

Methotrexaat + NSAID's

acetylsalicylzuur, fenylbutazon

MFB 449A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Stewart CF. Arthritis Rheum 1991;34:1514-20. doi: 10.1002/art.1780341207	MTX + acetylsalicylzuur	15 patiënten (reumatoïde artritis) kregen MTX 10 mg iv op dag 0, vervolgens dag 1-7 acetylsalicylzuur 325 mg 3dd, op dag 8 nogmaals MTX. Met acetylsalicylzuur: - toename AUC MTX van 2.8 naar 3.6 µMxh/l - afname klaring MTX van 70.6 naar 59.2 ml/min/m ² en afname renale klaring ongebonden MTX van 74.4 naar 51.5 ml/min/m ² . Geen bijwerkingen.	3A
Furst DE. J Pharm Sci 1990;79:782-6. doi: 10.1002/jps.2600790907.	MTX + acetylsalicylzuur, sulindac	Op dag 14 1-malig MTX 10 mg/m ² i.v.: toename blootstelling aan 7-OH-MTX met 88% (A) resp. 37% (B); geen verschil in klaring MTX tussen groepen. Regime: 12 patiënten (reumatoïde artritis) ondergaan 3 behandelingen gedurende 16 dagen: acetylsalicylzuur 45-50 mg/kg/dag (A), sulindac 200 mg 2dd (B) of placebo. Eén patiënt had zeer lage klaring van MTX en kreeg geen NSAID. Indien men patiënt uit de analyse zou halen, gaven acetylsalicylzuur en sulindac wel een afname van de MTX klaring. Maar de patiënt is in de analyse gebleven.	3A

Overig	Stof	Effect
Dupuis LL. J Rheumatol 1990;17:1469-73.	MTX + ac.sal.zuur plus naproxen of indometacine	zie bij B indometacine zie bij C naproxen
SPC Emtrexate/ methotrexaat	MTX + NSAID's	NSAID's mogen niet toegediend worden voor of gelijktijdig met MTX hoge dosis (> 10 mg/week). Verhoogde spiegels van MTX, met de dood door ernstige gastro-intestinale toxiciteit tot gevolg. NSAIDs en salicylaten kunnen de tubulaire secretie van MTX verlagen, tevens kan aan plasma-eiwitten gebonden MTX door NSAID's verdrongen worden.
SPC acetylsalicylzuur	MTX + acetylsalicylzuur	methotrexaat toxiciteit kan versterkt worden.
SPC fenylbutazon	MTX + fenylbutazon	MTX niet genoemd.
Zuik M. Surg Forum 1975;26:567-9 niet in bezit GIC	MTX + acetylsalicylzuur	pancytopenie bij 6 van 7 patiënten (epidermoid-carcinoom), waarvan 2 letaal, op MTX 50 mg/dag (iv) gedurende 10 dagen en gebruik van acetylsalicylzuur. → Projectgroep: dit is een 'super'dosis MTX, logisch dat je toxiciteit ziet; niet onderbouwend.
Adams JD 1976. doi.org/10.1111/j.1440- 0960.1976.tb00587.x niet in bezit GIC	MTX + fenylbutazon	MTX toxiciteit en huidulceraties vlak na toediening fenylbutazon 200-600 mg/dag bij 2 patiënten op MTX wegens psoriasis; 1 patiënt overleden vanwege beenmergdepressie en sepsis. → Projectgroep: dit is een zeer hoge dosis fenylbutazon, zeer ongebruikelijk; niet onderbouwend.
Rooney TW. J Rheumatol 1993;20:1297- 302. niet in bezit GIC	MTX + acetylsalicylzuur	34 patiënten met reumatoïde artritis op MTX 5-10 mg/m ² per week, 12 op gelijktijdig acetylsalicylzuur en 22 patiënten een ander NSAID. Geen verschil in toxiciteit tussen beide groepen.

NCI-CTC	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
leukocyten	3x10 ⁹ /l	3-2x10 ⁹ /l	2-1x10 ⁹ /l	< 1x10 ⁹ /l	dood
neutrofielen/ granulocyten	>1.5x10 ⁹ /l	1.5-1x10 ⁹ /l	1-0.5x10 ⁹ /l	< 0.5x10 ⁹ /l	Dood
trombocyten	> 75x10 ⁹ /l	75-50x10 ⁹ /l	50-25x10 ⁹ /l	< 25x10 ⁹ /l	Dood
hemoglobine	< LLN - 100 g/l < LLN - 6.2 mol/l	100-80 g/l 6.2-4.9 mmol/l	80-65 g/l 4.9-4 mmol/l	< 65 g/l < 4.0 mmol/l	Dood

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 30-9-20: niet relevant bij intrathecaal MTX; '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.'

Stockley: 'Increased MTX toxicity, sometimes life-threatening has been seen in few patients concurrently treated with some NSAIDs whereas other patients have been treated uneventfully. The pharmacokinetics of MTX can also be changed. The development of toxicity may be dose related and the risk appears to be lowest in those taking low-dose MTX for psoriasis or rheumatoid arthritis with normal renal function.'

Pubmed: geen aanvullende resultaten.

Risicofactoren	verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	ja	30 september 2020

Methotrexaat + NSAID's diclofenac, ketoprofen, indometacine	B
-----------------------------------------------------------------------	----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Dupuis LL. J Rheumatol 1990;17:1469-73.	MTX + indometacine plus acetylsalicylzuur	studie 7 kinderen, MTX+NSAID vs MTX 7.5 mg/week. Hiervan kreeg 1 kind indometacine+acetylsalicylzuur: - kind '3': AUC MTX van 3.6 (met) naar 1.5 mol/l.h (zonder); t1/2 van 2.3 (met) naar 1.2 uur (zonder) Geen toxiciteit vóór of tijdens studie.	2A
Ellison NM. Cancer Treat Rep 1985;69:342-3.	MTX + indometacine	- patiënt 1: mucositis, misselijkheid, braken, diarree, toename creatinine van 1.1 naar 9.7 mg/dl, 1 week na toediening MTX (200 mg/m ²) en 5-FU aan man (56) op indometacine (25 mg 3dd) wegens levermetastasen. Patient overleden binnen 72 uur. - patiënt 2: mucositis, koorts, verwardheid, hypotensie, misselijkheid en braken, toename creatinine van 1.0 naar 4.3 mg/dl, 10 dagen na toediening MTX (200 mg/m ²) en 5-FU aan een man (72) op indometacine (25 mg 4dd) wegens adenocarcinoom. Auteurs speculeren: normaal wordt regime van sequentieel MTX en 5-FU goed verdragen; mogelijk heeft indometacine bijgedragen aan toxiciteit door inductie acuut nierfalen, en was verminderde nierfunctie al aanwezig ten tijde van toediening MTX. → GIC: moeilijk te zeggen of het hier om interactie MTX+indometacine gaat, want patiënten kregen ook 5-FU.	1D
Maiche AG. Lancet 1986;1:1390. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91706-x.	MTX + indometacine	acuut nierfalen, mucositis, verwardheid, misselijkheid, braken, verhoogde MTX-spiegel (35.5 μmol/l op dag 2) na toediening MTX 5 g iv aan vrouw (65) met non-Hodgkinlymfoom op indometacine (30 mg 3dd). Na intensieve diurese, folinezuur en staken indometacine daalde MTX-spiegel (0.07 μmol/l op dag 4).	1D
Thyss A. Lancet 1986;1:256-8. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90786-5.	ketoprofen	van 118 kuren met HD-MTX (800- 8300 mg/m ² , totaal 36 patiënten) waren er 4 met gelijktijdig ketoprofen: nierfalen, beenmergplasie en stomatitis bij 4 patiënten waarbij ketoprofen was gestart 1-15 dagen vóór start HD-MTX; 3 patiënten overleden. Opmerking: 1 patiënt gebruikte diclofenac, maar geen resultaten bekend over nierfunctie en bloedbeeld.	1D

Overig	Stof	Effect
Gabrielli A. BMJ 1987;291:776.	MTX + indometacine, diclofenac	verward en koorts, 8 uur na toevoeging MTX (10 mg iv) aan diclofenac en indometacine bij vrouw (71) met reumatoïde artritis. Coma in de dagen daarop; op dag 12 diarree, leukopenie (1.8x10 ⁹ /l) en anemie (Hb 88 g/l); dag 15 afname Hb naar 67 g/l, leukocyten 0.4x10 ⁹ /l, bloedplaatjes 30x10 ⁹ /l en creatinine 203 μmol/l. Patiënt overleden op dag 15. → Projectgroep: veel confounders, oa tijdsrelatie klopt niet (8 uur na 1x MTX ga je niet de mist in), klinisch beeld klopt niet (verward en koorts is bijwerking indometacine), men geeft geen verklaring hiervoor; zou sepsis kunnen zijn; er is ook nierinsufficiëntie. Met deze ref. kun je de interactie niet bevestigen maar ook niet uitsluiten.
SPC Emtrexate/ methotrexaat	MTX + NSAID's	NSAID's mogen niet toegediend worden voor of gelijktijdig met MTX hoge dosis (> 10 mg/week). Verhoogde spiegels van MTX, met de dood door ernstige gastro-intestinale toxiciteit tot gevolg. NSAIDs en salicylaten kunnen de tubulaire secretie van MTX verlagen, tevens kan aan plasma-eiwitten gebonden MTX door NSAID's verdrongen worden.
SPC diclofenac, ketoprofen, indometacine	MTX + diclofenac, ketoprofen, indometacine	methotrexaat toxiciteit kan versterkt worden.

Mayall B. Med J Aust 1991;155:480-4.	MTX + diclofenac	casus 3: ulcera (voeten, mond en lippen), blauwe plekken, hematologische toxiciteit bij patiënt (69) op MTX 7.5 mg/week, diclofenac, acetylsalicylzuur wegens reumatoïde artritis. → GIC: lastig om te achterhalen of het om een interactie gaat; geen tijdsrelatie aangegeven.
-----------------------------------------	------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Opmerkingen

Pubmed: geen aanvullende resultaten.

Risicofactoren	verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	als A		

Methotrexaat + NSAID's flurbiprofen, ibuprofen, naproxen	C
--------------------------------------------------------------------	---

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Dupuis LL. J Rheumatol 1990;17:1469-73.	MTX + naproxen plus indometacine	studie 7 kinderen, MTX+NSAID vs MTX 7.5 mg/week. Hiervan kregen 2 kinderen naproxen+indometacine: - kind '5': AUC MTX van 1.0 (met) naar 1.4 mol/l.h (zonder); t1/2 van 1.0 (met) naar 1.3 uur (zonder) - kind '7': AUC MTX van 2.4 (met) naar 1.4 mol/l.h (zonder); t1/2 van 1.6 (met) naar 1.1 uur (zonder) Eén kind kreeg naproxen+acetylsalicylzuur: - kind '1': AUC MTX van 3.3 (met) naar 2.7 mol/l.h (zonder); t1/2 van 2.0 (met) naar 1.1 uur (zonder) Geen toxiciteit vóór of tijdens studie.	2A
Frenia ML. Ann Pharmacother 1992;26:234-7. doi: 10.1177/106002809202600219	MTX + flurbiprofen	anemie, neutropenie, trombocytopenie (Hb 52 g/l, WBC 6.4x10 ⁹ /l, bloedplaatjes 11x10 ⁹ /l en rode bloedcellen 1.5x10 ¹² /l), diarree, bloedbraken en misselijkheid bij vrouw (74), 1-2 weken na toevoeging flurbiprofen 100 mg/dag aan MTX 2.5 mg 3x per week wegens reumatoïde artritis. Er is geen MTX-spiegel bepaald. Herstel na 12 dagen.	1E
Tracy TS. Eur J Clin Pharmacol 1992;42:121-5. doi: 10.1007/BF00278469.	MTX + ibuprofen, naproxen	9 patiënten (reumatoïde artritis) kregen MTX 7.5-15 mg/week na 1 week voorbehandeling met ibuprofen 40 mg/kg/dag óf naproxen 10 mg/kg/dag óf choline-Mgtrisalicylaat 2.25-4.5 g/dag. - afname renale klaring MTX van 117 naar 70 ml/min (ibuprofen) en 84 ml/min (trisalicylaat) en 96 ml/min (naproxen, niet significant) - afname totale klaring MTX van 168 naar 101 ml/min (ibuprofen), 128 ml/min (trisalicylaat) en 131 ml/min (naproxen) - toename vrije fractie MTX van 0.43 naar 0.55 bij combinatie met trisalicylaat; niet significant voor ibu/naproxen.	3A
Carmichael AJ. Br J Dermatol 1990;122:291. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb08274.x.	MTX + ibuprofen	orale ulcera, bloedneus, pancytopenie (leukocyten 1.1x10 ⁹ /l, bloedplaatjes 48x10 ⁹ /l, Hb 7.2 g/dl) en P. carinii bij meisje (16) met psoriasis, 6 maanden na toevoeging MTX 10 mg/week aan ibuprofen 600 mg 2dd.	1D
Wallace CA. J Rheumatol 1993;20:1764-8.	MTX + naproxen	studie 9 kinderen, MTX+naproxen vs alleen MTX of alleen naproxen. Effect op MTX: geen statistisch verschil voor AUC, klaring en t1/2, wel voor verdelingsvolume. Toename klaring MTX >30% bij 4 van 9, maar dit resulteerde slechts bij 2 in een afname AUC van >30%. Effect op naproxen: bij 4 van 9 wijziging klaring >30% (zowel toe- als afname); bij 5 van 9 wijziging AUC naproxen (zowel toe- als afname). Opmerking: 6 kinderen hadden ook verandering van klaring van naproxen, zowel toe als afname.	1A

Overig	Stof	Effect
Singh RR. Lancet 1986;1:1390. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91707-1.	MTX + naproxen	pancytopenie, hyperbilirubinemie, diarree, koorts, misselijkheid, braken en ulcera bij vrouw op MTX (2,5 mg 3x per week, iv) en naproxen. Patient overleden. → GIC: patiënt had 'by mistake' 27.5 mg MTX in die week ingenomen. Moeilijk te zeggen of het om interactie gaat of om overdosis.
SPC Emtrexate/ methotrexaat	MTX + NSAID's	NSAID's mogen niet toegediend worden voor of gelijktijdig met MTX hoge dosis (> 10 mg/week). Verhoogde spiegels van MTX, met de dood door ernstige gastro-intestinale toxiciteit tot gevolg. NSAIDs en salicylaten kunnen de tubulaire secretie van MTX verlagen, tevens kan aan plasma-eiwitten gebonden MTX door NSAID's verdrongen worden.

SPC ibuprofen, naproxen	MTX + ibuprofen, naproxen	methotrexaat toxiciteit kan versterkt worden.
-------------------------	---------------------------	-----------------------------------------------

Opmerkingen

Stockley: noemt nog meer referenties, die zijn echter niet in bezit GIC.

Pubmed: geen aanvullende resultaten.

Risicofactoren	verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	als A		

Methotrexaat + NSAID's coxibs	D
-----------------------------------------	----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Productinformatie Arcoxia UK 2005 (uit Stockley)	MTX + etoricoxib	twee studies naar het effect etoricoxib (60, 90 of 120 mg, 1dd gedurende 7 dagen) bij patiënten op MTX 7.5-20 mg/week wegens reumatoïde artritis. - toename spiegel MTX met 28% en afname klaring MTX met 13% in 1 studie met 120 mg etoricoxib (2de studie met etoricoxib liet geen veranderingen zien bij 120 mg) Etoricoxib 60 en 90 mg geen invloed op kinetiek MTX.	2D

Overig	Stof	Effect
Karim A. J Rheumatol 1999;26:2539-43.	MTX + celecoxib	cross-over studie bij 14 patiënten (reumatoïde artritis): op dag 0, 7 en 14 MTX 5-20 mg en op dag 1-7 of 8-14 celecoxib 200 mg 2dd of placebo. Geen significante wijziging in renale klaring (7.98 naar 7.94 l/h), AUC (85.6 naar 92.4 ng.h/ml) en Cmax (24.9 naar 26.01 ng/ml) van MTX. Geen bijwerkingen. Auteurs speculeren: deze resultaten sluiten niet uit dat bij hogere doses MTX wel een interactie optreedt.
SPC Celebrex	MTX + celecoxib	geen klinische relevante invloed op kinetiek van MTX bij patiënten met reumatoïde artritis. Bij combinatie moet controle op methotrexaat gerelateerde toxiciteit worden overwogen.
SPC Arcoxia	MTX + etoricoxib	controle van MTX gerelateerde toxiciteit wordt aanbevolen.
SPC Dynastat (= parecoxib met als actief bestandsdeel valdecoxib)	MTX + valdecoxib	interactiestudie bij patiënten op MTX (im, wekelijks) wegens reumatoïde artritis had valdecoxib (40 mg 2dd) geen invloed op de plasmaconcentraties van MTX. Adequate controle van MTX gerelateerde toxiciteit wordt aanbevolen.

Opmerkingen

Stockley: 'some of the NSAID's have not been reported to interact (celecoxib), but the same general precautions indicated above should be followed with all NSAID's just to be on the safe side.'

SPC Emtrexate/methotrexaat: geen melding mogelijke interactie (alleen melding interactie met NSAID's).

Rofecoxib en Valdecoxib zijn beide uit de handel genomen sinds 2005.

Pubmed: geen aanvullende resultaten.

Risicofactoren	verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	als A		