

MTX = Methotrexaat

HD-MTX = High dose methotrexaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Cudmore J. Can Fam Physician 2014;60:53-6.	methotrexaat + cotrimoxazol	pancytopenie (WBC $1.3 \times 10^9/l$; Hb-gehalte 71 g/l; trombocyten $115 \times 10^9/l$), pijnlijke stomatitis, serum creatinine 184 $\mu\text{mol/l}$, enkele weken na start cotrimoxazol-profylaxe bij vrouw (68) op MTX i.m. 25 mg/week (al 13 jaar) met <u>ziekte van Crohn</u> . Recent was oraal prednison gestart, alsmede cotrimoxazol (160/800 mg TMP/SMX 3x/week) als P jirovecipneumonia profylaxe. MTX en cotrimoxazol gestaakt, behandeld met iv rehydratie, folinezuur nystatine en morfine. Snel herstel bloedbeeld, 5 dagen na start folinezuur. Patiënt kreeg geen MTX meer, maar infliximab. Auteurs: de MTX werd i.m. toegediend door de arts, mogelijk is daardoor de interactie niet opgemerkt in de apotheek.	1D
Maricic M. Arthritis Rheum 1986;29:133-5.	methotrexaat + cotrimoxazol	mond ulcera, erythema en hematologische toxiciteit (bloedplaatjes $48 \times 10^9/l$, leukocyten $3.1 \times 10^9/l$ en hematocrit 27.1%) na toevoeging cotrimoxazol 960 mg 2dd bij vrouw (47) op MTX 12.5 mg/week wegens <u>reumatoïde artritis</u> . De cotrimoxazol gestopt na 7 dagen, hematologische toxiciteit begon na 11 dagen en maximaal na 13 dagen.	1D
Govert JA. Ann Intern Med 1992;117:877-8.	methotrexaat + cotrimoxazol * zou dan $0.02 \times 10^9/l$ leukocyten zijn	megaloblastische pancytopenie (leukocyten* $2.0 \times 10^6/l$, bloedplaatjes $5 \times 10^9/l$, Hb 72 g/l en hematocrit 0.21), hematuria, moeheid, orthostatische duizeligheid en afname eetlust, 4 weken na start cotrimoxazol bij man (58) op MTX 7.5 mg/week wegens <u>reumatoïde artritis</u> . Hematologische parameters altijd normaal.	1E
Kobrinsky NL. Ann Intern Med 1981;94:780-1.	methotrexaat + cotrimoxazol * eerst 12 dagen oraal, laatste 4 dagen iv	pancytopenie (leukocyten $1.7 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $<20 \times 10^9/l$ en Hb 7 g/dl, waarden afgeleid uit fig. 1) 16 dagen na start cotrimoxazol* (120 mg/kg/dag) bij vrouw (ALL, 22) op MTX 10 mg/m ² /week wegens profylaxe graft vs host na <u>beenmergtransplantatie</u> . Herstel na ondersteunende therapie (folinezuur). Geen klachten bij eerdere profylaxe met lage dosis cotrimoxazol (5 en 25 mg/kg/dag, oraal) bij pneumocytispneumonia; gestopt 6 dagen voor optreden infectie. Auteurs: mogelijk al folaatdeficiëntie door MTX gebruik.	1E
Chevrel G. Rheumatology (Oxford) 1999;38:475-6.	methotrexaat + cotrimoxazol	pancytopenie (leukocyten $0.9 \times 10^9/l$, neutrofielen $0.6 \times 10^9/l$, Hb 85 g/l en bloedplaatjes $38 \times 10^9/l$) 11 dagen na start cotrimoxazol (iv) vanwege pneumocystis carinii pneumonitis, bij man (63, <u>reumatoïde artritis</u>) op MTX 10 mg/week. MTX werd gestaakt vóór start cotrimoxazol.	1E

<p>Yang CH ea. Int J Dermatol 2000;39:621-3.</p>	<p>methotrexaat + cotrimoxazol</p>	<p>erythema begint 36 uur na 1^{ste} kuur HD-MTX, breidt zich uit tot toxische epidermale necrose-achtige lesions over 90% van het lichaam op dag 5, tevens mucositis, diarree, tremor, koorts. Op dag 10 agranulocytose en trombocytopenie (leukocyten $0.1 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $14 \times 10^9/l$ en Hb 56 g/l) Bij jongen (15, acute T-cel lymfoblastischeleukemie) op HD-MTX (5000 mg/m^2), 6-MP (50 mg) en trimethoprim-sulfamethoxazol (120, 600mg) 2dd om de dag. Patiënt op dag 16 na MTX toediening overleden. Opm: patiënt kreeg eerder al chemotherapie, oa laag en gemiddelde dosis MTX ($150 \text{ mg/m}^2 - 800 \text{ mg}$). Bij vierde kuur MTX (800 mg iv) kleine 'hemorrhagic bullae', deze verdwenen echter na een aantal dagen.</p>	<p>1F</p>
<p>Ferrazzini G ea. J Pediatr 1990;117:823-6.</p>	<p>methotrexaat + cotrimoxazol co-medicatie: 6- MP, vincristine, prednison</p>	<p>vrije fractie MTX: toename vrij-MTX van 38.3%(zonder) naar 52.2% (met), afname plasma en renale klaring, toename $t_{1/2}$ (niet significant), bij 9 kinderen met leukemie. Hiervan 5 op MTX 75 mg/m^2 (iv) en 4 op MTX 20 mg/m^2 (oraal), alsmede cotrimoxazol 2-3 mg/kg/dag gedurende 3 dagen.</p>	<p>3D</p>
<p>Jeurissen ME ea. Ann Intern Med 1989;111:261.</p>	<p>methotrexaat + trimethoprim methotrexaat + cotrimoxazol</p>	<p>- patiënt 1: beenmergsuppressie (leukocyten $1.9 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $15 \times 10^9/l$ en Hb 6.3 mmol/l), 1 week na start trimethoprim 300 mg/dag bij vrouw (81) op MTX 5 mg/week gedurende 6 weken wegens <u>reumatoïde artritis</u>. Na staken beide middelen bloedwaarden weer normaal. Patiënte overleden (ernstige bronchopneumonie). Patiënte had ook nierfunctiestoornis; creatinine 166 $\mu\text{mol/l}$. - patiënt 2: beenmergsuppressie (leukocyten $1.6 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $23 \times 10^9/l$ en Hb 5.6 mmol/l), enkele dagen na start cotrimoxazol bij vrouw (75) op MTX 5 mg/week wegens <u>reumatoïde artritis</u>. Herstel na staken beide middelen en leucovorin therapie. Patiënte had ook nierfunctiestoornis, creatinineklaring 40 ml/min.</p>	<p>1E 1E</p>
<p>Ng HWK ea. BMJ 1987;295:752-3.</p>	<p>methotrexaat + trimethoprim co-medicatie: naproxen</p>	<p>huidtoxiciteit (pijnlijke ulcers en bloedingen), neutropenie (leukocyten $0.9 \times 10^9/l$, neutrofielen $0.3 \times 10^9/l$, Hb 114 g/l, bloedplaatjes $200 \times 10^9/l$) bij vrouw (80) op maandelijks MTX injectie (15-25 mg, im) wegens <u>psoriasis</u>. Op dag 10 na start trimethoprim 200 mg 2dd, op dag 5 kreeg patiënt 6^{de} MTX injectie. 'Red cel folate level' 504 $\mu\text{g/l}$ (normaal 125-600 $\mu\text{g/l}$). Uiteindelijk herstel na 1 maand na ondersteunende therapie (oa folinezuur). Hematologische parameters na eerste 5 injecties normaal. Auteurs: co-medicatienaproxen kan bijgedragen hebben aan ontstaan MTX-toxiciteit. Bij de eerste 4 MTX injecties echter ook naproxen gebruikt en geen problemen ontstaan.</p>	<p>1E</p>
<p>Sosin M ea. BMJ 2003;326:266-7.</p>	<p>methotrexaat + trimethoprim</p>	<p>- casus 3: abdominale pijn en pancytopenie (Hb 78 g/l, leukocyten $0.5 \times 10^9/l$, neutrofielen $0.4 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $14 \times 10^9/l$), 1 week na toevoeging trimethoprim, bij vrouw (74) op MTX 5 mg/week wegens <u>reumatoïde artritis</u>. Bloedwaarden 3 weken eerder waren normaal. MTX gestaakt en GCS-F toegediend, bloedwaarden stijgen. Patiënt overleden tgv pneumonie.</p>	<p>1E</p>

Saravana S ea. Eur J Haematol 2003;71:315-6.	methotrexaat + trimethoprim	- patiënt 1: afname Hb naar 69 g/l, verhoogd bilirubine (41) na 5 doses trimethoprim 200 mg bij patiënte (48) op MTX 10 mg/week wegens <u>SLE</u> . Na stoppen trimethoprim, start folinezuur, prednisolon en bloedtransfusie nog steeds dalend Hb. Patiënt had metastaticcells in het beenmerg. - patiënt 3: koorts, Hb 129 g/l, leukocyten $0.5 \times 10^9/l$, ernstige neutropenie en bloedplaatjes $37 \times 10^9/l$, 2 dagen na start trimethoprim bij vrouw (58) op MTX 15 mg/week wegens <u>reumatoïde artritis</u> . Trimethoprim gestopt, ondanks ondersteunende therapie (G-CSF) geen verbetering bloedbeeld. Patiënt overleden na aantal dagen.	1D 1E-F
Steuer A ea. Br J Rheumatol 1998;37:105-6.	methotrexaat + trimethoprim	pancytopenie (Hb 61 g/l, leukocyten $0.2 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $10 \times 10^9/l$) 1 week na dosisverhoging trimethoprim van 100 naar 200 mg/dag, bij vrouw (81) op MTX 7.5 mg/week wegens <u>reumatoïde artritis</u> . Trimethoprim werd gegeven als profylaxe wegens catheter bij blaascarcinoom (gedurende 7 weken). De huisarts verhoogde de dosering na constatering urineweginfectie. Ondanks ondersteunende therapie bij opname is patiënt na 1 week overleden. Opmerking: voorafgaande aan de MTX therapie was de 'red cel folate level' 135 ng/ml (binnen normale range van 95-570), bij ontslag van patiënt met profylactisch trimethoprim was de 'red cel folate level' al gedaald naar 76 ng/ml. Additie van trimethoprim aan deze patiënt met bestaande folaatdepletie, heeft naar alle waarschijnlijkheid bijgedragen aan de fatale pancytopenie. Daarnaast zorgt afname nierfunctie bij ouderen ook voor een verhoogde kans op MTX-toxiciteit.	1F

Overig	Stof	Effect
Watts CS. J PediatrHematolOncol 2016;38:449-52. doi: 10.1097/MPH.0000000000000606. TMP/SMX = Trimethoprim/sulfamethoxazol	methotrexaat + cotrimoxazol	- HD-MTX 'laag': geen verschil in CI of in 42h MTX-spiegel bij 176 patiënten (555 kuren) bij gebruik cotrimoxazol - HD-MTX standard/high: iets hogere CI (95.5 vs 91.2 ml/min/m ²) bij gebruik cotrimoxazol, geen verschil in 42h MTX-spiegel bij 248 patients (830 kuren) - geen verschil in aantal neutrofielen bij gebruik cotrimoxazol tijdens HD-MTX Regime: 424 patiënten krijgen HD-MTX, 783 kuren tegelijk met cotrimoxazol en 602 kuren niet-tegelijk met cotrimoxazol; HD-MTX 'laag' 2.5 g/m ² /24 h; HD-MTX standard/high ~5 g/m ² /24 h bij 1e kuur, daarna doseren op geleide van spiegel, streefwaarde 65 µM; cotrimoxazol 75 mg/m ² 2dd op maandag, dinsdag, woensdag tijdens alle kuren. Start HD-MTX op maandag of dinsdag is 'tegelijk met' cotrimoxazol. Start HD-MTX op donderdag of vrijdag is 'niet-tegelijk met' cotrimoxazol. Auteurs: geen bewijs gevonden voor interactie MTX met profylactisch cotrimoxazol. In ons kinderziekenhuis wordt profylactisch cotrimoxazol <u>tijdens</u> HD-MTX-kuur toegediend (2dd gedurende 3 opeenvolgende dagen, ongeacht MTX). Vele groepen adviseren cotrimoxazol niet te geven tijdens HD-MTX vanwege het mogelijke risico van vertraagde MTX klaring. Geen significant effect op myelosuppressie van cotrimoxazol bij low-dose methotrexate (40 mg/m ² /week) bij continueren behandeling bij 230 pediatrische patiënten uit een eerdere studie (NCT00137111).

Tamaki H. Arthritis Rheumatol 2017; 69 (suppl 10). http://acrabstracts.org/abstract/safety-of-methotrexate-and-low-dose-trimethoprim-sulfamethoxazole-in-patients-with-anca-associated-vasculitis/ .	methotrexaat + cotrimoxazol	retrospectief (2002-2017), patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis: MTX only (n=33) vs MTX + LDTS* (n=97); overall bijwerkingen vergelijkbaar in de 2 groepen, geen verschil in optreden leukopenie, transaminitis, infectie; * LowDoseTrimethoprimSulfamethoxazol = 160-800 mg 3x/week of 80-400 mg/dag als PCP-profylaxe → GIC: combinatie waarschijnlijk langdurig gebruikt, maar dat wordt niet expliciet vermeld.
Davis SA. South Med J 2014;107:292-3. doi: 10.1097/SMJ.0000000000000098.	methotrexaat + cotrimoxazol	analyse naar frequentie van voorschrijven combinatie in outpatient practice in USA; gebruik gemaakt van de National Ambulatory Medical Care Survey, periode 1993-2010. Bij 1% van alle MTX-bezoeken is tevens cotrimoxazol voorgeschreven, totaal bij 22.000 MTX-bezoeken per jaar. In de meeste gevallen door kinderartsen (21.5%), en door oncologen (14.3%) veelal bij acute lymfoblastische leukemie. Kennelijk wordt de combinatie als standaard beschouwd bij acute lymfoblastische leukemie die wordt behandeld met MTX, cotrimoxazol dient dan als profylaxe van Pneumocystis-pneumonie.
Levinsen M. Eur J Haematol 2012;88:78-86. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01695.x.	methotrexaat + cotrimoxazol	studieonder kinderen met ALL in de Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO); behandeling ALL volgens NOPHO ALL92 protocol. - PCP bij 10 van 287 kinderen zonder cotrimoxazol profylaxe; - PCP bij 0 van 120 kinderen met cotrimoxazol profylaxe; Conclusie: cotrimoxazol profylaxe geven tijdens onderhoudsbehandeling, bij voorkeur 2-3x per week en dan 2 giften/dag (alhoewel 1 gift/dag ook veilig lijkt).
HOVON 100 ALL/EORTC 06083 (versie 04: march 27, 2014): prospective randomized trial.	methotrexaat + cotrimoxazol	noemt bij supportive care oa: 'Pneumocystis carinii prophylaxis by cotrimoxazole according to local rules (e.g. 960 mg 3 times weekly or 480 mg daily) during entire treatment protocol.'
VU medisch centrum HOVON 100 Onderhoudsbehandeling ALL	methotrexaat + cotrimoxazol	noemt bij infectieprofylaxe oa 'co-trimoxazol 480 mg 1 dd 1 per os (gedurende gehele behandeling)'

Opmerkingen

GIC 28-3-24: in Advies duidelijker onderscheid gemaakt tussen high- en low dose MTX; bij high dose monitort men MTX-spiegels, bij low dose niet. En 'alternatief voor profylaxe van Pneumocystis-pneumonie' verhuisd uit Advies naar Achtergrondtekst en daarbij ook atovaquon als optie genoemd.

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 30-9-20: in advies + monitor MTX-spiegels; niet relevant bij intrathecaal ; 'Na intrathecale toediening vindt weliswaar aanzienlijke absorptie vanuit de liquor in het bloed plaats, echter uitgaande van 100% absorptie vanuit liquor, betreft het laag gedoseerd MTX in een dosering van 'maar' 15 mg, vaak 1x/3 weken.'

WFG 26-6-2018: in advies vermelden dat profylaxe met laag gedoseerd cotrimoxazol noodzakelijk kan zijn in speciale gevallen, zoals bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis (Tamaki 2017). Voorwaarde is dat de combinatie op voorschrift van een en dezelfde voorschrijver is. In dit geval monitor de (neven)effecten van MTX (bloedbeeld (leukocyten, trombocyten), ASAT, ALAT) extra, alsmede de nierfunctie.

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 18-1-2017: advies zo laten, 'bij ALL conform protocol' (ondanks info uit Watts 2016 dat bij ALL cotrimoxazol kan worden gegeven tijdens de kuur).

Idem 14-1-2015: toevoegen bij advies: 'Bij high dose MTX bij behandeling van acute lymfoblastische leukemie (ALL) is laaggedoseerde profylaxe met cotrimoxazol geaccepteerd (conform protocollen).' Staat in protocol HOVON 100. Ziekenhuizen gebruiken dit protocol. De profylaxe verschilt verder per regio (dosering, schema), daarom geen details noemen in het advies.

Idem 17-1-2007: bij advies geen onderscheid maken naar indicatie reuma/oncologie; het advies is zo wie zo NIET combineren. Cotrimoxazol wordt ook wel als PCP-profylaxe gebruikt, een alternatief is dan pentamidine-inhalatie.

→ Cotrimoxazol als profylaxe bij patiënt met reumatoïde artritis: kan dit?

Maartenskliniek Nijmegen en reumatoloog UMC Utrecht, juli 2010: wij vermijden dat zoveel mogelijk. Het artikel van Langford (Am J Med 2003;114:463-9) gaat om laaggedoseerde cotrimoxazol (800/160 mg 3x/week); en gaf men leukovorin 5-10 mg 24 uur na MTX! Dat zegt dus niets over de veel hogere/frequenter therapeutische doses cotrimoxazol, zoals bij pneumocystose.

Volgens het artikel van Hendriks (Reumatologen Vademecum 2008;11(nr1):1-3) dient co-trimoxazolprofylaxe niet standaard te worden voorgeschreven, en is profylaxe alleen geïndiceerd bij geselecteerde patiënten, vooral die met hoge doseringen corticosteroïden icm andere immunosuppressiva worden behandeld.

Stockley: the interactions are established. Noemt nog wat meer referenties, maar geen nieuwe sinds 2007.

Hansten: USUALLY AVOID!

SPC Emthrexate/methotrexaat: mogelijk toename plasmaspiegel ongebonden MTX door eitwitverdringing sulfonamiden. Zelden versterking beenmergsuppressie bij combinatie met trimethoprim/sulfamethoxazol, waarschijnlijk door een bijkomend foliumzuurantagonisme. Gelijktijdig gebruik ernstig ontraden.

SPC cotrimoxazol: de sulfonamide component kan MTX van de bindingsplaats aan plasma-eiwitten verdringen, waardoor de vrije methotrexaatfractie toeneemt.

SPC trimethoprim: overweeg foliumzuursuppletie bij gebruik foliumzuurantagonisten (zoals MTX).

Pubmed: geen aanvullende resultaten.

Risicofactoren	verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	30 september 2020