

# Cumulatieve dosis pemetrexed verhoogt risico op nefrotoxiciteit

H. van de Bruinhorst <sup>a\*</sup>, N. de Rouw <sup>bc</sup>, R.J. Boosman <sup>d</sup>,  
B. Biesma <sup>e</sup>, M.M. van den Heuvel <sup>f</sup>, D.M. Burger <sup>b</sup>,  
L.B. Hilbrands <sup>g</sup>, R. ter Heine <sup>b</sup> en H.J. Derijks <sup>bc</sup>

<sup>a</sup> Master Farmacie, Universiteit Utrecht.

<sup>b</sup> Afdeling Apotheek, Radboud Universitair Medisch Centrum, Radboud Institute for Health Sciences, Nijmegen.

<sup>c</sup> Afdeling Apotheek, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.

<sup>d</sup> Afdeling Farmacie en Farmacologie, Antoni van Leeuwenhoek – Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

<sup>e</sup> Afdeling Longziekten, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.

<sup>f</sup> Afdeling Longziekten, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen.

<sup>g</sup> Afdeling Nefrologie, Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen.

\* Correspondentie: heidivandebruinhorst95@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: De Rouw N, Boosman RJ, van de Bruinhorst H, Biesma B, van den Heuvel MM, Burger DM, Hilbrands LB, Ter Heine R, Derijks HJ. Cumulative pemetrexed dose increases the risk of nephrotoxicity. Lung Cancer. 2020 Aug;146:30-35. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.05.022.

Citeer als: Van de Bruinhorst H, de Rouw N, Boosman RJ, Biesma B, van den Heuvel MM, Burger DM, Hilbrands LB, ter Heine R, Derijks HJ. Cumulatieve dosis pemetrexed verhoogt risico op nefrotoxiciteit. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2021;6:a1735.

## ABSTRACT

*Cumulative pemetrexed dose increases the risk of nephrotoxicity*

### Background

Adequate renal function during pemetrexed-based therapy is essential for an optimal risk-benefit ratio. Although growing evidence suggests pemetrexed is nephrotoxic, the incidence of gradual and clinically relevant decline in renal function during therapy is unknown.

### Objective

To investigate the incidence of nephrotoxicity and related treatment consequences, and risk factors during pemetrexed-based therapy in real clinical practice.

### Design

We conducted a retrospective cohort study.

### Methods

Patients who received  $\geq$  one cycle of pemetrexed between 2014 and 2019 in the Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch were included. Patient characteristics and serum creatinine measurements at baseline and at the end of therapy were obtained. Incidence of a relevant decline in renal function – defined as  $\geq$  25% reduction of eGFR – and related treatment consequences were determined. Logistic regression was used to identify risk factors. Bonferroni correction was used to correct for multiple testing.

### Results

In this study, 359 patients were included. During therapy, 74 patients (21%) developed a clinically relevant decline in renal function. Patients who received  $\geq$  10 cycles of pemetrexed had a higher risk of developing significant renal impairment (odds ratio = 5.66; 99.5% confidence interval = 1.73-18.54). Nephrotoxicity led to treatment discontinuation in 8.1% of the patients.

### Conclusion

Nephrotoxicity during pemetrexed-based therapy is common and can lead to discontinuation of treatment. The risk significantly increases with prolonged treatment. Renal impairment is expected to become an even greater issue now that pemetrexed-based immunochemotherapy results in longer survival and thus longer treatment duration.

## KERNPUNTEN

- Ongeveer 1 op de 5 patiënten ontwikkelt tijdens behandeling met pemetrexed klinisch relevant nierfunctie-verlies.
- Het risico neemt aanzienlijk toe bij toediening van  $\geq 10$  cycli pemetrexed.
- Circa 1 op de 12 patiënten staakt de therapie vanwege nefrotoxiciteit.
- Met de introductie van op pemetrexed-gebaseerde immunochemotherapie wordt nefrotoxiciteit een steeds klinisch relevanter probleem.

## INLEIDING

Pemetrexed is een veelgebruikt oncolyticum in de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), mesothelioom en thymoom [1-4]. Tijdens inductietherapie wordt pemetrexed gecombineerd met een platinumverbinding en eventueel pembrolizumab [5]. De onderhoudstherapie bestaat uit pemetrexed en, indien geïndiceerd, pembrolizumab [6-8].

Pemetrexed wordt grotendeels renaal geklaard. Een adequate nierfunctie gedurende de therapie is daarom essentieel om een te hoge blootstelling te voorkomen. Volgens de productinformatie is pemetrexed gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring  $< 45$  mL/min [9].

Longkankerpatiënten hebben een verhoogd risico op nierfunctieverlies, onder andere door gebruik van nefrotoxische platinaverbindingen (vooral cisplatine [10-11]) en pembrolizumab [12]). Er is toenemend bewijs dat ook pemetrexed nefrotoxisch is [13-20]. Volgens de PARAMOUNT-studie ondervindt 7,8% van de patiënten renale toxiciteit tijdens onderhoudstherapie [6]. In deze studie is echter een studiepopulatie onderzocht die niet de klinische praktijk weerspiegelt. Visser et al. hebben voor patiënten met onderhoudstherapie aangetoond dat acuut nierfunctieverlies frequent voorkomt, namelijk in 30 tot 50% van de gevallen [21]. De exacte incidentie van geleidelijk nierfunctieverlies tijdens behandeling met pemetrexed in de dagelijkse praktijk is echter nog onduidelijk.

De beantwoording van deze vraag is de afgelopen tijd alleen maar relevanter geworden met de introductie van pemetrexed-gebaseerde immunochemotherapie, omdat deze therapie leidt tot langere overleving en dus een langere behandelduur [22]. Het optreden van nefrotoxi-

citeit door pemetrexed zou dan kunnen leiden tot een vroegtijdige beëindiging van de behandeling, ondanks een goede klinische respons.

Het doel van deze studie was daarom de incidentie van een klinisch relevante afname van nierfunctie en de daaraan gerelateerde klinische consequenties tijdens pemetrexed-gebaseerde therapie te bepalen bij patiënten uit de klinische praktijk. De secundaire doelstelling is om risicofactoren voor het optreden van nierfunctieverlies te identificeren.

## METHODEN

Voor deze retrospectieve cohortstudie werden alle patiënten geïnccludeerd die tussen 1 januari 2014 en 1 februari 2019 in het Jeroen Bosch Ziekenhuis te 's-Hertogenbosch  $\geq$  één cyclus pemetrexed ontvingen.

## DATAVERZAMELING

De volgende patiëntkarakteristieken werden verzameld: geslacht, etniciteit (nodig voor het berekenen van de eGFR), leeftijd, gewicht en lengte bij start behandeling, diagnose, eerdere lijnen behandeling, aantal neutropene episodes, comorbiditeiten van invloed op nierfunctie en gebruik van nefrotoxische comedicatie. Met behulp van de CKD-EPI-formule werden aan de hand van serumcreatininewaarden ( $\mu\text{mol/L}$ ) de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) vóór en na de therapie berekend [23]. Ook werd bekeken of bij de patiënt gedurende de behandeling acuut nierfalen (AKI) werd gerapporteerd in het dossier. Tot slot werden gegevens verzameld over de datum en dosis van de eerste en laatste cyclus pemetrexed, gelijktijdige chemo- en/of immunochemotherapie, totaal aantal cycli en de datum en reden van staken van de therapie.

## UITKOMST EN ANALYSE

De primaire uitkomstmaat werd gedefinieerd als de incidentie van patiënten met een klinisch relevante afname van nierfunctie tijdens pemetrexed-gebaseerde therapie. Een relevante afname van de nierfunctie werd gedefinieerd als een  $\geq 25\%$ -reductie van eGFR (in overeenstemming met de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) richtlijnen [24]). Daarnaast is de incidentie van staken van therapie door nefrotoxiciteit of gecombineerde nefro- en hematotoxiciteit onderzocht.

**TABEL 1 RISICOFACTOREN VOOR SIGNIFICANT NIERFUNCTIEVERLIES TIJDENS BEHANDELING MET PEMETREXED**

Parameter	Totaal, N (%) 359 (100)	Cases, n (%) 74 (21)	Controles, n (%) 285 (79)	Gecorrigeerde OR * (95%-BI)	P-waarde †
Geslacht					
• man	195 (54)	33 (45)	162 (57)	referentie	
• vrouw	164 (46)	41 (55)	123 (43)	1,68 (0,79-3,59)	0,056
Leeftijd ‡					
• 0-60 jaar	104 (29)	17 (23)	87 (31)	referentie	
• 61-69 jaar	135 (38)	39 (53)	96 (34)	2,15 (0,86-5,41)	0,020
• ≥ 70 jaar	120 (33)	18 (24)	102 (36)	1,02 (0,35-2,92)	0,967
Basis eGFR §					
• ≥ 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	189 (53)	35 (47)	154 (54)	referentie	
• < 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	170 (47)	39 (53)	131 (46)	1,35 (0,59-3,09)	0,305
Body mass index (BMI)					
• < 25 kg/m <sup>2</sup>	185 (52)	32 (43)	153 (54)	referentie	
• 25-30 kg/m <sup>2</sup>	130 (36)	29 (39)	101 (35)	1,43 (0,63-3,24)	0,224
• > 30 kg/m <sup>2</sup>	44 (12)	13 (18)	31 (11)	1,86 (0,63-5,52)	0,109
Diagnose					
• mesothelioom	27 (7,5)	3 (11)	24 (8,4)	referentie	
• NSCLC stadium I-III	84 (23)	13 (18)	71 (25)	1,35 (0,19-9,55)	0,666
• NSCLC stadium IV	246 (69)	57 (77)	189 (66)	2,35 (0,38-14,59)	0,188
• overig	2 (0,6)	1 (1,4)	1 (0,4)	n.v.t.	n.v.t.
Eerdere behandeling					
• nee	261 (73)	56 (76)	205 (72)	referentie	
• ja	98 (27)	18 (24)	80 (28)	0,81 (0,35-1,90)	0,483
Rookstatus					
• nooit	20 (5,6)	2 (2,7)	18 (6,3)	referentie	
• ooit	129 (36)	31 (42)	98 (34)	3,00 (0,34-26,60)	0,157
• heden (< 20 sigaretten/dag)	120 (33)	22 (30)	98 (34)	2,14 (0,24-19,38)	0,335
• heden (≥ 20 sigaretten/dag)	68 (19)	16 (22)	52 (18)	2,97 (0,31-28,41)	0,177
• onbekend	22 (6,1)	3 (4,1)	19 (6,7)	n.v.t.	n.v.t.
Comorbiditeit(en)					
• geen	80 (22)	12 (16)	68 (24)	referentie	
• een	116 (32)	23 (31)	93 (33)	1,53 (0,50-4,62)	0,284
• twee	107 (30)	24 (32)	83 (29)	1,81 (0,60-5,52)	0,134
• drie of meer	56 (16)	15 (20)	41 (14)	2,32 (0,67-8,08)	0,058
Nefrotoxische comedatie ¶					
• geen	152 (42)	27 (37)	125 (44)	referentie	
• een	128 (36)	25 (34)	103 (36)	1,15 (0,48-2,73)	0,658
• twee of meer	79 (22)	22 (30)	57 (20)	1,77 (0,70-4,51)	0,085
Gelijktijdige inductietherapie					
• geen inductietherapie	22 (6,1)	5 (6,8)	17 (6)	referentie	
• cisplatine	123 (34)	25 (34)	98 (34)	0,90 (0,19-4,32)	0,847
• carboplatine	179 (50)	35 (47)	144 (51)	0,85 (0,18-4)	0,775
• combinatie inductiemiddelen **	35 (9,7)	9 (12)	26 (9,1)	n.v.t.	n.v.t.
Totaal aantal cycli ††					
• 1-2	79 (22)	10 (14)	69 (24)	referentie	
• 3-4	144 (40)	18 (24)	126 (44)	0,96 (0,29-3,15)	0,921
• 5-9	68 (19)	15 (20)	53 (19)	1,98 (0,56-6,96)	0,130
• ≥ 10	68 (19)	31 (42)	37 (13)	5,66 (1,73-18,54)	< 0,001

OR: odds ratio, 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, NSCLC: niet-kleincellig longcarcinoom, n.v.t.: niet van toepassing

\* Gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. NB. bij het berekenen van de OR bij de risicofactor geslacht is alleen gecorrigeerd voor leeftijd. Bij het berekenen van de OR bij de risicofactor leeftijd is alleen gecorrigeerd voor geslacht.

†  $P < 0,005$  is significant.

‡ Gemiddelde leeftijd is 64,9 jaar; minimum 32 en maximum: 86 jaar.

§ Berekend op basis van de CKD-EPI-formule.

|| Comorbiditeiten zijn gedefinieerd als: diabetes mellitus, hypertensie, hartfalen, overige cardiovasculaire aandoeningen, jicht, COPD/astma, leveraandoeningen, obesitas (gedefinieerd als BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).

¶ Nefrotoxische comedatie is gedefinieerd als: RAAS-remmers, diuretica, ciprofloxacine, cotrimoxazol, methotrexaat, NSAID's (chronisch gebruik), antivirale herpesmiddelen, bisfosfonaten IV, allopurinol.

\*\* Combinatie inductiemiddelen omvat: cisplatine gevolgd door carboplatine, platinaverbinding + pembrolizumab en platinaverbinding + radiotherapie.

†† Mediaan: 4, spreiding: 1-103.

De secundaire uitkomst was het identificeren van potentiële risicofactoren voor het optreden van nierfunctieverlies, met logistische regressie, waarbij werd gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. Bonferroni-correctie werd toegepast om te corrigeren voor *multiple testing*, resulterend in een significantielevel van  $P = 0,005$ . Risico's werden uitgedrukt in *adjusted odds ratios* (ORs) met een 99,5%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI). Verder werd in een exploratieve analyse de incidentie van neutropene episodes berekend bij zowel de patiënten met als zonder significante afname van nierfunctie. Met een Fisher's exacttoets is getoetst of het verschil significant was. Alle statistische analyses zijn uitgevoerd met SPSS versie 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

## RESULTATEN

### PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

In totaal voldeden 386 patiënten aan de inclusiecriteria. Vanwege het ontbreken van relevante data over de pemetrexed-cycli of serumcreatininewaarden werden 27 patiënten geëxcludeerd, resulterend in een studiepopulatie van 359 patiënten.

Tabel 1 geeft de patiëntkarakteristieken weer. Geslacht was evenredig verdeeld over de studiepopulatie (54% man) en de mediane leeftijd was 65 jaar. Ongeveer de helft van de patiënten had een basis eGFR  $> 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (53%). De meerderheid van de patiënten was gediagnosticeerd met NSCLC stadium IV (69%) en ontving pemetrexed als eerstelijnsbehandeling (73%). Het aantal cycli pemetrexed varieerde tussen de 1 en 103, met een mediaan van 4. De mediane follow-up tijd was drie maanden.

### AFNAME VAN NIERFUNCTIE EN KLINISCHE CONSEQUENTIES

De incidentie van een significante afname van nierfunctie was 21% ( $n = 74$ ). Bij zeven patiënten (1,9%) werd een gerapporteerde diagnose van AKI gevonden. In totaal staakte 8,1% van de patiënten de therapie vanwege nefrotoxiciteit. Bij een derde van deze patiënten trad naast nefrotoxiciteit ook hematologische toxiciteit op. In de groep patiënten met nefrotoxiciteit maakte 35,1% één of meer neutropene episodes door, in tegenstelling tot 13,7% in de controlegroep ( $P$ -waarde  $< 0,001$ ).

### RISICOFACTOREN VOOR EEN SIGNIFICANTE NIERFUNCTIEDALING

De mogelijke risicofactoren voor significant nierfunctieverlies tijdens behandeling met pemetrexed zijn beschreven in tabel 1. Patiënten die  $\geq 10$  cycli pemetrexed ontvingen, hadden een hoger risico op het ontwikkelen van significant nierfunctieverlies (gecorrigeerde OR = 5,66 met 95%-BI = 1,73-18,54,  $P$ -waarde  $< 0,001$ ) ten opzichte van patiënten met een kortere behandelduur.

Figuur 1 geeft het aantal cycli versus de relatieve verandering in eGFR grafisch weer. De figuur laat een duidelijke trend zien tussen de behandelduur en de afname van nierfunctie. De andere parameters uit tabel 1 bleken geen significante risicofactoren voor een significante nierfunctiedaling.

## BESCHOUWING

Tijdens de behandeling met pemetrexed ontwikkelde 1 op de 5 patiënten klinisch relevant nierfunctieverlies. Bij 8,1% van de patiënten werd de therapie vanwege nefrotoxiciteit gestaakt. Bij een derde van deze patiënten kwam naast nefrotoxiciteit ook hematotoxiciteit voor. Een kleine minderheid (2%) van de patiënten werd gediagnosticeerd met AKI. Het risico op significant nierfunctieverlies was verhoogd bij een langere therapieduur ( $\geq 10$  cycli: gecorrigeerde OR = 5,66 met 95%-BI = 1,73-18,54).

In onze studie was de incidentie van significant nierfunctieverlies 21%, terwijl in de PARAMOUNT-studie de incidentie van renale toxiciteit – volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events – 7,8% was [6]. Bovendien beëindigde in onze studie 8,1% van de patiënten de therapie vanwege nefrotoxiciteit versus slechts 4,5% in de PARAMOUNT-studie [6]. Deze verschillen in incidentie hangen mogelijk samen met een betere *performance status* in de PARAMOUNT-studiepopulatie. De huidige literatuur over de relatie tussen pemetrexed en nefrotoxiciteit beschrijft vooral incidenten van (sub) acute nierschade [13-21]. Visser et al. vonden een incidentie van AKI van 29,5% [21], terwijl die incidentie in onze studie slechts 1,9% was. Een mogelijke verklaring is dat Visser et al. AKI definieerden volgens de geldende richtlijnen, terwijl in deze studie alleen is gekeken naar gerapporteerde diagnoses van AKI.

Mogelijk zijn de incidentie van nierfunctieverlies en de

bijbehorende klinische consequenties in onze studie nog een onderschatting van de werkelijkheid. Veel kankerpatiënten ontwikkelen sarcopenie. Afname van de spiermassa leidt tot lagere serumcreatininewaarden en dus tot een overschatting van de nierfunctie [25].

Het risico op nefrotoxiciteit nam sterk toe bij meer cycli. Dit ondersteunt onze hypothese dat de cumulatieve dosis pemetrexed de kans op nefrotoxiciteit verhoogt, zoals Visser et al. [21] en Langer et al. [26] ook suggererden.

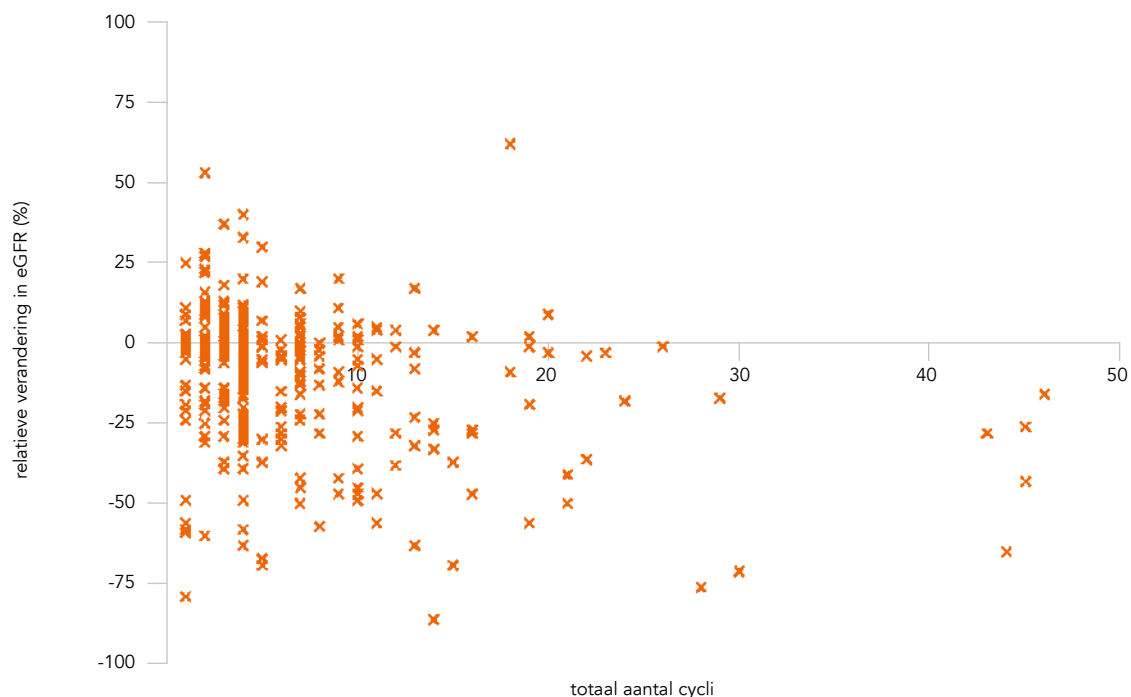
Opvallend was dat gelijktijdig gebruik van cisplatine tijdens inductietherapie niet geassocieerd was met een verhoogd risico in onze studiepopulatie. Een mogelijke verklaring is dat cisplatine vooral leidt tot acute toxiciteit waarvan de patiënt weer herstelt [27]. Bovendien wordt standaard bij de toediening van cisplatine ondersteunende nefroprotectieve therapie toegepast in de

vorm van hydratatie en indien nodig ook diuretica. Dit verlaagt de kans op nefrotoxiciteit [28] en kan tevens van invloed kan zijn op de klaring van pemetrexed en dus de pemetrexedblootstelling [29].

Deze studie kent een aantal beperkingen. In deze studie is niet onderzocht in hoeverre andere factoren, zoals dehydratie, verantwoordelijk zijn geweest voor het nierfunctieverlies. De retrospectieve studieopzet kan de secundaire uitkomsten hebben beïnvloed, doordat de dataverzameling rondom de patiëntkarakteristieken incompleet kan zijn.

Ook had de invloed van de basis eGFR beter onderzocht kunnen worden door een andere afkapwaarde te kiezen, omdat een milde nierfunctiestoornis als basis mogelijk een voorspeller zou kunnen zijn voor verdere achteruitgang van de nierfunctie. Het aantal patiënten dat een basis eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> was

**FIGUUR 1 TOTAAL AANTAL CYCLI VERSUS DE RELATIEVE VERANDERING IN eGFR \***



eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.

\* Voor de helderheid van de figuur is één datapunt, namelijk dat van de patiënt met 103 cycli, hierin niet weergegeven.

erg klein (n = 18 van de 359 totaal). In navolging van de KDIGO-richtlijnen [24] kozen wij daarom voor de afkappwaarde van 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> om het onderscheid tussen een normale en een verminderde nierfunctie te markeren.

Daarnaast was het aantal patiënten dat zowel pemetrexed als pembrolizumab ontving relatief klein, omdat – het eveneens nefrotoxische – pembrolizumab pas sinds 2018 standaard gecombineerd wordt met pemetrexed [30]. Onze resultaten zijn daarom niet representatief om het effect van deze combinatietherapie op de nierfunctie vast te stellen. Wel is bekend dat deze combinatietherapie tot een langere overleving en daarmee tot een langere therapieduur leidt [22]. Omdat uit deze studie blijkt dat langere therapieduur een significante risicofactor is voor nierfunctieverlies, is de hypothese dat ook bij de combinatietherapie nefrotoxiciteit veelvuldig voorkomt.

Een sterk punt van deze studie is dat zowel de incidentie als een groot aantal risicofactoren voor nierfunctieverlies tijdens behandeling met pemetrexed is onderzocht in een relatief grote populatie uit de klinische

praktijk. Onze resultaten zijn representatief voor patiënten die behandeld worden met pemetrexed in een klinische setting.

## CONCLUSIE

Langdurige behandeling met pemetrexed verhoogt het risico op het ontwikkelen van significant nierfunctieverlies. Door de introductie van pemetrexed-gebaseerde immunochemotherapie is de overleving sterk verbeterd en zullen patiënten langer worden behandeld. Het ontwikkelen van nefrotoxiciteit bij patiënten met een langere overlevingsverwachting is een groter probleem en klinisch relevanter dan bij patiënten met een korte levensverwachting. Vervolgonderzoek naar nierbeschermende maatregelen tijdens langdurige behandeling met pemetrexed is daarom nodig. Ook de nefrotoxiciteit van de combinatietherapie pemetrexed en pembrolizumab dient nader te worden onderzocht, evenals de reversibiliteit van nierfunctieverlies na het staken van pemetrexed. ■

*Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.*