

Yüksek Doz MTX: Endikasyonları, Uygulama Yöntemi, Yan Etki Yönetimi

Gökhan Özgür

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

4. Hematolojik Onkoloji Kongresi, 16-17 Eylül 2017, K.K.T.C.

İlaç?

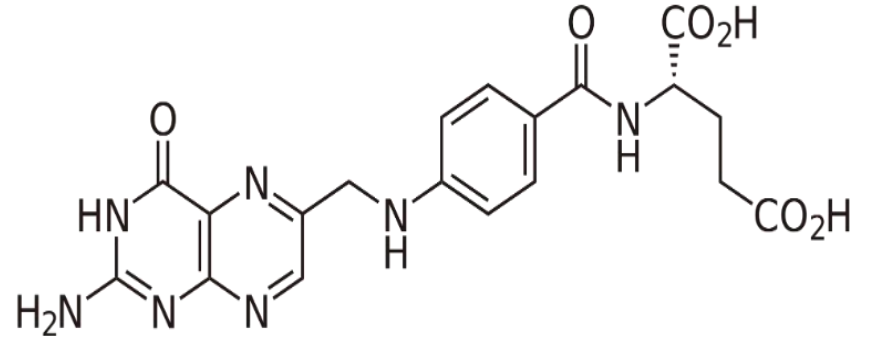
- Belirli bir hedefe bağlanarak biyolojik etkinlik gösteren doğal, yarı sentetik ya da sentetik kimyasal ya da biyolojik ürünler...

Yeni ilaç geliştirme

- İlaç tasarımı
 - Hesaplamalı yöntemlerle tasarım
 - Yeniden konumlandırma

Folik asit

- Vitamin B9
- Çok sık kullanıyoruz



Bir ilacın hikayesi...



Dr. Yellapragada Subbarow
1895-1948



Dr. Sidney Farber
1903-1973

Yellapragada Subbarow

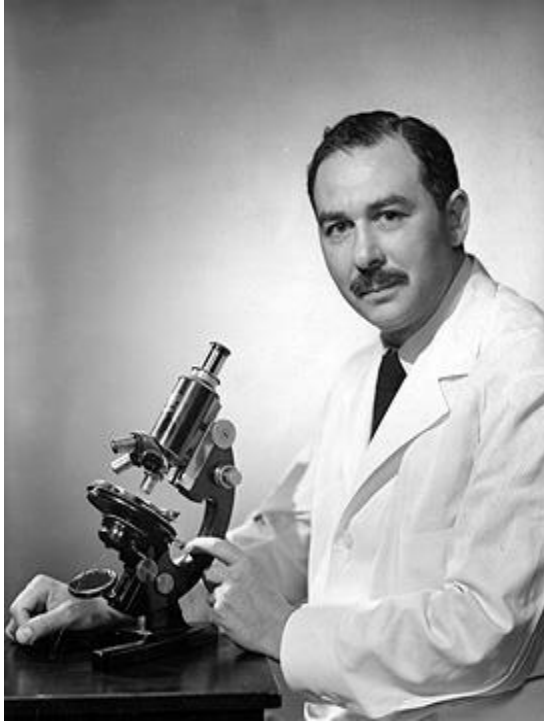


Dr. Yellapragada Subbarow
1895-1948

- Hindistan doğumlu
- Harvard Tıp Fakültesi mezunu
 - Akademik kadro yok
 - Green card yok
- ATP molekülünün enerji kaynağı olduğunu keşfediyor
- Tetrasiklini keşfediyor
- Folik asit ve antagonistlerini sententezliyor

Miracle Man of Miracle Drugs

Sidney Farber



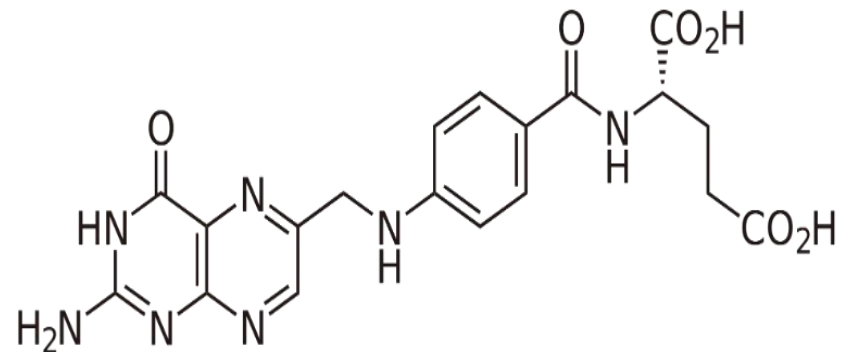
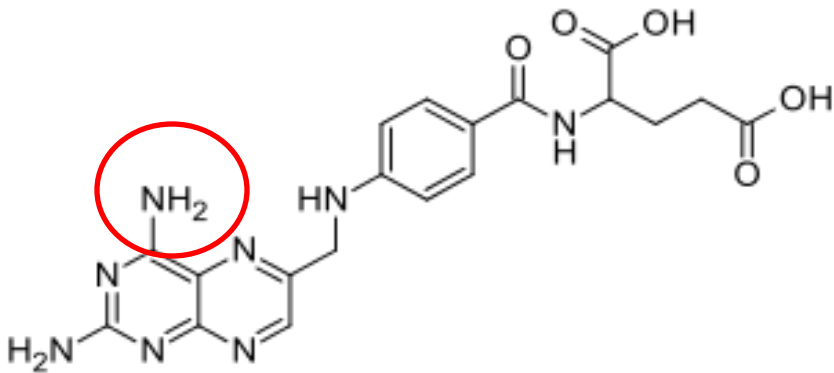
Dr. Sidney Farber
1903-1973

- New York doğumlu
- Harvard Tıp Fakültesi mezunu
- Pediatrik patoloğ olarak uzmanlaşıyor.

The father of modern chemotherapy

Metotreksat

- Tasarlanmış bir ilaç
- Aminopterin (4-aminopteroik asit)
- Folat antagonisti
 - Folik asitin 4 amino analogu
 - Dr. Yellapragada Subbarow



The New England Journal of Medicine

Copyright, 1948, by the Massachusetts Medical Society

Volume 238

JUNE 3, 1948

Number 23

**TEMPORARY REMISSIONS IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN PRODUCED BY
FOLIC ACID ANTAGONIST, 4-AMINOPTEROYL-GLUTAMIC ACID (AMINOPTERIN)***

SIDNEY FARBER, M.D.,† LOUIS K. DIAMOND, M.D.,‡ ROBERT D. MERCER, M.D.,§
ROBERT F. SYLVESTER, JR., M.D.,¶ AND JAMES A. WOLFF, M.D.||

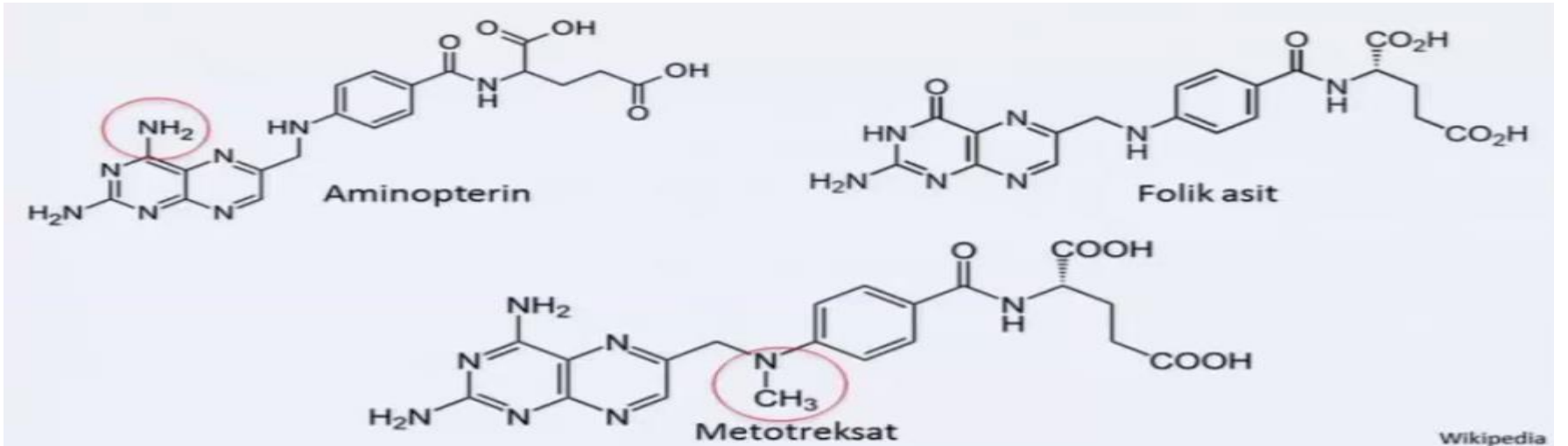
BOSTON

Sidney Farber



Bir ilaç hikayesi...Metotreksat

- Tasarlanmış bir ilaç
 - Ametoprin-Metotreksat
 - Daha kolay sentezleniyor
 - Daha az toksik
 - Daha etkili

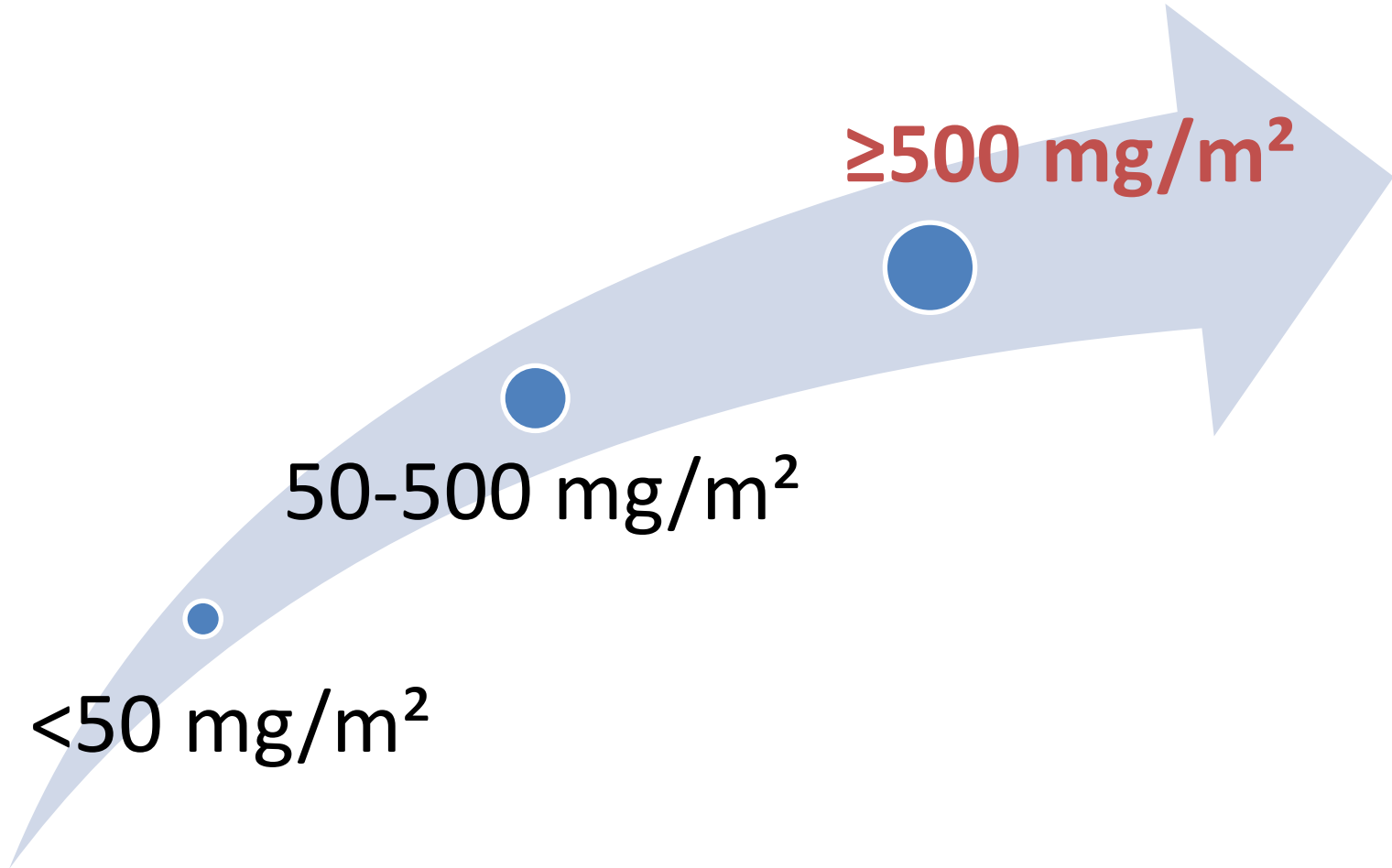


Metotreksat

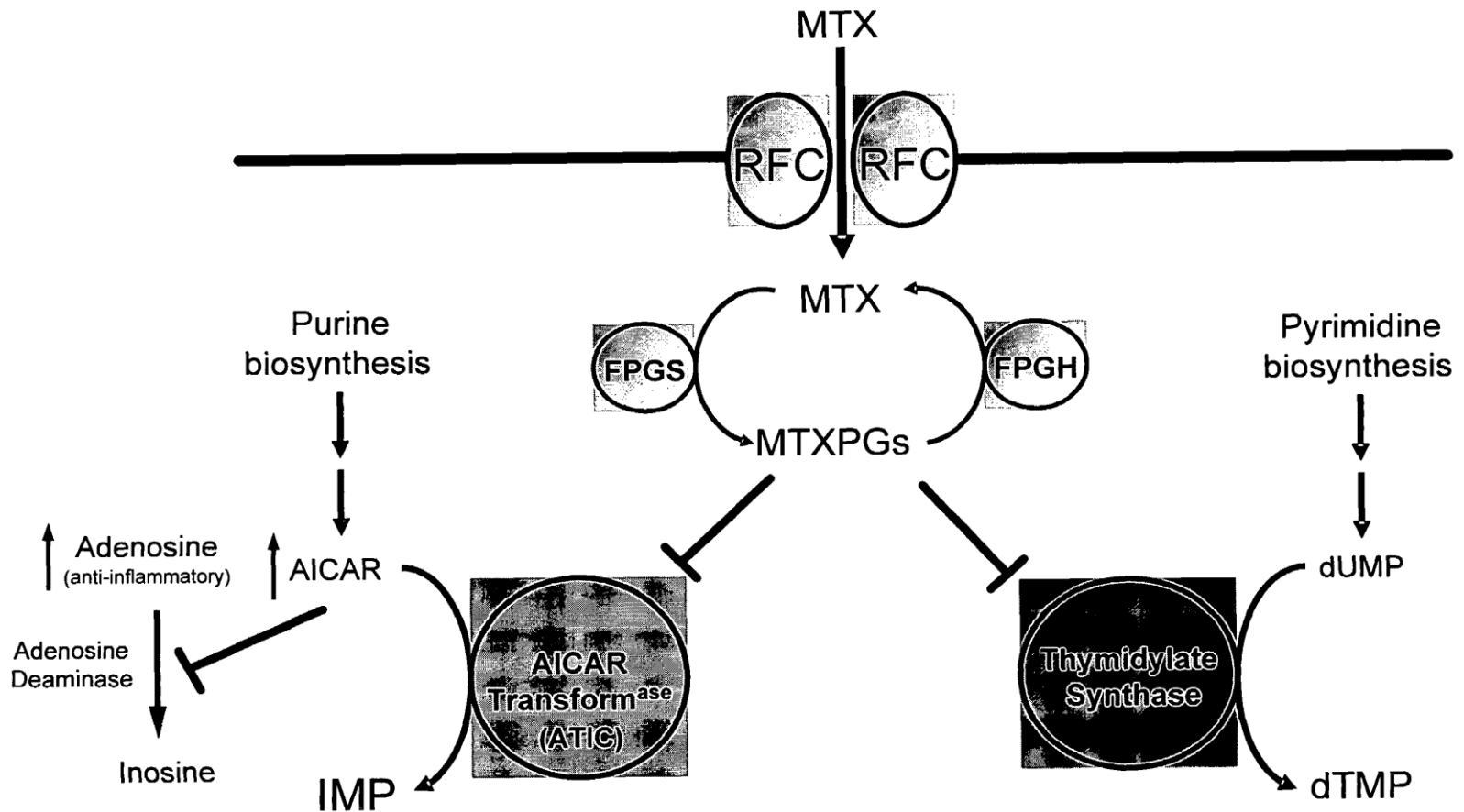
Metotreksatın Hematolojik/Onkolojik Aktivitesi

- Akut lenfoblastik lösemi
- Primer SSS lenfoması
- T hücreli granüler lenfositik lösemi
- Non-Hodgkin lenfoma
- Akut promyelositik lösemi
- Osteosarkom
- Koryokarsinom/Malign trofoblastik hastalık
- Meme kanseri
- Özefagus kanseri
- Mesane kanseri
- Dezmoid tümörler
- Baş-boyun tümörleri
- Leptomeningeal metastazlar (Intratekal/Yüksek doz)

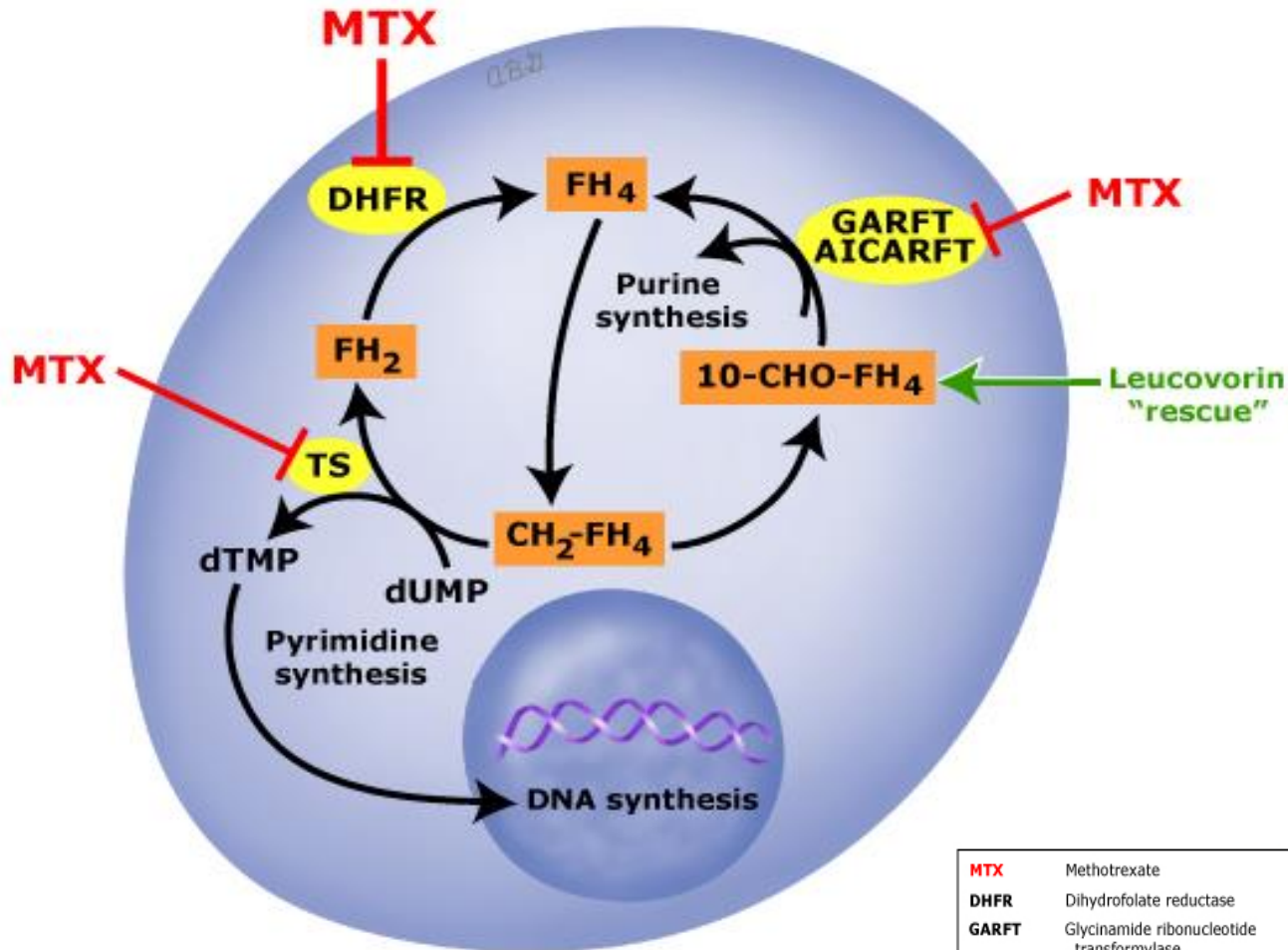
Yüksek doz metotreksat



Metotreksat-Etki mekanizması

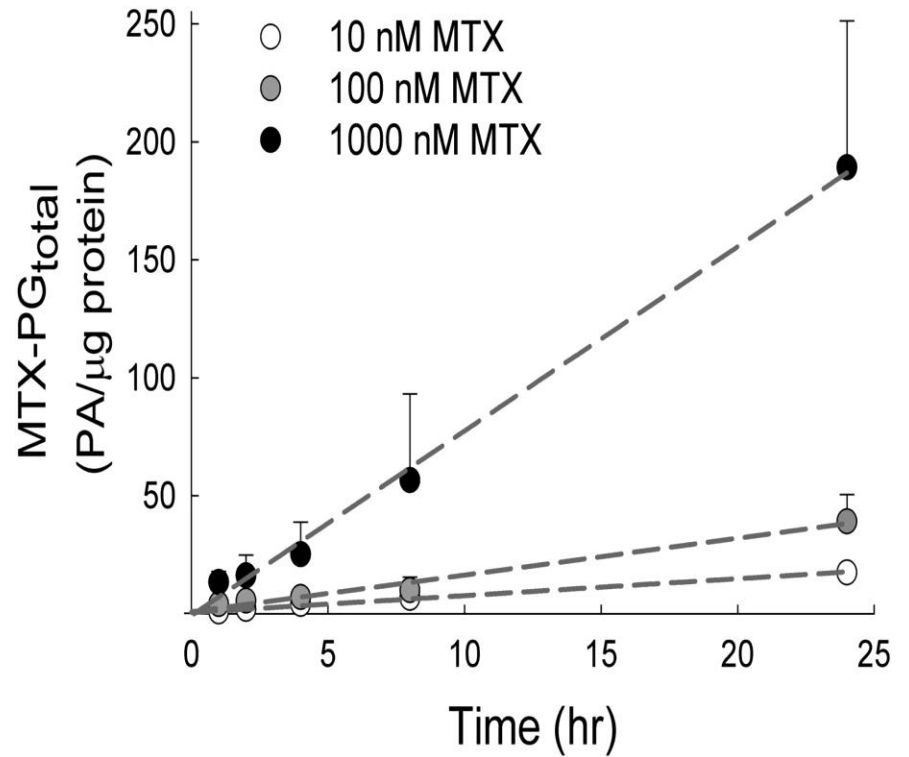
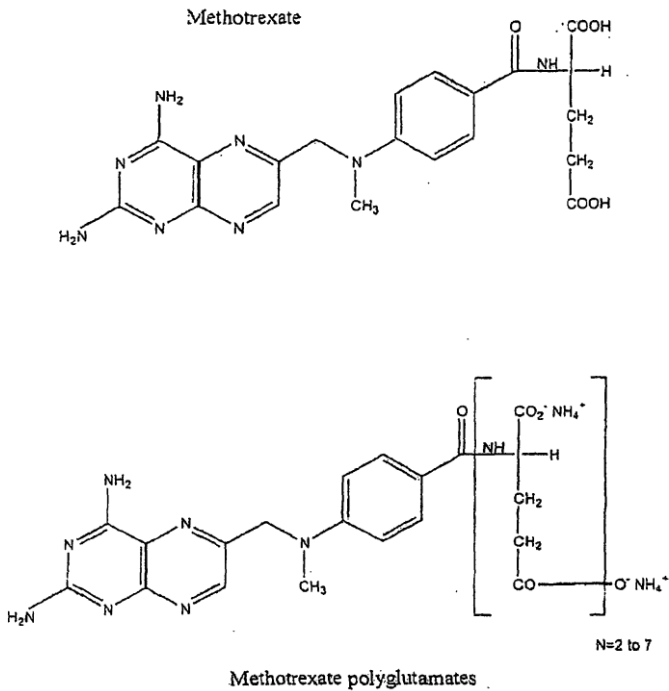


Metotreksat-Etki mekanizması

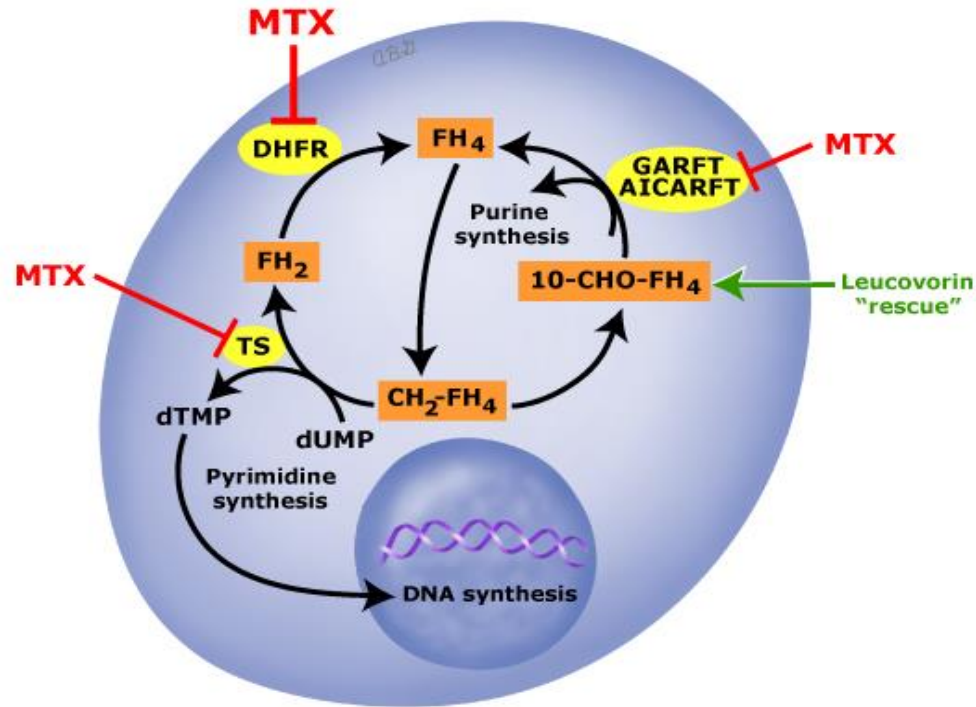


MTX	Methotrexate	FH₂	Dihydrofolate
DHFR	Dihydrofolate reductase	FH₄	Tetrahydrofolate
GARFT	Glycinamide ribonucleotide transformylase	10-CHO-FH₄	10-Formyl tetrahydrofolate
AICARFT	Aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase	CH₂-FH₄	Methylenetetrahydrofolate
TS	Thymidylate synthetase	dUMP	Deoxyuridine monophosphate
		dTMP	Deoxythymidine monophosphate

Metotreksat-Poliglütamasyon



Metotrexat-Lökovorin



[Nature](#). 1966 Dec 31;212(5070):1548-50.

Eradication of leukaemic cells (L1210) by methotrexate and methotrexate plus citrovorum factor.

[Goldin A¹](#), [Venditti JM](#), [Kline I](#), [Mantel N](#).

⊕ Author information

PMID: 21105503

Metotreksat-Metabolizma

- Aynı dozlarda hastalar arasında farklılıklar
 - Farmakokinetik
 - Farmakogenetik (polimorfizmler)
- İV uygulamasını takiben genel yarılanma ömrü 8-12 saat
- Asit gibi üçüncü boşluk sıvı koleksiyonları dolaşıma yavaş yavaş geri sızma nedeniyle ilacı yüksek konsantrasyonlarda tutabilir ve toksisite
- Kan-beyin bariyerini geçer
 - BOS seviyeleri plazma konsantrasyonlarının yaklaşık yüzde 3 ila 10'udur.
 - Bu nedenle, CSF'de terapötik konsantrasyonlar elde etmek için yüksek serum seviyeleri (tipik olarak ≥ 1000 mg/m² Mtx dozlarında İV uygulamasını gerektirir) gereklidir.

Metotreksat-Metabolizma

- % 90'ı, 12 saatte değişmeden idrarla atılır.
- Böbrek yetmezliği Mtx atılımını engeller
 - Mukozal toksisite
 - Miyelosüpresyon
- Renal presipitasyonu önlemek için, yüksek doz rejimleri için hidrasyon ve üriner alkalinize etme önerilir.

Metotreksat-ilaç etkileşimleri

İlaç	Etkileşim	Mekanizma	Çözüm
Aminoglikozid (PO)	Azalmış Mtx seviyesi	Mtx absorpsiyonunu azaltır	Parantral aminoglikozid
Kortikosteroid	Azalmış Mtx seviyesi	Mtx'in lösemi hücrelerine uptake'ni azaltır	12 saat ara verilmeli
NSAİİ	Artmış Mtx seviyesi	Renal klirensinde azalma	Mtx seviyesini kontrol et
PPI	Artmış Mtx seviyesi	Renal klirensinde azalma	H2 blokörü kullan (ranitidin)
Salisilat	Artmış Mtx seviyesi	Renal klirensinde azalma	Berberer kullanma
Penisilin	Artmış Mtx seviyesi	Renal klirensinde azalma	Berberer kullanma
Siprofloksasin	Artmış Mtx seviyesi	Renal klirensinde azalma	Berberer kullanma
Trimetoprim	Mtx etkisinde azalma	Mtx ile yarışma	Berberer kullanma
Sülfonamid	Artmış Mtx seviyesi	Renal klirensinde azalma	Berberer kullanma
Fenitoin	Artmış Mtx seviyesi	Renal klirensinde azalma	Berberer kullanma

Metotreksat-Toksisite

Karaciğer

- Tüm dozlarda hepatotoksik
- Transaminaz yüksekliği
 - HDMTX alanların %60-80'inde
 - 1-2 hafta içinde spontan düzelme
 - >1.5-2 kat ise fibrozis veya siroz riski
 - lökovorin olsa bile 20 kata kadar
- ALT<180IU/L ve T-bilirubin<3 mg/dl ise tedaviye ara verme/doz azaltma

Metotreksat-Toksisite

Böbrek

- Hemen hemen tamamı geri dönüşlü
- Kreatinin 1. hafta pik yapar, 1-3 hafta arasında normelleşir.
- İdrar pH' 5.0'dan 7.0'a getirilirse Mtx çözünürlüğü 10 kat artar
- Önlemlere rağmen böbrek yetersizliği riski %2
- Bir sonraki tedavi kreatinin normale gelene kadar ertelenmeli

Metotreksat-Toksisite

Akciğer

- Hipersensitivite pnömonisi
- Lökovorin riski azaltmaz
- Genelde 1. yılda (12 gün-18 yıl)
- Steroid...

Metotreksat-Toksisite

Diğer

- Kurtarma gecikirse uzun süreli miyelosüpresyon
- Akut/Subakut esefalopati (24 saat içinde)
- Başarılı lökovorin ile mukozit nadir
- > 250 mg/m² dozlarda orta derecede emetojen

Metotreksat

Metotreksatın Hematolojik/Onkolojik Kullanımı

- Akut lenfoblastik lösemi
- Primer SSS lenfoması
- T hücreli granüler lenfositik lösemi
- Non-Hodgkin lenfoma
- Akut promyelositik lösemi
- Osteosarkom
- Koryokarsinom/Malign trofoblastik hastalık
- Meme kanseri
- Özefagus kanseri
- Mesane kanseri
- Dezmoid tümörler
- Baş-boyun tümörleri
- Leptomeningeal metastazlar (İntratekal/Yüksek doz)

ALL'de Metotreksat

- Tanı anında ortalama % 3-9 SSS tutulumu
- SSS profilaksisi almaksızın SSS nüksü >% 50
- SSS profilaksisi alanlarda SSS nüksü % 5-10

ALL'de Metotreksat

Protokol	Mtx dozu	Mtx infüzyon süresi	Lökovorin dozu	Lökovorin başlama saati
DCLGS ALL VI Veerman, A; 1996	2 g/m ²	24 saat	25-75 mg/6 saatte bir	36 saat
BFM/DCLGS/ALL 8 Kamps, W; 2002	2 g/m ² (standart risk) 5 g/m ² (orta risk)	24 saat	15 g/m ² /6 saatte bir	36-48 saat
JALGS-ALL 93 Takeuchi, J; 2002	100 g/m ² bolu, 500 g/m ²	4 saat	15 mg/6 saatte bir/8 doz	28 saat
UCSF 8707 Linker, C; 2002	220 mg/m ² bolus, 60 mg/m ² / saat x36 saat	36 saat	50 mg/6 saatte bir	36 saat
MRC UKALL XI Hill, F; 2004	6 g/m ² (<4 yaş) 8 g/m ² (>4 yaş)	10 saat	15 mg/m ² /3 saatte bir, Mtx<2x10 ⁶ mikroM ise 6 saate bir	36 saat
MDACC Kantarjian, H; 2004	1 g/m ²	24 saat	15 mg/6 saatte bir	36 saat
St Jude XIIIB Poi, C; 2004	2 g/m ²	2 saat	10 mg/m ² /6 saatte bir	44 saat

SSS Lenfomasında Metotreksat

- SSS lenfomalarında temel ilaç
- Radyoterapili/Radyoterapisiz
- Kombinasyon tedavilerinde etkinlik/toksisite?

Sistemik Lenfomada Metotreksat

- Agresif lenfomalarda (Burkitt gibi) SSS tutulumunu tedavide/profilaksizde
- Risk faktörleri önemli
 - IPI skoru yüksek
 - Çoklu ektranodal bölgeler
 - Testis tutulumu vb...

Tedavi Öncesi Öneriler

- Santral kateter
- 3. boşluk sıvılarına dikkat
- Doz hesaplamada gerçek vücut ağırlığını hesapla
- Birlikte kullanılacak ilaçlara dikkat

Tedavi Öncesi Öneriler

- Kreatinin klirensi
 - 10-50 ml/dk normal dozun %50'si
 - >10 ml/dk ise Mtx kullanma
 - Hemodiyaliz hastalarında normal dozun %50'si (Diyaliz sonrasında)
- Kreatinin
 - <1.5 mg/dl ise doz %100
 - 1.5-2.0 mg/dl ise doz %75
 - >2.0 mg/dl ise doz %50

American College of Physicians, 2007.

Ann Oncol 2010; 21:1395.

J Clin Oncol 2000; 18:547.

Tedavi Öncesi Öneriler

- Bilirubin/Transaminaz
 - Bilirubin 3.1-5 mg/dl ise veya transaminaz 3 kat ise normal dozun %75'i
 - Bilirubin>5 mg/dl ise Mtx uygulama

American College of Physicians, 2007.

Ann Oncol 2010; 21:1395.

J Clin Oncol 2000; 18:547.

Hidrasyon

- Mtx infüzyonundan 4-12 saat önce hidrasyona başla (2.5-3.5 lt/m²)
- İdrar pH ölçülmeli (pH>7.0 olmalı)

İdrar alkalizasyonu

- İdrar alkalizasyonu
 - %5 dekstroz + 100-150 mEq NaHCO_3
 - 125-150 ml/saat infüzyon
 - Antiasidoz tablet
- Mtx düzeyi <0.1 mikroM olana kadar idrar pH yakından izlemeli
- Aspirin, vitamin C, NSAİİ kaçınılmalı

Lökovorin uygulaması

Appendix 15: Guideline for the administration of Intravenous High-Dose Methotrexate

Regimen for administration of high-dose methotrexate

NOTE: The guidance for administration of high dose methotrexate is a detailed suggestion for trial participants to follow. It contains all the necessary information to give the drug safely. However, those centres who have a firm local policy in place which differs in administration detail (but not dose) from the suggestions put forward here can administer high dose methotrexate within UKALL14 according to their local policies.

NOTE: The infusion of methotrexate must always stop at 24 hours even if not completed for any reason.

FOLINIC ACID RESCUE MUST START AT 36 HOURS FROM THE START OF METHOTREXATE.

The first dose of folinic acid (to be given at 36 hours after the start of methotrexate infusion) must be written up at the time of prescribing the methotrexate infusion.

Dosage of folinic acid:

At 36 hours: Give 15 mg/m² iv.

36-48 hours: Give 15 mg/m² iv every 3 hours.

From then on: Give doses as per table below until methotrexate level is less than 0.1micromol/litre.

Monitoring of plasma methotrexate levels following infusion.

Times given are from time 0 (time of starting intravenous methotrexate infusion).

The following plasma samples are **required for patient's safe rescue** with folinic acid:

48 hours, 72 hours, and then every 24 hours until methotrexate level is less than 0.1micromol/litre

BCCA Protocol Summary for Central Nervous System Prophylaxis with High Dose Methotrexate, CHOP and ritUXImab in Diffuse Large B-cell Lymphoma

Protocol Code

LYCHOPRMTX

Tumour Group

Lymphoma

Contact Physician

Dr. Diego Villa

DAY 10^{^^}

ALKALINIZING REGIMEN AND PRE HYDRATION:

IV 2/3 : 1/3 with sodium bicarbonate 100 mEq/L and potassium chloride 20 mEq/L at 125 mL/h x 4 h pre-methotrexate

Oral sodium bicarbonate 3000 mg PO q4h until methotrexate level IS LESS THAN 0.1 micromol/L (start on admission to hospital or at 0800 h on day planned for methotrexate if already in hospital)

Check urine pH before starting methotrexate. If pH less than 7, continue alkalinizing regimen until urine pH greater than or equal to 7 before starting methotrexate.

methotrexate	3.5 grams/m ² on day 10 prorated to GFR or CrCl between 60 to 100 mL/min	IV in 1000mL NS over 4 hours See "Dose Modifications" section below.
leucovorin	25 mg q6h start on day 11	Starting exactly 24 hours after start of methotrexate infusion; IV for 4 doses then PO until methotrexate level IS LESS THAN 0.1 micromol/L ^{^^^}

POST HYDRATION:

IV 2/3 : 1/3 with sodium bicarbonate 100 mEq/L and potassium chloride 20 mEq/L at 125 mL/h for 48 h after Methotrexate

Lökovorin uygulaması

Klinik durum	Laboratuvar	Lökovorin dozu ve süresi
Normal Mtx eleminasyonu	Serum Mtx düzeyi 24. saatte <10 mikroM 48. Saatte <1 mikroM 72. Saatte <0.2 mikroM	6 saatte bir 15 mg oral veya İV
Uzamış geç Mtx eleminasyonu	Serum Mtx düzeyi 72. saatte >0.2 mikroM 96. saatte >0.05mikroM	6 saatte bir 15 mg PO veya İV devamlı (Mtx düzeyi<0.05 mikroM olana kadar)
Uzamış erken Mtx eleminasyonu ve/veya ABY	Serum Mtx düzeyi 24. Saatte >50 mikroM 48. Saatte >5 mikroM VEYA 24. saatte kreatininde %100 artış	3 saatte bir 150 mg PO veya İV (Mtx düzeyi<1 mikroM olana kadar) Daha sonra 3 saatte bir 15 mg (Mtx düzeyi<0.05 mikroM olana kadar)

Metotreksat-Takip

- Günlük
 - İdrar çıkışı
 - İdrar pH
 - Serum kreatinin, elektrolitler
 - Plazma Mtx düzeyinin izlenmesi

Metotreksat-Takip

- Tedavi sonrası 24, 48, 72. saatlerde düzey ölçümü
 - 24 saatlik uygulamalarda 36. saat (12 saat sonra) ölçüm
- Lökovorin dozları Mtx düzeyine göre ayarla
- Hidrasyon ve/veya alkalinizasyona devam

Metotreksat-Takip

- Mtx toksik seviyeleri
 - 24. saatte > 5-10 mikromM
 - 48. saatte > 1 μg
 - 72. saatte > 0.1 μg

Uzamış Metotreksat Etkisi

- Düzeyin yüksek kalmasına neden olan faktörler
 - İdrar pH < 7
 - < 3 l/m²/ gün hidrasyon
 - Yüksek VKİ
 - Nefrotoksik ek ilaç kullanımı
 - Önceden var olan hepatik ve renal yetmezlik
 - Üçüncü alan sıvıları (asit vb.)

Uzamış Metotreksat Etkisi

- Mtx düzeyi >100 mikroM ise lökovorin etkisiz.
- Hemodiyaliz
- Timidin
- Glukarpidaz

Glukarpidaz

- Karboksipeptidaz G2
- Rekombinant bakteriyel enzim
- Metotreksatı inaktif metabolitine çevirir
- 5 dakikada 50 Ü/kg tek doz uygulamada ilk 30 dakikada Mtx düzeyini %98 azaltır.
- Mtx düzeyi 48. saatte >10 mikromM ise düşünölmelidir.
- Lökovorin ile Glukarpidaz dozları arasında 2 saat olmalı

Sonuç olarak...

- Modern kemoterapinin ilk ilacı...
- Geniş etki spektrumu...
- Geniş doz aralığı...
- Yönetilebilir bir toksisite...
- Hidrasyon ve idrar alkalinizasyonu...
- Lökovorin uygun dozda/sürede...
- Glukarpidaz...
- Genetik polimorfizmler önemli...

'BİLGİ' beş harflidir,
beşte dördü 'BİLGİ'dir.