

Gestione infermieristica della tossicità renale da Methotrexate: un caso clinico

ETTORE PALMA¹, SERGIO FERRANTE², MATTEO SIMONELLI^{3,4}

1: Infermiere di ricerca, Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI); 2: Infermiere coordinatore, Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI); 3: Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI); 4: Humanitas University, Rozzano (MI)

RIASSUNTO

Introduzione: Il methotrexate (MTX) è un farmaco appartenente alla classe degli antimetaboliti che interferisce con il metabolismo dell'acido folico. Il methotrexate è un componente essenziale della terapia per la leucemia linfoblastica acuta (LLA) ed è attivo contro molti tipi di cancro. Una delle tossicità più potenzialmente gravi, correlate a MTX è sicuramente quella renale, che si sviluppa nel 2% -12% dei pazienti.

Obiettivo: Obiettivi di questo lavoro sono:

- Condurre una revisione della letteratura riguardo i possibili approcci terapeutici da attuare nei pazienti colpiti da tossicità renale indotta dalla terapia con MTX in tutte le fasi del percorso assistenziale, dalla fase acuta al rientro a domicilio.
- Descrivere il processo decisionale scaturito da tale analisi e i risultati della sua applicazione su un paziente uomo di 48 anni colpito da tossicità renale conseguente a trattamento citotossico con MTX.

Materiali e metodi: Per identificare la migliore terapia da somministrare è stata condotta una revisione della letteratura sulla banca dati Medline.

Risultati: Dall'analisi dei dati in letteratura si evince che la nefropatia indotta da cristalli di MTX si manifesta inizialmente come un aumento asintomatico della creatinina sierica che poi può progredire verso la necrosi tubulare e il danno renale più grave. Una maggiore idratazione, calcio levofolinato ad alte dosi e glucarpidasi (quando necessario) riducono efficacemente le concentrazioni sieriche di MTX e proteggono le cellule dal farmaco.

Discussione: Grazie alle informazioni trovate mediante la revisione della letteratura è stato possibile intervenire in maniera efficace nella gestione clinica della nefrotossicità conseguente alla somministrazione di MTX in un paziente uomo di 48 anni. Da un punto di vista infermieristico si è potuto notare quanto risultato importante il monitoraggio del pH urinario, del peso e la valutazione della diuresi, in quanto un riconoscimento precoce dei sintomi della nefrotossicità permette un tempestivo intervento clinico, riducendo in maniera importante la possibilità di danno irreversibile dei tubuli renali.

Parole chiave: Methotrexate, Nefrotossicità, Cancro.

Nursing management of Methotrexate renal toxicity: a case report

ABSTRACT

Introduction: Methotrexate (MTX) is a drug belonging to the class of antimetabolites that interferes with the metabolism of folic acid. Methotrexate is an essential component of acute lymphoblastic leukemia (ALL) therapy and is active against many types of cancer. One of the most potentially serious toxicities related to MTX is certainly the renal one, which develops in 2% -12% of patients.

Objective: Objectives of this work are:

- Conduct a literature review regarding the possible therapeutic approaches to be implemented in patients affected by methotrexate-induced renal toxicity in all phases of the care pathway, from the acute phase to home return.
- Describe the decision-making process resulting from this analysis and the results of its application on a 48-year-old male patient affected by renal toxicity following cytotoxic treatment with MTX.

Materials and methods: A review of the literature on the Medline database was conducted to identify the best therapy to administer.

Results: From the analysis of data in the literature it is deduced that MTX crystal-induced nephropathy initially manifests as an asymptomatic increase in serum creatinine which can then progress to tubular necrosis and more severe renal damage. Increased hydration, high-dose calcium levofolinate, and glucarpidase (when needed) effectively reduce serum MTX concentrations and protect cells from the drug.

Discussion: Thanks to the information found through the literature review, it was possible to intervene effectively

in the clinical management of nephrotoxicity following the administration of MTX in a 48-year-old male patient. From a nursing point of view, it has been noted how important it is to monitor urinary pH, weight and evaluate diuresis, as early recognition of the symptoms of nephrotoxicity allows timely clinical intervention, significantly reducing the possibility of damage irreversible renal tubules.

Keywords: Methotrexate, Nephrotoxicity, Cancer.

INTRODUZIONE

Il methotrexate (MTX) è un farmaco chemioterapico appartenente alla classe degli antimetaboliti che agisce interferendo con il metabolismo dell'acido folico¹. Il methotrexate è attivo contro molti tipi di cancro, e rappresenta un componente essenziale della terapia per la leucemia linfoblastica acuta (LLA), risultando nell'elenco dei medicinali essenziali dell'Organizzazione mondiale della sanità¹. MTX viene somministrato a dosi che vanno da 12 mg per via intratecale e 20 mg / m² per via orale, intramuscolare o endovenosa come chemioterapia di mantenimento settimanale per la LLA, a dosi fino a 33.000 mg / m² per via endovenosa per alcune altre indicazioni². Dosi di 500 mg / m² o superiore somministrate per via endovenosa sono definite come alte dosi di methotrexate (HDMTX) e sono utilizzate per trattare una varietà di tumori come, ad esempio gli osteosarcomi e alcuni tipi di linfoma³⁻⁵. La terapia con HDMTX può causare elevata tossicità che non solo porta a morbilità e mortalità occasionale, ma può anche ridurre l'efficacia del trattamento stesso¹. Tra le varie tossicità correlate a MTX quella renale, che si sviluppa nel 2% -12% dei pazienti⁶, rappresenta una delle più potenzialmente gravi. Più del 90% di MTX viene eliminato dai reni² e si ritiene che l'eziologia della tossicità renale indotta da MTX sia mediata dalla precipitazione di MTX e dei suoi metaboliti nei tubuli renali⁷⁻⁹ oppure derivi da un effetto tossico diretto di MTX sui tubuli renali¹⁰. La nefrotossicità causata da HDMTX deriva dalla nefropatia da cristalli che si verifica quando MTX e i suoi metaboliti precipitano all'interno dei tubuli renali¹. Poiché MTX è acido, i cristalli del farmaco non sono presenti nelle urine con un pH basico, l'alcalinizzazione aumenta notevolmente la solubilità e l'escrezione di MTX¹.

Obiettivi di questo lavoro sono:

- Condurre una revisione della letteratura riguardo i possibili approcci terapeutici da attuare nei pazienti colpiti da tossicità renale indotta dalla terapia con methotrexate in tutte le fasi del percorso assistenziale, dalla fase acuta al rientro a domicilio.
- Descrivere il processo decisionale scaturito da tale analisi e i risultati della sua applicazione su un paziente uomo di 48 anni colpito da tossicità renale conseguente a trattamento citotossico con methotrexate.

MATERIALI E METODI

Ricerca bibliografica

Per formulare la stringa di ricerca necessaria ad interrogare la banca dati Medline, sono state individuate le parole chiave (keywords) contenute nell'obiettivo dello studio: Methotrexate; Nefrotossicità; Cancro.

Per raggiungere l'obiettivo è stato strutturato un quesito di ricerca, utilizzando la metodologia PICO.

Tabella 1. Metodologia PICO

P	Popolazione	Pazienti onco-ematologici
I	Intervento	Somministrazione di methotrexate ad alte dosi
C	Comparazione	//
O	Outcomes	Tossicità renale acuta indotta da methotrexate

Tabella 2. Search histories

BANCA DATI	STRINGA DI RICERCA
Medline	((("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND ("nephrotoxic"[All Fields] OR "nephrotoxicities"[All Fields] OR "nephrotoxicity"[All Fields] OR "nephrotoxics"[All Fields] OR "nephrotoxy"[All Fields]) AND ("methotrexate"[MeSH Terms] OR "methotrexate"[All Fields] OR "methotrexate s"[All Fields] OR "methotrexates"[All Fields])) AND (y_10[Filter])
Records totali: 107	

Criteri di eleggibilità

Gli articoli individuati con la ricerca bibliografica (107 records) sono stati poi selezionati secondo criteri di inclusione e di esclusione. L'applicazione dei seguenti criteri ha permesso di selezionare ulteriormente gli articoli reperiti, così da ottenere un totale di 5 records.

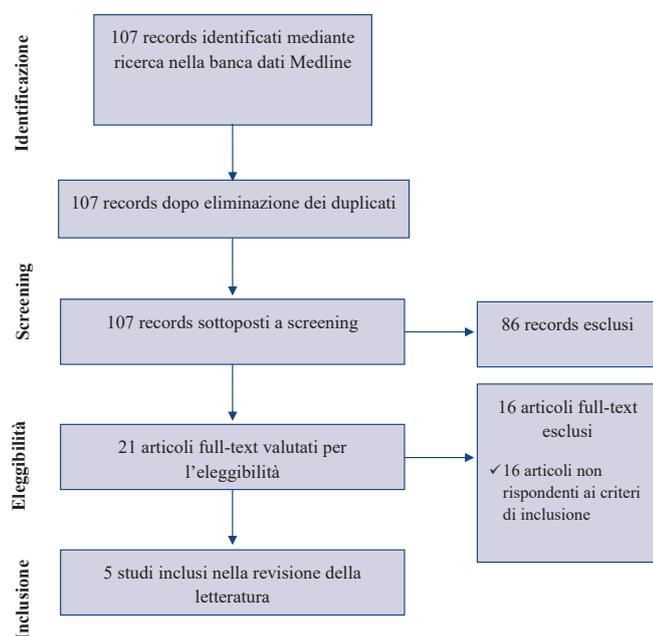
Tabella 3. Criteri di inclusione e criteri di esclusione

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
<ul style="list-style-type: none"> • Studi clinici (RCT e trials non randomizzati) • Studi osservazionali • Revisioni della letteratura • Studi condotti su pazienti oncoematologici che riscontrano tossicità renale acuta indotta da methotrexate • Studi eseguiti negli ultimi 10 anni (2013-2023) 	<ul style="list-style-type: none"> • Studi condotti su pazienti oncoematologici di età inferiore ai 18 anni • Studi condotti su specie animale • Studi eseguiti prima degli ultimi 10 anni

Selezione degli studi

La ricerca bibliografica condotta ha prodotto un totale di 107 voci bibliografiche rispondenti alla stringa di ricerca. Dopo un primo screening in base all'abstract, sono stati analizzati 21 full text, 16 studi sono stati poi esclusi perché non rispondenti ai criteri d'inclusione. Sono stati pertanto inclusi nella revisione della letteratura cinque studi^{1,20,21,22,23}.

Figura 1 – Flowchart della ricerca bibliografica



RISULTATI

Analisi dei risultati sulla letteratura

Dall'analisi dei dati in letteratura si evince che la nefropatia indotta da cristalli di MTX si manifesta inizialmente come un aumento asintomatico della creatinina sierica e poi progredisce verso la necrosi tubulare e il danno renale più grave¹. L'uso di liquidi per promuovere diuresi elevata e l'alcalinizzazione delle urine protegge il rene da lesioni durante il trattamento con HDMTX¹¹. Negli adulti, per i quali vengono spesso utilizzate velocità di 150-200 ml/h di liquidi contenenti bicarbonato per un totale di 2 litri prima dell'infusione di HDMTX, è raccomandato un rigoroso monitoraggio del bilancio idrico durante e dopo la somministrazione di MTX¹. Prima della somministrazione di MTX il pH urinario dovrebbe essere ≥ 7 , per ridurre la formazione di cristalli, è importante controllare i valori del pH delle urine anche durante l'infusione per garantire che l'urina non resti acida per lunghi periodi di tempo, in quanto potrebbe aumentare il rischio di precipitazione, nefrotossicità e ritardata eliminazione del metotrexato¹. Se viene rilevato un pH urinario di 6,5 è consigliato somministrare bicarbonato di sodio alla dose di 12,5 mEq / m² e per pH urinario $< 6,5$ una dose di 25 mEq / m², è raccomandato anche rilevare il pH delle urine ogni ora durante l'infusione di HDMTX perché a volte è necessario ripetere le somministrazioni di bicarbonato di sodio per ottenere urina alcalina¹². Per più di 30 anni la terapia di salvataggio con calcio levofolinato è stata fondamentale nel trattamento della tossicità da HDMTX¹³. Poiché il calcio levofolinato neutralizza efficacemente gli effetti del MTX, non deve essere somministrato troppo presto perché oltre a contrastare l'insorgenza della nefrotossicità, ridurrebbe anche l'attività antitumorale del farmaco. A questo proposito, se un paziente sta assumendo calcio levofolinato nel momento in cui è programmato l'inizio del trattamento con HDMTX, il primo farmaco deve essere interrotto ed il trattamento chemioterapico deve essere posticipato al giorno successivo¹. Sono necessarie misure di terapia di supporto aggressive quando si verifica nefrotossicità dopo HDMTX, continuando a somministrare fluidi con aggiunta di bicarbonato e acetazolamide quando necessario per mantenere il pH urinario > 7 e per massimizzare l'eliminazione del MTX e ridurre l'ulteriore formazione di cristalli nei nefroni¹. Si raccomanda di aumentare la velocità di infusione fino alla quantità massima tollerata (≥ 3 L / m² al giorno) per massimizzare la produzione di urina¹. Il monitoraggio del bilancio idrico, la valutazione frequente dei sintomi, la saturazione e la radiografia del torace o l'ecocardiografia dei pazienti a rischio di scompenso cardiaco consentono un'idratazione aggressiva con rischi minimi¹. Sebbene con un'idratazione

molto aggressiva possano verificarsi versamenti pleurici, il rapporto rischio-beneficio favorisce l'idratazione continua nella maggior parte dei casi, poiché l'eliminazione ritardata del MTX nella maggior parte dei pazienti porta disfunzione renale¹. In casi gravi possono trovare indicazione anche tecniche extracorporee per rimuovere il MTX in eccesso¹⁴, quali: l'emodialisi ad alto flusso e la dialisi peritoneale, sebbene con poche evidenze di efficacia¹⁵. Ovviamente, nel percorso decisionale devono essere prese in considerazione anche le potenziali complicanze della dialisi, specialmente nei pazienti in condizioni critiche che sono a maggior rischio di anomalie elettrolitiche, sanguinamento nei siti del catetere e arresto cardiaco¹. In tutti i casi devono essere somministrate dosi elevate di calcio levofolinato fino alla completa eliminazione del MTX¹⁶. La scissione enzimatica di MTX usando glucarpidasi è stata descritta per la prima volta nel 1972¹⁷. La glucarpidasi è stata approvata dalla Food and Drug Administration statunitense nel 2012 per i pazienti con eliminazione ritardata del metotrexato, insufficienza renale e concentrazioni plasmatiche di metotrexato $> 1 \mu\text{mol/l}$ ¹⁸. La glucarpidasi scinde il MTX in DAMPA e glutammato, due metaboliti non tossici, e fornisce quindi un metodo enzimatico per rimuovere rapidamente il MTX nei pazienti con disfunzione renale. Una singola dose di glucarpidasi (50 U / kg EV in 5 minuti) riduce le concentrazioni plasmatiche di metotrexato del 97% o più entro 15 minuti¹⁸. Tuttavia, nonostante la diminuzione dell'entità e della durata dell'esposizione sistemica al MTX dopo la somministrazione di glucarpidasi, essa non ha alcun effetto sulle concentrazioni intracellulari di MTX^{6,19}. È importante quindi, proprio come con la dialisi, la somministrazione concomitante di calcio levofolinato ad alte dosi, necessario per proteggere le cellule dalle concentrazioni tossiche di MTX, fino a quando la funzione renale non si sia ripresa a sufficienza per eliminare ogni residuo di metotrexato¹. L'idratazione e l'alcalinizzazione delle urine sono consigliate anche nei pazienti che richiedono glucarpidasi¹⁸. In caso di somministrazione di MTX in un tempo minore o uguale a 6 ore, una concentrazione di MTX plasmatica $> 1500 \mu\text{mol/l}$ alla fine dell'infusione richiede un monitoraggio aggiuntivo di ulteriori 24 ore. Può essere indicata la somministrazione di glucarpidasi se la concentrazione a 24 ore della metotressatemia è superiore a $50 \mu\text{mol/l}$, la concentrazione a 36 ore è superiore a $30 \mu\text{mol/l}$, la concentrazione a 42 ore è superiore a $10 \mu\text{mol/l}$, oppure la concentrazione a 48 ore è superiore a $5 \mu\text{mol/l}$ e la creatinina sierica è elevata rispetto alla misurazione basale (indicativa di nefrotossicità indotta da HDMTX)²⁰.

Presentazione del caso clinico

La ricerca sopra descritta è stata necessaria ad imposta-

re il percorso assistenziale e gli interventi clinici effettuati su un paziente uomo di 48 anni colpito da tossicità renale conseguente a trattamento citotossico con methotrexate. Tale percorso assistenziale è stato intrapreso all'interno del reparto di ematologia dell'Istituto Clinico Humanitas. La storia clinica del nostro paziente inizia a Dicembre 2019 quando, in seguito alla comparsa di un corredo sintomatologico caratterizzato da sciatalgia, astenia e sudorazione notturna saltuaria, esegue una serie di accertamenti diagnostici (Risonanza magnetica lombo-sacrale ed agobiopsia ossea a livello di L1) che portano alla diagnosi di Linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B (DLBCL). Il trattamento scelto comprende somministrazione di chemioterapia secondo schema EPOCH (Doxorubicina, Etoposide, Vincristina, Ciclofosfamide) e methotrexate ad alte dosi (HDMTX). In anamnesi patologica remota paziente iperteso. Il paziente entra in reparto di ematologia il giorno 11 Aprile 2020 per poter proseguire la somministrazione di chemioterapia con MTX; viene attivata idratazione di 2000 ml con all'interno bicarbonato nelle 24 ore precedenti l'inizio della terapia citotossica. Il giorno 12 Aprile nella mattina comincia iperidratazione ed infusione di MTX (7g in totale), all'attivazione dell'infusione il pH urinario risultava essere pari ad 8. Al termine della somministrazione si hanno subito i primi effetti di nefrotossicità, con netto aumento ponderale (+3,5 Kg rispetto la mattina) e contrazione della diuresi; il bilancio idrico risulta positivo di 2400 ml nel pomeriggio e 1400 ml nella sera e in conseguenza di ciò sono state somministrate in tre momenti diversi tre fiale di diuretico (furosemide 20mg). La giornata successiva (13 Aprile 2020) vede il pH a un valore oscillante tra i 6,5 e 7 nonostante la somministrazione di 3 fiale di bicarbonato da 100ml (100 mEq) per via endovenosa. Contemporaneamente la diuresi rimane contratta ed agli esami ematici si osserva un aumento vertiginoso della creatinina da 0,87 mg/dl a 4,50 mg/dl. Viene impostata, dopo un consulto nefrologico, una terapia diuretica con furosemide 250 mg nelle 24 h, integrata da una somministrazione di furosemide 100 mg in 30 minuti per due volte al giorno insieme a mannitolo 18% in 250 ml. Viene deciso anche di aumentare la terapia con calcio levofolinato da 25 mg 4 volte al giorno a 200 mg per 8 volte al giorno. A fine giornata si registra un aumento ponderale di 8 Kg rispetto l'ingresso. Nella giornata seguente (14 Aprile 2020), successivamente all'esecuzione di un prelievo ematico per il dosaggio di methotrexate (metotressatemia) nel sangue che risulta essere $46 \mu\text{mol/l}$, si decide di somministrare 3 fiale di glucarpidasi da 1000 Unità/fiala. Si decide anche di attivare una infusione continua di bicarbonato (200mEq nelle 24 ore) (agli esami ematici si nota un ulteriore aumento della creatinina a 5,46 mg/dl). In giornata il pH si è mantenuto oscillante tra i 6,5 e gli 8, e il peso raggiunge un

valore superiore di 10 Kg rispetto l'ingresso del paziente in reparto. Il giorno seguente (15 Aprile 2020) si decide di impostare una restrizione idrica, in quanto dopo l'esecuzione di una TAC torace si riscontra un versamento pleurico bilaterale. Dopo la somministrazione di glucarpidasi si registra una diminuzione della metotressatemia a 22 $\mu\text{mol/l}$. Alla fine della giornata si registra un aumento ponderale del paziente di 12 Kg rispetto l'ingresso e un pH urinario con valori variabili tra i 7 e i 7,5. Il giorno 16 Aprile 2020 viene posizionato un catetere venoso centrale giugulare e si decide di far cominciare al paziente la dialisi. Alla fine della giornata il paziente ha un aumento ponderale complessivo di 10,5 Kg rispetto l'ingresso in reparto. Nei giorni successivi si decide di aumentare la terapia con calcio levofolinato per un totale di 8000 mg in somministrazione continua nelle 24 ore, e di proseguire contemporaneamente le sedute dialitiche. Il giorno 20 Aprile si registra un'importante diminuzione della metotressatemia a 3,40 $\mu\text{mol/l}$. Nei giorni successivi si notano miglioramenti sia soggettivi del paziente e sia negli esami ematici, con una diminuzione progressiva della creatinina da un picco massimo di 9,87 mg/dl fino ad un valore di 5,42 mg/dl, con contemporanea diminuzione del peso accumulato nei primi giorni del trattamento con MTX fino ad arrivare alla dimissione che è avvenuta il giorno 4 Maggio 2020.

DISCUSSIONE

Discussione dei risultati

Il methotrexate ad alte dosi (HDMTX) può essere somministrato in modo sicuro a pazienti con funzionalità renale normale in associazione ad iperidratazione, alcalinizzazione delle urine e somministrazione di calcio levofolinato. Una gestione efficace della nefrotossicità indotta da MTX richiede il riconoscimento tempestivo dell'eliminazione ritardata del farmaco e dell'insufficienza renale, in particolare, l'aumento della concentrazione sierica di creatinina o la riduzione della diuresi dopo la somministrazione di MTX indicano un'emergenza medica. Una

maggiore idratazione, calcio levofolinato ad alte dosi e glucarpidasi (quando necessario) riducono efficacemente le concentrazioni sieriche di MTX e proteggono le cellule dal farmaco, è importante però che questi interventi vengano attuati il prima possibile per prevenire ulteriore tossicità e consentire ai pazienti di riprendere la terapia dopo la normalizzazione della funzione renale.

Conclusioni

Il presente lavoro ha avuto l'obiettivo di descrivere il processo decisionale affrontato e l'applicazione dei risultati su un paziente uomo di 48 anni colpito da tossicità renale conseguente a trattamento citotossico con methotrexate. In un primo momento è stata realizzata una revisione della letteratura e successivamente è stato possibile applicare i migliori interventi clinici possibili sul paziente. Analizzando questo caso clinico si possono notare importanti particolarità riguardo la tossicità renale acuta correlata alla somministrazione di methotrexate. Appena dopo il termine della somministrazione del farmaco si è notato un netto aumento ponderale del paziente e contemporaneamente un'importante contrazione della diuresi. Agli esami ematici la creatinina era aumentata da 0,87 mg/dl a 4,50 mg/dl e la metotressatemia aveva un valore di 46 $\mu\text{mol/l}$. La somministrazione della terapia scelta (glucarpidasi e calcio levofolinato) in associazione a dialisi ha permesso al paziente di avere miglioramenti clinici importanti, tra questi si è notata la notevole diminuzione della metotressatemia a 3,40 $\mu\text{mol/l}$, la diminuzione della creatinina da un picco massimo di 9,87 mg/dl fino ad un valore di 5,42 mg/dl, tutto questo, unito ad un miglioramento delle condizioni generali del malato, ha permesso il recupero della migliore condizione di salute possibile per il paziente. Da un punto di vista infermieristico si è potuto notare quanto risulti importante il monitoraggio del pH urinario, del peso e la valutazione della diuresi, in quanto un riconoscimento precoce dei sintomi della nefrotossicità permette un tempestivo intervento clinico, riducendo in maniera importante la possibilità di danno irreversibile dei tubuli renali.

BIBLIOGRAFIA

1. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016; 21(12):1471-1482.
2. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *The Oncologist*. 2006; 11:694-703.
3. Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, et al. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med*. 1977; 297:630-634.
4. Mitchell MS, Wawro NW, DeConti RC, et al. Effectiveness of high-dose infusions of methotrexate followed by leucovorin in carcinoma of the head and neck. *Cancer Res*. 1968; 28:1088-1094.
5. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998; 16:859-863.
6. Widemann BC, Balis FM, Kim A, et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: Clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol*. 2010; 28:3979-3986.
7. Jacobs SA, Stoller RG, Chabner BA et al. 7-Hydroxymethotrexate as a urinary metabolite in human subjects and rhesus monkeys receiving high dose methotrexate. *J Clin Invest* 1976; 57:534-538.
8. Lankelma J, van der Klein E, Ramaekers F. The role of 7-hydroxymethotrexate during methotrexate anti-cancer therapy. *Cancer Lett* 1980; 9:133-142.
9. Smeland E, Fuskevåg OM, Nymann K et al. High-dose 7-hydroxymethotrexate: acute toxicity and lethality in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37:415-422.
10. Messmann R, Allegra C. Anti folates. In Chabner B, Longo D, eds. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:139-184.
11. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: Clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol*. 2010; 30:570-581.
12. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol*. 1994; 12:1667-1672.
13. Ackland SP, Schilsky RL. High-dose methotrexate: A critical reappraisal. *J Clin Oncol*. 1987; 5:2017-2031.
14. Maia MB, Saivin S, Chatelut E, et al. In vitro and in vivo protein binding of methotrexate assessed by microdialysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996; 34:335-341.
15. Wall SM, Johansen MJ, Molony DA, et al. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28:846-854.
16. Relling MV, Stapleton FB, Ochs J, et al. Removal of methotrexate, leucovorin, and their metabolites by combined hemodialysis and hemoperfusion. *Cancer*. 1988; 62:884-888.
17. Chabner BA, Johns DG, Bertino JR. Enzymatic cleavage of methotrexate provides a method for prevention of drug toxicity. *Nature*. 1972; 239:395-397.
18. Widemann BC, Schwartz S, Jayaprakash N, et al. Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase g2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy. *Pharmacotherapy*. 2014; 34:427-439.
19. Meyers PA, Flombaum C. High-dose methotrexate-induced renal dysfunction: is glucarpidase necessary for rescue? *J Clin Oncol*. 2011; 29: e180-e180.
20. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, 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
21. Flombaum CD, Liu D, Yan SQ, Chan A, Mathew S, Meyers PA et al. Management of Patients with Acute Methotrexate Nephrotoxicity with High-Dose Leucovorin. *Pharmacotherapy*. 2018;38(7):714-724.
22. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH et al. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. 2022. 23;14(9): e29518
23. Kawaguchi S, Fujiwara SI, Murahashi R, Nakashima H, Matsuoka S, Ikeda T et al. Risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *Int J Hematol*. 2021;114(1):79-84