

Verlengde houdbaarheid oxaliplatine-infuus lijkt verantwoord

E.C.F. Dijkers*, J.G.W. Kosterink en R.C.A. Schellekens

Ziekenhuisapotheek Universitair Medisch Centrum Groningen.

* Correspondentie: e.c.f.dijkers@apoth.umcg.nl.

Kernpunten

- Onderzocht is of de door de fabrikant aanbevolen houdbaarheid van oxaliplatine (24 uur bij kamertemperatuur) kan worden verlengd.
- De hoeveelheid oxaalzuur die tijdens bewaring wordt gevormd, is gering in vergelijking met de in het lichaam aanwezige hoeveelheid.
- Een verlenging van de houdbaarheid naar 7 dagen bij kamertemperatuur lijkt daarom gerechtvaardigd.

Oxaliplatine behoort tot een klasse van op platina gebaseerde cytostatica, waarbij het platina-atoom is omringd door 1,2-diaminocyclohexaan (DACH) en een oxalaatgroep.

Hierdoor vertoont oxaliplatine minder nefrologische en hematologische toxiciteit dan cisplatine of carboplatine. Behalve Eloxatin van sanofi-aventis zijn diverse generieke preparaten op de markt (onder meer van Pharmachemie, Merck, Hospira en Actavis).

De klinische toepassing van oxaliplatine in combinatie met fluorouracil en folinezuur of capecitabine, al dan niet in combinatie met bevacizumab, is de behandeling van het gemetastaseerde colorectale carcinoom en als adjuvans bij het coloncarcinoom, in een maximale dosering van 85 mg/m² eenmaal per twee weken of 130 mg/m² eenmaal per drie weken. Oxaliplatine wordt doorgaans toegepast in een concentratie van 0,2-0,7 mg/ml [1]. Na toediening ontstaan in het lichaam reactieve platinacomplexen, die de DNA-synthese verstoren en leiden tot het beoogde antitumoreffect [1].

De apotheek maakt oxaliplatine voor toediening gereed. Na bijspuiten van de patiëntspecifieke dosering aan een glucosebevattende infuusvloeistof, wordt een ready-to-use infuus afgeleverd met een houdbaarheid van 24 uur bij kamertemperatuur. Deze korte houdbaarheid bemoeilijkt echter de logistiek. In dit artikel beschrijven we de resultaten van een literatuuronderzoek naar beschikbare stabiliteitsgegevens van (verdunde) oxaliplatine, de toxicologie van de ontledingsproducten en de interpretatie van deze gegevens. Daarmee onderzoeken we of het chemisch mogelijk is een langere houdbaarheid en/of andere bewaaromstandigheden te hanteren dan de fabrikant aangeeft (48 uur in de koelkast en 24 uur bij kamertemperatuur) [1]. Microbiologisch is de houdbaarheid, conform GMPz Z3 (eenvoudige handeling onder maximale productbescherming), zeven dagen bij kamertemperatuur of een maand in de koelkast [2].

Abstract

Prolonged shelflife of oxaliplatin infusion

Oxaliplatin, a platinum-based medicine, is currently applied in the treatment of metastatic colorectal cancer in combination with fluorouracil or capecitabine. A literature study was performed to investigate the possibility of extending the storage time of oxaliplatin solutions beyond 48 hours in the refrigerator or 24 hours at room temperature as recommended by the manufacturer. From the literature it can be concluded that oxaliplatin is stable, although some oxalic acid, a well-known toxin, is formed during storage. The total amount of oxalic acid formed during 7 days of storage at room temperature is much smaller than the physiological oxalic acid concentrations in the body. Moreover, during infusion, all administered oxaliplatin is rapidly converted into various platinum derivatives and oxalic acid. No side-effects are noticed. Therefore an extension of the storage of oxaliplatin in glucose 5% from 24 hours to 7 days at room temperature seems warranted.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(4):72-74

Methoden

In de literatuur en op internet [3-8] is gezocht naar beschikbare stabiliteits- en toxicologiegegevens van oxaliplatine.

Resultaten

Stabiliteit van oxaliplatine

De beschikbare literatuur ten aanzien van de stabiliteit van oxaliplatine is beperkt. Dat van oxaliplatine, naast poeder voor oplossing voor infusie, een concentraat voor infusie in de handel is, wijst op een grote stabiliteit van het onverdunde geneesmiddel in oplossing. Een in *Krankenhauspharmazie* gepubliceerde studie geeft aan dat een in glucose verdunde oplossing van oxaliplatine (2,5 mg/ml) gedurende minimaal een maand stabiel is bij 8, 20 en 57°C. In een verder verdunde oplossing (0,2 mg/ml) wordt na twee maanden bij 37°C een platinahoudend afbraakproduct gevormd, maar de concentratie oxaliplatine neemt niet noemenswaardig af [7]. De uitgebreidste gegevens met betrekking tot de stabiliteit van ready-to-use oxaliplatine zijn gepubliceerd in een recent artikel van André e.a. [8].

De ontleding van oxaliplatine is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van chloride-ionen. In *aanwezigheid* van chloride (figuur 1, linker helft) ontleedt oxaliplatine snel door nucleofiele substitutie tot de gechlorideerde platinacomplexen [Pt(DACH)(OXA,Cl)] en

[Pt(DACH)Cl₂]. In 30 minuten wordt 12% van de oxaliplatine omgezet, na 24 uur wordt tot maximaal 45% van het oorspronkelijke oxaliplatine afgebroken [schriftelijke mededeling sanofi-aventis]. Omdat de farmacokinetiek en -dynamiek van deze complexen veranderd kunnen zijn, mag oxaliplatine niet verdund worden met chloride-bevattende oplossingen. In *afwezigheid* van chloride-ionen (figuur 1, rechter helft) ontleedt oxaliplatine langzaam tot vrij oxaalzuur en een gehydrateerd oxaliplatinecomplex [Pt(DACH)(H₂O)₂] (DOC) [8]. Uit het artikel van André e.a. blijkt dat de gehalteafname van een met 5% glucose tot 0,7 mg/ml verdunde oxaliplatineoplossing bij kamertemperatuur (onder invloed van licht) na 7 dagen gering is (2,8 ± 0,7%). Na 30 dagen is de afname aan oxaliplatine opgelopen tot 5,3 ± 0,5% [8]. André e.a. merken voor de volledigheid op dat geen onderzoek is gedaan naar de eventuele vorming van micropartikels tijdens opslag in de koelkast. Op dit moment zijn op PubMed [3] echter geen artikelen verschenen die een eventuele associatie tussen opslag van oxaliplatineoplossingen in de koelkast en micropartikelvorming suggereren.

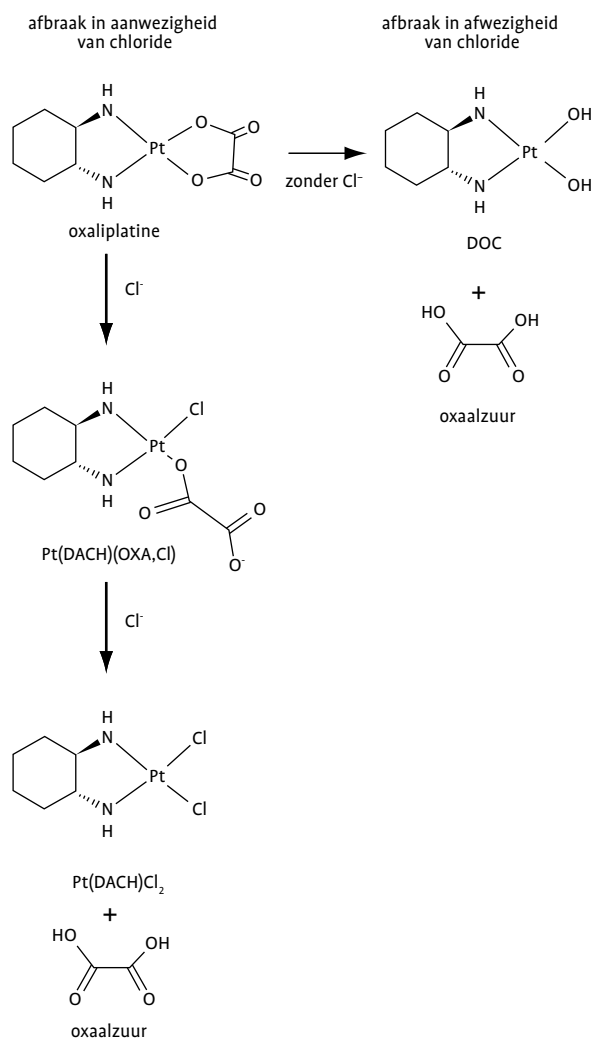
De op de website www.freepatentsonline.com gepresenteerde gegevens [9, 10] geven interessante achtergrondinformatie over de stabiliteit van oxaliplatine, maar zijn niet meegenomen in de evaluatie, aangezien de daar gepresenteerde gegevens geen betrekking hebben op de formuleringen die momenteel in de handel zijn.

Toxicologie van ontledingsproducten

Hoewel de gehalteafname van oxaliplatine tijdens bewaren procentueel beperkt lijkt, bepaalt de toxiciteit van de gevormde metabolieten in welke mate deze ontleding klinisch acceptabel is. Uit de literatuur blijkt dat DOC het meest cytotoxische ontledingsproduct is. In het lichaam wordt DOC door sulfhydrylbevattende plasma-eiwitten (zoals glutathion, cysteïne en methionine) echter onmiddellijk omgezet in niet-actieve platinavormen. Oxaalzuur (de component die ook verantwoordelijk is voor de toxiciteit van ethyleenglycol [11]) wordt niet in het lichaam geneutraliseerd [8]. Door complexering van oxaalzuur met calcium ontstaat het slecht oplosbare calciumoxalaat, hetgeen kan neerslaan in de hersenen en de renale tubuli. Bij grotere hoeveelheden oxaalzuur kan zoveel calcium gebonden worden dat de hypocalciëmie aritmieën en hypotensie kan induceren. De bij mensen maximaal toelaatbare hoeveelheid oxaalzuur is niet vastgesteld. De letale dosis ligt tussen 5 en 15 gram [12]. Een 16 jaar oud meisje overleed binnen 5 minuten na een intraveneuze injectie van 1200 mg oxaalzuur [5]. Om een inschatting te maken van de toxiciteit van de ontledingsproducten van een voor toediening gereedgemaakt oxaliplatine-infuus, gaan we uit van de volgens André e.a. maximale ontleding na 7 dagen (in het licht en bij kamertemperatuur). We gebruiken deze gegevens omdat ze de enige in de literatuur beschikbare stabiliteitsgegevens zijn.

Figuur 1

Afbraak van oxaliplatine in *aanwezigheid* (linker helft) en *afwezigheid* van chloride-ionen (rechter helft). In beide gevallen wordt oxaalzuur gevormd. Na toediening van oxaliplatine in het lichaam worden eveneens Pt(DACH)Cl₂ en oxaalzuur (OXA) gevormd.



Wanneer we aannemen dat de afgenomen hoeveelheid oxaliplatine tijdens bewaring (2,8 + 0,7% = 3,5%) volledig wordt omgezet in DOC en oxaalzuur, dan geldt bij een maximaal toegepaste dosering van 130 mg/m² en een lichaamsoppervlak van 2 m², dat in 7 dagen 9,1 mg (22,9 nmol) oxaliplatine wordt omgezet in een equimolaire hoeveelheid DOC en oxaalzuur (2,1 mg). Dat komt overeen met ongeveer 0,4 mg oxaalzuur per liter bloed. Omdat de normale fysiologische concentratie van oxaalzuur in het bloed tussen 1,4 en 2,4 mg/l ligt [5, 13], wordt de concentratie in het bloed met maximaal 29% verhoogd. In werkelijkheid zal de procentuele verhoging waarschijnlijk kleiner zijn, aangezien het verdelingsvolume van zowel calcium als oxaalzuur groter is dan het bloedvolume [14]. Omdat, zoals besproken, de toxiciteit van oxaliplatine wordt veroorzaakt door neergeslagen oxaalzuur, trachten we in eerste

instantie aan de hand van het in de literatuur gevonden oplosbaarheidsproduct (K_{sp}) voor calciumoxalaat een inschatting te maken van de percentages geïoniseerd calcium en oxaalzuur die kunnen participeren in de (neerslag)reactie. Als we aannemen dat al het in het bloed aanwezige calcium en oxaalzuur [5, 15] beschikbaar zou zijn voor de neerslagreactie, kunnen we berekenen wat het oplosbaarheidsproduct van calciumoxalaat in bloed is:

$$K_{sp} = [\text{Ca}^{2+}] \times [\text{oxalaat}] = 1,24 \cdot 10^{-3} \times 1,59 \cdot 10^{-5} = 2,0 \cdot 10^{-8} \text{ mol}^2/\text{l}^2$$

In deze berekening is voor zowel calcium als oxalaat de ondergrens van het fysiologische bereik genomen. De K_{sp} ligt zelfs dan bijna een factor 8 hoger dan het in de literatuur gevonden oplosbaarheidsproduct voor calciumoxalaat ($K_{sp} = 2,6 \cdot 10^{-9} \text{ mol}^2/\text{l}^2$ bij 25°C) [16]. Dit wijst erop dat niet al het geïoniseerde calcium en/of oxalaat beschikbaar is voor de reactie. Hanes e.a. komen tot een vergelijkbare conclusie: het schijnbare verdelingsvolume van oxaalzuur in een rat van 250 g is ongeveer 4 l/kg [14]. De hierboven beschreven benadering lijkt derhalve niet geschikt voor de berekening of een risico op neerslag van calciumoxalaat bestaat. Daarom kiezen we een andere insteek. In de literatuur is beschreven dat na toediening van oxaliplatine 30% binnen 1 uur in het lichaam wordt omgezet in 17 verschillende platinabevattende derivaten, waarvan $[\text{Pt}(\text{DACH})\text{Cl}_2]$ het belangrijkste is [4]. Tijdens deze omzetting wordt een equimolaire hoeveelheid oxaalzuur gevormd. Na 2 uur blijkt geen onveranderde oxaliplatine meer aanwezig te zijn [17]. Deze gegevens gebruiken we om te berekenen hoeveel oxaalzuur in het lichaam wordt gevormd in de periode tot 2 uur na beëindigen van de toediening (bij een dosering van 130 mg/m² en een lichaamsoppervlak van 2 m²):

$$A_{\text{oxaalzuur}} = O_{\text{oxaliplatine}} \times \frac{MW_{\text{oxaalzuur}}}{MW_{\text{oxaliplatine}}}$$

waarbij A de hoeveelheid is in g, O de omgezette hoeveelheid in g en MW het molecuulgewicht in g/mol.

In de reguliere situatie wordt dus in 30 minuten 17 mg oxaalzuur en in 2 uur 58 mg oxaalzuur gevormd, zonder dat hierbij onacceptabele bijwerkingen ontstaan. Ten opzichte van de 58 mg oxaalzuur die in het lichaam tijdens en kort na toediening ontstaat, lijkt toediening van 2,1 mg oxaalzuur – ontstaan ten gevolge van geringe ontleding voor toediening en overeenkomend met maximaal 3,5% van de in het lichaam gevormde hoeveelheid – geen probleem. De effectiviteit en de veiligheid van de behandeling ondervinden geen nadelige invloed. Oxaalzuur wordt bovendien snel en volledig renaal geklaard [13].

De bovenstaande redenering is gebaseerd op gegevens van onderzoek dat is gedaan met Eloxatin. Vanuit de SPC's is bekend dat in kwalitatieve zin de eventuele hulpstoffen in zowel het poeder als het concentraat voor infusie gelijk zijn (lactosemonohydraat, zwavelzuur/wijnsteenzuur en water voor injecties). Afwijkende conclusies ten gevolge van kwantitatieve verschillen worden niet als niet-aanvaardbaar beoordeeld.

Conclusie

Op grond van de literatuur concluderen we dat de hoeveelheid oxaliplatine die tijdens bewaring van het infuus afgebroken wordt, gering is. Een van de belangrijkste afbraakproducten van oxaliplatine, oxaalzuur, is weliswaar toxisch, maar de maximale hoeveelheid oxaalzuur die vrijkomt na 7 dagen bewaring is veel kleiner dan de in het lichaam tijdens en na toediening gevormde hoeveelheid oxaalzuur.

Samengevat luidt de conclusie dat een verlenging van de houdbaarheid van Eloxatin (sanofi-aventis) en gelijkende oxaliplatineformuleringen in 5% glucose van 24 uur naar 7 dagen bij kamertemperatuur chemisch en microbiologisch gerechtvaardigd is.

We danken prof. dr. D.R.A. Uges voor het kritisch doorlezen van dit manuscript.

LITERATUUR

- 1 Sanofi-aventis Nederland. Samenvatting van de productkenmerken Eloxatin 5 mg/ml concentraat. SPC/IB-tekst. 2008. <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/h32774.pdf>. Geraadpleegd 1 juli 2008.
- 2 Berg TM, Boer Y, Boom FA. GMP-Ziekenhuisfarmacie Z3 Aseptische handelingen. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Werkgroep GMP-ziekenhuisfarmacie; 2005.
- 3 NCBI PubMed. <http://www.pubmed.gov>. Geraadpleegd 1 juli 2008.
- 4 Thomson Healthcare Series Online (Micromedex). <http://www.micromedex.com>. Geraadpleegd 1 juli 2008.
- 5 Dart RT. Ellenhorn's medical toxicology. 3de ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- 6 Google Scholar. <http://scholar.google.nl>. Geraadpleegd 1 juli 2008.
- 7 Trittler R, Heni J, Strehl E. Untersuchungen zur Haltbarkeit von Oxaliplatin (Eloxatine). Krankenhauspharmazie 2000;21:375-7.
- 8 Andre P, Cisternino S, Roy AL, et al. Stability of oxaliplatin in infusion bags containing 5% dextrose injection. Am J Health Syst Pharm 2007;64:1950-4.
- 9 Oxaliplatin formulations. www.freepatentsonline.com/70155833.html. Geraadpleegd 1 juli 2008.
- 10 Oxaliplatin formulations. www.freepatentsonline.com/6306902.html. Geraadpleegd 1 juli 2008.
- 11 Guo C, Cenac TA, Li Y, et al. Calcium oxalate, and not other metabolites, is responsible for the renal toxicity of ethylene glycol. Toxicol Lett 2007;173:8-16.
- 12 Moeschlin S. Klinik und Therapie der Vergiftungen. 5de ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1972.
- 13 Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 6de ed. Foster City: Biomedical Publications; 2002.
- 14 Hanes DA, Weaver CM, Wastney ME. Calcium and oxalic acid kinetics differ in rats. J Nutr 1999;129:165-9.
- 15 Referentiewaarde veneus geïoniseerd calcium. In: van Leusden HAIM, red. Diagnostisch Kompas. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen; 2003. p. 1219.
- 16 Oplosbaarheid van moeilijk in water oplosbare zouten uitgedrukt als 'oplosbaarheidsproduct'. Tabellenboekje ten dienste van laboratoria. 18de ed. Hilversum: D.B. Centen's Uitgeversmaatschappij; 1962. p. 206-7.
- 17 Pendyala L, Creaven PJ. In vitro cytotoxicity, protein binding, red blood cell partitioning, and biotransformation of oxaliplatin. Cancer Res 1993;53:5970-6.