

# Nierfunctie: melfalan

362

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, BUN = blood urea nitrogen,  
Ke = eliminatiesnelheidsconstan, MRT = gemiddelde verblijfstijd

| Bron                                                                                                                                                                  | bewijs | effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ref. 1</b><br>Österborg A ea.<br>Pharmacokinetics of oral melphalan in relation tot renal function in multiple myeloma patients. Eur J Clin Oncol 1989;25:899-903. | 3      | Studie met 15 patiënten en melfalan 0.25 mg/kg oraal 1-malig.<br><br>Analyse van 3 personen met GFR 11, 33 en 111 ml/min toont een omgekeerde evenredig relatie tussen AUC en GFR.<br>Er is geen relatie tussen $t_{1/2}$ en GFR.                                                                                                                                                                                                                                                                                            | "Based on the pharmacokinetic results from this and other studies, it cannot be generally recommended that the melphalan dosage should be reduced in patients with renal dysfunction. The large interindividual variation in absorption of melphalan is probably the most important reason for the wide variation in the clinical response and hematological toxicity between different myeloma patients. Due to the increased AUC and MRT found in renal insufficient patients, we propose a careful follow-up and possibly a dose reduction of melphalan for this patient group." |
| <b>ref. 2</b><br>Adair CG ea.<br>Renal function in the elimination of oral melphalan in patients with multiple myeloma. Cancer Chemother Pharmacol 1986;17:185-8.     | 3      | Ke neemt af en AUC neemt toe bij 11 patiënten met multipel myeloom en GFR 25-116 ml/min, die gedurende 2 dagen een aangepaste orale dosis krijgen (6-14 mg/dag).<br>AUC $19.61 \pm 5.31$ $\mu\text{g}/\text{min} \cdot \text{ml}$ bij 4 personen met Clcr 25-71 ml/min en $11.81 \pm 2.60$ $\mu\text{g}/\text{min} \cdot \text{ml}$ bij de personen met Clcr 88-116 ml/min.<br>Er is geen statistisch significant verschil in de farmacokinetische parameters tussen de 2 studiedagen. Intra-individuele variatie is er wel. | De dosis zou aangepast moeten worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>ref. 3</b><br>Kergueris MF ea.<br>Pharmacokinetics of high-dose melphalan in adults: influence of renal function. Anticancer Research 1994;14:2379-82.             | 3      | Gemiddeld zijn AUC, totale klaring, steady state distributievolume, $t_{1/2}$ beta en gemiddelde verblijfstijd na 1-malige infusie 140 mg/m <sup>2</sup> significant gecorreleerd met Clcr bij 20 patiënten met verschillende tumorsoorten, waarvan 3 met Clcr 2-20 ml/min/1.73m <sup>2</sup> , 3 met Clcr 58-67 ml/min/1.73m <sup>2</sup> en 14 met Clcr 80-210 ml/min/1.73m <sup>2</sup> ). Er is echter een grote interindividuele variatie.                                                                              | "renal function has a significant but apparently not major influence on melphalan pharmacokinetics. Based on the pharmacokinetic results, a reduction in the dose administered would not seem warranted in patients with renal dysfunction."                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                   |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ref. 4</b><br/>Tricot G ea.<br/>Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study.<br/>Clin Cancer Research 1996;2:947-52.</p>      | 3 | <p>Grote interindividuele variaties in Ke, t<sub>1/2</sub>, AUC en klaring kunnen niet worden verklaard door verschillen in leeftijd, geslacht, lichaamsoppervlak of door stadium van ziekte, creatinine- of paraproteïnespiegel na eerste toediening 100 mg/m<sup>2</sup> intraveneus. 6 personen met ernstige nierinsufficiëntie waarvan 5 dialysepatiënten ondervinden geen langere t<sub>1/2</sub> of hogere AUC in vergelijking met 14 personen met Clcr &gt; 40 ml/min. Een trend naar een lagere responsnelheid en een lagere overleving is waargenomen bij de 6 personen met Clcr &lt; 40 ml/min, maar deze verschillen zijn niet significant.</p>                                                                                                                                                         | <p>"Since high-dose melphalan is one of the most effective therapies for multiple myeloma and can be administered safely, even in high doses, to patients with end stage renal disease, renal insufficiency should no longer constitute a criterion for dose reduction of or exclusion from such therapy, although patients with renal insufficiency may show a lower response rate and shorter survival."</p>                                    |
| <p><b>ref 5</b><br/>Vigneau C ea.<br/>Intermediate-dose (25 mg/m<sup>2</sup>) IV melphalan for multiple myeloma with renal failure.<br/>J Nephrol 2002;15:684-9.</p>                              | 3 | <p>AUC is positief gecorreleerd met de nierfunctie na 1-malig 25 mg/m<sup>2</sup> melfalan intraveneus. Dit is echter niet klinisch relevant; er werd geen toename gezien van episodes van leukopenie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>"renal function is not a contraindication to aggressive chemotherapy even in patients needing hemodialysis. This treatment should be managed in coordination with hematologists and nephrologists to offer the best chance for all patients. Intravenous melphalan, 25 mg/m<sup>2</sup>, in association with dexamethasone, seems to be efficient and simple for all patients, with no need for dose adaptation, and few adverse effects."</p> |
| <p><b>Ref. 6</b><br/>Cornwell GG ea.<br/>Influence of renal failure on myelosuppressive effects of melphalan: Cancer and Leukemia Group B experience.<br/>Cancer Treat Rep 1982;66(3):475-81.</p> | 2 | <p>Bij oraal melfalan is de frequentie van ernstige myelosuppressie niet afhankelijk van de nierfunctie. Bij i.v. melfalan is er bij nierinsufficiëntie (BUN ≥30 mg/100 ml) een significant hogere frequentie ernstige leukopenie dan patiënten met normale nierfunctie (50% vs. 15%), gerelateerd aan toegenomen frequentie van patiënten die overlijden aan infectie. Ook toename van ernstige trombocytopenie bij verminderde nierfunctie. Als de i.v. dosis met 50% wordt verlaagd bij verhoogd BUN, is de frequentie van de complicaties gelijk als bij normale nierfunctie. Studie met 295 patiënten met multipel myeloom, met melfalan ofwel oraal 0.15 mg/kg/dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 0.05 mg/kg/dag, ofwel i.v. 16 mg/m<sup>2</sup> elke 2 weken gedurende 4 doses en daarna elke 4 weken.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                     |   |                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ref. 7</b><br>Registratiedossier<br>(SPC) Alkeran<br>23-11-2004.                                                                                                 | 0 | De klaring van melfalan is, ofschoon variabel, verminderd bij verminderde nierfunctie.<br>Tijdelijke significante verhoging van de bloedureumspiegels werd gezien in de vroege fase van melfalantherapie bij myelomapatiënten met nierbeschadiging.      | Hoewel de huidige beschikbare farmacokinetische gegevens geen absolute aanbeveling rechtvaardigen ten aanzien van dosisreductie bij orale toediening van Alkeran aan patiënten met verminderde nierfunctie, kan voorzichtigheidshalve een lagere initiële dosis gegeven worden totdat tolerantie is vastgesteld. Patiënten met verminderde nierfunctie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden, aangezien zij mogelijk beenmergdepressie tevens ten gevolge van uremie hebben. Verlaging van de dosis kan dan noodzakelijk worden. Bij intraveneuze toediening dient de initiële dosering met 50% te worden verlaagd bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis. De opeenvolgende dosering dient te worden vastgesteld op geleide van de hematologische respons. |
| <b>Ref. 8</b><br>Taha IA ea. Plasma melphalan and prednisolone concentrations during oral therapy for multiple myeloma. Cancer Chemother Pharmacol 1982;9(1):57-60. | 3 | Melfalan eliminatie snelheid niet significant beïnvloed door matige nierfunctievermindering in studie met 9 patiënten (Clcr 31-119 ml/min) die 13 toedieningen melfalan 10 mg (en 5-10 mg prednisolon) oraal kregen.                                     | 'In the absence of accurate elimination data from myeloma patients, the effect of renal impairment cannot be predicted with confidence'                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Ref. 9</b><br>Taha IA ea. Pharmacokinetics of melphalan in children following high-dose intravenous injection. Cancer Chemother Pharmacol. 1983;10(3):212-6.     | 2 | Geen relatie tussen kinetische parameters en GFR in studie bij 10 kinderen (2.5-16 jaar; GFR onbekend bij 4 kinderen, bij de anderen variërend tussen 30.5-60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) met hoge dosis i.v. melfalan (140 of 220 mg/m <sup>2</sup> ). | 'Although an increase of melphalan toxicity in the presence of renal insufficiency has been observed in adult patients, the mechanism for this is by no means clearly related to changes in melphalan elimination associated with decreased renal melphalan excretion, and could perhaps be related to changes in the melphalan concentration, time profile or to alterations in the bone marrow's regenerative capacity. We conclude that melphalan kinetics [...] are not influenced to any significant extent by moderate decreases in renal function. In clinical practice we suggest: renal impairment down to a GFR of 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> as seen after cisplatin therapy is not an indication for reduction in melphalan dosage'                                    |

|             |  |
|-------------|--|
| Risicogroep |  |
|-------------|--|

#### Opmerkingen:

- Projectgroep: bij zowel oraal als parenteraal geen aanpassing. Na orale dosering is de absorptie per persoon verschillend. Bij kinderen wordt gedoseerd op basis van de AUC. Het is bedoeld voor kortstondig

gebruik en soms is de toxiciteit nodig. De volgende zin opnemen: Afhankelijk van de indicatie is beenmergdepressie het doel van de therapie en is dosisaanpassing niet gewenst.

Bijwerkingen:

- Tosi P ea. Safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and chronic renal failure. Leukemia 2000;14:1310-3. 6 personen met een verminderde nierfunctie waarvan 1 dialysepatiënt worden behandeld met melfalan (80 mg/m<sup>2</sup>) of een combinatie met busulfan. Geen van de personen kreeg bijwerkingen graad 3 of 4 en de renale functie verbeterde of bleef stabiel.
- Reiter E ea. Effect of high-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation on renal function in patients with multiple myeloma and renal insufficiency: a case report and review of literature. Ann Hematol 1999;78:189-91. Een man met ernstig verminderde nierfunctie krijgt een therapie met hoge doses melfalan. Dit wordt goed verdragen. Dit wordt ook geconcludeerd in andere case reports die bekeken zijn.

|                         | <b>Wijziging kinetiek</b> | <b>Actie</b> | <b>Clcr grens</b> | <b>Datum</b> |
|-------------------------|---------------------------|--------------|-------------------|--------------|
| Beslissing projectgroep | Ja                        | Nee          | -                 | 6 juni 2006  |

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Raadpleegtekst | <p>Besluit van de projectgroep Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie van WINAp Geneesmiddelinformatie op 6-6-2006: bij creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van melfalan niet nodig. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Per patiënt gebruik afwegen en dosering bepalen.</p> <p>Afhankelijk van de indicatie is beenmergdepressie het doel van de therapie en is dosisaanpassing niet gewenst.</p> <p>In sommige studies is een relatie met de nierfunctie waargenomen<br/>De klaring van melfalan is variabel. Na orale toediening vertoont de absorptie een grote interindividuele variatie. Na intraveneuze toediening is bij verminderde nierfunctie een toename aan ernstige bijwerkingen waargenomen.</p> <p>Aangezien melfalan het beenmerg sterk kan remmen, dient het bloedbeeld zorgvuldig te worden gevolgd; dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders.</p> <p>Literatuur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Österborg A ea. Pharmacokinetics of oral melphalan in relation tot renal function in multiple myeloma patients. Eur J Clin Oncol 1989;25:899-903</li> <li>- Adair CG ea. Renal function in the elimination of oral melphalan in patients with multiple myeloma. Cancer Chemother Pharmacol 1986;17:185-8</li> <li>- Kergueris MF ea. Pharmacokinetics of high-dose melphalan in adults: influence of renal function. Anticancer Research 1994;14:2379-82</li> <li>- Tricot G ea. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. Clin Cancer Research 1996;2:947-52</li> <li>- Vigneau C ea. Intermediate-dose (25 mg/m<sup>2</sup>) IV melphalan for multiple myeloma with renal failure. J Nephrol 2002;15:684-9</li> <li>- Cornwell GG 3rd, Pajak TF, McIntyre OR, Kochwa S, Dosik H. Influence of renal failure on myelosuppressive effects of melphalan: Cancer and Leukemia Group B experience. Cancer Treat Rep. 1982 Mar;66(3):475-81</li> <li>- Registratiedossier deel SmPC Alkeran (23 nov 2004)</li> <li>- Taha IA, Ahmad RA, Gray H, Roberts CI, Rogers HJ Plasma melphalan and prednisolone concentrations during oral therapy for multiple myeloma. Cancer Chemother Pharmacol. 1982;9(1):57-60</li> <li>- Taha IA, Ahmad RA, Rogers DW, Pritchard J, Rogers HJ. Pharmacokinetics of melphalan in children following high-dose intravenous injection. Cancer Chemother Pharmacol. 1983;10(3):212-6</li> </ul> |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|