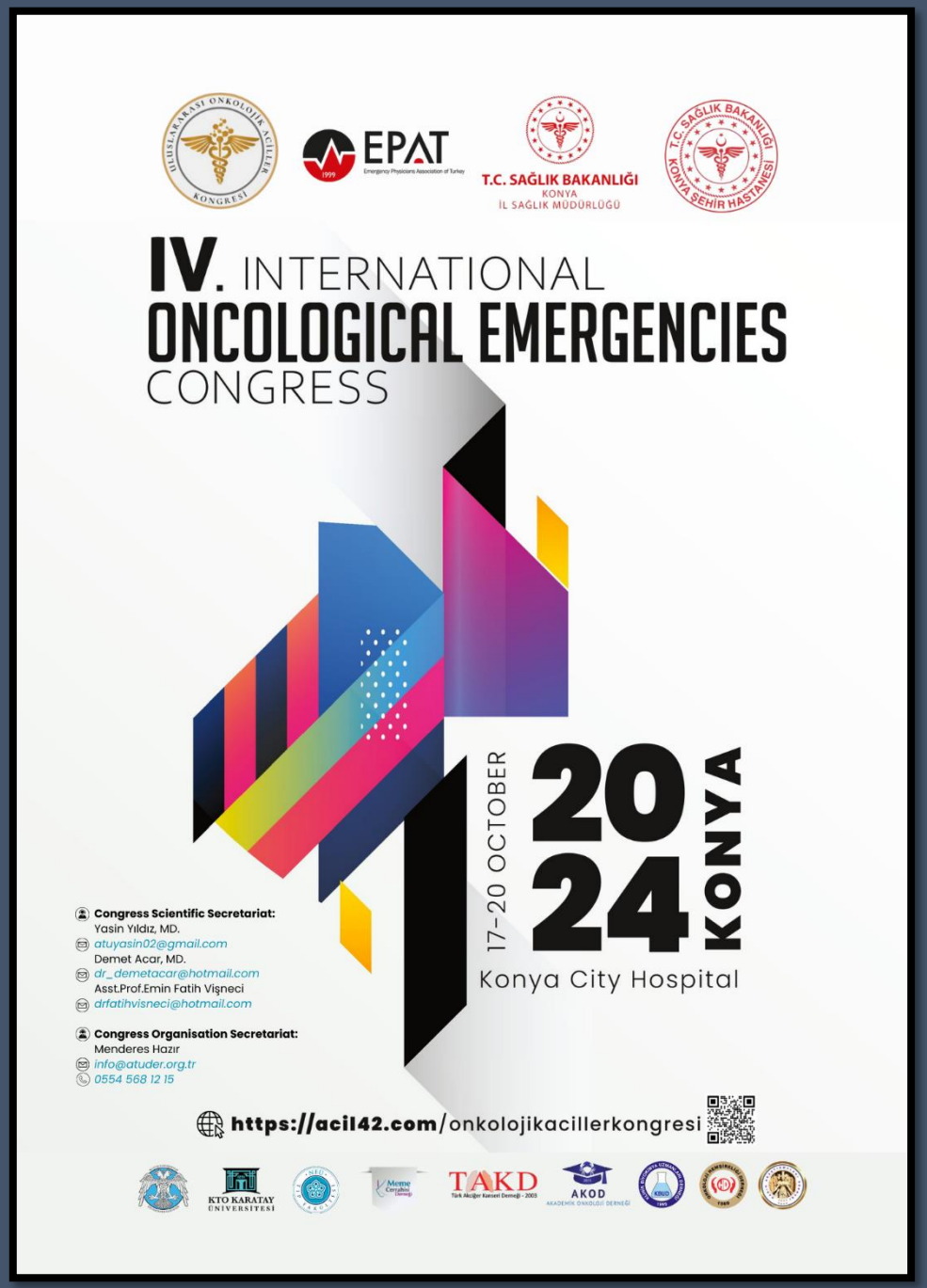
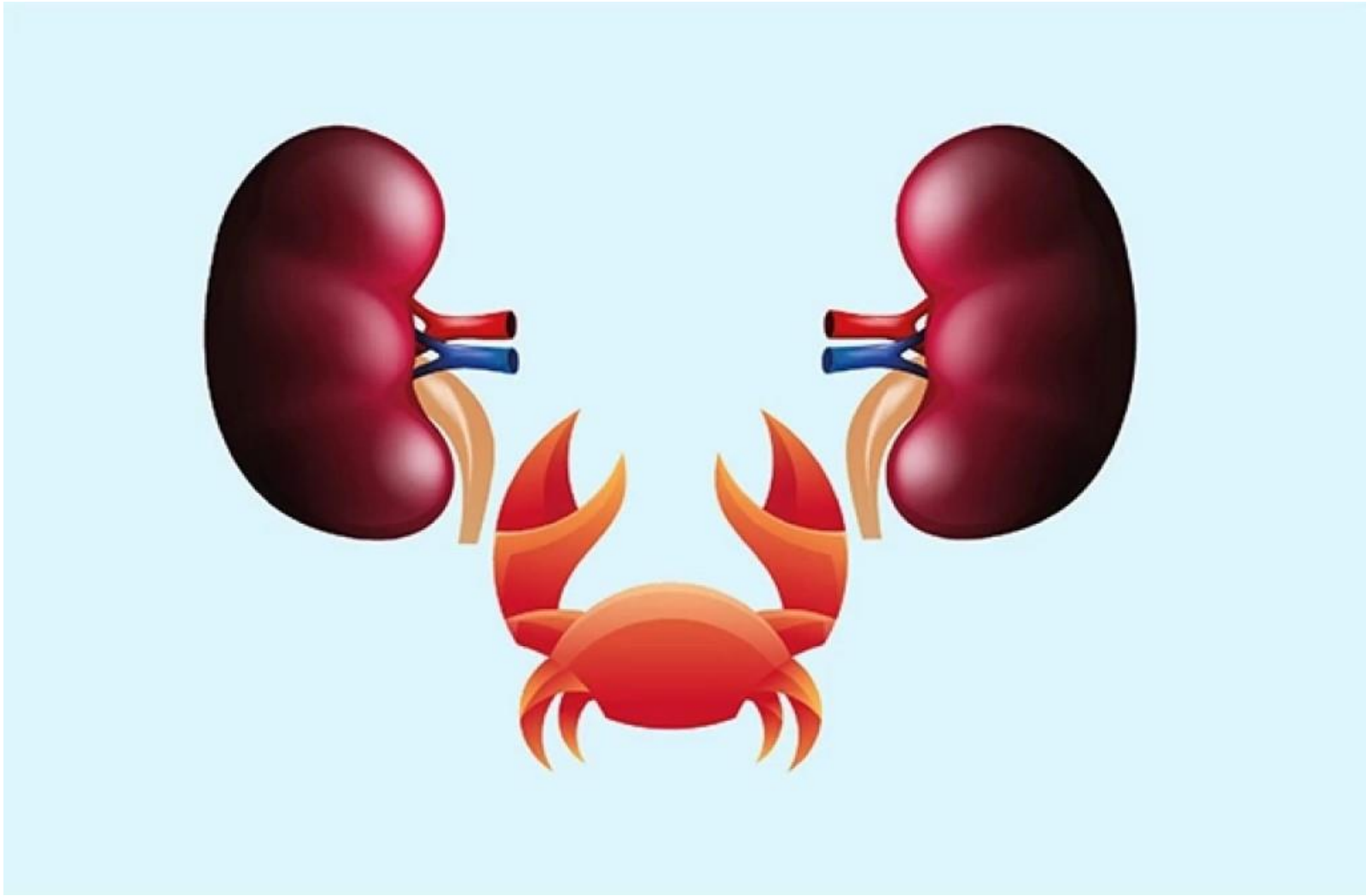

EPAT
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
IV. INTERNATIONAL
ONCOLOGICAL EMERGENCIES
CONGRESS
17-20 OCTOBER
2024
KONYA
Konya City Hospital
Congress Scientific Secretariat:
Yasin Yıldız, MD.
atuyasin02@gmail.com
Demet Acar, MD.
dr_demetacar@hotmail.com
Asst.Prof.Emin Fatih Vişneci
drfatihvisneci@hotmail.com
Congress Organisation Secretariat:
Menderes Hazır
info@atuder.org.tr
0554 568 12 15
https://acil42.com/onkolojikacillerkongresi
KTO KARATAY ÜNİVERSİTESİ
TAKD
AKOD

KEMOTERAPÖTİKLERE BAĞLI AKUT BÖBREK HASARI



Dr. Mustafa TOPAL
Konya Şehir Hastanesi Nefroloji Kliniği

ONKONEFROLOJİ



ONKONEFROLOJİ

- Hipertansiyon
- Elektrolit/Asit-baz Dengesi Bozukluğu
- Proteinüri
- Glomerulopati
- Akut/Kronik İnterstisyel Nefrit
- Akut Böbrek Hasarı (TMA, Kristal Nefropati)
- Kronik Böbrek Hastalığı

ONKONEFROLOJİ

- Kemoterapötikler
- Hipovolemi
- Altta Yatan Böbrek Hasarı
- Nefrotoksik İlaçlar
- Radyokontrast Ajanlar/Radyoterapi
- Nefrektomi
- Üriner Obstrüksiyon
- Komorbid Hastalıklar

ONKONEFROLOJİ

- Tedavide Gecikme
- Artmış Hospitalizasyon
- Artmış Mortalite

Kitchlu, 2019; Lameire, 2005

AKUT BÖBREK HASARI

KDIGO sınıflaması

- Evre 1: *Kreatinin*de 0.3 mg/dl veya 1.5-1.9 kat artış
  *İdrar çıkışı*nın 6-12 saat <0.5 ml/kg/s
- Evre 2: *Kreatinin*de 2-2.9 kat artış
  *İdrar çıkışı*nın ≥ 12 saat <0.5 ml/kg/s
- Evre 3: *Kreatinin*de >3 kat artış veya >4 mg/dl veya RRT ihtiyacı
  *İdrar çıkışı*nın ≥ 24 saat <0.3 ml/kg/s veya ≥ 12 saat anüri

RİSK FAKTÖRLERİ

- Genel Risk Faktörleri
- Hastaya Bağlı Risk Faktörleri
- Böbreğe Bağlı Risk Faktörleri
- İlaçlara Bağlı Risk Faktörleri

GENEL RİSK FAKTÖRLERİ

- Kemoterapötikler
- Nefrotoksik İlaçlar (NSAİİ, kontrast, aminoglikozitler vb)
- Hipovolemi

HASTAYA BAĞLI RİSK FAKTÖRLERİ

- İleri Yaş
- Kadın?
- Eşlik Eden Hastalıklar (DM, HT, MM)
- İleri Karaciğer Yetmezliği
- Akut Böbrek Hasarı
- Kronik Böbrek Hastalığı

BÖBREĞE BAĞLI RİSK FAKTÖRLERİ

- Kardiyak Debinin %20-25
- Renal Cortex %80
- Medüller yüksek enerji ihtiyacı ve görece hipoksi
- Enzim ve Transport sistemlerinde genetik polimorfizm

İLAÇLARA BAĞLI RİSK FAKTÖRLERİ

- Tekrarlayan maruziyet
- Kümülatif doz
- Uygulama hızı
- Sıklık
- Kombinasyonlar

İntraglomerüler hemodinami (ACE, NSAİİ, Siklosporin)

Tübüler hücre toksisitesi (Aminoglikozit, Amfoterisin B)

Akut/kronik interstisyel nefrit (PPI, antibiyotikler)

Kristal nefropati (Asiklovir)

Kontrast

KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR

- Konvansiyonel Sitotoksik Ajanlar
- Hedefe Yönelik Ajanlar
- Biyolojik Ajanlar ve İmmünterapiler

KONVANSİYONEL KEMOTERAPÖTİKLER

- Platin bileşikleri
- Alkilleyici ajanlar
- Antimetabolitler
- Antitümör antibiyotikler
- Proteazom inhibitörleri
- İmmünmodülatör ilaçlar

Platin Bileşikleri

- Cisplatin:
    - Prototip
    - Yaygın
    - Etkili
    - Özellikle tekrarlayan dozlarda ABH
    - Hipomagnezemi
    - Nefrojenik DI
    - TMA
- Carboplatin: Daha az yan etki profili
- Oxaliplatin: ATN oldukça nadir

Alkilleyici Ajanlar

- Siklofosfamid:
  - Doz ve tedavi hızına bağlı hemorajik sistit
  - Uygunsuz ADHs
  - Doz ayarlaması?
- İfosfamid:
  - Nefrotoksisite daha olası
  - Özellikle çocuklar
  - Fanconi sendromu
- Melfalan:
  - Uygunsuz ADHs
- Streptozosin:
  - Proteinüri
  - Tübüler hasar
  - Doz bağımlı
  - 2-3 hafta sürebilir

Antimetabolitler

- Metotreksat:
  - Doz bağımlı ABH
  - Kristal nefropati
  - Uygunsuz ADHs (nadir)
- Pemetreksed:
  - Özellikle kombine terapilerde ABH
- Gemsitabin:
  - TMA
  - HT
- Klofarabin:
  - Proteinüri ve anüri ile seyreden, RRT gerektiren 2 vaka

Antitümör Antibiyotikler

- Daunorubisin/Doksorubisin:

  MDH

  FSGS

  TMA

- Mitomisin:

  Direkt nefrotoksik

  Doz bağımlı HÜS

- Bleomisin:

  Nefrotoksik olmamakla beraber doz ayarlaması gerektirir (pulmoner toksisite)

Proteazom İnhibitörleri

- Bortezomib:

  ATN ve TMA nadir

- Karfilzomib:

  ATN (%25?)

  TMA

- İksazomib:

  İleri böbrek hastalığında doz ayarı

  TMA (nadir)

İmmünmodülatör İlaçlar

- Talidomid:
  - GFR azalması MM ilişkili
  - Hiperkalemi
- Lenalidomid:
  - Doz ayarı
  - MDH, ATIN, Fanconi sendromu bildirilmiş
- Pomalidomid:
  - ABH (%5.9)
  - Nefrolitiasis

HEDEFE YÖNELİK AJANLAR

- Epidermal büyüme faktör inhibitörleri
- BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri
- Tirozin kinaz inhibitörleri
- BCL-2 inhibitörleri
- Anaplastik lenfoma kinaz inhibitörleri
- BRAF inhibitörleri
- Vasküler endotelyal büyüme faktör inhibitörleri
- Bruton tirozin kinaz inhibitörleri
- CDK 4/6 inhibitörleri
- Poli-adenozin difosfat riboz polimeraz inhibitörleri

Epidermal Büyüme Faktör (EGFR) İnhibitörleri

- Anti-EGFR monoklonal antikorlar:

  Setuksimab: Hipomagnezemi, hiponatremi, ABH, GN

  Panitumumab: Hipomagnezemi

- EGFR tirozin kinaz inhibitörleri:

  Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Dakomitinib, Osimertinib, Mobocertinib: Hipomagnezemi, hipokalemi, hipofosfatemi

  Gefitinib: NS

BCR-ABL Tirozin Kinaz İnhibitörleri

- Bosutinib: Hipofosfatemi, GFR azalması
- Dasatinib: Rabdomiyoliz, TMA, proteinüri
- İmatinip: ABH, KBH, hipofosfatemi

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

- Sorafenib/Sunitinib: Akut ve kronik TIN, hipofosfatemi, hipokalsemi
- Vandetanib: ABH, proteinüri, HT, hipokalsemi, hipomagnezemi
- Regorafenib: HT, proteinüri, hipofosfatemi, hiponatremi
- Lenvatinib: ABH, proteinüri, TMA

BCL-2 İnhibitörleri

- Venetoklaks: Tümör lizis sendromu

  Haftalık doz artışı ve Allopurinol kullanılması önerilir.

Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) İnhibitörleri

- Krizotinib: GFR azalması, renal kist oluşumu
- Alektinib: GFR azalması
- Lorlatinib: Proteinüri

BRAF İnhibitörleri

- Vemurafenib: GFR azalması, genelde geri dönüşümlü ABH
- Dabrafenib: ABH (daha nadir)

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör (VEGF) İnhibitörleri

- Bevacizumab: HT, proteinüri
- Aflibercept: HT, proteinüri, NS
- Ramucirumab: HT, proteinüri (daha nadir)

Bruton Tirozin Kinaz İnhibitörleri

- İbrutinib: ATIN, ABH

CDK 4/6 İnhibitörleri

- Abemaciclib: GFR azalması

Poli-Adenozin Difosfat Riboz Polimeraz İnhibitörleri

- Olaparib: GFR azalması (grup etkisi)
- Niraparip: HT

Biyolojik Ajanlar ve İmmünterapiler

- İnterferonlar: NS, ABH, TMA
- İnterlökin-2: Kapiller kaçış sendromuna bağlı ABH
- Kimerik Antijen Reseptörü- T Hücre Tedavisi: ABH
- İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri: İpilimumab+Nivolumab ABH (%5)

Renal manifestation associated with commonly used anticancer drugs and recent novel cancer therapies

Renal manifestation						
Tubular injury	**Glomerular injury**	**TMA**	**Fanconi syndrome**	**Proteinuria**	**AKI**	**Tubulointerstitial disease**
Anticancer agents						
Ifofamide	MitomycinC	Ipilimumab	Ifosfamide	Bevacizumab	Doxorubicin	Ipilimumab
Cisplatin	Doxorubicin	Bevacizumab	Lenalidomide	Carfilzomib	Nivobumab	Nivobumab
Doxorubicin	Actinomycin	Carfilzomib		Everolimus	Pembrolizumab	Pembrolizumab
Cetuximab	Bevacizumab	Bortezomib		Sirolimus	Cisplatin	Sorafenib
Panitumumab	Carfilzomib			Clofarabine	Carfilzomib	Sunitinib
Methotrexate	IFN-α			Vemurafenib	Sirolimus	Vemurafenib
Vemurafenib	Lenalidomide				Clofarabine	
Cirzotinib					Dabrafenib	
Everolimus					Vemurafenib	

TMA: thrombotic microangiopathy; AKI: acute kidney injury; IFN-α: interferon alpha

Summary of current and potential strategies for the management of cancer therapeutics- induced nephrotoxicity

Agent	Nephrotoxicity	Management	Potential Strategies
Platinum agents (Cisplatin)	AKI; CKD; Fanconi-like syndrome (hypomagnesemia, fanconi-like syndrome, hypocalcemia, proteinuria, hyperuricemia)	Hydration; Mannitol; Furosemide; Magnesium supplement	N-acetylcysteine; Inhibition of renal uptake transporters; Reducing inflammation response and cellular death; Use of DPP-4 inhibitors and pioglitazone; Appropriate dose of ACEi, ARB, CCB, aprepitant, thrombin inhibitor or PPI; Targeting GGT enzyme and GGT-associated inflammatory pathway; Activation of Pregnane X receptor; Use of sodium thiosulfate or probiotics; Tempol (an antidoxant)
Alkylating agents (Ifosfamide, cyclophosphamide)	Tubular damage (glucosuria, aminoaciduria; Polyuria, and proteinuria); Interstitial inflammation and renal fibrosis	Control total dose usage; Monitor and supplementation of electrolyte	N-acetylcysteine; Targeting oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis, DPP-4 or vasopressin V2 receptor and use of acetylcysteine
Antitumor antibiotics (Mitomycin C, Doxorubicin, Actinomycin)	AKI; Nephrotic syndrome; Endothelial cell and podocyte injury	Control total dose usage	Combination of cisplatin with mitomycin C, targeting oxidative stress, inflammatory, apoptosis. Inhibition of renal podocyte detachment (angiopoietin-like-3).
Antimetabolites cancer drugs (Methotrexate, Clofarabine)	Decreased GFR; Tubular injury; AKI; Proteinuria	Hydration; Alkalinization; Hemodialysis	Use of Glucarpidase; Targeting oxidative stress and inflammation, apoptosis; Inhibiting miRNA-145–5p-mediated oxidative stress; Targeting ER stress signaling; Restoring OAT3 expression; Use of Rebamipide or HA-230 adsorber; Targeting miR-181a; Use of camel milk, hesperidin and curcumin
EGFR inhibitors (Etuximab, Panitumumab	Tubular injury; Glomerupathy; Nephritic syndrome; Electrolyte disorder	Glucocorticoid; Discontinuation; Monitor and supplementation of electrolyte	Sodium restriction and diuretics treatment
VEGF inhibitors (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib)	Proteinuria; TMA; Hypertension; Glomerulopathy; Electrolyte disorder; Interstitial nephritis	ACEi or ARBs	Use of PDE5 inhibitor or selective ETA receptor antagonists; Targeting downstream of ET-1 signaling

Immune checkpoint inhibitors (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab)	AKI; Acute tubulointerstitial nephritis; Electrolyte disturbance and TMA	Glucocorticoids; Discontinuation	Use of weak checkpoint blockade; TNF-α blocker
Proteasome inhibitors (Carfilzomib, Bortezomib)	TMA; Proteinuria; AKI; Podocyte injury	Anti-hypertension; Intravenous hydration; Reduction of dose; ACEI or ARBs	Use of acetylcysteine or glucocorticoid; Targeting oxidative stress and inflammation
mTOR protein kinase inhibitors (Sirolimus, Everolimus)	AKI; Proteinuria	ACEI or ARBs; Discontinuation	NA
Biologic agents (IL-2, IFN-α)	Hypotension; Edema; Oliguria; MCD; FSGF; TMA	Fluid management; Discontinuation Urine output monitoring	Low and intermediate-dose of vasopressors (dopamine); Targeting vascular endothelial protein tyrosine phosphatase (VE-PTP)
BRAF inhibitors (Dabrafenib, Vemurafenib)	Hyperkalemia; Fanconi syndrome; MCD; AKI; Crystal nephropathy	Routine monitoring of electrolytes and serum creatinine	Combined therapy of MEK inhibitor, cobimetinib and vemurafenib
ALK inhibitor (Crizotinib)	Electrolyte disorder; Renal cyst; Acute tubular necrosis; Glomerular mesangiolysis;	Discontinuation	Monitoring of renal function and examination of kidney biopsy

AKI: acute kidney injury; TMA: thrombotic microangiopathy; CKD: chronic kidney disease; ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs: angiotensin receptor blockers; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; CCB: calcium channel blocker; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase; PPI: proton pump inhibitors; PDE5: phosphodiesterase type 5; MCD: minimal change disease; FSGF: focal segmental glomerulosclerosis; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase; ET: endothelin, NA: not available; OAT: organic anion transporters

SONUÇ

- Böbrek kanlanması yüksek olan bir organ (%25).
- İlaçların atılımının primer gerçekleştiği yer.
- Kemoterapötiklerin %80'i böbrek hasarına neden olabilir.
- Böbrek hasarı; tedavi gecikmesi, hospitalizasyon ve mortalite artışı ile ilişkili.

SONUÇ

- Hastanın volüm durumu
- Kemoterapötik tedavinin dozu, sıklığı ve uygulanma hızı
- Yakın BFT takibi
- GFR’ye göre doz azaltılması
- TA takibi
- Nefrotoksik olabilecek kombinasyonlardan kaçınmak

Sabrınız için teşekkürler