

Ruolo della glucarpidasi nella gestione ottimale del paziente con intossicazione acuta da metotrexato ad alte dosi (HD-MTX)

Milano, 13 Settembre

Roma, 18 Ottobre

Napoli, 27 Ottobre

RAZIONALE SCIENTIFICO

I regimi chemioterapici contenenti Methotrexate ad Alte Dosi (HDMTX) possono essere efficacemente usati per trattare una serie di tumori come la Leucemia Linfoblastica Acuta, alcuni tipi di Linfomi e di Osteosarcomi. Nonostante adeguati trattamenti preventivi e di supporto, l'uso dell'HDMTX può comportare nel 2-10% dei casi l'insorgenza di una serie di effetti tossici direttamente correlati al MTX o secondari ad una sua ritardata eliminazione. Quando l'eliminazione del MTX è ritardata a causa di una sopravvenuta insufficienza renale, la continua circolazione di alte concentrazioni del farmaco espone molti organi e sistemi al rischio di tossicità di vario grado quali mielosoppressione, mucosite, epatite acuta e ulteriore nefrotossicità. Purtroppo a seguito di tali circostanze possono verificarsi complicanze anche mortali che di solito seguono ad una grave mielosoppressione con sepsi, emorragia o insufficienza renale.

Molti di questi pazienti sono bambini, adolescenti e giovani adulti nei quali lo sviluppo di una complicanza potenzialmente fatale al MTX può rivelarsi particolarmente dannosa per la possibile prolungata interruzione delle cure che può anche associarsi a minori possibilità di guarigione.

La gestione routinaria di una ritardata eliminazione dell'HDMTX si basa essenzialmente su un incremento della idratazione endovenosa, dell'alcalinizzazione urinaria e della rescue con alte dosi di Leucovorin. Prima del 2012 non esistevano terapie farmaceutiche approvate per pazienti con concentrazioni tossiche di MTX dovute a insufficienza renale. Sono state invece impiegate emofiltrazione, emodialisi ad alto flusso, emoperfusione o emofiltrazione con carbone, dialisi peritoneale, trasfusione di scambio o plasmaferesi.

La glucarpidasi è stata approvata nel gennaio 2012 per il trattamento dei livelli plasmatici tossici di MTX in pazienti con clearance renale ritardata del MTX a causa di una funzionalità renale compromessa.

Questo farmaco, precedentemente noto come carbossipeptidasi G2, è un enzima isolato dal ceppo RS-16 della specie *Pseudomonas* che idrolizza il residuo terminale di glutammato del MTX, insieme ad altri folati e analoghi dei folati presenti in natura, ed è stato recentemente approvato dalla FDA. L'idrolisi del metotrexato e del suo metabolita attivo 7-idrossimetotrexato da parte della glucarpidasi forma metaboliti che non hanno potere tossico e sono parzialmente metabolizzati dal fegato ed eliminati per via extrarenale.

In questo incontro abbiamo previsto di presentare in maniera congiunta da parte di farmacologi, ematologi dell'età pediatrica e dell'età adulta le peculiarità del MTX come farmaco antitumorale, del suo uso ad alte dosi (HDMTX) e le modalità di riconoscimento precoce della sua ritardata eliminazione, sia con i metodi convenzionali già descritti che con la glucarpidasi, attraverso una sintesi dei dati disponibili in letteratura e la presentazione e discussione di alcuni casi clinici che possano consentire un virtuoso confronto su come utilizzare al meglio gli strumenti di laboratorio e terapeutici oggi disponibili per sorvegliare, gestire e contrastare gli effetti di una tale, non infrequente e potenzialmente molto pericolosa condizione.



ONWARD TO THE NEXT LEVEL

Responsabili Scientifici:

Pier Luigi Zinzani, Carmelo Rizzari

Destinatari dell'iniziativa:

Medico Chirurgo: Pediatria, Oncologia, Radiologia, Ematologia, Medicina Interna

Farmacista: Farmacia Territoriale, Farmacia Ospedaliera

PROGRAMMA

11.00-11.10 Introduzione e obiettivi del corso

P.L Zinzani, C. Rizzari

I SESSIONE: HD-MTX IN EMATOLOGIA PEDIATRICA E DELL'ADULTO

Moderatori: *A. Ferreri, C. Rizzari*

11.10-11.30 Farmacologia del metotrexato ad alte dosi

R. Danesi

11.30-11.50 Linfomi primitivi e secondari del sistema nervosa centrale

A. Ferreri

11.50-12.10 Profilassi nel linfoma diffuso a grandi cellule B

C. Carlotella (evento Milano)

M. Martelli (evento Roma)

A. Pinto (evento Napoli)

12.10-12.25 Discussione

12.25 – 12.40 HD-MTX e leucemia linfoblastica acuta de novo e recidivata nell'età pediatrica

A. Biondi (evento Milano)

F. Locatelli (evento Roma)

F. Petruzzello (evento Napoli)

12.40-13.00 Discussione

13.00-14.15 Pranzo

II SESSIONE: IL RUOLO DELLA GLUCARPIDASI NELL'ELIMINAZIONE RITARDATA DI HD-MTX

Moderatore: *P.L Zinzani*

14.15-14.35 Cenni di farmacocinetica e farmacodinamica della glucarpidasi

R. Danesi



14.35-15.05 Efficacia e sicurezza della glucarpidasi nei trial clinici, evidenze real word e strumenti innovativi di gestione

C. Rizzari

15.05-15.15 Discussione

III SESSIONE: Tavola rotonda - HD-MTX: come affrontare la gestione del paziente critico sia dell'età pediatrica che dell'età adulta: esperienze a confronto

15.15 – 15.25 Un caso dell'età adulta

C. Carlostella (evento Milano)

M. Martelli (evento Roma)

A. Pinto (evento Napoli)

15.25 – 15.35 Un caso dell'età pediatrica

A. Biondi (evento Milano)

F. Locatelli (evento Roma)

F. Petruzzello (evento Napoli)

15.35 – 16.15 Discussione

16.15 – 16.30 Conclusioni

P.L Zinzani, C. Rizzari

16.30 – 17.00 Compilazione questionario ECM

FACULTY

Milano:

RIZZARI CARMELO, Professore di Pediatria, Università Milano Bicocca, Milano

ZINZANI PIER LUIGI, Professore Ordinario di Ematologia, Università di Bologna

DANESI ROMANO, PROFESSORE ORDINARIO DI FARMACOLOGIA, Università di Pisa

FERRERI ANDRES Direttore Dipartimento Onco-Ematologia, IRCCS San Raffaele - Milano

CARLO STELLA CARMELO, Professore Ordinario di Ematologia, Humanitas University, Milano

BIONDI ANDREA, Direttore Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Gerardo -Monza

Roma

RIZZARI CARMELO, Professore di Pediatria, Università Milano Bicocca, Milano

ZINZANI PIER LUIGI, Professore Ordinario di Ematologia, Università di Bologna

DANESI ROMANO, PROFESSORE ORDINARIO DI FARMACOLOGIA, Università di Pisa



ONWARD TO THE NEXT LEVEL

MAURIZIO MARTELLI, Professore Associato di Ematologia presso l'Università "Sapienza", Roma
FRANCO LOCATELLI, Direttore Dipartimento Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma

Napoli

RIZZARI CARMELO, Professore di Pediatria, Università Milano Bicocca, Milano
ZINZANI PIER LUIGI, Professore Ordinario di Ematologia, Università di Bologna
DANESI ROMANO, PROFESSORE ORDINARIO DI FARMACOLOGIA, Università di Pisa
ANTONIO PINTO, Direttore SC Ematologia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli
FARA PETRUZZIELLO, U.O.S.D. DH Oncologico e sperimentazione clinica del Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli

