

Clcr = creatinineklaring, HDAC = high dose cytarabine

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			

Overig Kintzel PE ea. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. Cancer Treat Rev. 1995;21: 33–64. Review (refereert aan Damon 1989)	Opmerkingen The metabolite I-β-D-arabinofuranosyluracil is eliminated by the kidneys, therefore, its accumulation in the presence of impaired renal function may contribute to the potential for central nervous system insult either due to greater inhibition of cytidine deaminase leading to increased levels of cytarabine triphosphate in the cerebrospinal fluid or due to a direct neurotoxic effect. Doseringsadviezen cytarabine hogedosis therapie (1-3 g/m ²): Clcr 60 ml/min: 60% van de keerdosis Clcr 45 ml/min: 50% van de keerdosis Clcr 30 ml/min: niet aanbevolen, overweeg alternatief. There currently exists no pharmacokinetic rationale or clinical evidence to support dose reduction of standard dose cytarabine (100-200 mg/m ² /24 h) in the presence of impaired renal function.																		
Damon LE ea. The association between High-Dose Cytarabine Neurotoxicity and Renal Insufficiency. Journal of Clinical Oncology. 1989;10: 1563–68.	Incidentie neurotoxiciteit bij cytarabine hogedosis therapie (2-3 g/m ² per dosis elke 12 uur; retrospectieve analyse). Bij patiënten met verminderde nierfunctie trad tijdens 16 van de 26 kuren (62%) neurotoxiciteit op versus 10 van de 121 kuren (8%) bij patiënten met normale nierfunctie. Table 3. Estimated Creatinine Clearance and HDAC Neurotoxicity <table><tr><th>Creatinine Clearance Range (mL/min)</th><th>No. of Courses Neurotoxic/Total Treatment Courses (%)</th><th>P</th></tr><tr><td>0-19</td><td>4/4 (100)</td><td>< .001*</td></tr><tr><td>20-39</td><td>6/7 (86)</td><td>< .001*</td></tr><tr><td>40-59</td><td>6/10 (60)</td><td>< .001*</td></tr><tr><td>0-59</td><td>16/21 (76)</td><td>< .001*</td></tr><tr><td>> 60</td><td>10/126 (8)</td><td></td></tr></table> *Compared with > 60 mL/min group. Auteurs: Our data demonstrate that patients receiving HDAC during periods of renal insufficiency are at increased risk for developing both mild and severe neurotoxicity. Renal insufficiency in our patients was a risk factor independent of other described neurotoxicity risk factors (ie, age, gender, CNS status, and cumulative HDAC dose).	Creatinine Clearance Range (mL/min)	No. of Courses Neurotoxic/Total Treatment Courses (%)	P	0-19	4/4 (100)	< .001*	20-39	6/7 (86)	< .001*	40-59	6/10 (60)	< .001*	0-59	16/21 (76)	< .001*	> 60	10/126 (8)	
Creatinine Clearance Range (mL/min)	No. of Courses Neurotoxic/Total Treatment Courses (%)	P																	
0-19	4/4 (100)	< .001*																	
20-39	6/7 (86)	< .001*																	
40-59	6/10 (60)	< .001*																	
0-59	16/21 (76)	< .001*																	
> 60	10/126 (8)																		
Smith ea. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. J Clin Oncol. 1997;15:833-9.	Retrospectieve analyse van patiënten met acute myeloïde leukemie (AML; n=256) behandeld met cytarabine ≥ 2 g/m ² per dosis. 56 patiënten hadden een verminderde nierfunctie (Clcr < 60 ml/min). Incidentie neurotoxiciteit: Verminderde nierfunctie en cytarabine 2dd 3 g/m ² (n=27): 70% Verminderde nierfunctie en cytarabine 2dd 2 g/m ² (n=15): 24% Verminderde nierfunctie en cytarabine 1dd ≥ 2 g/m ² (n=14): 0 % Normale nierfunctie en cytarabine 2dd ≥ 2 g/m ² (n=66): 7% Bij de patiënten met verminderde nierfunctie en cytarabine 2dd waarbij doseringsaanpassing nodig was volgens het algoritme, trad bij 0% neurotoxiciteit op in de groep waarbij de dosering werd aangepast (n=11) tov 45% in de groep waarbij de dosering niet werd aangepast (n=110). In 58 patients with renal impairment receiving HDAC as initial therapy for de novo AML, there was no impact of dose or schedule modification on complete remission rate: 24 of 36 (67%) unmodified twice-daily patients versus 11 of 14 (78%) once-daily																		

	patients versus seven of eight (87%) modified twice-daily patients. Auteurs: our current study provides additional evidence that renal impairment is the most significant risk factor for the development of neurotoxicity during the administration of twice-daily HDAC. The risk of HDAC neurotoxicity can be reduced by the following: • routinely reducing the cytarabine dose from 3 to 2 g/m² per dose; • modifying the cytarabine dose based on daily creatinine values; ○ serumcreatinine 1.5-1.9 mg/dl of toename van 0.5-1.2 mg/dl: dosering verlagen naar 1 g/m² per dosis ○ serumcreatinine ≥ 2 mg/dl of toename van > 1.2 mg/dl: dosering verlagen naar 0.1 g/m²/dag als continue infuus. • administering HDAC on a once-daily rather than twice-daily schedule.
Chim CS ea. Cerebellar toxicity with medium-dose cytarabine in a young patient with renal insufficiency. Am J Hematol. 1996 ;53:208. Medium dose	Case report. Neurotoxiciteit trad op bij een vrouw (40) met verminderde nierfunctie (creatinine 285 mmol/l) na cytarabine 500 mg/m² 2 maal daags gedurende 4 dagen. . Naast de behandeling met cytarabine kreeg zij ook mitoxantron 12 mg/m² gedurende 3 dagen. Na het staken van de behandeling namen de neurologische verschijnselen weer af. Auteurs: This case therefore illustrates that neurological toxicity may develop even in young patients at lower doses of Ara-C in renal insufficiency, underscoring the importance of careful monitoring of patients with impaired renal function who are receiving Ara-C of higher than conventional doses. Immediate cessation of Ara-C on development of signs of cerebellar toxicity is compatible with full neurological recovery.
SPC cytarabine Hospira 07-06-2021.	Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moet het geneesmiddel met voorzichtigheid en in een lagere dosis worden gegeven.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

-

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Ja	50 ml/min	27 september 2021