

Osteosarkomlu Yetişkinlerde Metotreksat Farmakokinetiğinin Diurnal Varyasyonu

Necdet Soykan¹ Mehtap Çınar² Cenk Can² Banu Çiçek Bilkay³

¹ Doç.Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İZMİR.

² Araş.Gör.Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İZMİR.

³ Prof.Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İZMİR.

Özet

Metotreksat farmakokinetiğinin diurnal varyasyonunu araştırmak amacıyla gece ve gündüz yüksek doz metotreksat (12gr/m²) alan 8 osteosarkomlu hastada ilacın renal ve plazma klirensleri ile eğri altı alanları karşılaştırıldı. Gece ilaç alan hastalarda plazma klirenslerinin 105.8±14.5'ten 28.7±2.77'ye (p<0.05), renal klirenslerin ise 2.48±0.54'ten 1.18±0.3'e (p<0.05) düştüğü izlendi. Kreatinin klirenslerinde anlamlı bir fark izlenmedi. Eğri altı alanlarının ise gece belirgin olarak yükseldiği gözlemlendi (220.76±28.32'den 759.71±99.56'ya, p<0.05).

Anahtar kelimeler: Metotreksat, diurnal varyasyon, osteosarkom.

Diurnal Variation of Methotrexate Pharmacokinetics in Adults with Osteosarcoma

Abstract

We investigated the day-time and night-time disposition of high dose (12gr /m²) methotrexate in 8 patients with osteosarcoma. The plasma and renal clearances and area under curves of the patients were compared. The plasma clearance of methotrexate tended to fall at night (from 105.8±14.5 to 28.7±2.77, p<0.05) and renal clearance fell significantly (from 2.48±0.54 to 1.18±0.3, p<0.05), whereas no significant changes were observed in creatinin clearances. The area under curves increased from 220.76±28.32 to 759.71±99.56 (p<0.05) at night.

Key words: Methotrexate, diurnal variation, osteosarcoma

Günümüzde solid tümör ve hematolojik malignensilerin tedavisinde yüksek doz metotreksat ve ardından lökoverin uygulamasına yaygın olarak başvurulmaktadır (1). Metotreksatin en sık rastlanan yan etkileri bulantı, kusma, kemik iliği baskılanması, stomatit, gastrointestinal mukozit, geçici hepatit benzeri durumlar, akciğer fibrozisi ve interstisyel pnömonidir (2). Metotreksat'ın terapötik dozları tedavi edilen malignensinin cinsine göre konvansiyonel düşük dozlardan toksisite riski taşıyan çok yüksek dozlara kadar değişmektedir. Toksisitenin şiddeti metotreksat konsantrasyonu ve vücudun ilaca maruz kalma süresine bağlıdır (3). Bu nedenle toksisiteyi önlemek amacıyla yüksek doz lökoverin gereksinimi duyan hastaları saptamada metotreksat konsantrasyon-zaman eğrilerine dayanan önerilere sıkça başvurulmaktadır. Çeşitli araştırmacılar doz ve prosedürdeki düzenlemelerin metotreksatın terapötik etkisini dramatik olarak arttırdığını

göstermişlerdir.

Yine yüksek doz metotreksat kullanan hastalarda artmış toksisite riski nedeniyle ilacın serum konsantrasyonlarının izlenmesi gerektiği bildirilmektedir. Yüksek doz metotreksat protokolleri komplikasyonları önlemenin yanısıra aynı zamanda uygulamaya ve kan düzeylerinin monitörize edilmesine yönelik bazı kriterler içerir. Bu yüzden yüksek doz metotreksat uygulamalarının ancak büyük merkezlerde yapılması önerilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda çocukluk çağı lösemilerinde prognostik bir faktör olarak sistemik kemoterapötik kullanımının önemi vurgulanmıştır (4,5). Metotreksat klirensinin artışı ile relaps riskindeki artışlar arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir. Yine 6-Merkaptopürin'in malignensilerin tedavisinde yetersiz kalması bu ilacın konsantrasyon-zaman eğri altı alanının

(EAA) düşük olmasına bağlanmıştır. Rivard ve ark.(6)1985'te yaptıkları bir çalışmada lösemili çocuklarda metotreksat dozlarının sabah yerine akşam verilmesi ile prognozda belirgin bir düzelme olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle çalışmamızda metotreksat tedavisi görmekte olan bir grup osteosarkomlu hastada ilacın diüurnal varyasyonu araştırılmıştır.

Materyel ve Metod

Yaşları 18-23 arasında değişen 8 osteosarkomlu hastada (erkek) yüksek doz intravenöz metotreksatın diüurnal varyasyonu araştırıldı. Tedaviden 24 saat sonra altı saatte bir 15 mg folinik asit uygulandı. Mayo Klinik NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) tedavi protokolüne göre ilaç alan hastalara 12 gr/m² metotreksat 6 saatlik infüzyonla verildi. Hastaların hidrasyonu sağlamak amacıyla, 125ml/m²/saat, %5 Dextroz+40mEq NaHCO₃/L+20mEq KCL/L, IV uygulandı. Metotreksat uygulamasından önce idrar alkalinizasyonu amacıyla intravenöz 4mEq/saat NaHCO₃ başlandı sonraki dozu idrar pH'ına göre ayarlandı ve hastaların kreatinin klirensinin 60ml/dak/m², idrar pH'ının 7.4'ün ve kan trombosit düzeyinin 75.000/ml.nin altında olmamasına, kan bilirubin düzeylerinin 1.2mg/dl'den, SGOT düzeyinin normalin 3

katından yüksek olmasına dikkat edildi Yine aspirin v.b. nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ve sülfonamid grubu antibiyotiklerin kullanımının söz konusu olduğu vakalarda ilaçlar tedaviden 1 hafta önce kesildi.

Kan örnekleri, infüzyondan hemen önce ve infüzyon başladıktan sonraki 3, 6, 24, 48 ve 72. saatlerde alındı. Kreatinin ve metotreksat analizleri için 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. İdrar ve kan metotreksat düzeyleri Enzyme Multiplied İmmune Technology (EMIT) yöntemi ile ölçüldü.

Eğri altı alan (EAA₀₋₂₄) Trapezoidal yöntem kullanılarak PharmCalc. programı ile hesaplandı.

Metotreksat'ın renal ve plazma klirenslerini hesaplamak için ,

Renal klirens: $\frac{\text{İdrar daki ilaç konsantrasyonu}}{\text{Eğri altı alan}_{(0-24)}}$

Plazma klirensi: $\frac{\text{İlaç dozu}}{\text{Eğri altı alan}_{(0-24)}}$

formülleri kullanıldı.

İstatistiksel analizler Student's *t* testi ile yapıldı.

Sonuçlar

Metotreksat farmakokinetiğindeki diüurnal değişiklikler Tablo 1.de gösterilmiştir. Tablo1. Metotreksat farmakokinetiğindeki gece ve gündüz değerleri karşılaştırılmıştır.

	Gündüz	Gece	Anlamlılık
Plazma klirensi (ml/dk)	105.58±14.5	28.7± 2.77	p < 0.05
MTXrenalklirensi (ml/dk/kg)	2.48±0.54	1.18±0.3	p < 0.05
Kreatinin klirensi (ml/dk)	61.5±8.6	60.8±5.7	yok
EAA (mg/ml dk)	220.76±28.32	759.71±99.56	p < 0.05

Metotreksat'ın gece renal klirensi gündüzle karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük bulundu (sırasıyla 1.18±0.3; 2.48±0.54, p<0.05). Kreatinin klirensinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Gece ve gündüz eğri altı alanları karşılaştırıldığında gece uygularamasında anlamlı bir artış izlendi (sırasıyla 759.71±99.56; 220.76±28.32, p< 0.05). Plazma klirensi gece daha düşük bulundu (sırasıyla 105.58±14.5; 28.71±2.77, p< 0.05).

Tartışma

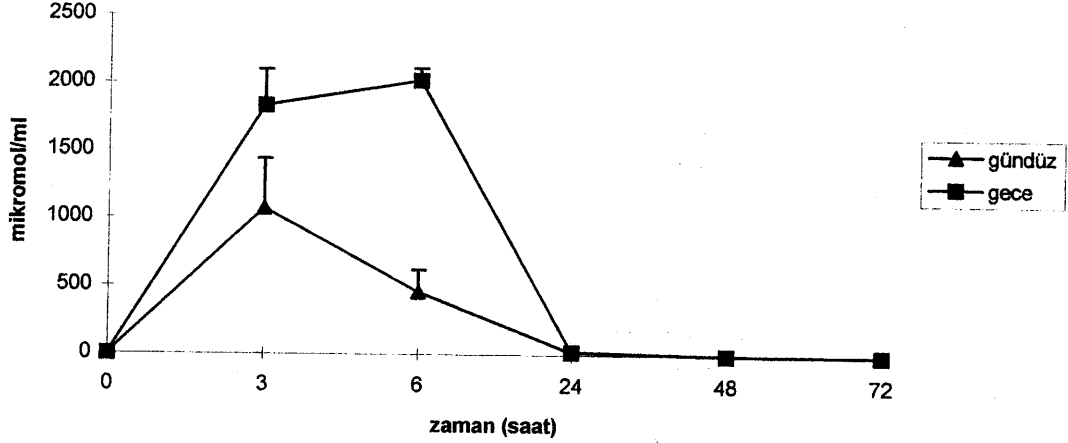
Metotreksat'ın diurnal varyasyonu çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Ferrazzini ve ark.(7) akut lenfositik lösemili çocuklarda

gece renal klirensinin gündüzle karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük bulundu (sırasıyla 1.18±0.3; 2.48±0.54, p<0.05). Kreatinin klirensinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Gece ve gündüz eğri altı alanları karşılaştırıldığında gece uygularamasında anlamlı bir artış izlendi (sırasıyla 759.71±99.56; 220.76±28.32, p< 0.05). Plazma klirensi gece daha düşük bulundu (sırasıyla 105.58±14.5; 28.71±2.77, p< 0.05).

Çalışmamızda, osteosarkomlu hastalarda metotreksat renal klirensinin gece azalmış olduğu bulundu. Yine gece ve gündüz eğri altı alanları karşılaştırıldığında beklendiği üzere gece değerlerinin gündüz elde edilenlere göre belirgin olarak yüksek olduğu izlendi. Metotreksatın eliminasyonu böbreklerde glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve reabsorpsiyon mekanizmalarını içermektedir. Tübüler sekresyon

organik anyon transportu ile meydana gelir (8). Metotreksat klirensindeki değişiklikler glomerüler filtrasyondaki diurnal değişikliğe değil, tubüler sekresyondaki azalmaya bağlıdır. Metotreksat zayıf

organik yapıda olduğu için, tubuler reabsorbsiyonu idrar pH'ındaki değişikliklerden büyük oranda etkilenmektedir (9).



Şekil 1. Gece ve gündüz uygulanmış metotreksat'ın eğri altı alanlarının karşılaştırması. Tedavi sırasında hastaların 2'sinde mukozit, 1 hastada ise trombositopeni gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde ciddi bir toksisite gelişmedi.

Gece idrar pH'ı daha asidik olduğu için (10), ilacın iyonize olmuş formu ve dolayısıyla reabsorbsiyonu azalmakta ve renal klirensi düşmektedir. Gündüz idrar pH'sının daha alkalin olması metotreksatın muhtemelen iyon tuzağını hızlandırarak tubuler sekresyonunu artırmaktadır. Bu açıklama Waterhouse ve Minor tarafından tanımlanan mekanizmayı (11) desteklemektedir. Bununla beraber çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular Balis ve ark. (12) yaptıkları çalışmada elde edilenlerle ters düşmektedir. Bu araştırmacılar gece ve gündüz metotreksat farmakokinetiği arasında fark bulamamışlardır. Çalışmalar arasındaki bu farklılık söz konusu araştırmada ilacın oral yoldan kullanılmış olmasına, dolayısı ile absorpsiyonda meydana gelebilecek değişikliklerin metotreksat klirensindeki diurnal değişiklikleri maskeleyebileceğine bağlanabilir.

Bu sonuçlar metotreksat'ın metabolizmasında gece ve gündüz oluşabilecek farklılıklarının tedavinin etkinliğini değiştirebileceğini ve konu ile ilgili ileri çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1-Jolivet JJ, Cowan KH, Clendennin Nj, Chabner BA. The pharmacokinetics and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med* 1983; 309: 1094-104.

2-Nirenberg A, Mosende C, Mehta BM, Gisolfi AL. High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue: Predictive value of serum methotrexate concentration and corrective measures to avert toxicity. *Cancer treat Rep* 1977; 61: 779-83.

3-Chabner BA, Young RC. Threshold of methotrexate concentration for in vivo inhibition of DNA synthesis in normal and tumorous target tissues. *J Clin Invest* 1973; 52: 1804-11.

4-Evans WE, Stewart CF, Chen CH ve ark. Methotrexate in acute lymphocytic leukemia: identification of relation between concentration and effect. *N Engl J Med* 1986; 314: 471-76.

5-Koren G, Langevin AM, Soldin SJ ve ark. Diurnal variation in pharmacokinetics and myelotoxicity of 6-mercaptopurine. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1135-38.

6-Rivard GE, Hoyoux C ve ark. Maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: better in the evening? *Lancet II* 1985; 1264-66.

7-Ferrazini G, Sohl H ve ark. Diurnal variation of methotrexate disposition in children with acute leukemia. *European Clin Pharmacol* 1991; 41:425-27..

- 8- Liegler DG, Henderson ES, Hahn MA 1969. *The effects of organic acids on the renal clearance of methotrexate in man. Clin Pharmacol Ther* 1969; 10: 849-57.
- 9-Hughes WT, Kuhn S, Subhash C, Feldman S. *Successful chemoprophylaxis of pneumocystis carinii pneumonitis. N Engl J Med* 1977; 297: 1419-26.
- 10-Kanabrock EL, Scheving LE, Halberg F ve ark. *Circadian variations in presumably healthy men under conditions of place time, army reserve unit training. Space Life Sci* 1973; 4: 258-70.
- 11-Waterhouse JM, Minors DS, 1988. *Temporal aspects of renal drug elimination, Ln: Lemmer B (ed) Chronopharmacology. Dekker, Newyork* 1988; pp 35-52.
- 12-Balis F, Lange B, Murphy RF, Doherty KM ve ark. *Chronopharmacokinetics of oral methotrexate and 6-mercaptopurine : Is there diurnal variation in the disposition of antileukemic therapy. Am J Ped Hematol Oncol* 1989; 11: 324-326.

Yazışma Adresi:

Doç.Dr. Necdet SOYKAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
Tel:0-232-2882862
Fax no:0-232-3422142

Bornova/İZMİR