

Bepaling van creatinine bij therapie met platinumderivaten enkel noodzakelijk elke drie weken

S. van der Gaag^a, M. Labots^b, E.L. Swart^a en M. Crul^a

^a Ziekenhuisapotheek, Amsterdam UMC, locatie VUmc.

^b Medische oncologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc.

* Correspondentie: s.vandergaag@amsterdamumc.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: van der Gaag S, Labots M, Swart EL, Crul M. Bepaling van creatinine bij therapie met platinumderivaten enkel noodzakelijk elke drie weken. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2022;7:a1749.

KERNPUNTEN

- Creatininebepaling bij carboplatine en cisplatine is enkel minimaal elke 3 weken noodzakelijk om klinisch relevante achteruitgang op tijd te detecteren.
- Minder frequente creatininebepalingen scheelt op jaarbasis ruim 3000 creatininebepalingen voor het Amsterdam UMC.
- Factoren van invloed op het eindpunt voor cisplatine, zijnde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 60 mL/min, zijn geslacht, leeftijd, indicatie voor behandeling en *baseline* nierfunctie.
- Factoren van invloed op het eindpunt voor carboplatine, zijnde dosiswijziging > 10%, zijn leeftijd en *baseline* nierfunctie.

INLEIDING

Platinumderivaten zijn een welbekende therapeutische optie voor verscheidene maligniteiten, waarbij bekend is dat het gebruik geassocieerd is met nefrotoxiciteit. Carboplatine is minder nefrotoxisch dan cisplatine [1-4]. Voor de correcte dosistoewijzing is een recente nierfunctie noodzakelijk, waarbij geen definitie van 'recent' is beschreven in de richtlijnen of literatuur. Momenteel wordt in de praktijk de nierfunctie voor elke gift bepaald en wordt landelijk geen uniforme werkwijze gehanteerd.

ABSTRACT

Creatinine determination in platinum-based therapy only mandatory every three weeks

Background

Platinum-based chemotherapy is a well-known therapeutic option for multiple types of cancer and also known for its nephrotoxicity. Currently, renal function should be assessed at each course of platinum-based chemotherapy, but there is no national guideline regarding frequency of renal function determination.

Objective

The primary objective was to determine the frequency of clinically relevant dosage adjustments of cisplatin and carboplatin in patients with an interval of ≤ 7 versus > 7 days between renal function assessment and administration of cisplatin or carboplatin.

Methods

We conducted a multicenter retrospective database research in two academic medical centers. A query was built to extract data from the electronic health record.

Results

In total, 512 patients receiving cisplatin and 628 receiving carboplatin were included. Median time to clinically relevant change in renal function occurred in 67 days for cisplatin and 64 days for carboplatin. For cisplatin, gender, age, indication and baseline renal function were significant factors influencing changes in renal function. For carboplatin these factors were age and renal baseline function.

Conclusion

Creatinine determination in carboplatin and cisplatin therapy is only mandatory every three weeks to detect a clinically relevant decrease in renal function in time.

Het doel van deze studie is het ontwikkelen van een *evidence based* richtlijn voor de frequentie van het bepalen van de nierfunctie bij patiënten die behandeld worden met cisplatine of carboplatine. Daarnaast willen we inzicht verschaffen in de voorspelbaarheid van nierfunctievermindering bij het gebruik van platinumderivaten en de invloed van verschillende variabelen hierop.

METHODE

SETTING EN STUDIEPOPULATIE

Een multicenter retrospectief database onderzoek werd uitgevoerd over de periode van 1 januari 2017 t/m 1 januari 2019 in het Amsterdam UMC. Middels een query werden data vanuit het elektronisch patiëntendossier (Epic) geëxtraheerd. Volwassenen, behandeld met carboplatine en/of cisplatine voor solide of hematologische maligniteiten en voor wie ten minste 2 creatininebepalingen beschikbaar waren, werden geïncludeerd. Daarnaast werden variabelen waaronder geslacht, leeftijd, diagnose, tumorstadiëring, curatieve versus palliatieve

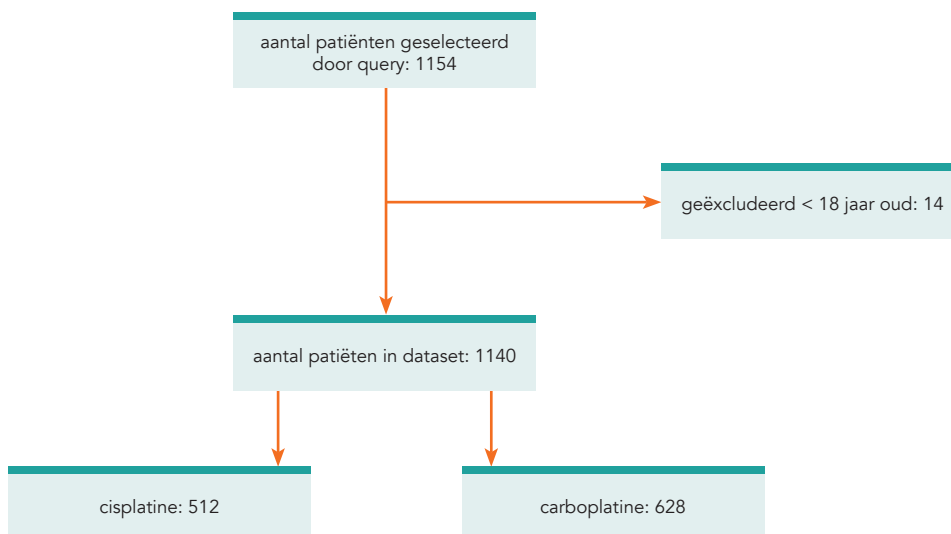
intentie, behandelingschema en *baseline* nierfunctie geëxtraheerd. Oxaliplatine is bewust buiten beschouwing gelaten in deze studie, aangezien hiervoor geen aanbeveling tot nierfunctiemonitoring geldt.

De studie kreeg een niet-WMO-verklaring van de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Amsterdam UMC, locatie VUmc. Omgang met de patiëntendata was in overeenstemming met de privacywetgeving.

KLINISCH RELEVANTE NIERFUNCTIE-VERMINDERING EN DOSISAANPASSING

Om uitspraken te kunnen doen over de klinische relevantie van de resultaten, werd de klinische implicatie van een nierfunctievermindering en dosisaanpassing vooraf gedefinieerd door de clinici uit het Amsterdam UMC. Voor cisplatine werd een afname in de eGFR naar minder dan 60 mL/min gedefinieerd als een relevante verandering, omdat hiervan de consequentie een doseringsaanpassing of *switch* naar het minder nefrotxische carboplatine is. Voor carboplatine werd een dosisaanpassing van meer dan 10%, zowel omhoog als omlaag, als klinisch relevant gedefinieerd. Voor beide

FIGUUR 1 VERDELING GEÏNCLUDEERDE PATIËNTEN IN CISPLATINE- EN CARBOPLATINEGROEP



TABEL 1 BASISKARAKTERISTIEKEN VAN CISPLATINEGROEP (N = 512) EN CARBOPLATINEGROEP (N = 628)

	cisplatine (n = 512)	carboplatine (n = 628)
man, n (%)	264 (51,6)	307 (48,9)
leeftijd in jaren, gemiddeld ± SD	56,8 ± 14,3	64,4 ± 11,8
doel behandeling, n (%)		
curatief	318 (62,1)	239 (38,1)
palliatief	106 (20,7)	155 (24,7)
onbekend	88 (17,2)	234 (37,3)
aantal cycli, mediaan (range)	3 (1-14)	4 (1-8)
eGFR (mL/min/1,73m ²)*, mediaan (range)	98,5 (30-410)	89,6 (24-518)
leeftijd creatinine, n (%)		
1-7 dagen	318 (62,1)	300 (47,8)
8-14 dagen	344 (67,2)	303 (48,2)
15-21 dagen	350 (68,4)	372 (59,2)
22-28 dagen	286 (55,9)	273 (43,5)
29-35 dagen	256 (50,0)	216 (34,4)
36-42 dagen	237 (46,3)	262 (41,7)
43-100 dagen	397 (77,5)	425 (67,7)
pre-existente nierinsufficiëntie, n (%)	39 (7,6)	113 (18,0)

* eGFR berekend vanuit gemeten creatinine met CKD-EPI

SD: standaarddeviatie, eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

middelen werd een *event* gedefinieerd als het optreden van een klinisch relevante verandering.

EINDPUNTEN

Het primaire eindpunt was de frequentie van het optreden van klinisch relevante veranderingen voor cisplatine en carboplatine bij patiënten met een nierfunctie ≤ 7 versus > 7 dagen oud ten opzichte van de *baseline*.

Het secundaire eindpunt was de invloed van verscheidene variabelen, waaronder geslacht, leeftijd, diagnose, tumorstadiëring, doel van de behandeling (curatief of palliatief), behandelingschema en *baseline* nierfunctie, op dosisaanpassingen en beloop van de nierfunctie.

DATA-ANALYSE

Alle kwantitatieve data werden geanalyseerd middels SPSS (versie 26.0.0.1 SPSS, Inc. Chicago, IL). Het beschrijven van categorische variabelen werd gedaan middels aantallen en percentages. Continue variabelen werden

beschreven met gemiddelde (standaarddeviatie) voor normaal verdeelde data en met mediaan (range) voor niet-normaal verdeelde data. Beschrijvende statistiek werd uitgevoerd voor de basiskarakteristieken.

Multivariabele logistische regressieanalyse met *generalized estimating equations* (GEE) werd gebruikt om de relevantie van de verscheidene variabelen op verandering van nierfunctie tijdens therapie met platinumderivaten te bepalen. Een multivariabel Cox-regressiemodel bevatte leeftijd, geslacht en dosering. Een P-waarde van 0,05 werd gezien als statistisch significant.

RESULTATEN

In totaal werden 1140 patiënten geïnccludeerd, van wie 512 werden behandeld met cisplatine en 628 met carboplatine (figuur 1). Patiënten behandeld met cisplatine ontvingen mediaan 3 cycli met cisplatine met een mediane dosering van 50 mg/m² (data niet weergegeven) en hadden een mediane *baseline* eGFR van 98,5 mL/min

TABEL 2 INVLOED VAN VARIABELEN OP HET EINDPUNT, BEPAALD MET GENERALIZED ESTIMATING EQUATIONS

variabele	cisplatine		carboplatine	
	P-waarde	hazard ratio	P-waarde	hazard ratio
leeftijd	< 0,001	1,061	< 0,001	1,026
geslacht	0,011	2,163	0,188	1,179
dosering	0,245	0,995	0,052	0,999
indicatie	< 0,001	#	0,016	#
doel behandeling	0,378	0,764	0,156	0,793
baseline eGFR	< 0,001	1,083	< 0,001	0,994
cycclusnummer	0,147	0,926	< 0,001	0,847
leeftijd van nierfunctie	0,552	0,994	0,049	0,996

afhankelijk van indicatie ten opzichte van referentie-indicatie (referentie cisplatine: hoofdhalstumoren; referentie carboplatine: longtumoren)

eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.

(tabel 1). In totaal werd bij 15% van alle met cisplatine behandelde patiënten over de gehele periode minimaal eenmaal een nierfunctie < 60 mL/min geconstateerd. Patiënten behandeld met carboplatine ontvingen median 4 cycli met carboplatine met een mediane *area under the curve* (AUC) van 4 (data niet weergegeven) en een mediane *baseline* serumcreatinine van 74 µmol/L (tabel 1). In totaal werd bij 21% van alle met carboplatine behandelde patiënten over de gehele periode minimaal eenmaal een afwijking van > 10% in de dosering geconstateerd.

CISPLATINE

Cisplatine werd hoofdzakelijk gegeven voor hoofdhalshals- (25,2%), baarmoederhals- (19,7%) en longtumoren (13,3%), waarbij 52,1% werd behandeld met een dosering boven 40 mg/m² (data niet weergegeven). Na de follow-up van 100 dagen ontstond bij 40% van de patiënten ten minste eenmaal een *event* met een mediane tijd tot aan *event* van 67 dagen.

Mannen bleken ongeveer twee keer zoveel kans op een *event* te hebben ten opzichte van vrouwen (P = 0,011; tabel 2). Daarnaast nam bij elk levensjaar de kans op

een *event* 3,5% toe (P < 0,001). Tot slot was opvallend dat bij schema's waarin cisplatine gecombineerd werd met radiotherapie significant meer kans bestond op een *event* ten opzichte van cisplatine zonder radiotherapie. De significantie van de individuele variabelen werd behouden bij multiële logistische regressieanalyse. Een klinisch relevante verandering in nierfunctie bleek bij cisplatine goed te voorspellen met behulp van een aantal variabelen, met een sensitiviteit van 93,9% en een specificiteit van 83,5% (figuur 2). Hiermee is een predictiemodel gebouwd met de volgende formule:

$$\% = \left(\frac{e^{-17,385 + \text{factor geslacht} + 0,1 \cdot \text{leeftijd} + 0,108 \cdot \text{creatinine} + \text{doseringscategorie}}}{1 + e^{-17,385 + \text{factor geslacht} + 0,1 \cdot \text{leeftijd} + 0,108 \cdot \text{creatinine} + \text{doseringscategorie}}} \right) \cdot 100$$

Factor geslacht: man = 0, vrouw = 1,048; doseringscategorie: 0-20 mg/m² = 0, 21-40 mg/m² = 1, > 40 mg/m² = 2.

CARBOPLATINE

Carboplatine werd hoofdzakelijk gegeven voor long- (33,6%), oesofagus- (27,9%) en ovariumtumoren (11,9%), waarbij een mediane AUC van 4 (range 1-11) werd toegediend. De verdeling tussen een lage AUC (< 4, wekelijks schema) en een hoge AUC (≥ 4, driewekelijks schema)

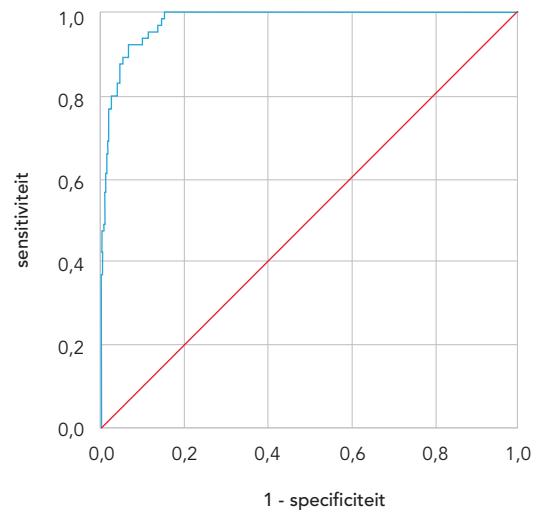
was ongeveer gelijk, respectievelijk 42,8% en 56,7%. Na een follow-up van 100 dagen werd bij ongeveer 75% van de patiënten een *event* gezien met een mediane tijd tot aan *event* van 64 dagen. Een toenemende leeftijd en een lagere *baseline* nierfunctie gaven significant meer kans op een *event* ($P < 0,001$). Opvallend genoeg gaf een toename in het aantal cycli per cyclus ongeveer 15% minder kans op het optreden van een *event* ($P < 0,001$). Dezelfde resultaten werden verkregen met multiplere logistische regressieanalyse.

Wanneer werd gekeken naar de verandering van eGFR ten opzichte van *baseline* werd gezien dat er minder variatie was bij een lage AUC ten opzichte van een hoge AUC (figuur 3). Het ontstaan van carboplatine *events* bleek niet te vatten in een predictiemodel zoals voor cisplatine.

BESCHOUWING

Om een uniforme, eenduidige werkwijze voor alle zorgverleners te hanteren, is op basis van de huidige studie gekozen om voor elke patiënt eenmaal per 3 weken een nierfunctie bepaling uit te voeren, ongeacht de initiële nierfunctie. Dit scheelt op jaarbasis voor onze beide centra ruim 3000 creatininebepalingen, voornamelijk aangezien voor de wekelijkse schema's slechts eenmaal per 3 giften een creatininebepaling noodzakelijk is. Gebaseerd op de variabelen uit de GEE

FIGUUR 2 ROC-CURVE VOOR HET PREDICTIEMODEL VAN CISPLATINE

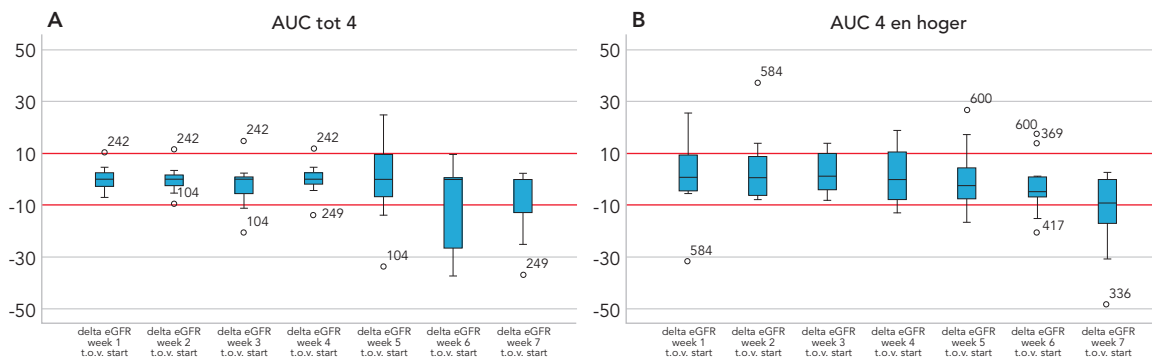


ROC-curve: receiver operating characteristics curve.

kan de periode verder worden uitgebreid in bepaalde groepen patiënten, waaronder een lage AUC carboplatine of een jonge leeftijd.

Uit de uitgevoerde analyse komt een aantal variabelen

FIGUUR 3 VERANDERING IN eGFR TEN OPZICHTE VAN BASELINE VOOR EEN AUC < 4 (A) EN EEN AUC ≥ 4 (B)



eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, AUC: area under the curve.

die invloed heeft op de nefrotoxiciteit van platinumderivaten, waaronder leeftijd, geslacht, dosering, *baseline* eGFR en het aantal cycli. De invloed van leeftijd op de nefrotoxiciteit van platinumderivaten is recent beschreven in een systematische review van Duan et al. [5]. Zij beschrijven dat een toename in leeftijd zorgt voor onder andere een afname in nefrongrootte en -aantal, zorgend voor een grotere gevoeligheid voor nefrotoxiciteit [5].

Voor de variabele geslacht is in 2017 een retrospectieve studie gedaan naar de invloed van geslacht op nefrotoxiciteit door cisplatine [6]. In onze studie is gebleken dat mannen een hogere kans hebben op een *event* dan vrouwen, opvallend genoeg in tegenstelling tot de studie van Chen et al. [6]. In die studie werd geconcludeerd dat perimenopauzale vrouwen meer kans hebben op nefrotoxiciteit door cisplatine in vergelijking met mannen, waarbij de oorzaak gezocht kan worden in de hogere oestrogeenspiegels van vrouwen [6].

Tot slot is door onder andere Ben Ayed et al., Ozkok et al. en langer geleden door Sleijfer et al. beschreven dat nefrotoxiciteit bij platinumderivaten onder andere een cumulatief en dosisafhankelijk effect is [7-9]. Dit komt overeen met de gevonden significante variabele dosering. Concluderend uit bovenstaande literatuur zijn de gevonden parameters, met uitzondering van geslacht, in lijn met eerdere onderzoeken.

STERKTEN EN BEPERKINGEN

Een sterk punt van deze studie is dat we data hebben verzameld vanuit 2 academische centra met een groot aantal patiënten. Aangezien er momenteel geen richtlijn is voor het bepalen van een 'recente' nierfunctie, kan deze studie het bewijs leveren voor een *evidence based* nationale richtlijn.

Er waren ook beperkingen aan de studie, waaronder het retrospectieve karakter van de studie, met enkel 2 ziekenhuizen die deelnamen, waardoor de externe validiteit mogelijk beperkt is. Daarnaast werden definities voor klinisch relevante eindpunten bepaald in overleg met behandelend artsen, zonder onderbouwing vanuit literatuur.

Voor toekomstig onderzoek kan een multicenter database worden opgebouwd voor externe validatie van de dataset en het predictiemodel. Daarnaast kan de invloed van comorbiditeit en comedatie worden onderzocht.

CONCLUSIE

Een creatininebepaling bij een therapie met carboplatine en cisplatine minimaal elke 3 weken lijkt voldoende om klinisch relevante achteruitgang in nierfunctie te detecteren. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.