

## Middelen

MTX
<p><b>Nota bene: dit betreft een complexe kuur. Dit protocol dient bij iedere opname goed gelezen te worden.</b></p> <p><b>Het is een relatief weinig toxische behandeling. Maar indien het protocol onzorgvuldig wordt uitgevoerd kan dit tot ernstige en evt. fatale complicaties leiden. De verpleging dient hierop gewezen te worden. Een drukke dienst is bv. geen reden voor verlate toediening van folinezuur. Ook is zorgvuldige overdracht aan de dienstdoende artsen (o.a. belang folinezuur en controle kreatinine) van belang.</b></p> <p><b>Vanwege de noodzakelijke en bij voorkeur doordeweekse reactie op de 24 uren-MTX-spiegels, dient in principe alleen op een maandag of dinsdag de MTX gestart te worden.</b></p>
<p>Belangrijk: noteer het exacte tijdstip van toediening van de methotrexaat i.v.m. het bepalen van het startmoment van de folinezuurtoediening en de timing van de afname van de methotrexaatpiegels.</p>

## Indicatie

NHL

### Contra-indicaties (te controleren voor iedere kuur):

- Nierfunctie <80 mL/min (op indicatie 24 uren urine verrichten)
- Leverfunctiestoornis
- Aanwijzingen voor derde ruimte-compartiment (pleuravocht, ascites, pericardvocht)
- pH ≤7 (een pH van 7 is dus te laag):
  - De urine-pH moet >7 zijn voor de start van de MTX tot de MTX-spiegel <0.1 µmol/l is
  - Na start controle 2dd, indien pH te laag: 100 mL NaBic 8,4% in 15 min naast NaBic in hyperhydratie,
  - Na 3 uur weer controle. Start pas met meten op het moment dat de hyperhydratie start
- Mucositis
- Specifieke medicatie (liefst 3 dagen voor toediening tot 5 dagen daarna stoppen)
  - co-trimoxazol
  - NSAID's
  - PPI (als alternatief evt. ranitidine)
- 1 dag voor, tijdens en 1 dag na toediening MTX: geen citrusvruchten of vitamine C-supplementen

**Let op** eventuele andere interacties! quinolonen, macroliden, tetracyclinen, fenytoïne, thiazide diuretica, valaciclovir en aminoglycosiden. Zo nodig overleg met apotheker.

## Kuurschema

- Methotrexaat 3000 mg/m<sup>2</sup> op dag 1
- Hyperhydratie, pas te staken als methotrexaatpiegel <0,1 µmol/L is
- Folinezuur 4 dd 30 mg (dus geen foliumzuur!)
  - In ieder geval de eerste 6 giften i.v., daarna is orale therapie toegestaan (zelfde dosis)
  - Start op dag 2 exact 24 uur na de start van de MTX, herhalen precies elke 6 uur
  - Pas staken als de methotrexaatpiegel <0,1 µmol/l is
  - Op de dag van opname i.v. voorschrijven in EVS zonder stopdatum
  - Aangezien i.v. folinezuur kort houdbaar is (en zeker in weekend voor apotheek veel werk betekent):  
na minstens 6 giften overstappen op oraal folinezuur (tijdens kantooruren op de dag van overstappen in EVS i.v. medicatie stoppen en orale medicatie starten)
  - P.M. folinezuur i.v. is niet verenigbaar met NaBic 8,4%: stop hyperhydratie tijdens het inlopen
  - Intensiveer de folinezuurdosering op geleide van de 24-uren methotrexaat spiegel of het

kreatinine:

100 mg per 3 uur intraveneus indien op uur +24 uur een methotrexaat spiegel >5,0 µmol/l wordt gemeten  
of het kreatinine >50% stijgt

- Bij acute nierinsufficiëntie t.g.v. MTX: overweeg behandeling met glucarpidase
- optioneel: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (maximaal 750 mg) kan op dag 1 van iedere cyclus toegevoegd worden

Deze kuur wordt klinisch gegeven.

De duur van de opname is afhankelijk van de klaring van methotrexaat.

De kuren kunnen ingevoegd worden in andere kuurschema's.

Het aantal kuren is dan afhankelijk van dat protocol; meestal betreft het 3 of 6 kuren.

Veelvoorkomende combinaties zijn:

- (R-)DHAP-kuren à 28 dagen waarbij op dag 15 de MTX gegeven wordt.
- (R-)CHOP-kuren à 21 dagen waarbij op dag 10 de MTX gegeven wordt.
- MBVP

Ook monotherapie MTX is mogelijk.

Dit kan bv. als 4 kuren à 21 dagen gegeven worden (schema Ferreri) of volgens het schema van Batchelor: iedere 14 dagen tot een complete respons of een maximum van 8 kuren, daarna bij een PR of CR onderhoudstherapie: iedere 28 dagen herhalen tot intolerantie of progressie.

Geadviseerd wordt om in ieder geval na 3 kuren en na afloop van de behandeling een radiologische evaluatie uit te voeren.

Het is niet duidelijk wat de optimale dosering MTX is bij hoge dosis MTX. Studies lijken aan te tonen dat een dosis tussen de 3 en 8 g/m<sup>2</sup> optimaal is. Soms wordt ook een ondergrens van 3,5 g/m<sup>2</sup> genoemd. In het Flevoziekenhuis kiezen we vooralsnog voor 3 g/m<sup>2</sup>.

#### **Controles tijdens kuur:**

##### **Voor start kuur:**

- Hb / Tr / L / Na / K / kreat / bilirubine / ASAT / ALAT (cito).

##### **Dagelijks:**

- Kreat
- MTX-spiegel (dus: op uur +24, uur +48, uur +72, uur +96 en langer als nodig)

##### **Tweemaal per dag (9.00 en 16.00)**

- Urine-pH (start pas met meten op het moment dat de hyperhydratie start)
- Wegen (en zo nodig bij >2 kg gewichtstoename geforceerde diurese middels furosemide i.v.)

## **Lever- en nierfunctie**

Gestoorde nier- of leverfunctie is een contra-indicatie voor deze kuur.

## **Hematologische toxiciteit**

Zie richtlijn dosisreductie in de hematologie.

## **Antibiotica**

Geen

## **Anti-emetica**

Laag-emetogeen: alleen 5-HT antagonist.

Anti-emetica schema

## Beschermende maatregelen t.a.v. excreta

Zie ook [Crashkaart oncolytica](#)

## Extravasatie en/of morsen

Zie: [werkinstructie calamiteiten met cytostatica](#)

## Aandachtspunten

Folinezuur is het antidotum voor MTX (niet te verwarren met foliumzuur), ter vermindering van de toxiciteit op het hematopoïetische systeem en het maagdarmkanaal.

### Toxiciteit / belangrijkste bijwerkingen:

Tijdens de kuur en dip: beenmergdepressie, mucositis, misselijkheid, diarree, orale ulceraties, nefrotoxiciteit, hoofdpijn.

Op lange termijn: vermoeidheid.

## Gerelateerde documenten

### Protocollen / Werkinstructies

- [Calamiteiten met cytostatica](#)
- [Anti-emetica schema](#)
- [Dosisreductie in de hematologie.](#)

### Formulieren

- [Infuusschema](#)
- [Crashkaart oncolytica](#)

### Bijwerkingen

- Specifieke bijwerkingen via [SIB op maat](#)
- Specifieke bijwerkingen via [Farmacotherapeutisch kompas](#)

## Literatuur

<http://toxicologie.org/monografie/methotrexaat-mtx>  
[www.bccancer.bc.ca](http://www.bccancer.bc.ca)

Moederprotocol hoge dosis MTX, UMCA.

**UpToDate:** Treatment and prognosis of primary central nervous system lymphoma.

**Ferreri.** High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1512-20.

**Batchelor.** Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1044.

**Taoka.** A nonradiation-containing, intermediate-dose methotrexate regimen for elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Int J Hematol* 2010; 92: 617–623.