

Nierfunctie: carboplatine

425

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Egorin MJ ea. Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diamine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum in patients with impaired renal function. Cancer Res 1984;44:5432-38.	3	bij 22 patiënten met Clcr 6-83 ml/min die in totaal 33 evalueerbare kuren carboplatine kregen bestond correlatie tussen creatinineklaring en afname renale klaring en totale lichaamsklaring Regime: carboplatine i.v. elke 4-5 weken: 400 mg/m ² bij Crcl ≥ 40 ml/min 250 mg/m ² bij Clcr 20-39 ml/min 150 mg/m ² bij Clcr 0-19 ml/min	Beenmergderpessie was een dosisbeperkende bijwerking. Trombocytopenie trad op bij 14 patiënten. Stijging van serumcreatinine en afname van Clcr werd niet waargenomen. Patiënten die eerder waren behandeld met zware chemotherapie hadden 17% meer afname van bloedplaatjes tov chemotherapie-naïeve patiënten. NB: in de abstract wordt gesproken over 31 kuren
ref. 2 Harland SJ ea. Pharmacokinetics of cis-diamine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum(II) in patients with normal and impaired renal function. Cancer Res 1984;44:1693-7.	3	totale en renale klaring van vrij platina correleert sterk met de creatinineklaring bij 19 patiënten op carboplatine i.v. 20-520 mg/m ²	
ref. 3 Gaver RC ea. The disposition of carboplatin in ovarian cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 1988;22:263-70.	3	11 patiënten (2 met Clcr 32 ml/min en 1 met Clcr 48-52 ml/min) met ovariumkanker die eerder zijn behandeld met cisplatine, krijgen carboplatine i.v. 170-500 mg/m ² bij Clcr < 60 ml/min: toename AUC _{inf} van carboplatine onevenredig hoger dan bij Clcr > 60 ml/min. bij Clcr 32 ml/min: gemiddelde verblijfstijd 2x langer dan bij Clcr ≥ 60 ml/min bij Clcr 32 ml/min: totale lichaamsklaring 2.6 l/uur versus 4.4 l/uur bij Clcr > 50 ml/min renale klaring carboplatine is lineair gerelateerd aan de creatinineklaring	

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

Opmerkingen:

- SPC Carbosin 13-2-2004: bij ernstige, reeds bestaande nierinsufficiëntie is carboplatine gecontraïndiceerd. Bij lichte tot matige nierinsufficiëntie kunnen voor berekening van de dosis formules worden gebruikt die zijn gebaseerd op oa creatinineklaring. Nefrotoxiciteit is gewoonlijk niet dosisbeperkend. Verhoogde bloedureum- of serumcreatininespiegels kunnen optreden bij ong. 16% van de patiënten. Nierfunctieverslechtering, afname van de Clcr tot minder dan 60 ml/min, kan bij ong. 25% van de patiënten worden gezien.
- Calvert AH ea. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 1989;7:1748-56: totstandkoming en validatie van een formule om de dosering van carboplatine

te berekenen uitgaande van de GFR. Studiedeel 1: een rekenformule werd afgeleid uit retrospectieve analyse van de farmacokinetiek van carboplatine bij 18 patiënten met GFR 33-136 ml/min. Carboplatine plasmaklaring was lineair gerelateerd aan de GFR. Studiedeel 2: prospectieve klinische en farmacokinetische studie. De formule werd toegepast bij 31 patiënten met GFR 33-135 ml/min die in totaal 40 kuren carboplatine kregen. De gewenste AUC was 3-8 mg carboplatine/ml/min. Er was goede correlatie tussen waargenomen en verwachte AUC (ratio 1.24). Studiedeel 3: na regressie analyse wordt de rekenformule verfijnd tot: dosis (mg) = gewenste AUC x (GFR + 25). De dosis die nodig is om een bepaalde AUC te verkrijgen is lineair afhankelijk van de GFR, maar is onafhankelijk van het lichaamsoppervlak.

Response en bijwerkingen:

- Galsky MD ea. Phase II trial of dose-dense doxorubicin plus gemcitabine followed by paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced urothelial carcinoma and impaired renal function. Cancer 2007;109:549-55. Regime: 5 cycli doxorubicine 50 mg/m² + gemcitabine 2000 mg/m² om de week, gevolgd door 12 cycli paclitaxel 65 mg/m² + carboplatine AUC 1.7 mg/ml/min elke week. 23 chemotherapie-naïeve patiënten met gevorderd urotheelcarcinoom en Clcr < 60 ml/min (gemiddeld 47 ml/min). Bij 28% van de patiënten trad graad 3-4 neutropenie op, met slechts 2 episodes (8%) van febrile neutropenie. Overall respons rate was 56%, waarvan 5 compleet (20%) en 9 partieel (36%). "Dose-dense sequential chemotherapy consisting of doxorubicin plus gemcitabine followed by paclitaxel plus carboplatin is tolerable and active in patients with advanced urothelial carcinoma and impaired renal function."
- Carles J ea. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. Oncology 2000;59:24-7. Regime: gemcitabine 1000 mg/m² op dag 1 en 8 en carboplatine AUC 5 mg/ml/min op dag 1, elke 21 dagen. 17 patiënten met urotheelcarcinoom en Clcr 20-55 ml/min. Bij 23.5% van de patiënten trad graad 3-4 granulocytopenie op. Bij 3 patiënten trad graad 3 anemie op en bij 3 patiënten graad 3 trombocytopenie. Bij 1 patiënt trad graad 5 neutropenie op. Overall respons rate was 56%. Vanwege de goede respons en de verdraagbaarheid van de combinatie bij patiënten met verminderde nierfunctie werd de studie voortijdig gestaakt.

National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC)

Categorie	Bijwerking	CTC-Schaal				
		graad 1	graad 2	graad 3	graad 4	graad 5
Bloed/ beenmerg	CD4	>500 x10 ⁶ /l	200-500 x10 ⁶ /l	50-200 x10 ⁶ /l	<50 x10 ⁶ /l	dood
	Hemoglobine	>6,2 mmol/l	4,9-6,2 mmol/l	4,0-4,9 mmol/l	<4,0 mmol/l	dood
	Leukocyten	>3,0 x10 ⁹ /l	2,0-3,0 x10 ⁹ /l	1,0-2,0 x10 ⁹ /l	<1,0 x10 ⁹ /l	dood
	Lymfocyten	>1,0 x10 ⁹ /l	0,5-1,0 x10 ⁹ /l	<0,5 x10 ⁹ /l	-	dood
	Neutrofielen	1,5-2,0 x10 ⁹ /l	1,0-1,5 x10 ⁹ /l	0,5-1,0 x10 ⁹ /l	<0,5 x10 ⁹ /l	dood
	Trombocyten	>75,0 x10 ⁹ /l	50,0-75,0 x10 ⁹ /l	10,0-50,0 x10 ⁹ /l	<10,0 x10 ⁹ /l	dood

Nefrotoxiciteit:

- Stöhr W ea. Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. Pediatr Blood Cancer 2007;48:140-7. Regime: carboplatine 150 mg/m²/dag op 4 achtereenvolgende dagen per kuur (5 kuren) + ifosfamide OF carboplatine 500 mg/m² op 1 dag van de kuur (3 kuren) + ifosfamide. Patiënten jonger dan 18 jaar met osteosarcoom of wekdelensarcoom. Met carboplatine (n=29) versus zonder carboplatine (n=158): serummagnesium 0.78 versus 0.82 mmol/l na 6 maanden therapie, en 0.82 versus 0.86 mmol/l bij laatste meting tijdens follow up (13-46 maanden). Afname van de GFR werd niet waargenomen.

Clcr < 10 ml/min:

- Bekele L ea. Systemic chemotherapy in patients with renal failure. Am J Clin Oncol 2001;24:382-4. Man (63) met Clcr 10 ml/min (niet op dialyse) krijgt 6 kuren paclitaxel + carboplatine vanwege gemetastaseerde blaaskanker. Carboplatine dosering werd berekend uitgaande van AUC 5 mg/ml/min; totale dosis 175 mg. Toxiciteit: perifere neuropathie, anemie en asymptomatische achteruitgang van de nierfunctie naar serumcreatinine 8.4 mg/dl (Clcr 7 ml/min). De patiënt deed het de volgende 6 maanden goed zonder chemotherapie, zonder dialyse en stabiel serumcreatinine van 7.1 mg/dl (Clcr 8 ml/min).
- El-Yazigi A ea. Pharmacokinetics of carboplatin in a patient with cervical cancer with ureteric obstruction before, during and after hemodialysis. J Clin Pharmacol 1995;3:1003-7. Vrouw met baarmoederhalskanker en Crcl 60 ml/min. Carboplatine 240 mg/m² gestart (= dosering verlaagd met 20%). Na 24 uur trad acuut nierfalen op. Na nefrostomie van linker nier serumcreatinine van 955 naar 854 µmol/l (= MDRD Clcr 5 ml/min). Vanwege aanhoudend te hoge spiegels vrij platina werd hemodialyse gestart. Na 3 sessies hemodialyse was slechts 5.6% totaal en 9.3% vrij platina verwijderd. Farmacokinetische parameters van deze patiënt versus eerder gemeld in de literatuur:
t_{1/2} totaal platina resp. vrij platina: 66.6 uur resp. 16.6 uur versus 8.4 uur resp. 1.8 uur
klaring uit plasma totaal platina resp. vrij platina 0.293 resp. 0.841 l/hr.m² versus 2.36 resp. 4.58 l/hr.m².

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Ja	80 ml/min	23 februari 2010

