Doknr. i Barium	Dokumentserie	Giltigt fr o m	Version
		2020-02-12	1

RUTIN

Högdos Metotrexat 05-5g per m2 på 24 timmar enligt A2G NOPHO EWALL GMALL EuroLB02

Innehållsansvarig: Lovisa Vennström, Överläkare, Läkare Hematologi (lovve)
Godkänd av: Lars Möllgård, sektionschef
Denna rutin gäller för: Verksamhet Specialistmedicin

Revideringar i denna version

Omskrivna rutiner för Högdos Metotrexate

De tidigare tre rutinerna

- Högdos Metotrexate 0,5g, 1g eller 1,5g per m2 24 timmar rev 6
- Högdos Metotrexate 1-4g per m2 2 till 4 tim rev 4
- Högdos Metotrexate 3 eller 5g per m2 24 timmar rev 4

har ersätts av

- Högdos Metotrexat 5g per m2 på 24 timmar enligt BFM2004, AA24 och BB24
- Högdos Metotrexat 3-3,5g per m2 på 3 timmar enligt (R)-MPV, MATRIX, R-CHOP-HDMTX21
- Högdos Metotrexat 1g per m2 på 24 timmar enligt MTXHIDAC (hyperCVAD)
- Högdos Metotrexat 1g per m2 på 24 timmar enligt BFM2004, A24 och B24
- Högdos Metotrexat 1g per m2 på 4 timmar enligt BFM2004, A4 och B4
- Högdos Metotrexat 0,5-5g per m2 på 24 timmar enligt A2G, NOPHO, EWALL, GMALL, EuroLB02

Revisionshistoria

rev	Giltig från	Förändring	Författare
1		Omskriven Rutin	Lovisa Wennström

Granskare

Elin Hansson Drevik, Leg. Sjuksköterska
Emma Grimgard, Leg. Sjuksköterska
Lovisa Wennström, Specialistläkare
Lars Möllgård, Sektionschef

Innehåll

1. Bakgrund 2
2. Före Mtx-start 2
3. Särskilda prover och analyser (SeTabell) 3
4. Logistik, ansvar och dokumentation 3
5. Alkalinisering och hydrering 3
6. Kalciumfolinat, bakgrund och standarddos 4
7. Extra åtgärder 4
   7.1 Vid stigande kreatinin 4
   7.2 Vid förhöjd Mtx-konc 4
   7.3 Vid hög toxicitet 5

1. Bakgrund

Metotrexat är ett cytostatika som används i hög dos vid lymfatiska maligniteter med känt CNS-engagemang eller risk för CNS-engagemang (ALL, Burkitt, DLBCL och CNS-lymfom).
Metotrexat hindrar omvandlingen av folsyra till tetrahydrofolsyra som är en viktig byggsten för DNA. Metotrexat har en antidot (folsyra) som kan minska cytostatikaeffekten på delande celler i benmärg och slemhinna. Antidotbehandling med folsyra (Kalciumfolinat, Natriumfolinat) kan inte påverka njurtoxiciteten. Njurskada orsakas av kristallbildning av Metotrexat i njurtubuli vid sur miljö (pH<7).

Metotrexat är potentiellt njur- och levertoxiskt och kan ge mukosit. Mycket noggrann övervakning av s-Mtx-koncentration, s-kreatinin, U-pH och vätskebalans under och efter Metotrexat-administration är av yttersta vikt.

Undersökning av kreatininclearance (GFR) bör övervägas innan ordination. Vid GFR < 80 mL/min/1,73 bör dosreduktion av Metotrexat starkt övervägas.

Njurtoxicitet motverkas genom alkalinisering av urinen och rikligt med vätska. Folsyre-tillförsel motverkar fortsatt toxicitet av benmärg och slemhinnor.
En specifik antidot Glukarpidas används vid allvarlig toxicitet. Glukarpidas är ett enzym som bryter ner Metotrexat till icke toxiska metaboliter, det bryter även ner Kalciumfolinat.

Vid vätskefyllda hålrum (ascites, pleura-och perikardvätska) är det kontraindicerat att ge Metotrexat som då ansamlas i hålrummen och gör behandlingen mycket svårstyrd. Om vätskeansamlingar kan dräneras under behandling eller om pleuravätska < 2 cm kan man överväga att ge Metotrexat ändå.

2. Före Mtx-start

- Kontrollera att PM överensstämmer med ordinerat cytostatikaprotokoll för patienten. Detta PM skall användas för patienter enligt A2G, NOPHO, EWALL, GMALL och EuroLB02.
- Njurtoxiska läkemedel: Patient skall innan inläggning ha meddelats att avsluta Bactrim/Eusaprim, Aciklovir, kinoloner (Ciprofloxacin), PPI, NSAID, ACE-hämmare, Angiotensinreceptorblockare, ev Fenytoin och penicilliner i minst 24 timmar före Mtx-start. Återinsätt först efter adekvat Mtx-utsöndring.
- Vid inläggning görs uppehåll med alla läkemedel som inte är nödvändiga. För ”nödvändiga” läkemedel, kontrollera eventuella interaktioner med Mtx. (Obs Pip/taz och PPI.)
- Undvik intravenös jodkontrast (CT, röntgen) minst två dygn före Mtx-start.
- Planera Mtx-start till kl 14 (pre-hydreringsstart kl 10). Om detta inte är möjligt kan behandlingsstart planeras till kl 20, 02 eller 08. Andra tidpunkter innebär ökad risk för dålig följsamhet eftersom tider för provtagning och avdelningsrutiner då ej överensstämmer.
- Allopurinol skall inte ges till patienter som samtidigt får Puri-Nethol, till övriga patienter endast enligt särskild ordination, inte rutinmässigt.
- Antiemetika enligt rutin.
- Prehydrering och alkalinisering av urinen startas timme -4 före Mtx-start med 1000 mL glukos 5% och 100 mL Natriumbikarbonat (50 mg/mL) IV på 30 min, detta upprepas timme -2. Timme -4 ges vid patientens ankomst/provtagning och kan ges som generell ordination dvs innan läkemedlen är ordinerat i Meliors läkemedelsmodul av avdelningsläkare.

3. Särskilda prover och analyser (SeTabell)

- Mtx-koncentrationer (Mtx-konc) tas timme +24 och +36. Därefter var 6:e timme tills konc. <0,1 µmol/L(samt extra enligt ordination).
- Mtx-konc vid timme +24 får tas i samma infart som Mtx-infusion under förutsättning att ordentlig spolning (minst 70 mL NaCl) är gjord. Vid osäkerhet tas provet perifert.
- Elstatus (Na, K, krea) tas initialt var 6.e timme, senare var 12:e timme från Mtx-start till timme +72 (samt extra enligt ordination).
- Urinvolym och urin-pH var 6:e timme från Mtx-start till timme +72 (samt extra enligt ordination).
- Vikt tas minst två gånger per dag (samt extra vid behov).

4. Logistik, ansvar och dokumentation

- Blodprov för Mtx-konc (10 mL rör utan tillsats, röd kork) skall utan dröjsmål **lämnas i handen** på personal på C-lab för direktbefordran till kemlab SU/Ö. **Akutmärks.**
- Blodprover för elstatus skall akutmärkas och utan dröjsmål lämnas till C-lab.
- Ansvarig sjuksköterska ska bevaka provsvaren och rapportera dessa till ansvarig avdelningsläkare eller på jourtid hematologjour.
- Ordinationer, åtgärder och undersökningsfynd (inklusive vikt m.m) dokumenteras i Melior. Tabellerna på sidan 4 är en originalhandling som scannas in i journalen efter avslutad behandling. Urinmätning och pH värden behöver därför inte dokumenteras i Melior.

  Observera!
  - Mtx-infusionen skall pågå **exakt** 24 timmar.
  - Tidspassning och noggrannhet är avgörande för att undvika toxicitet.
  - Extra natriumbikarbonat och diuretika ordineras som vb-ordination och ges av sjuksköterska enligt punkt 1 och 2 nedan.
  - Extra kalciumfolinat, vätska och elektrolyter ordineras av läkare.

5. Alkalinisering och hydrering

Av praktiska skäl kan Mtx-infusionen sammankopplas med Rehydrex, elektrolyter och Natriumbikarbonat i enkellumen CVK eller venport. Koppla en trevägskran med backventil mot övrig infusionsvätska.

1. Alkalinisering av urinen: Natriumbikarbonat 100 mL (50 mg/mL) IV ges på 30 minuter var 6:e timma från Mtx-start, tills s-Mtx är under 0,1 µmol/L, fortsätter dock minst till timme +72. Urin-pH skall vara minst 7 vid Mtx-start och vid varje kontroll av U-pH, tills s-Mtx är under 0,1 µmol/L. Om U-pH är mindre än 7 ges extra natriumbikarbonat. Natriumbikarbonat skall inte ges tillsammans med kalciumfolinat; spola med minst 20 mL NaCl före och efter!

2. Hydrering: Buffrad 2,5 % glukos, minst 3000 mL/m²/dygn, med tillsats av elektrolyter (natrium 20 mmol/L, kalium 10 mmol/L) ges från Mtx-start och minst till timme +72, pågår längre om s-Mtx då inte är under 0,1 µmol/L (**Tabell**).

3. Diuretika: Tillräcklig urinmängd och stabil vikt upprätthålls med Furosemid intravenöst om diuresen är mindre än 900 mL per 6 timmar.

4. Undvik intag av sura drycker (t.ex. saft, juice, coca-cola)

6. Kalciumfolinat, bakgrund och standarddos

Kalciumfolinat har få biverkningar, problemen kan vara det höga kalciuminnehållet och bristfälligt upptag från tarmen. Doser över 40 mg tas inte upp av tarmen och skall därför ges IV.
Doser över 75 mg måste ges som IV infusion på 1 timma pga kalciuminnehållet.

Om dygnsdos Kalciumfolinat överskrider 200 mg/ m²/dygn måste varje infusion ges på 1 timma. Man kan då överväga att byta till Natriumlevofolinat som innehåller natrium istället för calcium. Hälften av den beräknade dosen för Kalciumfolinat ges då.

Kalciumfolinat ska inte överdoseras, det ackumuleras vid upprepad dosering vilket kan försvaga Metotrexats antitumöraktivitet vid framtida behandlingar, framför allt gäller det vid CNS-tumörer.

Kalciumfolinat startas timme +42 (se Tabell) med intravenös injektion 30 mg och därefter ges 30 mg var 6:e timme till och med en dos efter det att s-Mtx är under 0,1 µmol/L. Vid förhöjd Mtx-konc ges alternativ dosering enligt **Extra åtgärder** nedan.

7. Extra åtgärder

Följande åtgärder skall ordineras av ansvarig läkare

7.1 Vid stigande kreatinin

Om kreatinin vid något tillfälle efter start av Mtx har stigit med >50% av utgångsvärdet skall vätsketillförseln ökas till minst 4500 mL/m² /dygn och fortsätter så minst till timme +72 eller längre till s-Mtx < 0,1 µmol/L. Ge lämpligen 2,5 % buffrad glukos, eventuellt med extra elektrolyter. Mer Furosemid kan behöva ges för att hålla vikten stabil. Diuresen forceras till över 1200 mL per 6 timmar.

OBS! urin-pH. Överväg mätning av timdiures med mål minst 200 mL/tim, eftersträva 300 mL/tim.

7.2 Vid förhöjd Mtx-konc

a. Om Mtx-konc vid **timme +24 eller +36** överstiger önskad Mtx-konc vidtas ökad hydrering och forcerad diures enligt punkt 1 ovan.

b. Om Mtx-konc vid någon tidpunkt **från timme +42** överstiger målvärdet vidtas följande:

i. Öka vätsketillförsel och diures enligt punkt 1 ovan.

ii. Ge extra Kalciumfolinat direkt efter provsvar i dos som anges nedan:

Vid provtagning på timme +42 och/eller +48

1. 30 mg om s-Mtx = 1,1-1,9
2. 60 mg om s-Mtx = 2,0-2,9
3. 90 mg om s-Mtx = 3,0-3,9

4. 120mg om s-Mtx = 4,0-4,9
5. **Vid s-Mtx >5** µmol/L är situationen allvarlig; ge Kalciumfolinat enligt formeln: Mtx-konc (µmol/L) x kg kroppsvikt. Överväg Glukarpidas (se punkt 3 nedan).

Vid provtagning från timme +54

1. 30 mg om s-Mtx = 0,2-1,9
2. 60 mg om s-Mtx = 2,0-2,9
3. 90 mg om s-Mtx = 3,0-3,9
4. 120 mg om s- Mtx = 4,0-4,9
5. **Vid s-Mtx >5** µmol/L är situationen allvarlig; ge Kalciumfolinat enligt formeln: Mtx-konc (µmol/L) x kg kroppsvikt. Överväg Glukarpidas (se punkt 3 nedan).

c. Vid **timme +72 om s-Mtx ≥ 0,1** µmol/L vidtas följande:

i. Öka hydrering och diures enligt punkt 1 ovan (om ej tidigare gjort). OBS urin-pH.
ii. Ge 50 mg extra Kalciumfolinat direkt efter provsvar och ge därefter från timma +78 ökad dos med ledning av punkt ii ovan.
iii. Kontrollera Mtx-konc var 6.e timma, avbryt Kalciumfolinat då en dos givits 6 timmar efter att s-Mtx <0,1 µmol/L.

7.3 Vid hög toxicitet

a. Mycket höga Mtx-koncentrationer:

- Vid **timme +24 om s-Mtx > 250** µmol/L
- Vid **timme +36 om s-Mtx > 30** µmol/L,
- Vid **timme +42 om s-Mtx > 10** µmol/L,

b. Snabbt stigande kreatinin (dubblerat kreatinin jämfört med före start av HD-Mtx) eller anuri någon gång under behandlingen.

Vid dessa situationer med hög toxicitet skall behandling med Glukarpidas (Voraxaze) starkt övervägas. Voraxaze är ett enzym som bryter ner Metotrexat till icke toxiska metaboliter, det bryter även ner Kalciumfolinat.

Voraxaze-behandling ska helst starta inom 48 tim (max 60 tim) efter start av HD-Mtx. Beslut om att starta Voraxaze bör fattas av två överläkare i hematologi.

Voraxaze tillhandahålls av avdelning 69 och använda ampuller debiteras. En ampull = 1mL (1000E/mL) (se rutin ”Lagerhållning Voraxaze”).

a. Innan insättning av Voraxaze skall behandling med Kalciumfolinat sättas ut (sedan ca 2 tim). Om dos Kalciumfolinat ≤ 30 mg är given kan Voraxaze ges direkt. Återuppta behandling med Kalciumfolinat minst 2-4 timmar efter givet Voraxaze och fortsätt till s-Mtx < 0,1 µmol/L (OBS att s-Mtx visar felvärde under 48 tim efter givet Voraxaze). Läkare ordinerar Voraxaze dos 25-50 E/kg. Ordinationen skall alltid vara i hela ampuller. Maxdos är 2 ampuller vilket motsvarar 2000 E.

b. Beredning:
Lös upp pulvret i ampullen med 1mL sterilt vatten. Späd stamlösningen ytterligare med NaCl 0.9% till totalt 5 eller 10mL. Lösningen är instabil och skall ges omedelbart efter blandning. Injektionen ges intravenöst på 3-5 minuter. Hantera som läkemedel med hög toxicitet.

c. Mtx-koncentrationer måste fortsatt mätas var 6.e timme och mätningarna skall pågå minst 48 timmar efter givet Voraxaze. Hydrering, alkalinisering, kalciumfolinat, diures och övriga kontroller fortsätter under hela denna tid eller längre.

8. Schema tabell

Schema för HD-Mtx 0,5, 1, 2, 3 och 5g/m2 per 24 timmar med start av kalciumfolinat timme +42

Patientidentitet……..

Dat	Kl	Timme	Önskad Mtx-konc	Faktisk Mtx-konc	Ka-fol. Standard-dos	Ka-fol. Altern. dos	Na, Ka, Krea	URIN-pH / Volym
		-4 Vätska,Nabik						
		-2 Vätska,Nabik						
		0 Mtx-start						
		+6						
		+12						
		+18						
		+24 Mtx-avslut	**≤150**					
		+30						
		+36	**≤3,0**					
		+42 Ka fol start	**≤1,0** *Viktig tidpunkt*		30 mg IV	*Enligt Extra åtgärder*		
		+48	**≤1,0**		30 mg IV	*Enligt Extra åtgärder*		
		+54	**<0,20**		30 mg IV	*Enligt Extra åtgärder*		
		+60	**<0,20**		30 mg IV*	*Enligt Extra åtgärder*		
		+66	**<0,20**		30 mg IV*	*Enligt Extra åtgärder*		
		+72	**<0,10**		30 mg IV*	*Enligt Extra åtgärder*		
		+78	**<0,10**		30 mg/po	*Enligt Extra åtgärder*		
		+84	**<0,10**		30 mg/po			

*ytterligare en dos kalciumfolinat ges efter s-Mtx < 0,10 µmol/L, sedan ges EJ fler doser, observera dock att vätska och Nabik ska fortgå till minst timme +72 (eller längre vid behov)