

Retrospectief, observationeel, oriënterend onderzoek naar nefrotoxiciteit bij behandeling met cisplatine volgens twee verschillende hydratieschema's

C.E.M. Ambachtsheer-Peijs ^{a*}, D.C.W. Hiel ^b,
M.M. Beex-Oosterhuis ^c, T.A.G. Tijssen ^c en
E.M. de Vogel ^c

^a AIOS ziekenhuisfarmacie, Albert Schweitzerziekenhuis, Dordrecht.

^b Ziekenhuisapotheker, Alrijne Ziekenhuis, Leiderdorp.

^c Ziekenhuisapotheker, Albert Schweitzerziekenhuis, Dordrecht.

* Correspondentie: c.e.m.peijs@asz.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Ambachtsheer-Peijs CEM, Hiel DCW, Beex-Oosterhuis MM, Tijssen TAG, de Vogel EM. Retrospectief, observationeel, oriënterend onderzoek naar nefrotoxiciteit bij behandeling met cisplatine volgens twee verschillende hydratieschema's. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1618.

Kernpunten

- Nefrotoxiciteit is de belangrijkste bijwerking van cisplatine en is dosislimiterend.
- Adequate diurese tijdens en gedurende 24 uur na toediening van cisplatine vermindert de nefrotoxiciteit.
- Hydratieschema's kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan adequate diurese bij de behandeling met cisplatine.
- Een op de dagbehandeling toegepast hydratieschema van 9 uur gaf in deze studie niet meer nefrotoxiciteit dan een klinisch hydratieschema van 20 uur.

Inleiding

Cisplatine wordt al sinds 1979 toegepast voor de behandeling van solide, maligne tumoren [1, 2]. Veelvoorkomende bijwerkingen van cisplatine zijn onder andere misselijkheid, braken, neurotoxiciteit en ototoxiciteit. Maar de belangrijkste én dosislimiterende bijwerking is nefrotoxiciteit [1-5].

Uit onderzoek blijkt dat de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij ongeveer een derde van alle patiënten die behandeld worden met cisplatine, daalt met gemiddeld 20-40%. De daling in eGFR is deels reversibel, maar bij sommige patiënten treedt ook na staken van de behandeling geen normalisatie op [3]. Uit een studie van MacLeod e.a. onder patiënten met een testiscarcinoom bleek dat bij 30% van de patiënten de

ABSTRACT

Retrospective observational pilot study of nephrotoxicity during cisplatin treatment with two different hydration regimens

OBJECTIVE

To compare a short and a long hydration regimen in the prevention of nephrotoxicity caused by cisplatin.

DESIGN

Observational, retrospective pilot study.

METHODS

The study population consisted of patients treated with cisplatin (60-80 mg/m²) for a solid tumour once every three weeks in a general hospital or in a teaching hospital in the Netherlands between 2011 and 2014. Nephrotoxicity after a 9 hour hydration regimen in one hospital was compared with nephrotoxicity after a 20 hour hydration regimen in the other hospital. Both hydration regimens consisted of normal saline (3,9-4,1 vs 4,5-6,0 liter), potassium chloride and magnesium sulphate. Patients were matched on gender, age and, if possible, indication. Nephrotoxicity was measured by calculating the difference in eGFR before and after cisplatin treatment. The Mann-Whitney test, the chi-square test and linear regression were used for the statistical analysis.

RESULTS

39 Patients with a short hydration regimen (SH) were included and compared with 78 patients with a long hydration regimen (LH). The mean decrease in eGFR was 7 (mL/min)/(1.73 m²) [median: 2 (mL/min)/(1.73 m²) increase] in the SH group and 16 (mL/min)/(1.73 m²) [median: 14 (mL/min)/(1.73 m²)] in the LH group (P < 0.001). The cumulative dose of cisplatin was comparable in both groups (243 mg/m² vs 247 mg/m²; P = 0.313).

CONCLUSION

This study shows that nephrotoxicity was not higher in the SH group than in the LH group. Nephrotoxicity was even significantly lower in the SH group. Randomized prospective investigations are needed to confirm superiority of the SH regimen.

nierfunctie weer verbeterde na staken van de behandeling met cisplatine. Bij 29% van alle patiënten verslech-

terde de nierfunctie echter verder na beëindiging van de therapie en bij de overige patiënten bleef de nierfunctie stabiel [6].

Algemeen wordt verondersteld dat een adequate diurese gedurende de toediening van cisplatine en de eerste 24 uur na toediening de kans op renale toxiciteit verlaagt. Om voldoende diurese te behouden, wordt hydratatie toegepast. Hydratie verkort de verblijftijd van cisplatine in de nier-tubules en verlaagt de concentratie in het bloed [5]. Naast hydratatie zijn in het verleden hypertone zoutoplossing als oplosmiddel voor cisplatine, lage infusiesnelheid van cisplatine en diurese met mannitol en/of furosemide, tevergeefs, toegepast om de nefrotoxiciteit verder te verminderen. Desondanks wordt furosemide nog vaak ingezet om adequate urineproductie te handhaven [3, 4, 7]. Een goed hydratieschema is dan ook noodzakelijk om de nefrotoxiciteit zo veel mogelijk te beperken.

In de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van cisplatine staat dat een patiënt gedurende de eerste 24 uur na toediening grote hoeveelheden moet drinken en daarnaast een adequate urineproductie (100-200 mL/uur) moet hebben om schade aan de nieren zo veel mogelijk te beperken. Conform de SmPC is 6 tot 12 uur voorafgaand aan de behandeling met cisplatine een intraveneuze infusie noodzakelijk van ten minste 1 liter 0,9% natriumchloride of een mengsel van 0,9% natriumchloride met 5% glucose (1+1). Na afloop van de cisplatinetoediening zou volgens de SmPC nog eens 2 liter van eenzelfde vloeistof in een tempo van 100-200 mL/uur toegediend moeten worden [1]. Veelal leidt dit tot langdurige hydratieschema's.

Ondanks het belang van een goed hydratieschema is er nog weinig onderzoek gedaan naar het ideale schema. Muraki e.a. hebben een lang en een kort hydratieschema onderzocht waarbij niet alleen de totale duur maar ook de hoeveelheden hydratievloeistof, dexamethason, mannitol en furosemide verschilden. Het lange hydratieschema vertoonde significant meer nefrotoxiciteit dan het korte hydratieschema. Beide hydratieschema's verschilden niet in therapierespons of totale overleving [8]. Een ander, retrospectief, onderzoek heeft bij 107 patiënten gekeken naar de kans op nefrotoxiciteit bij een ambulante hydratieschema. Hierbij werd gedurende 2 uur voor tot 1 uur na de cisplatinetoediening in totaal 2,1 liter NaCl 0,9% toegediend. Na afloop van de studie bleek dat 5 patiënten (4,6%) vroegtijdig waren gestopt met de chemotherapie vanwege nefrotoxiciteit. Bij 15 van de overige 102 patiënten (14,7%) steeg de serumcreatininespiegel boven 106 µmol/L in een of meer cycli en bij 19 patiënten (18,6%) daalde de creatinineklaring tot minder dan 60 mL/min. Zowel de stijging in serumcreatinine als de daling van de creatinineklaring was tijdelijk van aard [5].

In Nederland bestaat tot op heden geen consensus over het toe te passen hydratieschema bij de toediening van cisplatine. Een kort hydratieschema, toegepast in een dagbehandelingssetting, kent diverse voordelen. Een lang

hydratieschema met een klinische opname betekent immers een hogere tijdsbelasting voor patiënten en brengt meer kosten met zich mee, al geeft het meer zekerheid over de totaal ingenomen hoeveelheid vocht gedurende de eerste 24 uur na toediening van cisplatine. Een goed onderzoek naar de verschillen tussen een kort en een lang hydratieschema met betrekking tot de mate van nefrotoxiciteit van cisplatine is nog niet uitgevoerd.

Met dit oriënterend onderzoek wordt de nefrotoxiciteit van cisplatine bij een kort hydratieschema in dagbehandeling vergeleken met de nefrotoxiciteit van cisplatine bij een klinisch hydratieschema van ruim 20 uur.

Methoden

Dit retrospectieve observationele onderzoek is uitgevoerd in een algemeen perifeer ziekenhuis en een topklinisch ziekenhuis in Zuid-Holland. Goedkeuring door een medisch-ethische toetsingscommissie was niet noodzakelijk vanwege de retrospectieve observationele opzet van het onderzoek.

Voor deze studie zijn zowel patiënten geïncludeerd met een kort hydratieschema, toegepast in het Alrijne ziekenhuis locatie Leiderdorp (Az), als patiënten met een lang hydratieschema, toegepast in het Albert Schweitzerziekenhuis locatie Dordwijk (ASZ). De geïncludeerde patiënten kregen een driewekelijkse behandeling met cisplatine voor een solide tumor (dosering 60-80 mg/m²) tussen januari 2011 en juli 2014.

Alle patiënten die gedurende deze periode werden behandeld met cisplatine in het Az werden geïncludeerd. Vervolgens zijn de geïncludeerde patiënten gematcht met patiënten met een langdurend hydratieschema bij cisplatinetoediening gedurende dezelfde periode in het ASZ op basis van leeftijd, geslacht en, indien mogelijk, indicatie, volgens een vooraf vastgesteld matchingspatroon in de verhouding 1:2. Patiënten met een hematologische aandoening, een behandeling met cisplatine in de voorgeschiedenis, een behandeling die de inclusieperiode overschreed, of een nefrectomie in de voorgeschiedenis werden geëxcludeerd.

Van alle patiënten werden de volgende kenmerken vastgelegd: geslacht, leeftijd, gewicht, lichaamsoppervlak, indicatie, gebruik van andere oncolytica, dosering cisplatine, eGFR voor aanvang van de behandeling en eGFR na afloop van de behandeling. Voor de berekening van de eGFR is gebruikgemaakt van de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-formule. De volgende parameters werden genoteerd indien van toepassing: dosisreductie cisplatine, uitstel van de cytostaticakuur en (reden van) vroegtijdig staken van cisplatine.

Voor dit onderzoek is een lang, klinisch toegepast hydratieschema (LH-groep) vergeleken met een kort, op een dagbehandeling toegepast hydratieschema (KH-groep). De totale behandelduur in de LH-groep, inclusief het spoelen en toedienen van anti-emetica, bedroeg circa 20 uur. Gedurende deze periode kregen alle patiënten 4,5-6,0 liter NaCl 0,9% met toegevoegd kaliumchloride en magnesium-

sulfaat toegediend. Het hydratieschema van de KH-groep was met een totale behandelduur van 9 uur aanzienlijk korter. In deze groep werd in totaal 3,9–4,1 liter NaCl 0,9% met toegevoegd kaliumchloride en magnesiumsulfaat toegediend. De hoeveelheid vloeistof waarin eventuele andere oncolytica zijn opgelost, is hierbij niet meegerekend, omdat dit per schema kan wisselen.

Het primaire eindpunt van de studie was de verandering van eGFR tijdens behandeling met cisplatine. Hiervoor wordt de eGFR na beëindiging van de totale behandeling met cisplatine vergeleken met de eGFR voor aanvang van de behandeling. Een daling van minstens 25% wordt als klinisch relevant beschouwd.

De statistische analyses zijn met behulp van de Mann-Whitney-toets en de chi-kwadraattoets uitgevoerd. P-waardes < 0,05 worden beschouwd als statistisch significant. Daarnaast is lineaire regressie toegepast om te beoordelen of de uitkomst werd beïnvloed door het aantal toegediende giften, door de indicatie voor cisplatine of door eventuele reductie, uitstel of (reden van) staken van de therapie. Alle analyses zijn uitgevoerd met behulp van SPSS versie 15.0.

Resultaten

In de periode januari 2011-juli 2014 werden 80 patiënten behandeld met een kort hydratieschema ter voorkoming van nefrotoxiciteit door cisplatine. Van hen werden 41 patiënten geëxcludeerd (27 patiënten kregen een wekelijkse behandeling in combinatie met radiotherapie, 5 patiënten waren in het verleden al behandeld met cisplatine, bij 5 patiënten viel de behandelperiode deels buiten de inclusieperiode, 3 patiënten kregen cisplatine voor een hematologische aandoening en 1 patiënt had in het verleden zowel

een nefrectomie ondergaan als een eerdere behandeling met cisplatine). In totaal werden 39 patiënten in de KH-groep geïncludeerd. Vervolgens werden 78 patiënten met een lang hydratieschema gematcht met de KH-groep op basis van geslacht, leeftijd en indien mogelijk indicatie. De gemiddelde leeftijd in beide groepen was 60 jaar (tabel 1).

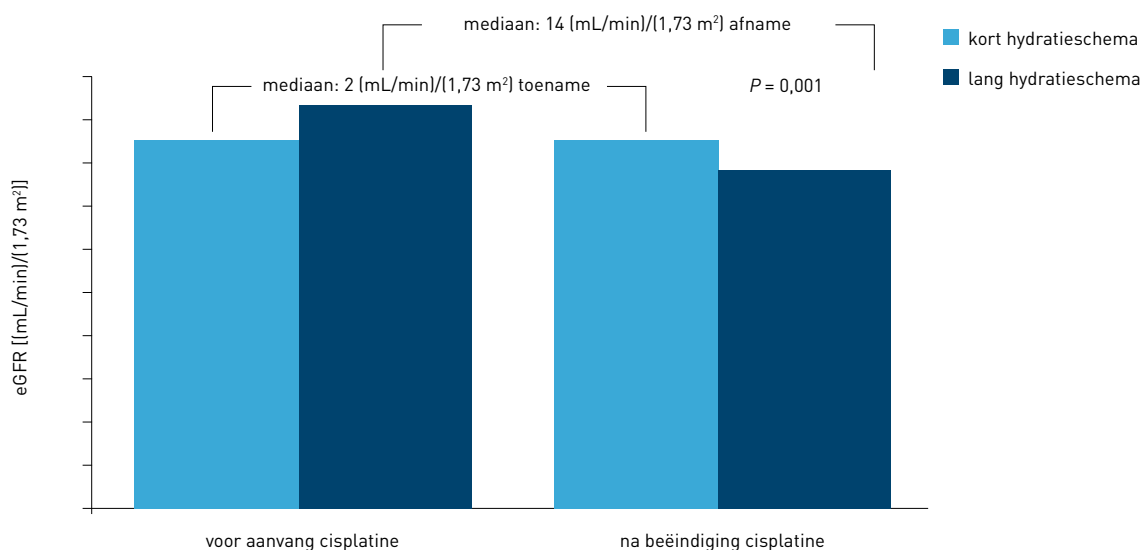
In de KH-groep was de mediane toename van de eGFR na afloop van de behandeling met cisplatine $2 \text{ (mL/min)/(1,73 m}^2\text{)}$ in vergelijking met de eGFR voor de behandeling. In de LH-groep trad een mediane daling van $14 \text{ (mL/min)/(1,73 m}^2\text{)}$ op na afloop van de behandeling met cisplatine. Dit verschil was statistisch significant ($P = 0,001$) (figuur 1).

De gemiddelde dosering cisplatine bij start van de therapie was respectievelijk 66 en 75 mg/m^2 per gift in respectievelijk de KH- en de LH-groep ($P < 0,001$). Het totaal aantal giften was groter in de KH-groep: gemiddeld 3,8 tegen 3,4 in de LH-groep ($P = 0,039$). De cumulatieve dosering was daarentegen nagenoeg gelijk in beide groepen (243 tegen 247 mg/m^2 ; $P = 0,313$) (tabel 2).

In de LH-groep stopten 4 patiënten vroegtijdig met de behandeling met cisplatine in verband met nierfunctiestoornissen, terwijl in de KH-groep niemand om deze reden vroegtijdig is gestopt. Ook zijn in de LH-groep 4 patiënten vroegtijdig gestopt in verband met overlijden, terwijl er in de KH-groep niemand door overlijden is gestopt. Wel was ziekteprogressie (al dan niet gevolgd door overlijden) in de KH-groep relatief vaker een reden om met cisplatine te stoppen (18 tegen 9%).

Bij patiënten met een hogere cumulatieve dosering cisplatine nam de eGFR significant meer af dan bij patiënten met een lagere cumulatieve dosering ($P < 0,001$). Dit effect was

Figuur 1 Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) voor en direct na behandeling met cisplatine



Tabel 1 Patiëntkarakteristieken bij aanvang

Hydratieschema	Kort (n = 39)	Lang (n = 78)	P*
Geslacht (man/vrouw)	19/20 (49/51%)	35/43 (45/55%)	NS
Leeftijd (jaren); mediaan (spreiding)	63 (39-78)	62 (41-78)	NS
Gemiddeld lichaamsoppervlak (m ²)	1,86	1,85	NS
Gemiddelde dosis eerste gift (mg/m ²)	66	75	< 0,001
eGFR [(mL/min)/(1,73 m ²)]; mediaan (spreiding)	85 (55-219)	93 (42-154)	NS
Aantal patiënten met eGFR < 60 (mL/min)/(1,73 m ²)	3 (8%)	5 (6%)	NS
Indicatie			0,011
• blaascarcinoom	4 (10%)	8 (10%)	
• longcarcinoom	15 (38%)	53 (68%)	
• maagcarcinoom	13 (33%)	12 (15%)	
• overig	7 (18%)	5 (6%)	
Oncologische comedicatie†			
• capecitabine	15 (38%)	12 (15%)	
• epirubicine	14 (36%)	12 (15%)	
• etoposide	4 (10%)	21 (27%)	
• gemcitabine	9 (23%)	35 (45%)	
• pemetrexed	4 (10%)	23 (29%)	
• overig	8 (21%)	0	

eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; NS: niet significant.

* De Mann-Whitney-toets is toegepast op continue variabelen, de chi-kwadraattoets op categorische variabelen.

† Het kan voorkomen dat patiënten meerdere cytostatica kregen naast cisplatine.

Tabel 2 Resultaten na toediening cisplatine

Hydratieschema	Kort (n = 39)	Lang (n = 78)	P*
Aantal giften; gemiddelde (spreiding)	3,8 (1-7)	3,4 (1-6)	0,039
Cumulatieve dosering (mg/m ²); gemiddelde (spreiding)	243 (56-480)	247 (60-471)	NS
eGFR [(mL/min)/(1,73 m ²)] na einde cisplatinekuur; gemiddelde (spreiding)	85 (41-125)	78 (17-196)	NS
Aantal patiënten met eGFR < 60 (mL/min)/(1,73 m ²) na einde cisplatinekuur	3 (8%)	19 (24%)	0,03
Daling eGFR [(mL/min)/(1,73 m ²)]; mediaan (spreiding)	-2 (-30-142)	14 (-50-73)	0,001
Dosisreductie			NS
• aantal patiënten	3 (8%)	12 (15%)	
• dosisreductie (%); gemiddelde (spreiding)	35 (25-50)	20 (10-25)	
Uitstel			NS
• aantal patiënten	14 (36%)	25 (32%)	
• aantal dagen; mediaan (spreiding)	7 (6-50)	7 (6-30)	
Vroegtijdig staken therapie (aantal patiënten)			NS
• algehele malaise	1 (3%)	7 (9%)	
• nierfunctiestoornis	0	4 (5%)	
• onbekend	0	5 (6%)	
• overleden	0	4 (5%)	
• overige bijwerkingen†	4 (10%)	6 (8%)	
• progressie	7 (18%)	7 (9%)	
Overleden			NS
• aantal patiënten	12 (31%)	39 (50%)	
• aantal dagen na eerste gift; gemiddelde (spreiding)	339 (50-917)	239 (8-669)	

eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; NS: niet significant.

* De Mann-Whitney-toets is toegepast op continue variabelen, de chi-kwadraattoets op categorische variabelen.

† Overige bijwerkingen waren: gastro-intestinale bijwerkingen, gehoorschade, neutropene koorts, pyothorax, collaps en vermoeidheid.

onafhankelijk van de groep. Geslacht ($P = 0,841$) en leeftijd ($P = 0,596$) hadden geen invloed op de daling van de eGFR.

Beschouwing

Deze studie had tot doel de nefrotoxiciteit door drieweekelijkse toediening van cisplatine te vergelijken bij een kortdurend en een langdurend hydratieschema. Daartoe zijn twee groepen patiënten gevormd, waarbij de patiënten uit de KH-groep op de dagbehandeling behandeld werden met een kortdurend hydratieschema van 9 uur en de patiënten uit de LH-groep een klinische behandeling kregen met een hydratieschema van gemiddeld 20 uur. Vervolgens is de eGFR voor aanvang van de behandeling vergeleken met de eGFR na beëindiging van de behandeling met cisplatine.

Uit de analyse bleek dat het langdurend hydratieschema een statistisch significant grotere daling in de eGFR gaf dan het kortdurend hydratieschema, ook na correctie voor geslacht en leeftijd ($P = 0,001$). Deze uitkomst pleit ervoor om cisplatine in ziekenhuizen in een dagbehandelingssetting te geven in plaats van tijdens een klinische opname, zoals nu nog op veel plaatsen in Nederland gebruikelijk is.

De patiënten uit de LH-groep hadden een significant hogere startdosering dan die in de KH-groep (gemiddeld 75 tegen 66 mg/m² per gift; $P < 0,001$). Door het grotere aantal giften in de KH-groep was de cumulatieve dosering in beide groepen nagenoeg gelijk (243 tegen 247 mg/m²).

In de literatuur komt naar voren dat nefrotoxiciteit door cisplatine voornamelijk wordt veroorzaakt door verlaagde renale excretie van cisplatine. Dit effect treedt op bij verminderde diurese. Ook de cumulatie door herhaalde toedieningen kan de kans op nefrotoxiciteit verhogen. Het mechanisme hierachter is nog niet opgehelderd. Mogelijk komt dit door een toename in de totale hoeveelheid cisplatine in het lichaam bij vervolgdoseringen, aangezien bij een volgende gift nog niet alle cisplatine volledig door het lichaam is geklaard [9, 10]. Een hogere cumulatieve dosering cisplatine gaf, zoals verwacht, een grotere daling in eGFR dan een lagere cumulatieve dosering. Dit effect was in beide patiëntengroepen zichtbaar en was onafhankelijk van leeftijd en geslacht.

In de KH-groep zijn 12 patiënten overleden en in de LH-groep 39 patiënten; dit verschil was echter niet significant ($P = 0,064$). Hoewel niet uitgesloten kan worden dat de patiënten uit de LH-groep bij aanvang zieker waren, is dat niet terug te zien in een verschil in mediane eGFR bij aanvang. Bovendien loopt het aantal dagen tussen start van de behandeling tot overlijden sterk uiteen in beide groepen. Hierdoor is het aannemelijker dat de patiënten zijn overleden door ziekteprogressie dan door een verschil in ernst van de ziekte bij aanvang. Verhoogde aanvangsgevoeligheid voor nierfunctieproblemen in de LH-groep ten opzichte van de KH-groep lijkt dan ook niet bewezen.

De gevonden resultaten komen overeen met eerdere bevindingen. Ouchi e.a. hebben retrospectief een hydratieschema van minder dan 4 uur vergeleken met een hydratie-

schema van 24 uur bij diverse vormen van kanker en een cisplatinedosering van ≥ 60 mg/m² per gift. Ook in deze studie bleek de groep met een kort hydratieschema minder nefrotoxiciteit te ondervinden, maar deze patiënten ontvingen de cisplatinedosering over een groter tijdsinterval dan het drieweekelijkse schema in onze studie [11]. Ook Tiseo e.a., Horinouchi e.a. en Lavolé e.a. hebben bij longkankerpatiënten aangetoond dat een kort hydratieschema geen toename in nefrotoxiciteit gaf [5, 12, 13].

Deze studie kent een aantal beperkingen. Er zijn twee behandelingen in twee verschillende ziekenhuizen met elkaar vergeleken, waarbij mogelijke invloeden door verschil in mondelinge informatie die patiënten meekrijgen over vochtinname en gewichtsmonitoring in de thuissituatie, niet uitgesloten kunnen worden. Voor deze vorm van *confounding* is met de gekozen onderzoeksopzet niet te corrigeren. De patiëntenpopulatie in beide centra is op basis van patiëntkarakteristieken vergelijkbaar gebleken (tabel 1).

Ook is er in deze studie niet gecorrigeerd voor het gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen, omdat betrouwbare informatie over medicatiegebruik ontbrak. Het gebruik van dergelijke medicatie kan bovendien tijdens de behandeling wijzigen, waardoor de invloed van eventueel gebruik lastig is vast te stellen.

Daarnaast was er een verschil tussen beide groepen in de volgorde van therapiekeuze bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom. In de KH-groep was een behandeling met carboplatine voor deze indicatie vaker de eerste keus, terwijl in de LH-groep cisplatine altijd eerste keus was. Hierdoor kan een kleine selectiebias zijn opgetreden. Bij de overige indicaties was de volgorde van therapiekeuze gelijk met betrekking tot deze geneesmiddelen.

Tot slot moet opgemerkt worden dat de met de MDRD-formule berekende eGFR boven een waarde van 60 (mL/min)/(1,73 m²) een grotere onzekerheid geeft in de voorspelde waarde van de werkelijke GFR. Gezien het geringe aantal patiënten met een eGFR < 60 (mL/min)/(1,73 m²) kon in dit oriënterend onderzoek geen subanalyse plaatsvinden met patiënten van wie de eGFR bij aanvang al minder was dan 60 (mL/min)/(1,73 m²).

Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat een kort hydratieschema in deze studie niet meer nefrotoxiciteit geeft dan een langdurend hydratieschema. Gerandomiseerd vervolgonderzoek is noodzakelijk om de optimale duur van hydratieschema's bij behandeling met cisplatine vast te stellen, om nefrotoxiciteit tot het minimum te beperken en zo mogelijk een onnodig lange opnameduur te voorkomen. ■

Literatuur

- 1 Samenvatting van de productkenmerken. Cisplatine. Capelle aan den IJssel: Pfizer; 2013 feb 11.
- 2 de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for

- toxicity in 400 patients. *Br J Cancer*. 2003 apr 22;88(8):1199-206.
- 3 Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf*. 2001 jan;24(1):19-38.
 - 4 Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol Oncol*. 1993 aug;50(2):147-58.
 - 5 Tiseo M, Martelli O, Mancuso A, et al. Short hydration regimen and nephrotoxicity of intermediate to high-dose cisplatin-based chemotherapy for outpatient treatment in lung cancer and mesothelioma. *Tumori*. 2007 mrt-apr;93(2):138-44.
 - 6 MacLeod PM, Tyrell CJ, Keeling DH. The effect of cisplatin on renal function in patients with testicular tumours. *Clin Radiol*. 1988 mrt;39(2):190-2.
 - 7 Morgan KP, Buie LW, Savage SW. The role of mannitol as a nephroprotectant in patients receiving cisplatin therapy. *Ann Pharmacother*. 2012 feb;46(2):276-81.
 - 8 Muraki K, Koyama R, Honma Y, et al. Hydration with magnesium and mannitol without furosemide prevents the nephrotoxicity induced by cisplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2012 dec;4(6):562-8.
 - 9 Bennis Y, Savry A, Rocca M, Gauthier-Villano L, Pisano P, Pourroy B. Cisplatin dose adjustment in patients with renal impairment, which recommendations should we follow? *Int J Clin Pharm*. 2014 apr;36(2):420-9.
 - 10 de Jongh FE, Verweij J, Loos WJ, et al. Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J Clin Oncol*. 2001 sep 1;19(17):3733-9.
 - 11 Ouchi A, Asano M, Aono K, Watanabe T, Kato T. Comparison of short and continuous hydration regimen in chemotherapy containing intermediate- to high-dose cisplatin. *J Oncol*. 2014;2014:767652.
 - 12 Horinouchi H, Kubota K, Itani H, et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥ 75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 nov;43(11):1105-9.
 - 13 Lavolé A, Danel S, Baudrin L, et al. Routine administration of a single dose of cisplatin ≥ 75 mg/m² after short hydration in an outpatient lung-cancer clinic. *Bull Cancer*. 2012 apr 1;99(4):E43-8.