UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Prévention de l'insuffisance rénale aiguë secondaire à l'administration de Cisplatine : revue systématique et méta-analyse

Présentée et soutenue publiquement le **3 mai 2019 à 18h**
au Pôle Recherche

Par Aghilès Hamroun

JURY
Président :
Monsieur le Professeur Marc HAZZAN
Assesseurs :
Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL
Monsieur le Professeur François GLOWACKI
Monsieur le Docteur François PROVOT
Directeur de Thèse :
Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Travail du Service de Néphrologie (CHRU Lille)

SOMMAIRE

RESUME

Contexte

L'insuffisance rénale aiguë liée au Cisplatine (IRA-C) est un effet indésirable grave qui concerne près d'un tiers des patients exposés, et ce malgré toutes les précautions actuellement recommandées. L'objectif principal de ce travail est de rechercher de potentielles méthodes de prévention de cet effet indésirable.

Méthodes

Nous avons recherché sur Pubmed, Embase et Web of Science, entre le 1er Janvier 1978 et le 1er Janvier 2018, tout type d'étude sans restriction de langue, ayant eu pour objet une méthode de prévention de l'IRA-C chez l'adulte recevant au moins une cure de Cisplatine. Le critère de jugement principal est l'insuffisance rénale aiguë, telle que définie par la classification AKI-KDIGO de 2012.

En cas d'hétérogénéité trop importante entre les études, les résultats ont été exprimés sous la forme d'une revue narrative de la littérature. Lorsque les données l'ont permis, nous avons réalisé une méta-analyse à effet aléatoire, dont les résultats sont exprimés sous la forme d'odds ratios et d'intervalle de confiance à 95%. L'hétérogénéité entre les études a été quantifiée (I^2) et des méta-régressions ont été réalisées pour étudier les potentielles sources d'hétérogénéité. Cette étude est enregistrée dans PROSPERO, CRD42018090612.

Résultats

Parmi les 4520 études éligibles, 51 articles remplissant les critères d'inclusion ont été incorporées dans la revue, correspondant à 21 méthodes de prévention différentes.

Une méta-analyse a pu être réalisée à partir de 15 études observationnelles s'intéressant à la co-administration de magnésium (1841 patients), avec la mise en évidence d'un effet très significatif sur la prévention de l'IRA-C, tous grades confondus (OR=0.24, [0.19-0.32], I^2 =0.0%). Des résultats similaires ont été retrouvés pour les IRA-C de grades 2 et 3 (OR=0.22, [0.14-0.33], I^2 =0.0% and OR=0.25, [0.08-0.76], I^2 =0.0%, respectivement).

Conclusion

Alors qu'aucune méthode de prévention n'a fait état jusque-là d'une efficacité indiscutable, nos résultats mettent en lumière le potentiel intérêt d'une supplémentation en magnésium afin de prévenir la néphrotoxicité aiguë du Cisplatine.

INTRODUCTION

a) Histoire du Cisplatine

Le Cisplatine ou Cis-diamminechloroplatinum (II) a été approuvé pour sa première utilisation chez l'homme par la Food Drug Administration (FDA) aux Etats Unis en décembre 1978. Bien que décrit pour la première fois en 1884 par le chimiste italien Michele Peyrone, lui valant d'être longtemps appelé "chlorure de Peyrone", sa structure a été réellement analysée et décrite secondairement par un chimiste suisse, Alfred Werner, prix Nobel en 1913.

Ce n'est que plus de 50 ans plus tard que Barnett Rosenberg découvrira le potentiel anticancéreux du Cisplatine : alors qu'il étudiait la croissance bactérienne de l'Escherichia coli sur un milieu traversé par un champs électrique (généré par des électrodes en platine), il constata l'absence de croissance cellulaire au sein du milieu. En réalité, la corrosion des électrodes dans le milieu aqueux, conduisant à la formation de Cisplatine, était responsable de la mort des bactéries. C'est ainsi que les premiers travaux sur le potentiel cytotoxique du Cisplatine furent publiés au milieu des années 1960.(1)

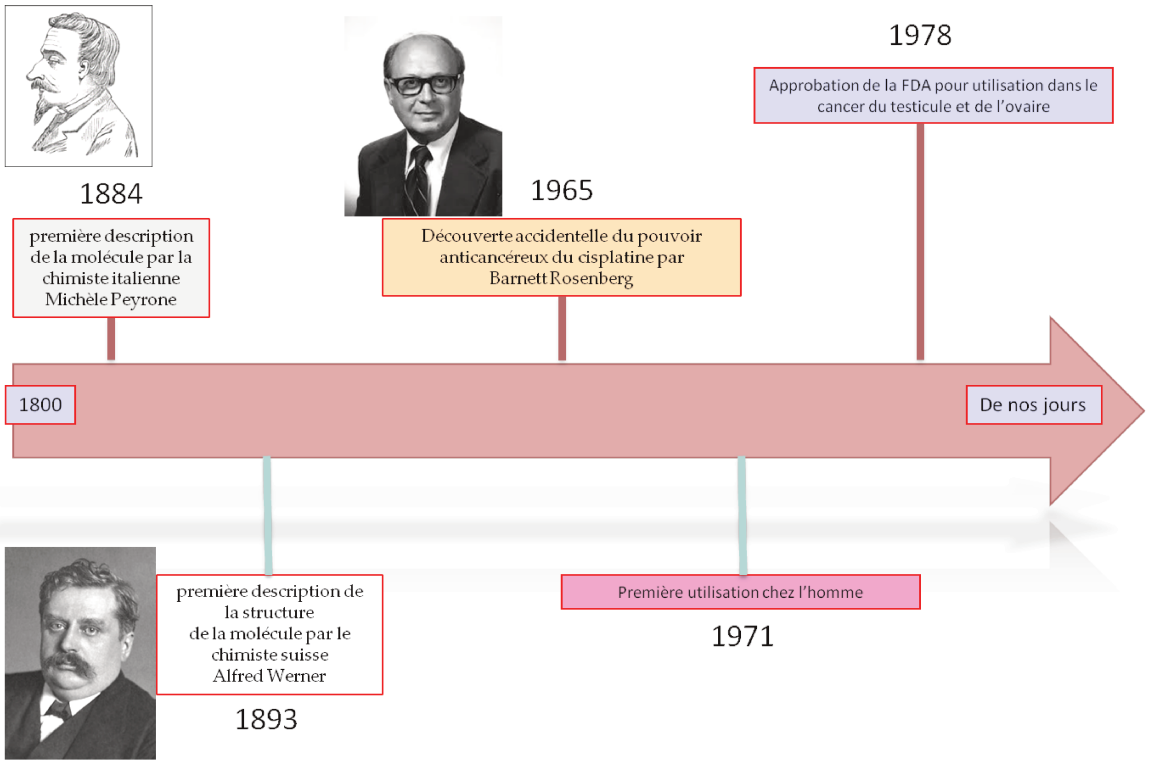


Figure 1. Histoire du Cisplatine

b) Mécanisme(s) d'action du Cisplatine

Le Cisplatine est un composant métallique de géométrie plane carrée, agissant comme un pro-médicament. Afin d'être actif, il nécessite une réaction d'aquation dans le secteur intracellulaire. Le Cisplatine, dans sa forme mono- ou di-aquatée est une molécule hautement active. Son mécanisme d'action principal se situe dans le noyau cellulaire, où le composant activé vient se lier à l'ADN double brin et former des adduits covalents. La déformation de l'ADN induite par ces liaisons covalentes perturbe la réplication et la transcription de l'ADN (Figure 2). Ces adduits sont repérés par les différents mécanismes de réparation de l'ADN, et lorsque les dommages sont trop importants pour être réparés, la cellule entre en mort cellulaire programmée ou apoptose.(2) Néanmoins, à ce jour, nous ne comprenons pas encore complètement le mécanisme de son pouvoir cytotoxique : bien que l'effet direct du Cisplatine sur l'ADN soit le plus connu et décrit, nous savons que la proportion de Cisplatine circulant liée à l'ADN est infime (< 1%).(3) D'autre part, plusieurs études ont décrit un effet cytotoxique du Cisplatine sur des cellules énuclées, dépourvues donc de noyau et par définition, d'ADN. (4,5) Ainsi, un des autres mécanismes principalement décrits est celui de l'induction d'un stress oxydant, facilitant à son tour les dommages à l'ADN et la perméabilisation membranaire des cellules.

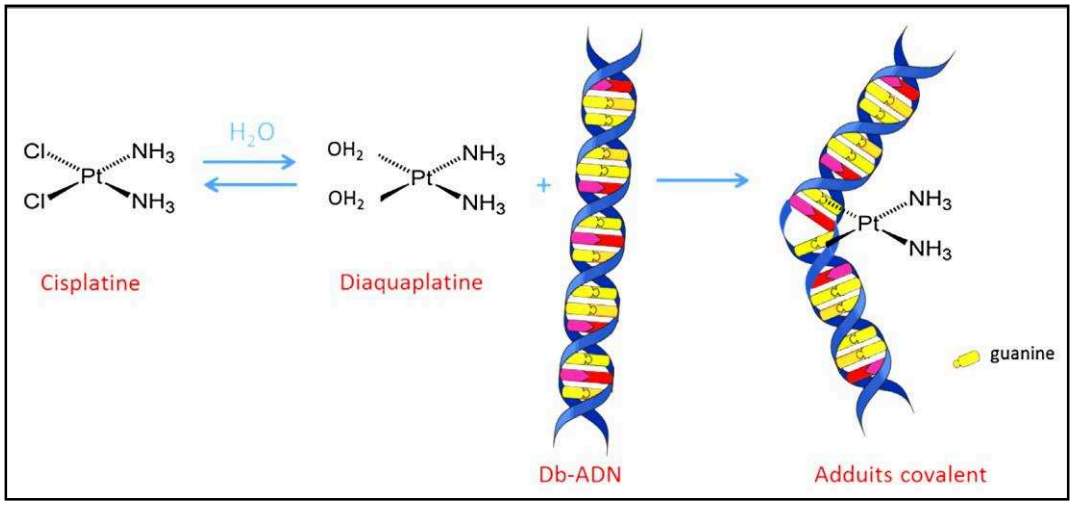


Figure 2. Mécanisme d'action du Cisplatine par liaison covalente à l'ADN double-brin (figure tirée de Rancoule C. et al, Les 50 ans du Cisplatine. Bull Cancer, 2016)

c) Données de pharmacocinétique/pharmacodynamique

Lors de l'administration du Cisplatine, classiquement par voie intraveineuse, 90% de la dose administrée se lie de manière irréversible aux protéines. Ainsi, seuls les 10% restants correspondent à la fraction libre du Cisplatine, celle qui diffuse librement au sein de la cellule et pourra être activée lors du processus d'aquation. L'élimination du Cisplatine libre se fait quasi-exclusivement par voie rénale, en associant des phénomènes de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire. Certains cotransporteurs présents dans le tubule proximal rénal semblent jouer un rôle très important dans la clairance du Cisplatine, tels que "Organic Cation Transporter 2" (OCT2) et "Multidrug And Toxin Extrusion 1" (MATE1), sur lesquels nous reviendrons de manière plus détaillée.(6,7)

Néanmoins, la clairance du Cisplatine reste très variable entre les patients et globalement incomplète, puisque moins de 50% de la dose administrée sera éliminée dans la semaine suivant l'injection.(8) Il a été montré que l'on pouvait encore détecter le Cisplatine circulant plus de 10 ans après son administration chez certains patients.(9) Plusieurs facteurs peuvent influencer la pharmacocinétique du Cisplatine, tels que la répétition des cures et la durée de leur administration.(10) A noter qu'il existe d'autres voies d'administration, afin de favoriser la proximité entre le site d'action anti-tumorale et le site d'administration, notamment les voies intra-artérielle et intra-péritonéale. Par exemple, le protocole d'administration hyperthermique

intra-péritonéale repose sur l'exacerbation de l'effet cytotoxique du Cisplatine dans des conditions locales de chaleur (essentiellement dans le traitement du cancer de l'ovaire).(11)

d) Indications du Cisplatine

Lors de sa mise sur le marché, le Cisplatine a suscité un grand enthousiasme dans le milieu de l'oncologie, notamment parce qu'il a complètement révolutionné le pronostic des patients atteints de cancer du testicule, avec une rémission obtenue dans plus de 80% des cas, y compris dans les formes les plus avancées, au stade métastatique.(12) Secondairement, son utilisation va s'ouvrir à d'autres pathologies cancéreuses, dans les néoplasies gynécologiques (ovaire, utérus), de la sphère ORL et des voies aéro-digestives ainsi que dans les cancers de vessie. Certaines études mettront en évidence le fort potentiel d'action synergique du Cisplatine avec d'autres molécules cytotoxiques, ce qui donnera lieu à la mise au point de nombreux protocoles de chimiothérapie (exemple de son association avec le 5-fluorouracile dans le cancer du col de l'utérus ou de l'ovaire). Aujourd'hui, les nouveaux protocoles de traitement tendent à associer le Cisplatine aux thérapies ciblées, piste qui s'avère particulièrement intéressante dans le domaine de l'oncologie thoracique.(13)

e) Effets indésirables et néphrotoxicité

En contrepartie de ses effets anticancéreux notables, l'utilisation du Cisplatine s'est malheureusement heurtée à de nombreux effets indésirables, à la fois précoces et tardifs. On y retrouve l'effet pro-émétisant, la myélosuppression (cytopénies fréquentes), l'ototoxicité et les atteintes neuropathiques. Mais parmi les effets indésirables graves et fréquents, on retrouve la néphrotoxicité. En effet, celle-ci concernait initialement près de 70% des patients exposés, proportion en partie liée aux fortes doses administrées à l'époque.(14,15) Cette toxicité est principalement liée à l'atteinte tubulaire provoquée par le Cisplatine : les premières études

décrivaient une polyurie associée à une importante perte de sel.(16–18) Le recours à une hydratation intraveineuse par sérum salé en parallèle d'une adaptation des doses de Cisplatine à la fonction rénale s'est accompagné d'une diminution de la prévalence de la néphrotoxicité du Cisplatine, concernant néanmoins aujourd'hui encore un patient exposé sur trois environ.(19) Cette atteinte rénale apparaît le plus généralement autour du dixième jour, avec une élévation de la créatininémie parfois majeure : les premières études cliniques faisaient état de 25 à 50% d'insuffisance rénale aiguë sévère chez les patients présentant un événement de toxicité rénale, notamment ceux pour qui la dose de Cisplatine excédait 100mg/m^2.(18,20,21)

Sur le plan physiopathologique, il existe des pistes pour expliquer le fait que le rein soit une cible préférentielle de la toxicité du Cisplatine : il a été montré que sa concentration intra-tubulaire pouvait atteindre jusqu'à 5 fois sa concentration plasmatique. Cela repose en grande partie sur un des cotransporteurs tubulaires précédemment décrits, l'OCT2. OCT est un transporteur transmembranaire ubiquitaire, qui présente 3 isoformes dont la version OCT2 est uniquement présente au sein de la cochlée et de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales rénales. Cet isoforme a une très forte affinité pour le Cisplatine, et est ainsi responsable de son accumulation intratubulaire dans le rein (Figure 3).

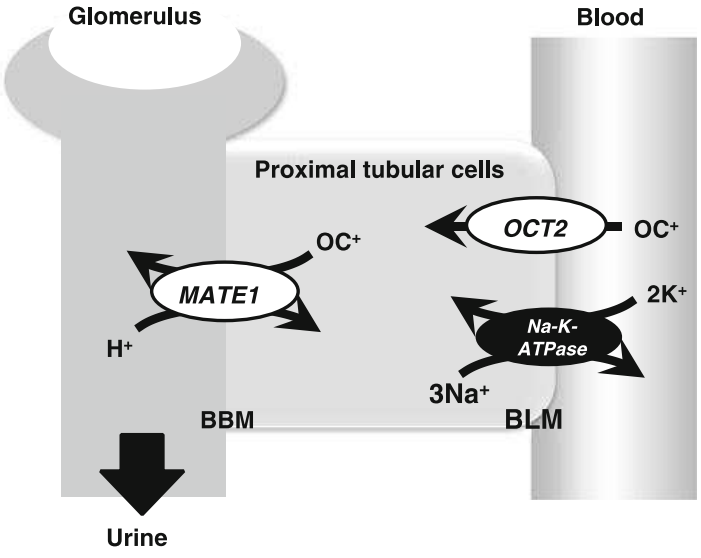


Figure 3. Schéma des cotransporteurs responsables de la sécrétion tubulaire du Cisplatine (figure tirée de Iwata & al, Clin. Exp. Nephrol., 2012).

Par la suite, le mécanisme physiopathologique de la toxicité rénale du Cisplatine est complexe, associant plusieurs phénomènes et voies de signalisation intracellulaires : de son action sur l'hémodynamique intra-rénale, à l'activation de l'apoptose, en passant par la génération du stress oxydant et des mécanismes à la fois pro-inflammatoires et pro-fibrosants (Figure 4).(22,23)

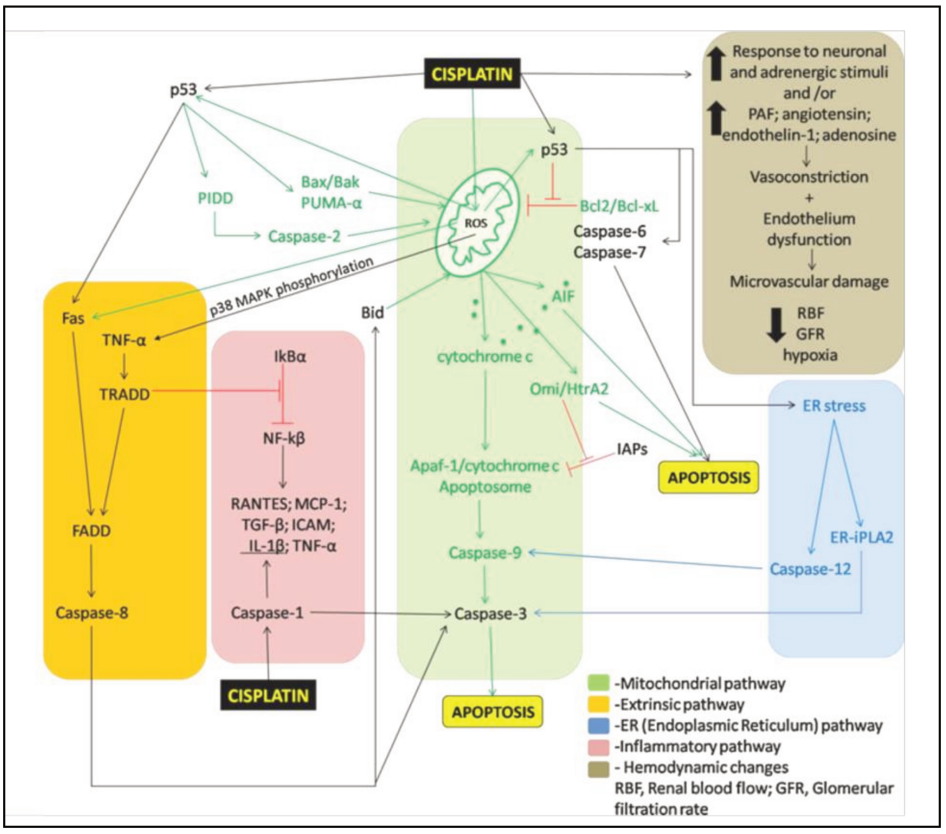


Figure 4. Mécanismes physiopathologiques de la toxicité rénale du Cisplatine (figure tirée de Dos Santos et al, Archives of Toxicology, 2012)

C'est d'ailleurs en grande partie à cause de cette toxicité rénale du Cisplatine que les chercheurs ont développé d'autres sels de platine, dont deux sont actuellement utilisés en cancérologie : le Carboplatine et l'Oxaliplatine. Ces deux molécules sont effectivement associées à une moindre néphrotoxicité, mais sont également associées à une moindre efficacité, à concentrations équivalentes : bien que les adduits formés par le Carboplatine par exemple soient très similaires, il faudrait au moins 10 fois plus de temps et des concentrations en Carboplatine plus de 20 fois supérieures à celles du Cisplatine pour obtenir un nombre équivalent d'adduits, élément

directement corrélé à l'efficacité de la chimiothérapie.(24)

PROBLEMATIQUE ET JUSTIFICATION DU PROJET

Aujourd'hui, 50 à 70% des patients atteints de cancer reçoivent au cours de leur traitement un sel de platine, au premier rang desquels le Cisplatine.(25) Son utilisation est malheureusement confrontée à de multiples toxicités, dont la néphrotoxicité en premier lieu. De nombreuses recherches se sont intéressées à la physiopathologie de la toxicité rénale du Cisplatine, menant à de multiples études précliniques afin d'identifier des potentielles cibles de prévention.(19,22) En parallèle, un certain nombre de facteurs de risque de cette toxicité rénale ont été mis en évidence dans la littérature : les données sociodémographiques (âge élevé, sexe féminin), les antécédents personnels (diabète, hypertension artérielle), les modalités de traitement (dose cumulée de Cisplatine), l'administration conjointe d'agents néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, aminoglycosides) et les données biologiques (hypoalbuminémie, hypomagnésiémie).(26–29) Actuellement, les recommandations européennes concernant la néphroprotection en regard de l'administration du Cisplatine préconisent d'ajuster la dose à la fonction rénale, une hydratation intraveineuse par sérum salé isotonique, l'éviction des néphrotoxiques et une surveillance biologique rapprochée de la fonction rénale et de la magnésiémie (pour supplémentation au besoin).(30) Malgré les précautions recommandées, la toxicité rénale du Cisplatine continue de toucher entre 20 et 40% des patients exposés selon les séries.(19,31,32) Au-delà de sa fréquence élevée, cet événement grève très sérieusement le pronostic de ces patients, en tant qu'effet indésirable grave tout d'abord, mais aussi et surtout parce qu'il peut conduire à la contre-indication du Cisplatine, privant les patients d'un traitement hautement efficace. Dans les faits, près de 40% des patients

seraient dans l'incapacité de recevoir leur deuxième cure de Cisplatine, en raison de l'atteinte rénale associée ; ceci s'associe à un impact significativement délétère sur leur survie au long cours, même s'il ne s'agit que d'une réduction de dose et non d'un arrêt définitif du Cisplatine.(33)

Compte tenu de la fréquence et de la gravité de la néphrotoxicité aiguë du Cisplatine, ainsi que de l'absence à ce jour de méthode de prévention efficace, nous avons décidé de mener ce travail en deux parties :

- **une revue systématique de la littérature** afin de recenser l'ensemble des méthodes de prévention de la toxicité rénale aiguë du Cisplatine, étudiées chez l'homme de 1978 (date de l'approbation par la FDA) à nos jours ;
- **une ou plusieurs méta-analyse(s)** concernant ces méthodes de prévention, lorsque les données le permettent, afin d'étayer leur réelle efficacité.

Les résultats de ce travail vous sont donc présentés sous la forme d'un article scientifique, actuellement en cours de publication.

SCIENTIFIC ARTICLE

Title "Prevention of cisplatin-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis"

Authors

Aghilès Hamroun[1], Rémi Lenain[1], Jean Joel Bigna[2], Elodie Speyer[3], Linh Bui[4], Paul Chamley[1], Nicolas Pottier[5], Christelle Cauffiez[6], Xavier Dhalluin[7], Arnaud Scherpereel[7], Marc Hazzan[1,8], Mehdi Maanaoui[1], François Glowacki[1,6]

1. University of Lille, CHRU Lille, Nephrology Department, F-59000, Lille, France
2. Faculty of Medicine, University of Paris Saclay, Paris, France
3. Centre for Research in Epidemiology and Population health (CESP), Paris Saclay University, Paris Sud University, Versailles Saint Quentin University, INSERM UMRS 1018, F-94807 Villejuif, France
4. Nephrology Department, CH Beuvry, Béthune, France
5. Department of Toxicology and Genetic Pathologies, CHRU Lille, F-59000, Lille, France
6. EA 4483 - IMPECS - IMPact of Environmental ChemicalS on Human Health, Medicine Faculty, Research Department, Univ. Lille, F59045, Lille, France
7. Pulmonary and Thoracic Oncology Department, Univ. Lille, INSERM U1189 OncoThAI, F59000, Lille, France
8. INSERM, UMR995, F-59000, Lille, France

Address for correspondence:

Aghilès HAMROUN, Nephrology Department, CHRU Lille, 59037 Lille, France.

Email : aghiles.hamroun@gmail.com ; phone number : +33320444034

Abstract

Purpose

Cisplatin-induced acute kidney injury (CIA) is a serious adverse event that affects 20-30% of exposed patients, despite any implemented precaution to avoid it. The aim of this work was therefore to identify a relevant nephroprotective method for CIA.

Methods

We searched Pubmed, Embase and Web of Science, from January 1st, 1978 to June 1st, 2018, without language restriction. All studies (observational and interventional) assessing a CIA prevention method for adults receiving at least one course of Cisplatin were eligible.

The primary outcome was acute nephrotoxicity, as defined by the AKI-KDIGO classification (2012). The odds ratio and corresponding 95% confidence interval were used to assess the associations. We used narrative synthesis in case of heterogeneity regarding intervention, population or outcome.

When possible, random effects model was used to pool studies. The heterogeneity between studies was quantified (I^2), and multiple meta-regressions were carried out to identify potential confounders. This study is registered in PROSPERO, CRD42018090612.

Results

Within 4520 eligible studies, 51 articles fulfilling the selection criteria were included in the review, assessing 21 different prevention methods.

A meta-analysis could only be performed on the 15 observational studies concerning magnesium supplementation (1841 patients), and showed a significant nephroprotective effect for all combined grades of CIA (OR=0.24, [0.19-0.32], I^2 =0.0%). This significant nephroprotective effect was also observed for grades 2 and 3 CIA (OR=0.22, [0.14-0.33], I^2 =0.0% and OR=0.25, [0.08-0.76], I^2 =0.0%, respectively).

Conclusion

While no method of prevention had so far demonstrated its indisputable efficacy, our results highlight the potential protective effect of magnesium supplementation on cisplatin-induced acute nephrotoxicity.

Keywords: nephrotoxicity, renal protection, acute kidney injury, cisplatin, magnesium

Abbreviations

AKI: acute kidney injury

CIA: cisplatin-induced acute kidney injury

CI: confidence interval

CKD: chronic kidney disease

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

eGFR: estimated glomerular filtration rate

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

NK1: neurokinine 1

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

OCT2: organic cation transporter 2

OR: odds ratio

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-analysis

RIFLE: Risk Injury Loss of function End stage kidney disease

ROBINS-I: Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Intervention

SCr: serum creatinine

Introduction

Since its approval for human cancer treatment in 1978, cisplatin has proven its effectiveness for various cancer treatment.[1,2] Currently, 50 to 70% of cancer patients continue to receive chemotherapy including a platinum salt.[3] Nevertheless, its use has been confronted with the occurrence of serious side effects, including acute kidney injury (AKI). The pathophysiology of cisplatin nephrotoxicity is complex, involving multiple mechanisms: from hemodynamic changes, to the exacerbation of oxidative stress and inflammation pathways, all of which seem to be implicated in the nephrotoxicity of cisplatin.[4] This has led numerous pre-clinical studies to look for possible ways of preventing this burdening adverse effect.[5] In parallel, many risk factors of cisplatin-induced nephrotoxicity have been identified in the literature: socio-demographic characteristics (old age, female sex), personal medical history (hypertension, diabetes mellitus), treatment modalities (cumulative dose of cisplatin, co- administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs -NSAIDs-, aminoglycosides, or paclitaxel), and biological data (hypoalbuminemia, hypomagnesemia).[6–9]

Today, European guidelines regarding cisplatin-induced nephrotoxicity prevention recommend: cisplatin dose adjustment to the level of kidney function, intravenous hydration with isotonic saline serum, eviction of nephrotoxic agents, and close biological monitoring of kidney function and magnesium serum levels (for supplementation if necessary).[10]

Despite these recommendations, cisplatin-induced acute kidney injury (CIA) remains relatively common since it affects 20 to 40% of exposed patients.[5,11,12] In addition, it impacts patient prognosis, being a serious adverse event in itself, but also because it can lead to cisplatin contraindication, depriving patients of a highly effective molecule. In fact, more than 40% of patients do not receive a second course of cisplatin due to renal impairment; this

significantly impacts their long-term survival, even in the case of second dose reduction without treatment discontinuation.[13]

In this context, we conducted a systematic review and meta-analysis, in order to identify a relevant method to significantly protect from CIA occurrence.

Methods

a) Design

The Center for Reviews and Dissemination guidelines were used for the methodology of this review.[14] The Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines served as the template for reporting the present review (Supplementary Table 1).[15]

b) Search strategy and selection criteria

We searched Embase, Web of Science and Medline through Pubmed from January 1st, 1978 to June 1st, 2018, without language restriction. The main search strategy for Embase is presented in the Supplementary Table 2. This search strategy was adapted, in order to fit with other databases. To supplement these database searches, references of all relevant studies were also screened to identify additional potential data sources.

We considered observational (case-control studies, prospective and retrospective cohorts) and interventional studies that assessed a prevention method (pharmacological or not) to prevent cisplatin-induced acute kidney injury (CIA) in adults receiving at least one course of intravenous cisplatin-containing chemotherapy.

For quantitative analyses, outcomes of interest included CIA in accordance with Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classification of acute kidney injury (2012),[16] RIFLE Classification,[17] or Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE)[18] and resumed by :

- Grade 1: Increased serum creatinine (SCr) levels to 1.5–1.9 times baseline.

- Grade 2: Increased SCr levels to 2.0–2.9 times baseline.

- Grade 3: Increased SCr levels to 3.0 times baseline or ≥4.0 mg/dl or initiation of renal replacement therapy.

We excluded studies conducted on animals, case reports, letters, reviews, commentaries, editorials, and studies with no data available after two unsuccessful requests sent to the corresponding author. For studies published in more than one report (duplicates), we considered the most comprehensive study that reported the largest sample.

c) Data extraction and management

Using a pretested data extraction form, relevant information was extracted, including first author, publication year and period of participants' recruitment, country of recruitment, setting, timing of data collection, study design, sampling method, sample size, age, proportion of men, body surface area, body mass index, proportion for each stage of performance status index, cancer type (and proportion when more than one type), proportion of each cancer stage, type of co-prescribed chemotherapy molecule(s) (and proportion when more than one type), cisplatin dosage for each course, total number of courses, type of CIA-prevention method (and the comparative group), administration route and dosage of the prevention method, proportion of concomitant radiotherapy, hydration protocol, proportion of co- administrated NK1 receptor antagonist and NSAIDs, proportion of hypertension and diabetes mellitus medical history, serum creatinine, hemoglobin, magnesium and albumin serum levels (and eGFR by CKD-EPI formula) before the first course of cisplatin-based chemotherapy and finally, the number of participants that presented CIA of each stage. All this data was computed for both groups of patients (with and without prevention method) when possible.

The methodological quality of the included studies was assessed using the ROBINS-I tool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Intervention)[19] or the Cochrane's

collaboration tool for randomized trials.[20] Studies were categorized as follows:

- "low or moderate risk of bias", "serious or critical risk of bias" and "unclear risk of bias" for non-randomized studies
- "low risk of bias", "high risk of bias" and "unclear risk of bias" for randomized studies.

d) Data synthesis and analysis (qualitative and quantitative analysis)

We performed the analyses using the 'meta' package of R (version 3.5.1). To assess the association, we used a random-effect approach by the Der Simonian and Laird method, and reported pooled weighted results as odds ratios (OR) both with 95% confidence and 95% prediction intervals.[21] A continuous correction of 0.5 was added to each cell frequency for studies with a zero cell count. Heterogeneity across studies was assessed by the χ^2 test, and reported as I^2 statistics.[22] When substantial heterogeneity was detected ($I^2 > 50\%$), subgroup and meta-regression analyses were used to investigate the possible sources of heterogeneity.[23] A p-value < 0.05 was considered statistically significant. We used the symmetry of funnel plot and the Harbord test to investigate the presence of potential publication or small-scale study biases.[24,25] In case of high heterogeneity concerning intervention, participants or outcome evaluation, we preferred using a narrative synthesis.

For each step of the process (selection of the eligible reports, data extraction, methodology quality assessment), two review authors worked independently. Disagreements were resolved through discussions until a consensus was reached, or arbitration by a third review author. Inter-rater agreements between investigators for study inclusion and methodological quality assessment were assessed using Cohen's κ.[26]

This review is registered in the PROSPERO International Prospective Register of systematic reviews, registration number CRD42018090612.

Results

a) Review process

We initially identified 4520 records; after elimination of duplicates, 4086 remained. We screened their titles and abstracts, and excluded 4006 irrelevant records. Agreement between investigators on abstract selection was $\kappa = 0.81$. We analyzed full texts of the remaining 80 papers for eligibility, of which 29 were excluded. Finally, as presented in Figure 1, a total 51 full texts were retained. The inter-rater agreement between investigators was $\kappa = 0.79$ for final study inclusion and varied from 0.72 to 0.87 for data extraction (all p values ≥ 0.05).

b) Characteristics of included studies

In all, 51 studies with 4483 participants from 13 countries were included in this study. Twenty-two randomized studies, 11 prospective studies, 17 retrospective cohort studies, and one case-control study were included. Twenty-nine studies (57%) had a high or critical/serious risk of bias, 18 (35%) had a low or moderate risk of bias, and four (8%) had an unclear risk of bias.

c) Review of the studied prevention methods

The complexity of nephrotoxicity evaluation in all the studies dealing with CIA nephroprotective methods lies in the disparity of heterogeneous outcomes. Up to the middle of the 2000's, outcomes such as GFR or tubular injury biomarkers were mainly used (22/51 included studies, 43%). Only recently, with the development of AKI classifications, has nephrotoxicity been assessed with standardized, and reproducible criteria.

After performing a large review of the studies available in the literature, we found over 21 different kinds of prevention approaches (corresponding to the 51 included studies).

Studies were classified into four categories according to the supposed pathophysiological mechanism of the prevention method: hemodynamic agents, antioxidants and anti-inflammatory agents, enhancers of cisplatin urinary elimination, and Organic Cation Transporter 2 (OCT2) inhibitors. (Table 1)

1. Hemodynamic agents (13 studies)

Molecules that improve renal blood flow were widely evaluated (13 studies, 25%). The main molecule used was amifostine, known to improve intraglomerular hemodynamics and to have cytoprotective properties, primarily in healthy cells.[27,28] In total, we identified 5 randomized trials studying CIA prevention using amifostine: three of these showed its potential benefit on GFR or urinary biomarkers.[27,29,30] The last 2 randomized trials evaluated the AKI-outcome using standardized classification, and none found any protective effect. To this, we must add that its use was complicated with disabling adverse reactions (blood pressure drop, nausea).[28,31] Other molecules having an impact on renal hemodynamics have been studied, bringing no definite conclusion: ghrelin has been the subject of two randomized trials with discordant results (both using an AKI classification), as well as theophylline for which the potential benefit on GFR could not be confirmed.[32–35] We also identified studies assessing the use of captopril, verapamil, thromboxane A2 receptor antagonists, and telbivudine with only one study available for each molecule, and mostly non-significant results.[36–39] Therefore, the use of hemodynamic agents seems controversial, since we found as many positive as negative studies for each method. Moreover, even when focusing on positive studies, most of them did not use a standardized criterion to define AKI.

2. Antioxidants and anti-inflammatory agents (12 studies)

Anti-oxidative agents, such as selenium for example, have been tested for their potential role against free radical-mediated organ damage (11 studies, 22%).[40–50] Anti-inflammatory agents have also been studied, as inflammatory pathways play an important role in the pathophysiology of cisplatin-induced nephrotoxicity.[51] Unfortunately, no study has shown an indisputable impact of these methods. Indeed, only selenium, silymarin and gluthatione have been the subject of over 2 studies, and we found discordant results for each agent.[40–46] For the other studied methods such as lycopene, normobaric hyperoxia, honey and royal jelly, Cystone®, and methylprednisolone, we found only one study for each, which prevented any conclusion on the benefit of such methods.[47–51] Thus, anti-oxidative agents could be interesting due to their pathophysiological mechanisms of action, while studies with standardized outcomes regarding AKI are still missing (only 25% of the studies used standardized outcome evaluation).

3. Enhancers of cisplatin urinary elimination (7 studies)

Another method studied to reduce renal toxicity of cisplatin uses molecules capable of improving its urinary clearance. This mainly concerns mannitol (6 out of 7 studies), an osmotic agent supposed to increase the rate of cisplatin urinary elimination by forced osmotic diuresis. Again, it is difficult to conclude on the benefit of this molecule because of discordant results, different control groups, and the retrospective nature of most studies (5/6).[52–56] It should be noted that the only randomized trial we could identify concluded to a deleterious effect of mannitol on renal function.[57] Finally, a randomized trial on sodium thiosulfate was also found, finding no benefit with this method.[58] Unfortunately, given these results, enhancers of cisplatin urinary elimination have not presented enough evidence to show

promise in renal protection against cisplatin. Moreover, it should be noted that European guidelines discourage the use of diuretics (mannitol or furosemide) during cisplatin administration.[10]

4. OCT2 inhibitors (19 studies)

CIA is partly due to the highly specific affinity of cisplatin for OCT2 transporter in the renal proximal tubule, allowing its intracellular storage and the formation of highly cytotoxic thiols. Cimetidine, fosfomycin, and proton pump inhibitors have been investigated as they are competitive inhibitors of OCT2: only the retrospective cohort study interested in co-administration of proton-pump inhibitors with cisplatin showed a potential protective effect against CIA, whereas the 2 randomized trials interested in cimetidine and fosfomycin could not show any benefit.[59–61]

One promising way of inhibiting OCT2 transporters is magnesium supplementation. This precise method has been the subject of numerous studies in the literature, with standardized evaluation of the AKI outcome. Given the multiple studies available (n = 15), and the reliable outcome evaluation, we therefore conducted a meta-analysis to answer the following question: can systematic magnesium administration in parallel of cisplatin infusion be an effective method of CIA prevention?

d) Meta-analysis of the association between magnesium co-administration and risk of CIA

A meta-analysis was performed on 15 studies, which represented 29% of all studies included in this work.[9,62–75] They were composed of 4 prospective and 11 retrospective cohort studies. Among these, 8 (53%) had high risk of bias, 5 (33%) had low or moderate risk of bias, 2 (14%) had unclear risk of bias. The main characteristics of the 15 included studies are presented in **Supplementary Table 3.**

Magnesium co-administration is significantly associated with a lower risk of all combined grades of CIA (OR = 0.24, 95% confidence interval [0.19-0.32]), without any difference according to a magnesium dose equivalent to 8, 20, or 25 mEq: OR = 0.23 [0.16-0.34], OR = 0.13 [0.06-0.29], and OR = 0.28 [0.14-0.54], respectively (**Figure 2 & Supplementary Table 4)**. Of note, in all studies, magnesium supplementation was integrated in the intravenous hydration protocol during chemotherapy infusion.

Looking at this association by CIA grade, the same significant protective effect is found with grade 2 (OR = 0.22 [0.14-0.33]) and grade 3 CIA (OR = 0.25 [0.08-0.76]) **(Table 2 and Supplementary Figures 1 & 2).** Regarding grade 1 CIA, although the overall association does not reach significance, a dose-effect relation is observed: unlike lower doses, magnesium supplementation at a dose of 25 mEq is associated with a significant nephroprotective effect (OR = 0.20 [0.12-0.31]), with a positive trend test (p = 0.002). **(Figure 3 & Table 2)**

There is no heterogeneity in the overall and in most of the subgroup analyzes (I^2 = 0.0%), as also shown in the funnel plot (Supplementary Figure 3). We do not observe any publication bias evaluated by Harbord tests (all p-values > 0.10). Regarding the significant heterogeneity observed in the subgroup analysis of grade 1 CIA (I^2 = 81.7%) (Table 2), we performed numerous meta-regressions in order to study the potential sources of heterogeneity. The significant heterogeneity factors correspond to the dose of magnesium supplementation, the performance status index and the co-administration of etoposide (**Supplementary Table 5**).

None of these studies reported adverse effects related to magnesium supplementation.

Discussion

Since its first use in patients with cancer, many experimental studies have been conducted to understand the pathophysiology of CIA.[4,5] According to European guidelines, intravenous hydration using isotonic saline solution is the only method of prevention currently advocated.[10] Its wide use today is based on the first experimental studies describing the renal side effects related to cisplatin use : tubular lesions, abundant salt wasting, and polyuria.[76–78] Intravenous hydration was associated with a decrease in cisplatin half-life, urinary concentration, and tubular transit time.[79–81] Before the systematical use of intravenous hydration, the prevalence of cisplatin-induced renal toxicity was approximately 70%, although possibly due to the high doses used at the time.[82,83] Even today, there is no standardized protocol for intravenous hydration accompanying cisplatin administration.[84] According to our work, 21 different prevention methods have been studied with discordant results or AKI outcome evaluations that do not allow us to clearly conclude on their effectiveness. However, among these methods, magnesium supplementation appears to be associated with a significantly lower risk of CIA.

We propose to discuss the results of our study according to the five major causality criteria of Bradford Hill:[85]

- Temporality: firstly, the main criterion of the causal relation is based on the certainty that exposure precedes the outcome occurrence. In all the studies included in the meta-analysis, the administration of magnesium took place at the same time as the first course of cisplatin.

- Strength: in order to address causality, the association between exposure and outcome must appear strong. According to our results, magnesium co-administration would be strongly associated with renal protection since a 75% risk reduction of all combined grades of CIA

was observed. This association and its strength were also confirmed in the subgroup analyses of grades 2 and 3 CIA.

- Plausibility/coherence/experiment: several experimental and animal studies have shown a link between magnesium deficiency and cisplatin-induced nephrotoxicity, notably through membrane transporters located in the proximal kidney tubule (OCT2, MATE1). Magnesium deficiency is involved in the up-regulation of OCT2, which promotes cisplatin intratubular intake. In parallel, it down-regulates MATE1, then limiting cisplatin outtake. This combination enhances cisplatin-induced nephrotoxicity **(Figure 4)**. In rats, it has also been shown that correcting magnesium deficiency could improve cisplatin-related kidney damage.[86,87]

- Biological gradient: causality also implies the presence of a dose-effect relationship between exposure and outcome. This type of association was highlighted in the subgroup analysis of grade 1 AKI . The metaregression also confirmed that the dose of magnesium supplementation was one of the potential sources of heterogeneity in the analysis of grade 1 CIA.

- Consistency: this criterion concerns the external validity of our results. Unfortunately, according to our results, it is difficult to be conclusive on this specific point. Indeed, among the 15 studies involved in the meta-analysis, 14 were conducted in Japan. The last one was performed in the United Kingdom. Nevertheless, it is necessary to add to these results a previous randomized controlled study carried out on a Polish population.[88] However, in this study, there was no hydration protocol in the control group, making it difficult to conclude on the protective effect of magnesium itself. We also found a recently published abstract about a randomized trial carried out in Kenya with 71 cisplatin-treated cancer patients, which seems to also support the benefit of magnesium supplementation.[89]

In summary, based on the Bradford Hill's criteria, our results strongly suggest causality between magnesium administration and CIA prevention as they show a strong association with a dose-effect relation, a consistent temporality, and a well-documented pathophysiological substrate.

Despite these encouraging results, there are some limitations. First, the meta-analysis was exclusively performed on observational studies, mainly conducted on Japanese population. Second, most of these were small sized-studies. Nonetheless, our results were consistent with the previously mentioned randomized trial conducted by Bodnar & al.[88] Likewise, the absence of heterogeneity in the overall analysis, as shown by the funnel plot and the negative Harbord tests are strong arguments for the validity of our results. Finally, in three of the studies included in the meta-analysis, mannitol was also added to the treatment protocol, making it difficult to formally conclude on the own effect of magnesium supplementation.

After a comprehensive review of the literature, relatively few methods have been studied in humans to prevent cisplatin-induced acute nephrotoxicity, and until now, none of them had shown any convincing effect.

Our results highlight that magnesium supplementation seems to be an efficient, and low-cost prevention method for CIA. Hypomagnesemia is a common condition since it may affect nearly 50% of the general population in the United States, essentially the elderly, partly due to insufficient daily dietary intakes.[90,91] In addition, hypomagnesemia could affect up to 90% of cisplatin-treated patients in the absence of supplementation.[92] It is thus a form of vicious circle: hypomagnesemia, frequently present at the basal state, is itself aggravated by cisplatin administration, and this hypomagnesemia enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. Finally,

recent results also suggest that magnesium could potentiate the anti-tumor effect of cisplatin.[93]

Currently, European guidelines suggest monitoring magnesemia in patients treated with cisplatin and starting supplementation when needed. Given our results, the harmlessness of such a treatment (according to studies, only 1 to 2.5g intravenously in the hydration protocol during cisplatin infusion), and its very low cost, the risk-benefit ratio seems to favor the systematic adjunction of magnesium administration to cisplatin treatment, in order to prevent CIA.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Funding: this review received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authors' contributions

Conception and design: AH, RL, MM, JJB, FG

Search strategy: AH, RL

Studies selection: AH, RL

Data extraction and management: AH, RL, MM

Data synthesis and analysis: JJB

Data interpretation: AH, RL, MM, JJB

Manuscript drafting : AH, MM

Critical revisions of the manuscript for important intellectual content: ES, PC, LB, NP, CC, FG, MH, AS, and XD (editing by an english native speaker : PC)

Approved the final version of the manuscript: all the authors

Acknowledgements

Thanks to Pr. Sylvester who sent us the raw data of his study and allowed us to integrate it in our work.

REFERENCES

1. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of cell division in Escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. Nature. 1965 Feb 13;205:698–9.
2. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. Nat Rev Drug Discov. 2005 Apr;4(4):307–20.
3. Wheate NJ, Walker S, Craig GE, Oun R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. Dalton Trans Camb Engl 2003. 2010 Sep 21;39(35):8113–27.
4. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. Am J Med Sci. 2007 Aug;334(2):115–24.
5. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. Kidney Int. 2008 May;73(9):994–1007.
6. Mizuno T, Ishikawa K, Sato W, Koike T, Kushida M, Miyagawa Y, et al. The risk factors of severe acute kidney injury induced by cisplatin. Oncology. 2013;85(6):364–9.
7. Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. Cancer Chemother Pharmacol. 1997;40(4):293–308.
8. Miyoshi T, Misumi N, Hiraike M, Mihara Y, Nishino T, Tsuruta M, et al. Risk Factors Associated with Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Patients with Advanced Lung Cancer. Biol Pharm Bull. 2016;39(12):2009–14.
9. Yamamoto Y, Watanabe K, Matsushita H, Tsukiyama I, Matsuura K, Wakatsuki A. Multivariate analysis of risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity in gynecological cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2017 Dec 1;43(12):1880–6.
10. Launay-Vacher V, Rey J-B, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Cancer Chemother Pharmacol. 2008 May 1;61(6):903–9.
11. Lebwohl D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 1998 Sep;34(10):1522–34.
12. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. Semin Nephrol. 2003 Sep;23(5):460–4.
13. Ishitsuka R, Miyazaki J, Ichioka D, Inoue T, Kageyama S, Sugimoto M, et al. Impact of acute kidney injury defined by CTCAE v4.0 during first course of cisplatin-based chemotherapy on treatment outcomes in advanced urothelial cancer patients. Clin Exp Nephrol. 2017 Aug;21(4):732–40.
14. Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Centers for Reviews and Dissemination. 2009.
15. Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias. J Craniomaxillofac Surg. 2011 Mar 1;39(2):91–2.
16. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria could be a useful outcome

predictor of cisplatin-induced acute kidney injury. Oncology. 2012;(6):354–9.
17. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. Kidney Int. 2008 Mar 1;73(5):538–46.
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03. 2010 Jun 14. :196.
19. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, et al. GRADE Guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in non-randomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. J Clin Epidemiol. 2018 Feb 9;
20. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011 Oct 18;343:d5928.
21. DerSimonian R, Laird N. Meta-Analysis in Clinical Trials Revisited. Contemp Clin Trials. 2015 Nov;45(0 0):139–45.
22. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med. 2002 Jun 15;21(11):1539–58.
23. Cochran WG. The Combination of Estimates from Different Experiments. Biometrics. 1954;10(1):101–29.
24. Harbord RM, Egger M, Sterne JAC. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. Stat Med. 2006 Oct 30;25(20):3443–57.
25. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ. 2011 Jul 22;343:d4002.
26. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. Fam Med. 2005 May;37(5):360–3.
27. Kemp G, Rose P, Lurain J, Berman M, Manetta A, Roullet B, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1996 Jul;14(7):2101–12.
28. Planting AS, Catimel G, de Mulder PH, de Graeff A, Höppener F, Verweij J, et al. Randomized study of a short course of weekly cisplatin with or without amifostine in advanced head and neck cancer. EORTC Head and Neck Cooperative Group. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1999 Jun;10(6):693–700.
29. Hartmann JT, Knop S, Fels LM, van Vangerow A, Stolte H, Kanz L, et al. The use of reduced doses of amifostine to ameliorate nephrotoxicity of cisplatin/ifosfamide-based chemotherapy in patients with solid tumors. Anticancer Drugs. 2000 Jan;11(1):1–6.
30. Hartmann JT, Fels LM, Knop S, Stolt H, Kanz L, Bokemeyer C. A randomized trial comparing the nephrotoxicity of cisplatin/ifosfamide-based combination chemotherapy with or without amifostine in patients with solid tumors. Invest New Drugs. 2000 Aug;18(3):281–9.
31. Rick O, Beyer J, Schwella N, Schubart H, Schleicher J, Siegert W. Assessment of amifostine as protection from chemotherapy-induced toxicities after conventional-dose and high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumor. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2001 Aug;12(8):1151–5.
32. Benoehr P, Krueth P, Bokemeyer C, Grenz A, Osswald H, Hartmann JT. Nephroprotection by Theophylline in Patients with Cisplatin Chemotherapy: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Trial. J Am Soc Nephrol. 2005 Jan 2;16(2):452–8.
33. Karademir LD, Dogruel F, Kocyigit I, Yazici C, Unal A, Sipahioglu MH, et al. The efficacy of theophylline in preventing cisplatin-related nephrotoxicity in patients with cancer. Ren Fail. 2016 Jun;38(5):806–14.
34. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, et al. Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: a prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. Cancer. 2012 Oct 1;118(19):4785–94.
35. Yanagimoto Y, Takiguchi S, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, et al. Improvement of cisplatin-related renal dysfunction by synthetic ghrelin: a prospective randomised phase II trial. Br J Cancer. 2016 Jun;114(12):1318–25.
36. Offerman JJ, Mulder NH, Sleijfer DT, Meijer S, Koops HS, Donker AJ, et al. Influence of captopril on cis-diamminedichloroplatinum-induced renal toxicity. Am J Nephrol. 1985;5(6):433–6.
37. Sleijfer DT, Offerman JJ, Mulder NH, Verweij M, van der Hem GK, Schraffordt Koops HS, et al.

The protective potential of the combination of verapamil and cimetidine on cisplatin-induced nephrotoxicity in man. Cancer. 1987 Dec 1;60(11):2823–8.
38. Dorner GT, Pehamberger H, Kornek G, Steger G, Müller M, Wolzt M, et al. Cisplatin-induced renal effects and thromboxane A2 receptor blockade. Eur J Clin Invest. 1997 Oct;27(10):836–9.
39. Lin C-L, Chien R-N, Yeh C, Hsu C-W, Chang M-L, Chen Y-C, et al. Significant renoprotective effect of telbivudine during preemptive antiviral therapy in advanced liver cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy: a case-control study. Scand J Gastroenterol. 2014 Dec;49(12):1456–64.
40. Hu YJ, Chen Y, Zhang YQ, Zhou MZ, Song XM, Zhang BZ, et al. The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. Biol Trace Elem Res. 1997 Mar;56(3):331–41.
41. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EGWM, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Zwinderman AH, et al. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2004 Jul;40(11):1713–23.
42. S. Hemati, Nafiseh Arbab Jolfaie, Abbas Gookizadeh, Mohammad Rafienia, Mohammad Reza Ghavamnasiri. The effects of vitamin E and selenium on cisplatininduced nephrotoxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A randomized, placebo-controlled study.
43. Momeni A, Hajigholami A, Geshnizjani S, Kheiri S. Effect of Silymarin in the Prevention of Cisplatin Nephrotoxicity, a Clinical Trial Study. J Clin Diagn Res JCDR. 2015 Apr;9(4):OC11–3.
44. Shahbazi F, Sadighi S, Dashti-Khavidaki S, Shahi F, Mirzania M, Abdollahi A, et al. Effect of Silymarin Administration on Cisplatin Nephrotoxicity: Report from A Pilot, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. Phytother Res. 2015 Jul 1;29(7):1046–53.
45. Plaxe S, Freddo J, Kim S, Kirmani S, McClay E, Christen R, et al. Phase I trial of cisplatin in combination with glutathione. Gynecol Oncol. 1994 Oct;55(1):82–6.
46. Smyth JF, Bowman A, Perren T, Wilkinson P, Prescott RJ, Quinn KJ, et al. Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1997 Jun;8(6):569–73.
47. Mahmoodnia L, Mohammadi K, Masumi R. Ameliorative effect of lycopene effect on cisplatin-induced nephropathy in patient. J Nephropathol. 2017 Jul;6(3):144–9.
48. Saadat A, Shariat Maghani SS, Rostami Z, Davoudi A, Davoudi F, Shafie A, et al. Normobaric hyperoxia preconditioning ameliorates cisplatin nephrotoxicity. Ren Fail. 2014 Feb;36(1):5–8.
49. Osama H, Abdullah A, Gamal B, Emad D, Sayed D, Hussein E, et al. Effect of Honey and Royal Jelly against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Patients with Cancer. J Am Coll Nutr. 2017 Jul;36(5):342–6.
50. El-Ghiaty MA, Ibrahim OMH, Abdou SM, Hussein FZ. Evaluation of the protective effect of Cystone® against cisplatin-induced nephrotoxicity in cancer patients, and its influence on cisplatin antitumor activity. Int Urol Nephrol. 2014 Jul 1;46(7):1367–73.
51. Uozumi J, Koikawa Y, Yasumasu T, Tokuda N, Kumazawa J. The protective effect of methylprednisolone against cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with urothelial tumors. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. 1996 Sep;3(5):343–7.
52. Santoso JT, Lucci JA, Coleman RL, Schafer I, Hannigan EV. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. Cancer Chemother Pharmacol. 2003 Jul 1;52(1):13–8.
53. Leu L, Baribeault D. A comparison of the rates of cisplatin (cDDP) - induced nephrotoxicity associated with sodium loading or sodium loading with forced diuresis as a preventative measure. J Oncol Pharm Pract. 2010 Sep;16(3):167–71.
54. Morgan KP, Snavely AC, Wind LS, Buie LW, Grilley-Olson J, Walko CM, et al. Rates of Renal Toxicity in Cancer Patients Receiving Cisplatin With and Without Mannitol. Ann Pharmacother. 2014 Jul 1;48(7):863–9.
55. McKibbin T, Cheng LL, Kim S, Steuer CE, Owonikoko TK, Khuri FR, et al. Mannitol to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) receiving concurrent therapy. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2016 Apr;24(4):1789–93.
56. Mach CM, Kha C, Nguyen D, Shumway J, Meaders KM, Ludwig M, et al. A retrospective

evaluation of furosemide and mannitol for prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity. J Clin Pharm Ther. 2017 Jun 1;42(3):286–91.
57. Williams RP, Ferlas BW, Morales PC, Kurtzweil AJ. Mannitol for the prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity: A retrospective comparison of hydration plus mannitol versus hydration alone in inpatient and outpatient regimens at a large academic medical center. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2017 Sep;23(6):422–8.
58. Hirosawa A, Niitani H, Hayashibara K, Tsuboi E. Effects of sodium thiosulfate in combination therapy of cis-dichlorodiammineplatinum and vindesine. Cancer Chemother Pharmacol. 1989;23(4):255–8.
59. Zhang J, Zhou W. Ameliorative effects of SLC22A2 gene polymorphism 808 G/T and cimetidine on cisplatin-induced nephrotoxicity in Chinese cancer patients. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. 2012 Jul;50(7):2289–93.
60. Rojanasthien N, Kumsorn B, Atikachai B, Leotrakul S, Thongprasert S. Protective effects of fosfomycin on cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with lung cancer. Int J Clin Pharmacol Ther. 2001 Mar;39(3):121–5.
61. Ikemura K, Oshima K, Enokiya T, Okamoto A, Oda H, Mizuno T, et al. Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study. Cancer Chemother Pharmacol. 2017 May;79(5):943–9.
62. Hirai S, Kaida S, Ito T, Hasebe S, Ueno M, Udagawa H, et al. [Magnesium premedication prevents Cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with esophageal and hypopharyngeal cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2013 Jun;40(6):743–7.
63. Konishi H, Fujiwara H, Itoh H, Shiozaki A, Arita T, Kosuga T, et al. Influence of magnesium and parathyroid hormone on cisplatin-induced nephrotoxicity in esophageal squamous cell carcinoma. Oncol Lett. 2018 Jan;15(1):658–64.
64. Muraki K, Koyama R, Honma Y, Yagishita S, Shukuya T, Ohashi R, et al. Hydration with magnesium and mannitol without furosemide prevents the nephrotoxicity induced by cisplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2012 Nov 12;4(6):562–8.
65. Ohhara Y, Isobe H, Ito K, Fuke S, Kojima T, Saito H, et al. [Feasibility of short volume hydration in patients with lung cancer treated with Cisplatin-containing chemotherapy]. Gan To Kagaku Ryoho. 2015 Jan;42(1):57–61.
66. Oka T, Kimura T, Suzumura T, Yoshimoto N, Nakai T, Yamamoto N, et al. Magnesium supplementation and high volume hydration reduce the renal toxicity caused by cisplatin-based chemotherapy in patients with lung cancer: a toxicity study. BMC Pharmacol Toxicol. 2014 Dec;15(1):70.
67. Saito Y, Kobayashi M, Yamada T, Kasashi K, Honma R, Takeuchi S, et al. Premedication with intravenous magnesium has a protective effect against cisplatin-induced nephrotoxicity. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2017;25(2):481–7.
68. Sylvester RK, LaPorte K, Thompson PA, Leitch JM. Effect of mannitol and magnesium on cisplatin-induced nephrotoxicity: A retrospective evaluation. J Clin Oncol. 2015 May 20;33(15_suppl):e20706–e20706.
69. Yamaguchi T, Uozu S, Isogai S, Hayashi M, Goto Y, Nakanishi T, et al. Short hydration regimen with magnesium supplementation prevents cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer: a retrospective analysis. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2017;25(4):1215–20.
70. Yamamoto Y, Watanabe K, Tsukiyama I, Matsushita H, Yabushita H, Matsuura K, et al. Nephroprotective Effects of Hydration with Magnesium in Patients with Cervical Cancer Receiving Cisplatin. Anticancer Res. 2015 Jan 4;35(4):2199–204.
71. Yamamoto Y, Watanabe K, Tsukiyama I, Yabushita H, Matsuura K, Wakatsuki A. Hydration with 15 mEq Magnesium Is Effective at Reducingthe Risk for Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Patients Receiving Cisplatin (≥50 mg/m2) Combination Chemotherapy. Anticancer Res. 2016 Jan 4;36(4):1873–7.
72. Yamashita K, Yoshino M, Sasaki N, Tanaka Y, Tanaka K, Abe M, et al. [Associations between Clinical Factors and Acute Renal Failure Due to Cisplatin Combination Chemotherapy for Lung

Cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2015 Nov;42(11):1379–83.
73. Yoshida T, Niho S, Toda M, Goto K, Yoh K, Umemura S, et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study. Jpn J Clin Oncol. 2014 Apr;44(4):346–54.
74. Ouchi A, Asano M, Aono K, Watanabe T, Kato T. Comparison of Short and Continuous Hydration Regimen in Chemotherapy Containing Intermediate- to High-Dose Cisplatin. J Oncol [Internet]. 2014 [cited 2018 Jul 25];2014. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4190919/
75. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, et al. Risk Factors for Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Potential of Magnesium Supplementation for Renal Protection. PLOS ONE. 2014 Jul 14;9(7):e101902.
76. Goldstein RS, Mayor GH. Minireview. The nephrotoxicity of cisplatin. Life Sci. 1983 Feb 14;32(7):685–90.
77. Broe ME de, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA. Clinical Nephrotoxins: Renal Injury from Drugs and Chemicals. Springer Science & Business Media; 2007. 719 p.
78. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. Am J Med. 1978 Aug;65(2):307–14.
79. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer. 1977 Apr;39(4):1372–81.
80. Frick GA, Ballentine R, Driever CW, Kramer WG. Renal excretion kinetics of high-dose cis-dichlorodiammineplatinum(II) administered with hydration and mannitol diuresis. Cancer Treat Rep. 1979 Jan;63(1):13–6.
81. Daugaard G, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity. A review. Cancer Chemother Pharmacol. 1989;25(1):1–9.
82. Lippman AJ, Helson C, Helson L, Krakoff IH. Clinical trials of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875). Cancer Chemother Rep. 1973 Apr;57(2):191–200.
83. Higby DJ, Wallace HJ, Holland JF. Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875): a phase I study. Cancer Chemother Rep. 1973 Dec;57(4):459–63.
84. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. The Oncologist. 2017;22(5):609–19.
85. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med. 1965 May;58:295–300.
86. Solanki MH, Chatterjee PK, Gupta M, Xue X, Plagov A, Metz MH, et al. Magnesium protects against cisplatin-induced acute kidney injury by regulating platinum accumulation. Am J Physiol Renal Physiol. 2014 Aug 15;307(4):F369-384.
87. Yokoo K, Murakami R, Matsuzaki T, Yoshitome K, Hamada A, Saito H. Enhanced renal accumulation of cisplatin via renal organic cation transporter deteriorates acute kidney injury in hypomagnesemic rats. Clin Exp Nephrol. 2009 Dec;13(6):578–84.
88. Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, Synowiec A, Szarlej-Wcisło K, Szczylik C. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2008 Nov;44(17):2608–14.
89. Abstracts. J Oncol Pharm Pract. 2018 Jun 1;24(4_suppl):1–17.
90. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? Nutr Rev. 2012 Mar;70(3):153–64.
91. Vaquero MP. Magnesium and trace elements in the elderly: intake, status and recommendations. J Nutr Health Aging. 2002;6(2):147–53.
92. Li F, Livingston MJ, Dong Z. Protection of kidneys by magnesium in cisplatin chemotherapy: a fight between two metals. Am J Physiol-Ren Physiol. 2017 Oct 1;313(4):F955–6.
93. Kumar G, Solanki MH, Xue X, Mintz R, Madankumar S, Chatterjee PK, et al. Magnesium improves cisplatin-mediated tumor killing while protecting against cisplatin-induced nephrotoxicity. Am J Physiol Renal Physiol. 2017 Aug 1;313(2):F339–50.

Figures & Tables

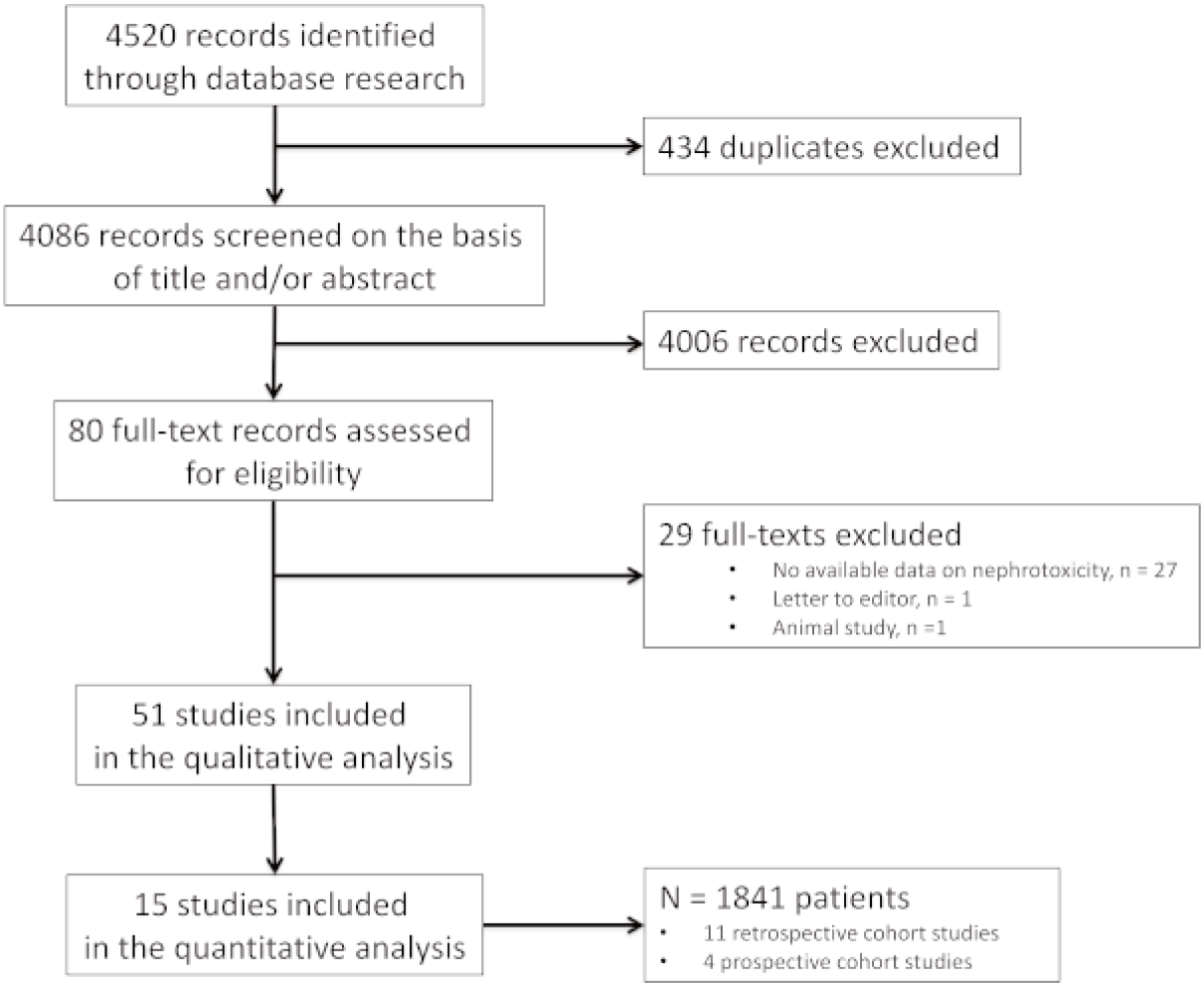


Figure 1. Review process

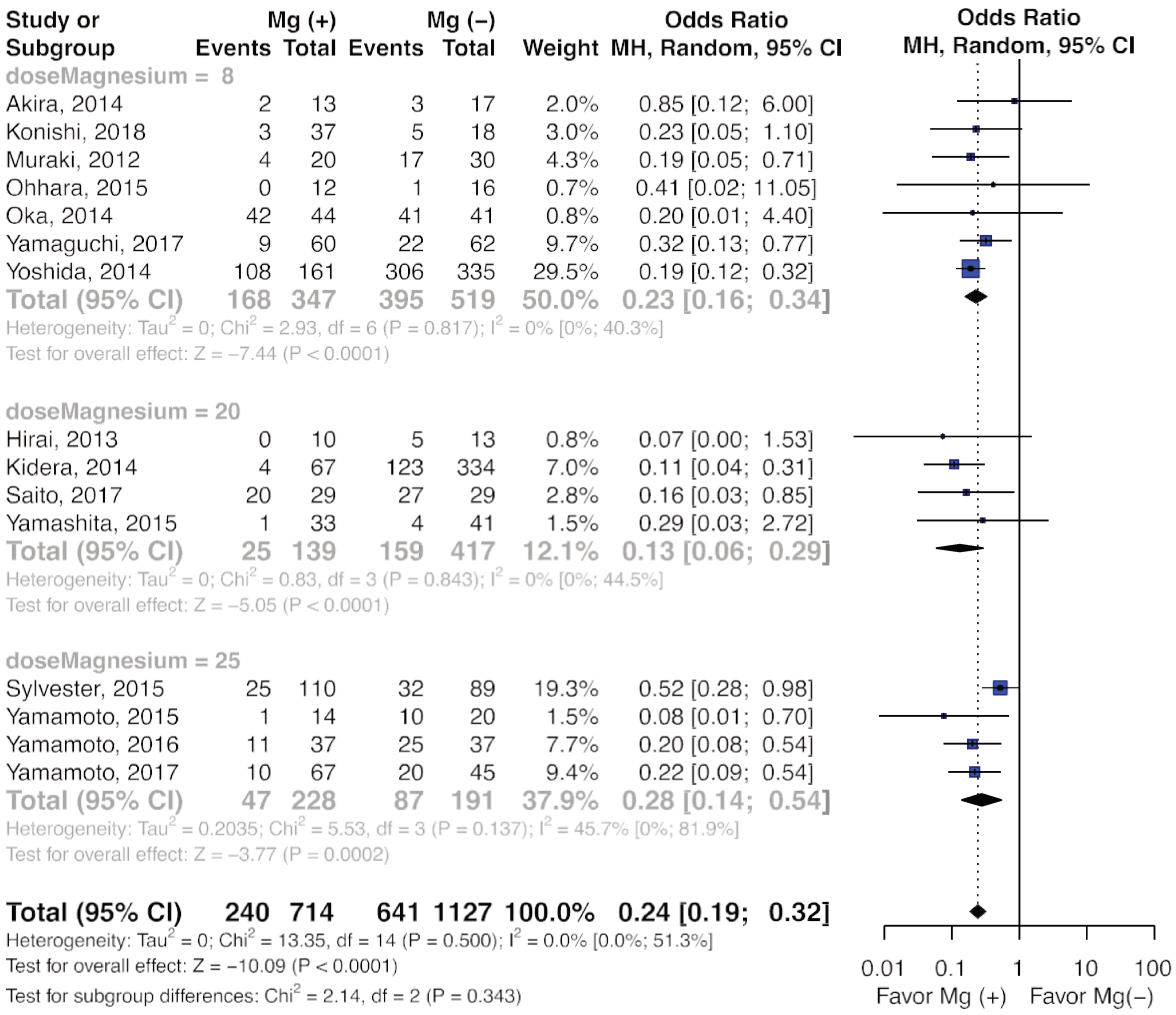


Figure 2. Magnesium co-administration and risk of all combined grades of CIA (by magnesium dose, mEq).

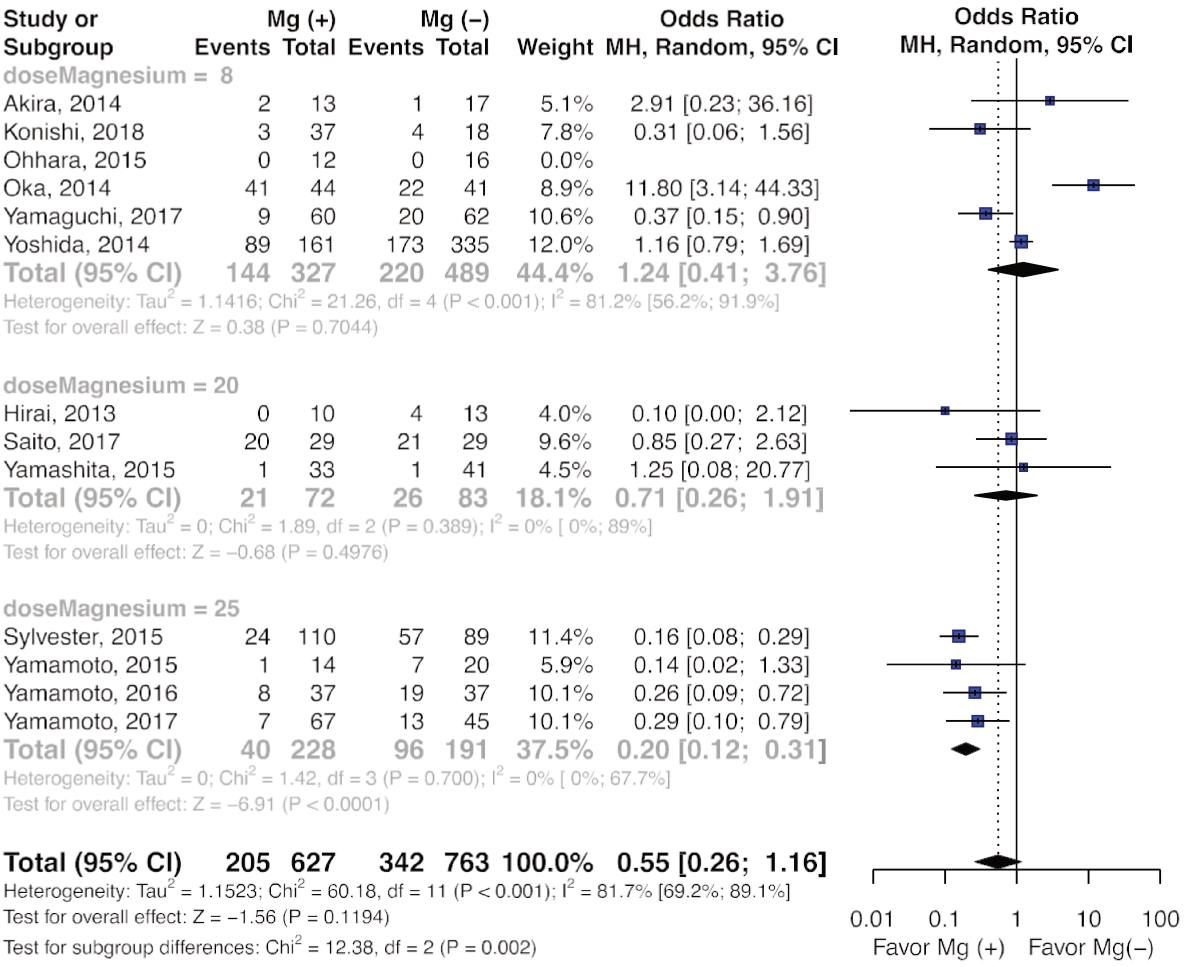


Figure 3. Magnesium co-administration and risk of grade 1 CIA (by magnesium dose, mEq).

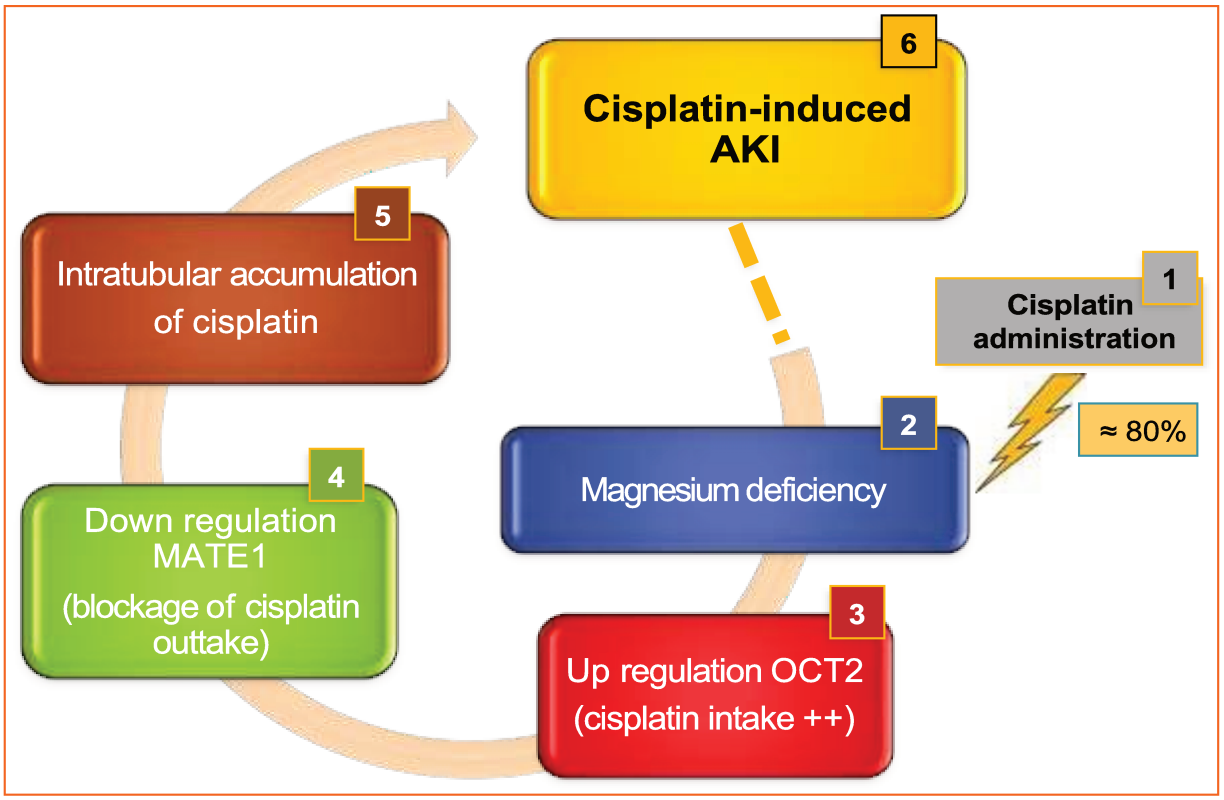


Figure 4. **Relation between Cisplatin administration, hypomagnesaemia and acute nephrotoxicity**

Table 1. **Review of the studied renal protection methods**

Mechanism of action	Author (date); Country	Population	Intervention	Study type	N° of patients	Outcome evaluation	Conclusion	Risk of bias
Hemodynamic agents	Kemp (1996)[27]; USA	Age 21-78 Exclusively women Ovarian cancer	Amifostin vs none	RT	242	SCr, CrCl	Less patients with > 40% reduction of CrCl (treatment group)	High
	Planting (1999)[28]; Netherlands	Age 35-69 Sex ratio M/F 3:1 Advanced head and neck cancers	Amifostin vs none	RT	74	AKI classification (NCI-CTC)	No effect on nephrotoxicity	Unclear
	Hartmann (2000)[29]; Germany	Age 23-60 Sex ratio M/F 1.5:1 Various solid tumors	Amifostin vs none	RT	31	GFR, urinary biomarkers	Higher GFR and lower levels of NGAL (treatment group)	High
	Hartmann (2000)[30]; Germany	Age 18-60 Sex ratio M/F 1.5:1 Various solid tumors	Amifostin vs none	RT	31	GFR	Less patients with > 30% decrease of GFR (treatment group)	High
	Rick (2001)[31]; Germany	Age 19-53 Sex ratio M/F unknown Germ cell tumors	Amifostin vs none	RT	40	AKI classification (CTCAE)	No effect on nephrotoxicity	Low
	Benoehr (2005)[32]; Germany	Age 25-70 Sex ratio M/F 2:1 Various solid tumors	Theophylline vs placebo	RT	36	Measured GFR (Inulin clearance)	Higher post-chemotherapy GFR (treatment group)	Low
	Karademir (2016)[33]; Turkey	Age 40-60 Sex ratio M/F 2:1 Various malignancies	Theophylline vs none	PS	64	GFR, urinary biomarkers	Lower levels of NGAL (treatment group)	Serious or critical
	Hiura (2012)[34]; Japan	Age 50-70 Sex ratio M/F 9:1 Advanced esophageal cancers	Ghrelin vs placebo	RT	42	AKI classification (CTCAE)	No effect on nephrotoxicity	High
	Yanagimoto (2016)[35]; Japan	Age 60-75 Sex ratio M/F 12:1 Esophageal cancers	Ghrelin vs placebo	RT	40	AKI classification (CTCAE)	Less grade 1-2 AKI (treatment group)	Low
	Offerman (1985)[36]; Netherlands	Age 20-55 Exclusively men Testicular cancers	Captopril vs none	PS	18	GFR	No effect on nephrotoxicity	Low or moderate
	Sleijfer (1987)[37]; Netherlands	Age 21-40 Exclusively men Testicular cancers	Verapamil + cimetidine vs none	PS	18	GFR	Less patients with a decrease of GFR at day 10 and 21 (treatment group)	Low or moderate
	Dorner (1997)[38]; Austria	Age 31-77 Sex ratio M/F unknown Various malignancies	Linotroban vs placebo	RT	25	Measured GFR (^{51}Cr-EDTA clearance)	No effect on nephrotoxicity	Low
	Lin (2014)[39]; Taiwan	Age 30-72 Sex ratio M/F HBV-related liver cancers	Telbivudine vs none	CCS	60	GFR	Higher post-chemotherapy GFR (treatment group)	Serious or critical

Antioxidants and anti-inflammatory agents	Hu (1997)[40]; China	Age 31-72 Sex ratio M/F 2:1 Various solid tumors	Selenium vs placebo	RT, cross over design	41	Urinary biomarkers	Lower levels of renal toxicity biomarkers (treatment group)	High
	Weijl (2004)[41]; Netherlands	Age 16-69 Sex ratio M/F 6:1 Various malignancies	Selenium + vit. C & E vs placebo	RT	48	GFR	No effect on nephrotoxicity	Unclear
	Hemati (2012)[42]; Iran	Age 18-72 Sex ratio M/F 6:1 Various solid tumors	Selenium + vit. E vs placebo	RT	46	GFR	Higher post-chemotherapy GFR (treatment group)	High
	Momeni (2015)[43]; Iran	Age 35-65 Sex ratio M/F 1:2 Various malignancies	Silymarin vs none	RT	60	SCr, BUN	Lower levels of SCr and BUN post-chemotherapy (treatment group)	High
	Shahbazi (2015)[44]; Iran	Age 45-60 Sex ratio M/F 1.5:1 Various solid tumors	Silymarin vs placebo	RT	24	AKI classification (AKIN)	No effect on nephrotoxicity	Low
	Plaxe (1994)[45]; USA	Age 34-77 Sex ratio M/F 1:1 Various solid tumors	Glutathione vs none	PS	16	AKI classification (CTC)	No effect on nephrotoxicity	High
	Smyth (1997)[46]; UK	Age 21-76 Exclusively women Ovarian cancers	Glutathione vs none	RT	151	AKI classification (CTC)	Less chemotherapy withdrawal due to nephrotoxicity (treatment group)	Low
	Mahmoodnia (2017)[47]; Iran	Age 18-82 Sex ratio M/F 1:1 Various malignancies	Lycopene vs none	RT	120	GFR	Higher post-chemotherapy GFR (treatment group)	Low
	Saadat (2013)[48]; Iran	Age 50-65 Sex ratio M/F 1:2 Various solid tumors	Normobaric hyperoxia	PS	80	GFR	No effect on nephrotoxicity	High
	Osama (2017)[49]; Egypt	Age 18-50 Sex ratio M/F 3:1 Various malignancies	Honey & royal jelly	PS	32	SCr, BUN	Lower levels of SCr and BUN post-chemotherapy (treatment group)	High
	El-Ghiaty (2014)[50]; Egypt	Age 35-60 Sex ratio M/F 1:2 Various solid tumors	Cystone®	RT	49	AKI classification (CTCAE)	Less grade 1-2 nephrotoxicity (treatment group)	High
	Uozumi (1996)[51]; Japan	Age 35-60 Sex ratio M/F 2:1 Urothelial cancers	Methylprednisolone vs none	PS	14	SCr, CrCl and urinary biomarkers	Higher CrCl 2 weeks after chemotherapy (treatment group)	High
Cisplatin elimination	Santoso (2003)[52]; USA	Age 18-80 Exclusively women Gynecologic cancers	Mannitol or furosemide + saline vs saline	RT	49	SCr, CrCl	Harmful effect on renal function (mannitol group)	High
	Leu (2010)[53]; USA	Age 28-74 Sex ratio M/F 2:1 Various solid tumors	Mannitol + sodium loading vs sodium loading	RS	92	AKI classification (NCIC)	No effect on nephrotoxicity	High
	Morgan (2014)[54]; USA	Age 40-70 Sex ratio M/F 2:1 Head and neck cancers	Mannitol vs none	RS	143	AKI classification (CTCAE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	Low
	McKibbin (2016)[55]; USA	Age 22-75 Sex ratio M/F 4:1	Mannitol vs none	RS	139	AKI classification (CTCAE)	Less grade 3 nephrotoxicity (treatment group)	Low

		Head and neck cancers						
Cisplatin elimination	Mach (2017)[56]; USA	Age 35-60 Exclusively women Cervical cancers	Mannitol vs furosemide	RS	133	GFR	No effect on nephrotoxicity	Low
	Williams (2017)[57]; USA	Age 23-85 Sex ratio M/F 1:1 Various solid tumors	Mannitol vs none	RS	313	AKI classification (CTCAE)	Less grade 2 nephrotoxicity (treatment group)	High
	Hirosawa (1989)[58]; Japan	Age 39-79 Sex ratio M/F 4:1 NSC lung cancers	Sodium thiosulfate	RT	61	CrCl, urinary biomarkers	No effect on nephrotoxicity	High
OCT2 inhibitors	Zhang (2012)[59]; China	Age 35-75 Sex ratio M/F 1:1 Various solid tumors	Cimetidine	RT	123	SCr, BUN and Cystatin C	No effect on nephrotoxicity	High
	Rojanasthien (2015)[60]; Thailand	Age unknown Sex ratio unknown Lung cancers	Fosfomycin vs none	RT	13	SCr, CrCl and urinary biomarkers	No effect on nephrotoxicity	High
	Ikemura (2017)[61]; Japan	Age 33-79 Sex ratio M/F 6:1 Head/neck and esophageal cancers	Proton pump inhibitors	RS	140	AKI classification (CTCAE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	Low
	Hirai (2013)[62] ; Japan	Age 50-80 Sex ratio M/F 3:1 Head/neck cancers	Magnesium + saline vs saline	RS	23	AKI classification (CTCAE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	High
	Konishi (2018)[63] ; Japan	Age 47-84 Sex ratio M/F 3:1 Esophageal cancers	Magnesium + saline vs saline	RS	55	AKI classification (CTCAE)	No effect on nephrotoxicity	High
	Muraki (2012)[64] ; Japan	Age 38-74 Sex ratio M/F 1:1 Lung cancers	Magnesium + saline vs saline	RS	50	AKI classification (CTCAE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	High
	Ohhara (2015)[65] ; Japan	Age 48-74 Sex ratio M/F 3:1 Lung cancers	Magnesium + saline vs saline (+/- Mannitol)	RS	28	AKI classification (CTCAE)	No effect on nephrotoxicity	High
	Oka (2014)[66] ; Japan	Age 57-70 Sex ratio M/F 3:1 Lung cancers	Magnesium + saline vs saline (+/- Mannitol)	PS	85	AKI classification (CTCAE)	No effect on nephrotoxicity	Low or moderate
	Saito (2017)[67] ; Japan	Age 37-69 Sex ratio M/F 6:1 Head/neck cancers	Magnesium + saline vs saline	RS	58	AKI classification (CTCAE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	High
	Sylvester (2015)[68] ; UK	Age unspecified Sex ratio M/F 2:1 Various malignancies	Magnesium + saline vs saline (+/- Mannitol)	RS	199	AKI classification (CTCAE)	No effect on nephrotoxicity	Unclear
	Yamaguchi (2017)[69] ; Japan	Age 32-78 Sex ratio M/F 6:1 Lung cancers	Magnesium + saline vs saline	RS	122	AKI classification (CTCAE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	Low or moderate
	Yamamoto (2017)[9] ; Japan	Age 22-77 Exclusively women Gynecological cancers	Magnesium + ringer lactate vs ringer lactate	RS	112	AKI classification (RIFLE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	Unclear

	Yamamoto (2015)[70] ; Japan	Age 40-70 Exclusively women Gynecological cancers	Magnesium + saline vs saline	PS	28	AKI classification (RIFLE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	Low or moderate
	Yamamoto (2016)[71] ; Japan	Age 22-79 Exclusively women Gynecological cancers	Magnesium + saline vs saline	PS	74	AKI classification (RIFLE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	Low or moderate
	Yamashita (2015)[72] ; Japan	Age 51-73 Sex ratio M/F 5:1 Lung cancers	Magnesium + saline vs saline	RS	74	AKI classification (CTCAE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	High
	Yoshida (2014)[73] ; Japan	Age 35-79 Sex ratio M/F : 3/1 Thoracic cancers	Magnesium + saline vs saline	RS	496	AKI classification (CTCAE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	Low or moderate
	Ouchi (2014)[74] ; Japan	Age 55-79 Sex ratio M/F 2:1 Various malignancies	Magnesium + saline vs saline	RS	30	AKI classification (CTCAE)	No effect on nephrotoxicity	High
	Kidera (2014)[75]; Japan	Age 28-80 Sex ratio M/F 3:1 Various solid cancers	Magnesium+ saline vs saline	RS	401	AKI classification (CTCAE)	Less nephrotoxicity (treatment group)	High
	Bodnar (2008)[88]; Poland	Age 46-56 Exclusively women Ovarian cancers	Magnesium sulphate vs placebo	RT	40	GFR	Higher post-chemotherapy GFR (treatment group)	High

OCT2: organ cationic transporter 2; RT: randomized trial; PS: prospective study; RS: retrospective study; CCS: case-control study; SCr: serum creatinine; CrCl: creatinine clearance; BUN: blood urea nitrogen; GFR: glomerular filtration rate; vit.: vitamin; vs: versus; AKI: acute kidney injury; NSC: non-small cell.

Table 2. Summary of the meta-analysis results (by CIA grade, and by magnesium dose)

	Estimate				**Heterogeneity**			**P Harbord test**	**P for trend test**
	Pooled OR (95%CI)	**95% prediction interval**	**N studies**	**P value**	**H (95%CI)**	**I^2 (95%CI)**	**P value**		
Grade 1	**0.55 (0.26-1.16)**	**0.04-7.01**	**12**	**0.119**	**2.3 (1.8-3.0)**	**81.7 (69.2-89.1)**	**< 0.0001**	**0.951**	-
By Magnesium dose									
- 8	1.24 (0.41-3.76)	0.03-58.12	5	0.704	2.3 (1.5-3.5)	81.2 (56.2-91.9)	0.0003	0.705	0.002
- 20	0.71 (0.26-1.91)	0.00-443.2	3	0.498	1.0 (1.0-3.0)	0.0 (0.0-89.0)	0.389	0.658	
- 25	0.20 (0.12-0.31)	0.07-0.54	4	< 0.0001	1.0 (1.0-1.8)	0.0 (0.0-66.7)	0.700	0.738	
Grade 2	**0.22 (0.14-0.33)**	**0.13-0.36**	**11**	**< 0.0001**	**1.0 (1.0-1.2)**	**0.0 (0.0-24.7)**	**0.871**	**0.817**	-
By Magnesium dose									
- 8	0.20 (0.12-0.32)	0.09-0.44	5	< 0.0001	1.0 (1.0-1.9)	0.0 (0.0-74.4)	0.517	0.566	0.691
- 20	0.21 (0.03-1.30)	0.0->999	3	0.094	1.0 (1.0-2.0)	0.0 (0.0-73.7)	0.673	0.548	
- 25	0.31 (0.12-0.83)	0.0-164	3	0.019	1.0 (1.0-1.5)	0.0 (0.0-57.0)	0.785	0.771	
Grade 3	**0.25 (0.08-0.76)**	**0.05-1.21**	**6**	**0.015**	**1.0 (1.0-1.0)**	**0.0 (0.0-0.0)**	**0.998**	**0.992**	**-**
By Magnesium dose									
- 8	0.20 (0.05-0.91)	0.0->999	3	0.037	1.0 (1.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.993	0.999	0.893
- 20	0.27 (0.03-2.54)	NA	2	0.254	1.0	0.0	0.891	NA	
- 25	0.40 (0.04-4.47)	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	

CI: confidence interval; OR: Odds ratio

Supplementary Table 1. **PRISMA 2009 Checklist**

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4-5
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	5-6
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	9
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	6
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6-7
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Suppl.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	7
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	7
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	7
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	8
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	8
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	8

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	8
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	8
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Fig1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Tab1
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Tab1
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Fig2 Tab2
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Suppl.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Tab2
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Suppl.
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	15
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	15-17
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	17-18
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	18

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: **www.prisma-statement.org**.

Supplementary Table 2. research strategy.

Search	Search terms
#1	'Cisplatin' OR 'cis-Diamminedichloroplatinum' OR 'Platinum Diamminodichloride' OR 'cis-Platinum' OR 'cis platinum' OR 'Dichlorodiammineplatinum' OR 'cis-dichlorodiammineplatinum' OR 'cis dichlorodiammineplatinum' OR 'platino' OR 'platinol' OR 'Biocisplatinum' OR 'platidiam'
#2	'Nephrotoxicity' OR 'toxicity' OR 'cisplatin induced nephrotoxicity' OR 'renal dysfunction' OR 'kidney tubule damage' OR 'acute renal failure' OR 'acute renal injury' OR 'drug induced renal disease' OR 'kidney failure' OR 'renal function deterioration' OR 'kidney function deterioration' OR 'renal function' OR 'kidney function' OR 'cytotoxicity prevention' OR 'renal protection' OR 'protective agent'
#3	([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim)
#4	('clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'medical record review'/de OR 'multicenter study'/de OR 'open study'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de)
Final equation	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Supplementary Table 3. Main characteristics of the studies included in the meta-analysis

Year of publication, range	2008-2018
Study period, range	2003-2015
Proportion of male patients (%), range	n = 15
- Mg	0-90.0
- Control	0-90.0
Body surface area (m^2), range	n = 6
- Mg	1.47-1.67
- Control	1.45-1.76
Proportion of PS0 patients (%), range	n = 11
- Mg	20.5-100
- Control	12.1-92.9
Proportion of PS1 patients (%), range	n = 11
- Mg	0-79.6
- Control	7.1-87.8
Proportion of PS2 patients (%), range	n = 11
- Mg	0-16.7
- Control	0-18.8
Countries (n)	Japan (14), UK (1)
Number of centers, n	
- Single center	16
- Multicenter	0
Design, n	
- Prospective cohort study	4
- Retrospective cohort study	11
Timing of data collection, n	
- Prospective	5
- Retrospective	11
Type of outcome classification, n	
- CTCAE	12
- RIFLE	3
Sampling method, n	
- Consecutive	2
- Systematic	2
- Not described	11
Dose of magnesium (mEq), n	
- 8	7
- 20	4
- 25	4
Mean/median age (years), range	n = 15
- Mg	53-71
- Control	52-67
Body mass index (kg/m^2), range	n = 3
- Mg	21.0-21.9
- Control	20.1-21.4
Proportion of thoracic localization, range	n = 15
- Mg	0-100
- Control	0-100
Proportion of gynecological localization, range	n = 15
- Mg	0-100
- Control	0-100

Proportion of digestive localization (%), range	n = 15
- Mg	0-100
- Control	0-100
Proportion of head and neck localization (%), range	n = 15
- Mg	0-100
- Control	0-100
Proportion of urological localization (%), range	n = 15
- Mg	0-38.5
- Control	0-11.8

Supplementary Table 4. **Summary of the meta-analysis results** (all CIA grades confounded, and by magnesium dose).

	Estimate				**Heterogeneity**			**P Harbord test**	**P difference**
	Pooled OR (95%CI)	**95% prediction interval**	**N studies**	**P value**	**H (95%CI)**	**I^2 (95%CI)**	**P value**		
Overall	0.25 (0.20-0.33)	0.20-0.34	15	< 0.0001	1.0 (1.0-1.4)	0.0 (0.0-50.2)	0.523	0.747	-
By Magnesium dose (mEq)									
- 8	0.23 (0.16-0.34)	0.14-0.38	7	< 0.0001	1.0 (1.0-1.3)	0.0 (0.0-40.3)	0.817	0.408	0.344
- 20	0.13 (0.06-0.29)	0.02-0.74	4	< 0.0001	1.0 (1.0-1.3)	0.0 (0.0-44.5)	0.843	0.797	
- 25	0.28 (0.14-0.54)	0.02-3.15	4	0.0002	1.4 (1.0-2.4)	45.7 (0.0-81.9)	0.137	0.174	

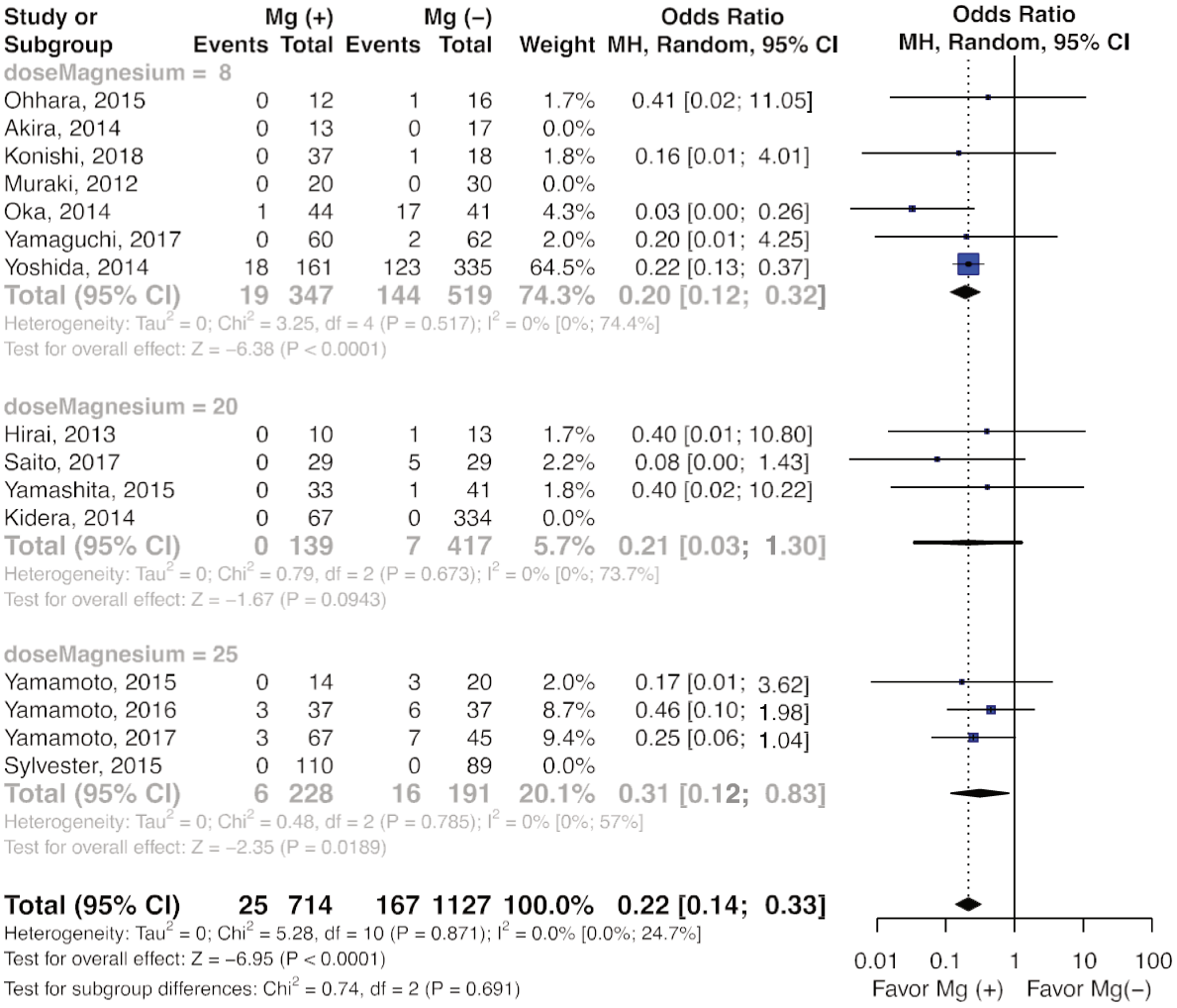
CI: confidence interval; OR: Odds ratio

Supplementary Table 5. Summary of the metaregression results (for grade 1 CIA)

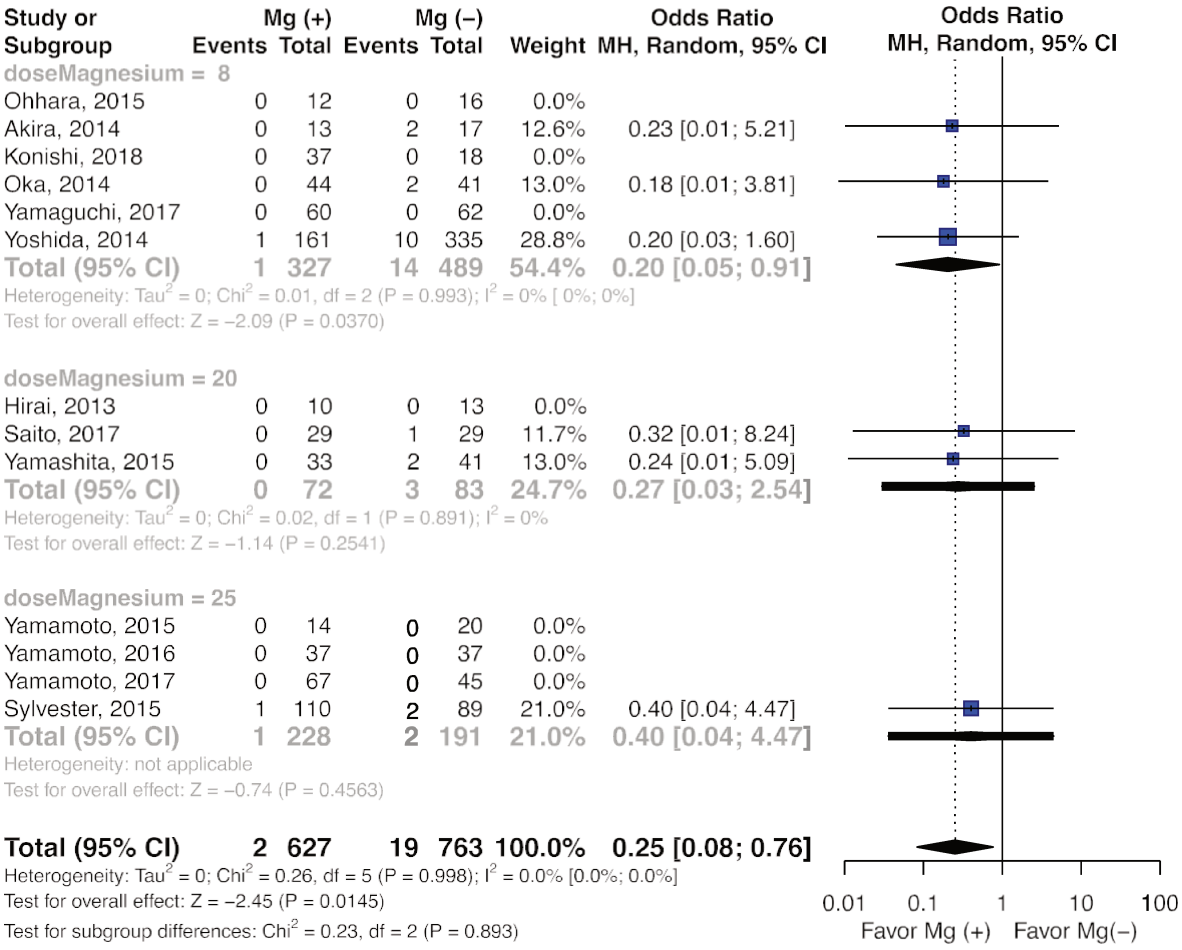
	Number of studies	P value	Coefficient	95%CI (lower)	95%CI (upper)
Dose magnesium (reference = 8 mEq)	12	0.025			
- 20			-0.6482	2.3256	1.0292
- 25			-1.7369	-2.9961	-0.4777
Age	10	0.213			
- Mg			0.0441	-0.3271	0.4153
- Control			0.1330	-0.1713	0.4374
Proportion of male patients	12	0.158			
- Mg			0.0707	-0.1638	0.0497
- Control			0.0570	-0.0345	0.1760
Proportion of pulmonary localisation	11	0.125			
- Mg			0.1222	-0.0613	0.3057
- Control			-0.1098	-0.2912	0.0717
Proportion of digestive localisation	11	0.546			
- Mg			0.0409	-0.0352	0.1170
- Control			-0.0482	-0.1342	0.0377
Proportion of Ps0 patients	8	0.019			
- Mg			0.0507	-0.1132	0.2146
- Control			-0.0855	-0.2362	0.0653
Proportion of Ps1 patients	8	0.015			
- Mg			-0.0706	-0.2338	0.0926
- Control			0.1062	-0.0483	0.2606
Proportion of Ps2 patients	8	0.831			
- Mg			-0.2616	-1.1577	0.6346
- Control			0.1494	-0.6784	0.9772
Proportion of Pemetrexed co-administration	10	0.493			
- Mg			0.0989	-0.1004	0.2982
- Control			-0.1407	-0.5490	0.2677
Proportion of Etoposide co-administration	10	0.034			
- Mg			-0.1813	-0.4268	0.0642
- Control			0.2366	0.0098	0.4634
Proportion of Pyrimidine analogs* co-administration	10	0.311			
- Mg			-0.1473	-0.3387	0.0440
- Control			0.1449	-0.0469	0.3367
Proportion of Taxane co-administration	10	0.895			

- Mg			-0.0152	-0.0810	0.0507
- Control			0.0129	-0.0564	0.0822
Proportion of Irinotecan co-administration	10	0.795			
- Mg			-0.0327	-0.2277	0.1623
- Control			0.0120	-0.1564	0.1804
Proportion of Vinorelbine co-administration	10	0.104			
- Mg			0.0600	-0.0317	0.1518
- Control			-0.0248	-0.1122	0.0626
Proportion of concomitant radiotherapy	5	0.407			
- Mg			0.0235	-0.0396	0.0867
- Control			-0.0312	-0.0823	0.0199
Cisplatin cumulative dose	11	0.166			
- Mg			-0.2278	-0.4846	0.0290
- Control			0.2471	-0.0589	0.5530
Number of chemotherapy courses	8	0.262			
- Mg			-0.5536	-1.9086	0.8015
- Control			-0.2844	-1.4681	0.8993

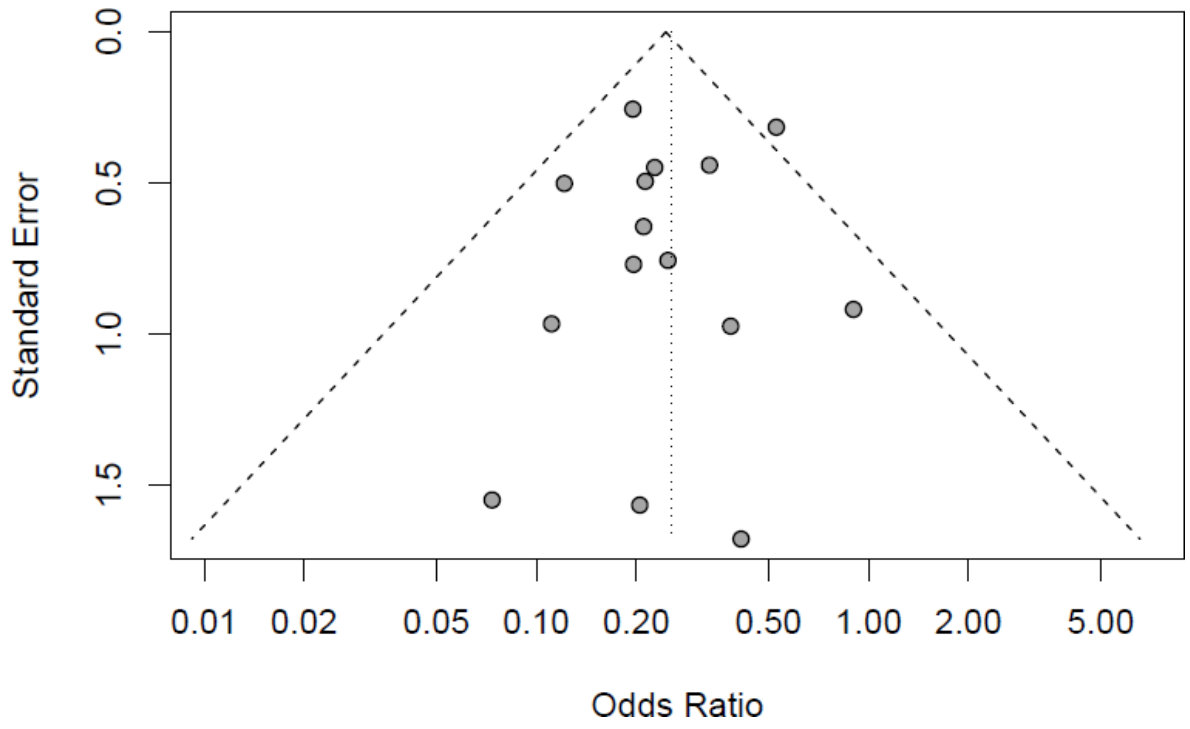
Mg : magnesium group ; Ps : performance status index
*Pyrimidine analogs : 5fluoro-uracil and gemcitabine



Supplementary figure 1. Magnesium supplementation and risk of grade 2 CIA (by magnesium dose, mEq).



Supplementary figure 2. Magnesium supplementation and risk of grade 3 CIA (by magnesium dose, mEq).



Supplementary figure 3. Funnel plot of the studies included in the meta-analysis

DISCUSSION

Résumé des principaux résultats

Malgré plus de cinquante années d'utilisation du Cisplatine chez l'homme dans diverses pathologies cancéreuses, il n'existe à ce jour pas de méthode universellement reconnue pour prévenir l'effet indésirable très invalidant que représente la néphrotoxicité, en dehors de l'hydratation intraveineuse par sérum salé. D'ailleurs, bien que recommandée et reconnue de tou(te)s, cette méthode de prévention repose avant tout sur les premières observations expérimentales (14,16,17,34–36) et n'a jamais fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé à proprement parler, si bien qu'il n'existe aujourd'hui aucun protocole d'hydratation standardisé dans les recommandations internationales.(21)

Au total, la revue systématique de la littérature depuis 1978 a mis en évidence 21 méthodes de prévention différentes décrites chez l'homme (Tab.1 de l'article, p44-47). Ces techniques de prévention visent soit à améliorer l'élimination rénale du Cisplatine (notamment par l'inhibition d'OCT2), soit à limiter un des mécanismes physiopathologiques identifiés à l'origine de la toxicité rénale du Cisplatine (modification de l'hémodynamique intra-rénale, anti-oxydants et anti-inflammatoires). La validation de l'une de ces méthodes comme protecteur rénal efficace se heurte à de multiples écueils : présence de multiples biais méthodologiques, peu d'études ou résultats discordants, et enfin une hétérogénéité importante dans la définition même du critère de jugement principal.

En effet, ce dernier obstacle est le plus limitant dans l'interprétation des résultats d'un bon nombre de ces travaux de recherche : la définition de l'insuffisance rénale a profondément évolué lors des vingt dernières années, reposant initialement sur des biomarqueurs sanguins/urinaires pour aboutir plus récemment à des classifications standardisées telles que AKIN, RIFLE ou plus récemment celle recommandée par KDIGO 2012 (Figure 5).(37,38)

Grade de sévérité	Critère sur la créatininémie	Critère sur la diurèse
IRA Grade 1	Augmentation de la créatininémie ≥ 26 µmol/L en 48h **OU** Augmentation de la créatininémie ≥ 1,5-2 fois le niveau de référence en 7 jours	Volume de diurèse < 0,5 mL/kg/h pendant 6 heures consécutives
IRA Grade 2	Augmentation de la créatininémie ≥ 2-3 fois le niveau de référence en 7 jours	Volume de diurèse < 0,5 mL/kg/h pendant 12 heures consécutives
IRA Grade 3	Augmentation de la créatininémie ≥ 3 fois le niveau de référence en 7 jours **OU** Augmentation de la créatininémie ≥ 354 µmol/L **OU** Initiation de l'épuration extra-rénale	Volume de diurèse < 0,3 mL/kg/h pendant 24 heures consécutives **OU** Anurie pendant 12 heures

Figure 5. Classification KDIGO 2012 de l'insuffisance rénale aiguë

Ces définitions standardisées, par leur reproductibilité, permettent de comparer et éventuellement d'associer les études pour une méta-analyse.

A l'issue de la revue systématique, la méthode de prévention reposant sur l'administration de magnésium s'est notamment détachée par le nombre d'études qui s'y sont intéressées (15 études observationnelle et 1 essai randomisé contrôlé) et l'utilisation, dans ces travaux, d'une définition standardisée de l'insuffisance rénale aiguë. Pour ces raisons, nous avons conduit une méta-analyse sur l'association entre la co-administration systématique de magnésium et le risque d'insuffisance rénale aiguë liée au Cisplatine. Les résultats de cette méta-analyse, surprenants et très encourageants, soulignent l'effet néphroprotecteur du magnésium sur la toxicité rénale du Cisplatine avec une association statistiquement très significative (OR [IC95%] : 0,24 [0,19; 0,32]) (Fig.2 de l'article, p41).

Discussion des résultats de la méta-analyse

En épidémiologie, lorsqu'il s'agit de discuter le lien direct entre une exposition et un outcome, correspondant ici respectivement à la supplémentation en magnésium et à l'insuffisance rénale aiguë liée au Cisplatine, nous pouvons avoir recours aux critères de causalité de Bradford-Hill.(39)

Nous proposons donc de discuter nos résultats, à la lumières de ses 5 critères majeurs :

- Temporalité : le critère indispensable est celui de la chronologie, confirmant que l'exposition a bien eu lieu avant le critère de jugement principal d'intérêt. Toutes les études incluses dans la méta-analyse font état d'une administration de magnésium au sein du protocole d'hydratation intraveineuse accompagnant l'administration de Cisplatine, ce qui permet de valider ce critère.
- Force de l'association : pour affirmer un lien de causalité, l'association entre l'exposition et l'outcome doit être forte sur le plan statistique, ce que l'on peut confirmer au regard des odds ratios présentés dans les résultats de la méta-analyse, et de la réduction de plus de 75% du risque d'insuffisance rénale aiguë au Cisplatine (tous grades confondus) ; ce d'autant que l'on retrouve quasiment les mêmes résultats dans les analyses de sous-groupes pour les IRA de grades 2 et 3 (Tab.2 de l'article, p48; Suppl. Fig 1-2, p57-58).
- Substrat physiopathologique : il existe une explication expérimentale pour justifier du lien entre magnésium et toxicité rénale du Cisplatine. En effet, cette molécule est capable d'induire une hypomagnésémie dans près de 80% des cas après administration, elle-même responsable d'une surexpression d'OCT2 (= afflux de Cisplatine en intra-tubulaire) et d'une restriction d'expression de MATE1 (= diminution de l'efflux de Cisplatine) à la surface des cellules tubulaires proximales du rein. Cela a pour conséquence d'exacerber l'accumulation intra-tubulaire de Cisplatine et d'aggraver le risque de toxicité tubulaire, elle-même facteur favorisant l'hypomagnésémie et dessinant un véritable cercle vicieux (Fig.4 de l'article, p43). Enfin, il a même été montré chez le rat que corriger cette hypomagnésémie pouvait induire une réversibilité des lésions de toxicité rénale du Cisplatine.(40,41)
- Relation dose-effet : autre critère qui vient valider l'hypothèse d'une relation causale.

Bien qu'elle ne soit pas évidente à travers nos résultats, la relation dose-effet apparaît notamment quand l'on regarde de plus près l'association entre l'administration de magnésium et le risque d'IRA de grade 1 (Fig.3, p42). Alors que pour les faibles doses de magnésium (8 mEq, équivalent à 1g), elle n'apparait pas significative sur le plan statistique, elle le devient pour les doses les plus élevées (25 mEq, environ 3g).

- Reproductibilité : dernier critère que nous étudierons, et le critère le moins évident au regard de nos résultats. Parmi les 15 études incluses dans la méta-analyse, 14 correspondent à des travaux de recherche menés au Japon, et seulement une seule réalisée au Royaume-Uni. Néanmoins, lors de notre recherche, nous avons trouvé un essai randomisé contrôlé réalisé sur une population de 40 patients polonais, testant l'apport de magnésium dans la prévention de la toxicité rénale du Cisplatine, et dont les résultats semblent être en faveur de cette méthode.(42) Cependant, ces résultats doivent être discutés pour deux raisons : la première est l'absence de recours à une définition standardisée de l'IRA et la seconde, l'absence d'hydratation intraveineuse dans le groupe contrôle ne permettant pas de conclure formellement sur l'effet du magnésium lui-même. Enfin, plus récemment, un abstract a été publié en 2018 concernant un essai randomisé similaire, réalisé sur une population de 71 patients kenyans et dont les résultats semblent également aller dans le même sens.(43)

Au total, à la lumière des critères de causalité de Bradford-Hill, nos résultats plaident en faveur d'un effet néphroprotecteur direct du magnésium grâce à une temporalité cohérente, une association statistique forte et un substrat physiopathologique bien documenté.

Forces et limites de l'étude

Ce travail de recherche est, à notre connaissance, le premier à avoir réalisé une revue systématique des études cliniques sur les méthodes de prévention de la toxicité rénale aiguë du

Cisplatine. Reposant sur une méthodologie conforme aux recommandations, cette étude propose un screening exhaustif de la littérature scientifique sur le sujet. Comme pour toute revue de la littérature, elle reste bien entendu exposée au biais de publication. Elle s'intéresse par ailleurs à une problématique qui concerne une large proportion de patients atteints de cancer, avec un impact majeur sur leur pronostic. Pour ce qui est du travail de méta-analyse, malgré son intérêt pour augmenter la puissance (effectif de près de 2000 patients au total), il repose exclusivement sur des études observationnelles, majoritairement sujettes à des biais, dont certaines sont dotées d'un très faible effectif, et quasi exclusivement sur une population japonaise. Comme évoqué plus haut, on peut ainsi se poser la question de la représentativité de ces résultats. Une notion nécessite néanmoins d'être discutée à ce sujet, celle de la génétique : en effet, certaines études ont pointé l'influence de certains polymorphismes génétiques, notamment d'OCT2 sur la néphrotoxicité et l'ototoxicité du Cisplatine.(44–46) Ces Single Nucleotides Polymorphisms (SNPs), essentiellement étudiés sur des populations asiatiques, pourraient peut être avoir un rôle sur l'effet protecteur du magnésium au sein de cette population, comme déjà décrit pour la metformine et la cimétidine (toutes deux molécules affines de l'OCT2).(47)

Par ailleurs, il convient ici de rappeler que ces résultats semblent s'associer à ceux de l'essai randomisé de Bodnar et al, bien que ses résultats soient également discutables. Enfin, l'absence d'hétérogénéité dans la plupart des analyses statistiques vient confirmer la robustesse de nos résultats à l'épreuve des facteurs de confusion (Suppl. Fig.3, p59).

Seule l'analyse en sous-groupe concernant l'IRA de grade 1 témoigne d'une hétérogénéité significative, ayant justifié la réalisation de méta-régressions. Parmi les rares facteurs responsables de cette hétérogénéité, on retrouvait en premier lieu la dose de magnésium administrée dans les protocoles d'étude (Suppl. Tab.5, p55-56). De surcroît, la négativité de l'ensemble des tests d'Harbord réalisés permet d'écarter le biais lié à la publication des études

de petits effectifs, souvent responsables d'une surestimation de l'effet global d'une association. Il convient enfin de signaler que parmi les études incluses, trois ont associé dans le protocole de traitement à la fois le magnésium et le mannitol, ce qui est sans doute responsable d'une part modérée de confusion résiduelle sur l'interprétation des résultats.

CONCLUSION ET MISE EN PERSPECTIVE DES RESULTATS

Après une revue systématique de la littérature, relativement peu d'études cliniques ont été réalisées dans le domaine de la prévention de la néphrotoxicité aiguë du Cisplatine, eu regard à

la fréquence et à la gravité de cet événement clinique.

Aujourd'hui, la seule méthode de prévention recommandée est le recours à une hydratation intraveineuse par sérum salé isotonique,(30) méthode qui repose sur les premières observations chez l'animal : alors que l'exposition au Cisplatine s'accompagnait de sévères lésions tubulaires, l'apport d'une hydratation intraveineuse importante par sérum salé permettait de réduire la demi-vie du Cisplatine, sa concentration dans les urines et sa durée de transit tubulaire.(34–36)

A la lumière de nos résultats, l'administration concomitante de magnésium peut être également une méthode de prévention très efficace. L'hypomagnésémie est une affection très fréquente, qui toucherait 50% de la population générale aux Etats-Unis, en partie expliquée par une carence d'apport.(48,49) En plus de cela, après l'administration d'une dose de Cisplatine, jusqu'à près de 90% des patients exposés présenteront une hypomagnésémie, en l'absence de supplémentation.(50) Ainsi, nous voyons se dessiner un véritable cercle vicieux qui semble toucher une large population de patients atteints de cancer et traités par Cisplatine : le déficit en magnésium, déjà très fréquent en population générale à l'état basal, est favorisé par l'administration de Cisplatine, exacerbant le risque de toxicité rénale aiguë, entretenant elle-même l'hypomagnésémie par le biais des lésions tubulaires. Trois arguments viennent s'associer aux résultats de notre étude pour appuyer l'intérêt de recourir à la supplémentation systématique en magnésium à titre préventif :

- tout d'abord, il convient d'aborder l'argument économique lorsque l'on met en balance le prix d'une ampoule de magnésium (quelques centimes d'euros) et l'impact d'une insuffisance rénale aiguë en termes de pronostic et de surcoût de prise en charge, notamment si une hospitalisation est indiquée. (51) Au-delà même du coût de l'ampoule de magnésium, un suivi rapproché de la magnésémie est actuellement recommandé après les cures de Cisplatine, afin de supplémenter en cas de déficit. Une administration systématique au moment de la cure de chimiothérapie pourrait également nous

affranchir de ce dosage biologique répété et du coût potentiellement généré.

- ensuite, il s'agit d'un médicament à l'innocuité indiscutable aux doses utilisées dans les différentes études décrites (maximum 3g dans le protocole d'hydratation intraveineuse). D'ailleurs, aucune des études incluses dans la méta-analyse n'a fait état d'un effet indésirable quelconque lié à l'administration de magnésium;
- enfin, en plus de son potentiel néphroprotecteur, le magnésium serait semble-t-il également associé à une action synergique sur l'effet anti-tumoral du Cisplatine.(52) Dans cette étude animale, des souris atteintes de cancer du côlon ont reçu du Cisplatine, en situation ou non de déficit en magnésium. Les expériences ont d'abord confirmé l'effet néphroprotecteur de la correction de l'hypomagnésémie; et de façon surprenante, elles ont également mis en évidence une meilleure efficacité in vitro et in vivo du Cisplatine sur les cellules tumorales, lorsque les souris étaient supplémentées en magnésium.

En conclusion, alors que les recommandations européennes préconisent de surveiller la magnésémie pour une supplémentation en cas de déficit, les résultats de notre étude semblent justifier d'une plus large utilisation du magnésium, de manière systématique en parallèle de l'administration de Cisplatine pour prévenir une potentielle toxicité rénale aiguë. Ces résultats très encourageants pourraient justifier la réalisation d'un essai randomisé à grande échelle, afin d'en confirmer également la portée sur une population de patients européens.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of cell division in Escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. Nature. 13 févr 1965;205:698‑9.
2. Rancoule C, Guy J-B, Vallard A, Ben Mrad M, Rehailia A, Magné N. Les 50 ans du cisplatine. Bulletin du Cancer. 1 févr 2017;104(2):167‑76.
3. Gonzalez VM, Fuertes MA, Alonso C, Perez JM. Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? Mol Pharmacol. avr 2001;59(4):657‑63.
4. Berndtsson M, Hägg M, Panaretakis T, Havelka AM, Shoshan MC, Linder S. Acute apoptosis by cisplatin requires induction of reactive oxygen species but is not associated with damage to nuclear DNA. Int J Cancer. 1 janv 2007;120(1):175‑80.

5. Mandic A, Hansson J, Linder S, Shoshan MC. Cisplatin induces endoplasmic reticulum stress and nucleus-independent apoptotic signaling. J Biol Chem. 14 mars 2003;278(11):9100‑6.
6. Liu JJ, Lu J, McKeage MJ. Membrane transporters as determinants of the pharmacology of platinum anticancer drugs. Curr Cancer Drug Targets. oct 2012;12(8):962‑86.
7. Sprowl JA, Ness RA, Sparreboom A. Polymorphic transporters and platinum pharmacodynamics. Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28(1):19‑27.
8. Bajorin DF, Bosl GJ, Alcock NW, Niedzwiecki D, Gallina E, Shurgot B. Pharmacokinetics of cis-diamminedichloroplatinum(II) after administration in hypertonic saline. Cancer Res. nov 1986;46(11):5969‑72.
9. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, Gelevert T, Alt F, Uges DR, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. Lancet. 25 mars 2000;355(9209):1075‑6.
10. Reece PA, Stafford I, Abbott RL, Anderson C, Denham J, Freeman S, et al. Two- versus 24-hour infusion of cisplatin: pharmacokinetic considerations. J Clin Oncol. févr 1989;7(2):270‑5.
11. Los G, Mutsaers PH, Lenglet WJ, Baldew GS, McVie JG. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. Cancer Chemother Pharmacol. 1990;25(6):389‑94.
12. Winter C, Albers P. Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. janv 2011;7(1):43‑53.
13. Scherpereel A, Wallyn F, Albelda SM, Munck C. Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. Lancet Oncol. 2018;19(3):e161‑72.
14. Lippman AJ, Helson C, Helson L, Krakoff IH. Clinical trials of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875). Cancer Chemother Rep. avr 1973;57(2):191‑200.
15. Higby DJ, Wallace HJ, Holland JF. Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875): a phase I study. Cancer Chemother Rep. déc 1973;57(4):459‑63.
16. Goldstein RS, Mayor GH. Minireview. The nephrotoxicity of cisplatin. Life Sci. 14 févr 1983;32(7):685‑90.
17. Broe ME de, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA. Clinical Nephrotoxins: Renal Injury from Drugs and Chemicals. Springer Science & Business Media; 2007. 719 p.
18. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. Am J Med. août 1978;65(2):307‑14.
19. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. Kidney Int. mai 2008;73(9):994‑1007.
20. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. Am J Kidney Dis. nov 1986;8(5):368‑79.
21. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. Oncologist. 2017;22(5):609‑19.
22. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. Am J Med Sci. août 2007;334(2):115‑24.
23. dos Santos NAG, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. Arch Toxicol. août 2012;86(8):1233‑50.
24. Knox RJ, Friedlos F, Lydall DA, Roberts JJ. Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs: evidence that cis-diamminedichloroplatinum(II) and cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA. Cancer Res. avr 1986;46(4 Pt 2):1972‑9.
25. Wheate NJ, Walker S, Craig GE, Oun R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic

and in clinical trials. Dalton Trans. 21 sept 2010;39(35):8113‑27.
26. Mizuno T, Ishikawa K, Sato W, Koike T, Kushida M, Miyagawa Y, et al. The risk factors of severe acute kidney injury induced by cisplatin. Oncology. 2013;85(6):364‑9.
27. Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. Cancer Chemother Pharmacol. 1997;40(4):293‑308.
28. Miyoshi T, Misumi N, Hiraike M, Mihara Y, Nishino T, Tsuruta M, et al. Risk Factors Associated with Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Patients with Advanced Lung Cancer. Biol Pharm Bull. 2016;39(12):2009‑14.
29. Yamamoto Y, Watanabe K, Matsushita H, Tsukiyama I, Matsuura K, Wakatsuki A. Multivariate analysis of risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity in gynecological cancer. J Obstet Gynaecol Res. 1 déc 2017;43(12):1880‑6.
30. Launay-Vacher V, Rey J-B, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Cancer Chemother Pharmacol. 1 mai 2008;61(6):903‑9.
31. Lebwohl D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. Eur J Cancer. sept 1998;34(10):1522‑34.
32. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. Semin Nephrol. sept 2003;23(5):460‑4.
33. Ishitsuka R, Miyazaki J, Ichioka D, Inoue T, Kageyama S, Sugimoto M, et al. Impact of acute kidney injury defined by CTCAE v4.0 during first course of cisplatin-based chemotherapy on treatment outcomes in advanced urothelial cancer patients. Clin Exp Nephrol. août 2017;21(4):732‑40.
34. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer. avr 1977;39(4):1372‑81.
35. Frick GA, Ballentine R, Driever CW, Kramer WG. Renal excretion kinetics of high-dose cis-dichlorodiammineplatinum(II) administered with hydration and mannitol diuresis. Cancer Treat Rep. janv 1979;63(1):13‑6.
36. Daugaard G, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity. A review. Cancer Chemother Pharmacol. 1989;25(1):1‑9.
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl (2012). mars 2012;2(1):6.
38. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. Kidney Int. janv 2015;87(1):62‑73.
39. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med. mai 1965;58:295‑300.
40. Yokoo K, Murakami R, Matsuzaki T, Yoshitome K, Hamada A, Saito H. Enhanced renal accumulation of cisplatin via renal organic cation transporter deteriorates acute kidney injury in hypomagnesemic rats. Clin Exp Nephrol. déc 2009;13(6):578‑84.
41. Solanki MH, Chatterjee PK, Gupta M, Xue X, Plagov A, Metz MH, et al. Magnesium protects against cisplatin-induced acute kidney injury by regulating platinum accumulation. Am J Physiol Renal Physiol. 15 août 2014;307(4):F369-384.
42. Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, Synowiec A, Szarlej-Wcisło K, Szczylik C. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. Eur J Cancer. nov 2008;44(17):2608‑14.

43. Abstracts. J Oncol Pharm Pract. 1 juin 2018;24(4_suppl):1‑17.
44. Lanvers-Kaminsky C, Sprowl JA, Malath I, Deuster D, Eveslage M, Schlatter E, et al. Human OCT2 variant c.808G>T confers protection effect against cisplatin-induced ototoxicity. Pharmacogenomics. 2015;16(4):323‑32.
45. Iwata K, Aizawa K, Kamitsu S, Jingami S, Fukunaga E, Yoshida M, et al. Effects of genetic variants in SLC22A2 organic cation transporter 2 and SLC47A1 multidrug and toxin extrusion 1 transporter on cisplatin-induced adverse events. Clin Exp Nephrol. déc 2012;16(6):843‑51.
46. Qian C-Y, Zheng Y, Wang Y, Chen J, Liu J-Y, Zhou H-H, et al. Associations of genetic polymorphisms of the transporters organic cation transporter 2 (OCT2), multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1), and ATP-binding cassette subfamily C member 2 (ABCC2) with platinum-based chemotherapy response and toxicity in non-small cell lung cancer patients. Chin J Cancer. 02 2016;35(1):85.
47. Wang Z-J, Yin OQP, Tomlinson B, Chow MSS. OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine. Pharmacogenet Genomics. juill 2008;18(7):637‑45.
48. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? Nutr Rev. mars 2012;70(3):153‑64.
49. Vaquero MP. Magnesium and trace elements in the elderly: intake, status and recommendations. J Nutr Health Aging. 2002;6(2):147‑53.
50. Li F, Livingston MJ, Dong Z. Protection of kidneys by magnesium in cisplatin chemotherapy: a fight between two metals. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 1 oct 2017;313(4):F955‑6.
51. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. JASN. 11 janv 2005;16(11):3365‑70.
52. Kumar G, Solanki MH, Xue X, Mintz R, Madankumar S, Chatterjee PK, et al. Magnesium improves cisplatin-mediated tumor killing while protecting against cisplatin-induced nephrotoxicity. Am J Physiol Renal Physiol. 1 août 2017;313(2):F339‑50.

AUTEUR : Nom : HAMROUN **Prénom : Aghilès**

Date de Soutenance : 3 Mai 2019

Titre de la Thèse : Prévention de l'insuffisance rénale aiguë secondaire à l'administration de Cisplatine - revue systématique et méta-analyse

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Néphrologie

DES + spécialité : Néphrologie

Mots-clés : insuffisance rénale aiguë, cisplatine, néphroprotection, magnésium

Résumé :

Contexte. L'insuffisance rénale aiguë liée au Cisplatine (IRA-C) est un effet indésirable grave qui concerne près d'un tiers des patients exposés, et ce malgré toutes les précautions actuellement recommandées. L'objectif principal de ce travail est de rechercher de potentielles méthodes de prévention de cet effet indésirable.
Méthodes. Nous avons recherché sur Pubmed, Embase et Web of Science, entre le 1er Janvier 1978 et le 1er Janvier 2018, tout type d'étude sans restriction de langue, ayant eu pour objet une méthode de prévention de l'IRA-C chez l'adulte recevant au moins une cure de Cisplatine. Le critère de jugement principal est l'insuffisance rénale aiguë, telle que définie par la classification AKI-KDIGO de 2012. En cas d'hétérogénéité trop importante entre les études, les résultats ont été exprimés sous la forme d'une revue narrative de la littérature. Lorsque les données l'ont permis, nous avons réalisé une méta-analyse à effet aléatoire, dont les résultats sont exprimés sous la forme d'odds ratios et d'intervalle de confiance à 95%. L'hétérogénéité entre les études a été quantifiée (I^2) et des méta-régressions ont été réalisées pour étudier les potentielles sources d'hétérogénéité. Cette étude est enregistrée dans PROSPERO, CRD42018090612.
Résultats. Parmi les 4520 études éligibles, 51 articles remplissant les critères d'inclusion ont été incorporées dans la revue, correspondant à 21 méthodes de prévention différentes. Une méta-analyse a pu être réalisée à partir de 15 études observationnelles s'intéressant à la co-administration de magnésium (1841 patients), avec la mise en évidence d'un effet très significatif sur la prévention de l'IRA-C, tous grades confondus (OR=0.24, [0.19-0.32], I^2 =0.0%). Des résultats similaires sont retrouvés pour les IRA-C de grades 2 et 3 (OR=0.22, [0.14-0.33], I^2 =0.0% and OR=0.25, [0.08-0.76], I^2 =0.0%, respectivement).
Conclusion. Alors qu'une méthode de prévention n'a fait état jusque-là d'une efficacité indiscutable, nos résultats mettent en lumière le potentiel intérêt d'une supplémentation en magnésium afin de prévenir la néphrotoxicité aiguë du Cisplatine.

Composition du Jury :

Président : Professeur Hazzan

Assesseurs : Professeur Scherpereel, Professeur Glowacki et Docteur Provôt