

# Onkologische Systemtherapie bei Niereninsuffizienz

DGHO Jahrestagung  
14.10.2023

Annette Dieing  
Innere Klinik für Hämatologie und Onkologie  
Vivantes Klinikum am Urban

 **Vivantes**

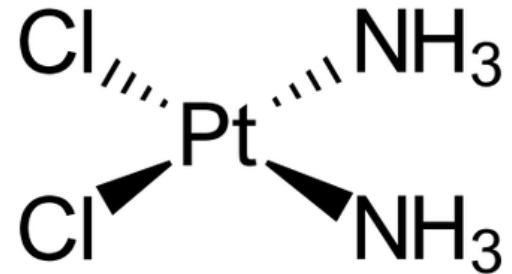
# Interessenskonflikte

Anstellungsverhältnis oder Führungsposition	keine
Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit	keine
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds	keine
Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz	keine
Honorare	keine
Andere finanzielle Beziehungen	keine

# Das Problem

Cisplatin rettet das Leben von Patienten mit Keimzelltumoren – besser als Carbo- oder Oxaliplatin

Cisplatin ist nephrotoxisch und verbietet sich in der Regel bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz



# Medikamente

## Cisplatin

eines der nephrotoxischsten Zytostatika überhaupt.

Applikation nur bei GFR  $\geq 60$  ml/min oder Kreatinin  $\leq 2,0$  mg/dl

## Etoposid

bei Niereninsuffizienz höher Toxizität zu erwarten, renale Exkretion 20-40%, Dosisreduktion um 25% bei GFR < 50 ml/min empfohlen

## Bleomycin

ist nicht neprotoxisch, aber Elimination wird bei Niereninsuffizienz vermindert → **Toxizität** ↑ → ggf Dosisreduktion

# Medikamente

## **Ifosfamid**

bei Niereninsuffizienz **höheres Risiko für Toxizität**, Dosisreduktion in Abhängigkeit der GFR wird ab  $<60$  ml/min empfohlen. Dialysierbar.

## **Carboplatin**

möglich bei Niereninsuffizienz (Dosis nach AUC), auch bei Dialyse

## **Oxaliplatin**

Kaum nephrotoxisch, Therapie bis GFR 20 ml/min gut möglich, darunter Dosisreduktion, bei Dialyse möglich

## **Taxane**

minimale renale Exkretion → i.d.R. kein Problem, auch nicht bei Dialyse-Patienten

## **Gemcitabine**

Keine Dosisreduktion empfohlen, aber höheres Risiko für Toxizität bei Dialyse möglich

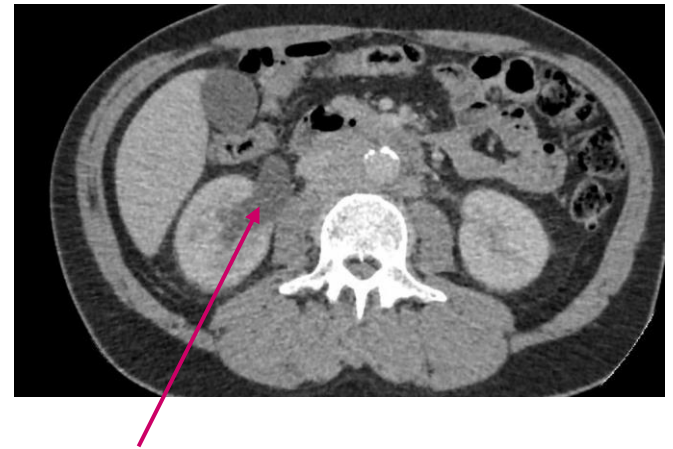
# Kriterien für „Cisplatin-ineligibility“

- ECOG  $\geq 2$ ,
- Kreatinin-Clearance  $\leq 60$  mg/min
- NYHA III Herzinsuffizienz
- Hörminderung Grad 2 oder mehr (noch kein Hörgerät notwendig)
- (Poly)Neuropathie Grad 2 oder mehr

bei vielen Tumorentitäten gute Alternativen

# Niereninsuffizienz: Ursache beheben

- Junge Patienten: äußerst selten vorbestehende Nierenerkrankung
- eingeschränkte Nierenfunktion häufig durch Tumor bedingt, z.B. retroperitoneale Tumormanifestationen



- Sorgfältige Abklärung, ggf. Schienung
- Engmaschige Verlaufskontrollen, im Verlauf (durch Ansprechen auf den Tumor) Anpassung der Therapie, möglichst normaldosiert

# Carboplatin ?



# Carboplatin (EC) vs. Cisplatin (EP)

## Good Risk: Bajorin et al. JCO 1993

- 270 Pat.
- 4# EP vs EC
- EC: mehr Hämatotox, mehr neutropenes Fieber
- EP: mehr Oto- und Neurotoxizität (I-II°)

	EC n= 131	EP n=134
Durable CR	76% / 99	87% / 117

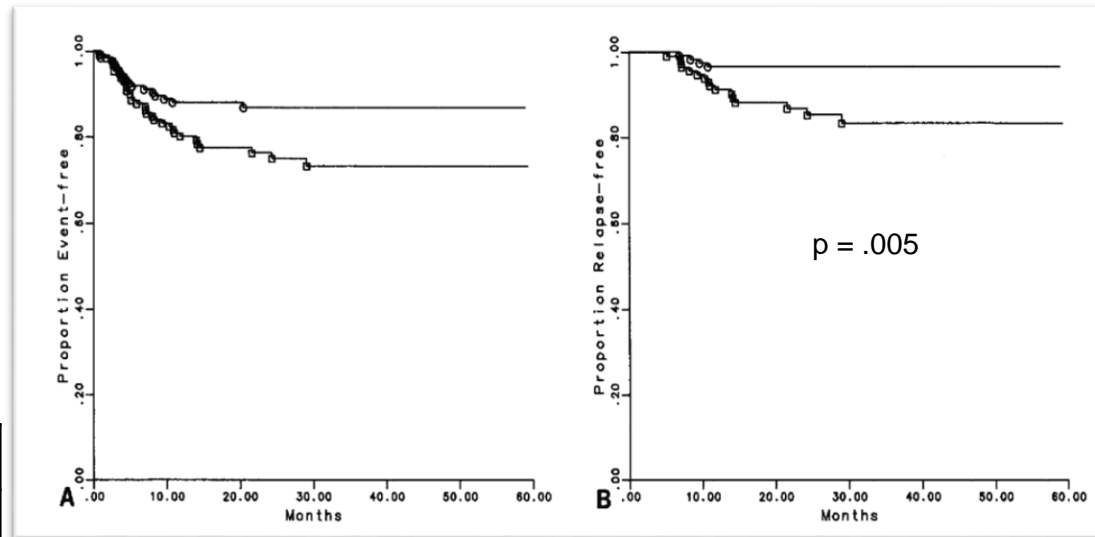


Fig 1. (A) Event-free, (B) relapse-free, and (C) total survival rates of eligible patients randomized to EP (○—○) or EC (□—□).

Therapie:

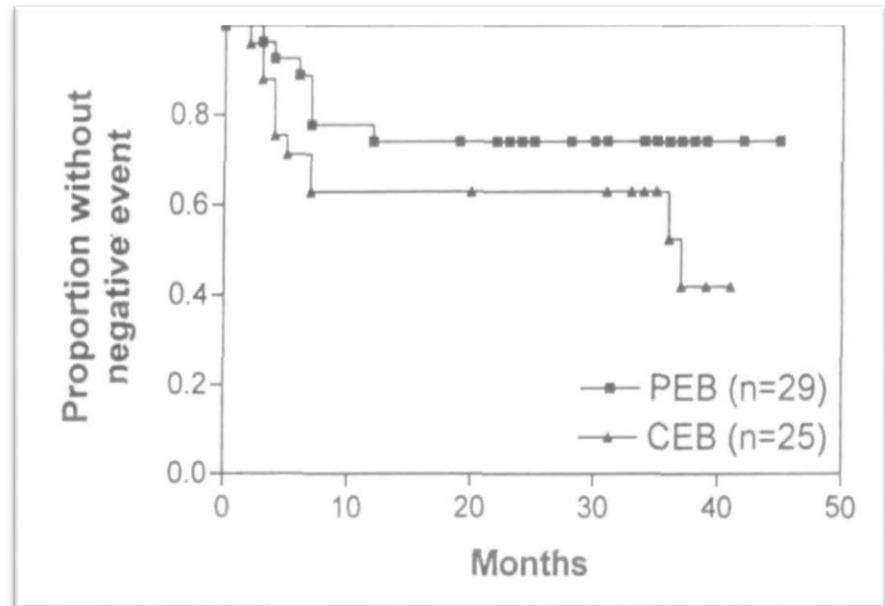
EP: 100 mg/m<sup>2</sup> Etoposid T 1-5 + 20 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin T 1-5 q3w

EC: 100 mg/m<sup>2</sup> Etoposid T 1-5 + Carboplatin 500 mg/m<sup>2</sup> q4w

# Carboplatin (BEC) vs. Cisplatin (BEP)

## Bokemeyer et al 1996 Ann Oncol

- 54 Pat., Nichtseminome, good risk
- 3# BEP vs 4# BEC (#4 ohne Bleo)
- Sowohl mehr Hämatotoxizität als auch mehr nicht-hämatologische Toxizität unter BEP



	BEC n= 25	BEP n=29
CR (n.s.)	76%	81%
Rezidiv	32%	13%
Tod	16% / n=4	3% / n=1

	PEB	CEB
Number of patients	29	25
Nausea/vomiting (≥WHO grade 2)	68%	47%
Nephrotoxicity (WHO grade 1)	16%	0%
Ototoxicity (WHO grade 1-2)	10%	10%
Polyneuropathy (WHO grade 1-2)	10%	0%
Raynaud's syndrome	-	-
Pulmonary toxicity	-	-

Therapie:

3# PEB: 100 mg/m<sup>2</sup> Etoposid T 1-5 + 30 mg Bleomycin T1,8,15 + 20 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin T 1-5 q3w

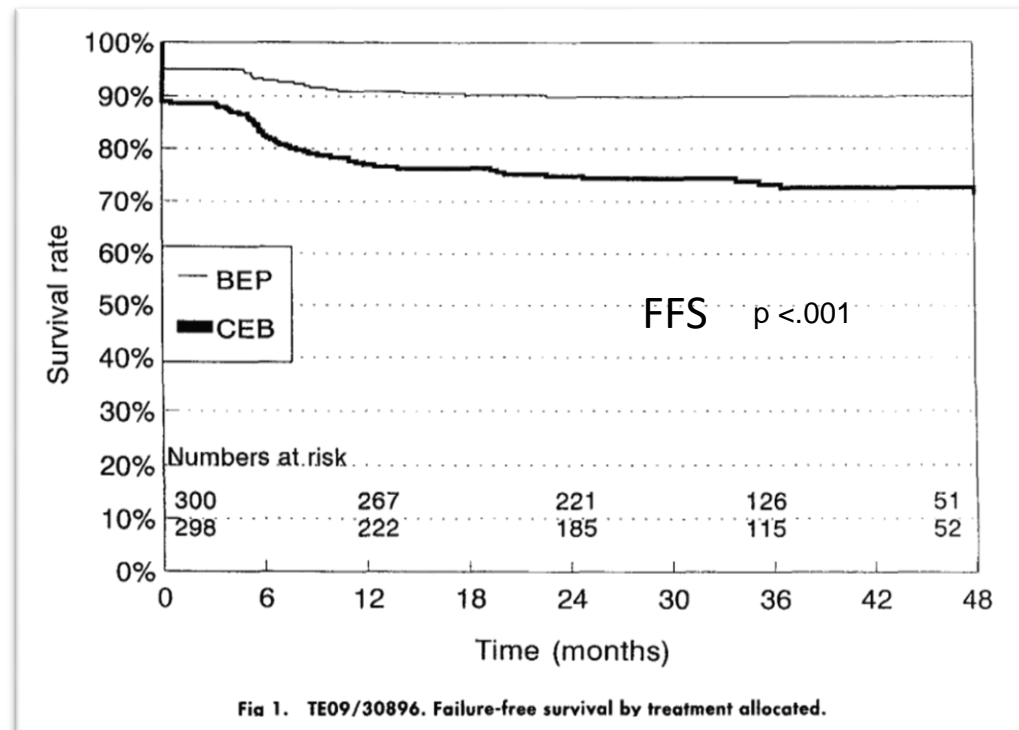
4# CEB: 120 mg/m<sup>2</sup> Etoposid T 1-3 + 30 mg Bleomycin T1,8,15 + Carboplatin AUC5 q3w, #4 ohne Bleomycin

# Carboplatin (BEC) vs. Cisplatin (BEP)

## Good Risk: Horwich et al JCO 1997

- 598 Pat.
- 4# BEP vs BEC
- BEC: mehr Hämatotox, mehr neutropenes Fieber, GFR konstant (median 121 ml/min)
- BEP: mehr Oto- und Neurotoxizität (I-II°), Abfall der GFR (median 109 ml/min)

	BEC n= 298	BEP n=300
CR	78,3% / 227	87,2% / 253



Therapie:

BEP: 120 mg/m<sup>2</sup> Etoposid T 1-3 + 30U Bleomycin T2 + 20 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin T 1-5 q3w

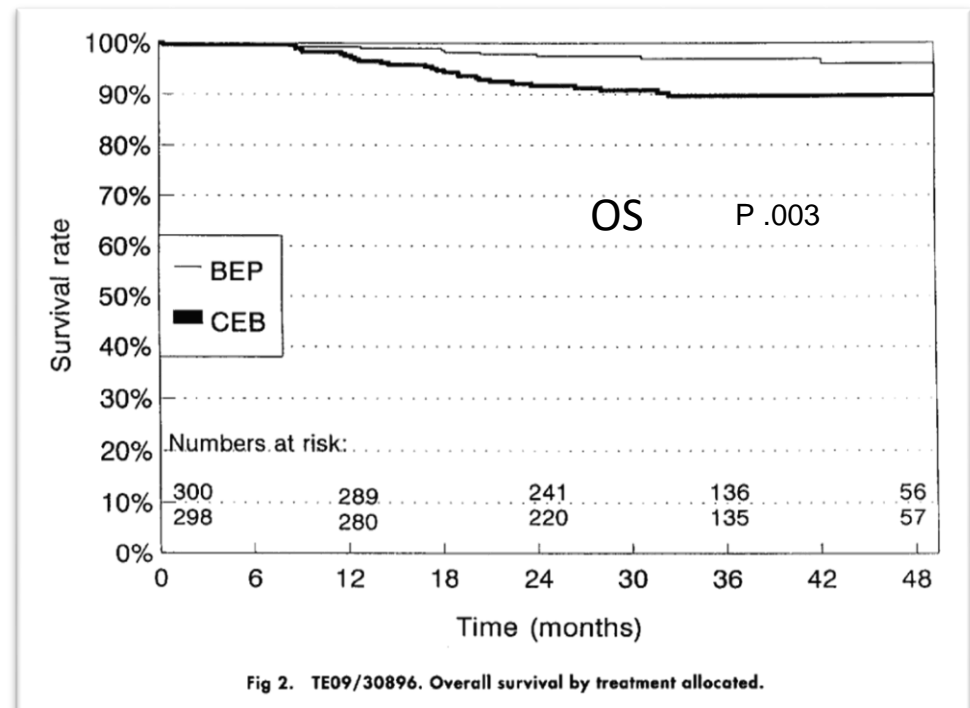
BEC: 120 mg/m<sup>2</sup> Etoposid T 1-3 + 30U Bleomycin T2 + Carboplatin AUC5

# Carboplatin (BEC) vs. Cisplatin (BEP)

## Good Risk: Horwich et al JCO 1997

- 598 Pat.
- 4# BEP vs BEC
- BEC: mehr Hämatotox, mehr neutropenes Fieber, GFR konstant (median 121 ml/min)
- BEP: mehr Oto- und Neurotoxizität (I-II°), Abfall der GFR (median 109 ml/min)

	BEC n= 298	BEP n=300
CR	78,3% / 227	87,2% / 253



Therapie:

BEP: 120 mg/m<sup>2</sup> Etoposid T 1-3 + 30U Bleomycin T2 + 20 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin T 1-5 q3w

BEC: 120 mg/m<sup>2</sup> Etoposid T 1-3 + 30U Bleomycin T2 + Carboplatin AUC5 q3w

→ Cisplatin ist besser

# Platin bei pädiatrischen Patient:innen

- Kinder haben bis zu 40% Langzeitfolgen nach Cisplatin
  - Nierenschädigung
  - Hörstörungen
  - Neuropathische Probleme

→ Carboplatin?

# Carboplatin bei pädiatrischen Patient:innen

Mann et al. 2000 JCO

- 137 pt 0-16J mit extrakraniellen Keimzelltumoren
- 109 mit St. II-IV
- Therapie mit “JEB”: **Carboplatin 600 mg/m<sup>2</sup>** T1 + Etoposid 120 mg/m<sup>2</sup> T 1-3, Bleomycin 15 mg/m<sup>2</sup> T3, q3-4w,
- Therapie bis CR + 2# (3-9#)

→ **5J-OS 90,9%, 5j EFS 87,8%**

# Carboplatin bei pädiatrischen Patient:innen

- Mann et al. 2000 JCO

JEB:

Carboplatin 600 mg/m<sup>2</sup> T1

Etoposid 120 mg/m<sup>2</sup> T 1-3

Bleomycin 15 mg/m<sup>2</sup> T3

q3-4w

3-9#

Table 5. EFS of JEB-Treated Patients

Prognostic Factor	EFS (%)	95% CI (%)	P
<b>Site</b>			
Testis	100	85.2-100	.11 n=63
Ovary	90.7	78.2-96.4	
Vagina/uterus	80.0	37.6-96.4	
Sacrococcygeal region	86.5	72.0-94.1	
Thorax	75.0	46.8-91.1	
Other	72.7	43.4-90.3	
<b>Stage</b>			
I	100	84.6-100	.07
II	93.8	79.8-98.3	n=109
III	84.8	69.1-93.4	
IV	78.0	63.2-88.0	
<b>Histologic classification</b>			
Germinoma	100	78.2-100	.32
Malignant teratoma	87.0	74.4-93.9	
Yolk sac tumor	85.6	75.4-92.0	
<b>AFP level</b>			
< 10,000 kU/L	95.3	87.1-98.4	.014
10,000 to < 100,000 kU/L	76.5	61.8-86.8	
≥ 100,000 kU/L	80.0	54.8-93.0	



Carboplatin (CBP) versus cisplatin (CP) within prognostic groups in pediatric extracranial malignant germ cell tumors (MGCTs).  
 J. Hale 2012, source MAGIC data base (Carbo AUC 7.9)

Prognostic group	Carbo	~170 pt	CIS	~600 pt	P value
	4-year EFS JEB (95% CI)		4-year EFS PEB (95% CI)		
Testis 0-10 stage 1-3	0.94	(0.63-0.99)	0.92	(0.83-0.96)	0.79
Testis 0-10 stage 4	0.82	(0.45-0.95)	0.94	(0.67-0.99)	0.31
Ovary 0-10 stage 1-3	1.00	(0.80-1.00)	1.00	(0.92-1.00)	n/a
Ovary 0-10 stage 4	0.67	(0.05-0.95)	0.80	(0.20-0.97)	0.78
Extragenadal 0-10 stage 1-3	0.92	(0.81-0.97)	0.90	(0.82-0.94)	0.90
Extragenadal 0-10 Stage 4	0.76	(0.60-0.86)	0.83	(0.74-0.90)	0.38
Testis 11+ stage 1-3	1.00	(0.54-1.00)	0.95	(0.68-0.99)	0.57
Testis 11+ stage 4	1.00	(0.16-1.00)	0.81	(0.59-0.91)	0.52
Ovary 11+ stage 1-3	0.82	(0.62-0.92)	0.90	(0.80-0.95)	0.25
Ovary 11+ stage 4	0.71	(0.26-0.92)	1.00	(0.29-1.00)	0.85
Extragenadal 11+ stage 1-3	0.50	(0.01-0.91)	0.68	(0.44-0.83)	0.55
Extragenadal 11+ stage 4	Not assessable		0.45	(0.17-0.71)	0.45

# MAKEI V



## Primäres Studienziel

Anhand eines randomisierten Vergleichs soll beurteilt werden, ob die Wirksamkeit von Carboplatin (600 mg/m<sup>2</sup>, pro Zyklus / AUC 7,9 mg/ml/min) der von Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus) bei der Behandlung von malignen Keimzelltumoren mit mittlerem, hohem oder sehr hohem Risiko in Bezug auf das ereignisfreie Überleben (EFS) nicht unterlegen ist.

# Carboplatin - unterschätzt?

- eher gering dosiert:

AUC 5 ~ 670 mg\*

\* m, 35 J, Krea 1,0 mg/dl, 75 kg 180 cm

- **G-CSF zum Studienzeitpunkt noch nicht verfügbar**

- in neueren Protokollen oder anderen Entitäten höhere Dosierungen

	Dosis Carboplatin	Zyklen
Bajorin et al. 1993	500 mg/m <sup>2</sup> q4w	4
Bokemeyer et al. 1996	AUC5 q3w	4
Horwich et al. 1997	AUC5 q3w	4

Mann et al. 2000	600 mg/m <sup>2</sup> q3-4w	3-9
MAGIC	AUC 7,9	
MAKEI	AUC 7,9 / 600 mg/m <sup>2</sup>	

# Oxaliplatin

- Grundsätzlich wirksam
- Nur im Rezidiv untersucht
- Kein Vergleich mit Cisplatin
- Toxischer als Carboplatin

→ Kein Stellenwert in der Primärtherapie

# Cisplatin vs. Carboplatin – S3 Leitlinien

<b>8.58.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll Cisplatin nicht generell durch Carboplatin ersetzt werden. Die individuelle Therapieentscheidung sollte nach Konsultation eines Zentrums mit ausgewiesener Erfahrung oder des Zweitmeinungsportals getroffen werden.
	Konsensstärke 100%
<b>8.59.</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>
Level of Evidence <b>1 b</b>	Eine Carboplatin-basierte Chemotherapie geht mit erhöhten Rezidivraten und erhöhter tumorbedingter Mortalität einher und sollte daher begründeten Einzelfällen vorbehalten bleiben.
	Quellen: [Bajorin et al. 1993; Bokemeyer et al. 1996b; Horwich et al. 1997]
	Konsensstärke 96,5%

## MITGLIEDERSUCHE

Mit Hilfe der interaktiven Hodenkrebs.de-Karte finden Sie Mitglieder der Arbeitsgruppe Hodentumoren in Ihrer Nähe: Per Klick auf ein Bundesland werden Ärzte in der jeweiligen Region angezeigt.

REGIONEN AUSWÄHLEN.  
NACH FACHBEREICHEN FILTERN.

Anschließend können Sie das Ergebnis nach Fachbereichen filtern. Ein erneuter Klick auf das jeweils ausgewählte Bundesland hebt die regionale Filterung wieder auf.

www.hodenkrebs.de



Alle

Onkologie

Pathologie

Strahlentherapie

Urologie

### Dr. med. Marit Ahrens

Universitätsklinikum Frankfurt  
Klinik für Onkologie und Hämatologie  
Theodor-Stern-Kal 7  
60590 Frankfurt am Main  
+49 69 6301 5677  
+49 69 6301 6089  
[marit.ahrens@kgu.de](mailto:marit.ahrens@kgu.de)

### Prof. Dr. Jörg Beyer

Inselspital, Universitätsspital Bern  
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie  
Frelburgstrasse 16  
CH-3010 Bern  
0041 31 632 2243  
[joerg.beyer@insel.ch](mailto:joerg.beyer@insel.ch)

### Prof. Dr. med. Jonas Busch

Vivantes Klinikum am Urban  
Klinik für Urologie  
Diefenbachstrasse 1  
10967 Berlin  
+49 (0)30 130 22 6301  
+49 (0)30 130 22 6306  
[jonas.busch@vivantes.de](mailto:jonas.busch@vivantes.de)

### Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Vivantes Klinikum Neukölln  
Klinik für Innere Medizin Hämatologie, Onkologie und  
Palliativmedizin  
Rudower Str. 46  
12351 Berlin  
+49 30 130 14 2251  
+49 30 130 14 3458  
[maike.dewit@vivantes.de](mailto:maike.dewit@vivantes.de)

### Prof. Dr. med. Peter Albers

Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Urologie  
Moonenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
0211-5118110  
0211-5118676  
[urologie@uni-duesseldorf.de](mailto:urologie@uni-duesseldorf.de)

### Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Hubertus Waïd Tumorzentrum II, Medizinische Klinik und  
Poliklinik  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
040 7410 53962  
0407410 58054  
[c.bokemeyer@uke.uni-hamburg.de](mailto:c.bokemeyer@uke.uni-hamburg.de)

### PD Dr. med. Richard Cathomas

Kantonsspital Graubünden  
Innere Medizin, Medizinische Onkologie und Hämatologie  
Loestrasse 170  
CH-7000 Chur  
+41 81 256 6646  
+41 81 256 66 68  
[richard.cathomas@ksgr.ch](mailto:richard.cathomas@ksgr.ch)

### Prof. Dr. med. Klaus-Peter Dieckmann

Asklepios-Kliniken Hamburg-Altona  
Klinik für Urologie  
Paul-Ehrlich-Straße 1  
22763 Hamburg  
(040) 18 18-81 0  
(040) 18 18-81 4922  
[k.dieckmann@asklepios.com](mailto:k.dieckmann@asklepios.com)

### Prof. Dr. med. Jens Bedke

Klinik für Urologie  
Universität Tübingen  
Hoppe-Seyler-Str. 3  
72076 Tübingen  
07071 290347  
07071 295092  
[jens.bedke@med.uni-tuebingen.de](mailto:jens.bedke@med.uni-tuebingen.de)

### PD Dr. med. Felix Bremmer

Universitätsklinikum Göttingen  
Abteilung für Pathologie  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen  
+49 551 3968708  
+49 551 3968627  
[felix.bremmer@med.uni-goettingen.de](mailto:felix.bremmer@med.uni-goettingen.de)

### Prof. Dr. med. Johannes Claßen

St. Vincentus-Kliniken  
Klinik für Strahlentherapie, Radiologische Onkologie und  
Palliativmedizin  
Karlensruhe  
76135 Steinhäuserstraße 18  
+49 (0)721 8108 5151  
+49 (0)721 8108 5152  
[johannes.classen@vincentus-ka.de](mailto:johannes.classen@vincentus-ka.de)

### Dr. med. M.Sc. Annette Dieing

Vivantes Klinikum Am Urban  
Klinik für Innere Medizin Hämatologie und Onkologie  
Diefenbachstrasse 1  
10967 Berlin  
+49 (0)30 130 222184  
+49 (0)30 130 29 222184  
[annette.dieing@vivantes.de](mailto:annette.dieing@vivantes.de)

Alle

Onkologie

Pathologie

Strahlentherapie

Urologie

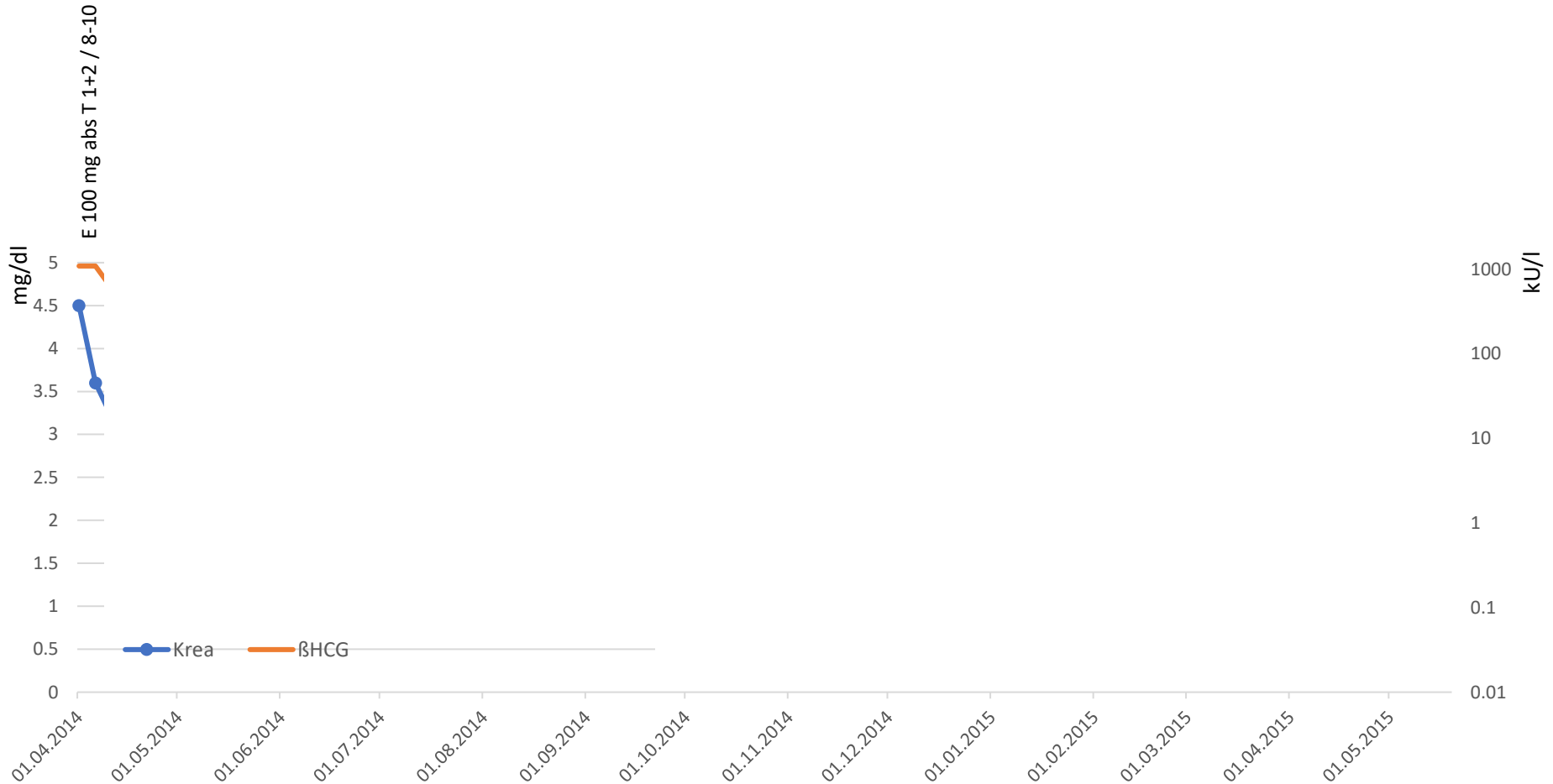
# Fallbericht

# M 37J

- 37j Patient mit *undifferenziertem Tumor, mit Seminom gut vereinbar* intermediäre Prognose nach IGCCG, ED 3/2014
  - retroperitoneal, axillär, zervikal, inguinal und pulmonal metastasiert
  - $\beta$ -HCG: 1092 kU/l, AFP: 1,17  $\mu$ g/l, LDH 1070 U/l
- bei Erstvorstellung GFR 15 ml/min, kein Harnstau
- Komorbidität
  - 2005 Splenektomie nach Bauchtrauma
  - Art. Hypertonie
  - Vorbekannte Niereninsuffizienz
  - Nikotinabusus (20 PY)
  - Z.n. Claviculafraktur rechts, Pseudarthrose
  - Nephrolithiasis rechts.



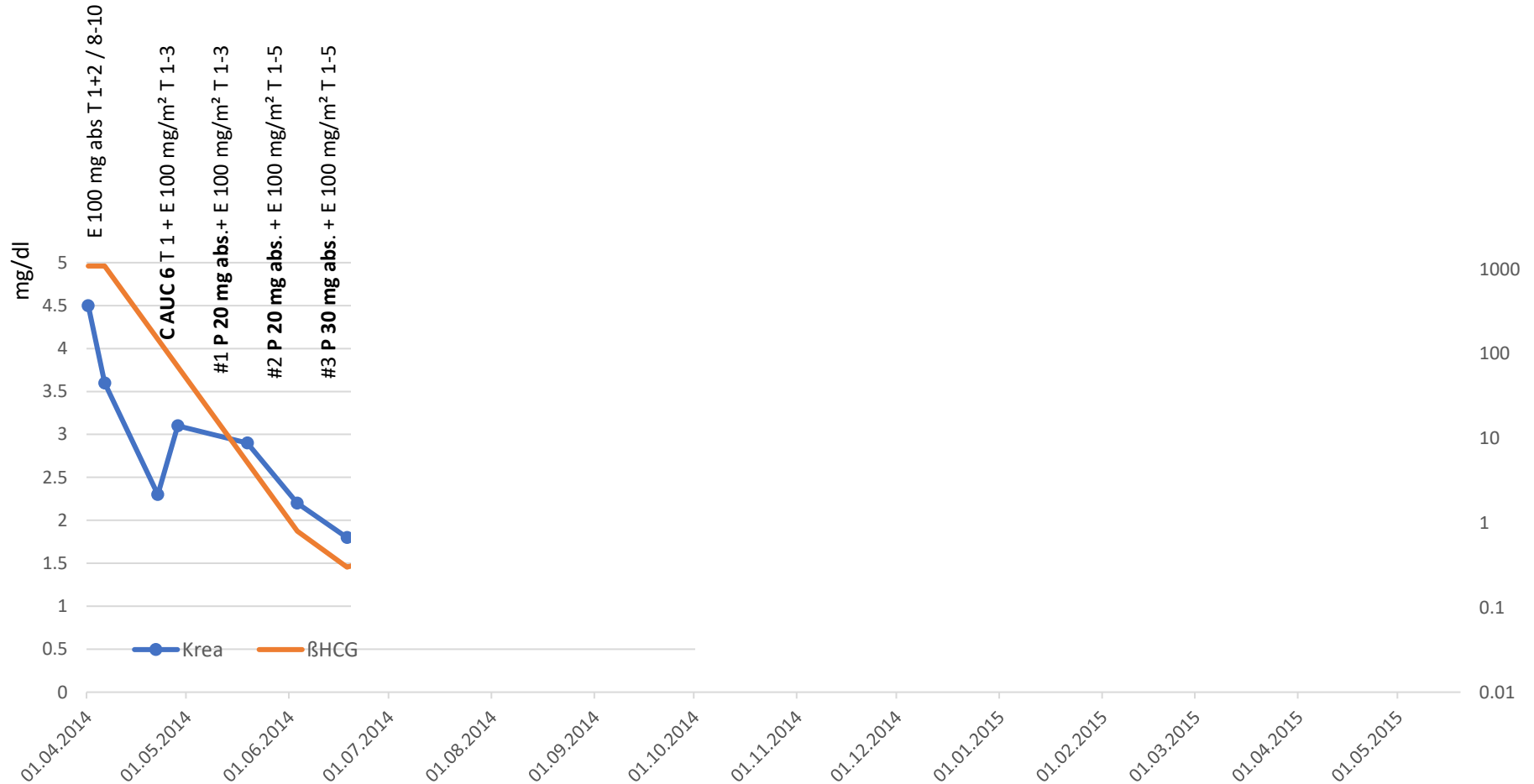
# 37J, Keimzelltumor, int. Prognose



E=Etoposid, C= Carboplatin, P=Cisplatin

annette.dieing@vivantes.de

# 37J, Keimzelltumor, int. Prognose

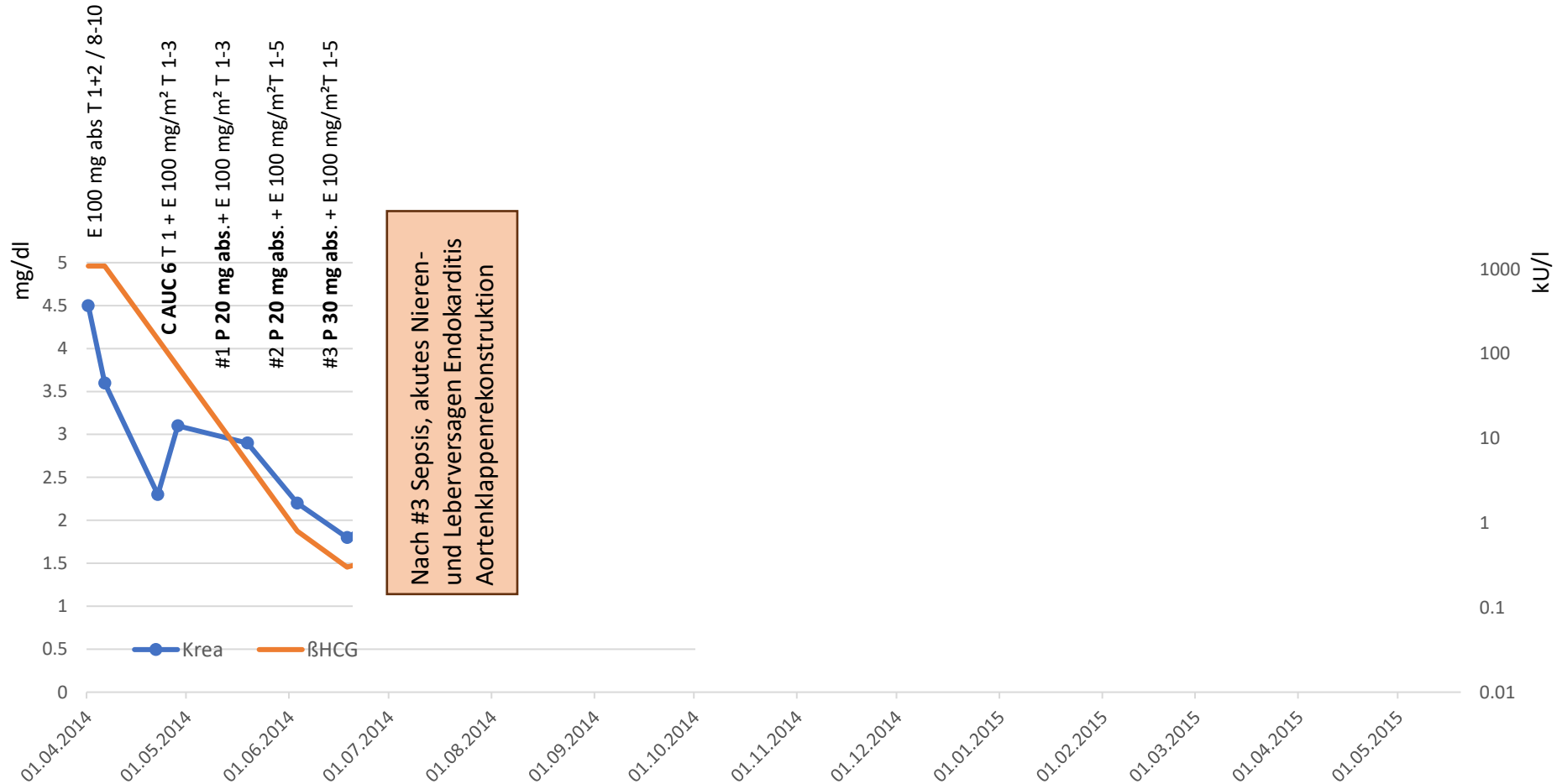


E=Etoposid, C= Carboplatin, P=Cisplatin

annette.dieing@vivantes.de



# 37J, Keimzelltumor, int. Prognose

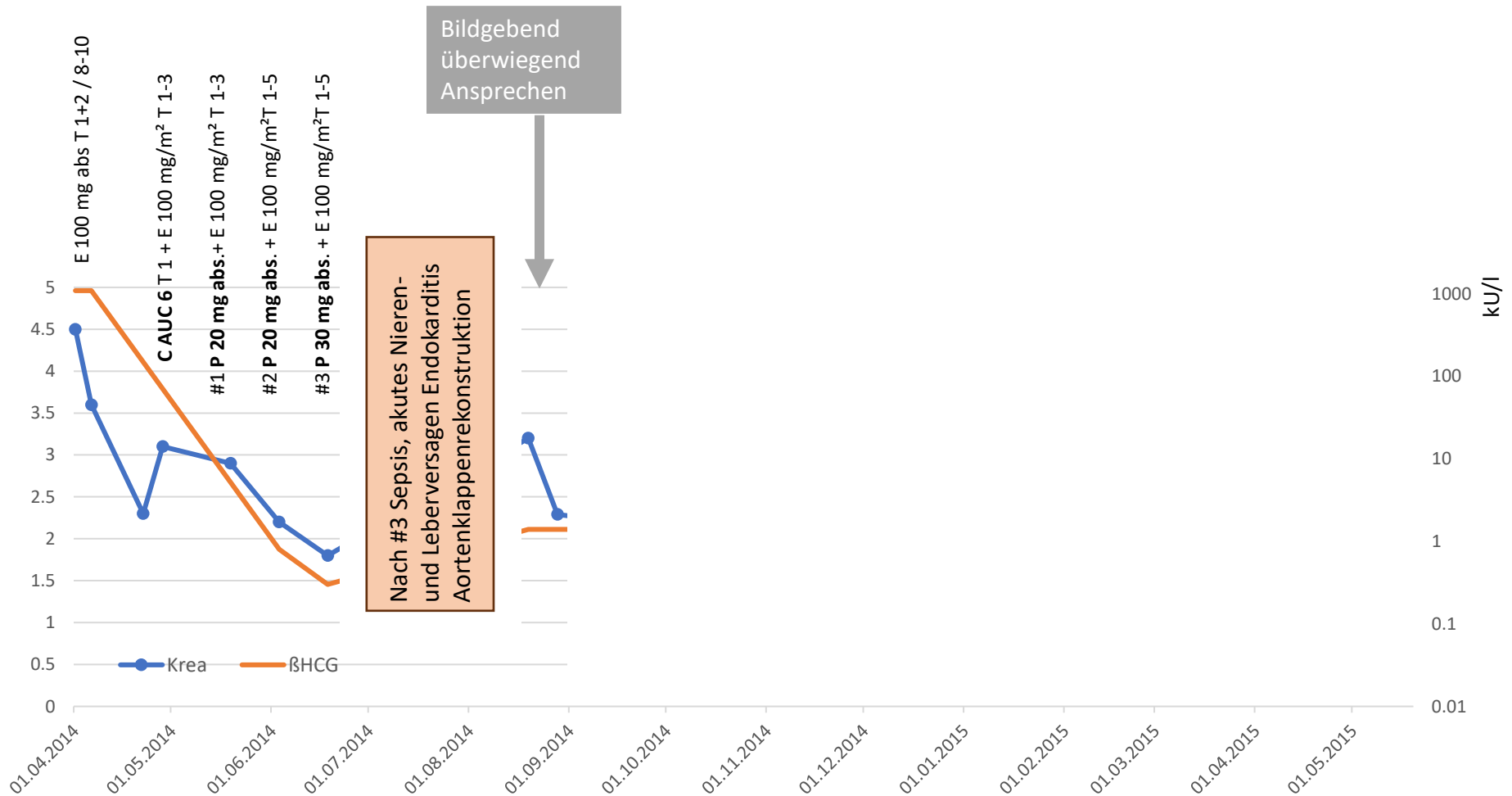


E=Etoposid, C= Carboplatin, P=Cisplatin

annette.dieing@vivantes.de



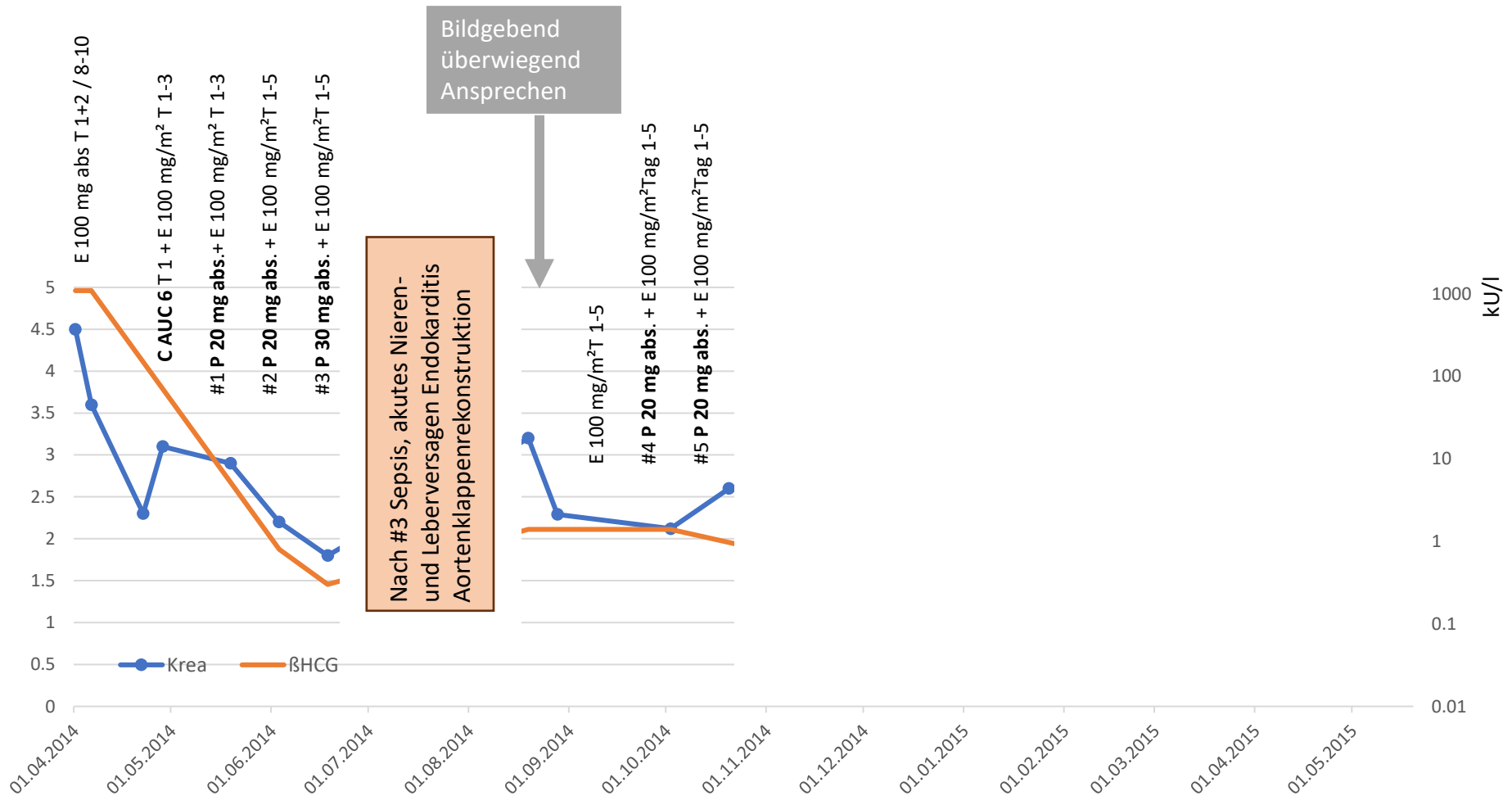
# 37J, Keimzelltumor, int. Prognose



E=Etoposid, C= Carboplatin, P=Cisplatin

annette.dieing@vivantes.de

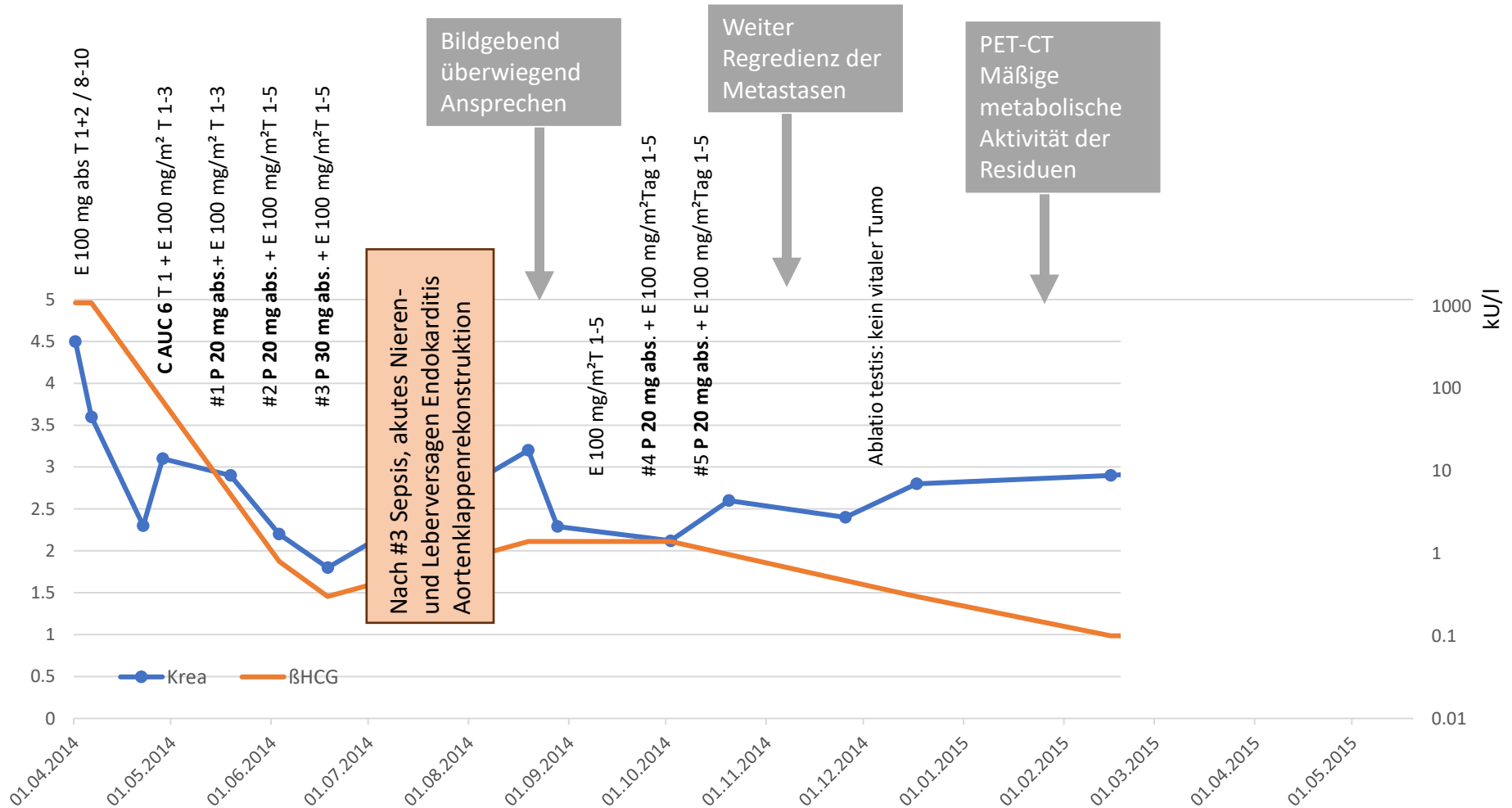
# 37J, Keimzelltumor, int. Prognose



E=Etoposid, C= Carboplatin, P=Cisplatin

annette.dieing@vivantes.de

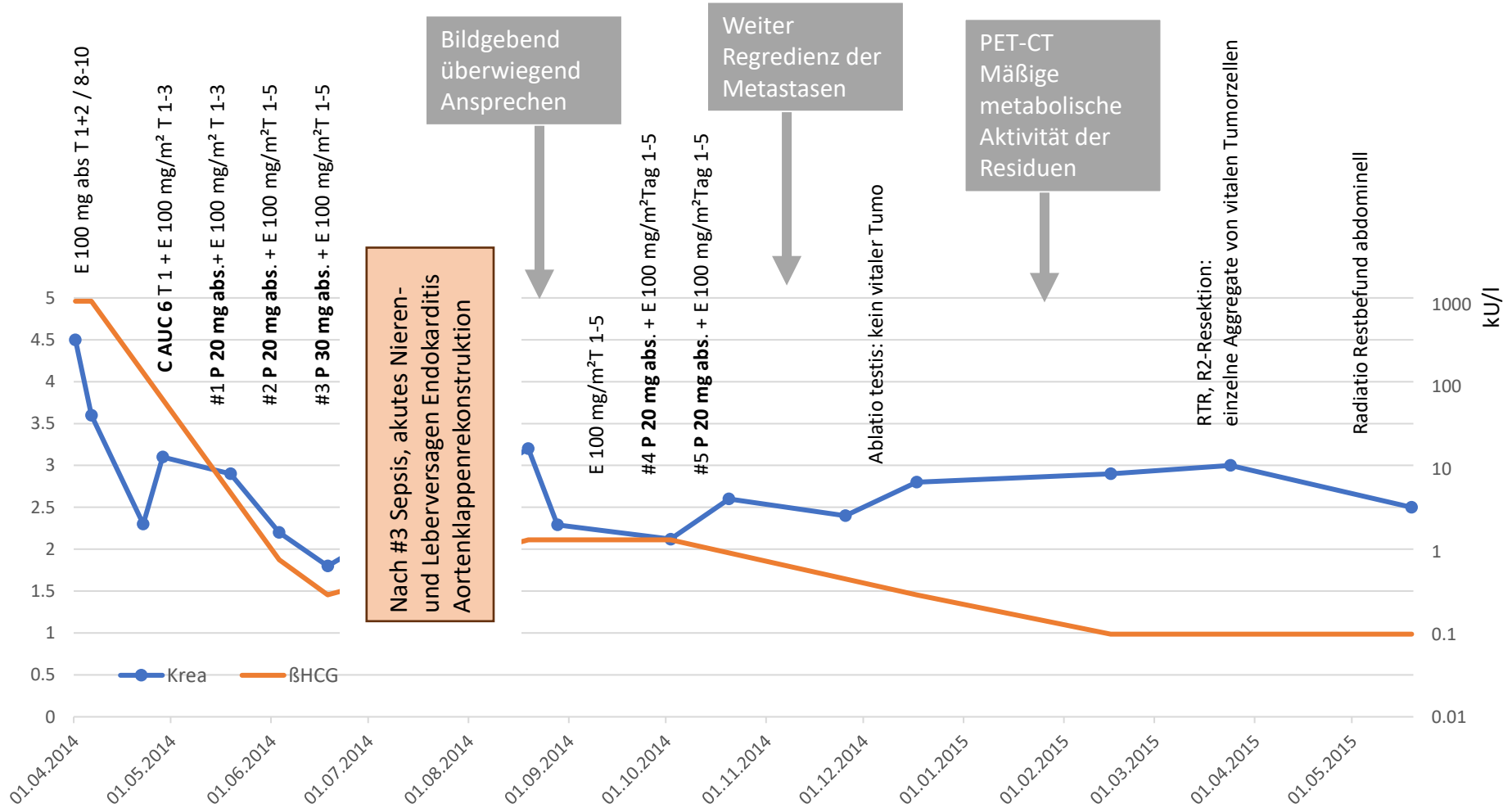
# 37J, Keimzelltumor, int. Prognose



E=Etoposid, C= Carboplatin, P=Cisplatin

annette.dieing@vivantes.de

# 37J, Keimzelltumor, int. Prognose

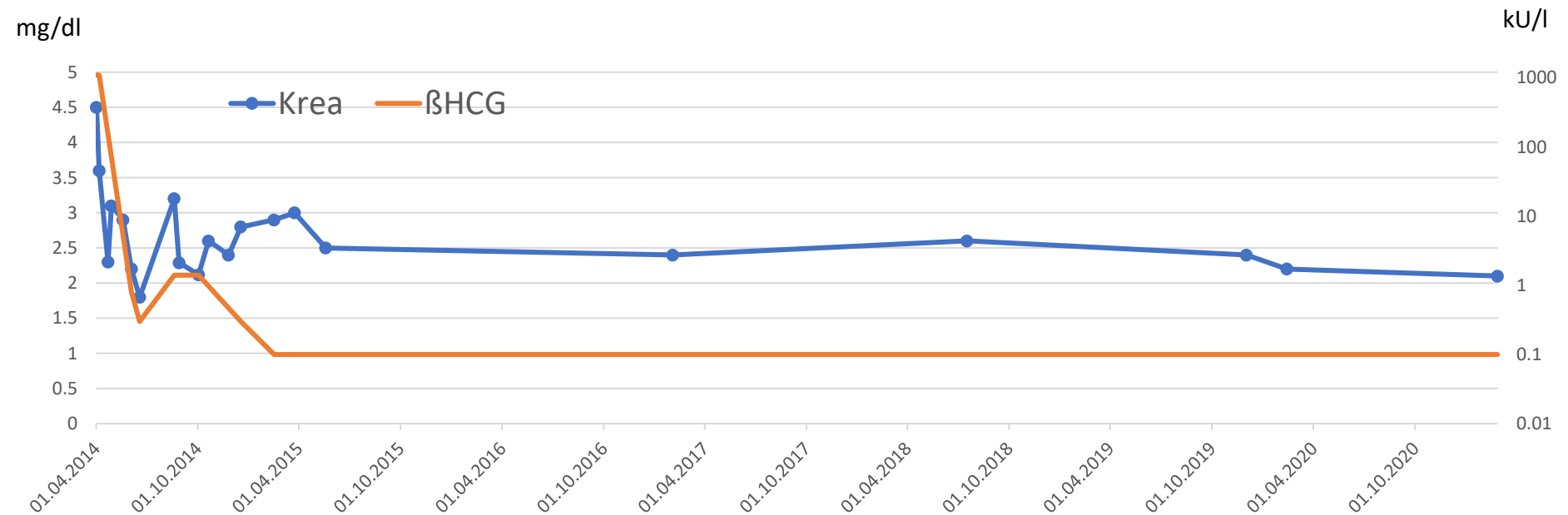


E=Etoposid, C= Carboplatin, P=Cisplatin

annette.dieing@vivantes.de

# 37J, Keimzelltumor, int. Prognose

.. bis 2021 kein Anhalt für Rezidiv





# Fazit

- Risikoabwägung, individuelle Entscheidung
- Cisplatin anstreben, wenn irgend möglich
- Bleomycin und Ifosfamid vermeiden
- Carboplatin: wenn Cisplatin nicht möglich ev höher dosieren mit G-CSF-Support?

Konsultation erfahrenes Zentrum

www.hodenkrebs.de



**STUDIEN**

**PUBLIKATIONEN**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

annette.dieing@vivantes.de

 **Vivantes**