

Een kort hydratieschema leidt tot minder nefrotoxiciteit door cisplatine bij niet-kleincellig longcarcinoom (HYCIS-XL)

K.L. Niggebrugge-Mentink^{a*}, M.M. Beex-Oosterhuis^b, P.G.J. ter Horst^c, M.E.C. van de Poll^d, H.G. Dieleman^b en C. van Kesteren^b

^a AIOS ziekenhuisfarmacie, Albert Schweitzerziekenhuis, Dordrecht.

^b Ziekenhuisapotheker, Albert Schweitzerziekenhuis, Dordrecht.

^c Ziekenhuisapotheker, Isala, Zwolle.

^d Ziekenhuisapotheker, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven.

* Correspondentie: kmentink@sahz.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van K.L. Niggebrugge-Mentink.

Informatie uit dit artikel is ook geaccepteerd voor publicatie in: Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.

Citeer als: Niggebrugge-Mentink KL, Beex-Oosterhuis MM, ter Horst PGJ, van de Poll MEC, Dieleman HG, van Kesteren C. Een kort hydratieschema leidt tot minder nefrotoxiciteit door cisplatine dan een lang hydratieschema bij niet-kleincellig longcarcinoom (HYCIS-XL). Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2020;5:a1725.

KERNPUNTEN

- Het korte hydratieschema in dit onderzoek leidde tot minder nefrotoxiciteit door cisplatine dan het lange hydratieschema.
- Bij het lange hydratieschema stoppen meer patiënten voortijdig met cisplatine vanwege nefrotoxiciteit.
- Ondanks hydratatie kan nefrotoxiciteit na toediening van cisplatine ontstaan.

ABSTRACT

A short hydration scheme results in less nephrotoxicity due to cisplatin therapy in non-small-cell lung cancer patients (HYCIS-XL)

Background

Nephrotoxicity is a frequently occurring and dose-limiting side effect of cisplatin. Substantial hydration of the patient before and after cisplatin is applied as a standard procedure to prevent nephrotoxicity. A large variety in length of hydration schemes for cisplatin have been reported but evidence about the best protective hydration scheme is lacking.

Objective

The aim of this study was to determine if there is a difference in nephrotoxicity due to cisplatin between a short hydration (SH) and long hydration scheme (LH).

Design

A retrospective, observational, cohort study was conducted in one hospital with a short and one hospital with a long hydration scheme. All other administration factors were comparable.

Methods

Non-small-cell lung cancer patients (≥ 18 years) treated with cisplatin/pemetrexed with \geq one cisplatin dose were included. Patients were excluded when serum creatinine at baseline was $< 40 \mu\text{mol/L}$. Primary outcome was the difference in estimated glomerular filtration rate (eGFR) between baseline and after the last cisplatin infusion for the SH and LH patients.

Results

Fifty patients were included in each group. There were no significant differences in baseline characteristics between the two groups. After a maximum of two cisplatin cycles, the median difference between the baseline eGFR and last cisplatin dose per patient was 1 (interquartile range [IQR] = $-6-5$) and -9 (IQR = $-22- -2$) mL/min/1,73 m² for the SH and LH group, respectively (P = 0.000). After a maximum of four cycles, fewer patients were available in the LH group than in the SH group (difference as described before P = 0.027). More LH patients stopped with cisplatin due to nephrotoxicity.

Conclusion

A SH scheme compared with a LH scheme resulted in less nephrotoxicity with a significant and clinically relevant difference. More LH patients stopped prematurely with cisplatin due to nephrotoxicity and therefore effective treatment was terminated early.

INLEIDING

Cisplatine wordt wereldwijd toegepast voor de behandeling van maligniteiten. Nefrotoxiciteit is een vaak dosislimiterende bijwerking van cisplatine en wordt gekenmerkt door afname van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) [1,2]. In de literatuur wordt een ruime spreiding in incidentie van nefrotoxiciteit beschreven na een hoge dosering cisplatine variërend van 28 tot 70% [2,3].

Een belangrijke maatregel om de kans op nefrotoxiciteit te reduceren is het toepassen van hydratatie. Door voldoende te hydreren vóór en ná cisplatine wordt beoogd voldoende urineproductie te waarborgen [2,3]. De contacttijd van cisplatine met de tubuluscellen wordt hiermee verkort [4]. Mogelijk zijn andere aspecten van het hydratatieschema ook van belang om nefrotoxiciteit te voorkomen, zoals de toegepaste infusievloeistof, het toevoegen van elektrolyten en het toepassen van diureseversnellers [2,3].

Er bestaat veel onduidelijkheid over het optimale hydratatieschema. De Summary of Product Characteristics en de European Society of Clinical Pharmacy geven aanbevelingen [2,3]. In 2016 is een retrospectieve, observatieve pilotstudie naar het effect van een kort en een lang hydratatieschema bij verschillende soorten tumoren en verschillende combinaties van cisplatine met andere cytostatica gepubliceerd (HYCIS1). De conclusie was dat er significant minder nefrotoxiciteit werd gezien in de groep met het korte hydratatieschema. De twee hydratatieschema's zijn echter gekozen zonder rekening te houden met alle eerdergenoemde factoren [5].

Wij hebben daarom een inventarisatie uitgevoerd onder Nederlandse ziekenhuizen naar de verschillende hydratatieschema's die gehanteerd worden rondom de behandeling met cisplatine. Deze wijst uit dat de toegepaste hydratatieschema's sterk uiteenlopen en dat zelfs binnen een ziekenhuis verschillende hydratatieschema's worden toegepast, afhankelijk van het kuurschema. Opvallend was dat de totale tijdsduur per kuur tussen de verschillende ziekenhuizen uiteenliep van 6,5 tot 48,5 uur.

Concluderend is de literatuur niet eenduidig over de invloed van de lengte van het hydratatieschema op de mate van nefrotoxiciteit. Hierdoor bestaat er een grote variatie tussen de in Nederland toegepaste hydratatieschema's. Het doel van dit onderzoek is daarom om vast te stellen of er verschil is in nefrotoxiciteit na cisplatine-

behandeling wanneer niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)-patiënten behandeld worden met een kort of lang hydratatieschema (HYCIS-XL).

METHODEN

Dit is een retrospectief, observationeel cohortonderzoek onder patiënten die voor NSCLC behandeld zijn met cisplatine-pemetrexed en een kort of lang hydratatieschema ontvingen. Om de kans op het aantonen van verschil in nefrotoxiciteit te maximaliseren, is een keuze gemaakt voor het kortste en best vergelijkbare lange hydratatieschema in Nederland bij één tumorsoort en één behandelcombinatie met cisplatine, met gelijke protocolaire startdosering, toediensnelheid van cisplatine, dezelfde hydratievloeistof, vergelijkbare elektrolyten toevoegingen en vergelijkbaar diureticagebruik. Op basis hiervan zijn het korte hydratatieschema (KH) in het Máxima Medisch Centrum en het lange hydratatieschema (LH) in Isala geselecteerd. De duur van de prehydratie bedroeg in beide ziekenhuizen 120 minuten. De posthydratieduur bedroeg respectievelijk 120 en 1440 minuten (tabel 1). Het primaire eindpunt is nefrotoxiciteit, gedefinieerd als het verschil tussen de nierfunctie (eGFR, geschat op basis van de CKD-EPI-formule) vóór aanvang van de eerste cisplatinbehandeling en na afloop van de laatste cisplatinetoediening. De mediane verandering van de nierfunctie werd vervolgens vergeleken tussen het KH en LH. De reden van voortijdige beëindiging van de behandeling met cisplatine is meegenomen als secundair eindpunt.

De volgende inclusiecriteria werden gehanteerd: behandeling met cisplatine/pemetrexed voor NSCLC, \geq een behandeling met cisplatine, leeftijd \geq 18 jaar, serumcreatininewaarde beschikbaar \leq 1,5 maand voor de eerste behandeling en na de laatste behandeling met cisplatine. Het enige exclusie criterium was een serumcreatininewaarde $< 40 \mu\text{mol/L}$ voor aanvang van de eerste behandeling met cisplatine.

De gegevens zijn verzameld door middel van statusonderzoek waarbij patiënten retrospectief vanaf 2018 zijn geïncludeerd.

De powerberekening, uitgevoerd op basis van de data van HYCIS1 met voor het KH en LH een gemiddeld verschil van respectievelijk $-0,3$ en $-10,4 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ [5], wees uit dat er 35 patiënten per groep nodig zijn om

TABEL 1 INFUSIEDUUR EN -VOLUME VAN DE CISPLATINE/PEMETREXED-BEHANDELING BIJ NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOMPATIËNTEN VOOR HET KORTE EN LANGE HYDRATIESCHEMA

	Kort hydratieschema (Maxima Medisch Centrum)	Lang hydratieschema (Isala)
Volume (mL) van de totale behandeling *	3200	5600
Infusieduur (minuten) van de totale behandeling *	400	1690
Cisplatine volume (mL)	1000	500
Cisplatine totale infusieduur (minuten)	120	120
Pemetrexed volume (mL)	100	100
Pemetrexed totale infusieduur (minuten)	10	10
Prehydratie voor cisplatine: volume (mL)	1000	1000
Prehydratie voor cisplatine: infusieduur (minuten)	120	120
Posthydratie (vanaf einde kuur): volume (mL)	1000	4000
Posthydratie (vanaf einde kuur): infusieduur (minuten)	120	1440
Hydratievloeistof totaal pre en post cisplatine: volume (mL)	2000	5000
Hydratievloeistof totaal pre en post cisplatine: infusieduur (minuten)	240	1560
Hydratievloeistof	natriumchloride 0,9%	natriumchloride 0,9%
Elektrolyten	<ul style="list-style-type: none"> • kaliumchloride (10 mmol/L) • magnesiumsulfaat (3 g/L) 	<ul style="list-style-type: none"> • kaliumchloride (20 mmol/L) • magnesiumchloride (500 mg/L)

* Inclusief het spoelen en toedienen van anti-emetica.

een verschil in eGFR tussen het korte en lange schema aan te kunnen tonen (power = 80%, $\alpha = 0,05$). Omdat we een minder groot verschil verwachtten aan te tonen dan in de HYCIS1-studie, is besloten om 50 patiënten per groep te includeren.

De statistische analyses zijn uitgevoerd in IBM SPSS (versie 24). Een P-waarde van $< 0,05$ werd als statistisch significant beschouwd. Het primaire eindpunt is getoetst middels een Mann-Whitneytoets (voor niet-normaal verdeelde data). Er is tevens een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd om de invloed van de cumulatieve cisplatine-dosering te beoordelen. Voor het vergelijken van de covariabelen en het secundaire eindpunt is de Mann-Whitneytoets gebruikt voor de continue variabelen (leeftijd, gewicht, lichaamsoppervlak, *body mass index* (BMI), aantal toegediende kuren, basis serum-

creatinine en nierfunctie) en de chi-kwadraattoets voor de categorische variabelen (geslacht, comorbiditeiten [hypertensie, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten] en aantal toegediende kuren). Tot slot werd met behulp van een longitudinaal regressiemodel geanalyseerd wat de invloed van het hydratieschema en het totale aantal toegediende cisplatinekuren is op de verandering van de nierfunctie.

RESULTATEN

Voor zowel het KH als LH zijn 50 patiënten geïncludeerd. Geen van de patiënten had een serumcreatinine-waarde $< 40 \mu\text{mol/L}$ voor aanvang van de eerste cisplatinekuur. De behandelgroepen verschilden onderling niet statistisch significant voor wat betreft geslacht,

TABEL 2 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

Karakteristiek	Korte hydratatie n = 50	Lange hydratatie n = 50	P-waarde
Geslacht, aantal (%) • man • vrouw	• 23 (46) • 27 (54)	• 26 (52) • 24 (48)	0,548
Leeftijd in jaren, mediaan (IQR)	63 (54-71)	66 (56-71)	0,376
Gewicht in kg, mediaan (IQR)	73 (63-84)	76 (69-88)	0,150
Lichaamsoppervlak in m ² , mediaan (IQR)	1,85 (1,69-1,98)	1,9 (1,78-2,05)	0,073
Body mass index, mediaan (IQR)	25 (23-27)	25 (22-28)	0,756
Comorbiditeiten (%) • hypertensie • diabetes mellitus • hart- en vaatziekten	• 16 (32) • 2 (4) • 12 (24)	• 18 (36) • 3 (6) • 9 (18)	• 0,673 • 0,646 • 0,461
Laatst gemeten waarde ≤ 1,5 maand voor start eerste cisplatinebehandeling, mediaan (IQR) • serumcreatinine (μmol/L) • eGFR (CKD-EPI, mL/min/1,73 m ²)	• 72 (61-82) • 90 (77-97)	• 73 (63-80) • 88 (78-97)	• 0,610 • 0,576
Aantal toegediende kuren cisplatine, cumulatief • 1 kuur • 2 kuren • 3 kuren • 4 kuren	• 50 • 47 • 39 • 32	• 50 • 37 • 13 • 8	0,000

IQR: interkwartielafstand, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.

leeftijd, BMI, comorbiditeit en basis serumcreatinine/nierfunctie (tabel 2).

Patiënten met het LH hebben gemiddeld minder cisplatinekuren ontvangen dan patiënten met het KH. Bij het LH werd na twee kuren vaak geswitcht naar chemoradiotherapie (n = 14 ten opzichte van n = 0 voor KH) en vielen elf patiënten uit door nefrotoxiciteit – waarvan negen al na slechts één kuur – tegenover drie patiënten met het KH. Slechts acht patiënten bereikten daardoor de vierde kuur, tegenover 32 patiënten die het KH ontvingen (tabel 2). Daarom is het primaire eindpunt niet alleen na de vierde kuur berekend maar ook na de tweede kuur. Het mediane verschil (en de interkwartielafstand) tussen de eGFR aan het begin en na maximaal twee kuren was -9 (-22 - -2) mL/min/1,73 m² voor het LH en 1 (-6 - 5) mL/min/1,73 m² voor het KH (P = 0,000). Na maximaal vier kuren blijft het verschil tussen de hydratatieschema's bestaan en bedroeg -13 (-22 - -4) mL/

min/1,73 m² voor het LH en -6 (-16 - -1) mL/min/1,73 m² voor het KH (P = 0,027) (tabel 3).

In figuur 1 is de verandering van de nierfunctie gedurende vier kuren weergegeven voor de twee hydratatieschema's. Met behulp van een longitudinaal regressiemodel is verder onderzocht wat de invloed is van het aantal toegediende kuren op de eGFR. Het significante verschil tussen de twee hydratatieschema's bleef aantoonbaar wanneer gecorrigeerd wordt voor het aantal toegediende kuren (P = 0,034).

BESCHOUWING

Dit onderzoek toont aan dat cisplatine in combinatie met het korte hydratatieschema statistisch significant minder nefrotoxiciteit veroorzaakt dan met het lange hydratatieschema. Dat uitte zich in een geringer verlies van nierfunctie na één, maar ook na meerdere kuren en

TABEL 3 VERANDERING IN eGFR BIJ HET KORTE EN LANGE HYDRATIESCHEMA

	Verandering in eGFR (mediaan, IQR) * (CKD-EPI, mL/min/1,73 m ²)	
	Na maximaal 2 kuren	Na 1-4 kuren
Korte hydratieschema	1 (-6-5)	-6 (-16- -1)
Lange hydratieschema	-9 (-22- -2)	-13 (-22- -4)
P-waarde	0,000	0,027

eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, IQR: interkwartielafstand.
* Verandering na afloop van de behandeling ten opzichte van uitgangspunt.

geeft daarmee de mogelijkheid om langer met cisplatine te behandelen. Dit is in lijn met eerdere onderzoeken waaronder HYCIS1 [5-15].

De voornaamste verschillen tussen de beide schema's in ons onderzoek waren de lengte en het volume van de toegepaste posthydratie. De posthydratie-infusiesnelheid was hoger bij het KH (8,3 mL/min) dan bij het LH (2,8 mL/min). Kort na het cisplatine-infuus wordt daarom bij het KH een relatief grotere GFR verwacht waardoor de tubulaire concentratie van cisplatine bij het korte hydratieschema mogelijk lager ligt dan bij het lange hydratieschema. De hogere infuusnelheid kan bij patiënten met astma cardiale een risico zijn. Dit is echter bij geen patiënt een reden tot stoppen geweest. Het KH bevatte daarnaast ook meer magnesium dan het LH, respectievelijk 24 mmol ten opzichte van 10 mmol (tabel 1). In diverse studies komt de toegevoegde waarde van magnesium als bescherming tegen nefrotoxiciteit naar voren [10,15-18]. Een duidelijke dosis-effectrelatie is niet beschreven, maar het beschermende effect was al zichtbaar vanaf 4 mmol magnesium [10,15,17]. Het feit dat zowel in het KH als LH meer dan deze 4 mmol wordt toegediend, maakt het aannemelijk dat de gevonden verschillen in nefrotoxiciteit aan de mate van hydratatie zelf toe te schrijven zijn.

Bij het LH zijn 13 patiënten na de eerste kuur gestopt met cisplatine als gevolg van nefrotoxiciteit en nog eens 24 na de tweede kuur vanwege protocolaire verschuiving naar chemoradiotherapie. Hierdoor was de cumulatieve dosering bij het KH hoger. Desondanks was de

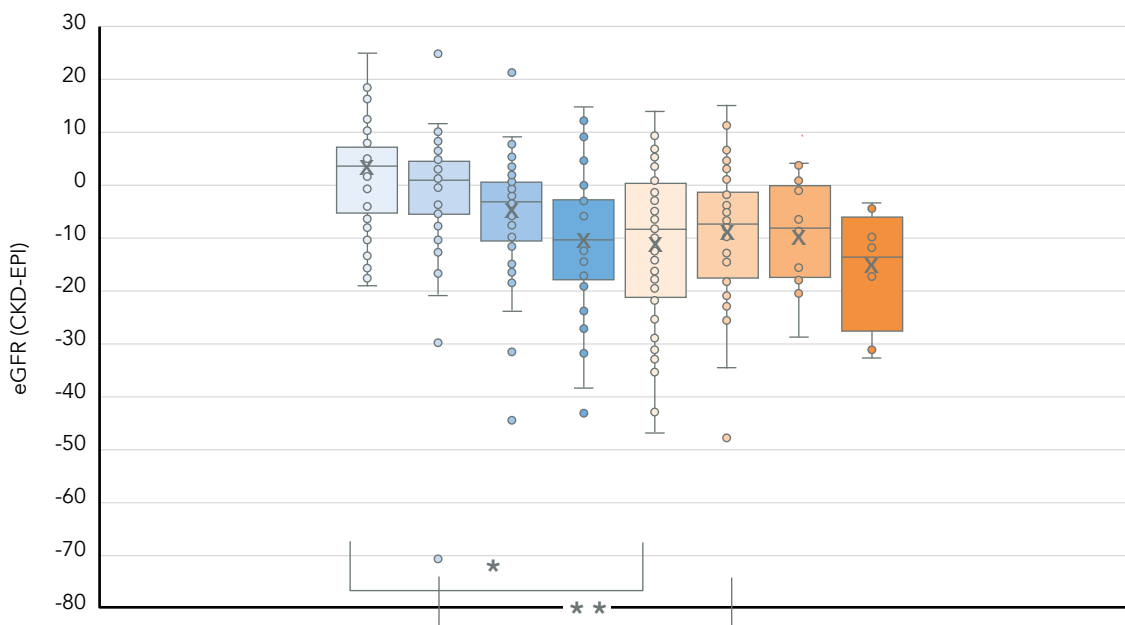
afname in de nierfunctie bij de KH-patiënten significant minder groot ten opzichte van de LH-patiënten. Na twee kuren verminderde de nierfunctie niet meer significant met elke kuur, maar de afname en ook het absolute verschil bleef bestaan. Het verschil tussen het KH en LH bedroeg na vier kuren 4-5 mL/min/1,73 m². Zeker gezien het feit dat patiënten met een slechte nierfunctie al gestopt waren met cisplatine, kan dit als klinisch relevant beschouwd worden. De richtlijn van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie beschrijft een snelle progressie van nierfunctieverlies als een eGFR-daling van meer dan 5 mL/min per jaar [19].

De patiënten kwamen uit twee verschillende behandelcentra. Het serumcreatinine na de laatste cisplatinetoediening was bij het KH vaak later bepaald ten opzichte van het LH (mediaan aantal dagen respectievelijk: 49 en 20). Bij navraag bleek dat de nierfunctie in het ziekenhuis met het KH niet standaard gecontroleerd werd na de laatste kuur. Nefrotoxiciteit is al vroeg na cisplatinetoediening zichtbaar. Pezeshki et al. hebben onderzocht wat het optimale tijdstip is om nefrotoxiciteit te bepalen in preklinisch onderzoek met ratten. Het serumcreatinine steeg lineair tot exponentieel vanaf 50 tot 75 uur na cisplatinetoediening [20]. We verwachten daarom niet dat dit gegeven de uitkomsten beïnvloed heeft.

CONCLUSIE

In deze studie werd een significant en klinisch relevant verschil gezien in nefrotoxiciteit tussen een kort en lang

FIGUUR 1 VERSCHIL IN NIERFUNCTIE NA EEN, TWEE, DRIE OF VIER KUREN †



	Na 1 kuur		Na 2 kuren		Na 3 kuren		Na 4 kuren	
	n	eGFR	n	eGFR	n	eGFR	n	eGFR
Korte hydratatie	50	0 mL/min	47	1 mL/min	39	-3,1 mL/min	32	-9,9 mL/min
Lange hydratatie	50	-8 mL/min	37	-7,3 mL/min	13	-8,1 mL/min	8	-13,4 mL/min
P-waarde	-	0,000 *	-	0,003 **	-	0,173	-	0,223

† Telkens ten opzichte van uitgangspunt, respectievelijk voor het korte en lange hydratatieschema. Asterisken duiden significante verschillen aan.

hydratieschema na cisplatine bij NSCLC-patiënten, ten voordele van het korte hydratatieschema. Bij het lange hydratatieschema ontstond meer nefrotoxiciteit, waardoor de behandeling eerder werd gestopt. Bovendien was het verschil in nefrotoxiciteit na vier kuren nog steeds aanwezig. De huidige bevindingen dragen bij aan de keuze voor een adequaat en veilig hydratatieschema met zo min mogelijk tijdsbelasting voor zowel patiënten als voor de ziekenhuizen. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.



Zelf publiceren in het NPFO? Neem contact op met de redactie via npfo@npfo.nl.