



UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige fakultet

## **Høydose metotreksat i behandling av akutt leukemi hos barn og ungdom: en kartlegging av forekomsten av forsinket utskillelse**

Resultat fra en behandlingsprotokoll i Norden, NOPHO 2008.

Dina Elisabet Knudsen

Masteroppgave medisin, MED-2520, Mai 2023

Veileder Niklas Bernhard Stabell, pediatrik forskningsgruppe

## Forord

Hensikten med oppgaven har vært å kartlegge forekomsten av forsinket utskillelse av metotreksat som ledd i behandlingen av akutt lymfoblastisk leukemi. I henhold til gjeldende protokoll behandles pasientene med akutt lymfoblastisk leukemi med høydose metotreksat i hovedfasen av behandlingen. Noen av pasientene har forsinket utskillelse av metotreksat, som kan føre til en toksisk for høyet dose av cellegiften. Målet med oppgaven har vært å kartlegge antall pasienter med langsom utskillelse. Prosjektet er ikke finansiert. Min veileder for denne oppgaven har vært Niklas Stabell, overlege ved barneavdelingen og medlem av pediatrik forskningsgruppe ved UiT. Forskningssykepleier ved barneavdelingen Malèn Othelie Nordby hjalp til med datainnsamlingen, ellers har jeg ikke hatt noen medarbeidere underveis i arbeidet. Verken meg selv eller noen av mine medhjelpere oppgir noen interessekonflikter.

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>2</b>
<b>1 Sammen drag</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Problemstilling</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Innledning</b> .....	<b>5</b>
3.1 <i>Bakgrunnsinformasjon</i> .....	5
3.2 <i>Forskningsetiske perspektiver og etisk godkjenning</i> .....	7
<b>4 Metode</b> .....	<b>7</b>
4.1 <i>Data</i> .....	7
<b>5 Resultater</b> .....	<b>8</b>
5.1 <i>Data fra Helse Nord</i> .....	8
5.2 <i>Data fra samarbeidssykehusene</i> .....	9
<b>6 Diskusjon</b> .....	<b>10</b>
6.1 <i>Fremover</i> .....	14
<b>7 Konklusjon</b> .....	<b>14</b>
<b>8 Referanser</b> .....	<b>15</b>
<b>9 Vedlegg</b> .....	<b>17</b>
9.1 <i>Vedlegg 1: REK-godkjenning</i> .....	17
9.2 <i>Vedlegg 2: PVO</i> .....	18
9.3 <i>Tabeller</i> .....	19
9.4 <i>Figurer</i> .....	24

# 1 Sammendrag

Årlig får 35-40 barn <16 år i Norge diagnosen akutt lymfoblastisk leukemi. Dette er en av de vanligste typene kreft hos barn. Diagnosen stilles i de fleste tilfeller ved analyse av beinmargaspirat, hvor man ser mange umodne hvite blodceller. Diagnosekriteriumet er at >20% av kjerneførende celler i margen er blaster. Videre er behandlingen tredelt i induksjon, konsolidering og vedlikehold. I konsolideringen, behandles pasientene med infusjoner av cellegiften metotreksat i høye doser med risiko for alvorlig organskade. Metotreksat utskilles i hovedsak gjennom nyrene. I denne studien har jeg samlet inn data fra pasienter behandlet for ALL i Helse Nord. Dataene er hentet fra journalprogrammet DIPS og deretter plottet inn i en database. For å hente ut deskriptive data har jeg brukt statistikkprogrammet SPSS. Jeg ønsket å undersøke forekomsten av forsinket utskillelse av metotreksat, da dette kan føre til uheldige bivirkninger. Populasjonen var 37 pasienter behandlet etter NOPHOs protokoll for ALL i Helse Nord. Grensen for forsinket utskillelse ble satt til et serumspeil av metotreksat >3uM ved time 42 etter infusjonens start. Jeg fant forekomsten av behandlinger som endte i forsinket utskillelse av metotreksat blant pasientgruppen fra Helse Nord til å være 6,8%, hvorav ingen fikk organskade. Det trengs ytterligere data og analyser for å konkludere med at behandlingen er ufarlig, men mine funn gir ikke grunn til å endre behandlingsprotokollen slik den er i dag. Skal man identifisere risikofaktorer for forsinket utskillelse trengs det ytterligere forskning og en større populasjon å hente data fra.

## 2 Problemstilling

Målet med oppgaven er å undersøke omfanget av forsinket utskillelse av metotrexat hos pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi i Helse Nord. Sammen med detaljerte målinger av serumspeil av HD-MTX i pasientens blod skal jeg beskrive pasientgruppen og grad av forsinket MTX utskillelse og toksisitet hos pasienter i Helse Nord. I tillegg har jeg fått noe tilsvarende data fra andre sykehus i Norge. Dette er data fra pasienter som har hatt en episode med forsinket utskillelse fra sykehusene St.Olavs Hospital, Rikshospitalet og Haukeland. Ettersom disse dataene kun er fra pasienter som har hatt en episode med forsinket utskillelse, egner de seg ikke til å si noe om forekomsten av forsinket utskillelse av HD-MTX, men kan brukes for å beskrive tilfeller hvor dette har skjedd. Det blir inkludert i oppgavens resultat-del.

### 3 Innledning

Akutt lymfoblastisk leukemi hos barn (heretter ALL) er en kreft er en blodkreftsykdom som har sitt utgangspunkt i beinmargens umodne lymfoblastiske celler. Denne kreften diagnostiseres årlig hos 35-40 barn <16 år i Norge, og debuterer ofte med slapphet, hovne lymfeknuter og økt infeksjons-og blødningstendens i hud og slimhinner (1, 2).

Metotrexat(MTX) er en antimetabolitt som hemmer enzymet dihydrofolatreduktase. Dette vil hemme produksjonen til RNA og DNA i hurtig delende celler, og dermed forårsake celledød(3). ALL krever omfattende og kraftig cytostatikagiftbehandling, og MTX er en av flere typer cytostatika som blir brukt i behandlingen (1). Høye doser MTX er nødvendig for antileukemisk effekt. Det er kjent at denne typen behandling medfører risiko, med bivirkninger og organskader. Dette innebærer potensielt livstruende infeksjoner og blødninger, vekttap eller økning, smerte, ubehag, samt psykologiske utfordringer med angst, redsel, depresjon og sinne(1). I tillegg kommer risiko for organtoksisitet, da man har sett at behandling med høydose MTX i ytterste konsekvens kan gi toksisk lever og nyrepåvirkning(4). Slik toksisitet forebygges ved å hyperhydrere, oftest med dobbel normal mengde drikke før og under behandlingen og gi folsyre til pasienten etter fullført infusjon MTX for å forebygge toksiske effekter(2, 3). Celler som deler seg har behov for store mengder folat i purin og thymidine syntesen, et behov som er enda større i kreftcellene. Etter virkning av MTX "reddes friske" celler av tilført store mengder folsyre. I den nordiske leukemiprotokollen gis folsyre hver sjetten time med start atten timer etter fullført infusjon MTX.Dersom pasienten får alvorlige høye nivåer metotrexat i blodet og toksiske effekter av behandlingen, gir man antidotet karboksypeptidase i tillegg til hyperhydrering, som virker ved å omdanne MTX til inaktive metabolitter(3). Denne typen antidotbehandling virker kun i serum, og vil effektivt redusere mengden MTX i blodbanen. Bivirkningene av karboksypeptidase er få, lite alvorlige og inkluderer hudutslett, prikking i fingre, skjelvninger, flushing og hodepine(3).

#### 3.1 Bakgrunnsinformasjon

Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) er en forening for barneonkologer i de forskjellige nordiske landene, og behandling av barn med ALL i Norge skjer etter NOPHOs protokoller(2). ALL i Norge behandles etter en tredelt protokoll, med

infuksjonsfase først. Deretter følger konsolideringsfasen, hvor behandlingen med høydosemetotretaxat (heretter HD-MTX) inngår. Målet med konsolideringen er å fjerne siste rest av sykdom (minimal residual disease) etter indukasjonsbehandlingen. Infusjoner med HD-MTX har blitt brukt i NOPHO sine retningslinjer for behandling av ALL siden 1992 (5, 6, 7, 8), og utgjør viktig del av behandlingen av ALL, etterfulgt av en vedlikeholdsfasen hvor behandlingen endres til mindre intensiv cellegiftbehandling. To nordiske kliniske forsøk; NOPHO ALL-92 og ALL-2000 fant at total langtidsoverlevelse av ALL lå på 83% (7). En sentral del av behandlingen av ALL er gjentatte infusjoner med HD-MTX. Studier har vist at det er stor variasjon i eliminasjonen av MTX mellom pasienter (9, 10), og det er kjent at MTX er toksisk i for høye doser. Schmidt et.al i Danmark, fant i en studie at henholdsvis 3,6% og 1,5% av barna med ALL som behandles med HD-MTX opplever en moderat ( $>4\mu\text{M}$  MTX i serum ved time 42) eller alvorlig ( $>10\mu\text{M}$  MTX i serum ved time 42) forsinket utskillelse av HD-MTX, (10). Den samme studien fant at det var høyest insidens av forsinket utskillelse i den første høydosebehandlingen, med en insidens på 7,4% vs 0,0-4,1% i løpet av de andre høydosebehandlingene med HD-MTX. I tillegg hadde de funn på at en 50% stigning i serumkreatinin målt ved time 36 etter infusjonens start hadde en sensitivitet på 92% og spesifisitet på 85% for å predikere en MTX verdi  $>4$  ved time 42. Dette siste funnet var ikke statistisk signifikant. Skarby et.al fant at denne sammenhengen var signifikant i deres studie av temaet (11).

Gjennom kliniske studier har man prøvd å finne ut hvilke faktorer som kan predikere toksisitet av behandling med HD-MTX (9, 10, 12, 13), for å kunne ta hensyn til disse faktorene i forkant av behandlingsstart. Identifisering av risikofaktorer kunne gi hver enkelt pasient spisset og individuelt tilpasset behandling med tanke på dose, styrke og varighet. Den eksakte graden av eliminasjon av MTX hos hver enkelt pasient er likevel meget vanskelig å predikere, men kan delvis forklares av faktorer som kjønn, alder, behandlingsprotokoll og DNA polymorfisme (12, 14, 15).

Pasienter med langsom eliminasjon av MTX har økt risiko for toksisitet (13). Disse pasientene blir behandlet med store doser folsyre som motgift mot MTX. Man minker dermed risikoen for toksisitet, men prisen for dette er at det potensielt vil kunne redde enkelte av kreftcellene fra destruksjon, og vil i teorien kunne øke risiko for tilbakefall av kreften på et senere tidspunkt (16).

Studier har vist at eliminasjonen av MTX er tregeest i den første infusjonen sammenliknet med de etterfølgende infusjonsbehandlingene(9, 10, 12, 17, 18). Det har enda ikke blitt undersøkt hvorvidt kliniske parametere ved første infusjon av HD-MTX har sammenheng med risiko for forsinket eliminasjon av MTX. Det har heller ikke blitt sett på risikofaktorer i denne oppgaven.

### **3.2 Forskningsetiske perspektiver og etisk godkjenning**

Alle leukemipasientene i NOPHO har samtykket til å delta i behandlingsstudiene, med oppfølging i flere år etter behandlingen. I dette prosjektet er det innhentet utvidet godkjenning fra regional etisk komité i NOPHO ALL 08 studien for å få tilgang til å hente inn og analysere HD-MTX data uten at det var nødvending med nytt pasient samtykke(se vedlegg). Personvernombudet på UNN og øvrige universitetssykehus i Norge har også godkjent datatilgang til pasientjournalene (se vedlegg).

## **4 Metode**

### **4.1 Data**

Jeg har gjort har innhentet data fra en prospektiv behandlingsstudie. Data fra Lokal NOPHO database ble innhentet (diagnose, risikogruppe faktorer og behandling) i tillegg har jeg samlet inn ytterligere data fra pasientenes journaler, som MTX speil og andre biokjemiske blodverdier. Jeg hentet data fra alle pasienter ved UNNs pediatriske avdeling som har blitt behandlet for ALL ved UNN siden 2008, frem til 2017. Dette omfatter 37 pasienter til sammen, og 265 behandlinger med HD-MTX har blitt undersøkt. Jeg har samlet den nødvendige informasjonen fra pasientjournaler i UNNs journalsystem DIPS. Disse ble så plottet inn i databasen Redcap. Inklusjonskriteriet var at pasienten hadde blitt behandlet for ALL etter NOPHO-protokollen med HD-MTX. Populasjonen inneholdt både levende og døde, spedbarn og barn med downs syndrom.

I tillegg har jeg fått data fra andre sykehus, ved at ansatte ved de andre sykehusene la inn data fra sin lokale NOPHO database inn i Redcap.

3 pasienter i databasen ble behandlet etter Interfant 06-protokollen, som skiller seg fra NOPHO protokollen ved at disse minste får kun tre HD-MTX-kurer. De ble likevel tatt med i dataene mine ettersom dosen er den samme, 5g/m<sup>2</sup>.

Vi har valgt å fokusere på de pasientene som fikk forsinket eliminering av HD MTX, definert som  $>3\mu\text{M}$  MTX i serum ved time 42 etter infusjonens start. I tillegg har jeg i oppgaven sett på hvor mange som fikk ytterligere grad av forsinket utskillelse, definert som  $>5\mu\text{M}$  og  $>10\mu\text{M}$  ved time 42 etter infusjonens start.  $>10\mu\text{M}$  ved time 42 er definert som alvorlig forsinket og medfører økt risiko for farlige hendelser(19).

Det har blitt brukt ulike markører for hva som defineres som forsinket utskillelse i ulike forskningsprosjekt. Disse varierer mellom  $>3-10\mu\text{M}$  MTX i blod ved time 42 etter infusjonens start(4, 10, 17). I datainnsamlingen og i denne oppgaven har nivå  $>3\mu\text{M}$  MTX i blod ved time 42 blitt definert som forsinket utskillelse. I tillegg har jeg sett på andre grenseverdier for serumspil av MTX ved time 42 etter infusjonens start, se tabeller.

Nyrepåvirkning ble definert som serum-kreatinin økning med  $>50\%$  ved time 23 eller senere etter infusjonens start, slik det er gjort i tidligere studier (10).

Dataene har blitt hentet fra DIPS, UNNs journalsystem. All data ble anonymisert før de ble lagt inn i Redcap-databasen. Generell info som ble inkludert var alder, kjønn, hvilken risikogruppe pasienten tilhørte, og utfall av behandlingen. Jeg førte også inn pasientenes kurskjema, S-kreatinin- og leukocyttnivå før, under og etter behandling da dette er parametere som kan tenkes å ha betydning for elimineringen av HD-MTX.

Hva andre hjelpemidler angår var det eneste nødvendige utstyret for datainnsamlingen vanlig PC. Jeg har gjort all innsamlingen ved UNN og ved NLSH i Bodø, innlogget i intranett for å få rett og sikker tilgang til dataene, slik at informasjonen ble forsvarlig håndtert. Dataene ble lagret i en redcap-database, som ligger på en sikker server på UNN, som betyr at ingen data på noe tidspunkt har blitt lagret på noen lokal datamaskin. Dette for å sikre at informasjonen ble oppbevart forsvarlig.

## **5 Resultater**

### **5.1 Data fra Helse Nord**

I Tabell 1.1 ser vi at pasientgruppen består av 45% gutter og 54% jenter. Aldersfordelingen viser at de fleste (64,9%) var under 5 år ved diagnostidspunktet. 64,9% hadde  $<50$  i leukocytntall ved diagnose, og 35,1% hadde  $>50$ . Dette avgjør i stor grad om de blir får høyrisikobehandling eller standard risiko-behandling i induksjonen, og stemmer overens med



tallene for fordelingen av pasienter mellom høy og standard risiko behandling som man ser i tabell 1.1.

Tabell 1.1 og Figur 1.1 beskriver målinger gjort i forbindelse med hver enkelt HD-MTX behandling. I analysene som har blitt gjort har jeg funnet en forekomst av forsinket utskillelse på 6,8% i pasientgruppen fra Helse Nord. Det var totalt 18 tilfeller av forsinket utskillelse fordelt på 9 ulike pasienter, av totalt 265 behandlinger. 30,8% av episodene med forsinket utskillelse skjedde ved første behandlingskur med HD-MTX.

Vi ser her at av de med forsinket utskillelse har 78% av disse en mild grad av forsinket utskillelse, med MTX verdier i serum mellom 3 og 5uM ved time 42. De resterende 12% har en større, men fortsatt moderat, grad av forsinket utskillelse med MTX verdier ved time 42 mellom 5,1-10uM. Ingen i det aktuelle materialet hadde serumspeil av MTX >10uM ved time 42, som vil si at ingen hadde det som blir definert som en alvorlig grad av forsinket utskillelse

Som mål på nyrefunksjon har vi brukt målinger av kreatinin i serum. Vi ser i tabell 1.1 at 19(7,2%) av kurene førte til en kreatininstigning på >50%, altså grensen vi satte for nyrepåvirkning. Kun én kur førte til dobling av serumkreatininnivå. Alle fikk imidlertid sin kreatinin tilbake til normalen etter kort tid. Den ene med dobling av kreatinin hadde normal hastighet på utskillelsen av HD-MTX-kuren, og var tilbake ved baseline kreatinin-nivå innen 48 timer etter infusjonens start.

Etter en episode med forsinket utskillelse var det 7 som fikk justert ned dosen av HD-MTX fra 5g/m<sup>2</sup> til 4g/m<sup>2</sup>. Dette ble gjort som et forsøk på å forhindre ytterligere en episode med forsinket utskillelse. De resterende beholdt standard protokoll dose på 5g/m<sup>2</sup>, og gjennomførte resten av sine behandlinger uten komplikasjoner i forbindelse med utskillelse.

Alle med forsinket utskillelse fikk økt dose leukovorin/kalsiumfolinat og i tilfelle økt kreatinin med mer enn 50% ble grad hydering økt fra 3000ml til 4500/m<sup>2</sup>. Det var imidlertid ingen i Helse Nord som fikk karboksypeptidase.

## **5.2 Data fra samarbeidssykehusene**

Det ble altså samlet inn noe data fra andre sykehus i Norge. Disse var imidlertid mangelfulle, og populasjonen deres var selektert til kun pasienter som hadde opplevd å få en episode med forsinket utskillelse. Derfor har jeg utelatt disse dataene fra å beskrive forekomst, ettersom de

gir et misvisende bilde av forekomsten av forsinket utskillelse. Likevel er det andre parametere som ble målt både i induksjonsfasen og underveis i behandlingene som er interessante å beskrive, se tabell 1.3. Spredning i serum MTX hos pasientene ved time 42 varierte fra 3,19-11,02uM. Jeg fant at det i gjennomsnitt tok 101 timer til MTX vi serum var  $<0,2\text{uM}$ , illustrert i Figur 1.2. 20 behandlinger (58,8% opplevde mild grad av forsinket utskillelse med serumspeil av MTX mellom 3-4,9 uM ved time 42 etter infusjonens start. 13 hadde moderat forsinket utskillelse med verdier mellom 5-9,9uM ved time 42, og 1 hadde alvorlig forsinket utskillelse, altså  $>10\text{uM}$  ved time 42.

39,3% hadde en 50% stigning i kreatinin, 17,9% opplevde 100%, men det ble ikke rapportert noen organskade på nyrer. Alle som hadde akutt nyrepåvirkning i form av kreatininstigning opplevde at kreatininnivået normaliserte seg i løpet av behandlingen.

Opplysninger om detaljer rundt administrering og dosering av leukovorin og/eller karboksypeptidase for pasientene med forsinket utskillelse fra samarbeidssykehusene foreligger ikke.

## 6 Diskusjon

Oppgavens mål var å kartlegge andelen av behandlinger med høydose metotreksat som får forsinket utskillelse hos pasienten. Kriteriet som definerer forsinket utskillelse ble satt til  $>3\text{uM}$  MTX i serum målt ved time 42. Dette er en forholdsvis lav grense i forhold til hva som har blitt gjort i tidligere studier (10, 17), hvor man har sett på graden av moderat eller alvorlig forsinket utskillelse, og da satt inklusjonskriteriet til  $>4-9,9\text{uM}$  eller  $>10\text{uM}$  MTX ved time 42(4, 10). Ingen av pasientene i Helse Nord hadde alvorlig forsinket utskillelse eller funn av alvorlig organpåvirkning ved HD MTX behandlingen.

Fordelen med denne oppgavens inklusjonskriterium er at man får med flere som er i risikogruppen for å få bivirkninger i forbindelse med den forsinkede utskillelsen, men ulempen er at man potensielt også har med pasienter som i realiteten ikke er i risikogruppen for å få alvorligere bivirkninger. Ettersom kunnskapen om konkrete risikofaktorer er mangelfulle, er det vanskelig å finne den ultimate grenseverdien for hva som burde være cut-off for forsinket utskillelse, også i fremtidig forskning av dette temaet. Jeg har heller ikke sett

på konkrete risikofaktorer i denne oppgaven, men det kan være nyttig å se på i fremtidig forskning på dette feltet.

De som har undersøkt eliminasjon av metotreksat i behandling av ALL tidligere har funnet en forekomst av forsinket utskillelse blant behandlingene til å være 3-4%(10). Mine data finner at tallet er 6,8%, altså en høyere forekomst. Denne forskjellen kommer i stor grad av at det er skilnad i inklusjonskriteriet for forsinket utskillelse i de ulike undersøkelsene, og har nok ingen klinisk konsekvens. Det er vanskelig å bestemme hvor en cut-off for forsinket utskillelse bør ligge, men ettersom vi ikke har sett noen tilfeller av alvorlig nyrepåvirkning, kan man argumentere for at å heve grensen for hva som regnes for økt risiko for toksisk påvirkning til i alle fall  $>5\mu\text{M}$ , og kanskje også til  $>10\mu\text{M}$ , ved time 42. De som har økt risiko for å få nyrepåvirkning er imidlertid de som får stor økning i kreatinin, samt barn som har høyere alder under behandling, og større kroppsoverflate(20).

Det er ikke bevist at grad av forsinket eliminasjon sammenfaller med grad av bivirkning. Pasienten som hadde en dobling av kreatininnivå ved time 23 etter infusjonens start er et eksempel på at dette ikke alltid er tilfellet. Det ble ikke rapportert om noen alvorlige bivirkninger hos denne pasienten i tilknytning til denne kuren. Oppgaven kan antyde at man må oppnå en viss grad av forsinket utskillelse for å få ulik form for toksisitet eller andre bivirkninger. Realiteten er, som vi ser ved hjelp av det nevnte tilfellet, at det ikke er bevist en lineær sammenheng mellom grad av forsinket utskillelse og type eller grad av bivirkning. Forsinket utskillelse kan imidlertid gi økt risiko for bivirkninger. Samtidig kan man diskutere om ikke forsinket utskillelse i noen tilfeller kan ha en gunstig effekt i behandlingen av ALL. Ettersom pasientene blir eksponert for behandlingen over et lengre tidsrom, kan man tenke seg at dette kan øke effektiviteten av behandlingen. Dette kan også være interessant å se på i videre forskning i fremtiden.

De som hadde forsinket utskillelse fikk kalsiumfolinat for å forhindre toksisitet, og sammen med god hydrering sank metotreksat-speilet i blod sakte men sikkert helt til det nådde en konsentrasjon på  $<0,2\ \mu\text{M}$  i pasientens blod. Tidligere studier og klinisk erfaring viser at det er vanskelig å predikere når en episode med forsinket utskillelse inntreffer, og det kan skje etter flere vellykkede behandlinger. Denne spredningen har jeg også funnet i denne oppgaven. Chen et.al har imidlertid klart å identifisere to risikofaktorer; økt kroppsoverflate og økt alder

predisponerte for å få forsinket utskillelse i første behandling med HD-MTX, gitt at samme hyperhydrering ble gitt til alle pasientene(20). Den samme studien viste også at den økte hydreringen som legges til underveis i behandlingen ved tegn på forsinket utskillelse, også har effekt(20).

En fryktet komplikasjon hos pasienter med forsinket utskillelse av HD-MTX er nyreskade. Ingen av pasientene i Helse Nord hadde såpass alvorlig grad av forsinket utskillelse at de hadde behov for karboksypeptidase, som i følge NOPHO protokollen skal gis dersom en pasient har serumspeil av MTX >10uM ved time 42 etter infusjonens start, da dette indikerer et faretruende høyt nivå(19). Det var heller ingen av pasientene i Helse Nord som fikk nyreskade. Svahn med medarbeidere har gjort en studie hvor de fant ut at 47 av 1286 pasienter med ALL hadde behov for karboksypeptidase, altså hadde de et serumspeil av MTX på >10uM ved time 42 etter infusjonens start. Alle disse pasientene opplevde en peak i kreatinin på en median på 48 timer etter infusjonens start, som deretter normaliserte seg underveis i behandlingen, med god oppfølging inklusive forlenging av hyperhydrering og nøye monitorering. Pasientene fortsatte deretter behandlingen etter NOPHOs protokoll, med normal dose, 5g/m<sup>2</sup>(17). Christensen et.al beskriver også vellykket fortsettelse av behandlingen etter at pasienter har hatt behov for karboksypeptidase, og ingen av deres 22 pasienter som hadde behov for karboksypeptidase døde som et resultat av MTX toksisitet(21).

Vi ser i tabell 1.3 at så mange som 76,7% av de med forsinket utskillelse hadde CRP>20 i induksjonsfasen, og 42,9% hadde biokjemiske tegn til infeksjon i induksjonsfasens siste uke. Våre data kan indikere at infeksjon før HD MTX kan være en risikofaktor for forsinket MTX utskillelse, men til tross for at prosentandelen er relativt høy, var det såpass få tilfeller totalt at det i dette datagrunnlaget blir for lite til å gjøre videre analyser på i denne omgang. Det kan imidlertid være interessant å se på i fremtiden.

En av oppgavens styrker er at det ble gjort en omfattende og komplett datainnsamling av alle pasienter under 18 år med ALL i Nord-Norge over en ti års periode. Data materialet kan derfor anses representativt for pasientgruppen og resultatene derfor overførbare til sammenlignbare pasienter i resten av landet. Et pasientgrunnlag på 37 kan høres ut som et lavt antall, men jeg vil poengtere at jeg har undersøkt nesten 300 behandlinger gjort med HD-MTX, og man kan argumentere for at disse behandlingene sammen representerer godt

hvordan det går med pasienter som blir behandlet etter denne protokollen. I tillegg fikk jeg ytterligere informasjon fra samarbeidssykehusene, som gjorde at det totale antall behandlinger undersøkt ble over 400. Basert på våre funn kan vi anse HD-MTX behandlingen som en trygg behandling, så lenge det gis god støttebehandling med hyperhydrering og folsyreinjeksjoner for å beskytte kroppens friske celler, samt tett monitorering av væskebalansen, metotrexatspeil, diurese og nyrefunksjon. Funnene er dessuten i stor grad i samsvar med andre studier (17, 21).

NoPho ALL 08 studien var en prospektiv behandlingsstudie med godt planlagt oppfølgingsprogram under og etter behandlingen. Vi har av samme grunn fått tilgang til omfattende og grundig dokumenterte samt komplette data i vårt prosjekt i helse regionen (behandlingsskjema, og biokjemiske målinger). I andre studier er ofte inkomplette eller feilaktige data en vanlig problemstilling, spesielt viser det seg at innhenting av retrospektive data vanskelig.

En svakhet ved oppgaven er imidlertid det seleksjonsbias som foreligger i dataene fra de andre sykehusene utenfor Helse Nord. Der har det kun blitt samlet inn data fra de med forsinket utskillelse, og disse dataene kan dermed ikke brukes til å si noe om omfanget av forsinket utskillelse av HD-MTX. Jeg har imidlertid inkludert dataene for å se på andre målinger og parametre i forbindelse med infusjonene. Til tross for at det var noe mangelfull datainnsamling, går det også bra med disse ifølge de opplysninger vi har. Ingen har rapportert om organskade etter behandlingen, og dette gir oss flere eksempler på at de som får forsinket utskillelse også klarer seg godt. Når jeg inkluderer dataene fra de andre sykehusene har jeg totalt undersøkt over 400 behandlinger med HD-MTX. Jeg har nevnt tidligere at det foreligger en seleksjonsbias ettersom de ytterligere dataene fra samarbeidssykehusene inneholdt kun data fra pasienter som opplevde forsinket utskillelse. En annen måte å se det på er at nettopp den seleksjonsbiasen som foreligger, kan styrke påstanden om at behandlingen kan regnes som trygg. La meg utdype: dette er en gruppe hvor risikoen for komplikasjoner er høyere, ettersom de alle hadde opplevd forsinket utskillelse. Likevel fant vi ingen tegn til organskade hos denne gruppen, hvor forventede antall komplikasjoner er høyere enn i gruppen med normal utskillelse.

## 6.1 Fremover

I fremtiden vil det kunne være nyttig å utvikle en guideline for pasienter med ALL og forsinket eliminasjon av HD-MTX, slik at vi kan forhindre de få episodene med toksiske bivirkninger av behandlingen, til tross for at ingen slike episoder forekom i dataene fra Helse Nord. I tillegg kan et overordnet mål være å finne ut av hvilke markører som er mest egnet for å oppdage toksisiteten tidlig, være seg infeksjonsmarkører eller andre parametre, samt hvordan man best mulig re-eksponerer pasienten for HD-MTX og følger opp pasienten videre etter en episode med forsinket eliminasjon.

## 7 Konklusjon

Jeg ønsket å gjøre en deskriptiv retrospektiv studie med data fra den prospektive, lokale NOPHO databasen for å kartlegge hvor mange av pasientene behandlet for ALL i Helse Nord som opplever forsinket utskillelse av metotreksat. Jeg har funnet forekomsten i datagrunnlaget til å være 6,8%. Behandlingen er potensielt livsfarlig, men med gode forebyggende tiltak som hyperhydrering og administrering av folsyre forkant av behandlingen, samt motitorering av diurese, serumkonsentrasjon av MTX og administrering av leukovorin/kalsiumfolinat underveis ved tegn på sen eliminasjon, er risikoen ved behandlingen liten, og kan i følge mine data regnes som trygg behandling for pasienter med ALL, gjennomført i tråd med NOPHOs retningslinjer. Sammenholdt med at ALL er en alvorlig sykdom med dødelig utfall uten behandling antyder data på feltet at risikoen er vel verd å ta da den mulige vinningen er så uvurderlig stor, nemlig overlevelse.

Det trengs imidlertid ytterligere studier basert på et større datagrunnlag for å identifisere eventuelle risikofaktorer for forsinket utskillelse basert på data fra norske pasienter behandlet for ALL. Mine funn vil ikke ha konsekvenser for NOPHOs protokoll. Dataene som har blitt samlet inn i forbindelse med denne oppgaven er imidlertid av god kvalitet, og vil kunne brukes i ytterligere forskning på feltet dersom noen skulle ønske å forske mer på dette i fremtiden.

## 8 Referanser

1. Barlindhaug SF, Kildahl-Andersen O, Christensen T, Hansen PB. Akutt lymfoblastisk leukemi 2021 [updated 14.jul.2021;28.okt. 2021]. Available from: <https://legehandboka.no/mime.uit.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-lymfoblastisk-leukemi>.

2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram

med retningslinjer for

diagnostikk, behandling og

oppfølging av kreft hos barn. In: Helsedirektoratet, editor.: Helsedirektoratet; 2020.

3. Giftsentralen. Metotreksat - behandlingsanbefaling ved akutt forgiftning 2018 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger/legemidler/metotreksat-behandlingsanbefaling-ved-akutt-forgiftning>].

4. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):e231-e9.

5. Gustafsson G, Schmiegelow K, Forestier E, Clausen N, Glomstein A, Jonmundsson G, et al. Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: the impact of high-dose methotrexate in the reduction of CNS irradiation. *Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Leukemia*. 2000;14(12):2267-75.

6. Rank CU, Toft N, Tuckuviene R, Grell K, Nielsen OJ, Frandsen TL, et al. Thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia: results of NOPHO ALL2008 protocol treatment in patients aged 1 to 45 years. *Blood*. 2018;131(22):2475-84.

7. Schmiegelow K, Forestier E, Hellebostad M, Heyman M, Kristinsson J, Söderhäll S, et al. Long-term results of NOPHO ALL-92 and ALL-2000 studies of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):345-54.

8. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griskevicius L, Hallbook H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(3):606-15.

9. Treviño LR, Shimasaki N, Yang W, Panetta JC, Cheng C, Pei D, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5972-8.

10. Schmidt D, Kristensen K, Schroeder H, Wehner PS, Rosthoj S, Heldrup J, et al. Plasma creatinine as predictor of delayed elimination of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia: A Danish population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6):e27637.

11. Skärby T, Jönsson P, Hjorth L, Behrentz M, Björk O, Forestier E, et al. 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(4):311-20.

12. Gregers J, Christensen IJ, Dalhoff K, Lausen B, Schroeder H, Rosthoj S, et al. The association of reduced folate carrier 80G>A polymorphism to outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia interacts with chromosome 21 copy number. *Blood*. 2010;115(23):4671-7.

13. 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.
14. Mikkelsen TS, Thorn CF, Yang JJ, Ulrich CM, French D, Zaza G, et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(10):679-86.
15. Ramsey LB, Bruun GH, Yang W, Trevino LR, Vattathil S, Scheet P, et al. Rare versus common variants in pharmacogenetics: SLCO1B1 variation and methotrexate disposition. *Genome Res.* 2012;22(1):1-8.
16. Skärby TV, Anderson H, Heldrup J, Kanerva JA, Seidel H, Schmiegelow K. High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2006;20(11):1955-62.
17. Svahn T, Mellgren K, Harila-Saari A, Asberg A, Kanerva J, Jonsson 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).
18. Ramsey LB, Panetta JC, Smith C, Yang W, Fan Y, Winick NJ, et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates SLCO1B1. *Blood.* 2013;121(6):898-904.
19. Oncology) NNSoPHa. NOPHO - ALL 2008. Treatment protocol for Children and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. 2016.
20. Chen AR, Wang YM, Lin M, Kuo DJ. High-Dose Methotrexate in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Predictors of Delayed Clearance and the Effect of Increased Hydration Rate on Methotrexate Clearance. *Cureus.* 2020;12(6):e8674.
21. Christensen AM, Pauley JL, Molinelli AR, Panetta JC, Ward DA, Stewart CF, et al. Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients. *Cancer.* 2012;118(17):4321-30.



# 9 Vedlegg

## 9.1 Vedlegg 1: REK-godkjenning



<b>Region:</b> REK midt	<b>Saksbehandler:</b> Hilde Eikemo	<b>Telefon:</b> 73597508	<b>Vår dato:</b> 07.12.2020	<b>Vår referanse:</b> 9681
<b>Deres referanse:</b>				

Bendik Lund

### **9681 NOPHO ALL 2008. Behandlingsprotokoll for barn mellom 1 til 17,9 år med akutt lymfatisk leukemi**

**Forskningsansvarlig:** St. Olavs Hospital HF

**Søker:** Bendik Lund

#### **REKs vurdering**

Vi viser til søknad om prosjektendring mottatt 26.11.2020. Søknaden er vurdert på fullmakt av komiteens sekretariatsleder, med hjemmel i helseforskningsloven § 11 og forskrift om behandling av etikk og redelighet i forskning § 10 annet ledd.

#### **Omsøkte endringer**

Du har søkt om følgende endringer: ny delstudie og ny prosjektmedarbeider (Stabell).

#### **Vurdering**

Det skal innsamles data fra deltakernes sykehusjournal, men det skal ikke være ny deltakerkontakt. Komiteen oppfatter at innsamlingen er dekket av samtykket som er gitt. Videre mener vi at delstudiens formål er nært knyttet til hovedstudien, og resultatene fra studien vil kunne være til fordel for fremtidige pasienter med samme sykdom. REK kan derfor ikke se at endringen reiser nye forskningsetiske spørsmål. Vi tar informasjon om ny medarbeider og protokoll for delstudien til orientering.

#### **Vedtak**

Godkjent

Med vennlig hilsen

Hilde Eikemo  
Sekretariatsleder, ph.d.  
REK midt

---

**REK midt**

Besøksadresse: Øya Helsehus, 3. etasje, Mauritz Hansens gate 2, Trondheim

Telefon: 73 59 75 11 | E-post: [rek-midt@mh.ntnu.no](mailto:rek-midt@mh.ntnu.no)

Web: <https://rekportalen.no>

## 9.2 Vedlegg 2: PVO



Niklas Stabell  
Barne- og ungdomsavdelingen

Deres ref.:	Vår ref.:	Saksbehandler/dir.tff.:	Dato:
	2021/2058	Eva Henriksen / 95731836	3.3.2021

### ANBEFALING – BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGER

Det vises til Meldeskjema for forsknings- og kvalitetsprosjekt og annen aktivitet som medfører behandling av personopplysninger, mottatt

Meldingen gjelder prosjektet:

**Nr. 02660**

**Navn på prosjektet:** *Characterization of toxicity and re-exposure to methotrexate after an episode of severely delayed methotrexate elimination in children with leukemia.*

**Prosjektperiode:** 14.12.2020 – 14.12.2023

Prosjektet er et **multisenter forskningsprosjekt** ledet fra St. Olavs Hospital og hvor Universitetssykehuset Nord-Norge HF deltar og er dataansvarlig for sine data.

**Formål:** «Formålet er å kartlegge behandling med høydose metotreksat i behandlingen av blodkreft hos barn og ungdom. Aktuelle pasienter har vært med i behandlingsstudie for blodkreft, ledet fra Trondheim. Studien er gjennomført på alle barnekreftsentrene i Norge og øvrige nordiske land siden 2008. Aktuelt prosjekt er del av denne studien og er meldt og godkjent av REK. Vi skal i prosjektet gå gjennom behandlingene med metotreksat og analysere forekomst bivirkninger/ langsom utskillelse med nyresvikt, samt kartlegge mulige risikofaktorer og hvordan pasientene er behandlet etter tegn til akutt nyreskade. Studien inkluderer gjennomgang av tidligere gitt behandling (blodprøvesvar og kliniske data som infeksjonstegn, nyrefunksjon og støttebehandling), men inkluderer ingen nye undersøkelser av pasientene. Pasientene/foreldre har allerede gitt samtykke til å delta i NOPHO 2008 studien, hvilket inkluderer gjennomgang av behandling og mulige bivirkninger (REK endringsmelding vedtak per november 2020 uten behov for nytt samtykke)»

Dataansvarlig (UNN) er forpliktet til å ha oversikt over forskningsprosjekter iht. forskrift om organisering av helseforskning § 4 andre ledd, bokstav b. Personvernombudets rolle er å se til at informasjonssikkerheten og personvernet blir ivaretatt (Personvernforordningen artikkel 39).

## 9.3 Tabeller

Tabell 1.1 Info om ALL pasientene i Helse Nord og deres behandlinger med HD-MTX (1-16 år). N pasienter: 37. N behandlinger: 265.

Kjønn	Gutter		Jenter			
	17(45,9%)		20(54,1%)			
Alder	<5 år	6-10 år	11-15 år	>16 år		
	24(64,9%)	3(8,1%)	9(24,3%)	1(2,7%)		
Leukocytter ved diagnose	<50		>50			
	24(64,9%)		13(35,1%)			
Induksjon	Standard Risiko		Høy Risiko	Interfant		
	20(54,1%)		14(37,8%)	3(8,1%)		
Nedenfor: Data fra infusjonene med HD-MTX. 8 infusjoner per pasient. Kun pasienter fra Helse Nord. N=265.						
CRP før kurstart	<5	5.1-10	11-20	>21	Spredning	Manglende data
	227(87%)	21(8%)	7(2,7%)	6(2,3%)	1-30	4
	Gj. snitt	Spredning	St.Avvik	95% KI	Manglende data	
Time 23	96,06uM	3,66-308uM	2,89uM	90,75-102,10	5	
Time 42	1,03uM	0,19-9,36uM	0,06uM	0,89-1,16	0	
Tid til [MTX]<0.2 uM	67,78	27-210	1,18	65,44-70,11	0	
Time 42 fordeling	<3 (normal utskillelse)	3,1-5	5,1-9.9	>10	Totalt n med forsinket utskillelse (>3 v t 42)	
	247(93,2%)	14(5,3%)	4(1,5%)	0	18(6,8%)	

<b>Kreatinin stigning &gt;50% v time 23</b>	<b>Ja</b>	<b>Nei</b>	
	19(7,2%)	246(92,8%)	
<b>Kreatinin stigning &gt;100% v time 23</b>	<b>Ja</b>	<b>Nei</b>	<b>Merknad</b>
	1(0,4%)	264(99,6%)	Den ene med >100% stigning hadde imidlertid normal utskillelse av MTX.
<b>Tid til normalisert kreatinin</b>	<b>&lt;48 t</b>		
	265(100%)		

Tabell 1.2. N=58. Tall fra flere pasienter som har blitt behandlet for ALL, inkludert fra andre sykehus i Norge.

Sykehus	UNN		St.Olavs	Haukeland	Rikshospitalet
	37(63,7%)		10(17,2%)	10(17,2%)	1(1,7%)
Kjønn	Gutter		Jenter		
	32(55%)		26(45%)		
Alder	<5år	6-10 år	11-16 år		Manglende data
	35(67,3%)	6(11,5%)	11(21,2%)		6
Leukocytter v diagnose	<50		>50<100	>100<500	>500
	41(70,6%)		6(10,3%)	9(15,5%)	1(1,7%)
Induksjon	Standard Risiko		Høy Risiko	Interfant	
	38(66,7%)		16(28,1%)	3(5,3%)	

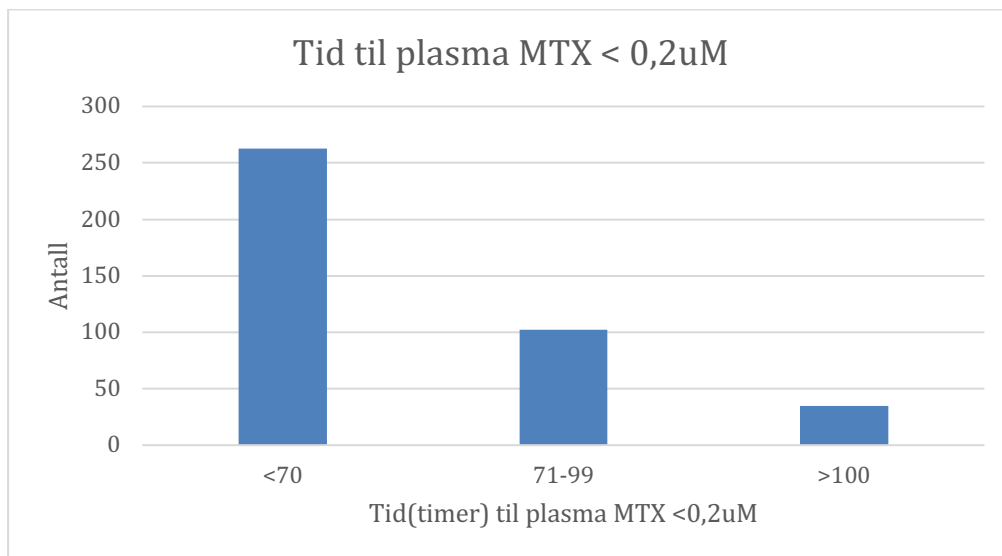
1.3 Tabell med info om alle som hadde forsinket utskillelse, samt tall fra induksjon. N=34 behandlinger.

Sykehus	UNN	St.Olavs	Haukeland	Rikshospitalet
	9	13	11	1
Kjønn	Gutter	Jenter	Manglende data	
	21(63,6%)	12(36,4%)	1	
Alder	<5	6-10	11-15	Manglende data
	16(61,5%)	3(11,5%)	7(26,9%)	8
Leukocytter v diagnose	<50	>50	Manglende data	
	25(86,2%)	4(13,8%)	5	
Forstyrrede nyrer innen 1 uke etter diagnose	Ja	Nei	Manglende data	
	0	19	15	
Induksjon	Standard Risiko	Høy Risiko	Manglende data	
	23(76,7%)	6(20%)	5	
Infeksjon under induksjon	Ja	Nei	Manglende data	
	22(75,9%)	7(24,1%)	5	
Høyeste CRP under induksjon	<5	5.1-19.9	>20	Manglende data
	1(3,3%)	6(20%)	23(76,7%)	5
Høyeste CRP siste uken av induksjon	<5	5.1-19.9	>20	Manglende data
	13(46,4%)	3(10,7%)	12(42,9%)	6
Antibiotikabehandlet ila siste 2 uker av induksjon?	Ja	Nei	Manglende data	
	17(58,6%)	12(41,4%)	6	
CRP før kurstart	<5	5.1-19.9	>20	Manglende data
	14(51,9%)	11(40,7%)	2(7,4%)	7
[MTX]	Gj.snitt	Spredning	St.Avvik	Manglende data

<b>Time 23</b>	111uM	26,96-201,6uM	9,93	8
<b>Time 42</b>	5,04uM	3.19-11.20uM	0,58	6
<b>Tid til [MTX]&lt;0.2 uM</b>	101 timer	48-246	10,11	6
<b>MTX serumspeil ved t 42 alle kurer sammenlagt</b>	<b>3.0-4,9uM</b>	<b>5,0-9,9uM</b>	<b>&gt;10uM</b>	<b>Manglende data</b>
	20(58,8%)	13(38,2%)	1(3%)	0
<b>Kreatininstigning &gt;50% ved t 23</b>	<b>Ja</b>	<b>Nei</b>		<b>Manglende data</b>
	11(39,3%)	17(60,7%)		6
<b>Kreatininstigning &gt;100% ved t 23</b>	<b>Ja</b>	<b>Nei</b>		<b>Manglende data</b>
	5(17,9)	23(82,1%)		6

## 9.4 Figurer

Figur 1.1 Tid til plasma MTX <0,2uM.



Figur 1.2. Tid til plasma MTX <0,2uM hos pasientene med forsinket utskillelse.

