

Renální funkce při i.v. terapii bisfosfonáty v běžné praxi osteocentra

P. BUBENÍČEK, P. KASALICKÝ, J. ROSA

DC Mediscan, Praha 4-Chodov, Mediscan Group, s. r. o., Euromedic International

SOUHRN

Bubeníček P., Kasalický P., Rosa J.: **Renální funkce při i.v. terapii bisfosfonáty v běžné praxi osteocentra**

Cíl práce: Léčba osteoporózy bisfosfonáty je limitována úrovní renálních funkcí. Cílem naší práce bylo zjistit, jaké jsou hodnoty úrovně renálních funkcí u pacientů našeho osteocentra v běžné praxi před podáním a po podání i.v. léčby bisfosfonáty, a zda při ní dochází k poklesu renálních funkcí.

Soubor pacientů a metody: Bylo vyšetřeno celkem 222 pacientů (91 % žen, prům. věk 68 let) přicházejících k i.v. terapii bisfosfonáty do běžné osteoporadny. Do tohoto souboru pacientů bylo zahrnuto 95 pacientů přicházejících na jednorázovou infuzi zoledronátu a 127 pacientů, u nichž byla zahájena terapie i.v. ibandronátem. K hodnocení úrovně renálních funkcí byla použita klasifikace CKD dle výpočtu odhadu glomerulární filtrace (eGFR) pomocí rovnice MDRD.

Výsledky: Před podáním infuze zoledronátu byla průměrná hodnota eGFR $1,09 \pm 0,23$ ml/s, 60,4 % pacientů mělo eGFR $\geq 1,0$ ml/s, 39,6 % pak eGFR $< 1,0$ ml/s (CKD3), žádný pacient neměl eGFR $< 0,5$ ml/s (CKD4a5). Průměrné hodnoty eGFR byly $1,18 \pm 0,23$ ml/s po 3 měsících a $1,23 \pm 0,36$ ml/s po 1 roce, pacientů s CKD3 bylo 27,7 % po 3 měsících a 26,9 % po 1 roce z vyšetřených pacientů. Jen u 5 pacientů došlo ke změně klasifikace z CKD2 na CKD3. Ve skupině pacientů léčených i.v. ibandronátem byla před zahájením terapie průměrná hodnota eGFR $1,08 \pm 0,28$ ml/s, 60,5 % pacientů mělo eGFR $\geq 1,0$ ml/s, 39,5 % pak eGFR $< 1,0$ ml/s (CKD3), žádný pacient neměl eGFR $< 0,5$ ml/s (CKD4a5). Průměrné hodnoty eGFR byly $1,09 \pm 0,25$ ml/s po 3 měsících a $1,03 \pm 0,24$ ml/s po 1 roce, pacientů s CKD3 bylo 35 % po 3 měsících a 42 % po 1 roce z vyšetřených pacientů. Jen u 4 pacientů došlo ke změně klasifikace z CKD2 na CKD3.

Závěr: U nemocných přicházejících do běžné osteoporadny k i.v. terapii bisfosfonáty ibandronátem a zoledronátem jsme neprokázali klinicky významnější zhoršení funkce ledvin. Neprokázali jsme žádný rozdíl ve výskytu renálních komplikací mezi i.v. ibandronátem a zoledronátem. Hodnoty renálních funkcí v běžné klinické praxi nepředstavují problém pro terapii osteoporózy.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, renální funkce, bisfosfonáty, léčba osteoporózy

SUMMARY

Bubeníček P., Kasalický P., Rosa J.: **Renal function in IV bisphosphonate therapy in common practice**

Background: Treatment of osteoporosis with bisphosphonates is limited by the level of renal function. The study aimed at determining the levels of renal function in patients of our center for bone disease in common practice prior to and after IV bisphosphonate therapy, and whether the therapy is associated with decreased renal function.

Patients and methods: The study comprised a total of 222 patients (91 % being females; mean age 68 years) receiving IV bisphosphonate therapy in a common bone disease center. The group consisted of 95 patients receiving 1-year zoledronate infusions and 127 patients in whom IV ibandronate therapy had been initiated. To assess the level of renal function, the CKD classification was used based on calculating estimated glomerular filtration rate (eGFR) with the MDRD equation.

Results: Prior to administration of zoledronate infusions, the mean eGFR was 1.09 ± 0.23 mL/s, with eGFR ≥ 1.0 mL/s in 60.4 % of patients and eGFR < 1.0 mL/s (grade 3 CKD) in 39.6 % of patients; no patient had eGFR < 0.5 mL/s (grades 4 and 5 CKD). The mean eGFR after 3 months and 1 year were 1.18 ± 0.23 mL/s and 1.23 ± 0.36 mL/s, respectively. Grade 3 CKD was observed in 27.7 % and 26.9 % of the patients after 3 months and 1 year, respectively. In only 5 patients, classification was changed from grade 2 to grade 3 CKD. In the group of patients treated with IV ibandronate, the mean eGFR prior to therapy was 1.08 ± 0.28 mL/s, with eGFR ≥ 1.0 mL/s in 60.5 % of patients and eGFR < 1.0 mL/s (grade 3 CKD) in 39.5 % of patients; no patient had eGFR < 0.5 mL/s (grades 4 and 5 CKD). The mean eGFR after 3 months and 1 year were 1.09 ± 0.25 mL/s and 1.03 ± 0.24 mL/s, respectively. Grade 3 CKD was observed in 35 % and 42 % of the patients after 3 months and 1 year, respectively. In only 4 patients, classification was changed from grade 2 to grade 3 CKD.

Conclusion: Patients receiving IV bisphosphonate therapy with ibandronate and zoledronate in a common bone disease center were not found to have clinically significant renal function impairment. There was no difference in the presence of renal complications between IV ibandronate and zoledronate. Renal function levels do not represent a problem in the treatment of osteoporosis in common clinical practice.

Keywords: chronic kidney disease, renal function, bisphosphonates, treatment of osteoporosis

Osteologický bulletin 2012;17(3):84–89

Adresa: MUDr. Petr Bubeníček, CSc., DC Mediscan Chodov, Šustova 1930, 149 00 Praha 11-Chodov, e-mail: bubenicekp@mediscan.cz

Došlo do redakce: 10. 4. 2012

Přijato k tisku: 28. 8. 2012

Úvod

Bisfosfonáty patří k základním lékům v léčbě metabolických onemocnění skeletu, zejména osteoporózy. Léčba osteoporózy bisfosfonáty je limitována úrovní renálních funkcí, zpravidla jsou pro p.o. léčbu za hranici udávány hodnoty 30 ml/min, tj. 0,5 ml/s (ibandronát, risedronát a další) až 35 ml/min, tj. 0,583 ml/s (alendronát). Ještě složitější situace je u terapie intravenózními bisfosfonáty, kdy se limity výrazně liší od preparátů, které jsou v některých případech striktně limitovány, u jiných jsou povoleny i za těžké renální insuficience a je upravena jen rychlost jejich infuze (pamidronát), event. dávka a rychlost infuze (ibandronát), v jiných případech se dokonce liší limity pro stejnou látku od různých výrobců. Tato omezení se ale týkají zejména i.v. preparátů používaných v onkologii pro léčbu tumorů indukovaných kostních příhod (zejména osteolytických metastáz a maligní hyperkalcémie). Přehled renálních omezení bisfosfonátů nejpoužívanějších v ČR pro léčbu osteoporózy je uveden v tabulce 1.

Toxicita bisfosfonátů byla opakovaně popsána v české i světové literatuře, např. Perazella a spol. [1] uvádějí nefrotoxicitu po i.v. bisfosfonátech jako limitující faktor, který je závislý na dávce a na rychlosti podávané infuze. Po i.v. bisfosfonátech byly popsány zejména toxická akutní tubulární nekróza (ale jen výjimečně i s tubulointersticiální nefritidou) a dále kolabující forma FSGS [2], známá jinak zejména u HIV pacientů. V některých studiích byla popsána i sekundární MCD a za nejhorší postižení bývá považována kombinace sekundární FSGS po bisfosfonátech u nemocných s myelomovou nefropatií [3]. Obecně platí, že problém nefrotoxicity i.v. bisfosfonátů je popisován zejména onkology, vzhledem k výrazně vyšším podávaným dávkám u tumorů indukovaných osteopatií a skeletálních metastáz než v běžné praxi osteocentra, kde dávky používané pro léčbu osteoporózy jsou výrazně nižší. Těžké nefrotoxické může být předejito striktní monitorací renálních funkcí před léčbou a úpravou dávky u zjištěné renální insuficience. Nezbytným předpokladem je udržení dostatečné hydratace. Z pohledu jednotlivých preparátů je za „renálně“ nejbezpečnější považováno

podávání ibandronátu, takže někteří autoři uzavírají, že u tohoto preparátu není při léčbě osteoporózy vůbec nutné renální funkce sledovat, zatímco při podávání zoledronátu a pamidronátu, je toto sledování nutné [4]. Po opakovaném podání se toxicita ibandronátu nezvyšuje, ale zoledronátu ano. Zoledronát má navíc vysokou volnou frakci, kdežto ibandronát je z 85 % vázán na bílkoviny, což může přispívat k jeho nižší nefrotoxicitě. Jiné práce připouštějí možnost, že toxicita nejvíce používaných preparátů – pamidronátu a zoledronátu může být nadhodnocena. Literatura o toxicitě bisfosfonátů je bohatá, ať z pohledu jednotlivých preparátů – klodronátu [5], risedronátu [6], ibandronátu [7] a zejména zoledronátu [8,9], tak z pohledu experimentálních prací na zvířatech [10,11], klinických studií (např. [12]) či jednotlivých doporučení [13]. Český přehled bisfosfonátů používaných v onkologii [14] i s doporučenou redukcí dávkování podávají v poslední době velmi přehledně zejména práce Tesaře a spol. a Poura a spol. [15,14]. Řadu přehledných prací o bisfosfosnatech za chronického onemocnění ledvin lze nalézt v české i světové literatuře [16–19].

Cílem naší studie nebylo podávat přehled literatury, zaměřili jsme se na běžnou praxi standardního osteocentra. V předběžné části naší práce jsme se snažili ozřejmit, jaký je vlastní výskyt renální insuficience v každodenní praxi osteocentra, a proto jsme v roce 2009 provedli předběžný průzkum výskytu renální insuficience. Vyšetřili jsme tehdy všechny pacienty, přicházející do naší běžné osteoporadny k laboratorním odběrům (tj. celkem 185 pacientů) v období od ledna do března 2009 a zjistili jsme, že 64 % z nich má

Tabulka 1
Přehled bisfosfonátů používaných k terapii osteoporózy
a jejich renálních kontraindikací

Bisfosfonáty	Cesta podání	Renální kontraindikace
alendronát	p.o.	při eGFR < 35 ml/min (= 0,583 ml/s)
risedronát	p.o.	při eGFR < 30 ml/min (= 0,500 ml/s)
ibandronát	p.o.	při eGFR < 30 ml/min (= 0,500 ml/s)
ibandronát	i.v.	při eGFR < 30 ml/min (= 0,500 ml/s)
zoledronát	i.v.	při eGFR < 35 ml/min (= 0,583 ml/s)

Přehledy bisfosfonátů používaných v onkologii viz citace [15,16]

Tabulka 2
Klasifikace CKD

Stupně CKD	eGFR (ml/s)	Starší pojmy	Poznámky
1	≥ 1,50	normální funkce ledvin	nutné další zn. renálního onem.
2	1,49–1,00	mírná renální insuficience	nutné další zn. renálního onem.
3	0,99–0,50	střední renální insuficience	
4	0,49–0,25	těžká renální insuficience	
5	< 0,25	selhání ledvin	CKD5D = dialyzování

renální funkce v normě, nebo jen lehce sníženou (na úrovni max. CKD1–2) a 36 % má střední renální insuficienci v rozmezí CKD3, pacienti s CKD stadia 4 a 5 se v běžné praxi osteocentra během 3 měsíců nevyskytli. Navíc většina z celkem 66 pacientů s CKD měla funkci ledvin jen těsně pod horní hranicí CKD3, což lze ve skupině pacientů, v níž převažují senioři, očekávat (průměrný věk byl $65,1 \pm 10,8$ let, max-min 96–31, medián 64 let). Celkem pouze 2 pacienti ze 185, tj. 1,1 % se dostali na hranici mezi 0,5–0,6 ml/s (tj. 30–36 ml/min), kde by bylo možné nalézt rozdíly v kontrastindikacích pro jednotlivé bisfosfonáty a 6 pacientů se této hranici přiblížilo se eGFR 0,6–0,7 ml/s (tj. 36–42 ml/min), všichni ostatní se pohybovali nad 0,7 ml/s, což jsou pro mnohé seniory hodnoty na hranici tolerovatelnosti vzhledem k věku. Naše předběžné výsledky byly podobné například retrospektivní studii z USA, která prokázala kritéria CKD u 20 % pacientů léčených bisfosfonáty [20].

Cílem naší práce bylo zjistit, jak vypadá funkce ledvin u pacientů v běžné praxi osteocentra, indikovaných k léčbě běžnými intravenózními formami a dávkami bisfosfonátů pro osteoporózu, jak se tato funkce vyvíjí, a zda dochází po aplikaci bisfosfonátů k trvalému zhoršení renálních funkcí, které by znamenalo limitaci podávání i.v. bisfosfonátů.

Soubor pacientů, materiál a metody

Soubor pacientů tvoří celkem 222 nemocných, přicházejících k intravenózní terapii bisfosfonáty do Osteocentra DC Mediscan, do běžné osteoporadny v období od 1. 1. 2009 do 31. 3. 2009. Do tohoto souboru nemocných bylo zahrnuto všech 95 pacientů indikovaných k infuzi zoledronátu jedenkrát ročně a 127 pacientů, u nichž byla zahájena terapie i.v. ibandronátem. Z těchto pacientů bylo 9,1 % mužů a 90,9 % žen, jejich průměrný věk byl $68,3 \pm 10,1$ let (maximum 88 let, minimum 36 let, medián 67,5 let). Zoledronát je podáván standardně ve formě infuze 5 mg minimálně po dobu 30 min 1x ročně, ibandronát v jednorázové pomalé i.v. injekci 3 mg 1x za 3 měsíce.

K hodnocení úrovně renálních funkcí bylo použito číselné části nefrologické klasifikace chronického onemocnění ledvin (CKD) viz *tabulka 2* [21]. V hodnocení bylo použito jen číselných hranic dle eGFR, nikoliv dalších kritérií CKD (odstup vzorků, močové nálezy atd.). K výpočtu funkce ledvin bylo použito odhadu glomerulární filtrace (eGFR) pomocí poslední rovnice MDRD [21,22] dle Leveyho o 4 proměnných, standardně dodávaných Laboratoří Euromedic Int. dle základního vzorce:

$$\text{eGFR (ml/s/1,73 m}^2\text{)} = 3,1 \times (\text{S-Cr} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (afro-americká populace)}$$

Podskupiny pacientů s jednotlivými preparáty se vzájemně nelišily v demografických datech. Z dalších laboratorních ukazatelů byla v celé skupině pacientů průměrná hodnota S-kreatininu $86,8 \pm 15,4$ $\mu\text{mol/l}$ a průměrná hodnota S-Ca $2,39 \pm 0,14$ mmol/l. Vyšetření pacientů probíhala před podáním první dávky, dále první kontrola 3–6 měsíců po absolvování první dávky a prozatím poslední hodnocení 1 rok po podání první dávky. Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí průměrů, standardních odchylek, t-testu a výpočtu trendu (změny původních hodnot vyjádřených v procentech původní hodnoty).

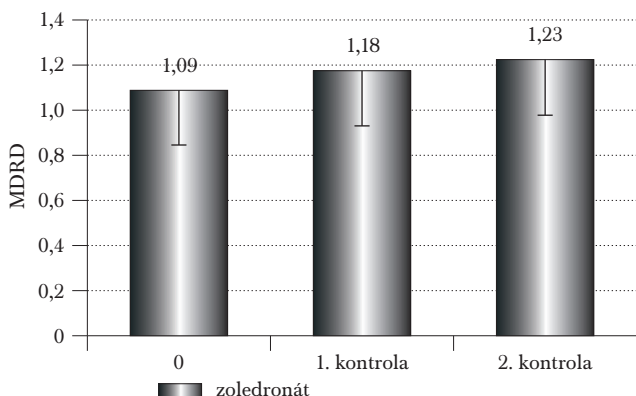
Výsledky renálních funkcí

Zoledronát:

Před podáním infuze zoledronátu byla průměrná hodnota eGFR $1,09 \pm 0,23$ ml/s, 60,4 % pacientů mělo eGFR $\geq 1,0$ ml/s, 39,6 % pak eGFR $< 1,0$ ml/s (odpovídající CKD3), žádný pacient neměl eGFR $< 0,5$ ml/s (CKD4a5). Po 3–6 měsících po první infuzi zoledronátu byla kontrola funkce ledvin dostupná u 74 nemocných, po 1 roce dosud jen u 27 nemocných. Průměrné hodnoty eGFR byly $1,18 \pm 0,23$ ml/s po 3 měsících a $1,23 \pm 0,36$ ml/s po 1 roce, statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny. Procento pacientů s CKD3 bylo 27,7 % po 3 měsících a 26,9 % po 1 roce z vyšetřených pacientů. Průměrná relativní změna funkce ledvin po 3–6 měsících byla $+0,10 \pm 0,22$ ml/s, vyjádřeno v trendu o $+10,48 \pm 21,23$ % původních hodnot funkce ledvin jednotlivých pacientů. Po 1 roce byla zaznamenána dokonce změna funkce ledvin o $+20,06 \pm 24,73$ % původních hodnot. Zhoršení funkce ledvin o více než 10 % původních hodnot bylo prokázáno u 11 pacientů, zhoršení funkce ledvin o více než 20 % původních hodnot zaznamenáno nebylo. Z použité klasifikace došlo jen u 5 pacientů ke změně klasifikace

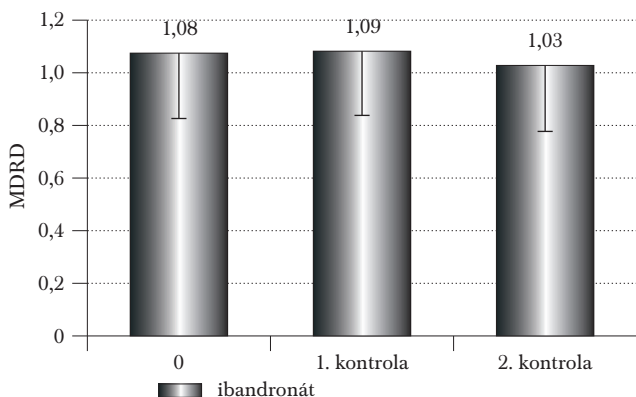
Graf 1

Výsledky I – zoledronát. Průměrné hodnoty eGFR před a po podání infuze



Graf 2

Výsledky I – ibandronát. Průměrné hodnoty eGFR před a po zahájení intravenózní léčby



z CKD2 na CKD3, u žádného pacienta nedošlo ke zhoršení z CKD3 na CKD4. Jen u jediného pacienta byla nalezena změna původních hodnot o více než 10 % vstupních hodnot a zároveň změna klasifikace z CKD2 na CKD3.

Výsledky pacientů léčených zoledronátem shrnují *grafy 1, 3, 5*.

Ibandronát:

Ve skupině pacientů léčených i.v. ibandronátem byla před zahájením terapie průměrná hodnota eGFR $1,08 \pm 0,28$ ml/s, 60,5 % pacientů mělo eGFR $\geq 1,0$ ml/s, 39,5 % pak eGFR $< 1,0$ ml/s (odpovídající CKD3), žádný pacient neměl eGFR $< 0,5$ ml/s (CKD4 a 5). Po 3–6 měsících po infuzi byla kontrola funkce ledvin dostupná u 74 nemocných, po 1 roce u 35 nemocných. Průměrné hodnoty eGFR byly $1,09 \pm 0,25$ ml/s po 3–6 měsících a $1,03 \pm 0,24$ ml/s po 1 roce, statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny. Procento pacientů s CKD3 bylo 35 % po 3 měsících a 42 % po 1 roce z vyšetřených pacientů. Průměrná relativní změna funkce ledvin po 3–6 měsících byla $+0,07 \pm 0,17$ ml/s, vyjádřeno v trendu o $+7,17 \pm 16,62$ % původních hodnot funkce ledvin jednotlivých pacientů. Po 1 roce byla zaznamenána změna funkce ledvin o $+4,73 \pm 15,90$ % původních hodnot. Zhoršení funkce ledvin o více než 10 % původních hodnot bylo prokázáno u 8 pacientů, zhoršení renálních funkcí o více než 20 % původních hodnot zaznamenáno nebylo. Z použité klasifikace došlo jen u 4 pacientů ke změně klasifikace z CKD2 na CKD3, u žádného pacienta nebylo zaznamenáno zhoršení funkce ledvin z CKD3 na CKD4. Také u žádného pacienta jsme nezaznamenali současné zhoršení funkce ledvin z CKD2 na CKD3 a při tom zhoršení funkce o více než 10 % původních hodnot.

Výsledky pacientů léčených ibandronátem shrnují *grafy 2, 4, 6*.

Diskuze

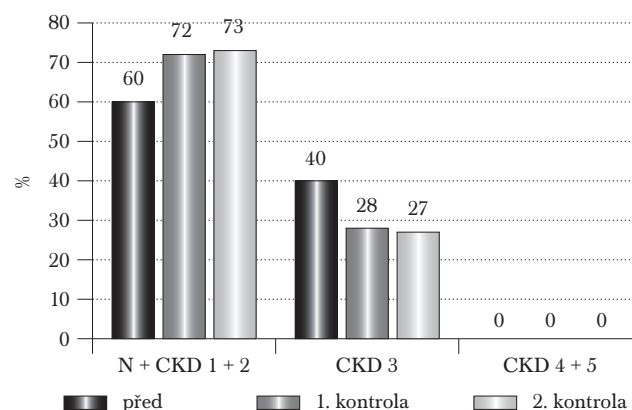
Z našich výsledků vyplývá, že jsme nenalezli významnější zhoršování funkce ledvin ani v jednom léčebném režimu. Zachovaná funkce ledvin při léčbě ibandronátem byla očekávaná ve shodě s dosud publikovanou literaturou, ale neprokázali jsme ani původně popisované výraznější zhoršení renálních funkcí po zoledronátu [8,9]. Příčinou může být nižší dávkování u pacientů s osteoporózou, zatímco dosud popisované komplikace byly nalezeny většinou u onkologických pacientů s vyšším dávkováním preparátu a řadou přidružených faktorů, vyplývajících ze základní choroby nemocných. Další příčinou může být prozatím relativně krátká doba sledování jednoho roku, tj. po následných opakovaných infuzích se může situace dále vyvíjet.

Největším překvapením našich výsledků bylo, že jsme s postupujícím časem v souboru pacientů nenalezli v průměru žádnou relativní změnu renálních funkcí (vyjádřenou v procentuální změně vstupních hodnot jednotlivých pacientů na *grafech 5 a 6*). Obvykle se udává, že tolerovatelný úbytek renálních funkcí s věkem představuje hodnota 0,17 ml/s na každých dalších deset let věku pacienta nad 40 let. Příčin našich neočekávaných výsledků může být hned několik, jednak nižší počty pacientů vyšetřených po jednom roce a zatím relativně krátká doba sledování, jednak možné podhodnocování renální funkce výpočtem MDRD u nepří-

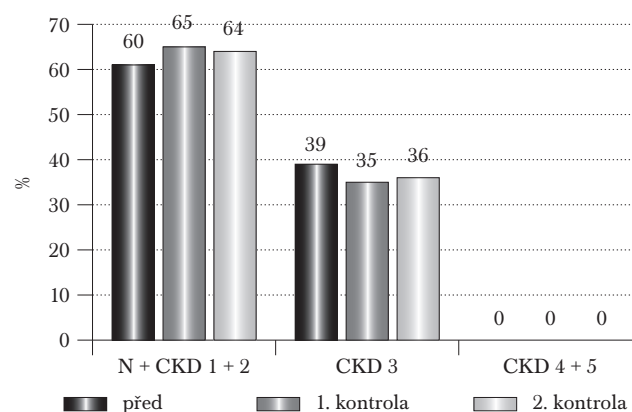
liš pokročilých stavů, ale také např. i to, že na náš soubor nelze pohlížet jako na skupinu neinterventovaných pacientů. Laboratorní výsledky jsou s pacienty vždy v ambulanci rozebírány a při zjištění nižší funkce ledvin s pomocí výpočtů MDRD jsou jim (kromě léčby hypertenze a dalších faktorů) doporučena režimová opatření, zejména zlepšení pitného režimu, který může hrát v skupině převážně seniorů léčených pro osteoporózu do značné míry klíčovou roli, dojde-li skutečně k jeho výraznému vylepšení. Již tato opatření jsou de facto obecně nefroprotektivní. V případě našeho souboru nemocných tedy pravděpodobně nad vlivem bisfosfonátů převážily jiné faktory.

Stran jednotlivých pacientů došlo sice u některých ke změně klasifikace z CKD2 a CKD3, ale až na jednoho pacienta šlo vždy jen o hraniční nevýznamné snížení renálních funkcí o méně než 10 % původních hodnot, a je možné je tedy vysvětlit jen nevýznamným kolísáním. U jediného pacienta v rámci studie došlo ve sledovaném období ke zhoršení renálních funkcí větší než 10 % původních hodnot a současně o změnu klasifikace z CKD2 na CKD3. V tomto případě šlo o polymorbidního chronického ethylika s těžkou mozkovou atrofií a řadou dalších přidružených chorob,

Graf 3
Výsledky II – zoledronát. Procento pacientů ve skupinách dle CKD



Graf 4
Výsledky II – ibandronát. Procento pacientů ve skupinách dle CKD

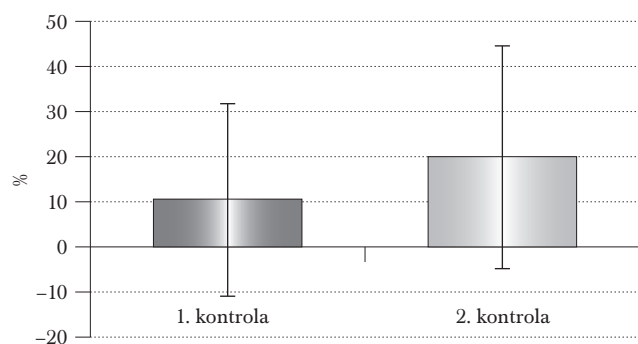


který sice léčbu vyžaduje, ale jehož zařazení do programu infuzní léčby bylo motivováno mimo jiné i jeho neschopností dodržovat doporučené p.o. režimy a který vyžaduje kontrolu zdravotnického personálu nad správným terapeutickým režimem. Zhoršení jeho renálních funkcí velmi pravděpodobně nebylo ve vztahu k podané infuzi, ale bylo spíše z prerenálních příčin vzhledem k jeho opětovné epizodě dehydratace před poslední kontrolou v rámci tohoto sledování. Následně při dalších kontrolách (již mimo časový úsek této studie) se jeho renální funkce rychle zcela normalizovaly. U žádného z pacientů jsme nezaznamenali zhoršení renálních funkcí do pásma CKD4 nebo 5, kde již jednoznačně dominují změny způsobené CKD-MBD [23,24].

Naše studie má řadu limitací, např. jsme stanovovali funkce ledvin na základě odhadnuté glomerulární filtrace a nestanovovali jsme další renální parametry jako močové nálezy a proteinurii, proto nebylo zcela možné odlišit CKD1 a 2 od normálních nálezů vzhledem k věku pacientů, není zcela znám osud pacientů, kteří studii předčasně ukončili atd. Soubor pacientů bude také nutné i nadále sledovat v delším časovém období. Přes tyto výhrady jsme nenalezli žádnou zásadní relativní změnu v renálních funkcích u našich pacientů v prvních měsících ani v prvním roce po zahájení léčby i.v. bisfosfonáty. Průběh funkce ledvin byl obdobný v případě i.v. podávaného ibandronátu i v případě infuze zoledronátu.

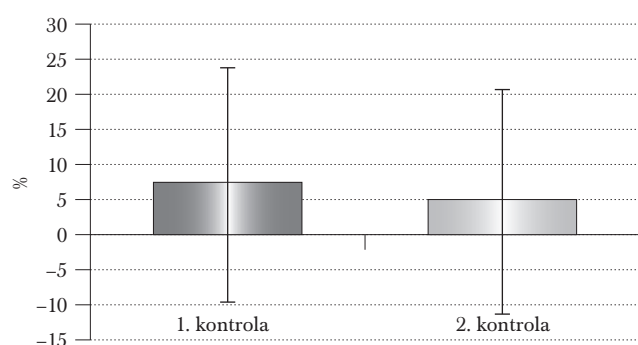
Graf 5

Výsledky III – zoledronát. Průměrná změna původních hodnot eGFR v % (n = 74/27)



Graf 6

Výsledky III – ibandronát. Průměrná změna původních hodnot eGFR v % (n = 74/35)



Závěr

V souboru nemocných přicházejících do běžné osteoporadny k i.v. či infuzní terapii bisfosfonáty ibandronátem a zoledronátem jsme v prvních měsících ani v prvním roce po zahájení léčby nenalezli klinicky významnější zhoršení funkce ledvin. Nesrovnávali jsme sice přímo zvolené režimy podání jednotlivých bisfosfonátů, ale ani v případě i.v. ibandronátu ani v případě infuze zoledronátu jsme nenalezli zvýšený výskyt renálních komplikací. Hodnoty renálních funkcí dle našeho názoru v běžné klinické praxi při pečlivé monitoraci a dodržování obecného nefroprotektivního režimu nepředstavují problém pro terapii osteoporózy a neomezují ji.

Seznam zkratk

CKD	chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease)
CKD-MBD	chronic kidney disease – mineral and bone disorder
Ca	kalcium
Cr	kreatinin
eGFR	estimated glomerular filtration
i.v.	intravenózní
FSGS	fokálně segmentální glomeruloskleróza
MCD	minimální změny glomerulů (minimal change disease)
MDRD	výpočet odhadu eGFR poprvé použitý ve studii Modification of diet in chronic renal disease

Literatura

- Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonates nephrotoxicity. *Kidney International* 2008;74:1385–1393.
- Jotterand V, Moll S, Martin PY, Saudan P. Glomerulosclérose segmentaire et focale avec collapsus du flocculus induite par les bisphosphonates; présentation de deux cas cliniques et revue de la littérature. *Nephrologie et Thérapeutique* 2008; 5(2):134–138.
- Cunningham J. Bisphosphonates in the renal patient. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1505–1507.
- Šenk F. Je nefrotoxicita bisfosfonátů aktuálním tématem? *Farmakoterapie* 2000; 6:705–709.
- Mäkelä S, Saha H, Al-Houhala I, Liukko-Sipi S, Ylitalo P. Steady state pharmacokinetics and dose equivalents of oral clodronate in renal failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011.
- Fuji N, Hamano T, Mikami S et al. Risendronate, an effective treatment for glucocorticoid-induced bone loss in CKD patients with or without concomitant active vitamin D (PRIUS-CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1601–1607.
- von Moos R, Caspar CB, Thürlimann et al. Renal safety profile of ibandronate 6 mg infuse over 15 and 60 min, open-label study. *Annals of Oncology* 2008; 19:1266–1270.
- Diel IJ, Weide R, Köppler H, Antrax L, Smith M, Green J, Winfield N, Neary M, Duh MS. Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid: a retrospective medical records review. *Support Care Cancer* 2009;17:719–725.
- Weide R, Köppler H, Antrax L, Smith M, Chang EMPH, Green J, Winfield N, Neary MP, Duh MS. Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs. Ibandronate: A retrospective medical records review. *J Can Res Ther* 2010;6(1):31–35.
- Fischer DC, Jensen C, Rahn A, Salawski B, Kundt G, Behets GJ, D'Haese P, Haffner D. Ibandronate affects bone growth and mineralization in rats with normal and reduced renal function. *Pediatr Nephrol* 2011;26(1):111–117.
- Geng Z, Monier-Faugere MC, Bauss MC, Malluche HH. Short-term administration of the bisphosphonate ibandronate increases bone volume and prevents hyperparathyroid bone changes in mild experimental renal failure. *Clin Nephrol* 2000; 54(1):45–53.
- Amerling R, Harbord NB, Pullman J, Feinfeld DA. Bisphosphonates use in chronic kidney disease: association with adynamic bone disease in bone histology series. *Blood Purif* 2010;29:293–299.
- Gordon PL, Frassetto MD. Management of Osteoporosis in CKD Stages 3 to 5. *Am J Kidney Dis* 2010;55(5):941–956.

14. Pour L, Hájek R, Adam Z. Výběr bisfosfonátů k léčbě kostního postižení u pacientů s prokázanou malignitou. *Klinická onkologie* 2005;18(5):172–177.
15. Tesař V, Tesařová P. Nefrotoxicita bisfosfonátů u onkologických pacientů. *Farmakoterapie* 2008;(5):553–563.
16. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:221–233.
17. Bellorin-Font E, Adams J, Cunningham J. Osteopenia in uremia. In: Olgaard K, Salusky IB, Silver J. (ed.): *The spectrum of mineral and bone disorders in chronic kidney disease*. Second Edition. Oxford University Press, 2010.
18. Sotorník I. Antiresorpční (antiosteoporotické) léky. In: Sotorník I, Kutílek Š et al. (ed.): *Kostní minerály a skelet při chronickém onemocnění ledvin*. Galén, 2011.
19. Burkiewicz JS, Griffin BL, Komperda KE. Bisphosphonates in renal insufficiency: comparison of estimated glomerular filtration rate methods. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009;57:3351–2353.
20. Bhan I, Dubey A, Wolf M. Diagnosis and management of mineral metabolism in CKD. *J Gen Intern Med* 2010;25(7):710–716.
21. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (Suppl 1):S1–266.
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470.
23. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(3):1–201.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group, KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease – mineral bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76(113):1–130.