelelő dózisát külön meg kell határozni. A citosztatikumok terápiás dózistartományja szűk. Egyformán el kell kerülni az indokolatlanul alacsony (hatástalan) és a túl magas, toxikus gyógyszer szintet.

A VESEFUNKCIÓ MEGÍTÉLÉSE

A hazai laboratóriumi gyakorlatban elterjedt a számított C_{kreat} megadása olyan formában, hogy annak értéke 60 ml/perc-nél nagyobb, vagy sem. Ez a gyakorlat az onkológiai ellátás területén nem felel meg a nemzetközi ajánlásnak. A krónikus veseelégtelenség súlyossága a GFR értékkel jellemezhető. A súlyossági fokozatokat – melyeket nemzetközi ajánlásnak lehet tekinteni – az

1. táblázat. A krónikus veseelégtelenség súlyosságának számszerű jellemzése a GFR-csökkenés mértéke alapján

Súlyosság	Leírás	GFR (ml/perc/1,73 m ²)
1	GFR-csökkenéssel nem járó állapot	≥ 90
2	enyhe GFR-csökkenés	60–89
3	mérsékelt GFR-csökkenés	30–59
4	súlyos GFR-csökkenés	15–29
5	végstádiumú veseelégtelenség	< 15, vagy dialízis



1. ábra. A szérumban lévő kreatininkoncentráció csak előrehaladott GFR-csökkenés esetében kezd fokozottá válni

1. táblázat mutatja (21). Az ajánlás szöveges részében hangsúlyozzák, hogy a [kreat] meghatározása a vese-funkció megítélésére elégtelen, nem megfelelő. A [kreat] ugyanis – közismerten – sokáig nem fokozódik, amikor a GFR – akár már 40%-kal – csökkent (1. ábra). Levey és mtsai (20) összevetették a [kreat] és a C_{kreat} értékét és megállapították, hogy a vizsgált egyének 40%-ában kórosan csökkent GFR mellett a [kreat] a referenciatartományon belül maradt. A [kreat]-t a GFR mellett számos tényező, mint a testtömeg, az izomtömeg, a diéta, különféle gyógyszerek, az életkor és a nem is befolyásolja. Így lehetséges például, hogy a [kreat] ugyanúgy 105 mmol/l egy 90 kg-os 30 éves férfiban, akinek GFR-je 110 ml/perc, mint egy 75 éves és 65 kg-os asszonyban, akinek GFR-je csak 40 ml/perc (6).

GFR-MEGHATÁROZÁS ÉS C_{KREAT}

A GFR pontos meghatározása viszonylag körülményes módszerekkel, inulin, ⁵¹Cr-EDTA, Tc^{99m}-DTPA, vagy ¹²⁵I-iothalamat clearance méréssel lehetséges. A napi klinikai gyakorlatban a számított C_{kreat} terjedt el inkább. A C_{kreat} kiszámítása elsősorban a Cockcroft-Gault (C-G) képlet alapján történik, de több más képlet is rendelkezésre áll. A C-G képletet 249 férfi mérési adatai alapján

¹ International Society for Geriatric Oncology, European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group (SIG) on Cancer Care, Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group

2. táblázat. Nefrológiai ajánlások idős, daganatos betegek ellátásában

- A hidratáltság és a vesefunkció felmérése, a beadandó gyógyszerek dózisének megválasztása.
- Ezen ajánlások a daganatos betegekre általában vonatkoznak, de különösen figyelembe veendő az urogenitális rendszer daganataiban, valamint ciszplatinkezelések előtt és után.
- Idős és malignus daganatban szenvedő, valamint kemoterápia alatt álló betegekben a [kreat] önmagában alkalmatlan a vesefunkció megítélésére.
- A C-G képlettel a C_{kreat} -t elég megbízhatóan meg lehet határozni 65 éves életkor alatt. Ennél idősebbekben az aMDRD képlet megbízhatóbb.
- Extrém obesitasban, súlyos cachexiás betegben, nagyon alacsony és nagyon magas [kreat] eseteiben a C-G képlet sem megbízható. Ilyenkor exogén indikátor (pl. inulin, ^{51}Cr -EDTA) használata jön szóba.
- Idős, beszűkült vesefunkciójú daganatos betegekben lehetőleg olyan citosztatikum választandó, melynek kiürülése nem a vesefunkciótól függ.
- Ha mégis nefrotoxikus szerre esik a választás, akkor álljon rendelkezésre megfelelő renoprotektív módszer.
- Kerüljük más vesekárosodást okozó szerek (pl. aminoglikozidok, nem-szteroid gyulladásgátlók, biszfoszfonátok) együtt adását nefrotoxikus citosztatikumokkal.

szerkesztették (5) egy amerikai veterán kórházban. A képlet a következő:

$$\text{becsült } C_{\text{kreat}} (\text{ml/perc}) = [(140 - \text{életkor}) \times \text{tömeg (kg)}] / [72 \times \text{kreat. konc.}] (\times 0,85 \text{ nőkben}).$$

A képletben a kreatininkoncentráció mg/dl-ben szerepel (mmol/l/88,4 = mg/dl).

A C-G képlet alkalmas a daganatos betegek vesefunkciójának megítélésére. A képlettel számolt GFR viszont megbízhatatlan túlsúlyos, vagy ödémás betegekben (33). Enyhén beszűkült vesefunkció mellett a C-G képlet kissé alacsony (24), súlyosan beszűkült vesefunkció mellett pedig valamivel magasabb GFR-t ad meg (8). 75 éves kor felett a képlet alábecsüli a GFR-t (8). Más szerzők viszont a C-G képlettel számított GFR-t minden életkorban megbízhatónak tartják a csökkent vesefunkció igazolására (31). A C-G képlet tehát sokszor nem elég pontos, de a lényeg mégis az, hogy a képlettel becsült C_{kreat} sokkal pontosabban tükrözi a vesefunkciót, mint a [kreat]. Sok, még klinikailag látens veseelégtelen betegben (főként 2-es súlyossági fokozat, 1. táblázat) referenciatartományon belüli [kreat] mérhető (15).

A C-G képlet mellett számos más formulát is kifejlesztettek a C_{kreat} kiszámítására: Jelliffe, Wright, Martin, MDRD7 és aMDRD formula (15). Bizonyos betegcsoportokban valamennyi formulának előnyei és hátrányai vannak. Leginkább a C-G és az aMDRD képlet használható az idős rákbetegek vesefunkciójának becslésére. A C-G képlet alkalmazása egyszerű, az aMDRD számítás számítógépet feltételez. Az aMDRD képlete:

$$\begin{aligned} \text{becsült } C_{\text{kreat}} (\text{ml/perc}/1,73 \text{ m}^2) = \\ = (186 \times [\text{kreat. konc. (mg/dl)}])^{-1,154} \times \\ [\text{életkor (év)}]^{-0,203} (\times 0,742 \text{ nőkben}) (\times 1,21 \text{ afroamerikaiakban}). \end{aligned}$$

Az eddigi tapasztalatok szerint 65 év felett az aMDRD, 65 év alatt a C-G képlet pontosabb. Az aMDRD képlet-

tel becsült C_{kreat} segítségével idős daganatos betegek ($n=1435$) mintegy 60%-ában mértek beszűkült vesefunkciót, miközben a [kreat] csak 5%-ukban bizonyult fokozottnak (1). A 2. táblázat tartalmazza az idős, daganatos betegségben szenvedő és nefrotoxikus citosztatikus kezelésbe bevonni kívánt betegek néhány nefrológiai vizsgálati és kezelési javaslatát.

VESEELÉGTELENSÉG ELŐFORDULÁSA TÜDŐRÁKOS BETEGEK KÖRÉBEN

Az IRMA vizsgálatban (16) 445 tüdőrákos (bármilyen hisztológiai típusú és stádiumú, rosszindulatú tüdődaganatban szenvedő) beteg vesefunkcióját elemezték. Az elemzésbe nem vontak be 18 évesnél fiatalabbakat és végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőket. A bevont tüdőrákos betegek között egyaránt szerepeltek olyanok, akik még nem kaptak, és olyanok, akik már kaptak kemoterápiát. A vesefunkciót a C-G és az aMDRD képletek alapján értékelték. A vesefunkció zavarát a nemzetközi ajánlás szerint 1–5. súlyossági kategóriák szerint elemezték (1. táblázat). A betegek átlagéletko-

3. táblázat. 445 tüdőrákos beteg vesefunkció szerinti megoszlása a C-G és az aMDRD képletekkel számolva (3)

Súlyosság*	C-G C_{kreat} ml/perc		aMDRD C_{kreat} ml/perc/1,73 m ²	
	N	%	N	%
1	138	31	173	39
2	172	39	173	39
3	95	21	73	16
4	9	2	3	1
5	0	0	0	0
Ismeretlen	31	7	23	6
	445	100	445	100

*lásd 1. táblázat

²aMDRD: abbreviated modification of diet in renal disease (22)

ra 61,1 év, a férfi/nő arány pedig 2,37 volt. A 3. táblázat mutatja, hogy milyen volt a betegek vesefunkció szerinti megoszlása a kétféle képlettel számolva.

A 445 beteg közül mindösszesen 64 betegben (14,4%) mértek 110 mmol/l-nél magasabb [kreat]-t, pedig – mint a fenti táblázat adataiból kiolvasható – a betegek mintegy 60%-ában (2–4. súlyossági fokozatok) a vesefunkció kóros mértékű beszűkülése állt fenn. 358 betegben mértek referenciatartományon belüli [kreat]-t, közöttük minden másodikban 90 ml/perc alatti volt a C_{kreat} . A két képlettel számolt értékek egyébként csak kismértékben tértek el egymástól.

TÜDŐRÁKOS BETEGEK SZÁMÁRA ELRENDELT DAGANATELLENES GYÓGYSZEREK ÉS A VESEFUNKCIÓ

A 445 tüdődaganatos beteg 86%-a kapott valamilyen daganatellenes szert. Egy beteg átlagosan több, mint egyfélét. A javasolt antineoplasztikus gyógyszerek listáját a 4. táblázat tartalmazza. A szerek több mint fele a gyártók ajánlásai szerint vesefunkció-zavarban redukált dózisban adandó. A betegek 78%-a legalább egy olyan szert kapott, ami dózisredukciót igényel.

A vizsgálat azt is igazolta, hogy a 382 tüdőrákos beteg mintegy 20%-a úgy részesült potenciálisan nefrotoxikus daganatellenes gyógyszerterápiában, hogy közben a kiindulási GFR kisebb volt, mint 60 ml/perc (a veseelégtelenség 3., vagy magasabb súlyossági fokozata).

A CISPLATIN NEFROTOXICITÁSÁNAK MECHANIZMUSA (18)

A ciszplatin döntően a vesén át ürül ki. Beadása után nagy arányban kötődik plazmafehérjékhez, a szabadon maradt rész – köszönhetően az alacsony molekulatömegnek és az elektromos semlegességnek – szabadon filtrálódik a glomerulusokban. Nincs érdemleges tubuláris reabszorpciója, vagy szekréciója. A ciszplatin nagy arányban akkumulálódik a vesecortexben, koncentrációja ebben a szövetben a plazmakoncentráció többszöröse. A proximális tubulusok, ezen belül is a leszálló vastag szegment (S3) epitelsejtjeiben halmozódik fel, a citoszolban és számos sejtorganelumban. A ciszplatin renális felhalmozódása összefügg az epitelsejtek oxigénfelhasználásával. A sejtekben felhalmozott ciszplatin makromolekulákhoz kötötten fordul elő, és így már nem mutagén hatású. A vizelettel ürülő forma ismét szabad, változatlan szerkezetű és mutagén.

Ciszplatin okozta nefrotoxicitás kialakulása során a vese vérátáramlása és a GFR fokozatosan csökken, a csökkenés részben, vagy teljesen irreverzibilis. Bizonyos esetekben, ha a nefrotoxicitást időben észlelik és a szert nem adják be újra, a vesefunkció teljesen rendeződhet, másokban a vesefunkció így is irreverzibilisen

4. táblázat. 382 tüdőrákos betegnek felírt 644 daganatellenes gyógyszerrendelvényen szereplő 26 gyógyszer felírási gyakorisága, dózisredukciós igénye (a vesefunkció beszűkülése esetében) és potenciális nefrotoxicitása

Név	Felírás gyakorisága	Dózisredukció előírva	Potenciális nefrotoxicitás
Gemcitabine	122 (19%)	Nem	Igen
Carboplatin	108 (17%)	Igen	Igen
Cisplatin	105 (16%)	Igen	Igen
Vinorelbine	70 (11%)	Igen	Nem
Docetaxel	60 (9%)	Igen	Nem
Paclitaxel	60 (9%)	Nem	Igen
Etoposide	41 (6%)	Igen	Nem
5-FU	9 (1,4%)	Nem	Nem
Irinotecan	9 (1,4%)	?	Igen
Doxorubicin	9 (1,4%)	Nem	Igen
Ifosfamide	9 (1,4%)	Igen	Igen
Oxaliplatin	8 (1,2%)	Nem	Igen
Zoledronate	8 (1,2%)	Igen	Igen
Pemetrexed	7 (1,1%)	?	Igen
Mitomycin C	4 (0,6%)	Igen	Igen
Capecitabine	2 (0,3%)	Igen	Nem
Gefitinib	2 (0,3%)	?	Igen
Topotecan	2 (0,3%)	Igen	Igen
Vinflunine	2 (0,3%)	?	?
Cytarabin	1 (0,2%)	Igen	Igen
Cyclophosphamid	1 (0,2%)	Igen	Nem
Cetuximab	1 (0,2%)	?	Igen
Exemestan	1 (0,2%)	Nem	Nem
Methotrexate	1 (0,2%)	Igen	Igen
Raltitrexed	1 (0,2%)	Igen	Nem
Trastuzumab	1 (0,2%)	?	Igen

károsodik. A GFR-csökkenés pontos mechanizmusa nem ismert. Az epitelsejtek visszafordíthatatlan károsodása a ciszplatin hatására aktiválódó apoptózisnak és a TNF α -szintézis által közvetített nekrozisnak tulajdonítható. A betegek jelentős részében a glomerulo-tubuláris egyensúly megbomlásának jeleként polyuria, sóvesztés és következményes exsiccosis alakul ki (14). A polyuria már az első 24 órában fellép és az első 4 napon fenn is marad. A következmény nem ritkán súlyos hypovolaemia, hypotonia és keringési shock. Jellemző a ciszplatinkezelést követő hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypocalcaemia, valamint renális (distalis) tubularis acidosis. Az elektrolitzavarok a renális tubuláris reabszorpció zavarával függenek össze. A hypokalaemia, a hypocalcaemia és az acidosis, valamint a hypotonia hozzájárulhatnak szívritmuszavarok kialakulásához és hirtelen halál bekövetkeztéhez.

CISPLATIN OKOZTA NEFROTOXICITÁSRA HAJLAMOSÍTÓ TÁRSBETEGSÉGEK Tüdőrákos betegekben (25)

A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján 38, IIIB-IV. stádiumú tüdőkarinómás betegben a [kreat] rutinszerű mérései mellett cisplatinkezelés (75 mg/m^2) előtt $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPTA-clearance módszerrel meghatároztuk a GFR-t (25). A 38 beteg közül 23-ban a cisplatin beadása után azotaemia alakult ki, 15 beteg mindvégig megőrizte a fiziológiás [kreat]-t. A két alcsoportban az átlagos életkor és a férfi/nő arány hasonló volt. A cisplatinkezelés után azotaemiássá váló betegek cisplatin előtti GFR-értéke szignifikánsan alacsonyabb, $42,4 \pm 2,3 \text{ ml/perc/m}^2$ volt szemben az azotaemiássá nem váló csoport $56,9 \pm 2,7 \text{ ml/perc/m}^2$ -es GFR-értékével ($p < 0,05$). Hangsúlyozandó, hogy minden egyes beteg cisplatin előtti [kreat]-ja a referenciatartományon belül volt ($< 106 \text{ mmol/l}$). Azt a következtetést vontuk le, hogy tüdőrákos betegeink legalább felében, normális [kreat] mellett is, a cisplatin általi nefrotoxicitás fokozott kockázata állhat fenn. A fokozott kockázat valószínűleg előre jelezhető a GFR már kiinduláskor is alacsonyabb értékével.

Ezután retrospektív módon elemeztük a Klinikán 2006-ban cisplatinnal kezelt betegeink klinikai és laboratóriumi adatait. Összesen 242 beteg kórtörténetét tekintettük át. Valamennyi beteg kiindulási [kreat]-ja normális volt. A betegek 1–4 ciklus cisplatinkezelésen estek át. A nefrotoxicitást a cisplatin után megjelenő azotaemia alapján azonosítottuk. Azotaemia főként olyan tüdőkarinómás betegekben lépett fel, akik egyidejűleg hypertóniában és ischaemiás szívbetegségben ($n = 110$, köztük azotaemiás lett 20,9%), vagy diabetes mellitusban és ischaemiás szívbetegségben ($n = 52$, köztük azotaemiás lett 30,8%) is szenvedtek. Azon tüdőrákos betegek körében, akik mentesek voltak a fenti társbetegségektől, cisplatin okozta nefrotoxicitás csak alacsony arányban lépett fel ($n = 80$, köztük azotaemiás lett 7,5%). A cisplatin-kemoterápia megszakításaért a nefrotoxicitás volt felelőssé tehető a komorbiditástól mentes betegek 14%-ában, a hypertóniás és ischaemiás szívbeteg 38%-ában, míg a diabeteses és ischaemiás szívbeteg 75%-ában. Minden egyes kezelési ciklusban igazolható volt, hogy a komorbid, de nem azotaemiás tüdőrákos betegek átlagos [kreat]-ja a soron következő cisplatinkezelés nyomán a kóros tartományba emelkedett. Ez a jelenség a komorbiditásmentes betegcsoportban nem mutatkozott. Az is kiderült, hogy a 4. ciklus cisplatin előtti C_{kreat} érték a komorbiditásmentes csoportban csak 4%-kal, a két komorbid csoportban viszont 16 és 18%-kal maradt el az 1. ciklus előtti értékhez képest. Vagyis a komorbid betegekben – még ha kezelhetők maradtak is – az emelkedő számú cisplatinkezelések nyomán a C_{kreat} meredebben csökkent, mint a komorbiditástól mentes

betegek körében. (A [kreat] a 4. ciklus előtt is minden egyes betegben a referenciatartományon belül volt.)

A három betegcsoport között nem volt statisztikai különbség az életkorban (56–62 év), a férfi/nő arányban, a testtömeg-indexben, az egy kezelés alatt beadott, valamint a kumulatív cisplatin dózisban, a ciklusok átlagos számában, a cisplatinnal kombinációban adott citosztatikumok összetételében, a vérnyomásban és a pulzusszámban.

Eredményeinkből levonható az a következtetés, hogy a cisplatin okozta nefrotoxicitás gyakori az általunk kezelt idősebb életkorú, IIIA-IV. stádiumú tüdődaganatos, nem azotaemiás betegek között annak ellenére, hogy a hazánkban cisplatinkezelés előtt, alatt és után jelenleg szokásos, „tradicionális” hidratáció minden beteg esetében megtörtént. E mellékhatás túlnyomórészt a kardiovaszkuláris betegségben, valamint diabetes mellitusban szenvedő tüdődaganatos betegeket veszélyezteti. A fokozott nefrotoxicitás miatt a komorbid betegek nem részesülhetnek optimális és teljes kemoterápiában. A fokozott vesekárosodási kockázat valószínűleg előre jelezhető a GFR-nek a cisplatinkezelés megindítása előtti meghatározásával.

A hypertónia (12) és a diabetes mellitus (28) egyaránt a vese öregedésének felgyorsulásához vezet. A vese öregedése megnyilvánul a vérátáramlás és a GFR fokozatos csökkenésében (9), valamint a különféle vesekárosító tényezőkkel szembeni fokozott érzékenységekben (34). Feltételezzük, hogy a mi megfigyelésünk kóreléleti alapját e jelenség képezi.

A CISPLATIN OKOZTA NEFROTOXICITÁS MEGELŐZÉSE

Az 1970-es évek végén, amikor a cisplatint bevezették, a kezelt betegek 70%-ában akut veseelégtelenség lépett fel (23). Később hidratációval a nefrotoxicitás csökkenthetőnek bizonyult, de veseelégtelenség továbbra is sok betegben megjelent a kezelés után (7). A vizelet cisplatin koncentrációjának csökkentését mannitollal (10, 11) és furosemiddel (27) próbálták elérni. Igazolták azonban, hogy mindkét szer inkább súlyosbítja, mint mérsékli a cisplatin okozta nefrotoxicitást (2, 19, 30).

Ozols és mtsai (26) használtak először hypertóniás sóoldatot a cisplatin vivőszereként. Ha a szert 3%-os NaCl-oldatban adták, vesetoxicitás (C_{kreat} -csökkenés) nem lépett fel. Mások a teljes dózist frakcionáltan juttatták be, mivel a toxikus hatás inkább az egy időben beadott mennyiségtől függ (32). Később megkísérelték a vesekárosodás kivédését atrialis nátriuretikus faktoral, glicinnel, dietil-ditiokarbamáttal, Ca-csatorna-blokkolókkal, cimetidinnel, Na-tioszulfáttal, glutationnal és más szulfhidril-vegyületekkel. Ezek közül egyedül a Na-tioszulfát bizonyult hatásosnak (13). A szert engedélyezte az amerikai gyógyszerészeti hatóság (FDA) is, de igen drága és egyelőre nem zárták ki biztonsággal, hogy nem csökkenti-e a cisplatin tumorelles hatását.

A CISPLATIN VESETOXIKUS HATÁSÁNAK MEGELŐZÉSE AZ EURÓPAI KLINIKAI GYÓGYSZERÉSZETI TÁRSASÁG AJÁNLÁSA ALAPJÁN (18)

1. A cisplatin adása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg euvolaemiás-e. (Az ajánlás nem részletezi, hogy milyen vizsgálatokat kell végezni ennek megállapításához.)
2. Minden egyes cisplatinkezelés előtt meg kell becsülni a C_{kreat} -ot 65 éves kor alatt a C-G, 65 éves kor felett az aMDRD képlettel (ld. fenn). A cisplatinkezelésre való alkalmasság önmagában a [kreat] alapján nem ítéltető meg!
3. A cisplatin beadását megelőző 12 órában óránként 100 ml 0,9%-os NaCl-oldat infúziójával (1200 ml) el lehet érni, hogy már a cisplatin beadásának megindításakor is legalább 100 ml/óra sódiurézis álljon fenn (ez szerepel a gyártók ajánlásában is). Folyamatos sóinfúzió folytatandó a cisplatin beadása utáni első 24, sőt 48–72 órában is. A 2–3. napon, ha a táplálékkal elfogyaszt a beteg ennek megfelelő mennyiségű NaCl-ot és vizet, az infúziótól el lehet tekinteni (dietikus tanácsát kikérni).
4. A 3–5. napon (nem 1 hét múlva) érdemes meghatározni a [kreat]-t.
5. 40–80 mmol-nyi magnéziumpótlás adandó minden ciklus során.
6. A cisplatin kifejezetten emetogén, a különféle antiemetogének alkalmazása mellett is gondolni kell az étvágytalanság, sőt hányás és a cisplatin által keltett

polyuria együttes kiszáradást keltő (nefrotoxicitást fokozó) hatására.

Az Európai Klinikai Gyógyszerészeti Társaság ajánlása táblázatos formában a 5. táblázatban olvasható.

A fenti ajánlástól a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájának gyakorlata 2006-ben több ponton is eltért. Egyrészt nem számoltuk ki a C_{kreat} -ot, nem vizsgáltuk tüzetesen az euvolaemiát (vérnyomást és pulzust mértünk), nem mértük a vizeletmennyiséget sem a kezelés előtt, sem utána. A cisplatin előtt 1–2 órán át a betegek 1000–1500 ml sóinfúziót kaptak, és a kezelés után ugyancsak kb. ilyen ütemben további mintegy 1500 ml sóinfúzió következett. (A 2. ábra mutatja, hogy 1 liter fiziológiás só infúziója után a vizeletürítés még hosszú órákig nem fokozódik) (3). A kezelés végén a betegek a mai napig mannitolt kapnak „zárásként”. Többségük a kezelés után otthonába távozik, és ismét csak 1 hét múlva érkeznek a vérékép (és más labor-) kontrollvizsgálatokra.

A jelen hazai onko-pulmonológiai gyakorlatban – tudomásunk szerint – döntően a [kreat] és az ureakoncentráció alapján ítélik meg a vesefunkciót. A cisplatin (és rendszerint más kemoterapeutikum) beadására érkező, többségében anorexiás, sok kilogrammos testsúlyvesztéssel élő betegek a kezelés napján, korán reggel lépnek be az intézmények épületébe, reggelit nem fogyasztva, utazás után, köztük sokan a reggeli diuretikum bevétele után. Sok idős tüdőrákos beteg diabeteses. Ilyen betegekben a referenciatartományon belüli szérumszintű kreatininkoncentráció félrevezeti az orvost a veseműködés valóságos mértékét illetően, ugyanis a betegek izomtömege és izomműködése csökkent és étrendi állati fehérjebevitelük is az élettani mérték alatti.

5. táblázat. A cisplatin okozta nefrotoxicitás megelőzése az Európai Klinikai Gyógyszerészeti Társaság ajánlása szerint (2)

Beadás előtt

1. A GFR megbecslése a Cockcroft-Gault, vagy az aMDRD képlettel.
2. Az euvolaemia biztosítása.

A dózis megválasztása

1. A cisplatindózis megválasztása a C_{kreat} alapján.

Cisplatin beadásának módja

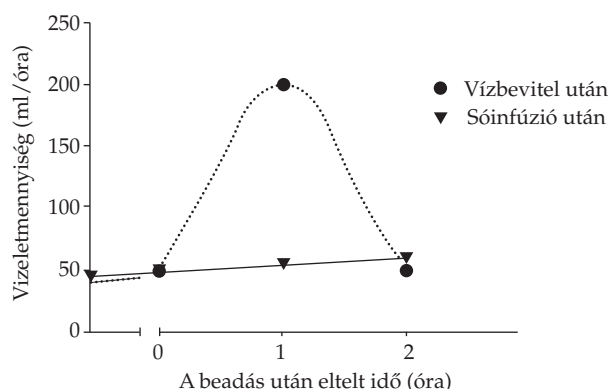
1. A cisplatininfúzió legyen lassú.

Hidratáció

1. Olyan mennyiségű és ütemű sóinfúzió adandó, amely bőséges sódiurézist idéz elő (sódiourézis: ~1%-os Na^+ -koncentrációjú vizelet, 100–200 ml/óra).
2. 3–4 liter/24 óra vizeletmennyiséget kell biztosítani a cisplatin beadását megelőző napon, valamint a rákövetkező 2–3 napon.
3. Ne használjunk diuretikumokat, sem mannitolt, sem furosemidet.
4. Ha a beteg egyébként pl. hypertonia miatt diuretikus kezelés alatt áll, azt nem kell felfüggeszteni.

A beadás után

1. Minden cisplatin-ciklusban a szer beadása után 3–5 nappal történjen [kreat]-meghatározás.
2. A magnéziumkoncentrációt ellenőrizni kell, és ha a szint csökkent, a magnéziumot pótolni kell.
3. El kell kerülni egyéb nefrotoxikus gyógyszerek adását (aminoglikozidok, nem szteroid gyulladásgátlók, zoledronate, jódos röntgen-kontrasztanyagok).
4. A következő cisplatin-adás előtt C_{kreat} -meghatározás történjen.



2. ábra. Egy liter 0,9%-os NaCl bevétele után 1–2 órával a vizeletürítés még nem fokozódik

Mindezek, valamint a nemzetközi ajánlás (15) alapján további vizsgálatok végzendők annak tisztázására, hogy idősödő és előrehaladott tüdőrákos betegekben:

1. Milyen $C_{\text{ kreat}}$ érték felett indikálhatunk cisplatint 75 mg/m² dózisban?
2. A $C_{\text{ kreat}}$ a megfelelő előhidralás után meghatározott érték, vagy a beteg nem előhidralt $C_{\text{ kreat}}$ értéke, mely előhidralással valószínűleg javítható?
3. Milyen beavatkozásokkal csökkentjük a túlhidralást a keringési- és vesebetegségben szenvedő, tüdőrákos és cisplatinkezelést igénylő betegekben?

Az nem kétséges, hogy a sóinfúzió, a sódiurézis és az euvoaemia csökkenti a cisplatin nefrotoxicitását. A volumenterhelés szükséges és elégséges mértékének megválasztása azonban ugyancsak kulcskérdés, mert nemritkán szív-érrendszeri betegségben és diabetes mellitusban, valamint kezdődő veseelégtelenségben szenvedő betegek hidralásáról kell dönteni.

IRODALOM

1. Aapro M, Launay-Vacher V, Lichtman S, et al. A report from a SIOG Task Force on Renal Safety in the Elderly. SIOG Newsletter 1, 2005
2. Al-Sarraf M, Fletcher W, Oishi N, et al. Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma: a southwest oncology group study. Cancer Treat Rep 66:31–35, 1982
3. Bálint P. Az orvosi élettan tankönyve. Medicina, 1974
4. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. N Engl J Med 307:652–659, 1982
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16:31–41, 1976
6. Cohen SH, Abesamis C, Zangi I, et al. Body elemental composition: comparison between black and white adults. Am J Physiol 232: E119–E122, 1977
7. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med 87:293–298, 1977
8. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, et al. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. Kidney Int 65:649–653, 2004

9. Greenfield Z, Baylis C. Aging and the renal circulation. In: Advances in Organ Biology, Vol. 9. JAI Press, 2000, pp. 255–274
10. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, et al. High dose cisplatinium diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer 39:1372–1381, 1977
11. Heidemann HTH, Gerkens JF, Jackson EK, Branch RA. Attenuation of cisplatin induced nephrotoxicity in the rat by high salt diet, furosemide and acetazolamide. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 329:201–205, 1985
12. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. Curr Opin Nephrol Hypertens 17:266–270, 2008
13. Howell S, Pfeifle C, Wung W, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. Ann Intern Med 97:845–851, 1982
14. Hutchinson FN, Perez EA, Gandara DR, et al. Renal salt-wasting in patients treated with cisplatin. Ann Intern Med 108:21–25, 1988
15. Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. Ann Oncol 18:1314–1321, 2007
16. Launay-Vacher V, Etessami R, Janus N, et al (the Renal Insufficiency Anticancer Medications – IRMA – Study Group). Lung cancer and renal insufficiency: prevalence and anticancer drug issues. Lung 187:69–74, 2009
17. Launay-Vacher V, Izzedine H, Rey JB, et al. Incidence of renal insufficiency in cancer patients and evaluation of information available on the use of anticancer drugs in renally impaired patients. Med Sci Monit 10: CR209–CR212, 2004
18. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, et al. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Cancer Chemother Pharmacol 61:903–909, 2008
19. Lehan D, Winston A, Gray R, Daskal Y. The effect of diuretic pretreatment on clinical morphological and ultrastructural cisplatinium induced nephrotoxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5:1393–1399, 1979
20. 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
21. Levey AS, Eckhardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 67:2089–2100, 2005
22. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol 11:155A (Abstr. 0828), 2000
23. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. Am J Med 65:307–314, 1978
24. Marx GM, Blake GM, Galani E, et al. Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulas in estimating renal function in elderly patients. Ann Oncol 15:291–295, 2004
25. Máthé C, Bohács A, Duffek L, et al. Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. Eur Respir J erj00551-2010, Epub ahead of print
26. Ozols RF, Ostchega Y, Myers CF, Young RC. High-dose cisplatin in hypertonic saline in refractory ovarian cancer. J Clin Oncol 3:1246–1250, 1985
27. Pera MF Jr, Zook BC, Harder HC. Effect of mannitol or furosemide diuresis on the nephrotoxicity and physiological disposition of cis-dichlorodiammine platinum (II) in rats. Cancer Res 29:1269–1278, 1979
28. Perkins BA, Krolewski AS. Early nephropathy in type I diabetes: the importance of early renal function decline. Curr Opin Nephrol Hypertens 18:233–240, 2009
29. Ries L, Kosary C, Hankey B (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975–1995. National Cancer Institute, National Institutes of Health. Bethesda, MD, 1998
30. Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RL, et al. Saline, mannitol and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity. A randomized trial. Cancer Chemother Pharmacol 52:13–18, 2003

31. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 163:356–360, 2003
32. Thomas F, Seronie-Vivien S, Gladieff L, et al. Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs: application to carboplatin. *Clin Pharmacokinet* 44:1305–1316, 2005
33. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, et al. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 46:233–241, 2005
34. Yamamoto K, Shimokawa T, Yi H, et al. Aging accelerates endotoxin-induced thrombosis: increased responses of plasminogen activator inhibitor-1 and lipopolysaccharide signaling with aging. *Am J Pathol* 161:1805–1814, 2002
35. Yancik R, Ries LA. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 14:17–23, 2000