

# Nagy dózisú methotrexatkezelések farmakokinetikai vizsgálata gyermekkori hematológiai malignitásokban

Csordás Katalin dr.<sup>1</sup> ■ Eipel Olivér dr.<sup>1</sup> ■ Hegyi Márta dr.<sup>1</sup>  
Csóka Monika dr.<sup>1</sup> ■ Pap Éva<sup>2</sup> ■ Kovács Gábor dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Budapest

A kemoterápiás szerek farmakokinetikai paramétereinek pontos monitorozása elengedhetetlen, hiszen számos mellékhatással járhatnak. *Célkitűzés:* Nagy dózisú methotrexatkezelések farmakokinetikájának és toxicitásának vizsgálata akut lymphoid leukaemiás gyermekekben. *Betegek és módszerek:* ALL-BFM 1995 és 2002 protokollok szerinti 5 g/m<sup>2</sup>/24 óra dózisú methotrexatkezelésre 43 gyermeknél (28 fiú, 15 lány, átlagéletkor 7,03 év) 147 esetben került sor. A methotrexat- és 7-hidroxi-methotrexat-szint-meghatározást nagy nyomású folyadékkromatográfiával végezték a szerzők az infúzió beadását követő 24., 36., 48. órában. Vizsgálták a fellépő máj- és vesetoxicitást, vérképet, a grade III/IV mucositis kialakulását. *Eredmények:* A methotrexat koncentrációja az esetek 72,5%-ában a terápiás tartományba (30–100 µmol/l) esett. Az ismételt kezelések hasonló methotrexatszinteket eredményeztek. Hepatotoxicitás 17%-ban, hypoproteinaemia 48,9%-ban fordult elő a kezeléseket követően. Szignifikáns korreláció állt fent a 7-hidroxi-methotrexat- és a szérumkreatinin-szintek között (p<0,05). *Következtetések:* Az 5 g/m<sup>2</sup> dózisú kezeléseket követően megbízhatóan lehetett a terápiás szérumszinteket biztosítani. A kialakult mellékhatások enyhék és reverzibilisek voltak. A 7-hidroxi-methotrexat-szintek monitorozása talán hasznosabb a methotrexatszintekénél. Orv. Hetil., 2011, 152, 1609–1617.

**Kulcsszavak:** methotrexat, farmakokinetika, akut lymphoid leukaemia

## Pharmacokinetic analysis of high-dose methotrexate treatments in children with hematologic malignancies

Monitoring the pharmacokinetic parameters of different anticancer drugs is necessary because they might have several side effects. *Aim:* Pharmacokinetic and toxicity evaluation of high-dose methotrexate treatments in children with acute lymphoblastic leukemia. *Patients and methods:* 43 children (28 boys, 15 girls, mean age: 7.03 years) in 147 cases were treated with 5 g/m<sup>2</sup>/24h MTX according to ALL-BFM 1995 and 2002 protocols. Methotrexate and 7-hydroxi-methotrexate levels were measured with high pressure liquid chromatography at 24, 36, 48 hours. Authors registered the development of hepatotoxicity, nephrotoxicity, grade III/IV oral mucositis. *Results:* Therapeutic methotrexate serum concentrations (30–100 µmol/l) were achieved in 72.5% of the cases. Repeated treatments resulted similar serum levels. Hepatotoxicity and hypoproteinemia occurred in 17% and in 48.9% of the cases. There was significant correlation between serum 7-hydroxi-methotrexate and creatinine levels (p<0.05). *Conclusion:* 5 g/m<sup>2</sup> methotrexate resulted reliable therapeutic serum levels with mild and reversible toxicity. 7-hydroxi-methotrexate measurements might be more useful than methotrexate levels to detect toxicity. Orv. Hetil., 2011, 152, 1609–1617.

**Keywords:** methotrexate, pharmacokinetics, acute lymphoid leukemia

(Beérkezett: 2011. április 22.; elfogadva: 2011. augusztus 16.)

**Rövidítések**

ALL = akut lymphoid leukaemia; BFM = Berlin-Frankfurt-Münster (a protokoll nevét adó német városok); DHFR = dihidrofolát-reduktáz; HPLC = (high pressure liquid chromatography) nagy nyomású folyadékkromatográfia; GFR = glomeruláris filtrációs ráta; GPT (ALAT) = glutamát-piruvát transzamináz; MTX = methotrexat; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; 7-OH-MTX = 7-hidroxi-methotrexat

A gyermekkori daganatos betegségek kiemelt jelentőségét az adja, hogy a balesetek mögött a második leggyakoribb halálokat képezik [1].

Egy 1993–2002 között készített vizsgálat eredményei alapján a gyermekkori rosszindulatú daganatos megbetegedések magyarországi incidenciája évi 131–140/millió gyermek lakos között változott a 0–14 éves korosztályban, így Magyarországon évente körülbelül 240–260 új daganatos megbetegedéssel kell számolnunk. A megbetegedések incidenciája szignifikáns, emelkedő tendenciát mutatott, amelynek mértéke átlag évi 1,1% volt. Ezek az adatok megegyeznek a fejlett európai országokban észlelttel [2].

A gyermekkori leukaemiák között leggyakoribb az akut lymphoblastos leukaemia (ALL), Magyarországon évente 50–60 új ALL-lel diagnosztizált gyermek kerül felismerésre.

A gyermekkorban kialakuló összes malignitásra együttesen számolt tízéves túlélés 65,2%, vagyis ma Magyarországon a 15 év alatti daganatos betegek kétharmada meggyógyítható, amely szintén megközelíti a nyugat-európai eredményeket [2]. A nagy dózisú kemoterápiák azonban számos veszéllyel és mellékhatással járhatnak. Éppen ezért nagyon fontos a pontos monitorozás és a modern szupportív kezelések alkalmazása.

A folsavantagonista citosztatikumok közé sorolt methotrexat (MTX) megakadályozza a sejtek DNS-szintézisét azáltal, hogy a timidin, illetve egyéb purinbázisok szintéziséhez szükséges folsavciklus egyik enzimét, a dihidrofolát-reduktázt (DHFR) gátolja [3, 4]. Nagy dózisú (500–12 000 mg/m<sup>2</sup>) kezelés esetén a hatás felfüggesztéséhez és a toxikus hatások csökkentéséhez, szigorúan meghatározott szabályok szerint, teljesen redukált folsavat (folinsav, leucovorin) kell adagolni. A beadandó leucovorin adagját és időtartamát pedig a szérumban lévő MTX-szinthez kell alakítani [5, 6].

Ugyanazon kezelési protokoll alkalmazása mellett is különböző betegeknél más és más az MTX metabolizmus és kiürülése a szervezetből [6]. Mindebből az is következik, hogy pontos szintmérések nélkül a kezelés biztonságosan nem alkalmazható.

Az MTX szinte teljes egészében a vesén át eliminálódik, mintegy 10%-a változatlan formában az epében választódik ki. Lebomlása során a májban 7-OH-MTX-szé alakul, amely metabolit gyenge inhibitora a DHFR enzimnek [3, 7]. A metabolit, 7-OH-MTX molekulák a vesetubulusokban kicsapódhatnak és akut veseelégtel-

lenséget hozhatnak létre [3, 8]. Ennek elkerülésére intenzív hidrálási protokollt alkalmazunk és a vizeletet alkalizáljuk, mivel a 7-OH-MTX molekulák alkalikus közegben kevésbé csapódnak ki és így kevésbé tömészelik el a tubulusokat [3].

Az MTX toxikus mellékhatásai közül a következők emelendők ki: hepatotoxicitás, nephrotoxicitás, csontvelő-depresszió, mucositis, idegrendszeri tünetek [6, 9, 10].

Jelen összefoglalóban a methotrexat példáján szeretnénk bemutatni, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban milyen nagy jelentősége van a korszerűen felszerelt laboratóriumoknak, az egyénre alakított kezelésnek és a külön tudományágnak számító farmakokinetikai vizsgálatok alkalmazásának.

**Betegek és módszerek**

A Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinikáján 1998 és 2006 között ALL diagnózissal kezelt gyermekek adatait elemeztük. Az akut lymphoid leukaemiás betegek kezelése a BFM-ALL nemzetközi protokoll alapján történik [11]. Az ALL-BFM 1995. és 2002. évi protokoll alapján 5 g/m<sup>2</sup> dózissal MTX-kezelésre 43 gyermeknél (28 fiú és 15 lány) összesen 147 esetben került sor. A gyermekek átlagéletkora 7,03 év volt (0,5–17,9 év). A protokollnak megfelelően, a terápia konszolidációs fázisában kéthetente, összesen négy alkalommal kaptak intrathecalis (8–12 mg életkornak megfelelően) és nagy dózissal szisztémás methotrexatot (5 g/m<sup>2</sup>) 24 órás, folyamatos infúzióban. (A hidrálási protokoll: előhydrálás: 1500 ml/m<sup>2</sup>/12 óra [500 ml-ben: 0,45% NaCl –5% glükóz + 40 ml 4,2% NaHCO<sub>3</sub>+10 ml 7,4% KCl], ezt követte 48–72 órán keresztül az utóhydrálás: 3000 ml/m<sup>2</sup>/24 óra 0,45% NaCl –5% glükóz + 120 ml/m<sup>2</sup>/nap 4,2% NaHCO<sub>3</sub>+60 ml 7,4% KCl 7,4%.) Az MTX hatásának felfüggesztésére Calcicovorit (folinsav) használtunk 15 mg/m<sup>2</sup> adagban az infúzió kezdetétől számított 42., 48. és 54. órában. Ezt követően tovább folytattuk a leucovorin-kezelést mindaddig, míg a szérumban lévő MTX-szint nem csökkent 0,25 μmol/l alá.

**Gyógyszerszint-monitorozás**

MTX- és 7-OH-MTX-szérumban lévő szint meghatározására mintavétel történt az infúzió kezdetétől számított 24., 36., 48. órában, a későbbiekben pedig szükség szerint. Az MTX-szint meghatározását HPLC- (nagy nyomású folyadékkromatográfia) módszerrel végeztük az Országos Onkológiai Intézet Farmakokinetikai Laboratóriumában. Az érkező vérmintából a szérumban lévő MTX-szint meghatározására centrifugálással elválasztottuk. A szérumban lévő MTX-szint meghatározására az elválasztott szérumból aliquot részét triklór-ecetsavval fehérjementesítettük. Centrifugálást követően, az oldatból 50 μl-t injektáltunk a kromatográfiás rendszerbe. (A HPLC-mérés paramétereit az alábbiak tartalmazzák: Eluens: 11,5% ACN-tartalmú pH = 5-ös

Na-acetát puffer. Az eluens áramlási sebessége: 0,8 ml/perc volt. Álló fázis: Hypersil 5  $\mu\text{m}$  ODS 150 $\times$ 4,6 mm [Merck Darmstadt]. Detektálás: 313 nm-en.) Az MTX-et 4,3 percnél, a 7-OH-MTX-et 7,2 percnél detektáltuk. A mennyiségi meghatározást spiked szérummintákkal készített standard mintasorral végeztük, amely minták feldolgozása oly módon történt, mint az ismeretlen mintáké. A kapott eredményekből számítottuk ki a kezelésekre jellemző farmakokinetikai paramétereket.

### Toxicitási vizsgálatok

Regisztráltuk a súlyos hematológiai toxicitást (a 75 g/l alatti hemoglobinkoncentrációt, az 1,0 G/l alatti fehérvérsejtszámot, 50 G/l alatti thrombocytaszámot), és a máj-, illetve vesefunkciós paramétereket (a 100  $\mu\text{mol/l}$  feletti szérumkreatinin-koncentrációt, a 100 U/l feletti szérum-GPT-értékeket, 34  $\mu\text{mol/l}$  feletti szérumbilirubin-szintet és a 60 g/l alatti szérumfehérje-koncentrációt) a kezelés előtt, valamint a kezelést követő első, második napon és egy hét elteltével.

Vizsgáltuk a súlyos (grade III és IV) mucositis kialakulásának arányát az egyes kezeléseket követően.

Megvizsgáltuk továbbá a nemek és életkor szerinti különbségeket mind a farmakokinetikai eredmények, mind a toxicitás vonatkozásában.

Vizsgáltuk, hogy van-e korreláció az MTX és 7-OH-MTX-szint és a toxikus paraméterek kialakulása között.

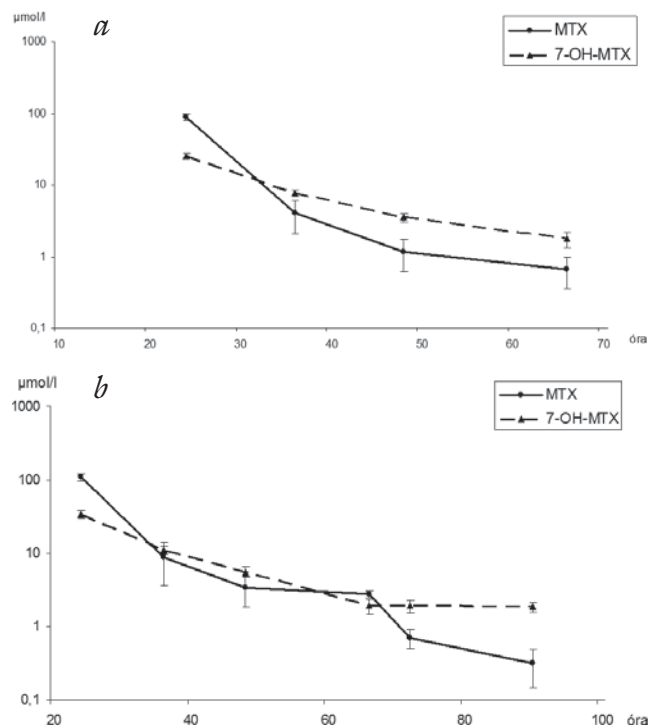
### Statisztikai analízis

Az egyes kezeléseket követő farmakokinetikai paramétereket és a laboratóriumi abszolút értékeket, normalitásvizsgálatot követően, egymintás és kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze, szignifikanciaszintnek a  $p < 0,05$ -öt tekintettük. Vizsgáltuk az MTX és 7-OH-MTX-koncentráció, valamint a toxicitás közötti korrelációt. Eredményeinket scatter-plot diagram segítségével ábrázoltuk.

## Eredmények

### Szérum-MTX- és -7-OH-MTX-koncentráció

Az 5 g/m<sup>2</sup>-es methotrexatinfúziót követő átlagos MTX- és 7-OH-MTX-elimináció az 1. a ábrán látható. Megfigyelhető az MTX és metabolitjának kétkompartmentes ürülése, azaz a görbék két szakaszra bonthatók. Az első, gyors fázis, a beadást követő 24–36. óra között jellemző, amelyet egy lassú fázis követ, amely eltart egészen a 66. óráig, a 48. órán túl azonban optimális esetben szintje alig kimutatható a szérumból. A metabolit 7-OH-MTX eliminációja ugyanezt a tendenciát követi, de ürülése elhúzódóbb. (A szérumszintek medián értékei: 24 órás MTX: 75,91; 7-OH-MTX:



1. ábra

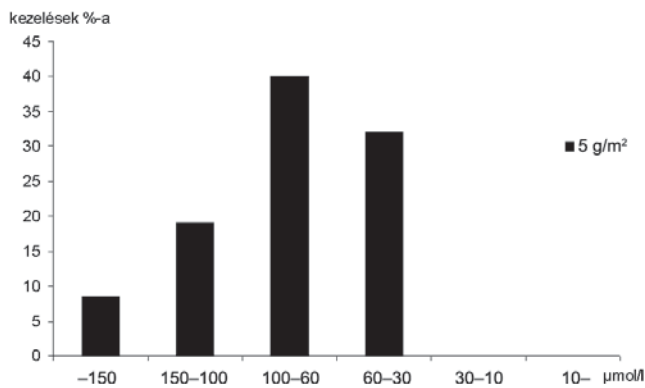
a MTX és 7-OH-MTX átlagos eliminációs görbéje az összes kezelés során (a pontok az egyes időpontokban mért átlag  $\pm$  SEM koncentrációt mutatják  $\mu\text{mol/l}$ -ben kifejezve,  $n = 147$ ).  
b Elhúzódó MTX-ürülés (a pontok az egyes időpontokban mért átlag  $\pm$  SEM koncentrációt mutatják  $\mu\text{mol/l}$ -ben kifejezve,  $n = 56$ )

21,48; 36 órás MTX: 1,58; 7-OH-MTX: 6,09; 48 órás MTX: 0,37; 7-OH-MTX: 2,84  $\mu\text{mol/l}$ ).

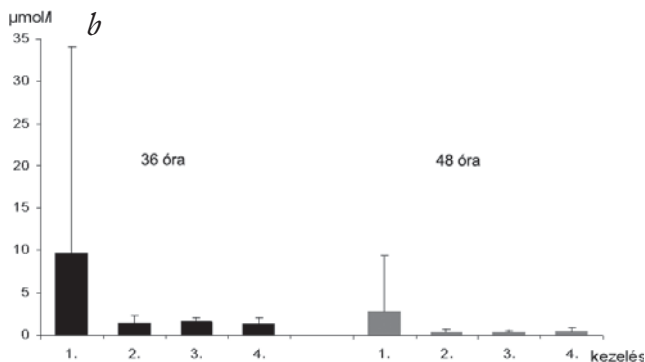
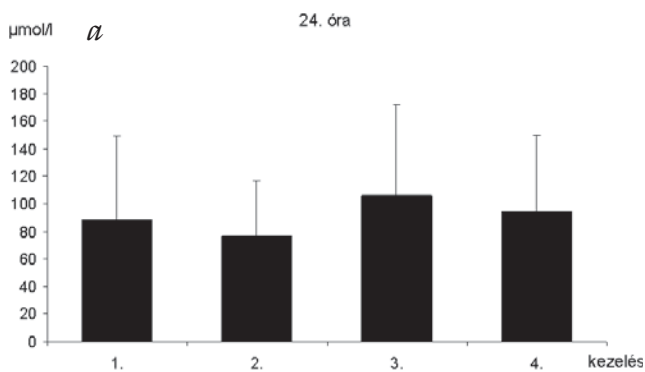
A kezeléseket követően az esetek 38%-ában elhúzódó MTX-ürülést tapasztaltunk. Ez azt jelentette, hogy az MTX és metabolitjának szintje a 48. órában meghaladta az 1  $\mu\text{mol/l}$  értéket és későbbi időpontokban is kimutatható volt a szérumból (1. b ábra).

A kezeléseket követő 24. órában mért MTX-koncentráció az esetek 72,5%-ában az amerikai ajánlások szerinti terápiás tartományba (30–100  $\mu\text{mol/l}$ ) esett [12, 13]. 30  $\mu\text{mol/l}$ -nél, illetve az abszolút terápiás határnak tekintett 10  $\mu\text{mol/l}$ -nél [14] alacsonyabb szinteket egyetlen esetben sem találtunk. A kezelések 27,5%-ában azonban a methotrexat a 24. órában meghaladta a toxikusnak tekintett 100  $\mu\text{mol/l}$  értéket (2. ábra). A methotrexatkoncentrációkat nagy inter- és intraindividuális szórás jellemezte.

Megvizsgáltuk, hogy az ismételt kezeléseket során hogyan változott az MTX szintje a szérumban. Az egymást követő kezeléseket során (első, második, harmadik és negyedik kezelés után) mért 24., 36., 48. órás értékeket összehasonlítva a 24 órás értékekben nem mutatkozott különbség az átlagos koncentrációkat összehasonlítva (3. a ábra), míg a 36 és 48 órás értékek az első kezeléseket után magasabbak voltak, mint a második, harmadik, negyedik kezelést követően, bár a különbség nem volt szignifikáns (3. b ábra) ( $p > 0,05$ ).



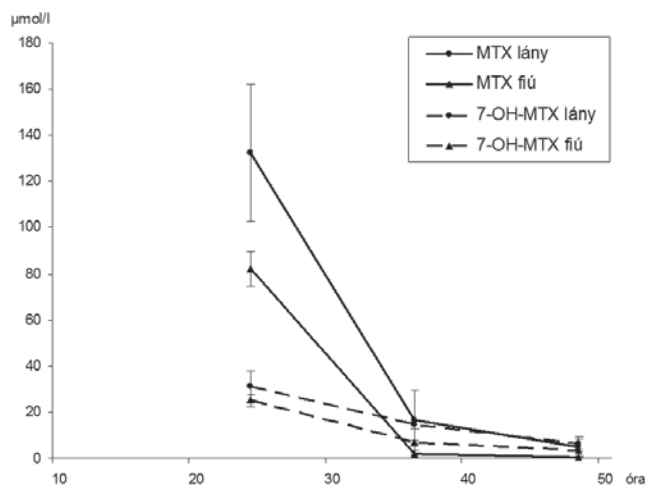
2. ábra A 24. órában mért MTX-koncentrációk százalékos megoszlása a kezelések során



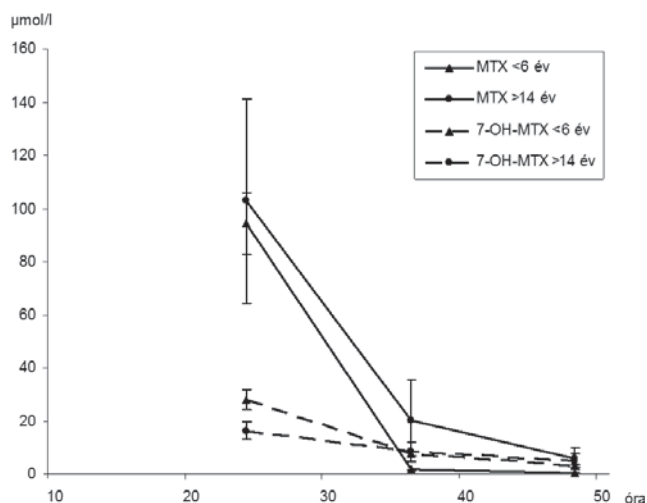
3. ábra a Ismételt kezelések esetén mért átlag ± SD szérumszint MTX-koncentráció a 24. órában. b Ismételt kezelések esetén mért átlag ± SD szérumszint MTX-koncentráció a 36. és 48. órában (p>0,05)

Az 5 g/m<sup>2</sup> dózisú kezeléseket követően leányokban az egyes időpontokban (24., 36., 48., 66. órában) mért methotrexat-szérumszintek magasabbak voltak a fiúknál mért értékeknél (4. ábra). A különbség nem mutatkozott szignifikánsnak, mégis figyelemre méltó, hogy a lányok 24 óras átlagos MTX-szintje meghaladta a 100 µmol/l toxikus koncentrációt, és a methotrexat lassabban eliminálódott szervezetükből (elhúzódozó elimináció: lányok: 57,1%, fiúk: 37,5%, p>0,05) (4. ábra).

A 14 év feletti korosztályban (n = 6 eset) magasabb volt a methotrexat szintje a szérumban a 24., 36., 48., 66. órában, mint a hat évnél fiatalabbakban (n = 22 eset). Az átlagos 24 óras MTX-koncentráció mindkét



4. ábra MTX- és 7-OH-MTX-elimináció lányokban (n = 15 gyerek) és fiúknál (n = 28 gyerek). (A pontok az egyes időpontokban mért átlag ± SEM koncentrációt mutatják µmol/l-ben kifejezve, p>0,05. Átlagéletkor lányok: 7,4 év [0,5–17,9 év]; fiúk: 6,8 év [2–16,7 év])

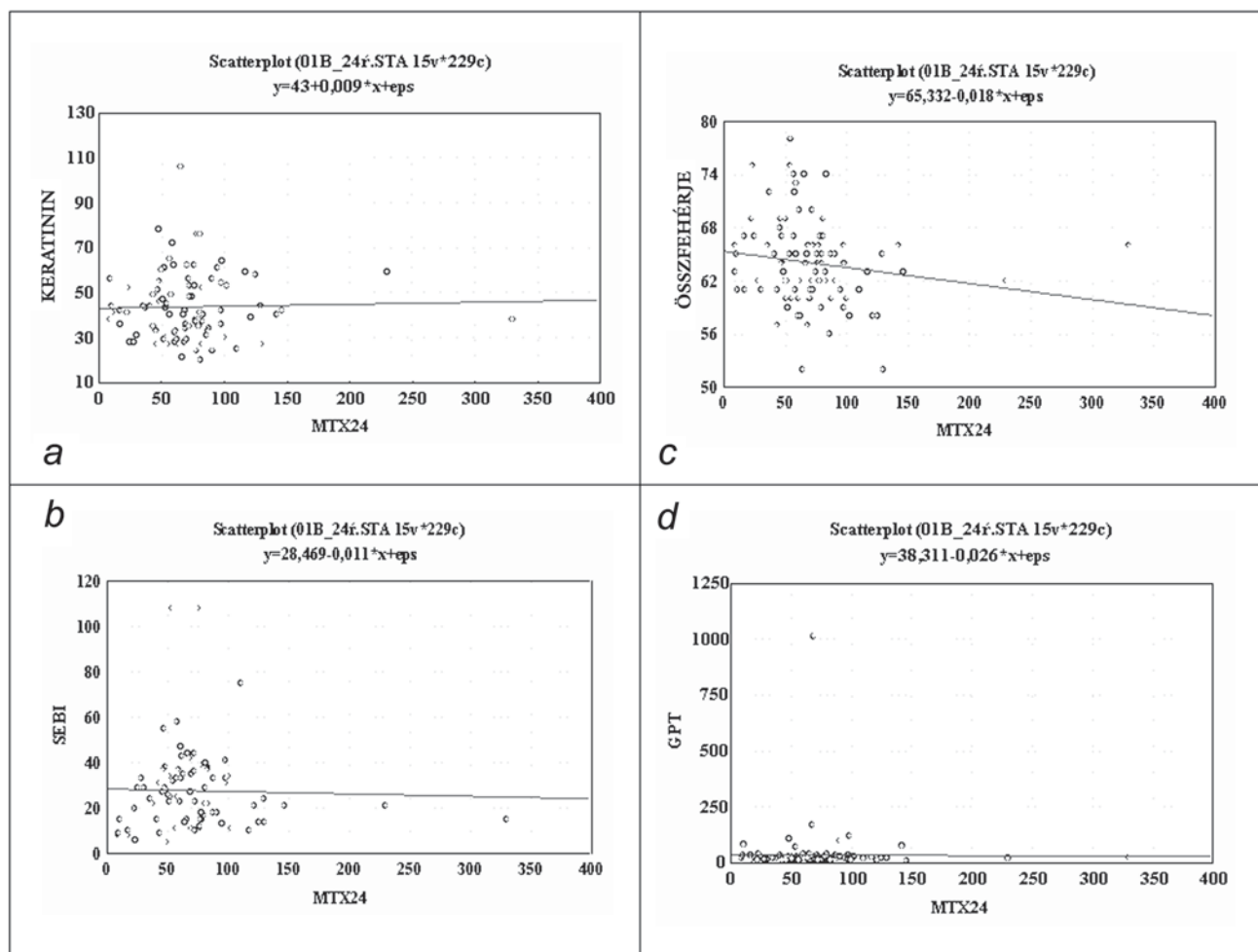


5. ábra MTX- és 7-OH-MTX-elimináció <6 éves és >14 éves korosztályban (a pontok az egyes időpontokban mért átlag ± SEM koncentrációt mutatják µmol/l-ben kifejezve, p>0,05)

csoportban 100 µmol/l-hez közelített, a két csoport között szignifikáns különbség nem volt (>14 év: 102, 72 µmol/l; <6 év: 94,41 µmol/l, p = 0,843). Elhúzódozó MTX-eliminációt az idősebbek 50%-ában, a fiatalabbak 31,8%-ában tapasztaltunk (5. ábra).

### Toxicitás

A kezelést követő első héten súlyos hematológiai toxicitás kismértékben jelentkezett: előfordult anaemia (a kezelések 2,1%-ában), leukocytopenia (4,2%), thrombocytopenia (6,3%). Jelentősebb arányban (17%) tapasztaltunk hepatotoxicitást jelző szignifikáns GPT-enzimaktivitás-fokozódást (a GPT a második napon 36%-kal volt magasabb a kiindulási értékhez képest, p<0,05). Nagy arányban, a kezelések 48,9%-ában a



6. ábra | 24 órás szérumszint-MTX-koncentráció ( $\mu\text{mol/l}$ ) és szérumszint-keratinin-szint (a), szérumszint-bilirubin-szint (b), szérumszint-összfehérje-szint (c), szérumszint-GPT-szint (d) közötti összefüggés ( $p > 0,05$ )

szérumszint-összfehérjeszint csökkenését találtuk ( $< 60 \text{ g/l}$ ). Azokban a betegekben, akiknél szérumszint-összfehérjeszint-csökkenést tapasztaltunk, a 24 órás átlagos MTX-koncentráció  $102,72 \mu\text{mol/l}$  volt, de nagy egyéni különbségeket mutatott (átlag $\pm$ szórás:  $102,72 \pm 65,46 \mu\text{mol/l}$ , medián:  $79,85 \mu\text{mol/l}$ ).

A kezeléseket követően 4,4%-ban következett be grade III-as (1%) és IV-es (3,4%), tehát a mindennapi tevékenységet nagymértékben megnehezítő mucositis.

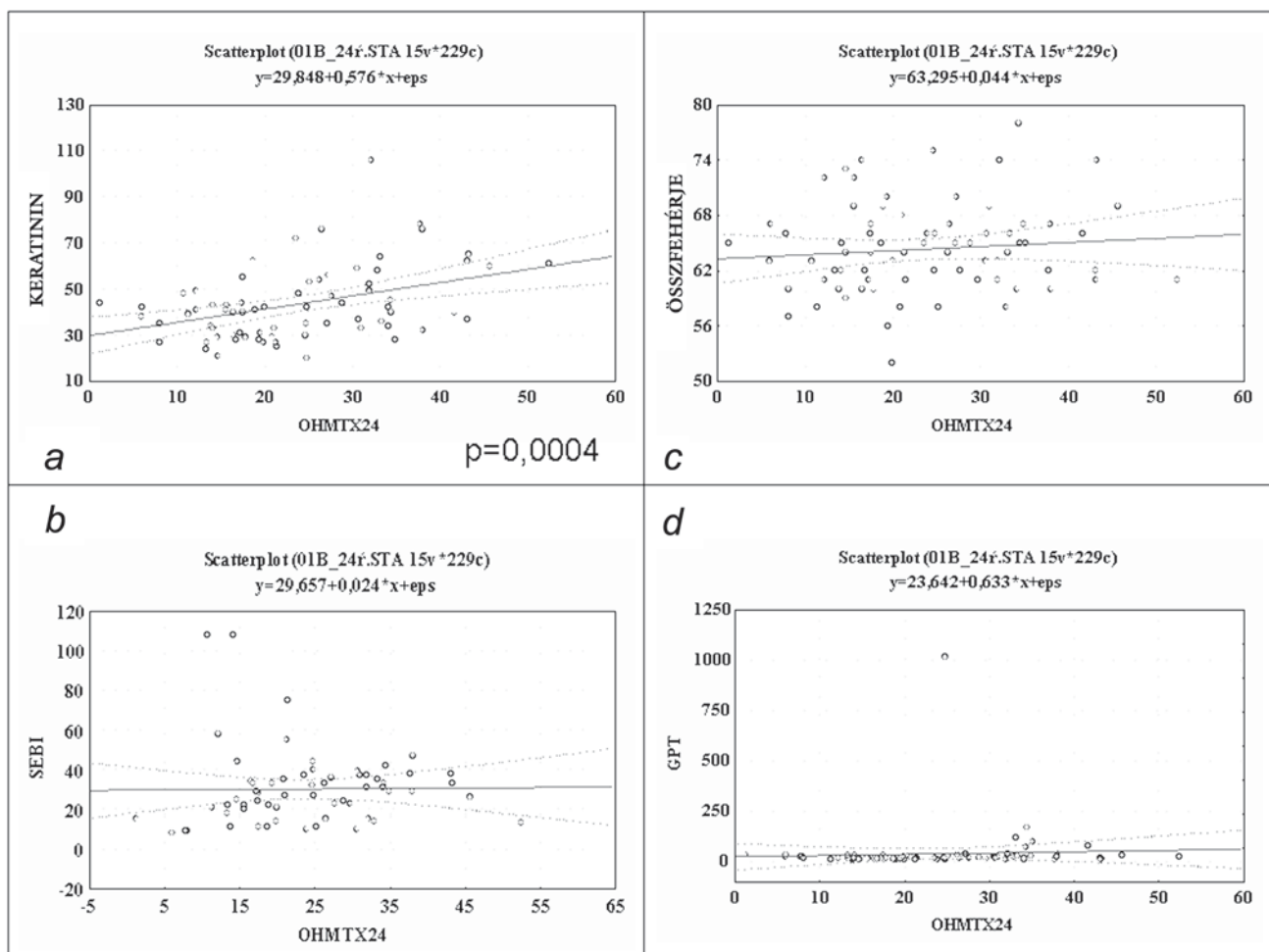
Az emelkedett MTX-szérumszint, valamint az elhúzódó elimináció fokozott kockázatot jelenthet a toxikus tünetek kialakulásának szempontjából. Megvizsgáltuk ezért a szérumszint-MTX és -7-OH-MTX-szintek, valamint a toxicitás kialakulása közötti összefüggést. A szérumszint-MTX-koncentráció- és a szérumszint-keratinin-, -összfehérje-, -bilirubin-, -GPT-szintek között szignifikáns összefüggés nem állt fent (6. a–d ábra). Szintén nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a 7-OH-MTX és szérumszint-GPT-, -összfehérje-, -bilirubinszintek között. Szoros korreláció mutatkozott azonban a 24. órában mért 7-OH-MTX koncentráció és a szérumszint-keratinin-szint emelkedése között ( $p = 0,0004$ ) (7. a–d ábra).

## Megbeszélés

A farmakokinetikai vizsgálatok elengedhetetlenek a nagy dózisú kemoterápiás protokollok, így például az MTX alkalmazásához. A nagy dózisú kezelések során is széles határok között ( $2\text{--}33,6 \text{ g/m}^2$ ) változik az alkalmazott methotrexat dózisa [7]. Ugyanazon dózist alkalmazva is nagy inter- és intraindividuális különbségek jellemzik az MTX farmakokinetikáját [6, 15].

Saját tapasztalataink szerint, az  $5 \text{ g/m}^2$  dózisú kezelésekkel megbízhatóan lehetett a terápiás szinteket biztosítani, viszont a kezelések körülbelül egyharmadában a 24. órában mért szérumszint meghaladta a toxikus koncentrációt.

Wysocki és mtsai ALL/NHL gyermekek kezelésére alkalmazott  $0,5 \text{ g/m}^2$ ,  $1 \text{ g/m}^2$  és  $5 \text{ g/m}^2$ -es kezeléseket vizsgálták és hasonlították össze [16]. Az  $1 \text{ g/m}^2$ -es kezeléseket követően kétszer, az  $5 \text{ g/m}^2$ -es kezeléseket követően tízszer magasabb MTX-koncentrációkat mértek, mint a  $0,5 \text{ g/m}^2$ -es kezeléseket követően. Az egyes betegek között és ugyanazon gyermeknél is nagy különbségek adódtak az MTX-szérumszinteket összehasonlítva.



7. ábra | 24 órás 7-OH-MTX-szint ( $\mu\text{mol/l}$ ) és szérumbilirubin-szint (a) ( $p = 0,0004$ ) szérumbilirubin-szint (b), szérumösszehéjje-szint (c), szérum-GPT-szint (d) ( $p > 0,05$ ) közötti összefüggés

A methotrexat ürülésében nem találtak szignifikáns különbséget az egyes csoportok között. Ezzel ellentmondóan korábban *Evans és mtsai* által vizsgált ALL-es gyermekekben a methotrexat farmakokinetikája az alkalmazott dózistól függőnek mutatkozott [17]. Az alacsonyabb,  $0,5 \text{ g/m}^2$ -es dózisu kezelést követően az MTX szignifikánsan gyorsabban ürült ki a szervezetből, mint  $3\text{--}33,6 \text{ g/m}^2$  dózisu kezeléseket követően [17]. A dózisu függő elimináció egyik magyarázata a nagy dózisu methotrexatkezelések esetén a vesében történő tubularis szekréció telítettsége lehet, amely megmagyarázná a csökkent renális ürülést magasabb dózisu kezeléseknél [7].  $5 \text{ g/m}^2$ -es és  $3 \text{ g/m}^2$ -es MTX-kezeléseket összehasonlítva, bár magasabb szérumszinteket mértek utána a 24. órában, a magasabb dózisu kezelés megfelelő hidrálás és alkalizálás mellett ugyanolyan biztonságosnak bizonyult, mint az alacsonyabb dózisu kezelés, mivel ugyanolyan arányban követte a kezeléseket elhúzó elimináció, és nem volt szignifikáns különbség a mellékhatásokat tekintve sem [14].

A nagy dózisu MTX-kezeléseket követően a toxikus mellékhatások kialakulásának kivédése céljából lényeg-

ges a gyógyszer plazmakoncentrációjának monitorozása. A folinsav-rescue csak  $0,2 \mu\text{mol/l}$  MTX-szint alá csökkenés esetén fejezhető be. Azon betegek, akiknél a plazmaszintek magasabbak, nagyobb a rizikó a toxikus hatások kialakulására, ezért a plazmakoncentráció küszöbérték alá való csökkenéséig intenzívebb folinsav-rescue kezelést igényelnek [15]. A toxikus hatások kialakulását nemcsak a kezelés során alkalmazott dózis, hanem az infúzió hossza is meghatározza. A BFM munkacsoport által végzett randomizált vizsgálat során az alacsonyabb kockázati csoportokba sorolt B-sejtes NHL/AL betegek esetén a négyórás MTX-infúzió ugyanolyan hatékonyság mellett kevesebb toxicitással járt, mint a 24 órás. Ugyanebben a csoportban az  $1 \text{ g/m}^2$ -es MTX-dózis ugyanolyan hatékonynak bizonyult, mint az  $5 \text{ g/m}^2$ -es. A magas rizikójú betegeknél (R3+R4) azonban a 24 órás infúzió bizonyítottan hatékonyabb volt [18].

Az általunk vizsgált betegcsoportban a kezeléseket követően kialakult mellékhatások enyhék és reverzibilisek voltak. Az általunk is tapasztalt májtoxicitást irodalmi adatok is alátámasztják. *Hojenska és mtsai* ALL-es gyermekekben az MTX beadását követően szignifikán-

san magasabb transzaminázaktivitást és bilirubinkoncentrációt mértek, mint kezelés előtt [19]. A kemoterápia csökkentette a máj metabolizációs képességét azáltal, hogy a nagy dóziszú MTX gátolta a kevert funkciójú oxidázrendszer működését. Ez hozzájárulhat azon, a methotrexattal egy időben alkalmazott gyógyszerek toxikus hatásainak fokozódásához, amelyeknek metabolizációjukhoz ezekre az enzimekre van szükségük [19]. Az ismételt kezelések májtoxikus hatását a leukaemiásoknál magasabb MTX-dózist kapó, osteosarcomás betegekben a 7-OH-MTX alacsonyabb szérumszintje jelezte, amely a máj metabolizációs képességének csökkenése következtében alakult ki [20]. Ugyanezt akut lymphoid leukaemiások ismételt kezelése során viszont nem figyelték meg [21].

Grade III. és IV. mucositis 4,4%-ban következett be a kezeléseket után, amelyhez nagyon hasonló eredményt kaptak *Buitenkamp és mtsai*: nem Down-szindrómás betegekben 3,9%-ban következett be grade III–IV. gastrointestinalis toxicitás [22]. Egy másik tanulmányban a betegek 49%-ában következett be mucositis, azonban csak 9%-uk volt súlyos, grade III-nak megfelelő [23].

Vizsgálataink során vesetoxicitást jelző szignifikánsan magas kreatininértékeket nem kaptunk. Ugyanakkor az elhúzódó MTX-ürülésben természetesen a vese kiválasztóképesége beszűkülésének szerepe lehet. Egy svéd tanulmány [24] során nagy dóziszú MTX-kezelések a szérumkreatinin-szint szignifikáns emelkedéséhez vezettek, továbbá a kreatininszint-emelkedés korrelált az elhúzódó MTX-ürüléssel. Az MTX elhúzódó eliminációja glomeruláris károsodáshoz kapcsolódott [24]. *Hempel és mtsai* 220 nagy dóziszú MTX-kezelés (1 g/m<sup>2</sup>, 5 g/m<sup>2</sup> és 12 g/m<sup>2</sup>-es kezelések) vesetoxikus hatását vizsgálták [25]. Vizsgálták a glomeruláris, tubularis funkciókat, a toxicitás dóziszfüggő hatását, illetve, hogy a káros mellékhatások kialakulása összefügg-e a 7-OH-MTX átalakulásával. A nagy dóziszú MTX-kezelésnek nem volt direkt tubulotoxicus hatása. A glomeruláris funkciózavar dóziszfüggően alakult ki, és a proteinuria mértékének fokozódásával, valamint a GFR csökkenésével járt. Minden mellékhatás teljesen reverzibilis volt és nem korrelált a methotrexat 7-OH-MTX-szé történő metabolizációjával. Az ismételt MTX-kezelések nem jártak nagyobb nephrotoxicitással [25]. A kreatininclearance nem bizonyult alkalmas paraméternek a leucovorinrescue kiszámítására. Nem volt ugyanis összefüggés az 1 és 2 g/m<sup>2</sup>-es MTX-infúziót követően mért 24., 42., 48 órás MTX-szintek és a kreatininclearance között [26].

A fent említettekkel ellentétben [25] saját vizsgálataink során szignifikáns összefüggést találtunk a szérum 7-OH-MTX és a kreatininszintje között. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a szérum-GPT, -bilirubin, -összfehérje és a 7-OH-MTX szintjeit vizsgálva. Az MTX-szintekkel egyik általunk vizsgált mellékhatás sem mutatott szoros összefüggést. További kutatásokat igényel

nyel tehát, hogy a 7-OH-MTX szorosabb összefüggést mutat a mellékhatások kialakulásával, ezért monitorozása előnyösebb a methotrexaténál.

Az életkor és nemek terápiát befolyásoló hatásában is eltérő adatokat találunk az irodalomban. Az általunk talált különbségek nem bizonyultak szignifikánsnak, továbbá nem mutatkozott különbség *Plard és mtsai* munkája során, összehasonlítva az MTX farmakokinetikáját lányok és fiúk között [15]. A négyéves kor alatti gyermekekben gyorsabban eliminálódott az MTX, mint az idősebbekben. Az évek számának növekedésével egyre lassabb MTX-eliminációt figyeltek meg ALL-es és osteosarcomás gyermekekben, továbbá felnőttekben is [7]. A fő metabolit, a 7-OH-MTX szérumszintje is összefüggést mutatott a beteg életkorával. Minél fiatalabb volt egy beteg, annál magasabb volt a 7-OH-MTX koncentráció [27]. A 14 év feletiekben mi is magasabb MTX-szinteket mértünk az egyes időpontokban.

A szervezet fehérje-összetételének változása (például szérumalbumin-csökkenés) alapvetően megváltoztathatja a kemoterápiás és egyes gyógyszerek farmakokinetikáját, ami a terápiás hatás és a toxikus mellékhatások szempontjából is döntő jelentőséggel bírhat. Például az alacsony szérum-összfehérjeszint csökkenti az MTX kötődését, rontja a kiürülést és így elhúzódó MTX-hatáshoz, valamint a toxikus hatások fokozódásához vezethet. Lényeges továbbá, hogy minden olyan gyógyszer, ami kötődik a szérumalbuminhoz, kompetitív módon gátolja a különböző citosztatikumok fehérjekötődését (például MTX) és így fokozhatja a toxikus mellékhatásokat. Különösen a szulfamethoxazol, a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID), amoxicillin, probenecid növelhetik a plazma szabadmethotrexat-koncentrációját, ugyanis leszorítják azt fehérjekötéséről. Ezenkívül csökkentik a vesében történő kiválasztódását, mivel ugyanazokért a transzportfehérjékért versenyeznek [28, 29, 30, 31, 32, 33]. ALL-es gyermekekben a trimetoprim-sulfamethoxazol például 66%-kal megnövelte az MTX szisztémás hatását [34]. Megfigyelték továbbá, hogy NHL-es gyermekekben a piperacillin gátolta az MTX vesén keresztüli kiválasztódását [35]. Azokban a betegekben, akiknél szérumösszfehérjeszint-csökkenést tapasztaltunk, a 24 órás átlagos MTX-koncentráció a toxikusnak tartott határérték közelében mozgott, és nagy egyéni különbségeket mutatott. Az általunk tapasztalt szérumösszfehérjeszint-csökkenés és az MTX hatása és toxicitása közötti összefüggés felderítése ezért további vizsgálatokat igényel. Az esetlegesen létrejövő gyógyszer-interakciók elkerülése végett, lehetőség szerint, törekedni kell arra, hogy citosztatikus kezeléseket mellett más gyógyszerelésben ne részesüljön a beteg, illetve minden esetben egyedileg kell értékelni a mégis kialakuló kölcsönhatásokat. Szóba jön esetleges albuminopótlás az elhúzódó MTX-ürülést mutató esetekben.

Az 5 g/m<sup>2</sup> dóziszú methotrexatinfúzióval megbízhatóan lehetett a terápiás szérumkoncentrációt biztosí-

tani. Az infúziót követő 24. órában azonban az MTX szintje az esetek 27,5%-ában meghaladta a toxikus 100  $\mu\text{mol/l}$  értéket, és az esetek 38%-ában az MTX csak lassan eliminálódott a szervezetből. Az ismételt kezelések hasonló MTX-szinteket eredményeztek. Bár szignifikáns különbséget nem találtunk, lányokban és a 14 év feletti korosztályban magasabb MTX-szinteket mérünk, és gyakrabban fordult elő elhúzódo elimináció, mint a fiúk, illetve a hat év alatti gyermekek esetében. A kialakult mellékhatások enyhék és reverzibilisek voltak, mégis érdemes kiemelni, hogy a szérumszfehérjeszint-csökkenés közel az esetek felében (48,9%-ban) megfigyelhető volt. Az elhúzódo MTX-ürülés toxikus tünetek kialakulására hajlamosít, szignifikáns korreláció mutatkozott a metabolit, 7-OH-MTX szérumszfehérje és a szérumszfehérje-emelkedés között. Mindezt felveti annak a lehetőségét, hogy a metabolit monitorozása hasznosabb és pontosabb lehet a toxikus tünetek kialakulásának szempontjából.

A methotrexathoz hasonlóan, a kemoterápiás szerek farmakokinetikai jellemzőinek vizsgálata elengedhetetlen, hiszen nagy egyéni különbségek mutatkozhatnak a szerek metabolizmusát és a mellékhatások kialakulását tekintve. További vizsgálatokra van szükség annak érdekében, hogy a szerek metabolizmusának és az egyéni toxicitási profilok pontos ismeretében, lehetőségünk nyíljon azt az optimális gyógyszerdózist megválasztani, amelyet a lehető legbiztonságosabban lehet alkalmazni a lehető legnagyobb terápiás hatás mellett.

## Irodalom

- [1] Török Sz., Borgulya G., Schuler D.: A gyermekkori rosszindulatú daganatok gyakoriságának és túlélési mutatóinak változásai 1988 és 1997 között az Országos Gyermektumor Regiszter adatai alapján. *Orv. Hetil.*, 2001, 142, 1211–1215.
- [2] Török Sz.: Gyermekkori daganatos megbetegedések hazai előfordulási gyakorisága és mentálhigiénés szemléletű rehabilitációja. Doktori értekezés, 2006. Semmelweis Egyetem 5. számú Doktori Iskola, Témavezető: Tomcsányi Teodóra.
- [3] Walling, J.: From methotrexate to pemetrexed and beyond. A review of the pharmacodynamic and clinical properties of antifolates. *Invest. New Drugs*, 2006, 24, 37–77.
- [4] Panetta, J. C., Sparreboom, A., Pui, C. H. és mtsai: Modeling mechanisms of in vivo variability in methotrexate accumulation and folate pathway inhibition in acute lymphoblastic leukemia cells. *PLoS Comput. Biol.*, 2010, 6, e1001019.
- [5] Treon, S. P., Chabner, B. A.: Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin. Chem.*, 1996, 42 (8 Pt 2), 1322–1329.
- [6] Schmiegelow, K.: Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review. *Br. J. Haematol.*, 2009, 146, 489–503.
- [7] Groninger, E., Proost, J. H., de Graaf, S. S.: Pharmacokinetic studies in children with cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2004, 52, 173–197.
- [8] Yarlagadda, S. G., Perazella, M. A.: Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2008, 7, 147–158.
- [9] Cheng, K. K.: Association of plasma methotrexate, neutropenia, hepatic dysfunction, nausea/vomiting and oral mucositis in children with cancer. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*, 2008, 17, 306–311.
- [10] Titier, K., Lagrange, F., Pehourcq, F. és mtsai: Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and oxacillin. *Ther. Drug Monit.*, 2002, 24, 570–572.
- [11] Magyarossy A. és a Magyar Gyermekorvos Társaság Gyermekonkológiai Szekciójának: A gyermekkori akut limfoblasztos leukémia kezelésében elért hazai eredmények. *Magy. Onkol.*, 2000, 44, 255–259.
- [12] Trevino, L. R., Shimasaki, N., Yang, W. és mtsai: Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 5972–5978.
- [13] Pauley, J. L., Panetta, J. C., Schmidt, J. és mtsai: Late-onset delayed excretion of methotrexate. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2004, 54, 146–152.
- [14] Xu, W., Tang, Y., Song, H. és mtsai: Retrospective study on elimination delay of methotrexate in high-dose therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia in China. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2007, 29, 688–693.
- [15] Plard, C., Bressolle, F., Fakhoury, M. és mtsai: A limited sampling strategy to estimate individual pharmacokinetic parameters of methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2007, 60, 609–620.
- [16] Wysocki, M., Krzyzanowski, M., Ozynski, T. és mtsai: Studies of methotrexate pharmacokinetics in children with neoplasms of the hematopoietic system after administration of different doses of the drug. *Acta Haematol. Pol.*, 1992, 23, 179–183.
- [17] Evans, W. E., Crom, W. R., Abromowitch, M. és mtsai: Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Identification of a relation between concentration and effect. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314, 471–477.
- [18] Woessmann, W., Seidemann, K., Mann, G. és mtsai: The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*, 2005, 105, 948–958.
- [19] Wiela-Hojenska, A., Gorczynska, E., Orzechowska-Juzwenko, K. és mtsai: Metabolic functions of the liver during chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001, 39, 246–250.
- [20] Erttmann, R., Bielack, S., Landbeck, G.: Kinetics of 7-hydroxymethotrexate after high-dose methotrexate therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1985, 15, 101–104.
- [21] Borsi, J. D., Sagen, E., Romslo, I. és mtsai: Comparative study on the pharmacokinetics of 7-hydroxymethotrexate after administration of methotrexate in the dose range of 0.5–33.6 g/m<sup>2</sup> to children with acute lymphoblastic leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1990, 18, 217–224.
- [22] Buitenkamp, T. D., Mathot, R. A., de Haas, V. és mtsai: Methotrexate-induced side effects are not due to differences in pharmacokinetics in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2010, 95, 1106–1113.
- [23] Maiguma, T., Hayashi, Y., Ueshima, S. és mtsai: Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2008, 46, 584–590.
- [24] Skarby, T., Jonsson, P., Hjorth, L. és mtsai: High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2003, 51, 311–320.
- [25] Hempel, L., Misselwitz, J., Fleck, C. és mtsai: Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function. *Med. Pediatr. Oncol.*, 2003, 40, 348–354.
- [26] Joannon, P., Oviedo, I., Campbell, M. és mtsai: High-dose methotrexate therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of relation between serum methotrexate concentration and creatinine clearance. *Pediatr. Blood Cancer*, 2004, 43, 17–22.



- [27] *Borsi, J. D., Sagen, E., Romslo, I. és mtsai:* 7-hydroxymethotrexate concentrations in serum and cerebrospinal fluid of children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1990, 27, 164–167.
- [28] *Evans, W. E., Christensen, M. L.:* Drug interactions with methotrexate. *J. Rheumatol. Suppl.*, 1985, 12 (Suppl. 12), 15–20.
- [29] *Liegler, D. G., Henderson, E. S., Hahn, M. A. és mtsai:* The effect of organic acids on renal clearance of methotrexate in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, 10, 849–857.
- [30] *Paxton, J. W.:* Interaction of probenecid with the protein binding of methotrexate. *Pharmacology*, 1984, 28, 86–89.
- [31] *Gewirtz, D. A., Holt, S. A.:* Protein binding as a component of drug interaction in cellular pharmacokinetic studies. Effects of probenecid on transport and accumulation of methotrexate in Ehrlich ascites tumor cells in vitro. *Biochem. Pharmacol.*, 1985, 34, 747–754.
- [32] *Takeda, M., Khamdang, S., Narikawa, S. és mtsai:* Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 302, 666–671.
- [33] *Sani, S. N., Henry, K., Bohle, M. és mtsai:* The effects of drug transporter inhibitors on the pharmacokinetics and tissue distribution of methotrexate in normal and tumor-bearing mice: a microdialysis study. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2010, 66, 159–169.
- [34] *Ferrazzini, G., Klein, J., Sulb, H. és mtsai:* Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and methotrexate in children with leukemia. *J. Pediatr.*, 1990, 117, 823–826.
- [35] *Yamamoto, K., Sawada, Y., Matsushita, Y. és mtsai:* Delayed elimination of methotrexate associated with piperacillin administration. *Ann. Pharmacother.*, 1997, 31, 1261–1262.

(Kovács Gábor dr.,  
Budapest, Tűzoltó u. 7–9., 1094  
e-mail: kovi@gyer2.sote.hu)

## PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

### A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (MEAT) pályázatot hirdet a 2012. évi Ifjúsági Díjra

#### Pályázati feltételek:

- (1) A pályázó életkora a pályázat beadásakor nem haladhatja meg a 35 évet.
- (2) Pályázni a tárgyévben vagy az azt megelőző évben megjelent vagy közlésre elfogadott dolgozattal lehet.
- (3) A pályázatra benyújtott dolgozat témájának az endokrinológia, neuroendokrinológia tárgykörébe kell tartoznia.
- (4) Hazai laboratóriumban készült és önállóan végzett munka előnyben részesül.
- (5) Több szerzős munka esetén a dolgozat első szerzője lehet a pályázó.
- (6) MEAT-tagság.

Az Ifjúsági Díjat évente egy pályázó nyerheti el.

A Díj díszoklevélből és pénzjutalomból áll (150 000 forint).

A pályázónak a társszerzőket a dolgozat pályázatra történő benyújtásáról előzetesen tájékoztatnia kell.

A díj odaítélésére a MEAT elnöke által felkért bíráló bizottság tesz javaslatot, a végleges döntést a MEAT vezetősége hozza meg.

A pályázat beküldési határideje: 2012. április 15.

A pályázatot a MEAT főtitkárához (Dr. Tóth Miklós, Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, [totmik@bel2.sote.hu](mailto:totmik@bel2.sote.hu)) kell benyújtani (pályázat + megjelent/elfogadott dolgozat elektronikus változata).