

# Cisplatine + Probenecide

MFB 896

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)
Hansten	-			
Stockley ed. 8	621	1,6,7		zie opmerkingen
Stockley ed. 8	621	2,3,4,5		zie opmerkingen

## Opmerkingen

Stockley: klinische gegevens suggereren dat de nefrotoxiciteit van cisplatine wordt verminderd door probenecide, maar onzekerheid hierover blijft aanwezig.

- ref. 1 (Jacobs C. Cancer Res 1984;44:3632-5): 17 patiënten met solide tumoren op cisplatine, al dan niet met probenecide. Regime: cisplatine 60-100 mg/m<sup>2</sup> als 24-uurs infusie. Probenecide oraal 2-4 g/dag gestart 24 uur vóór t/m einde van cisplatine-infusie.

Met probenecide vs zonder probenecide: ratio PAH-kларing/inuline-kларing 3.4 vs 4.9; fractionele kларing Pt (berekend als de ratio Pt-kларing/creatininekларing) 158% vs 270%; fractionele kларing Pt (berekend als de ratio Pt-kларing/inulineкларing) 154% vs 271%.

De studie had 2 doelen:

- bevestigen dat secretie van Pt door de nieren plaatsvindt. Hiervoor is bij 10 patiënten de kларing van platina, inuline en creatinine gevolgd. Resultaat: de renale kларing van vrij Pt overtreft de glomerulaire filtratiesnelheid, dus naast glomerulaire filtratie vindt ook secretie van Pt door de nieren plaats.
- onderzoeken of probenecide de platinasecretie in de nieren kan blokkeren. Hiervoor is bij 7 patiënten de kларing van platina, creatinine, inuline en para-aminohippuursuur (PAH) gevolgd. Resultaat: met probenecide is de ratio PAH-kларing/creatinineкларing en PAH-kларing/inuline-kларing kleiner, dus probenecide remt de secretie van PAH en daardoor waarschijnlijk ook de renale secretie van Pt, waardoor de platinaconcentratie in de renale tubulus afneemt.

Inuline wordt uitsluitend door glomerulaire filtratie uitgescheiden, PAH uitsluitend door tubulaire secretie.

Omdat het een 1-malige kuur cisplatine betreft, kan niet worden vastgesteld of probenecide beschermt tegen cisplatine geïnduceerd nefrotoxiciteit.

- ref. 2 (Jacobs C. Cancer 1991;67:1518-24): fase-I-studie met 36 patiënten die cisplatine in oplopende dosering kregen; 3 patiënten kregen de hoogste dosering: 160 mg/m<sup>2</sup>. Probenecide werd toegevoegd om de nefrotoxiciteit van cisplatine te verminderen. Er werd geen afname van de nierfunctie waargenomen. De auteurs concluderen dat probenecide waarschijnlijk gedeeltelijk de renale secretie van platina remt, waardoor de platinaconcentratie in de renale tubulus afneemt. Regime: cisplatine initiële dosering 100 mg/m<sup>2</sup>. Dosering eerste keer verhoogd met 30 mg/m<sup>2</sup>, vervolgens met stappen van 10 mg/m<sup>2</sup>. Probenecide oraal 1 g elke 6 uur, gestart 24 uur vóór cisplatine t/m 24 uur na cisplatine-infusie.

→ Werkgroep Oncolytica Interacties: het resultaat van ref. 2 overstemt het resultaat van ref. 1 (een preliminary studie waarbij slechts een 1-malige kuur cisplatine is gegeven). Ref. 2 is van (vrijwel) dezelfde auteurs als ref. 1, 7 jaar later en niet meer preliminary maar een fase-1-studie en meerdere kuren cisplatine.

- ref. 3, 4 en 5: dierstudies waarin afname nefrotoxiciteit, afname renale kларing vrij Pt en afname door cisplatine geïnduceerde renale tubulaire schade is gezien.

- ref. 6 en 7: dierstudies waarin een tegengesteld effect werd gezien, namelijk toename kларing vrij Pt, toename nefrotoxiciteit en toename cisplatineкларing.

SPC Platosin noemt de interactie niet. Er is geen handelsproduct met probenecide beschikbaar.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Nee	Nee	15 oktober 2008