



SESIÓN
EDUCACIONAL LLA

Estrategias para la optimización del tratamiento con Metotrexato en Leucemia

M^o Dolores Aumente Rubio
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

21 de Junio 2016

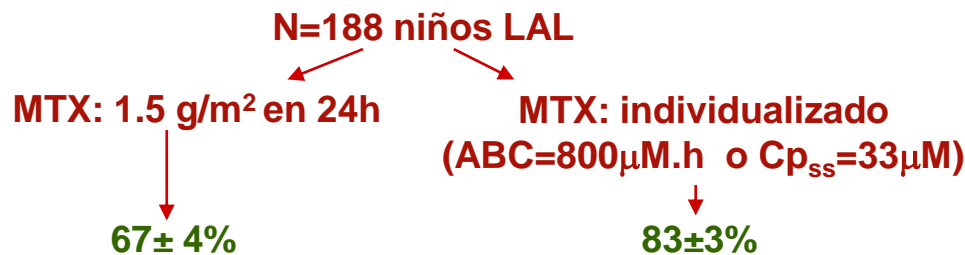
Optimización del tratamiento

▪ Eficacia: Individualización de la **dosis de MTX**

CONVENTIONAL COMPARED WITH INDIVIDUALIZED CHEMOTHERAPY
FOR CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

WILLIAM E. EVANS, PHARM.D., MARY V. RELLING, PHARM.D., JOHN H. RODMAN, PHARM.D., WILLIAM R. CROM, PHARM.D.,
JAMES M. BOYETT, PH.D., AND CHING-HON PUI, M.D.

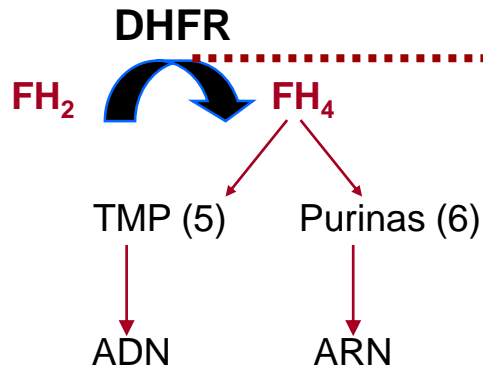
The New England Journal of Medicine February 19, 1998 Volume 338 Number 8



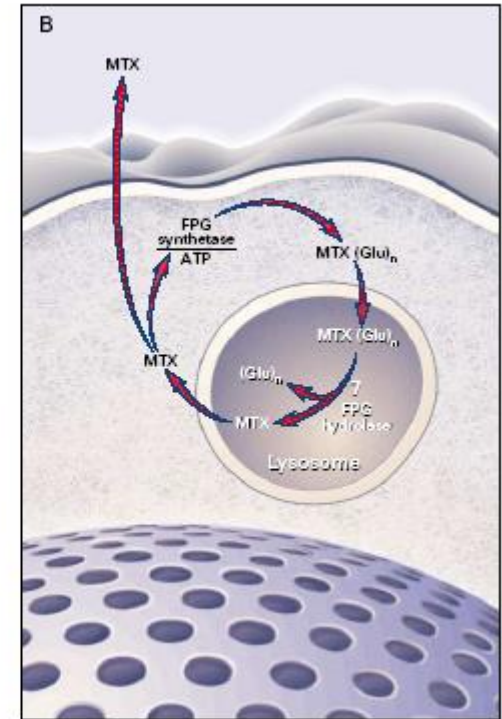
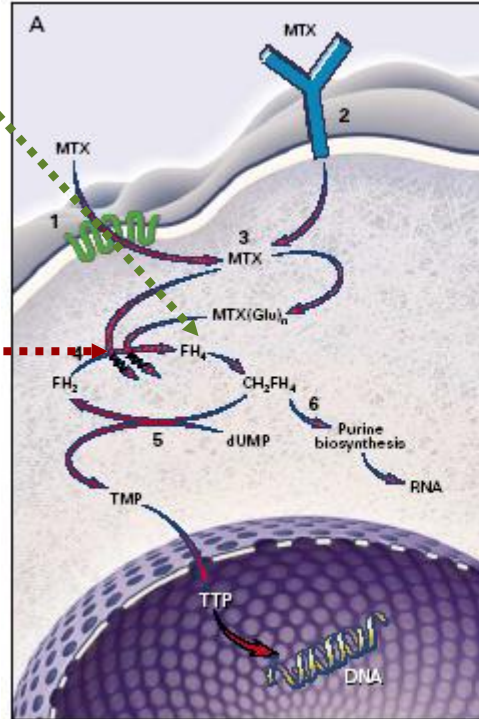
▪ Toxicidad: Individualización de la **dosis de LV:** reducir toxicidad del MTX sin comprometer su eficacia

Mecanismo de acción del MTX

Inhibición competitiva de la



N^5 -formil- FH_4
(Leucovorin)



Gorlick R, et al. N Engl J Med 1996; 3;335(14):1041-8.

Entrada de MTX en la célula: SLC19A1 (1) o endocitosis (2)
 Formación de PGMTXs: enzima **FPGS** (3)
 MTX y PGMTXs inhiben la **DHFR** (4)

Hidrólisis MTXPGs: enzima **FPGH** (7)
 Expulsión de la célula como MTX

Mecanismo de acción del LV

Inicio?

Dosis?

Fin?

- Iniciar el rescate lo mas tarde posible
- Administrar la dosis mínima de LV
- Suspender el LV cuando ya no sea necesario

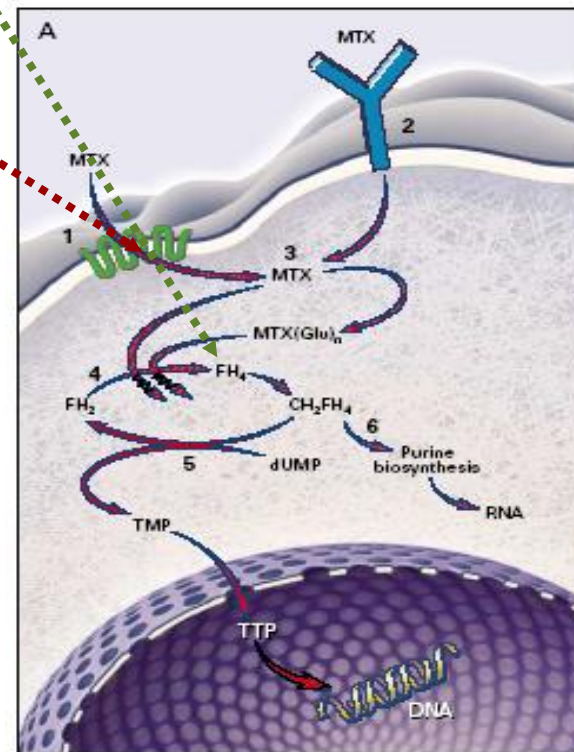
Dosificación de Ac. Folínico o Leucovorin

[MTX] ≥ 42h desde inicio de infusión	Conc deseada de folatos reducidos	Dosis de Leucovorin
20-50 μM	200-500 μM	500mg/m ² /6h IV
10-20 μM	100-200 μM	200mg/m ² /6h IV
5-10 μM	50-100 μM	100mg/m ² /6h IV
1-5 μM	5-10 μM	30mg/m ² /6h IV o vo
0.6-1 μM	0.6-1 μM	15mg/m ² /6h IV o vo
0.1-0.5 μM	0.1-0.5 μM	15mg/m ² /12h IV o vo

Evans WE, Shentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic Drug Monitoring. 3^a ed. Vancouver: Applied Therapeutic Inc. 1992.

N⁵-formil-FH₄
(Leucovorin)

MTX



Gorlick R, et al. N Engl J Med 1996; 3;335(14):1041-8.

➔ **NO sobrerescatar!!!**

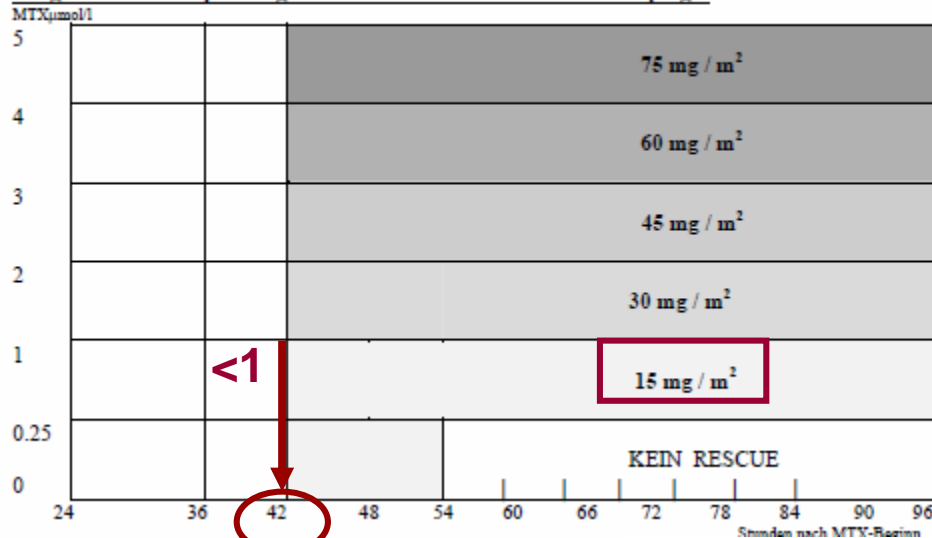
Rescate con LV

BFM group

15mg/m² (3 dosis) 42,48,54h (stop <0.25µM)

Leucovorin-Rescue

Diagramm zur Anpassung der Leucovorindosis nach MTX-Spiegel



!!!Si el rescate se corrige después de las 42h la citotoxicidad del MTX puede ser irreversible!!!!

St. Jude Children's Research Hospital

15mg/m² (5 dosis) 42,48,54,60,66h (stop <0.1µM)

Consolidation Therapy

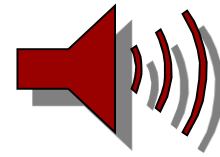
Time from start of MTX Concentration	Plasma concentration thresholds for action	Recommended Leucovorin rescue
42 hr	< 1 µM	protocol rescue (10 mg/m ² po q 6 hrs x 5 doses for LR and 15 mg/m ² IV/po x 5 doses for SR/HR)
	1-2 µM	30 mg/m ² po/IV q 6 hrs
	2-5 µM	50 mg/m ² IV q 6 hrs
	5-10 µM	100 mg/m ² IV q 6 hrs
	10-20 µM	200 mg/m ² IV q 6 hrs
	>20	Individualized

La [MTX] asociada con toxicidad: C_{42h}>1 µM

Estrategias para la optimización del tratamiento con MTX en LLA

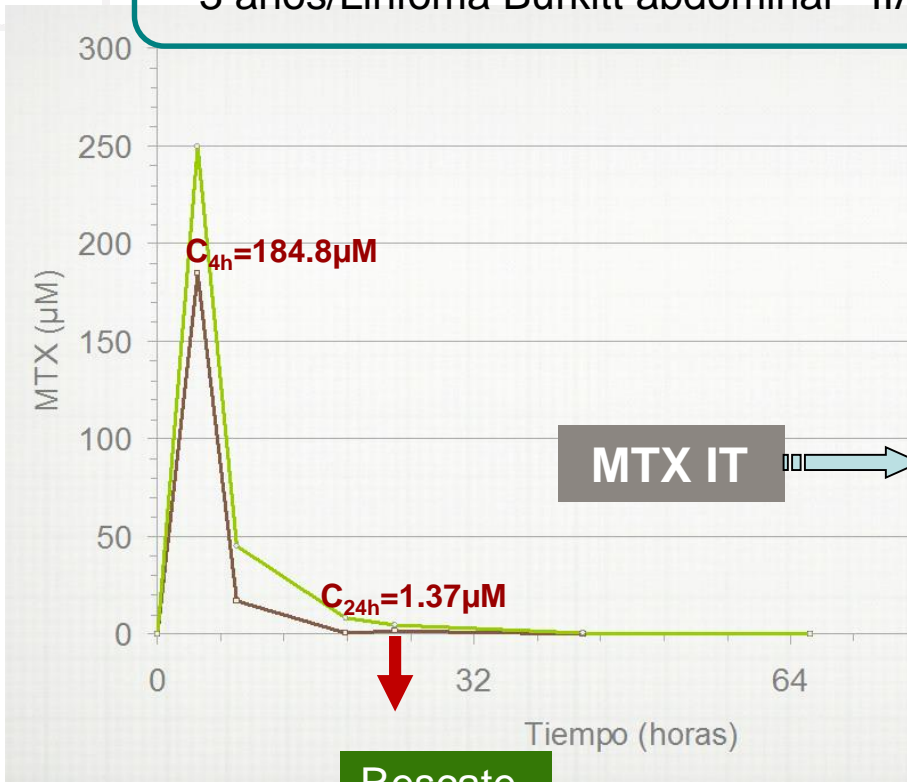
MTX: 3g/m² en 4h (COPAMD)

3 años/Linfoma Burkitt abdominal - IIA



Si $C_{24h} > 5\mu\text{M}$

toxicidad: $C_{42h} > 1\mu\text{M}$



Horas	[MTX] μM			
	Ciclo1	Ciclo2	Ciclo3	Ciclo4
4 h	205.6	184.8	240.4	352.4
8 h	35.6	16.8	44	64.8
19 h	1.16	0.66	1.09	1.86
24 h	3.42	1.37	0.97	2.58
43 h	0.16	0.12	0.1	0.109
66 h		0.04		

Rescate

24h	30h	36h	42h	46h	48h
LV (mg/m ²)					
15	-	-	-	30	15....

$C_{43h} = 0.12\mu\text{M}$

Toxicidad

★ Mucositis grado III-IV

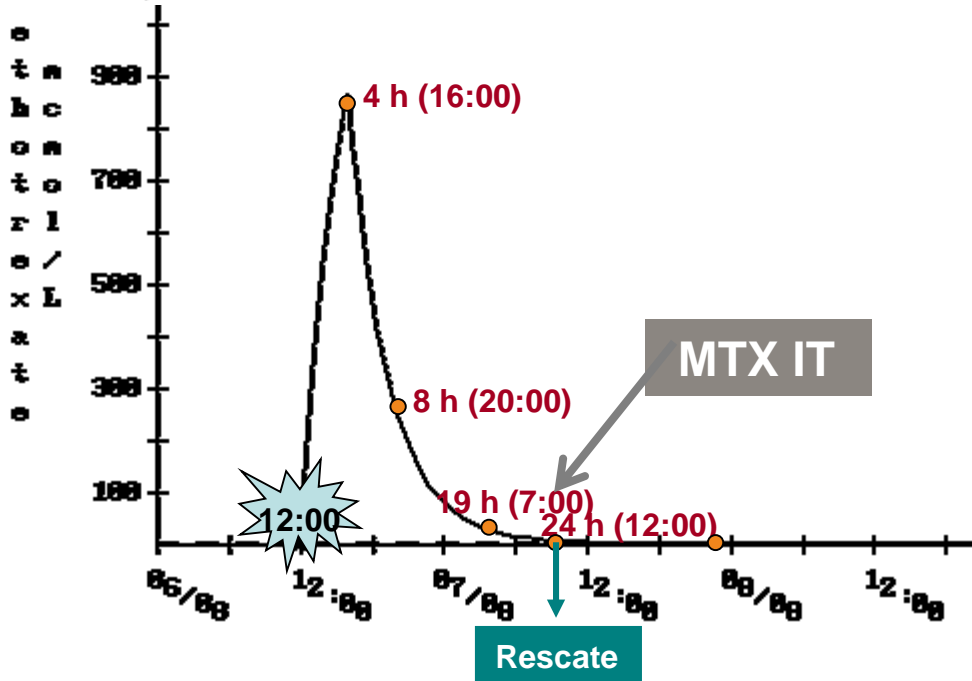


El rescate se debe iniciar y/o corregir a las 42 horas

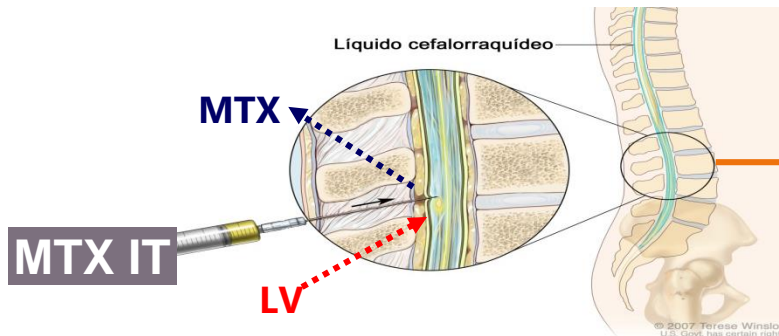
MTX intratecal

B-High: (R-)COPADM

Days	-2 (=D6 COP)	-1	1	2	3	4	5	6
[Rituximab]	[•]		[•]					
Vincristine			•					
Predniso(lo)ne			• •	• •	• •	• •	• •	Tail to zero over 3 days
Methotrexate			•					
Folinic acid				• •	• • (• •	• • • •		
Cyclophosphamide				• •	• •	• •		
Doxorubicin				•				
IT MTX & HC				•				•



MTX intratecal



Nunca administrar el MTX intratecal durante el rescate con LV

Cociente LCR : plasma

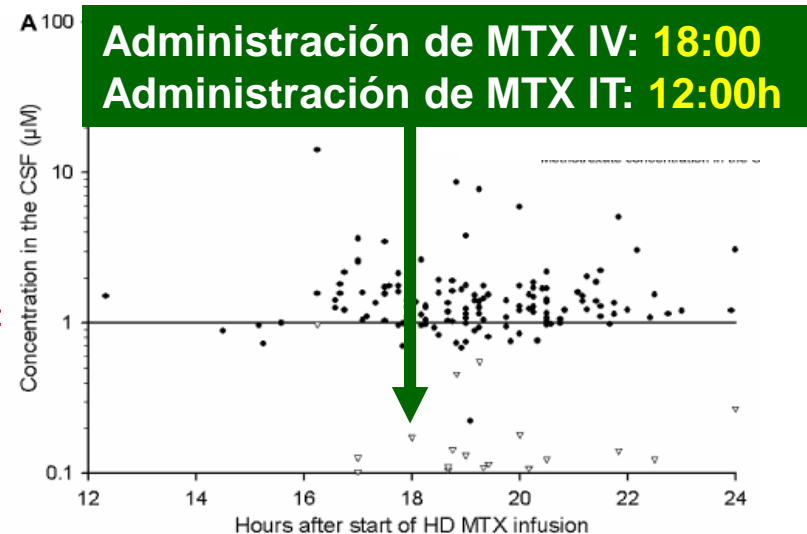
LV= 3-4: 1

Kamen BA, et al. J Pediatric Hematol Oncol 2004; 26(6):333-5

TIT: Triple intratecal al menos 1 hora después de iniciada la infusión de MTX, en dosis ajustada según edad (ver Tabla 12.1.1.). Mantener en decúbito al menos 1 hora después del tratamiento intratecal.

El MTX IT se debe administrar durante la infusión del MTX sistémico

Protocols of the BFM group:
MTX=5 g/m² en 24 h

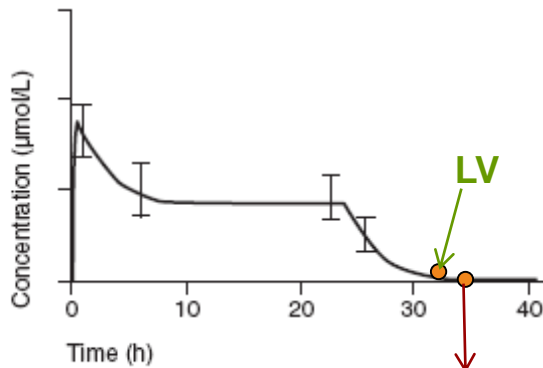


Niemann A et al. Ther Drug Monit 2010: 32:467-475

Rescate estándar

Inicio? → 36h o 42 h
Dosis? → 15 mg/m²
Fin? → <0.1, 0.2 o 0.25 μM

¿cuándo suspender el rescate?



El MTX es citotóxico hasta 0.05 μM

LAL/SEHOP-PETHEMA 2013
(para niños mayores de 1 año y ≤ 19 años)

➔ **LCV (a. folínico): Leucovorin Ca** (folinato cálcico) 15 mg/m², ev, x 3 dosis: a las 42, 48 y 54 horas después del inicio del MTX. Si niveles de MTX a las 54 horas son inferiores a 0,25 μg/l, suspender el rescate. Si niveles superiores, el rescate

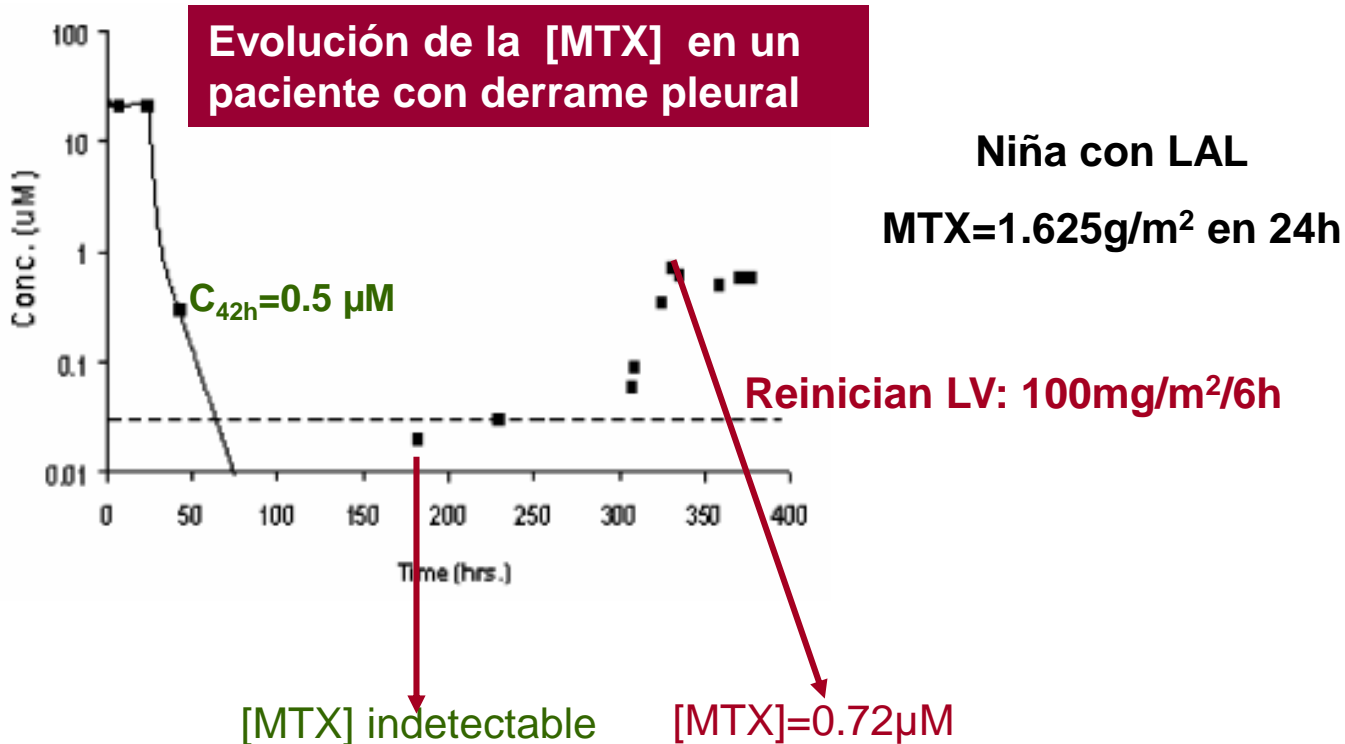
Código de protocolo: BURKIMAB-13
Versión: 12 de junio de 2013

➔ Si las concentraciones no evolucionan normalmente deberá determinarse la concentración de MTX cada 12 horas. El rescate se iniciará en cuanto aumente la concentración y mantener leucovorin 30 mg/m² cada 6 horas i.v. hasta MTX < 0,25 μmol/l.

Jennifer L. Pauley · John Carl Panetta
Jeffrey Schmidt · Nancy Kornegay · Mary V. Relling
Ching-Hon Pui

Late-onset delayed excretion of methotrexate

Cancer Chemother Pharmacol (2004) 54: 146–152
DOI 10.1007/s00280-004-0797-y



Ante la mínima sospecha de un “tercer espacio”,
prolongar la monitorización de MTX unos días más.

Toxicidad del Metotrexato

- *Mielosupresión*
- *Mucositis intestinal*
- *Neurotoxicidad*
- *Hepatotoxicidad*
- *Insuficiencia renal*

Hidratación (3L/m² /día) y alcalinización
pH orina alcalina ≥ 7

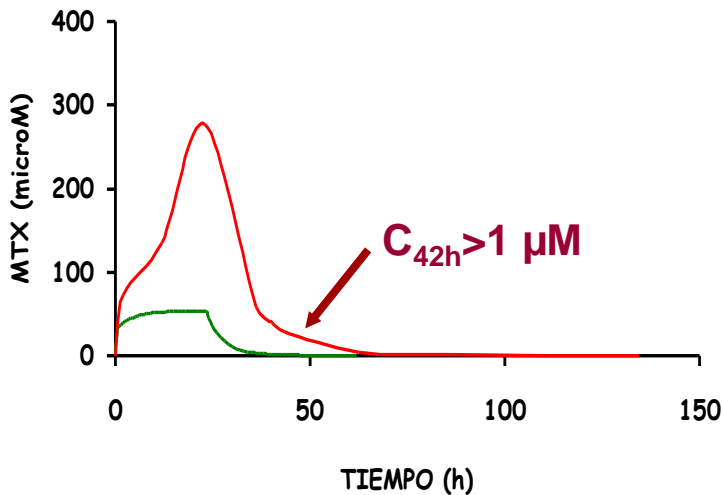
Si pH urinario < 7 \longrightarrow +3-7mEq NaHCO₃

Si pH urinario > 8 \longrightarrow -3-7mEq NaHCO₃

Estrategia de TDM

Identificación precoz (primeras 24-36h) de los pacientes con retraso en la eliminación del MTX

Aumentar el rescate a tiempo



Estrategia de TDM

LAL/SEHOP-PETHEMA 2013
(para niños mayores de 1 año y ≤ 19 años)

MTX: 5 g/m² en infusión de 24 horas

Se deben determinar los niveles de MTX sérico a las 24, 36, 42, 48 y 54 horas del inicio del MTX.

Tiempo desde inicio infusión de MTX (+ horas)	Nivel de MTX (μmol/l)	Dosis de Leucovorin ev (mg/m ²)
24	≤ 150,0	-
36	≤ 3,0	-
42	≤ 1,0	15
48	≤ 0,4	15
54	≤ 0,4	15

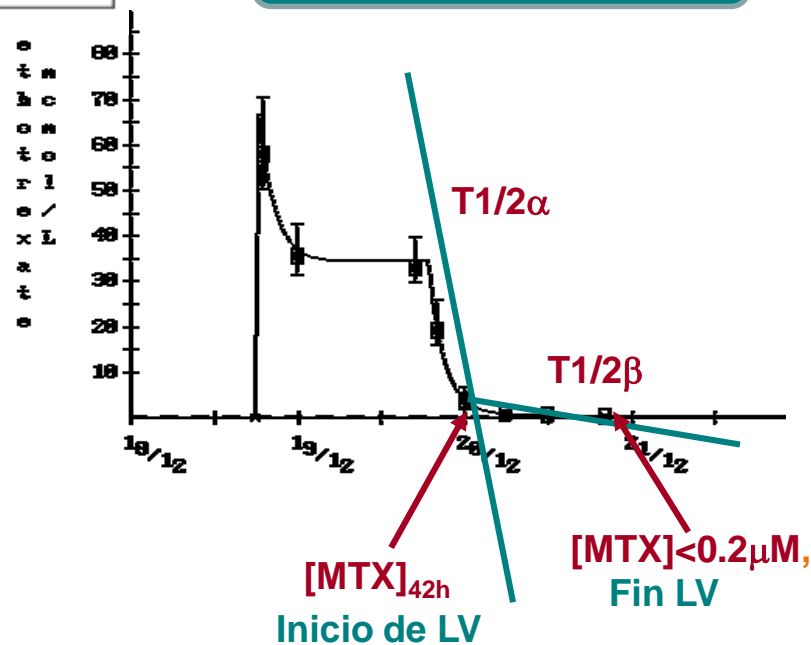
Tabla 16.2.: Dosificación de Leucovorin en relación con niveles de MTX
MTX (μmol/l)

5	75 mg/m ²
4	60 mg/m ²
3	45 mg/m ²
2	30 mg/m ²
1	15 mg/m ²
0,25	NO RESCATE
0	

(tras inicio infusión del MTX)

$$\text{Leucovorin [mg]} = \text{concentración plasmática MTX } [\mu\text{mol/l}] \times \text{peso corporal [kg]}$$

Estimación Bayesiana



Estrategia de TDM

Código de protocolo: BURKIMAB-13

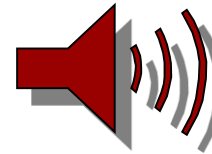
Versión: 12 de junio de 2013

MTX: 1.5 g/m² en infusión de 24 horas
si edad >55 años: 0.5 g/m²

Determinaciones de los niveles de MTX

Nivel sérico de MTX: 24 y 48 horas después de comenzar la infusión de MTX

El nivel de MTX a las 36 y 60 horas debe determinarse también en caso de niveles de alarma a las 24 horas (MTX > 150 µmol/l o sospecha clínica de mala eliminación de MTX: aumento significativo de la creatinina, reducción de la diuresis a pesar del tratamiento con furosemida).



Si C_{24h} > 150µM

Rescate con leucovorin

Si la evolución de niveles de MTX es correcta:

El nivel de MTX: en la hora 24: MTX < 150,0 µmol/l
en la hora 36: MTX < 3,0 µmol/l
en la hora 42: MTX < 1,0 µmol/l
en la hora 48: MTX < 0,4 µmol/l

Para 5g/m²

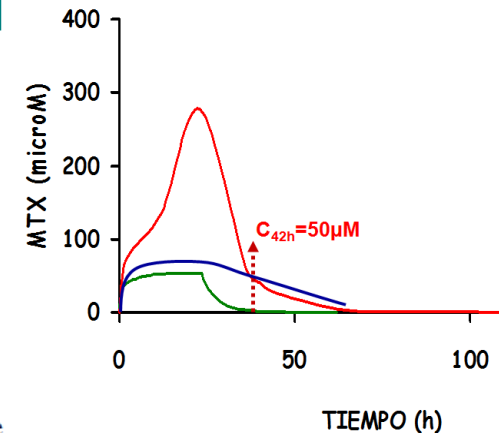
Toxicidad: C_{42h} > 1 µM

Administración de leucovorin:

~~hora 36: 60 mg/m² i.v.~~
~~hora 42: 30 mg/m² i.v.~~
hora 48: 15 mg/m² i.v.
hora 54: 15 mg/m² i.v.

→ 15mg/m² IV

* Las horas siempre se cuentan a partir del comienzo de la infusión de MTX

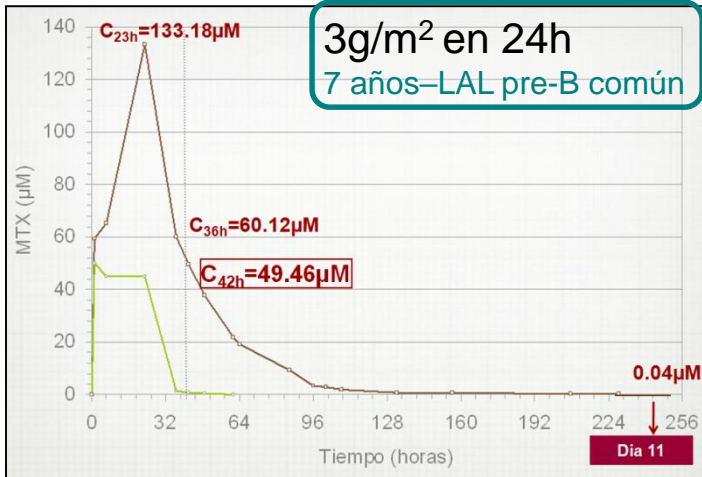


Si las concentraciones no evolucionan normalmente deberá determinarse la concentración de cada 12 horas. El rescate se iniciará en cuanto aumente la concentración y mantener leucovorin 30 mg/m² cada 6 horas i.v. hasta MTX < 0,25 µmol/l.

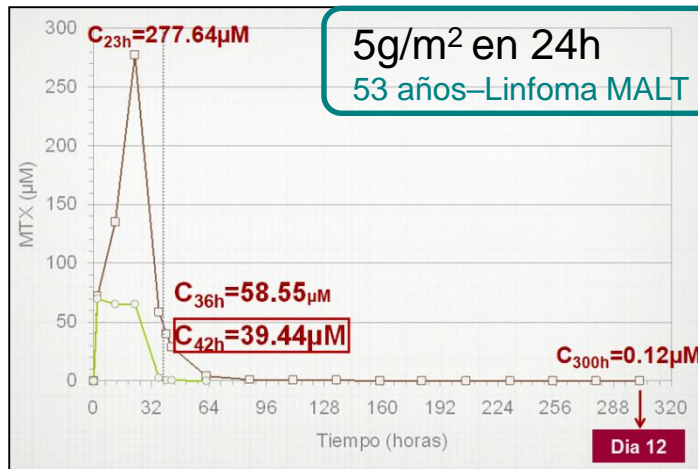
↑ 30mg/m²/6h IV

Estrategias para la optimización del tratamiento con MTX en LLA

Si $C_{24h} > 150\mu\text{M}$



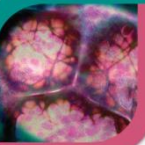
Julio 2007



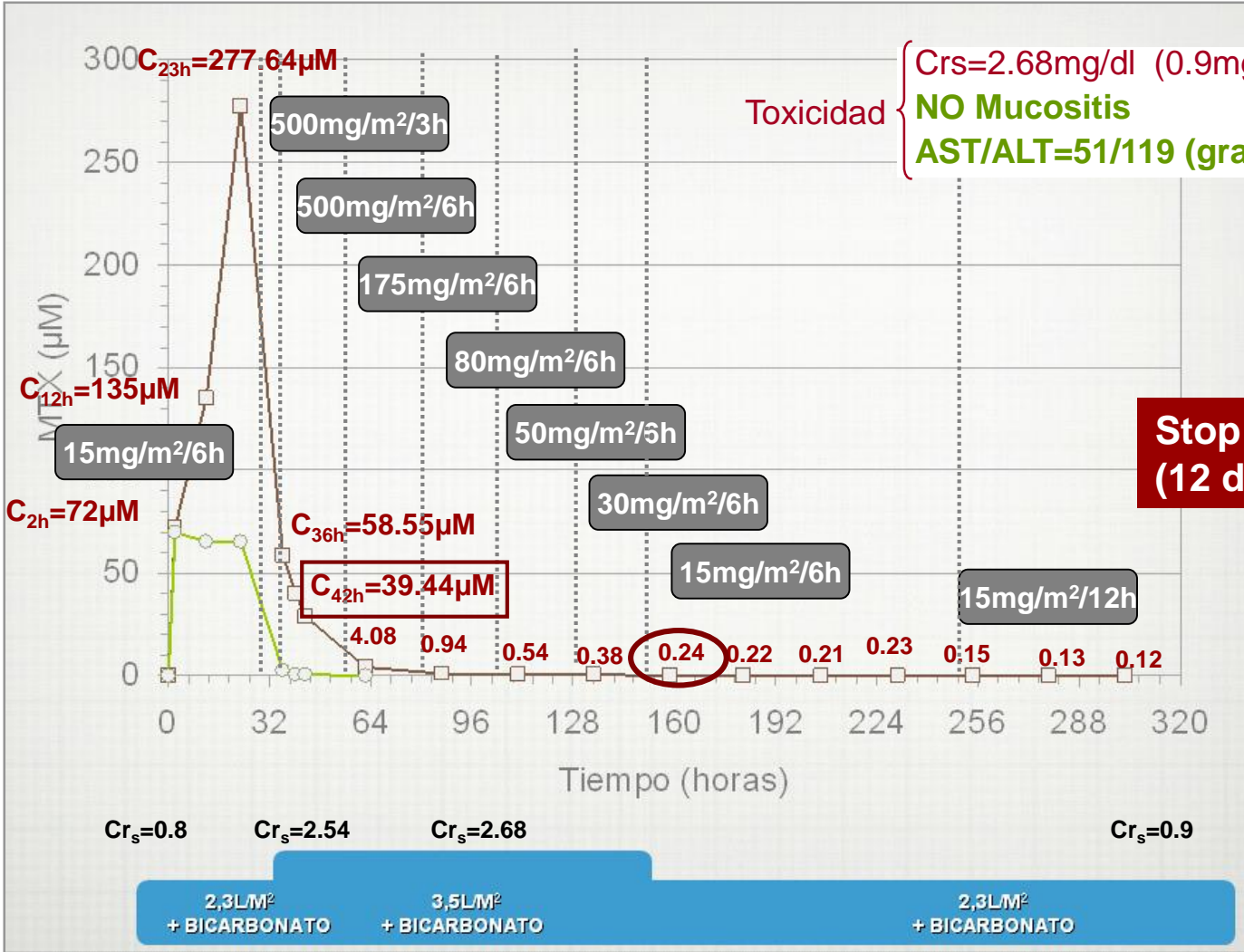
Noviembre 2008



Agosto 2013



Caso 2: METOTREXATO: 8.5g (5g/m² en 24h)
53 años – Linfoma MALT

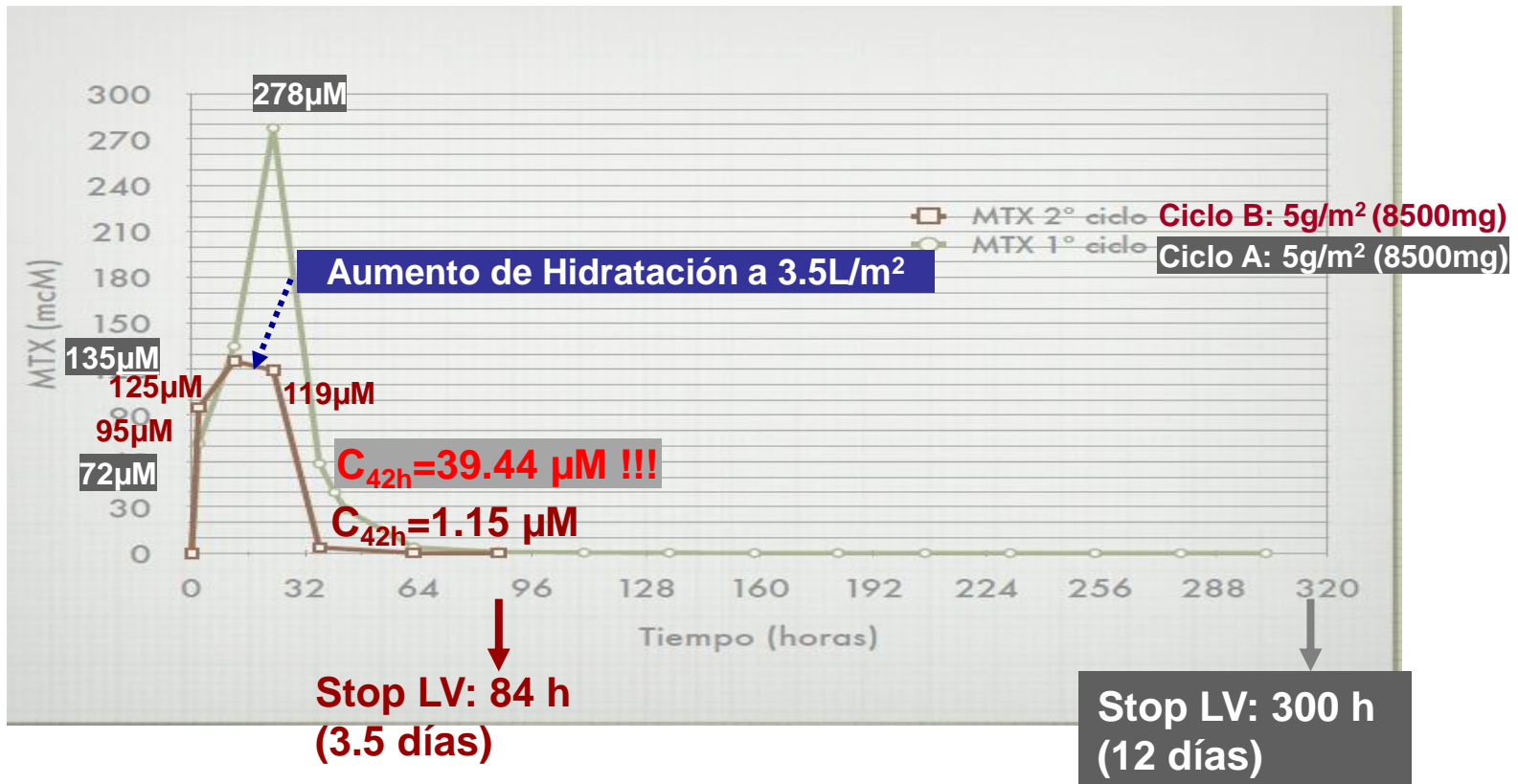


Stop LV: 300 h (12 días)

Toxicidad { Cr_s=2.68mg/dl (0.9mg/dl al alta)
NO Mucositis
AST/ALT=51/119 (gradol)

Caso 2: METOTREXATO: 8.5g (5g/m² en 24h)
53 años – Linfoma MALT

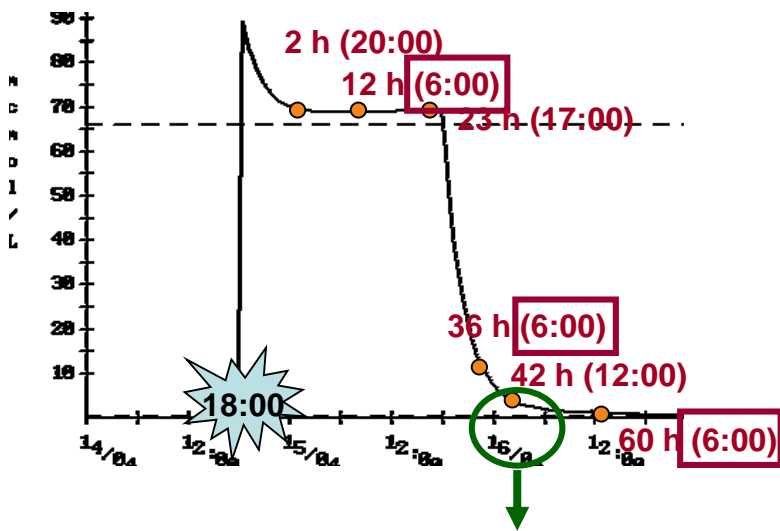
2º ciclo



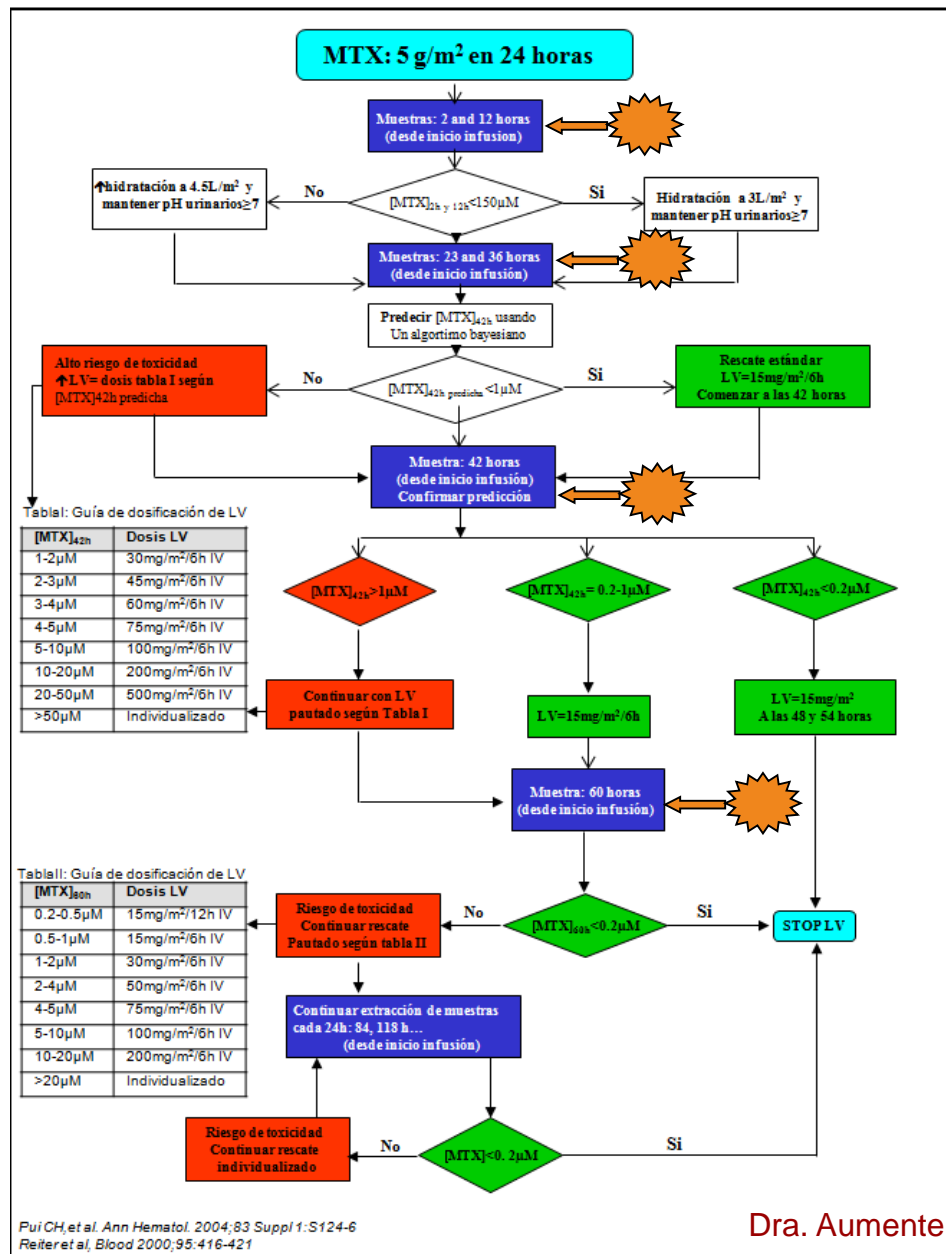
Estrategia de TDM

MTX en 24 horas

Extracción de muestras:
2, 12, 23, 36, 42, 61 horas



Predicción de C_{42h}
Corregir rescate con LV



Intoxicación severa por MTX

- ✓ Incrementar la dosis de Ac folínico
- ✓ Favorecer la eliminación de MTX
 - ✓ Diuresis forzada alcalina (diuresis de 0.5-10ml/min) **90%**
 - Aumentar hidratación **4.5L/m²/día**
 - Mantener **ph ≥ 7** hasta **MTX ≤ 0,2 μM**
 - ✓ Interrupción del ciclo enterohepático **10-30%**
 - Carbón activo:** 50g+25g/4-6h (niños 1g/kg max:50g)
 - Colestiramina:** 4g/6h (niños 240mg/kg/día en 3-4 dosis)
 - ✓ Hemodiálisis de alto flujo o TRRC (HFVVC o HDFVVC) **75% (42-94)**
- ✓ Inactivar el metotrexate: **Carboxipeptidasa** **97%(73-99)**
(**Glucarpidase o voraxaze**)

Intoxicación severa por MTX

LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 =
(para niños mayores de 1 año y \leq 19 años)

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL
SARCOMA OSTEOGÉNICO CON
ENFERMEDAD LOCALIZADA EN NIÑOS.

SEHOP-SO- 2010

CARBOXYPEPTIDASA

G2 Nombres alternativos: CPG2, VORAXAZE , GLUCARPIDASE

Si $C_{48h} > 10\mu\text{M}$

Los siguientes criterios justifican el uso precoz de la CPG2 :

- 1) Concentración de Metotrexato en plasma $\geq 10 \mu\text{mol/l}$, 48 horas después de la administración del MTX
- 2) Incremento de la creatinina del 100% o más dentro de las 24 horas tras la administración de MTX

[MTX] que no se puede rescatar con LV

We were unable to rescue cells cultured in 10^{-4} M MTX by 10^{-3} M leucovorin. Addition of still higher concentrations of leucovorin resulted in the formation of a precipitate in the medium. The slight stimulatory effects of 10^{-9} M MTX were

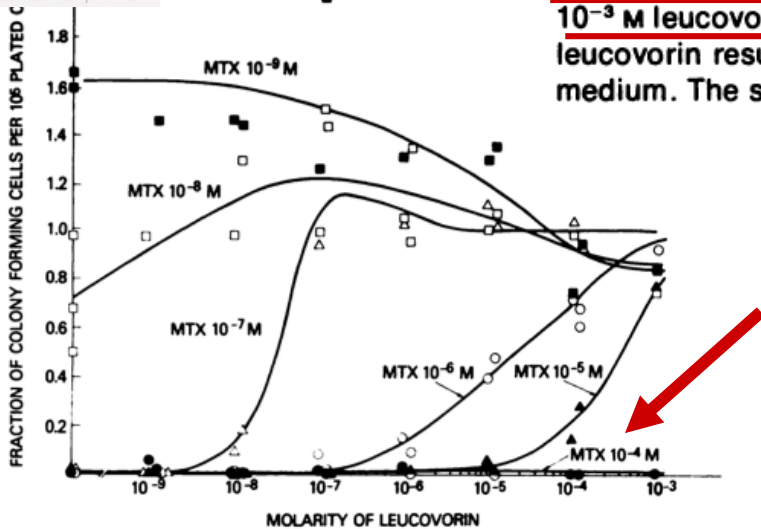
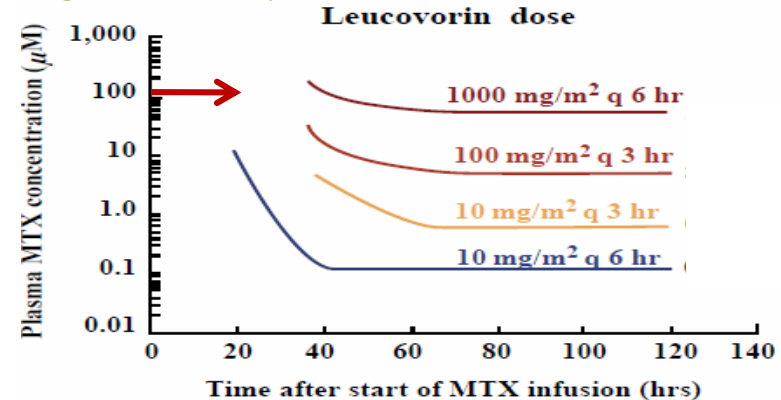


Chart 5. The effects of leucovorin on MTX cytotoxicity at different concentrations of the drug. ■, MTX 10^{-9} M; □, MTX 10^{-8} M; △, MTX 10^{-7} M; ○, MTX 10^{-6} M; ▲, MTX 10^{-5} M; ●, MTX 10^{-4} M.

Pinedo HM et al. Cancer Research 1976; 36:4418-4424

Diagrama de Bleyer (1989)



$C_{42h} = 50-100 \mu\text{M} \longrightarrow 500\text{mg}/\text{m}^2/3\text{h}$

>100 μM ???

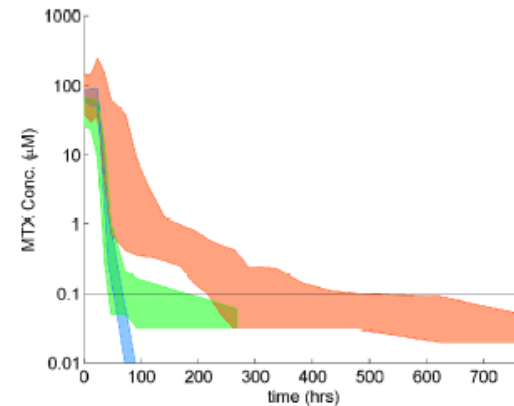
[MTX sérica] $\geq 42\text{h}$ desde inicio infusión de MTX	[THF] deseada	Dosis de LV
20-50 μM	200-500 μM	500 mg/m^2 IV/6h
10-20 μM	100-200 μM	200 mg/m^2 IV/6h
5-10 μM	50-100 μM	100 mg/m^2 IV/6h
1-5 μM	5-10 μM	30 mg/m^2 IV o vo/6h
0.6-1 μM	0.6-1 μM	15 mg/m^2 IV o vo/6h
0.1-0.5 μM	0.1-0.5 μM	15 mg/m^2 vo/12h
0.05-0.1 μM	0.05-0.1 μM	5-10 mg/m^2 vo/12h

Evans WE, Shentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic Drug Monitoring. 3rd ed. Vancouver: Applied Therapeutic Inc. 1992.

Resumption of High-dose Methotrexate after Acute Kidney Injury and Glucarpidase Use in Pediatric Oncology Patients

Anthony M. Christensen, Pharm.D.¹, Jennifer L. Pauley, Pharm.D.^{1,2}, Alejandro R. Molinelli, Ph.D.³, John C. Panetta, Ph.D.^{2,3}, Deborah A. Ward, Pharm.D.^{1,2}, Clinton F. Stewart, Pharm.D.^{2,3}, James M. Hoffman, Pharm.D., M.S.^{2,3}, Scott C. Howard, M.D., M.S.^{4,5}, Ching-Hon Pui, M.D.^{4,5}, Alberto S. Pappo, M.D.^{4,5}, Mary V. Relling, Pharm.D.^{2,3,4}, and Kristine R. Crews, Pharm.D.^{2,3,*}

Cancer. 2012 September 1; 118(17): 4321–4330. doi:10.1002/cncr.27378.



Characteristics of 20 patients at the time they received glucarpidase for delayed methotrexate clearance out of 1,141 patients who received HDMTX.

	All Patients	Osteosarcoma	ALL	Other
Percent (No.) of patients who received glucarpidase	1.8% (20 of 1,141)	8% (6 of 75)	1.3% (10 of 741)	1.2% (4 of 325)
<u>Plasma MTX concentrations by TDX</u>				
<u>20 – 24 hrs post-MTX (M)</u>				
Median	138.0	353.1	114.42	99.2
Range	29.2 – 462.9	158.8 – 462.9	65.7 – 222.1	29.2 – 258
<u>Time to 1st glucarpidase dose (hrs)</u>				
Median	45.9	30	47.8	45.9
Range	26.3 – 95	28 – 46.5	26.3 – 95	28.8 – 48
<u>Prior to glucarpidase (M)</u>				
Median	70.1	267.3	18.1	54.6
				16.5 – 239.8

Si $T_{inf}=24h \longrightarrow C_{36h}>100 \mu M$

5g/m² en 24h

44-48h

Limit the administration of glucarpidase to patients with plasma MTX concentrations $\geq 10mM$ at 42–48 h after start of the MTX infusion.

HIGHLIGHT

by Brigitte C. Widemann, MD*

Pediatr Blood Cancer 2015;62:1512–1513

Practical Considerations for the Administration of Glucarpidase in High-Dose Methotrexate (HDMTX) Induced Renal Dysfunction

Resumption of High-dose Methotrexate after Acute Kidney Injury and Glucarpidase Use in Pediatric Oncology Patients

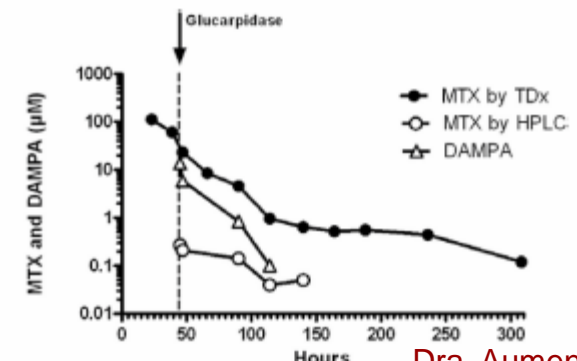
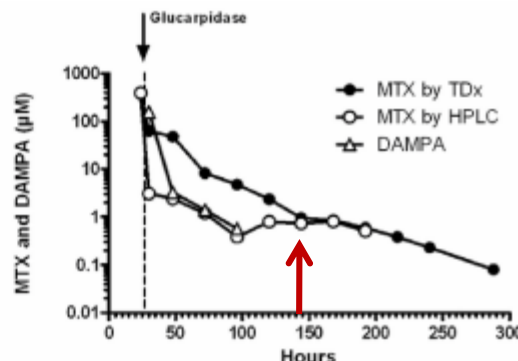
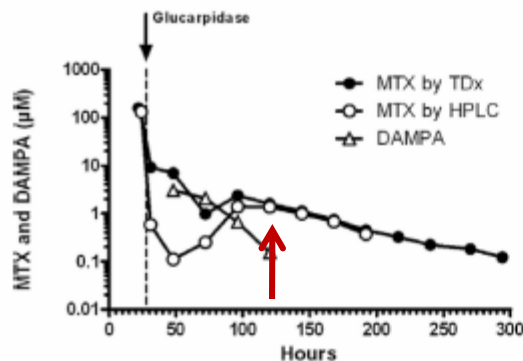
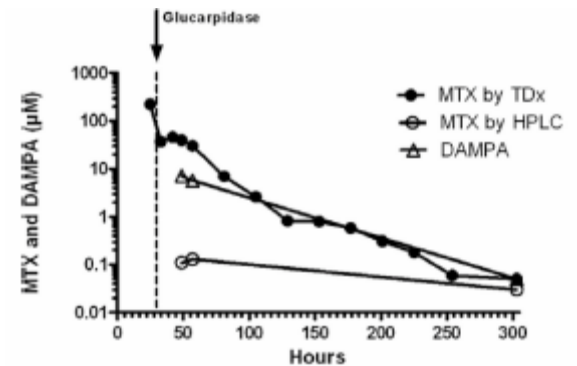
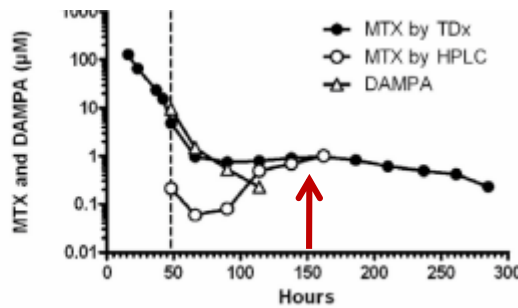
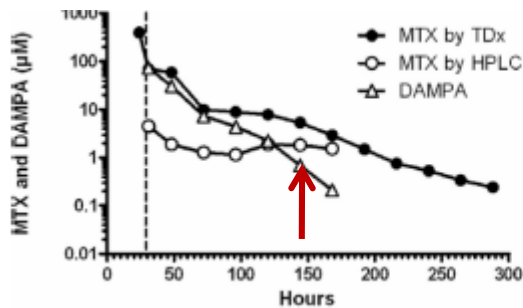
Anthony M. Christensen, Pharm.D.¹, Jennifer L. Pauley, Pharm.D.^{1,2}, Alejandro R. Molinelli, Ph.D.³, John C. Panetta, Ph.D.^{2,3}, Deborah A. Ward, Pharm.D.^{1,2}, Clinton F. Stewart, Pharm.D.^{2,3}, James M. Hoffman, Pharm.D., M.S.^{2,3}, Scott C. Howard, M.D., M.S.^{4,5}, Ching-Hon Pui, M.D.^{4,5}, Alberto S. Pappo, M.D.^{4,5}, Mary V. Relling, Pharm.D.^{2,3,4}, and Kristine R. Crews, Pharm.D.^{2,3,*}

Cancer. 2012 September 1; 118(17): 4321–4330

CPDG₂ y DAMPA muestran reactividad cruzada con el MTX determinado por inmunoensayos

DAMPA : T_{1/2}=9-12h → **26%** → **[DAMPA] <1μM a los 4 días**

CPDG₂: T_{1/2}=9 h → **59%** → **[CPDG₂] se elimina en 8 horas**



Efficacy of Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) in Patients with Acute Kidney Injury After High-Dose Methotrexate Therapy

Brigitte C. Widemann,¹ Stefan Schwartz,² Nalini Jayaprakash,¹ Robbin Christensen,³ Ching-Hon Pui,³ Nikhil Chauhan,⁴ Claire Daugherty,⁴ Thomas R. King,^{4*} Janet E. Rush,⁴ and Scott C. Howard³
¹National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany;
³St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee; ⁴BTG International Inc., West Conshohocken, Pennsylvania

(Pharmacotherapy 2014;34(5):427-439) ☺

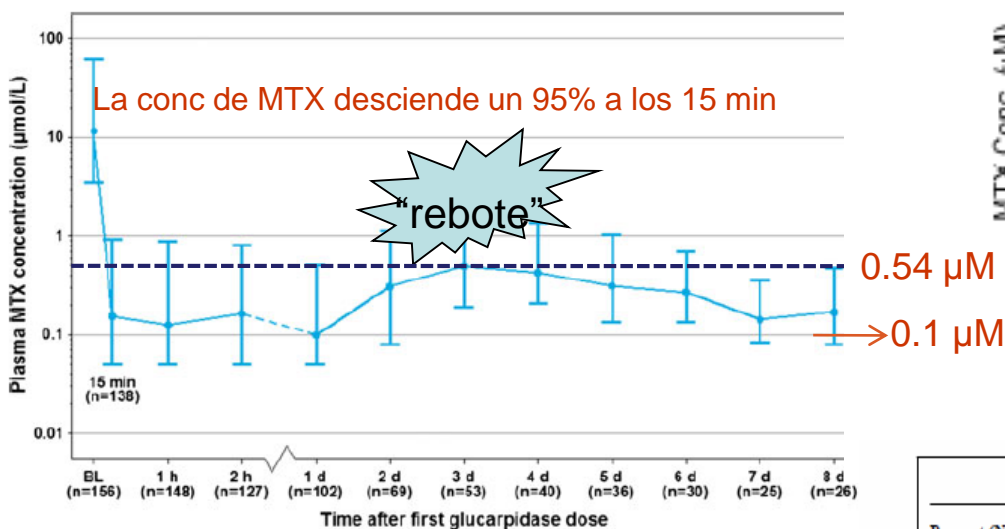
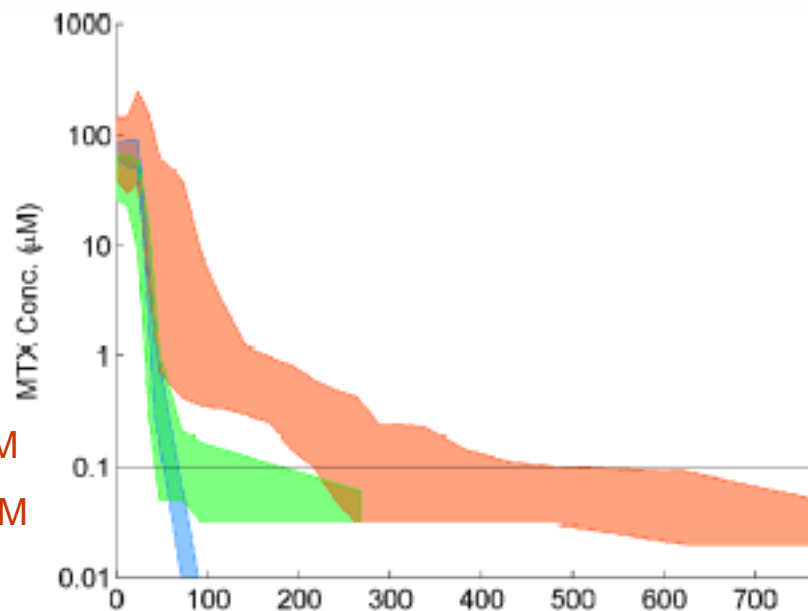


Figure 1. Methotrexate (MTX) concentrations (median [25th and 75th percentiles]) after treatment with glucarpidase in 156 of 169 efficacy-evaluable patients who had preglucarpidase (baseline [BL]) and postglucarpidase MTX measurements by high-performance liquid chromatography.

Resumption of High-dose Methotrexate after Acute Kidney Injury and Glucarpidase Use in Pediatric Oncology Patients

Anthony M. Christensen, Pharm.D.¹, Jennifer L. Pauley, Pharm.D.^{1,2}, Alejandro R. Molinelli, Ph.D.³, John C. Panetta, Ph.D.^{2,3}, Deborah A. Ward, Pharm.D.^{1,2}, Clinton F. Stewart, Pharm.D.^{2,3}, James M. Hoffman, Pharm.D., M.S.^{2,3}, Scott C. Howard, M.D., M.S.^{4,5}, Ching-Hon Pui, M.D.^{4,5}, Alberto S. Pappo, M.D.^{4,5}, Mary V. Relling, Pharm.D.^{2,3,4}, and Kristine R. Crews, Pharm.D.^{2,3,*}

Cancer. 2012 September 1; 118(17): 4321-4330. ☺



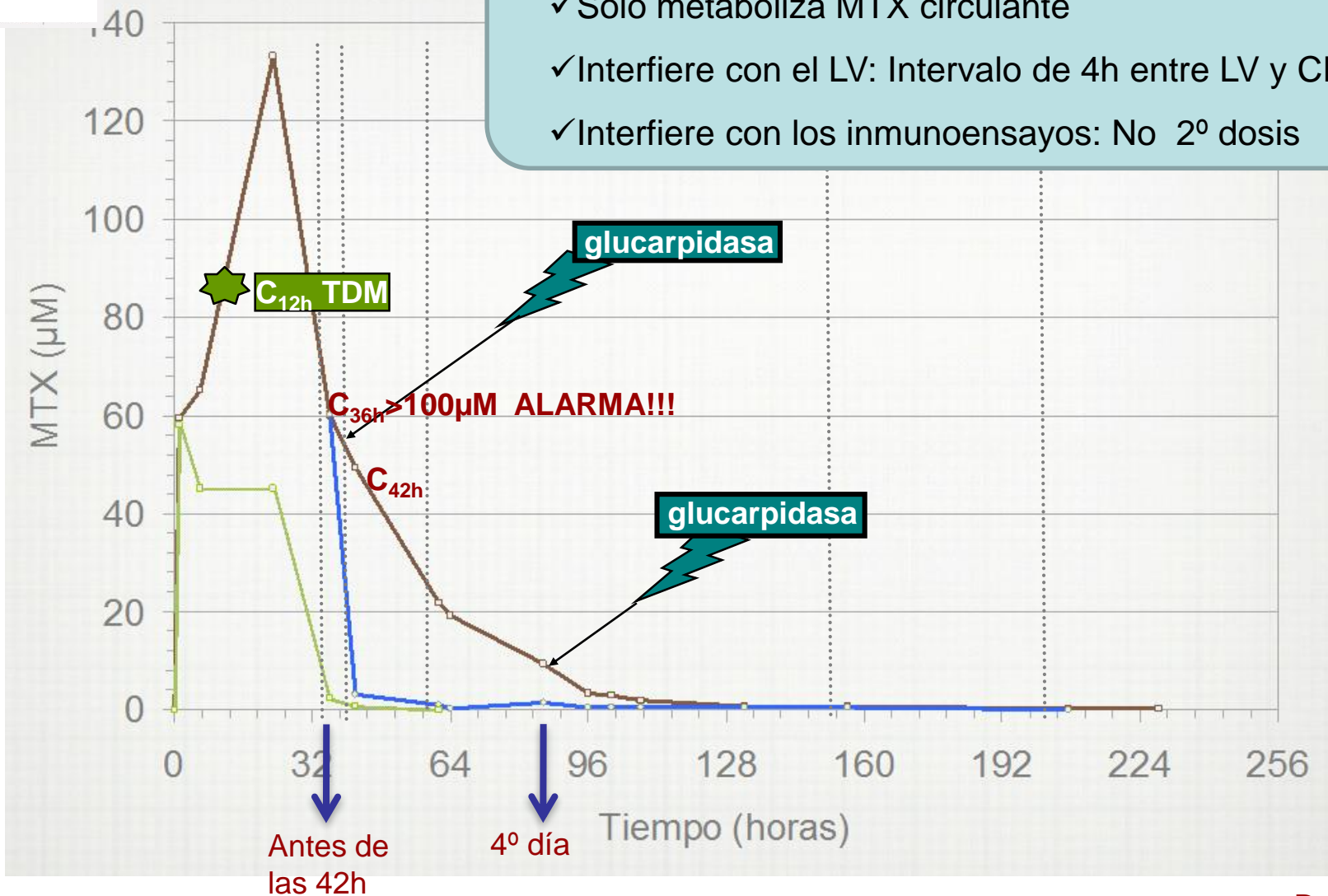
	All Patients	Osteosarcoma	ALL	Other
Percent (No.) of patients who received glucarpidase	1.8% (20 of 1,141)	8% (6 of 75)	1.3% (10 of 741)	1.2% (4 of 325)
Time to complete MTX excretion (hrs)				
Median	355	407	344	415
Range	244 - 763	295 - 763.2	245 - 497	259.2 - 540

10-31 días

Estrategias para la optimización del tratamiento con MTX en LLA



- ✓ Administración precoz
- ✓ Solo metaboliza MTX circulante
- ✓ Interfiere con el LV: Intervalo de 4h entre LV y CPDG₂
- ✓ Interfiere con los inmunoensayos: No 2º dosis



Consideraciones finales

Establecer una estrategia de monitorización farmacocinética (TDM)

❑ Evitar la toxicidad severa del MTX

- ✓ Identificar **precozmente** los pacientes que presentan un retraso en la eliminación del MTX
 - ✓ Incrementar a tiempo las medidas que favorecen su eliminación → **C_{12h} TDM**
 - ✓ Corregir el rescate con Ac folínico antes de las 42h (después la citotoxicidad del MTX puede ser irreversible)
 - ✓ Finalizar el rescate en el momento justo.

❑ Mejorar la eficacia mediante la individualización de la dosis

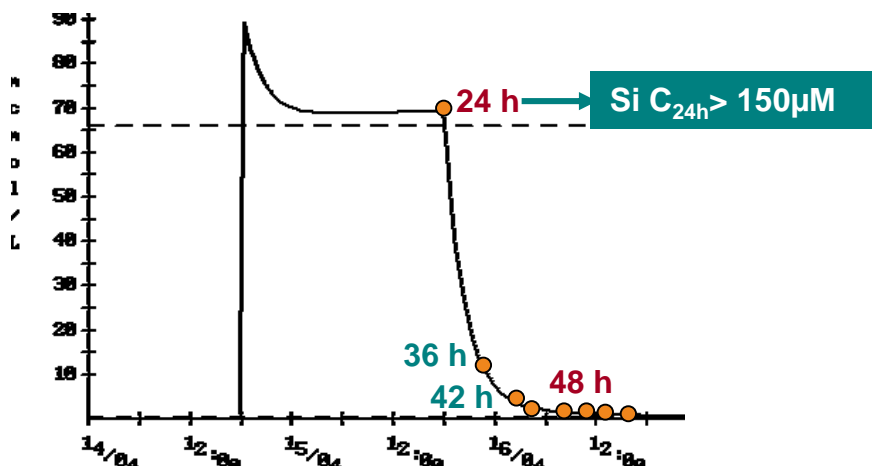
Modificar estrategia de TDM

Extracción de muestras:

24 y 48 horas

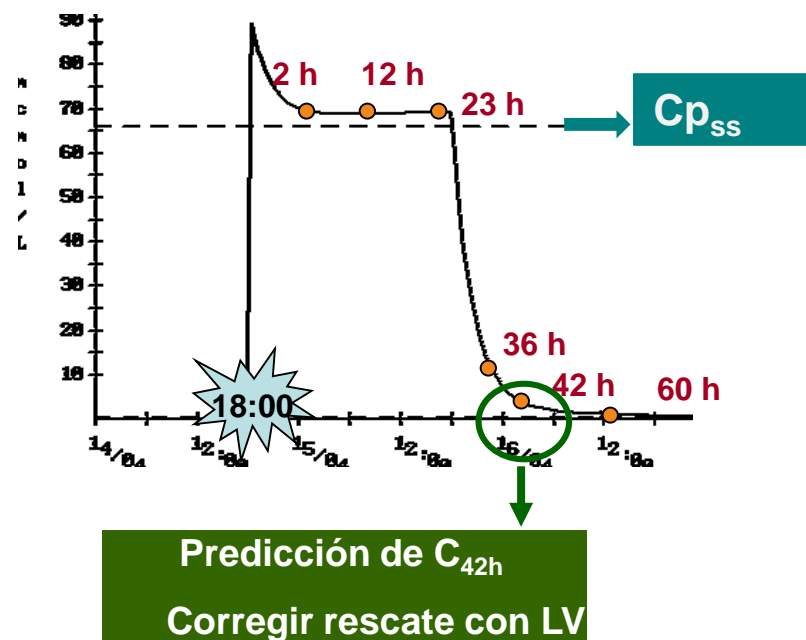
si $C_{24h} > 150\mu\text{M}$: 36 y 42 horas

luego cada 12 horas hasta $0.25\mu\text{M}$



Extracción de muestras:

2, 12, 23, 36, 42, 60... horas



→ Cp_{ss} o CL relación con eficacia ???

¡ Muchas gracias!

“Lo cierto siempre es penúltimo”, porque lo último nunca lo sabremos, y siempre será una opción personal, con riesgo de estar equivocada

José Aumente, 1991