

**Richtlijn gebruik glucarpidase bij high-dose methotrexaat
geïnduceerde acute nierinsufficiëntie resulterend in vertraagde
methotrexaat klaring**

Auteur:

Dr. F.K. Engels (ziekenhuisapotheker)

Datum huidige versie: 23-06-2022

Revisiedatum: 23-06-2024

Inhoudsopgave

1. Inleiding	3
2. Glucarpidase - Effectiviteit en veiligheid	4
3. Glucarpidase - Praktijk uitvoering	4
4. Glucarpidase - Praktijk evaluatie	5
4. Glucarpidase - kosten.....	6
Referenties	7
Bijlage I - Indicatie glucarpidase	8
Bijlage II - Dosering folinezuur	9

1. Inleiding

Behandeling met high-dose methotrexaat (HDMTX) is een belangrijk onderdeel van de behandeling van pediatrie oncologie patiënten zowel binnen de hemato-oncologie, de solide oncologie als de neuro-oncologie. Een ernstige complicatie van de behandeling met HDMTX (dosis > 1 g/m²) is acute nierinsufficiëntie (AKI) welke leidt tot een vertraagde MTX klaring (“MTX intoxicatie”) hetgeen vervolgens resulteert in langdurige blootstelling aan methotrexaat met verhoogde kans op ernstige toxiciteit¹. HDMTX geïnduceerde AKI treedt bij 0.5-1% van alle HDMTX kuren bij ALL patiënten (5g/m² gedurende 24 uur) op en bij 1.8% van alle HDMTX kuren bij osteosarcoom patiënten (12g/m² gedurende 4 uur)². Een onbehandelde HDMTX intoxicatie is een ernstige, potentieel levensbedreigende aandoening gezien het bijwerkingenprofiel van MTX (ernstige beenmerg onderdrukking, mucositis, diarree, hepatotoxiciteit). Het optreden van HDMTX-geïnduceerde AKI wordt zoveel mogelijk voorkomen door pre-medicatie en hyperhydratie desalniettemin is het optreden in de meeste gevallen onvoorspelbaar; er is sprake van een grote mate van intra- en interpatiënt variabiliteit in MTX klaring². Een te hoge MTX concentratie in het bloed samen met een ontstane nierfunctiestoornis is indicatief voor een intoxicatie waarbij de patient derhalve in aanmerking komt voor het antidotum glucarpidase (Voraxaze®). Glucarpidase (ook bekend als carboxypeptidase CPDG2) is voor deze indicatie in 2012 door de FDA geregistreerd³ en heeft sinds begin 2022 ook in de EU een handelsvergunning⁴ (EU/1/21/1586). Hierbij dient te worden aangetekend dat de grootste kennislacune bij glucarpidase (zowel voor volwassenen als kinderen) is het ontbreken van een formele dose-finding study. De initiële registratieaanvraag ingediend bij de FDA bevat geen data die een beoordeling van relatie PK (exposure) en PD (efficacy en safety) mogelijk maakte. Registratie is verleend op basis van voldoende data die wezen op efficacy en de afwezigheid van safety issues⁵. Glucarpidase behoort sinds jan 2019, op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, tot één van de antidota uit de calamiteitenvoorraad van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)⁶. Het doel van deze richtlijn is het beschrijven van het gebruik van glucarpidase bij HDMTX-geïnduceerde AKI.

Alle HDMTX behandelingen voorgeschreven door kinderoncologen voor pediatrie oncologische patiënten in Nederland vinden plaats in het Prinses Máxima Centrum (géén HDMTX in Shared Care Centra). Indicatiestelling voor toepassing van glucarpidase vindt plaats op basis van nierfunctie (creatinine stijging ten opzichte van uitgangswaarde) en MTX spiegels (zie ook het protocol in het documentbeheersysteem van het Prinses Máxima Centrum: iMáxima, Medicatie: HDMTX: medische afspraken). Sinds de opening van het Prinses Máxima in juni 2018 zijn 13 patiënten tijdens en HDMTX kuur behandeld met glucarpidase (overeenkomend met 0.52% van alle toegediende HDMTX kuren). Voor het medicamenteus verlagen van een toxisch verhoogde MTX plasmaspiegel is thans alléén glucarpidase (als antidotum) beschikbaar. Alle overige behandelingen die een patiënt met een MTX-geïnduceerd AKI ondergaat zijn ondersteunend van aard (rescue folinezuur, natriumbicarbonaat, hyperhydratie) maar verlagen niet de MTX spiegel. Patiënten worden pas ontslagen op moment dat de MTX spiegel voldoende laag is (0,15-0,40 µmol/L).

2. Glucarpidase - Effectiviteit en veiligheid

Glucarpidase (dosis 50 IE/kg, eenmalig, intraveneus) is bewezen effectief voor de indicatie MTX geïnduceerde AKI en MTX toxiciteit voortvloeiend uit vertraagde MTX klaring indien ingezet binnen 48-60 uur na start HDMTX^{2,3,4,7}. Het gebruik is beschreven in multi-center, internationaal gedragen richtlijnen^{2,7,8}. Glucarpidase splitst (hydrolyseert) extracellulair MTX in twee niet-toxische metabolieten te weten DAMPA (4-deoxy-4-amino-N10-methylpteroïc zuur) en glutamaat. De MTX spiegel daalt hierdoor binnen 15 minuten met meer dan 95% en leidt tot een aanhoudend (≥ 8 dagen) klinische relevante reductie in MTX concentraties⁵. Zonder inzet van glucarpidase is het enige alternatief om de MTX spiegel te verlagen hemodialyse, hemoperfusie of hemofiltratie⁹. Echter de effectiviteit van deze dialyse-modaliteiten in het verlagen van de MTX spiegel is veel lager (klaring neemt met ca 50% toe vs ca 95% met glucarpidase) en hemodialyse zelf kent aanzienlijke complicaties (o.a. hypotensie, catheter gerelateerde infecties, disequilibrium syndroom, mechanische catheter issues: trombose, vasculaire stenose)⁹⁻¹². Daarnaast is hemodialyse een zeer aangrijpende behandeling voor kinderen. Derhalve wordt van deze modaliteit geen gebruik gemaakt. Het bijwerkingenprofiel van glucarpidase is mild (CTCAE graad 1,2) en bestaat voornamelijk uit misselijkheid/braken, hypotensie, hoofdpijn, blozen/opvliegers en paresthesieën; bijwerkingen die acceptabel zijn gezien de potentiële ernst van een MTX intoxicatie^{4,5}. Het gebruik bij kinderen (leeftijd > 28 dagen) is on-label⁴. De enige toepassing voor glucarpidase is de geregistreerde indicatie.

3. Glucarpidase - Praktijk uitvoering

Indicatie en dosis: In het vigerende protocol op iMáxima staat beschreven wanneer glucarpidase moet worden overwogen (zie ook het stroomschema in Bijlage 1). Dit is gebaseerd op het behandelalgoritme van Ramsey et al uit de Consensus Guideline². Dit algoritme biedt aanbevelingen bij MTX uitslagen in relatie tot tijd na start van de HDMTX infusie hetgeen voor de praktijk werkbaarder is dan de aanbevelingen uit de SmPC ('interventie met glucarpidase moet worden overwogen wanneer de MTX-plasmagehaltes groter zijn dan 2 standaarddeviaties van de gemiddelde verwachte MTX-excretiecurve')⁴. Het doseeradvies voor kinderen is éénmalig 50 IE/kg, maximaal 1000 IE¹³ intraveneus toegediend in 5 minuten. Dit dose-capped doseeradvies wordt ondersteund door data uit de literatuur¹⁴⁻¹⁷ en is recent ook geëvalueerd (zie hieronder). Er bestaat weinig tot geen evidence voor het geven van een 2e gift glucarpidase; beschikbare data zijn enkel gebaseerd op case-reports^{18,19}; een tweede gift wordt in principe niet geadviseerd². Aanvragen voor glucarpidase lopen via de dienstdoende apotheker die contact opneemt met het NVIC [Acute vergiftigingen - Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum \(umcutrecht.nl\)](http://umcutrecht.nl); 088-7558000). Het NVIC bestelt de glucarpidase en het RIVM levert dit via spoedkoerier aan de ziekenhuisapothek. Voor aanwijzingen m.b.t. toediening: zie glucarpidase monografie, Handboek Geneesmiddelen, iMáxima.

Folinezuur dosis: Gedurende 2 uur vóór en 2 uur na de glucarpidase gift dient geen folinezuur (Leucovorine®) te worden geven, daar glucarpidase ook affiniteit heeft voor folinezuur (doch wel minder dan voor MTX) wat leidt tot een verminderd effect op de afbraak van MTX⁴. Twee uur na de gift glucarpidase moet de folinezuur herstart worden in een adequate (aan MTX spiegel aangepaste) dosering² (zie ook de aanbevelingen in Bijlage 2). Hierbij wordt de laatst gemeten MTX spiegel aangehouden; dit is bij voorkeur een spiegel vlak vóór toediening van de glucarpidase. Voor aanwijzingen m.b.t. toediening: zie folinezuur monografie, Handboek Geneesmiddelen, documentbeheersysteem iMáxima.

MTX spiegels vervolgen: MTX spiegels dienen na de glucarpidase blijvend te worden gemeten tot voldoende laag (0,15-0,40 $\mu\text{mol/L}$). MTX spiegels *tot* circa 48 uur na de glucarpidase gift worden met een gangbare immuno-assay te hoog gemeten ten gevolge van de aanwezigheid van DAMPA welke vanwege kruis-reactiviteit niet van MTX kan worden onderscheiden²⁰. MTX spiegels binnen ca 48 uur ($\pm 5 \times t_{1/2}$ DAMPA; $t_{1/2}$ ca 9 uur) na de glucarpidase gift kunnen alleen bepaald worden met een HPLC methode (bijv. LC-MSMS^{20,21}). Echter, metingen kort na de glucarpidase gift voegen weinig toe aan het beleid daar de spiegels altijd zeer laag zullen zijn (MTX spiegel daalt met meer dan 95% binnen 15 minuten na glucarpidase gift). Het effect van glucarpidase op plasma MTX houdt ca 48 u aan ($t_{1/2}$ ca 6-9 u). MTX spiegels 48 uur *na* de glucarpidase gift dienen iedere 24 uur te worden gevolgd; dit kan in de meeste gevallen met behulp van de gebruikelijke immuno-assay bepaling. NB MTX spiegels vertonen gedurende enige tijd na glucarpidase veelal een “rebound” effect als gevolg van redistributie van MTX vanuit weefsels.

Vervolg HDMTX: Een eerdere behandeling met glucarpidase vormt géén contra-indicatie voor vervolg HDMTX behandeling²², ook is een dosis reductie van de HDMTX niet nodig (tenzij sprake van andere risicofactoren).

4. Glucarpidase - Praktijk evaluatie

Het protocol van het Prinses Máxima Centrum schrijft 50 IE/kg voor met een maximum van 1000 IE¹³. Evaluatie van dit (dose-capped) beleid vindt plaats samen met het Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum (NVIC) van het UMC Utrecht²³. Alle patiënten die in het Prinses Máxima Centrum zijn behandeld zijn in kaart gebracht. Mediane glucarpidase dosis was 25 IE/kg (range 13-53 IE/kg) met vergelijkbare resultaten voor wat betreft herstel nierfunctie en verlagen MTX spiegel (creatinine waarde $\leq 1,5 \times$ uitgangswaarde binnen 223 uur na start HDMTX, range 164-356 uur; MTX waarden gedaald tot $<0,25 \mu\text{mol/L}$ binnen 216 uur na start HDMTX, range 209-253 ofwel binnen 169 uur na glucarpidase gift, range 156-212 uur. Dit is vergelijkbaar met het primaire eindpunt zoals eerder beschreven (“a sustained (≥ 8 days) clinically important reduction in methotrexate concentration”)^{4,5}. Thans worden MTX spiegels (vanaf 48 uur) na de glucarpidase gift gemeten met behulp van een standaard immunoassay bepaling (zie eerdere toelichting). Meting van deze samples op een LCMS (Erasmus MC, en binnenkort in het UMCU) maakt onderscheid tussen DAMPA en MTX wel mogelijk en zal worden gebruikt voor follow-up evaluatie van toekomstige patiënten daar gebleken is dat op T=48 uur in sommige gevallen nog een overschatting van de MTX waarde wordt gezien⁴ (met name bij initieel zeer MTX hoge spiegels). Deze evaluatie draagt bij aan het opstellen van een landelijk behandeladvies door het NVIC met opname in toxicologie protocollen ([Methotrexaat \(MTX\) \(toxicologie.org\)](http://Methotrexaat(MTX)(toxicologie.org))).

In de toekomst zal het effect van glucarpidase behandeling bij patiënten jaarlijks worden geëvalueerd waarbij de volgende punten meegenomen zullen worden:

1. Inzet van glucarpidase conform de vigerende criteria
2. Periode tot herstel nierfunctie in vergelijking met de data uit de SmPC⁴
3. Bereiken van een langdurig (≥ 8 dagen) klinisch relevante verlaging van MTX-concentratie^{4,5}.

Daarnaast zal geëvalueerd worden of indicatiestelling met behulp van beschikbare MTX PK populatie modellen, zoals MTXPK.org²⁴, nog zorgvuldiger kan geschieden. MTXPK.org is ontwikkeld als (webbased) tool in aanvulling op de Consensus Guideline² om de interpretatie van MTX spiegels die buiten de gedefinieerde tijdstippen van het behandelalgoritme vallen te ondersteunen.

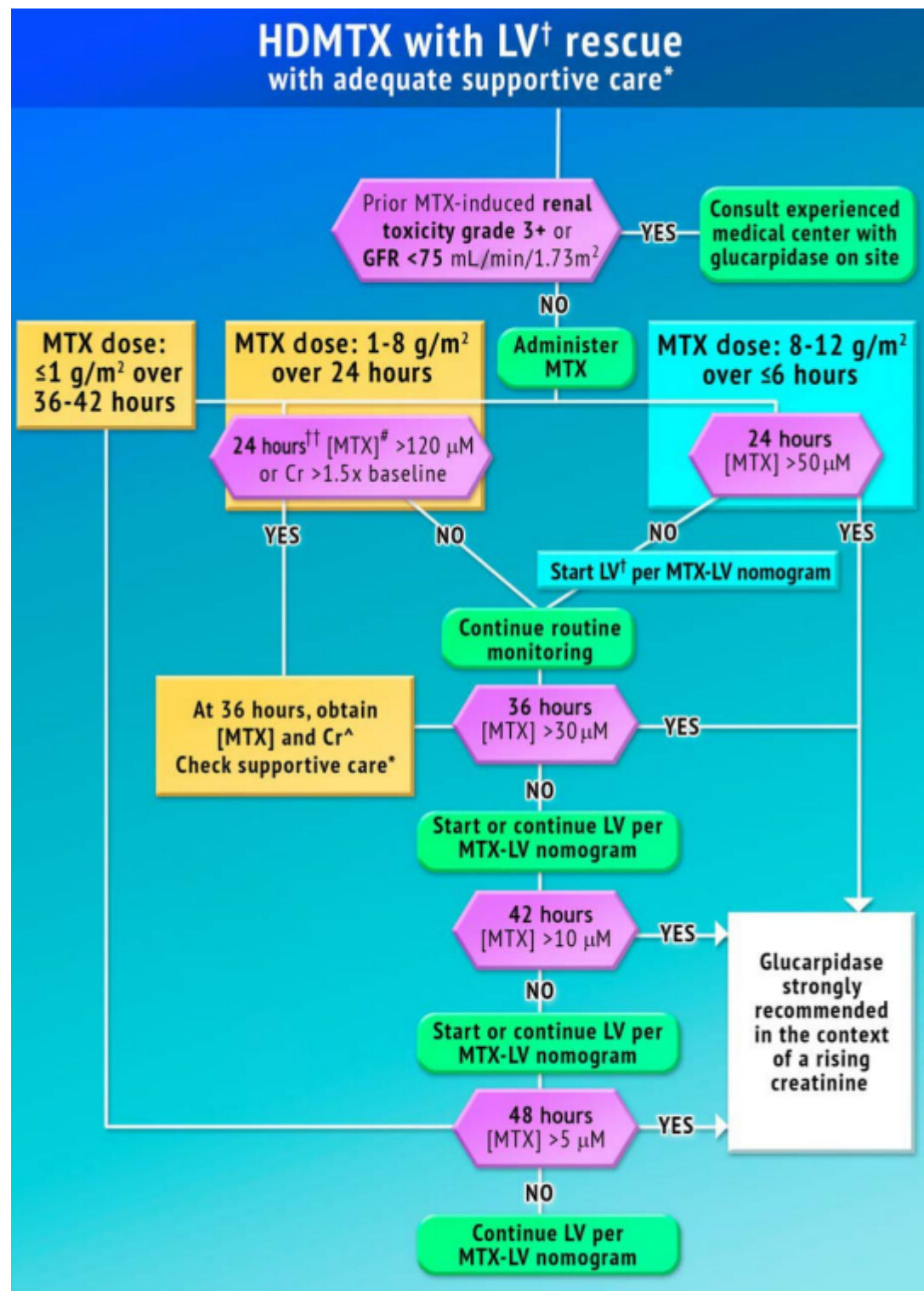
4. Glucarpidase - kosten

Glucarpidase is een kostbaar geneesmiddel: 1 ampul van 1000 IE kost ca 23.000 E ([Horizonscan geneesmiddelen](#)). Door dose capping op 1000IE per patient worden de kosten van elke behandeling tot dit bedrag beperkt.

Referenties

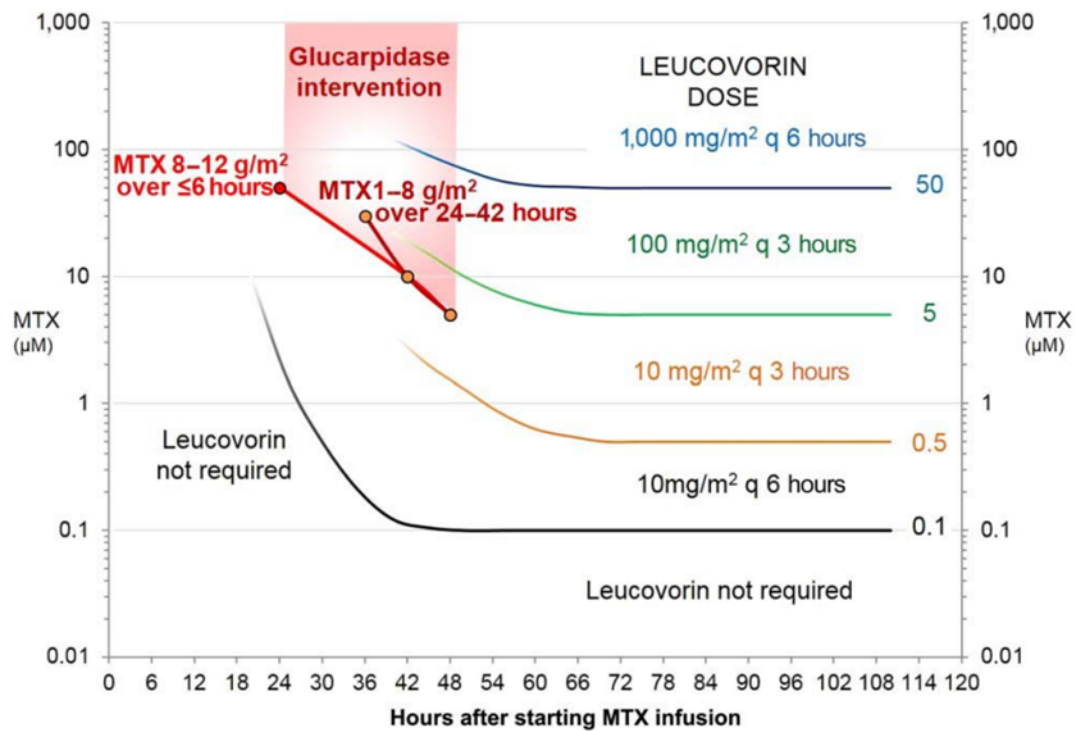
1. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol*. 1994;12(8):1667-72.
2. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MO, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, et al. Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance. *Oncologist*. 2018;23(1):52-61.
3. FDA. VORAXAZE® (glucarpidase). 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125327lbl.pdf. Opgehaald op 23 juni 2022.
4. European Medicines Agency. Voraxaze. 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze-0#product-information-section>. Opgehaald op 23 juni 2022.
5. BTG International, Inc. Summary Review, Application number 125327Orig1s000. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, January 12, 2012. [125327Orig1s000SumR.pdf \(fda.gov\)](https://www.fda.gov/oc/ohrt/125327Orig1s000SumR.pdf). Opgehaald op 24 juni 2022.
6. Dijkman M, Oostra-van Dijk S, Janssens G, de Vries I. Voorraad bijzondere antidota verder uitgebreid. *Medisch Contact* 09. 4 maart 2021:34-6.
7. Svahn T, Mellgren K, Harila-Saari A, Ansberg A, Hanerva J, Jönsson O, et al. Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7):e2639.
8. Heldrup J. ALL Together protocol (Eudract 2018-001795-38) Glucarpidase guideline version 1.2 21 feb 2022.
9. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694-703.
10. de Galasso L, Picca S, Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2020;35(5):753-65.
11. Lilien MR, Groothoff JW, van Hoeck KJM, Schröder CH. Nierfunctievervangende therapie. In: van der Heijden AJ, van Wij JAE, editors. *Werkboek Kindernefrologie*. Amsterdam: VU Uitgeverij; 2010. p.226-33.
12. Kitchlu A, Shirali AC. High-flux hemodialysis versus glucarpidase in pediatric oncology patients. *J Nephrol*. 2019;3(1):11-8.
13. SKION. SKION Richtlijn Cytostatica High Dose MTX. Cytostatica.2011. https://www.skion.nl/workspace/uploads/H2-Cytostatica_1.pdf. Opgehaald op 23 juni 2022.
14. Heuschkel S, Kretschmann T, Teipel R, von Bonin S, Richter S, Quick S, et al. Half-dose glucarpidase as efficient rescue for toxic methotrexate levels in patients with acute kidney injury. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2022;89(1):41-8.
15. Scott JR, Zhou Y, Cheng C, Ward DA, Swanson HD, Molinelli AR, et al. Comparable efficacy with varying dosages of glucarpidase in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(9):1518-22.
16. Trifilio S, Ma S, Petrich A. Reduced-dose carboxypeptidase-G2 successfully lowers elevated methotrexate levels in an adult with acute methotrexate-induced renal failure. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(5):322-3.
17. Truong H, Leung N. Fixed-dose glucarpidase for toxic methotrexate levels and acute kidney injury in adult lymphoma patients: case series. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(6):e497-e502.
18. Schwartz S, Borner K, Müller K, Martus P, Fischer L, Korfel A, et al. Glucarpidase (Carboxypeptidase CPG2 Intervention in adult patients with renal dysfunction and delayed MTX elimination after HDMTX. *Oncologist*. 2007;12(11):1299-308.
19. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer*. 2005;92(3):480-7.
20. Meesters RJW, den Boer E, Mathot RAA, de Jonge R, van Klaveren RJ, Lindemans L, et al. Ultrafast selective quantification of methotrexate in human plasma by high throughput MALDI-isotope dilution mass spectrometry. *Bioanalysis*. 2011;3(12):1369-78.

Bijlage I - Indicatie glucarpidase



Figuur 1. Stroomschema indicatie glucarpidase

Bijlage II - Dosering folinezuur



Figuur 2. Aanbevelingen dosering folinezuur