



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

Nierenfunktion bei onkologischen Patienten

PD Dr. Susanne Delecluse

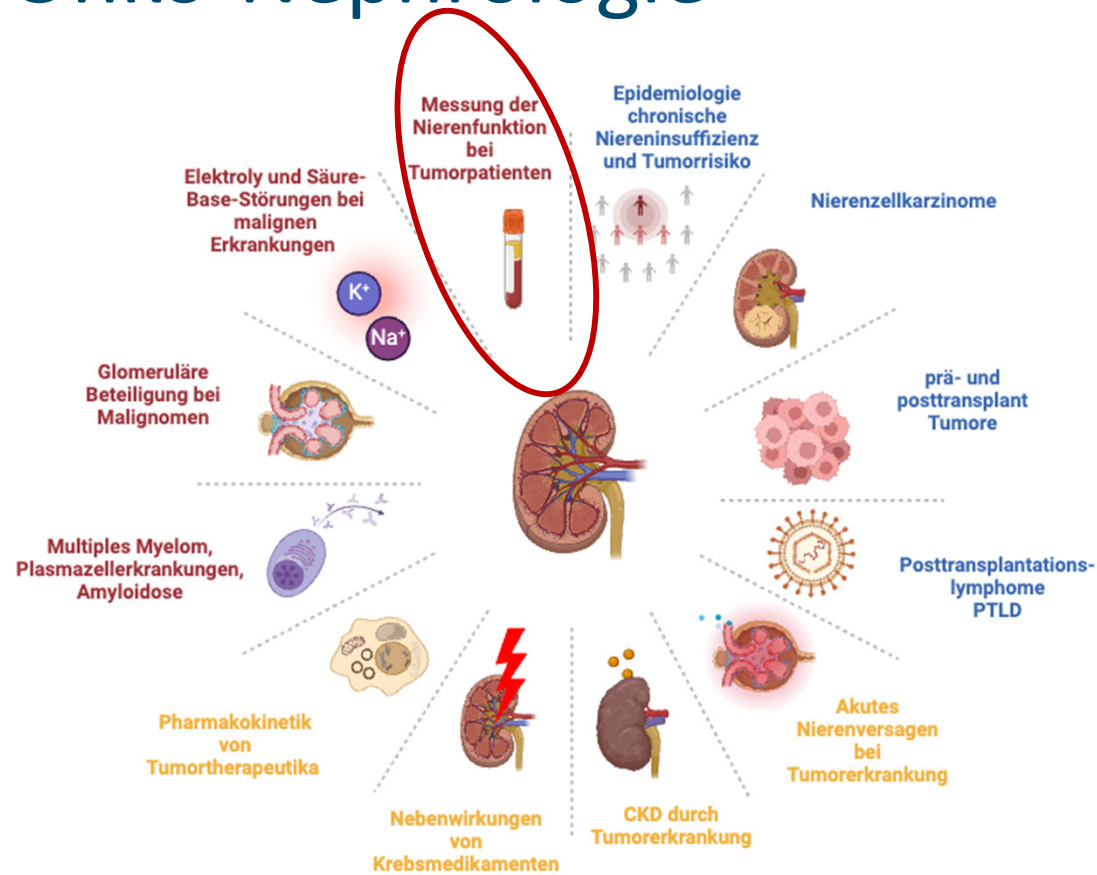


Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

Als Referent versichere ich, dass in Bezug auf den Inhalt des folgenden Vortrags **keine Interessenskonflikte** bestehen, die sich aus einem Beschäftigungsverhältnis, einer Beratertätigkeit oder Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Vorträge oder andere Tätigkeiten ergeben.

Feld der Onko-Nephrologie



WARUM STELLEN WIR UNS DIESE FRAGE ÜBERHAUPT?

Zentrale Rolle der GFR

- Therapieplanung
- Therapieüberwachung
- Therapieerfolg
- Studieneinschluss

Beste Medikamentenwirkung trotz eingeschränkter Nierenfunktion

- Die Dosierung der Medikation sollte im therapeutischen Bereich liegen
 - Über-/Unterdosierung vermeiden
- Dies ist in vielen Fällen abhängig von der Nierenfunktion
 - Nephrotoxizität oder Elimination der Substanz
- korrekte Bestimmung der Nierenfunktion hat weitreichende Folgen und ist damit wichtig

Doch leider haben wir keinen wirklichen Konsensus, wie die GFR bestimmt werden sollte!

Anpassung von Therapien and die GFR

Tabelle 1

Dosisanpassung von Tumortheraeutika bei Niereninsuffizienz und Notwendigkeit der Dosisanpassung. (Nach [19] und Fachinformationen der einzelnen Medikamente)

Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz	Substanz
nein	5-Fluoruracil, Abemaciclib, Abirateronacetat, Afibercept, Anagrelid, Anastrozol, Azacitidin, Bendamustin, Bevacizumab, Bicalutamid, Binimetinib, Bortezomib, Cabazitaxel, Carfilizomib, Cetuximab, Daratumumab, Decitabin, Docetaxel, Dostarlimab, Doxorubicin, Eilotuzumab, Enasidenib, Encorafenib, Enfortumab Vedotin, Epirubicin, Erlotinib, Everolimus, Gefitinib, Ibrutinib, Inotuzumab Ozogamicin, Larotrectinib, Letrozol, nab-Paclitaxel, Necitumumab, Nivolumab, Obinutuzumab, Octreotid, Osimertinib, Paclitaxel, Palbociclib, Panobinostat, Panitumumab, Pazopanib, Pembrolizumab, Rituximab, Sunitinib, Tamoxifen, Trabectedin, Vemurafenib, Venetoclax, Vinblastin, Vincristin, Vismodegib
nein (GFR ≥ 15 mL/min), GFR < 15 mL/min: keine Angaben*	Avelumab, Axitinib, Belantamab mafodotin, Belzutifan Dabrafenib, Durvalumab, Gemtuzumab Ozogamicin, Glasdegib, Idealisib, Ipilimumab, Ramucicrumab, Regorafenib, Relugolix, Selinexor, Selpercatinib Situximab, Tivozanib, Trametinib, Zanubrutinib
nein (GFR ≥ 21 mL/min), GFR < 21 mL/min: keine Angaben*	Cemiplimab
nein (GFR ≥ 30 mL/min), GFR < 30 mL/min: keine Angaben*	177Lu-PSMA-617, Acalabrutinib, Alectinib, Amivantamab, Apalutamid, Arsenitrioxid, Atezolizumab, Blinatumomab, Cabozantinib, Capmatinib, Ceritinib Cobimetinib, Dacomitinib, Entrectinib, Enzalutamid, Fruquintinib, Giltenitinib, Ivosidenib, Luspatercept, Midostaurin, Moxetumomab Pasudotox, Nintedanib, Niraparib, Olaratumab, Pertuzumab, Ponatinib, Radium-223, Rucaparib, Sacituzumab Govitecan, Sonidegib, Sotorasib, Tebentafusp, Trastuzumab, Trastuzumab Deruxtecan, Trastuzumab Emtansin, Tucatinib
nein (GFR ≥ 30 mL/min), GFR < 30 mL/min: nicht empfohlen*	Brentuximab Vedotin, Mitomycin C
ja	Lenvatinib
ja (bei GFR < 10 mL/min)*	Cyclophosphamid
ja (bei GFR < 30 mL/min)*	Afatinib Brigatinib, Crizotinib, Dacarbazin, Darolutamid, Gemcitabine, Ixazomib, Lorlatinib, Oxaliplatin, Pemigatinib, Ribociclib, Trifluridin Tirapicil
ja (bei GFR < 40 mL/min)*	Sorafenib, Topotecan
ja (bei GFR < 45 mL/min)*	Pemetrexed, Pomalidomid
ja (bei GFR < 50 mL/min)*	Bleomycin, Bosutinib Capecitabine, Chlorambucil, Cladribin, Daunorubicin, Eribulin, Etoposid, Ifosfamid, Irinotecan (erwägen), Methotrexat, Olaparib, Vandetanib
ja (bei GFR < 60 mL/min)*	Carboplatin, Carmustin (bei GFR < 30 mL/min nicht empfohlen), Cisplatin (bei GFR < 40 mL/min nicht empfohlen), Cytarabin (bei low-dose-Protokoll nicht erforderlich), Lenalidomid, Melphalan, Pentostatin, Ruxolitinib, Talazoparib, Vinflunin
ja (bei GFR < 70 mL/min)*	Fludarabin
bei schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen*	Mitotane, Treosulfat
keine Angabe*	Axicabtagen Ciloleucel, Brexucabtagene-Autoleucel, Giltacabtagen autoleucel, Lisocabtagen Maraleucel, Tisagen Lecleucel

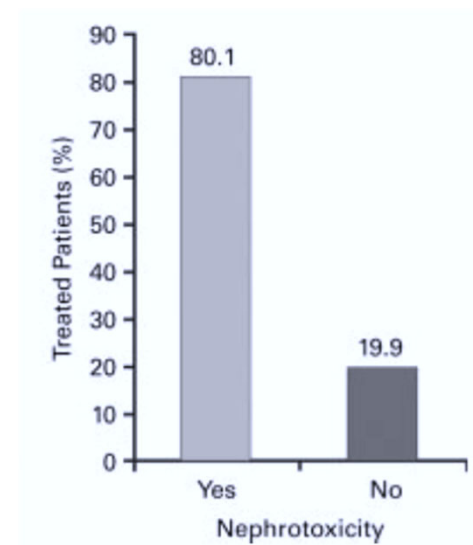
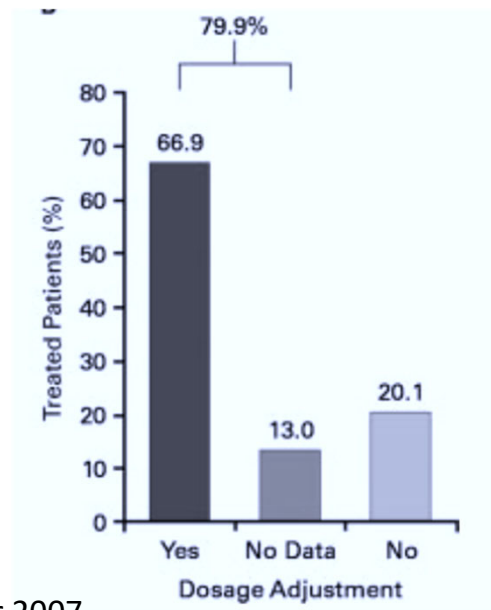
* für eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ist eine weitere Recherche durch die Behandlerinnen und Behandler erforderlich.
177Lu-PSMA-617, Lutetium (177Lu) Vipivotidetraxetan, GFR, glomeruläre Filtrationsrate

- bei 67% aller Tumortheraeutika ist eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion notwendig

Delecluse et al., DÄB 2024

Therapie von Patienten mit Tumor und CKD

- The Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) Study (5000 Patienten)



Launay-Vacher, Cancer 2007

Assoziation Krebs und CKD

- Patienten mit CKD haben ein höheres Tumorrisiko
- Patienten mit Tumor haben in 12-20% eine GFR <60ml/min/1.73m²

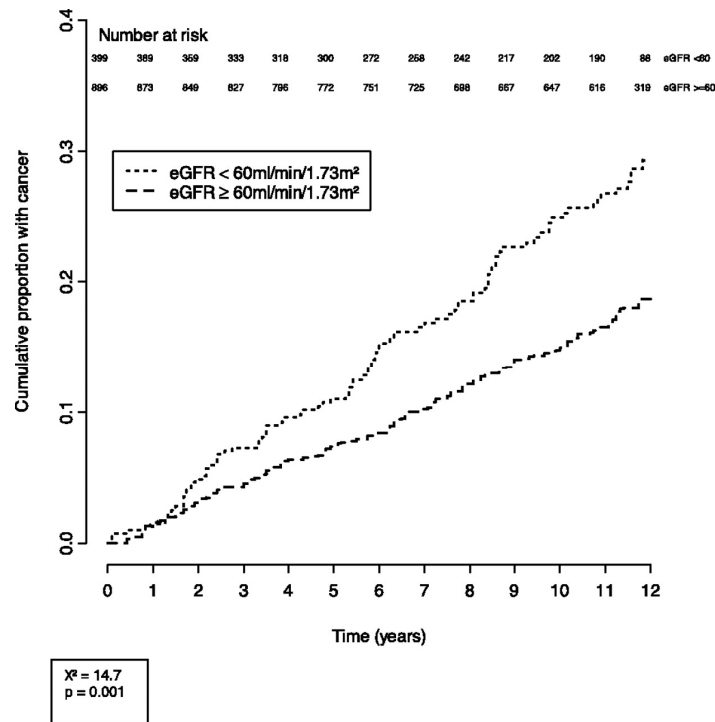
Creatinine Clearance of the 4684 Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) Study Patients According to Cockcroft-Gault and Abbreviated Modification of Diet in Renal Disease Formulae*

Variable	All patients	CrCl							
		Cockcroft-Gault formula				aMDRD formula			
		<30 mL/min	30-59 mL/min	60-89 mL/min	≥90 mL/min	<30 mL/min	30-59 mL/min	60-89 mL/min	>90 mL/min
No. of patients	4684	61	864	1760	1513	43	518	1915	1766
%	100	1.3	18.5	37.6	32.3	0.92	11.1	40.9	37.7
Sex ratio (M:F)	0.55 (1667:3017)	0.9 (29:32)	0.46 (272:592)	0.56 (633:1127)	0.62 (579:934)	1.26 (24:19)	0.54 (182:336)	0.51 (649:1266)	0.61 (672:1094)
Age, y	58.1 ± 13.1	71.4 ± 11.7	67.2 ± 10.3	59.7 ± 11.1	50.5 ± 12.4	67.4 ± 12.3	65.4 ± 11.2	60 ± 11.8	53.9 ± 13.5
Weight, kg	65.8 ± 13.9	59 ± 15.5	58.4 ± 11	63.9 ± 11.8	72.7 ± 14.6	67.7 ± 15.3	67.4 ± 13.7	66.9 ± 14.1	64.3 ± 13.6
SCR, μmol/L	78.3 ± 35.4	248.3 ± 157.7	96.8 ± 27.1	76. ± 16	63.4 ± 14.1	312.2 ± 151	114.1 ± 22.6	80.3 ± 12	59.9 ± 10.8
CrCl, mL/min	83.3 ± 30.7	22.1 ± 6.8	49.2 ± 7.8	74.6 ± 8.5	115.4 ± 23.6	19.7 ± 7.4	50.7 ± 7.3	76.1 ± 8.2	113.6 ± 31.5

CrCl indicates creatinine clearance; aMDRD, abbreviated Modification of Diet in Renal Disease; M:F, males:females; SCR, serum creatinine.

* Values for age, weight, SCR, and CrCl are reported as the mean ± standard deviation.

CKD und Risiko der Tumorentwicklung

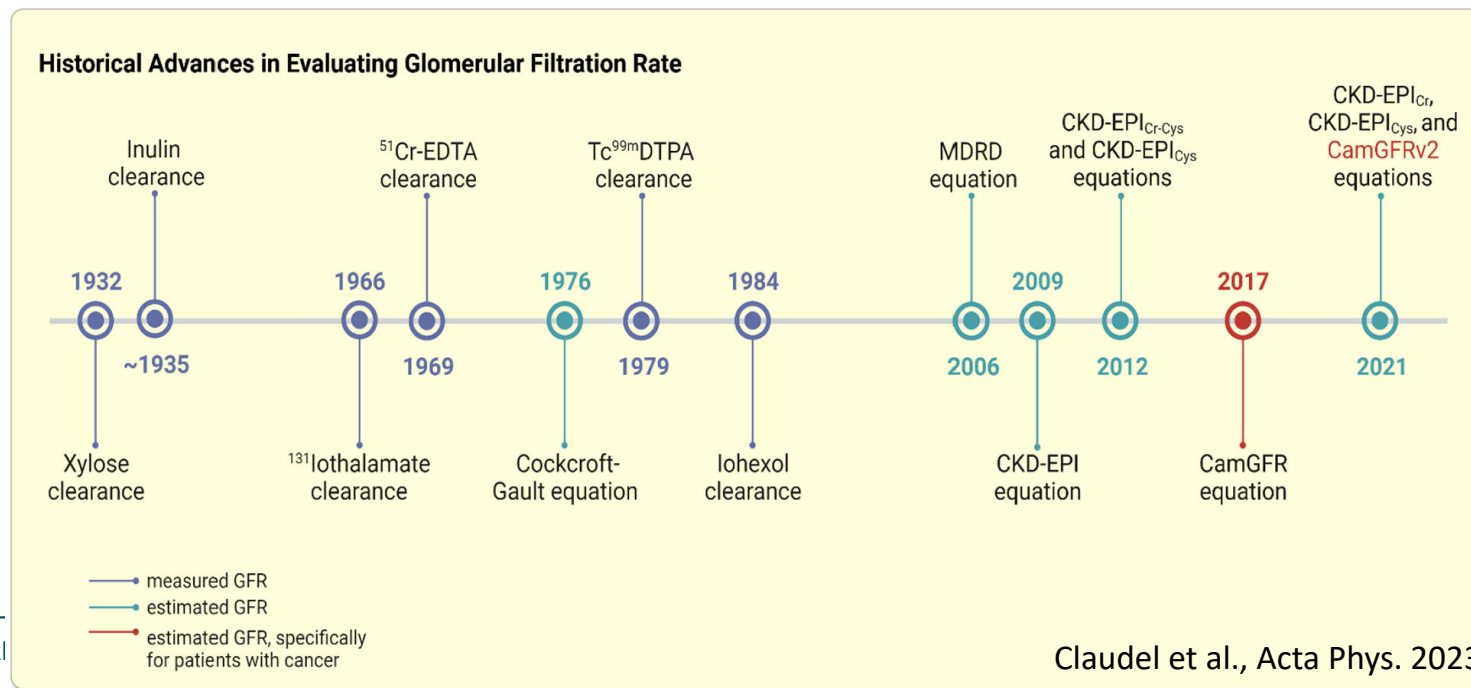


- Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die allerdings noch nicht dialysepflichtig sind, tragen ein erhöhtes Risiko Tumore zu entwickeln
- Besonders hohes Risiko besteht bei Patienten mit GFR < 40 ml/min für Tumor des Urogenitaltraktes (5fach)

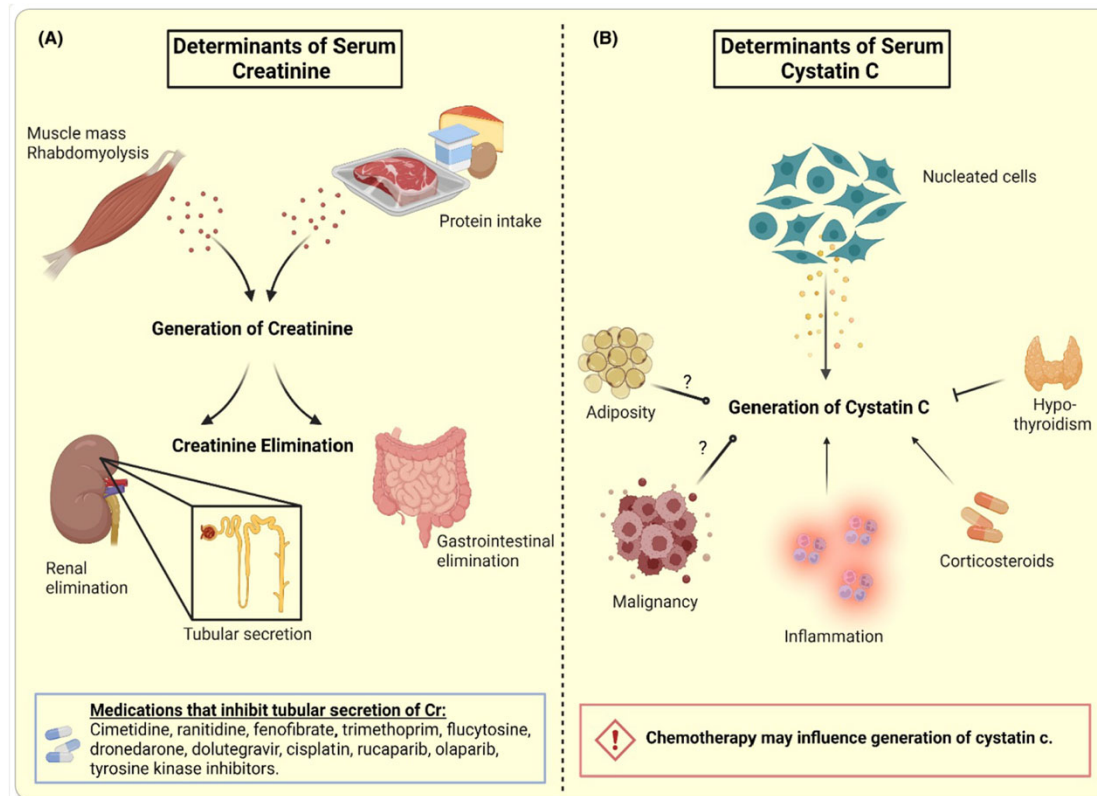
Wong, 2009 JASN

Viele Methoden der GFR Messung/Abschätzung?

- Goldstandard Inulin- oder Iohexol- Clearance
- GFR-Schätzung Serum-Kreatinins oder Cystatin C oder Kombination
- etliche Formel mit etlichen Limitationen



Einflussfaktoren Kreatinin/CystatinC



Claudel et al., Acta Phys. 2023

Universitätsklinikum Heidelberg

First Author	Cancer Type(s) & Number of patients (N)	Cr Assay Std.	mGFR method	eGFR Equation(s) Assessed ^{a,b}								Overall Study Quality	Most Accurate eGFR Equation(s) as Reported by Study		P30 or Other Performance Metrics (for most accurate eGFR equation vs mGFR)
				CG	Jelliffe	Wright	MDRD	CKD-EPI-Cr	CKD-EPI-Cys	CKD-EPI-Cr+Cys	Janowitz (CamGFR v1)				
Barrackough, LH ⁵⁰	Multiple sites ² (367)	Yes	^{99m} Tc-DTPA (P)										Low	Wright	MPE: 2 MAPE: 19
Chancharoenthana, W ⁵³	Multiple sites ² (320)	Yes	^{99m} Tc-DTPA (P)										Low-Moderate	CKD-EPI-Cr	P30: 96
Chew-Harris, JS ⁵⁰	Multiple sites (80)	Yes	^{99m} Tc-DTPA (P)										Low	CKD-EPI-Cr	P30: 76
Chew-Harris, JS ⁵²	Multiple sites (80)	Yes	^{99m} Tc-DTPA (P)										Moderate	CKD-EPI-Cr-Cys	P30: 82
Costa E Silva, VT ¹⁸	Multiple sites (1200) ⁶	Yes	⁵¹ Cr-EDTA (P)										Moderate	CKD-EPI-Cr-Cys	P30: 92 (91, 94)
Costa E Silva, VT ⁴⁸	Multiple sites (1200) ⁶	Yes	⁵¹ Cr-EDTA (P)											CKD-EPI-Cr-Cys 2021 (race free model)	P30: 90.2 (88.6, 92)
Craig, AJ ⁵¹	Multiple sites (288) ⁸	Yes	⁵¹ Cr-EDTA (P)										Low	CG	P30: 75
Garner, AE ⁵²	Multiple sites ² (120)	Yes	^{99m} Tc-DTPA (P)										Moderate	CamGFRv1	MDRD P30 shown graphically for both equations
Hingorani, S ⁵³	HSCT (50)	Yes	Iohexol (P)										Low	CKD-EPI-Cys	P30: 76
Lauritsen, J ⁵⁴	Germ Cell (94)	Partial	⁵¹ Cr-EDTA (P)										Low	CG	Wright P30: 93 (CG) 92 (Wright)
Lindberg, L ⁵⁵	Head and Neck (94)	Partial	⁵¹ Cr-EDTA (P)										Low-Moderate	CG	Bland-Altman graph
McLean, L ⁵⁶	Multiple sites (470) ⁸	Yes	⁵¹ Cr-EDTA (P)										Low-Moderate	MDRD	MPE (carboplatin dose for an AUC of 6): 8.3 (6.2, 10.4)
Rouanne, M ⁵⁷	Bladder (36)	Yes	⁵¹ Cr-EDTA (U)										Moderate	CamGFRv1	MdnAD: -5.1 Pre-surgery
Samani, A ⁵⁷	Gynecologic (486)	Yes	⁵¹ Cr-EDTA (P)										Moderate	CamGFRv2	P30: 86 (Imperial cohort) 95 (Guy's cohort)
Shepherd, ST ⁵⁹	Seminoma (115)	Yes	⁵¹ Cr-EDTA (P)										Low	CKD-EPI-Cr	P30: 90
Tong Y ¹⁹	Multiple sites ² (545)	Yes	^{99m} Tc-DTPA (P)										Low-Moderate	CKD-EPI-Cr-Cys	P30: 99
Williams EH ³⁶	Multiple sites ² (6978)	Partial	⁵¹ Cr-EDTA/Iohexol (P)										Moderate	CamGFRv2	MdnAD: shown graphically Proportion with percentage error in carboplatin dose >20%: 0.16 (0.13, 0.18)

- 38% CKD-EPI am akkuratesten
- Je 50% CKD-EPI_{Cr} (2009)/CKD-EPI_{Cr-Cys} (2012)
- Nur 1 Studie, die CKD-EPI_{Cr-Cys} und CKD-EPI_{Cr} direkt verglichen hat

Kitchlu et al., CJASN 2024

P30 und Bias

Equation	No. of Studies	Sample Size Range	No. of Studies Evaluating P ₃₀	% with P ₃₀ >80%	No. of Studies Evaluating Bias (Difference between mGFR and eGFR)	% with Bias within 15 ml/min
CG	32	27–3786	7	43	16	69
MDRD	24	27–3786	10	40	14	79
Janowitz/CamGFRv1	7	27–3786	N/A	N/A	3	100
CamGFRv2	3	466–1200	3	100	5	80
CKD-EPI Cr	22	27–3786	9	56	11	82
CKD EPI cystatin C	8	50–545	2	50	2	50
CKD EPI Cr-cystatin C	8	50–1200	4	100	4	100
Wright	13	56–3786	2	50	1	100

- Insgesamt wenige Studien, die P30 und Bias rapportieren
- Sehr wenige hämatologische Patienten eingeschlossen

eGFR Messung durch Kombination eGFR-cr-cys

Table 3 | Performance of GFR estimating equations in the total cohort

Filtration marker (eGFR)	Equation	Bias, median, ml/min per 1.73 m ²	Precision, IQR, ml/min per 1.73 m ²	Accuracy, 1-P ₃₀ , %	Accuracy, RMSE
Creatinine (eGFRcr)	CG	-8.1 (-9.4 to -6.7)	24.2 (22.4 to 25.8)	24.9 (22.4 to 27.3)	0.239 (0.229 to 0.249)
Creatinine (eGFRcr)	MDRD	-4.8 (-6.0 to -3.6) ^a	20.0 (18.5 to 21.6)	18.2 (16.0 to 20.3) ^a	0.213 (0.204 to 0.223)
Creatinine (eGFRcr)	CKD-EPI	-8.1 (-8.9 to -7.1) ^a	18.4 (17.1 to 19.6)	19.1 (16.8 to 21.2) ^a	0.206 (0.197 to 0.215)
Creatinine (eGFRcr)	CamGFRv2	6.1 (5.3 to 6.9) ^a	17.2 (16.0 to 18.1)	7.2 (5.7 to 8.7) ^a	0.185 (0.178 to 0.193)
Cystatin C (eGFRcys)	CKD-EPI	4.6 (3.7 to 5.5) ^a	17.5 (16.3 to 19.2)	12.3 (10.3 to 14.3) ^a	0.215 (0.204 to 0.225)
Creatinine-cystatin C (eGFRcr-cys)	CKD-EPI	-2.0 (-2.6 to -1.1) ^a	15.9 (14.7 to 16.8)	7.8 (6.3 to 9.4) ^a	0.165 (0.157 to 0.172)

CG, Cockcroft-Gault; CamGFRv2, Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; eGFRcr, estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine; eGFRcr-cys, estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine and cystatin C; eGFRcys, estimated glomerular filtration rate based on cystatin C; GFR, glomerular filtration rate; IQR, interquartile range; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; 1-P₃₀, percentage of estimates that differed by >30% from the measured GFR; RMSE, root-mean-square error.

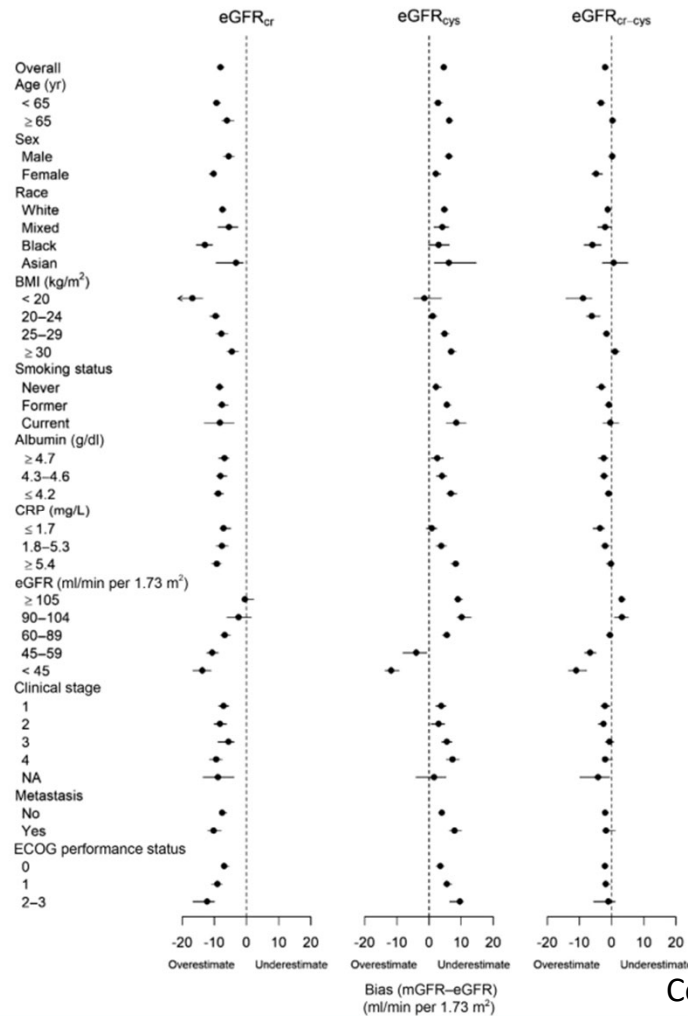
Data are presented with 95% confidence intervals. Bias was calculated as the median value of measured glomerular filtration rate (mGFR) – estimated glomerular filtration rate (eGFR). IQR is the interquartile range of the difference between mGFR and eGFR. RMSE is the root-mean-square error for the regression of log mGFR on log eGFR. To convert GFR from ml/min per 1.73 m² to ml/s per 1.73 m², multiply by 0.0167.

^aP < 0.001 compared with CG.

Costa e Silva et al., KI 2022

- 51Cr-EDTA als Standard, 1200 Patienten

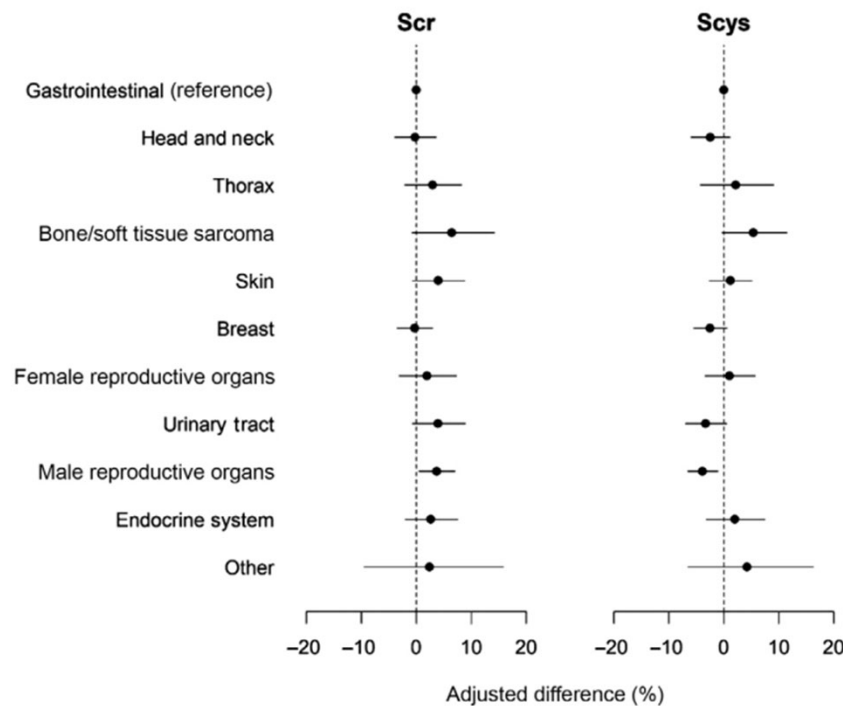
Limits



Costa e Silva et al., KI 2022

- Limit der eGFR_{cr-cys}
 - eGFR < 60
- Patienten mit BMI 20–25 eher nur eGFR_{cys} bestimmen

Kreatinin und CystatinC in verschiedenen Patientengruppen



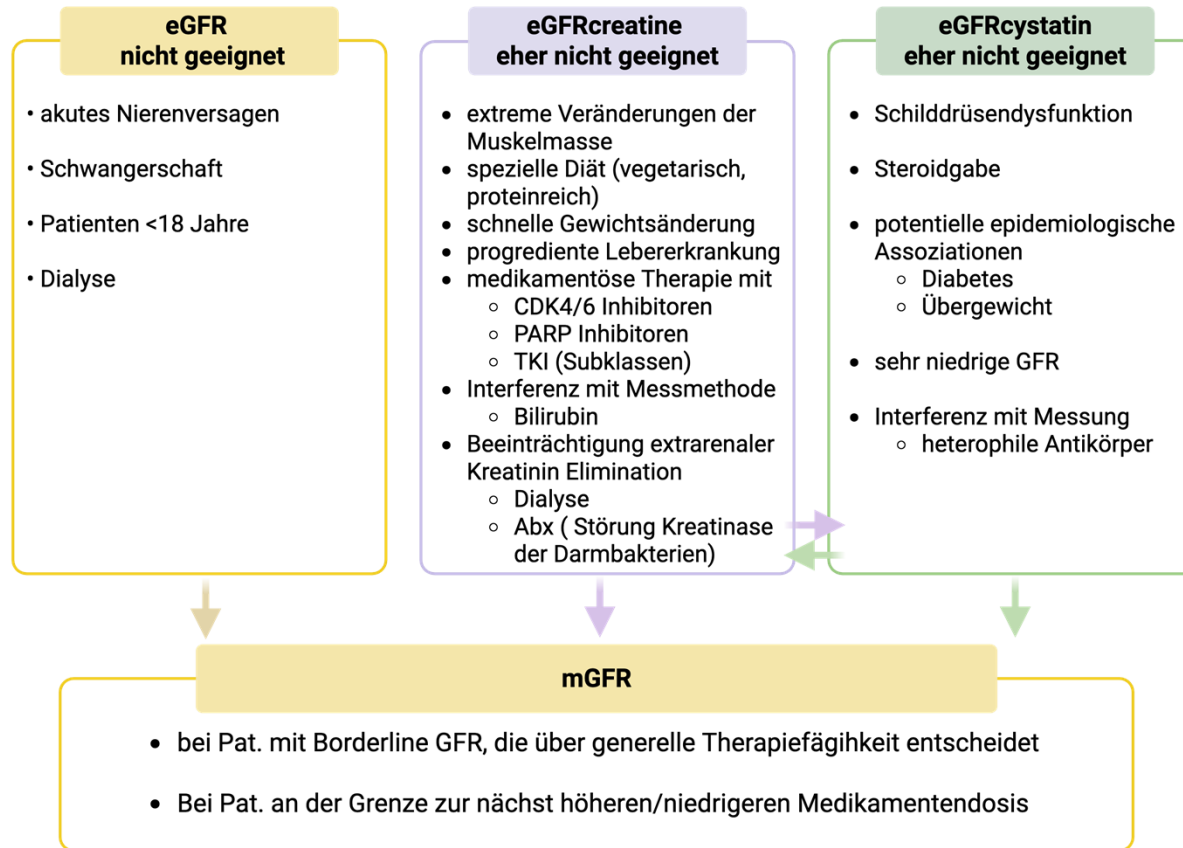
- Je nach Tumorentität Abweichung der Scr und Scys Werte

Costa e Silva et al., KI 2022

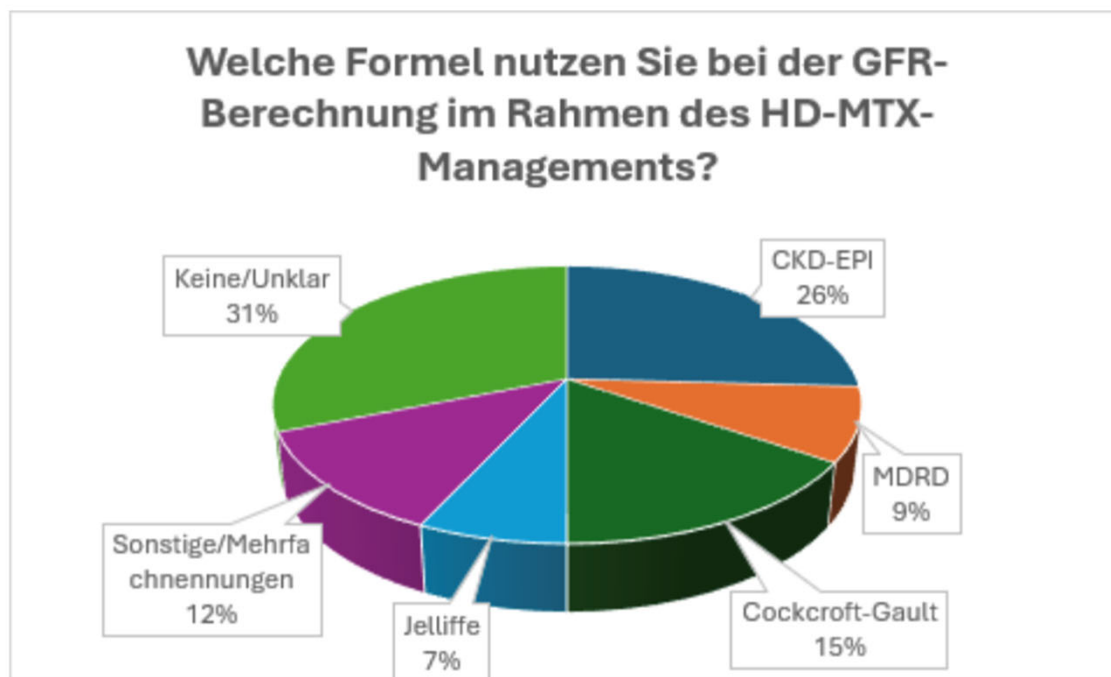
Wie wollen wir die GFR bestimmen-KDIGO 2024?

- die Verwendung einer validierten eGFR-Gleichung
- eGFR_{Cr}-Cys auch in klinischen Situationen, in denen eGFR_{Cr} möglicherweise weniger genau ist und die GFR die klinische Entscheidungsfindung beeinflusst, einschließlich bei Krebspatienten.

Entscheidung gegen CKD-EPlcr-cys



Was machen die Onkologen



Onko-Nephrologie

Zwischen Nierenerkrankungen und Niereninsuffizienz einerseits und onkologischen Erkrankungen andererseits bestehen komplexe wechselseitige Beziehungen. Die vielfachen Zusammenhänge, die erforderliche Diagnostik und die therapeutischen Konsequenzen, die sich daraus ableiten, sind systematisch und fundiert in diesem Buch beschrieben. Nierenerkrankungen sind wichtige Komorbiditäten bei Krebserkrankungen, beeinflussen deren Verlauf und sind bei der Therapie zu berücksichtigen; maligne Erkrankungen wirken sich unmittelbar oder über nephrotoxische Therapieverfahren auf die Funktion der Nieren aus. Die Wechselwirkungen bei einzelnen Nierenerkrankungen und den wichtigsten Tumorformen und -therapien werden gezielt in eigenen Kapiteln dargestellt.

Aus dem Inhalt

Messung der Nierenfunktion – Akutes Nierenversagen – Chronische Niereninsuffizienz – Elektrolyt- und Säure-Basen-Störungen – Glomeruläre Beteiligung bei Malignomen – Multiples Myelom und andere plasmazelluläre Erkrankungen – AL-Amyloidose – Monoklonale Gammopathie – Nephrologische Komplikationen nach allogener SCT – Thrombotische Mikroangiopathie – Abklärung suspekter renaler Raumforderungen – Hereditäres Nierenzellkarzinom und begleitende Syndrome – Operative Therapie des Nierenzellkarzinoms – Nierenzellkarzinom und chronische Niereninsuffizienz – Medikamentöse und Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms – Obstruktive Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege – Nephrotoxizität onkologischer Therapien – Pharmakokinetik von Tumortheraeutika bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion – Tumorlysesyndrom – Geriatrische Nephro-Onkologie – Bestrahlungsbedingte Nierenschäden – Maligne Erkrankungen bei chronischer Niereninsuffizienz – Tumorerkrankungen nach solider Organtransplantation – Transplantation bei Patienten mit vorangegangener Tumorerkrankung

Die Herausgeber

Prof. Dr. med. Dirk Jäger, Geschäftsführender Direktor des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Zeier, Ärztlicher Leiter des Nierenzentrums Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg

ISBN 978-3-662-59910-5



► springer.com

Jäger · Zeier Hrsg.

 Onko-Nephrologie

Dirk Jäger
Martin Zeier Hrsg.

Onko- Nephrologie

 Springer

UK
HD

Gerne mitmachen!

[Übersicht](#) | Telefon: +49 30 258 009 40 · E-Mail: info@dgfn.eu [JETZT SPENDEN!](#) [ANMELDEN](#) [START](#)

Kommission Onkologie und Niere

Über die Kommission

Die Entstehung neuer Subdisziplinen in der Inneren Medizin entstehen aus den klinischen Herausforderungen. So ist auch die Notwendigkeit entstanden, sich neuen klinischen und wissenschaftlichen Erkenntnissen in der Onkologie und Nephrologie zu stellen. Die Nieren und ihre Funktionsleistung sind bei onkologischen Erkrankungen entweder direkt betroffen oder ihre Funktion spielt in der Therapieplanung eine große Rolle.

KONTAKT



PD Dr. med. Susanne Delecluse
Vorsitzende

GFR

Cockcroft and Gault,

$$\text{CrCl (ml/min)} = \{(140 - \text{age}) \times \text{wt} \times [1 - (0.15 \times \text{sex})]\} / (0.814 \times \text{SCr});$$

Jelliffe,

$$\text{CrCl (ml/min)} = \{[98 - 0.8 \times (\text{age} - 20)] \times [1 - (0.01 \times \text{sex})] \times (\text{BSA}/1.73)\} / (\text{SCr} \times 0.0113);$$

Wright (without CK), using Jaffe serum creatinine,

$$\text{GFR} = \{[6580 - (38.8 \times \text{age})] \times \text{BSA} \times [1 - (0.168 \times \text{sex})]\} / \text{SCr}.$$

CrCl, creatinine clearance; GFR, glomerular filtration rate (ml/min); sex: male, 0; female, 1; [BSA](#), body surface area (DuBois); SCr, serum creatinine (μmol/l); wt, weight (kg).