

Nierfunctie: etoposide

1487

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, MRT = gemiddelde verblijfsduur, CI = klaring
Vdss = distributievolume bij steady state

Bron	bewijs	effect	opmerkingen
ref. 1 D'Incalci M ea. Pharmacokinetics of etoposide in patients with abnormal renal and hepatic function. Cancer Research 1986;46:2566-71.	3	Afname plasmaklaring van 22.8 ± 1.0 ml/min/m ² bij 18 personen met normale nierfunctie naar 12.8 ± 1.1 ml/min/m ² bij 8 personen met Clcr 4-43 ml/min en verlenging t _{1/2} beta van 5.6 ± 0.4 naar 19.2 ± 4.7 uur, na 70-150 mg/m ² etoposide per dag gedurende 1 of 3 dagen.	'These results suggest that etoposide doses should be reduced in patients with renal function impairment.'
ref. 2 Toffoli G ea. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral etoposide. Br J Clin Pharmacol 2001;52:511-9.	3	Blootstelling aan vrij, farmacologisch actief etoposide is erg variabel, maar neemt af bij toenemende creatinineklaring. Creatinineklaring (Clcr 22-121 ml/min) is de enige covariabele die de klarringsvariabiliteit significant verminderde in prospectieve, open, cross-over, biologische-beschikbaarheidsstudie bij 50 personen met verschillende soorten tumoren die 100 mg oraal etoposide kregen gedurende 14 dagen en 50 mg etoposide i.v. op dag 1 en 7.	'Assuming that standard 100 mg dose is adequate for patients with a Clcr 70 ml/min, using equation 2 we calculated the Clcr for which a 25 mg dose adjustment would be necessary to correct for low or high glomerular filtration. The following theoretical dose adjustments based on the creatinine clearance would be necessary: 75 mg for Clcr < 34 ml/min; 100 mg for Clcr 35-95 ml/min; 125 mg for Clcr > 95 ml/min.'
Ref. 3 Arbuck SG ea. Etoposide pharmacokinetics in patients with normal and abnormal organ function. J Clin Oncol 1986;4(11):1690-5.	3	Clcr is sterkste voorspellende waarde voor systemische klaring etoposide in studie met 17 patiënten (Clcr 34,2-158,5 ml/min/1,73m ²) naar invloed verminderde leverfunctie, 5 kregen eenmalige dosis, 12 meermalig i.v.	
Ref. 4 Joel SP ea. Predicting etoposide toxicity: relationship to organ function and protein binding. J Clin Oncol 1996;14(1):257-67.	3	Studie met 72 patienten die etoposide i.v. gedurende 5 of 8 dagen ontvingen: afname plasmaklaring van 18.5 ml/min/m ² bij serumcreatinine < 100 µmol/l naar 13.6 ml/min/m ² bij serumcreatinine > 130 µmol/l, toename AUCtotaal van 452 naar 615 µg/ml.h en AUCongebonden van 17.6 naar 26.0 µg/ml.h. Verhoogde hematologische toxiciteit (laagste aantal neutrofielen van 1.9×10^9 /l naar 0.3×10^9 /l.	(130 µmol/l is naar schatting Clcr 50 ml/min, volgens Jelliffe II bij man van 50 jaar)
ref. 5 Pfluger KH ea. Pharmacokinetics of etoposide: correlation of pharmacokinetic parameters with clinical conditions. Cancer Chemother Pharmacol 1993; 31:350-356.	2	Studie met 35 patiënten die etoposide i.v. krijgen in combinatie met andere oncolytica. Toename AUC van 5235 µg/min/ml bij serumcreatinine < 1.2 mg/dl naar 8510 µg/min/ml bij serumcreatinine > 1.2 mg/dl, verlenging MRT van 6.62 naar 7.38 uur en t _{1/2} beta van 5.2 naar 5.6 uur, afname Vdss van 7.15 naar 5.10 l/m ² en CI van 20.3 naar 13.9 ml/min/m ² .	'We suggest that in older patients and/or those with renal impairment constituting a higher risk for polychemotherapy, the dose of etoposide should be individually reduced.'

ref. 6 Registratiedossier (deel IB) Vepesid 21-12-2001.	0	Bij patiënten met verminderde nierfunctie daalde de totale lichaamsklaring van etoposide, nam de AUC toe en verlaagde het steady-state distributie volume. Het effect van etoposide op de plasmaklaring van etoposide is voor kinderen niet bekend.	Bij gestoorde nierfunctie dient de aanvangsdosering als volgt te worden aangepast: Clcr > 50 ml/min: 100% van de normale dosis Clcr 25-50 ml/min: 75% van de normale dosis. Vervolgdoseringen dienen gebaseerd te worden op de tolerantie van de patiënt en het klinisch effect. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar van patiënten met Clcr < 25 ml/min, maar een verdere dosisverlaging dient bij deze patiënten overwogen te worden.
---	---	---	--

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

Clcr < 10 ml/min:

- Holthuis JJ ea. Pharmacokinetic evaluation of increasing dosages of etoposide in a chronic hemodialysis patient. Cancer Treat Rep 1985;69:1279-82. Bij een dialysepatiënt is de dosering van etoposide in 5 stappen opgebouwd tot 250 mg. De farmacokinetische parameters zijn vergelijkbaar met die van patiënten met een normale nierfunctie. Hemodialyse verstoort het exponentiële verval van de etoposide plasmaconcentratie tijdens de eliminatiefase niet. Etoposide werd niet aangetroffen in het dialysaat en slechts een kleine hoeveelheid werd aangetroffen in de urine.
- English MW ea. Pharmacokinetically guided dosing of carboplatin and etoposide during peritoneal dialysis and haemodialysis. Br J Cancer 1996;73:776-80. 2 patiënten krijgen de 2 geneesmiddelen op geleide van de farmacokinetiek. Voor etoposide wordt aangehouden: AUC tussen 18 en 21 mg/ml·min. Dit gaat goed. Etoposide wordt niet verwijderd door peritoneale of hemodialyse.
- Suzuki S ea. Pharmacokinetics of carboplatin and etoposide in a haemodialysis patient with Merkel-cell carcinoma. Nephrol Dial Transplant 1997;12:137-40. De farmacokinetiek van etoposide wordt niet beïnvloed door hemodialyse.
- Watanabe R ea. Feasibility of combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for haemodialysis patients with lung cancer. Br J Cancer 2003;88:25-30. Farmacokinetische gegevens zijn vergelijkbaar bij 5 dialysepatiënten (2 krijgen een oplopende dosis van 50 mg/m² tot 100 mg/m² en 3 krijgen steeds 100 mg/m²) en personen met een normale nierfunctie.
- Inoue A ea. Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. Ann Oncol 2004;15:51-4. De etoposide plasmaconcentraties bij 3 personen die 50 mg/m² etoposide krijgen, zijn vergelijkbaar met die van personen met een normale nierfunctie gedurende de eerste 24 uur.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Ja	50 ml/min	6 juni 2006

Actie balie	Overleg met de apotheker
Actie apotheker	Pas de dosering aan. bij Clcr 10-50 ml/min: startdosis verlagen naar 75% van de normale dosis. Vervolgens doseren op geleide van klinisch effect en tolerantie van de patiënt. Bij Clcr kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Per patiënt gebruik afwegen en dosering bepalen.
Actie voorschrijver	idem
Actie ziekenhuis	idem