

# **Zytostatika-assoziierte Nephrotoxizität**

ASO Meeting 11-12.01.2008

**Dr. H.-P. Lipp**

**Universitätsapotheke Tübingen**

# Renal Toxicities of Chemotherapy

M.J. de Jonge & J. Verweij (Semin Oncol. 2006; 33: 68-73)

- **Evaluation of Renal Function**
  - An assessment of RF is desirable to evaluate CTX-related effects and to optimize dosing
- **Risk factors**
  - Elderly patients, NSAIDs, comorbidities (diabetes, HF), multiple myeloma
- **CTX**
  - Cisplatin, Ifosfamide, Nitrosoureas, MMC
  - MTX, Azacytidine, Gemcitabine, Pentostatin

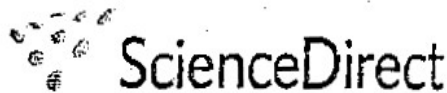
# SIOG Leitlinien (Eur J Cancer 2007; 43: 14-34)

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 43 (2007) 14-34



ELSEVIER

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.ejonline.com](http://www.ejonline.com)



Position Paper

## International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency

Stuart M. Lichtman<sup>a</sup>, Hans Wildiers<sup>b</sup>, Vincent Launay-Vacher<sup>c</sup>, Christopher Steer<sup>d</sup>,  
Etienne Chatelut<sup>e</sup>, Matti Aapro<sup>f,\*</sup>

# Dosing adjustment in elderly cancer patients

SIOG recommendations 2007 (Eur J Cancer)

<b>INN</b>	<b>90-60 ml/min</b>	<b>60-30 ml/min</b>	<b>30-15 ml/min</b>
<b>Ifosfamid</b>	<b>5-8 g/m<sup>2</sup>/d</b>	<b>5-8 g/m<sup>2</sup></b>	<b>5-8 g/m<sup>2</sup></b>
<b>Melphalan</b>	<b>100-200 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>75%</b>	<b>50-100 mg/m<sup>2</sup></b>
<b>Oxaliplatin</b>	<b>85-100 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
<b>Fludarabin</b>	<b>25 mg/m<sup>2</sup>/d</b>	<b>20 mg/m<sup>2</sup>/d</b>	<b>15 mg/m<sup>2</sup>/d</b>
<b>Capecitabin</b>	<b>1,25 g/m<sup>2</sup> q12h</b>	<b>950 mg/m<sup>2</sup> q12h</b>	<b>Kontraind.</b>
<b>Bleomycin</b>	<b>10-20 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>75%</b>	<b>75%</b>

# Interindividuelle Schwankungsbreiten der Kreatininclearance und der Carboplatin-AUC: kein vernachlässigbares Phänomen!

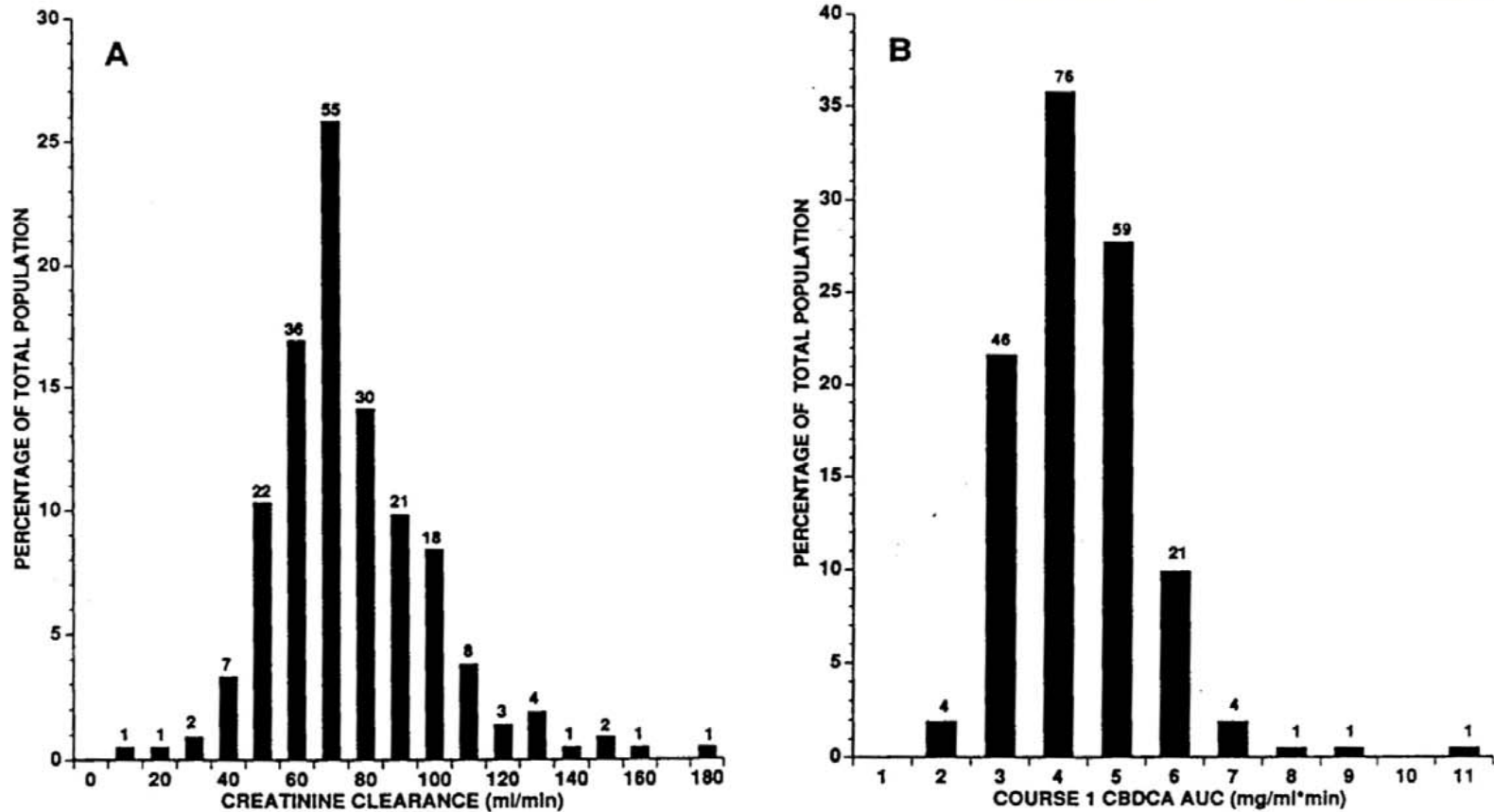


Fig 1. Distributions of cycle-1 (A) pretreatment CCrs and (B) administered carboplatin AUCs. The number above each symbol denotes the number of patients.

# Nierenfunktionsleistung

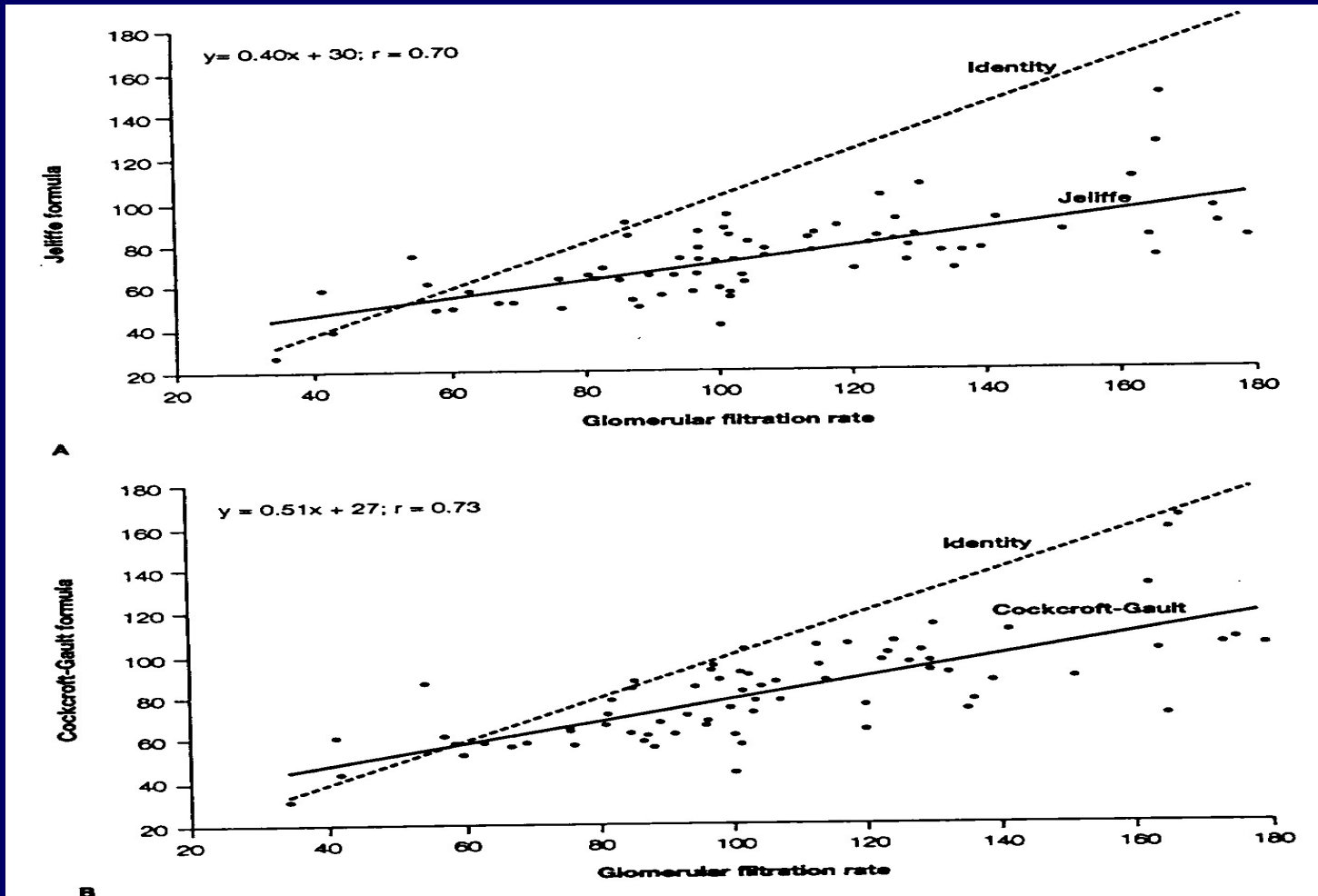
## Möglichkeit der individuellen Bestimmung

- Einsatz von Radioisotopen ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA, Tc-DMPA)
- Einsatz von Modellsubstanzen (z.B. Inulin, Iohexol)
- **Bestimmung der CrCl mittels Sammelurin**
- **Mathematische Berechnung der CrCl bzw. GFR mittels Formel\***

\*Ausweg: Einführung eines Algorithmus? – Holweger et al. DGHO 2006

# Berechnung nach Cockcroft-Gault

$$\text{CrCl (ml/min)} = G \times \left[ \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{KG}}{72 \times \text{Scr}} \right]$$



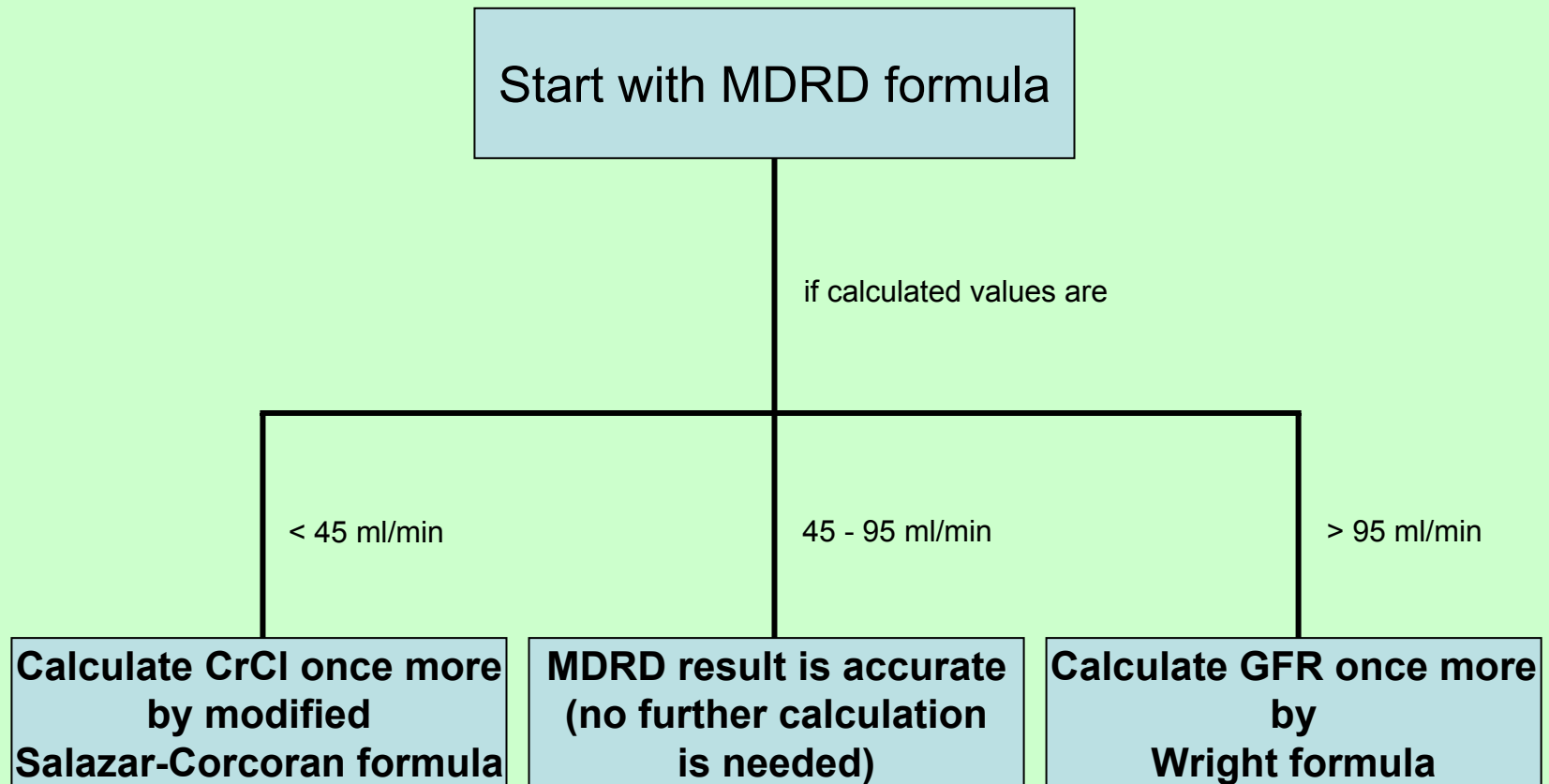
# Bias of renal function for low, normal and high levels of GFR

Formula	GFR Bias (%)	GFR < 50 ml/min	GFR: 50-100 ml/min	GFR>100 ml/min
Wright	+2% (p=0,11)	+39% (p=0,03)	+5% (p=0,15)	-18% (p<0,001)
Martin	+1% (p=0,14)	+30% (p=0,05)	+4% (p=0,33)	-16% (p<0,001)
Cockcroft-Gault	-10% (p<0,001)	+11% (p=0,38)	-7% (p=0,002)	-24% (p<0,001)
Jeliffe	-17% (p<0,001)	+14% (p=0,34)	-15% (p<0,001)	-32% (p<0,001)



# Holweger K. et al. (DGHO 2006)

## Einführung eines Algorithmus bringt Vorteile



# Renal Toxicities of Chemotherapy

M.J. de Jonge & J. Verweij (Semin Oncol. 2006; 33: 68-73)

- **Evaluation of Renal Function**
  - An assessment of RF is desirable to evaluate CTX-related effects and to optimize dosing
- **Risk factors**
  - Elderly patients, NSAIDs, comorbidities (diabetes, HF), multiple myeloma
- **CTX**
  - Cisplatin, Ifosfamide, Nitrosoureas, MMC (TTS-HUS)
  - MTX, Azacytidine, Gemcitabine, Pentostatin
  - Treatment-related tumor lysis syndrome (TLS)

# MTX Wasserlöslichkeit (mg/L)

## pH-Abhängigkeit

	pH = 5	pH = 6	pH = 7
<b>Methotrexat</b>	<b>0,39</b>	<b>1,55</b>	<b>9,04</b>
<b>7-Hydroxy-MTX</b>	<b>0,13</b>	<b>0,37</b>	<b>1,55</b>
<b>DAMPA</b>	<b>0,05</b>	<b>0,10</b>	<b>0,85</b>

**Konsequenzen:**

**Alkalisierung des Harns flankierend zur Therapie (NaHCO<sub>3</sub>, Acetazolamid)**

**Weiterführung der Alkalisierung trotz VORAXAZE-Gabe**

# Cisplatin nephrotoxicity

- **Single dose < 50 mg/m<sup>2</sup> IV usually cause little renal injury (Higher doses: necrosis > apoptosis of kidney cells). Cumulative nephrotoxicity; 10% of patients develop symptomatic hypomagnesemia**
- **Acute, mainly proximal tubular impairment. Subacute (48-72 h): impairment of proximal as well as distal tubular reabsorptive capacities → polyuria**
- **Persistence for at least 6 months. Decrease of 15% in CrCl at late follow-up (4 years)**
- **Protective measures: forced diuresis (saline-based hydration, mannitol), 3% NaCl (ASCO 2002), Amifostine, Theophylline**

# Cisplatin-assoziierte Nephrotoxizität

Benoehr P, et al. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 425-8

	Theophyllin	Placebo	p-Wert
GFR (Tag -3)	<b>91,5</b>	<b>90,0</b>	<b>n.s.</b>
GFR (Tag +5)	<b>92,9</b>	<b>71,8</b>	<b>P &lt; 0,001</b>
Serumkreatinin (Tag -3)	<b>0,67</b>	<b>0,76</b>	<b>n.s.</b>
Serumkreatinin (Tag +5)	<b>0,69</b>	<b>0,76</b>	<b>n.s.</b>

GFR (ml/min), Serumkreatinin (mg/dl)

# Ifosfamide nephrotoxicity

- Association to metabolic turnover? (Role of chloroacetaldehyde?). Obvious difference to structurally related cyclophosphamide
- Controversial: age < 5 years and cumulative dose as pivotal risk factors
- Markers for tubular injury: glycosuria, renaltubular acidosis, hypokalemia, proteinuria, hypophosphatemia (Fanconi syndrome), renal diabetes insipidus
- Symptoms may become evident even 1 year after ifosfamide completion

# MMC-assoziiertes TTP & HUS

- Mikroangiopathische hämolytische Anämie
  - Fragmentierte Erythrozyten im Blut
  - Retikulozytose
  - Anstieg des indirekten Bilirubin
  - Vermindertes Haptoglobin
  - Negativer direkter Coombs-Test
- Thrombozytopenie
  - Plättchenwert  $< 20.000/\mu\text{l}$
- Deutlich erhöhte LDH-Werte
- Anstieg des Serumkreatinins (HUS  $>$  TTP)

# Problematik der Hyperurikämie

Normbereich: 2-7 mg/dl; CTX-assoziierte Komplikationen, Tumorlyse-Syndrom (TLS): z.B. > 11 mg/dl



- TLS bei hoher Tumorlast, hoher Zellproliferation und guter CTX-Sensitivität
- Eckdaten
  - WBC: 19.300/ $\mu$ l
  - Harnsäure: 11,7 mg/dl
  - LDH: 580 IU/l
  - Kreatinin: 3 mg/dl
  - Hyperkalämie & –phosphatämie, Hypocalcämie
- **Hydrierung! Cave: keine stringente Alkalisierung → Gefahr der Auskristallisierung von Calciumphosphat-Kristallen**



# Clarifying the role of Rasburicase

Sood et al. (PHARMACOTHERAPY 2007; 27: 111-21)

<b>Malignancy</b>	<b>Rasburicase (mg/kg)</b>	<b>Results</b>
<b>ALL (n=3)</b>	<b>0,08-0,26</b>	<b>UA normalized at 24h &amp; remained normal &gt; 7 days; no dialyses</b>
<b>AML, ALL, NHL, CLL (n=8)</b>	<b>0,15 mg/kg UA ≥ 8 mg/dl</b>	<b>Rapid decrease of UA at 12 h (&lt; 4 mg/dl) up to 96 h; no dialyses</b>
<b>AML, MM, NSCLC (n=11)</b>	<b>6 mg o.d.</b>	<b>10 pts: UA normalization: 12-18 h after single dose; 1 pt: 2nd dose</b>
<b>NHL, AML, CLL, MDS (n=43)</b>	<b>3 mg/day</b>	<b>37 pts (single dose), 6 pts: 2 nd dose; UA &lt; 8 mg/dl at 48 h; no dialyses</b>
<b>NHL, AML, CML, ALL, MDS, Burkitt (n=11)</b>	<b>6 mg o.d.</b>	<b>10 pts: UA normalization (median: 11,7 to 2,0 mg/dl within 24 h) 1 pt (259 kg) required 2nd dose</b>

# Zytostatika-assoziierte Nephrotoxizität

## Zusammenfassung

- Die Umsetzung der SIOG-Leitlinien zur Dosisanpassung bestimmter Zytostatika setzte eine akkurate GFR-Messung voraus
- Mathematische Berechnungen führen zu beachtlichen Unter- und Überschätzungen über den gesamten CrCl-Bereich → Einführung eines Algorithmus als Ausweg?
- Die Optimierung der Supportivtherapie bei potentiell nephrotoxischen Pharmaka (z.B. Cisplatin, Ifosfamid) muss weiter vorangetrieben werden
- Die Prophylaxe und Therapie des TLS lässt sich in vielen Fällen mit einer Einmalgabe (z.B. 6 mg i.v.) beherrschen und wird durch die erweiterte Zulassung abgedeckt