

Nierfunctie: gemcitabine

3455

Clcr = creatinineklaring, Scr = serumcreatinine, dFdU = difluorodeoxyuridine

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-	-	-	-
Overig	Effect	Opmerkingen	
Venook AP ea. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. J Clin Oncol 2000;18:2780-87.	Studie naar DLT (dose-limiting toxicity) gemcitabine bij 15 kankerpatiënten met serumcreatinine 1.6-3.2 mg/dl (= MDRD 21-40 ml/min/1.73m² obv man 66 jaar) DLT trad op bij 1 van 6 patiënten op gemcitabine 650 mg/m² en bij 3 van 9 patiënten op 800 mg/m² huidtoxiciteit (desquamatie en diffuus erytheem) trad op bij 2 patiënten Regime: gemcitabine 650-800 mg/m² elke week, gedurende 3 weken, gevolgd door 1 stopweek	Conclusie auteurs: patiënten met verminderde nierfunctie lijken gevoeliger te zijn voor gemcitabine, hoewel het toxiciteitsprofiel onvoorspelbaar is. Er zijn onvoldoende data om een specifiek doseeradvies te geven. In de studie werden ook 25 patiënten met leverfunctiestoornis onderzocht. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in de farmacokinetiek van gemcitabine en dFdU tussen de patiënten met verminderde nierfunctie, leverfunctiestoornis en patiënten uit de literatuur met normale nierfunctie	
Cetina L ea. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. Anti-cancer drugs 2004;15:761-66.	9 vrouwen met baarmoederhalskanker en Clcr 4-57 mg/ml/min, kregen gemcitabine 300 mg/m² per week (4 patiënten kregen 6 en 5 patiënten kregen 5 doses) icm radiotherapie Bij allen trad leukopenie en neutropenie graad 3 op; bij 1 patiënt graad 4 . Bij 8 patiënten normaliseerde de nierfunctie na de behandeling en bij 8 patiënten trad complete respons op.	Auteurs: "Ureteral obstruction causing any degree of renal insufficiency should not be a contraindication to receive chemoradiation to attempt cure and gemcitabine is a good option for radiosensitization."	
Delaloge S ea. Gemcitabine in patients with solid tumors and renal impairment: A pharmacokinetic Phase I Study. Am J Clin Oncol 2004;27:289-293.	4 groepen patiënten met kanker: 1: Clcr >80 ml/min (n=5) 2: Clcr 60 - 80ml/min (n=4) 3: Clcr 30 - 60 ml/min (n=5) 4: Clcr >30 - <80 ml/min (n=4), veroorzaakt door eerdere chemotherapie Er is een significant verschil in Cmax tussen groep 1 en 4 (11 vs 35 ng/ml, genormaliseerd naar dosering 1 mg/m²) hoewel de Clcr niet significant gerelateerd is aan de intra-individuele verschillen in gemcitabine klaring. Geen verschil in dFdU farmaco-kinetiek. Regime: gemcitabine 500 mg/m² op dag 1, 8 en 15 bij een cyclusduur van 28 dagen. In de vervolgcuren werd de dosering gemcitabine verhoogd naar 800-1000 mg/m² op basis van bloedbeeld, lever- en nierfunctie en niet-hematologische toxiciteit.		

Mir O ea. Combination of gemcitabine and oxaliplatin in urothelial cancer patients with severe renal or cardiac comorbidities. Anti-cancer drugs 2005;16:1017-1021.	Patiënten met gemetastaseerd urotheelcarcinoom met Clcr > 60 ml/min (n=6), Clcr 30-60 ml/min (n=14) en Clcr < 30 ml/min (n=11) Bij alle patiënten bleef de nierfunctie stabiel. Geen verergering renale of cardiale comorbiditeiten. Regime: gemcitabine 1200 mg/m² icm oxaliplatine 85 mg/m² 1x per 2 weken.	
---	--	--

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

Opmerkingen:

- SPC Gemzar inj 12-08-2010: GFR 30-80 ml/min heeft geen consistent, aanzienlijk effect op de farmacokinetiek van gemcitabine. Gemcitabine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met verstoorde nierfunctie aangezien er onvoldoende informatie is van klinische onderzoeken om duidelijke aanbevelingen voor de dosis voor deze patiëntengroep mogelijk te maken.

Clcr < 10 ml/min:

- Koolen SLW ea. Pharmacokinetics of gemcitabine and metabolites in a patient with double-sided nephrectomy: a case report and review of the literature. The oncologist 2009;14:944-948: Man (72) met hemodialyse door dubbelzijdige nefrectomie krijgt een kuur van carboplatine en gemcitabine voor urotheelcelcarcinoom. Eerste cyclus: carboplatine, 3 weken later: carboplatine icm gemcitabine 1000 mg/m² op dag 1 en 8. Start hemodialyse: 2 uur na einde carboplatine toediening. Afgezien van een verlengde t_{1/2} (12.05 vs 0.15-0.37, kan komen door sensitive analytical assay) zijn geen significante verschillen in de farmacokinetische parameters te zien vergeleken met patiënten met normale nierfunctie uit de literatuur. Hemodialyse verwijderde het inactieve metaboliet 2'2'-difluordeoxyuridine (dFdU) effectief: 50% reductie plasmaconcentratie. Na het stoppen van de dialyse daalde de plasmaconcentratie niet verder (t_{1/2}=242 uur). De toxische, intracellulair gevormde metabolieten dFdU trifosfaat (dFdU-TP) en gemcitabine trifosfaat (dFdC-TP) bereikten de C_{max} 6.5 uur na het einde van de infusie (na hemodialyse) en waren na 51 uur verlaagd, waarbij dFdU-TP een hogere concentratie had dan dFdC-TP. De patiënt verdroeg de combinatie carboplatine/gemcitabine slecht, waardoor tijdens de 3^e cyclus de dosering met 25% verlaagd werd. Conclusie auteurs: Bij hemodialyse dezelfde dag als de toediening van gemcitabine dialyseren om dFdU concentraties te verminderen.
- Masumori N ea. Measurement of plasma concentration of gemcitabine and its metabolite dFdU in hemodialysis patients with advanced urothelial cancer. Jpn J Clin Oncol 2008;38:182-185: 2 mannen (52 en 56) met hemodialyse krijgen een kuur gemcitabine (1000 mg/m²). Start hemodialyse: 24 uur na einde gemcitabine toediening. Gemcitabine werd snel geëlimineerd uit het plasma (na 60-90 min niet meetbaar), maar van dFdU werden langdurig hoge concentraties gevonden. Dialyse verlaagde de dFdU-concentratie met ongeveer 50%, maar de concentratie was nog steeds meetbaar.
- Kiani A ea. Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease: effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment. Cancer Chemother Pharmacol 2003;51:266-270: Man (64) met hemodialyse kreeg 2 cycli gemcitabine 1000 mg/m² op dag 1 en 10. Start hemodialyse: 24 uur na einde gemcitabine toediening. Het metabolisme van gemcitabine werd niet beïnvloed door het nierfalen, wel werden verhoogde dFdU concentraties gevonden. Gemcitabine werd goed getolereerd; geen onverwachte bijwerkingen gemcitabine trifosfaatconcentraties zijn niet gemeten, maar het is bekend dat deze afhankelijk is van de gemcitabine plasmaconcentratie en verzadigbaar is. Conclusie auteurs: Gemcitabine kan toegepast worden bij dialysepatiënten. De dialyse kan vanaf 6 uur na toediening gestart worden, aangezien gemcitabine dan compleet gemetaboliseerd is.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	-	1 november 2011